

광학활성의약품 개발과정에서의 입체화학적 문제

최선옥[†] · 정성희 · 엄소영 · 정서정 · 김주일 · 정수연

국립독성연구원, 유효성연구부, 생물측정과
(2004년 11월 12일 접수 · 2004년 12월 27일 승인)

Stereochemical Issues in Chiral Drug Development

Sun Ok Choi[†], Sung Hee Jung, So Young Um, Seo Jeong Jung, Joo Il Kim and Soo Youn Chung

Division of Biopharmaceutics, Department of Pharmacology, National Institute of Toxicological Research,
Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

(Received November 12, 2004 · Accepted December 27, 2004)

ABSTRACT—Numerous drugs are chiral because they possess one or more chiral centers. Enantiomers may differ in their pharmacokinetic, pharmacological and toxicological properties. However, the significance of stereochemistry of drugs in their therapeutic uses has received relatively little attention until recently. The US FDA issued a guideline on stereoisomeric drugs in 1992, and the European agency describes tests for new drug substances which are optically active in an ICH(International Conference of Harmonization) guideline. According to the guidance, enantiomers may differ in their pharmacokinetic, pharmacological and toxicological properties. Therefore, in this paper, we examined the recently published Canadian guidance, stereochemical issues in chiral drug development, which will be references to make a guidance on stereochemical issues in chiral drug development in Korea.

Key words—Chiral, Enantiomer, Stereochemistry

구조식은 동일하지만 원자들의 공간상 배열의 차이 때문에 서로 겹쳐지지 않는 거울상 관계에 있는 두 이성질체를 거울상이성질체라 하며, 이 중 약효가 우수하고, 독성이 적은 한쪽 이성질체만을 의약품으로 개발한 경우 광학활성의약품(chiral drug)이라고 한다. 거울상이성질체는 물리적, 화학적 특성이 동일하나, 생체내에서의 약물동태, 약효, 독성 등이 다를 수 있다.¹⁻³⁾ 대표적인 예로서, 1960년대 수면제로 사용되었던 탈리도마이드(thalidomide) 중 R-이성질체는 약효를 나타낸 반면, S-이성질체는 기형아 출산의 원인이 되었다.⁴⁾ 이후 연구가 학문적으로 뿐만 아니라, 의약품 허가과정에서의 규제적인 측면에서 거울상이성질체에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 미국식품의약품안전청(FDA)에서도 의약품의 약효가 2차원적인 구조가 아니라 3차원적인 입체화학(stereochemistry)에 달려있다는 점을 인식하여, 1992년에 이미 「FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs」라는 제목으로 가이드언스를 제정하였고,⁵⁾ ICH 가이드라인에도 신물질과 신약개발시의 광학활성의약품에 관한 품질관리방안이 포함되어 있다.⁶⁾ 이에

우리나라에서도 의약품 허가시 거울상이성질체 관리를 위한 가이드언스 제정 필요성이 요구되는 바, 본 정보에서는 캐나다에서 2000년에 「Stereochemical Issues in Chiral Drug Development」라는 제목으로 발표된 가이드언스를 소개하고자 하며,⁷⁾ 이를 토대로 향후 우리 실정에 맞는 가이드라인 제정의 기초자료로 삼고자 한다.

본 문

1장. 도입

1.1. 목적

이 본문에서는 제약회사에서 신약신청(new drug submissions : NDS's)과 약식화된 신약신청(abbreviated new drug submissions : ANDS's) 자료 제출시 거울상이성질체 의약품인 경우 의약품 개발 과정에서 특별히 다루어야 할 부분에 대한 가이드언스를 제공하고자 한다. 이 가이드언스는 기존에 있던 「화학적 특성 및 제조 : 신약과 독성학적 평가」 가이드라인을 보완하기 위한 목적으로 제정되었다.

의약품부(Therapeutic Products Programme; 이하 TPP)에서는 이 가이드언스가 모든 경우에 적용되는 것이 아니고, 의

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : (02)380-1774-5, E-mail : sochoi@kfda.go.kr

약품 허가를 위해 제출된 의약품 특성에 따라 여러가지 면을 고려하여 적용 여부를 판단하도록 하고 있다.

1.2. 배경

광학활성의약품의 경우 기본적으로 과학적이고 규정적인 원칙은 근본적으로 비활성의약품과 다르지 않다는 점이 강조되어야 한다. 그러나, 의약품의 키랄성은 특별한 문제를 야기하는 경우가 있는 것이 알려져 있다. 거울상이성질체 선별 합성 및 거울상이성질체 분리방법이 진보되고, 거울상이성질체의 체내 동태의 차이에 대해 더욱 많이 알게 되면서, 광학활성의약품 개발시 규제적 측면에서 입체화학적 문제를 검토하게 되었다.

입체화학과 연관된 용어 전체는 부록 1에 정리되어 있다. 명명법과 관련해서 화학명은 IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry)와 CAS(Cheical Abstract Service) 법칙에 따라서 표시되어야 한다.

입체이성질체(stereoisomer)는 같은 순서로 결합된 같은 원자들로 구성되어 있지만 공간에서의 배열이 다른 화합물이다. 입체이성질체에는 시스-트랜스 이성질체를 포함한 부분입체이성질체(diastereomer)와 거울상이성질체(enantiomer)가 있다. 부분입체이성질체는 화학적 특성도 다르고, 때때로 약물학적으로 다른 화합물이므로, 일반적으로 비키랄성 분석방법으로도 분리될 수 있다. 따라서, 생체내에서 이성질체의 상호변환이 일어나거나, 혼합물이 우연히 일정량씩 구성된 경우가 아니라면, 부분입체이성질체는 혼합물로서보다 각각 분리해서 개발되어야 한다. 이런 종류의 입체이성질체는 이 가이던스에서 중점을 두는 부분이 아니다.

거울상이성질체는 거울상 이미지가 겹쳐지지 않는 입체이성질체이다. 거울상이성질체는 편광면을 다른 방향으로 회전시켜 키랄성 환경에서 다르게 행동한다는 점을 제외하고, 이 화학적 특성이 동일하다. 따라서, 거울상이성질체는 많은 생체내 거대분자를 포함한 다른 키랄화합물과 다른 비율로 반응한다.

동일량의 거울상이성질체 혼합물을 라세미체(racemate)라고 한다. 라세미체는 고체 라세미혼합물(conglomerate) 또는 진성 라세미화합물(true racemate)로서 존재할 수도 있다. 고체상태에서 라세미체의 용점, 용해도와 용융열과 같은 물리적 특성은 각각의 거울상이성질체와는 서로 다를 수 있다.

많은 의약품은 라세미체로 시판된다. 문헌에 따르면 거울상이성질체에 따라서 약물동태학, 약물동력학, 독성, 단백질 합 등이 근본적으로 다른 많은 사례가 보고되고 있다. 어떤 의약품의 경우는 어느 한 이성질체만이 약물학적 활성을 주로 나타낸다. 다른 이성질체는 활성이 약하거나 없을 수도

있고, 독성이 있거나 완전히 다른 약리학적 반응을 일으킬 수도 있다. 거울상이성질체간의 상호작용도 또한 보고되고 있다. 따라서, 거울상이성질체는 서로 별도의 성분으로 간주되어야 한다.

1.3. 범위

이 가이던스는 특히 거울상이성질체와 그 혼합물의 개발과 관련된 문제를 다루고 있다. 화학합성약품, 반합성약품 및 천연물에서 기원하였거나 발효 생산된 약물을 포함한 의약품에 적용되나 생물학적체제나 방사성체제에는 적용되지 않는다.

여러 개의 부제탄소를 가진 의약품 등은 과학적 고려사항과 기술적 한계성 때문에 가이던스에서 기술한 개념의 적용 대상에서 제외된다.

1.4. 서문

단일 거울상이성질체, 라세미체 또는 비라세미체(라세미체 이외의 거울상이성질체 혼합물) 중 어떤 형태로 의약품을 개발할 것인지는 제약회사에서 결정하되, 의약품의 품질, 안전성 및 유효성과 궁극적으로는 사용 목적에서의 이익-위해도 평가와 관련된 과학적인 자료에 근거해야 한다. 라세미체 개발이 정당화되는 경우는 다음과 같은 경우가 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다.

- 거울상이성질체가 시험관내에서 구조적으로 불안정하거나, 생체내에서 라세미체가 되는 경우
- 거울상이성질체가 유사한 약물동태학적, 약물동력학적, 독성학적 특성을 가지는 경우
- 정량적 또는 정성적으로 거울상이성질체를 분리하는 것이 기술적으로 불가능한 경우

비라세미체 개발이 정당화되는 경우는 거울상이성질체의 특정 비율이 치료학적 프로파일을 개선하는 경우 등이 포함된다.

광학활성의약품과 관련된 의약품 허가 신청시 요구자료는 다음 항에서 개략적으로 기술된다. 이러한 요구자료는 모든 경우에 해당되는 것이 아니고, 의약품의 특성에 따라서 다양할 수도 있다. 특정 의약품에 대하여 더욱 명확한 가이던스가 필요하다고 생각된다면, 미리 TPP와 문제사안을 논의하도록 하고 있다.

거울상(이성질) 선택적 시험은 의약품 개발의 초기단계에서 개발되고 검증되어야 하며, 거울상(이성질) 비선택적 시험이 거울상(이성질) 선택적 시험 결과와 동일한 결과를 나타내지 명확하게 입증되지 않는 한, 모든 관련 연구에서 선택적 시험법이 사용되어야 한다. 광학활성의약품에 대한 분

석방법 목록은 부록 2에 수록하고 있다.

2. 화학과 제조

TPP 가이드라인 중 [화학 및 제조 : 신약]에 따라 요구되는 자료요건은 광학활성의약품과 비-광학활성의약품에 모두 적용된다. 이 항에서는 광학활성의약품의 경우 추가적으로 요구되는 자료에 대해 기술하고 있다.

2.1. 단일 거울상이성질체

2.1.1. 의약품 원료

각각의 거울상이성질체를 얻기 위해서 사용된 제조방법의 전체적인 기술을 명시하여야 한다. 키랄성 출발 물질과 키랄성 시약의 광학 순도 및 확인을 명시하여야 한다. 부재탄소가 추가로 도입되는 중요 중간체에 대한 공정중 확인 및 순도 시험은 거울상(이성질) 선별적이어야 한다. 가능하다면 절대 배열(절대입체화학)이 구조 규명 연구의 일부로서 결정되도록 하고 있다.

원료 규격에는 확인과 순도에 대해 거울상(이성질) 선택적 시험이 포함되어야 한다. 비선광도 시험법이 양쪽 모두에 이용될 수 있으나, 거울상(이성질)체 순도시험은 다른 발리데이션된 거울상(이성질) 선별적 시험법에 따라 추가적으로 수행하도록 하고 있다. 표준품은 한 거울상이성질체와 그 거울상인 거울상체에 대해 모두 거울상(이성질)체 순도가 적합한 표준품이 각각 있어야 한다. 대상 성분의 거울상인 거울상체에 대한 한도 기준이 설정되어야 하며, 이 한도는 전임상과 임상시험에 사용된 배치에서 발견된 정도를 통해 정하도록 하고 있다. 산, 염기 등의 가혹 조건 및 장기보관조건에서 원료의 라세미화 안정성을 조사하도록 하고 있다.

부분입체 이성질체는 두 개 이상의 부재탄소를 포함하는 단일 거울상이성질체에 대한 의약품 원료 및 제품에 존재할 수 있는 불순물이다. 이러한 불순물은 거울상이성질체와 화학적 성질이 다르기 때문에 TPP 가이드라인 「화학 및 제조 : 신약」에 따라서 의약품 성분/제제의 불순물로서 평가하여 제한 관리하도록 하고 있다.

2.1.2. 의약품 제제

저장기간을 결정하기 위해서 수행된 안정성시험 수행 전과 수행 도중에 발리데이션된 거울상(이성질) 선별적 시험법을 사용하여 의약품 제제내 주성분의 거울상(이성질)체 순도가 조사되어야 한다. 일차적인 안정성시험 연구 결과만으로도 충분하다고 생각할 지도 모르지만, 이러한 연구 결과를 보증하기 위해서 거울상(이성질)체 순도 시험은 의약품 제품 규격에 포함하도록 하고 있다.

2.2. 라세미체

라세미체의 성질, 즉, 라세미화합물(진성 라세미체) 또는 단순한 라세미혼합물(고체 라세미체)을 포함한 이화학적 특성에 대해 조사하도록 하고 있다. 의약품 원료 개발 도중 원료의 정제 과정에서 라세미체가 저절로 분리되지 않음을 입증하기 위해 라세미체에 대한 확인시험을 수행하도록 하고 있다. 또한, 기술적으로 가능하다면, 각각의 거울상이성질체에 대한 기본적인 이화학적 정보가 제공되어야 한다. 전형적으로, 이러한 정보에는 용점, 비선광도, 결정형, 라세미화 안정성을 포함하여야 한다.

2.3 비라세미체

2.3.1. 의약품 원료

두 가지 다른 종류의 혼합물이 고려대상이다.

- 불완전하게 분리되거나 부분적인 거울상(이성체) 선택적 합성으로 인해 다양한 광학 활성을 나타내는 원료
- 특정 비율의 거울상이성질체 혼합물

거울상이성질체의 확인과 조성에 대한 거울상(이성질) 선택적 시험을 원료 규격에서 요구하도록 하고 있다. 비선광도 시험은 거울상이성질체의 확인을 위해서는 적합할 수도 있으나, 정량적 분석을 위해서는 보다 특이적이고 감도가 좋은 방법이 필요하다. 전임상과 임상시험에 사용된 배치의 조성에 근거한 각 성분별 한도를 정하도록 하고 있다. 각 성분별로 적당한 순도의 표준품이 준비되어 있어야 한다. 산, 염기 등과 같은 가혹조건과 실온에서 장기간 보관시 혼합물의 안정성에 대해 조사하도록 하고 있다.

2.3.2. 의약품 제제

의약품 제제의 규격에 혼합물의 조성에 대한 한도 시험이 필요하고, 장기안정성시험시 각 성분의 상대적 비율을 주기적으로 조사하도록 하고 있다.

3. 전임상시험과 임상시험

3.1. 단일 거울상이성질체

일반적으로 새로운 주성분에 대한 자료 제출시 필요한 서류 이외에 다음의 정보를 제출하도록 하고 있다.

- 거울상이성질체의 생체내 안전성을 입증하도록 하고 있다. 주성분의 거울상인 거울상체가 생체내에서 형성된다면 대사체로 간주하고 의약품 개발 과정에서 확인되어야 한다. 전임상연구 중 사용된 여러 종의 동물 및 1상 임상시험 중 사람에서의 거울상이성질체의 대사화

분포에 대해서 거울상(이성질) 선택적 시험법을 이용하여 연구하도록 하고 있다. 라세미화와 키랄 반전이 일어나지 않는다고 알려져 있는 경우 모든 연구과정에서 거울상(이성질) 선택적 시험이 필요하지 않을 수도 있다.

3.2. 라세미체

일반적으로 새로운 주성분에 대한 자료 제출시 필요한 서류 이외에 다음의 정보를 제출하도록 하고 있다.

a) 동물과 시험관내에서의 활성, 특이성, 최대효과 등과 관련하여 적절한 거울상이성질체별 일차적 및 이차적인 약물 동력학적 효과

b) 라세미체로 수행된 급성과 다회투여 독성시험 연구의 결과를 발리데이션하기 위하여 거울상(이성질) 선택적 시험법을 이용하여 수행된 동물과 사람에서의 약물동태학적 연구 결과. 약물동태학적 시험은 독성학적 연구와 동일한 용량, 투여경로 및 종에 대해 동물시험을 수행하고, 사람을 대상으로 제시된 치료용량에서, 필요한 경우 정상상태에서 수행하도록 하고 있다. 이후 수행하는 모든 시험 과정에서 발리데이션된 거울상(이성질) 선택적 시험법을 이용한다.

3.3. 라세미체에서 단일 거울상이성질체로의 전환

주성분이 시판되는 라세미체의 단일 이성질체인 경우 필요한 서류는 새로운 주성분에서 제출하는 자료와 동일하다. 그러나 적당한 가교시험 연구가 수행되었다면, 라세미체에 대해 이미 수행된 많은 연구를 선택된 거울상이성질체를 가지고 반복해서 연구할 필요는 없다. 가교연구의 목적은 라세미체로 수행된 연구와의 상관성을 검증하는 것이므로, 연구 특징은 경우에 따라서 다르게 결정되어야 한다. 가교연구의 예시는 다음과 같다.

a) 선정된 거울상이성질체와 라세미체의 급성독성, 약물동력학적 활성과 약물동태학적 특성의 비교

b) 전임상 독성 가교연구는 사람에게 대해 목적인 사용기간에 근거한 투약기간동안 수행하는 반복투약시험을 포함할 수 있다. 일반적으로 이러한 연구는 3개월이상 수행하도록 하고 있다. 신경근이완제와 같이 단회 투약하는 의약품 등과 같은 일부 예외적인 경우가 있다. 또한, 생식독성 2부시험은 단일 거울상이성질체를 이용하여 가장 민감하고, 적절한 종에 대해 반복해서 수행하도록 하고 있다.

4. 경구고형제제의 생동성시험 필요성

아래에 요약 기술한 요구사항은 경구고형제제의 시판 및 생물학적동등성시험에 근거하여 평가되는 기존 제형 변경시

에 적용된다.

단일 거울상이성질체 또는 거울상이성질체혼합물을 포함하는 의약품제제의 생물학적동등성시험은 캐나다 식품의약품규정의 C.08.002.1 항에 규정된 캐나다 대조약과 비교하여 평가하도록 하고 있다(해당되는 TPP 가이드스 자료와 정책, 즉, 「생체이용률과 생물학적동등성연구의 수행과 분석-A부 및 B부와 캐나다 대조약」). TPP에서 허용한 거울상(이성질)체 순도 및 조성에 대한 기준을 충족하는 “제제학적동등”한 제제를 가지고 생물학적동등성을 비교한다.

예를 들어 주성분의 이성질체 비율이 동일한 두 가지 속방성제제와 유사한 경구고형제제를 비교할 때, 일반적으로 측정하고자 하는 파라메타 및 적합기준은 위에서 언급한 가이드스에 정해진 것과 동일하며, 전체 약물농도 측정치를 기준으로 평가될 것이다.

예를 들어 「생체이용률과 생동성 연구의 수행 및 분석-B부: 경구 서방성제제(가이드라인 B)」에 명시된 그룹 II의 서방성제제를 속방성제제와 비교하는 것과 같이 다른 종류의 경구용제제를 비교하는 경우 생물학적동등성시험을 수행할 때 거울상(이성질) 선택적 시험법이 요구될 수도 있다. 의약품 주성분의 방출속도 및/또는 전신순환혈에 흡수되는 속도가 생체내 거울상이성질체 비율에 영향을 미치는 경우(예. 거울상이성질체에 따라 비선형 초회통과 대사를 받는 의약품의 경우), 해당되는 TPP 가이드스에서 요약 기술된 생물학적동등성시험을 거울상이성질체별로 수행하도록 하고 있다.

부록 1 - 용어설명

절대배열(또는 절대입체화학; absolute configuration or absolute stereochemistry) - 키랄원소 주위의 치환기들의 특징적인 3차원적 배열

거울상체(antipode) - 키랄 분자의 거울상인 이성질체. 한 쌍의 거울상이성질체는 광학적 거울상체로서 알려져 있다.

CAHN-INGOLD-PRELOG 규칙 - 일련의 규칙에 따라 키랄원자 주위의 원자에 우선순위를 배정함으로써 “R” 또는 “S”로서 키랄원자 주위의 배열을 정하는 방법

키랄성(chirality) - 분자가 그것의 거울상과 서로 겹칠 수 없는 성질.

네 가지 다른 작용기에 결합된 탄소원자를 가진 분자는 키랄이다.(키랄탄소로 불림), 분자의 키랄성은 분자내에 다른 4가 키랄원자가 있거나, 단일결합 주위에 회전제한이 있거나,

또는 나선성이 있을 경우에도 나타날 수도 있다.

키랄반전(chiral inversion)- 한 거울상 이성질체가 그것의 거울상으로 전환되는 것

원자배열(configuration)- 만약 분자에서 원자의 공간적 위치가 다른 3차원적 두 배치가 결합주위의 자유회전에 의한 상호전환이 가능하지 않으면 이를 원자배열이라고 한다.

이형태체(conformers)- 만약 분자에서 원자의 공간적 위치가 다른 3차원적 두 배치가 단지 결합주위의 자유회전에 의한 상호전환된다면 이를 이형태체라고 한다.

부분입체 이성질체(diastereomer)- IUPAC은 부분입체 이성질체를 “거울상 이성질체가 아닌 입체이성체”로서 정의하고 있으며 부분입체 이성질체는 키랄성이거나 비키랄성이다. 그러나, 많은 과학출판물에서 부분입체 이성질체라는 용어는 전적으로 키랄성 부분입체 이성질체를 표시하는데 사용되고 있다.

디스토머(distomer)- 낮은 약물학적 친화력 또는 활성을 지닌 거울상 이성질체를 일컫는다. 특정 활성에 대하여는 “Distomer”이지만, 다른 활성에 대하여는 “Eutomer”로 나타낼 수 있다.

거울상이성질체(enantiomers)- 거울상 이미지가 겹쳐질 수 없는 입체이성질체

거울상(이성질)체 순도/거울상(이성질)체 초과분(enantiomeric purity/enantiomeric excess)- 거울상(이성질)체의 다른 한쪽 거울상 이성질체를 초과한 거울상(이성질)체의 백분율. 예를들면, 99%의 거울상(이성질)체와 그것의 다른 한쪽 거울상(이성질)체를 1% 함유하는 의약품 성분은 98%의 거울상(이성질)체 순도를 가진다.

거울상(이성질) 선택성(enantioselectivity)- 한 거울상 이성질체가 다른 한쪽 거울상 이성질체보다 우세하거나 전적으로 유리한 과정의 특성. 약물학적 용어에서는 생물학적 구조, 즉, 효소나 다른 거대분자 구조(예를들면, 항체 또는 수용체)가 다른 한쪽 거울상 이성질체에 비해 한 거울상 이성질체에 대해 나타내는 친화력의 크기

거울상(이성질)선택적 시험(enantioselective assay)- 거울상 이성질체들을 분리하고, 정량할 수 있는 분석 방법

거울상(이성질)선택적 합성(enantioselective synthesis)- 한 거울상 이성질체가 우세하게 또는 전적으로 생성되는 반응.

에피머(epimer)- 단지 한 키랄중심에서 만 다른 배열을 가진 두 부분입체 이성질체

에피머화(epimerization)- 두개 또는 그 이상의 키랄중심을 가진 분자의 분자내 한 키랄중심의 배열이 변경되는 것

거울상(이성질)체활성비율(eudismic ratio)- 두 거울상(이성질)체의 활성비율은 eudismic ratio로 부르고, 이것의 로그값은 eudismic index(EI)라고 부른다.

유토머(eutomer)- 더 높은 약물학적 친화력 또는 활성을 가진 거울상(이성질)체를 가리킴.

이성질체(isomers)- 분자내 원자들의 공간적 배치 또는 원자들의 결합순서가 다르거나 물성이 다른 동일한 분자식을 가진 화합물

시스-트랜스 이성질체(기하 이성질체, cis-trans isomers, geometric isomers)- 분자내 특정한 면 예를들면 고리구조 또는 이중결합과 같은 고정된 구조에 원자들이 있고 이들 원자들의 상대적 배치만이 다른 입체 이성체

메조외입물(meso-compound)- 대칭적인 분자구조 때문에 그것의 거울상과 겹쳐지는 두개이상의 키랄중심을 가진 화합물

광회전(optical rotation)- 평면편광이 분자를 통과하여 지나갈 때 편광면의 방향이 오른쪽 또는 왼쪽으로 방향이 변화하는 것

라세미체(racemate)- 한 쌍의 거울상 이성질체가 동일 몰수로 섞인 혼합물

라세미화합물(racemic compound)- 한 쌍의 거울상 이성질체가 동일몰수로 섞인 거울상(이성질)체 분자의 균일한 고체상

라세미 혼합물(racemic mixture)- 한 쌍의 거울상 이성질체가 분리된 고체상으로 존재하는 동일 몰수의 혼합물

라세미화(racemization)- 거울상 이성질체가 그것의 라세미체로 전환되는 것

입체이성체(stereoisomers)- 원자의 공간적 배치가 다른 이성질체

입체선택성(stereoselectivity)- 여러 가지 가능한 입체이성체 중 하나의 입체이성질체가 다른 입체이성체에 비해 우세하거나 전적으로 선호되는 과정의 특성

입체특이성(stereospecificity)- 분자의 입체이성질체가 입체이성질체적으로 다른 효과를 유발하는 과정의 특성. 모든 입체특이적 과정은 입체선택적이다. 그러나 반대로 모든 입체선택적 과정이 입체특이적이지는 않다.

입체선택적인 합성과정에서는 일련의 입체이성질체들 중 한 이성질체가 우세하거나 전적으로 생성되는 반면 입체특이적 반응과정에서는 한 이성질체가 한 생성물을 생성하는 한편 다른 이성질체는 반대생성물을 생성한다.

부록 2 - 광학활성의약품의 분석방법

광학활성의약품에 대한 정보를 제공하기 위하여 이용될 수 있는 물리, 화학적 방법이 아래에 수록되어 있다. 이것은 절대적인 목록은 아니고, 다른 검증된 방법이 있다면 이용가능하다.

키랄 고속액체크로마토그래프법 - 키랄 HPLC는 부분입체 이성질체 유도체를 형성하지 않고, 직접적으로 거울상이성질체 혼합물을 분리하기 위해서 사용될 수 있다. 키랄 고정상, 일반 칼럼과 연결된 키랄이동상 첨가제를 이용하여 효과적으로 분리할 수 있다.

키랄 가스크로마토그래프법 - 키랄화제로 변형된 고정상은 거울상이성질체를 분리하는 데 유용하다.

응점 - 응점은 라세미체로부터 각각의 거울상이성질체를 구분하는 데 사용될 수 있다.

핵자기공명(NMR)- NMR은 거울상이성질체 순도와 광학 조성을 결정하는데 이용되는 유용한 도구이다. 이는 키랄 란탄족 이동 시약, 키랄 용매화제 또는 키랄 유도체화제를 이용하여 거울상이성질체의 수소의 NMR 신호를 동일하지 않게 (non-equivalent) 만들어서 가능하다.

광회전 - 이 방법은 거울상이성질체가 편광면을 반대방향이지만 같은 양으로 돌리기 때문에 거울상이성질체를 구분하는 데 이용될 수 있다.

광회전분산(optical rotatory dispersion; ORD)와 원편광이색성(circular dichroism; CD)- ORD는 이용된 빛의 파장과 광학활성인 화합물의 특정한 회전의 변경을 측정한다. CD는 광학활성화합물에 의한 편광의 오른쪽 또는 왼쪽의 다른 흡수를 측정한다. 이러한 키랄성 편광법(chiroptical method)은 거울상이성질체를 확인하고 정량하기 위해서 사용될 수 있다.

엑스선 결정학(X-ray crystallography)- 고체상 엑스선 결정학은 분자의 절대구조를 결정하고 라세미화합물과 고체 라세미혼합물을 구분하는 데 사용될 수 있다.

부록 3 - 경구고형제제의 생동성시험에 대한 질의 · 응답

• 질의 : 시판되는 라세미체의 각 거울상이성질체의 생체내 분포에 대한 정보가 없을 경우 주성분을 어떻게 관리해야 하는가? 또한, 가장 중요한 점은 라세미체에 대해 이용 가능한 (없을 경우 만들어서라도) 가장 기본적인 정보를 요구해야만 하며, 라세미체와 단일 거울상이성질체와 관련된 사실을 토대로 의약품 개발 전략을 세우도록 해야 한다는 점이다.

☞ 응답 : 이러한 정보는 신약개발과 특히 관련이 있을 수 있으며, 본 가이드선의 초반부에서 언급되어 있다. 서로 다른 형태의 의약품을 비교하기 위해서 수행된 생체이용률 비교 연구에서, 예를 들면, 생체이용률시험과 생동성시험의 수행과 분석-B부 : 경구서방성제제(가이드라인 B)에 명시된 그룹II 제제의 경우는 거울상(이성질)체의 약물동태학적 특성과 관련된 정보가 광학활성의약품을 포함한 연구에서 비-입체선택적 시험법의 이용을 정당화하기 위해 필요할 수도 있다. 아래에 요약 기술되었듯이 거울상이성질체를 일정 비율로 함유하고 있는 유사한 형태의 두 가지 경구고형제제의 생동성을 평가함으로써 각 거울상이성질체별 생체내 분포를 판단하는 예는 드물다. 그러한 경우는, 그러한 화합물의 거울상이성질체의 체내 동태가 널리 알려져 있는 경우일 것이다.

• 질의 : 동일한 광학활성의약품을 함유하고 있는 두 가지 의약품제제가 비입체선택적 시험법을 이용하여 생물학적으로 동등하다고 알려진 경우, 입체선택적 방법으로 분석한다면 실제로 생물학적으로 동등하지 않을 수가 있다. 현행 생동성기준에는 적합한 그러한 예를 입증하는 데이터가 현재까지는 보고된 문헌이 없음을 증명하기 위해 문헌 분석을 하고 있다.

☞ 응답 : 문헌상에서는 서로 다른 두 제형의 생동성을 평가할 때 입체선택적 시험법 이용의 필요성에 대한 논란이

일부 제한된 상황에서 일어날 수 있다고 보고되고 있다. 그러한 경우는 다음과 같다 : 활성이 있는 거울상이성질체의 높은 초회통과효과와 같은 현상으로 인해 경구투여시 거울상이성질체의 생체내 비율이 변경되는 경우이다. 둘째로, 활성 거울상이성질체의 초회통과효과가 상대적으로 낮고 이성질체의 특정 비율이 최적의 치료 효과를 나타내기 위해서 중요한 경우이다. 그러나, 기존의 문헌을 검토한 결과 현행 TPP 가이드라인의 원칙에 따라 적절하게 디자인된 생체이용률 비교 연구로부터 수집된 유사한 종류의 제형을 비교한 데이터를 가지고 전체 약물 농도를 토대로 TPP 평가기준을 적용하여 생동하다고 확인된 두 제제가, 각 거울상이성질체의 농도를 토대로 동등하지 않게 나타남을 입증하기 위한 자료로 이용하기에는 부적절하다. 즉, 동일한 이성질체 비율을 함유하고 있는 유사한 형태의 두 경구고형제제는 현행 TPP 요구조건을 충족시키기 위해 적절하게 디자인된 연구에서 전체 약물농도에서 생물학적으로 동등한 경우 각각의 거울상이성질체 농도에서 임상적으로 유의할 만한 차이가 나타남이 입증되지는 않았다. 향후 그러한 자료가 있다면, 가이드선 개정시 고려되어야 할 것이다. 현행 가이드선은 현재 보유하고 있는 정보 현황을 반영하여 개정된 것이다.

● 질의 : 거울상(이성질) 선택적 분석법이 요구되는 경우는 최초로 시판하고자 하는 그룹II의 서방성제제를 기허가된 속방성제제와 비교하는 경우에만 적용되는가?

☞ 응답 : 개정안에 따르면 현행 가이드선에서는 동일한 비율의 이성질체를 포함하는 두 가지 속방성제제의 경우 입체선택적 시험법의 이용이 일반적으로는 필요하지 않다. 질문한 경우는 이 경우에 해당되지 않으므로, 개정된 가이드선에 언급하였듯이 입체선택적 방법이 필요할 수도 있다.

결 론

이상에서는 캐나다의 「광학활성의약품 개발과정에서의 입체화학적 문제」 가이드선⁷⁾에 대하여 소개하였다. 가이드

스에 따르면 신약개발시에는 거울상이성질체에 따른 약효, 독성, 약물동태에 대한 자료를 충분히 검토하여 단일 이성질체 또는 거울상이성질체 혼합물로 개발 여부를 결정하도록 하고 있으며, 이는 미국 가이드선⁵⁾와 유사하다. 또한, 생동성시험시는 특별한 사유가 없는 한 라세미체로 시판되고 있는 의약품은 거울상이성질체를 분리하지 않고 정량하도록 하고 있으며, 기허가된 속방성제제가 있고, 서방성제제를 개발하여 시판하고자 하는 경우는 거울상이성질체를 분리 정량하는 방법이 필요할 수도 있다고 언급하고 있다. 향후, 시험 연구를 통한 국내 실정에 적합한 광학활성의약품 관리에 관한 가이드선과, 단일이성질체로 개발된 의약품의 광학순도를 관리하기 위하여 거울상이성질체 분리·정량에 대한 가이드선을 제공하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) B.-C. Sallustio and R.-G. Morris, High-performance liquid chromatographic determination of sotalol in plasma, *J. Chromatogr.*, **576**, 321-327 (1992).
- 2) B.-A. Persson, K. Balmer and P.-O. Langerstorm, Enantioselective determination of metoprolol in plasma by liquid chromatography on a silica-bonded α_1 -acid glycoprotein column, *J. Chromatogr.*, **500**, 629-636 (1990).
- 3) J. Ducharme, C. Fernandez, F. Gimenez and R. Farinotti, Critical issues in chiral drug analysis in biological fluids by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B.*, **686**, 65-75 (1996).
- 4) G. Subramanian, A practical approach to chiral separations by liquid chromatography, 62 (1994).
- 5) Guidance for Industry : FDA'S Policy Statement For The Development Of New Stereoisomeric Drugs. CDER, US FDA (1992. 5. 1.).
- 6) Q6A International Conference on Harmonisation ; Guidance on Q6A Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products : Chemical Substances (2000).
- 7) Guidance for Industry : Stereochemical Issues in Chiral Drug Development. Therapeutic Products Programme, Health Canada (2000. 5. 1.).