



애질런트 사례 연구

인터뷰: 올리고뉴클레오타이드에 대한 혁신적인 분석 ID 테스트 전략 평가

귀하의 회사에 대해 말씀해 주세요.

Vetter는 독일 라벤스부르크에 본사를 둔 가족 소유의 CDMO(Contract Development and Manufacturing Organization)로, 독일, 오스트리아 및 미국에 생산 시설을 갖추고 있습니다. 현재 전 세계적으로 5,700명 이상의 직원을 고용하고 있는 이 회사는 광범위한 포맷(시린지, 카트리지, 바이알 및 듀얼 챔버 시스템)의 멸균 주사제를 전문으로 하고 있습니다. 핵심 서비스에는 임상 및 상업적 제조, 2차 포장 및 비경구 약물의 장치 조립이 포함됩니다.

Vetter는 입고 물품에 대한 품질 관리(QC) 테스트, 공정 중 및 충전 약물 제품, 안정성 연구 및 개발 분석과 같은 분석 서비스를 통해 바이오 기술과 제약 고객사의 생산 프로세스를 지원하는 데 깊은 경험을 가지고 있습니다.

Vetter-pharma.com에서 Vetter에 대해 자세히 알아보세요.

귀하의 실험실은 어떤 종류의 일을 합니까?

VDS(Vetter's Development Service) 내의 ASL(Analytical Science Laboratory)은 cGMP 요구사항에 따라 개발 및 프로세스 특성 규명 목적을 위한 분석을 전문으로 합니다. VDS는 특히 생산 또는 패키징 프로세스와 같은 고객의 제품 개발을 지원합니다.

ASL은 예를 들어, 발달상의 동결 건조 연구에서 잔류 수분을 측정하거나, 발달상의 혼합 또는 펌핑 연구에서 단백질 농도와 안정성을 측정하거나, 당사의 ASL "Center of Excellence H₂O₂ Determination"을 갖춘 클린룸의 위생 처리를 위한 프로세스 개발을 지원함으로써 생산 및 충전 프로세스의 개발과 구현을 위한 분석적 지원을 제공합니다.



Alexandra Heussner, PhD

Laboratory Manager
Analytical Science Laboratory (ASL),
Development Service,
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG,
Ravensburg, Germany



Melanie Zerulla-Wernitz, Ph.D

Head of the Analytical Science Laboratory
(ASL), Development Service,
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG,
Ravensburg, Germany

Vetter는 안과 제품을 포함한 비경구용 약물 충전 분야의 선도적인 전문가 중 하나입니다. 따라서 실험실 역량의 상당 부분은 당사의 ASL “Center of Excellence Particulate Matter”에서 불용성 미립자 분석을 다룹니다.

또한, 당사는 타당성 연구와 실험실 적격성 평가 또는 절차 검증을 통해 분석 방법을 당사의 고객으로부터 Vetter 및 Vetter 내부로 이전하는 것을 지원합니다.

마지막으로, 당사는 분석 시스템을 지속적으로 현대화하고 업그레이드하며 신제품에 최첨단 기술을 제공하기 위해 새로운 분석 절차 및 기술의 전사적 구현을 지원합니다.

귀하가 직면한 몇 가지 문제에 대해 설명해 주세요.

올리고뉴클레오타이드는 분석 기술과 관련하여 제품 승인을 위한 최첨단 출원 전략이 없는 새로운 종류의 바이오 의약품입니다. CDMO로서 Vetter는 많은 다양한 제품으로 많은 고객의 요구를 충족시킬 수 있는 스마트 분석 솔루션을 필요로 합니다. 개발 및 상업적 생산을 위한 고객의 미래 요구에 가장 적합한 시스템 또는 절차 후보를 예측하여 환자의 안전을 보장하고 합당한 시간과 노력으로 규제 요건을 충족할 수 있는 필수 분석 데이터를 제공할 수 있어야 합니다.

또 다른 문제는 cGMP 환경에서 분석 시스템 또는 절차 혁신 또는 시스템 업그레이드가 규제적으로 까다롭고 종종 기술적으로 복잡하다는 것입니다. 분석 기술 전문가, 품질 보증 전문가 및 IT 전문가를 포함하는 통합적 접근법이 필요합니다. 데이터 무결성 요구 사항을 충족하는 동시에 필요 기능을 잃지 않고 분석 시스템을 편리하게 사용할 수 있는 솔루션을 찾는 것은 특히 어려울 수 있습니다. 당사는 특히 규제 준수와 관련하여 고객과 Vetter 자체의 미래 요구를 가능한 한 빨리 예측하기 위해 노력하고 있습니다.

Agilent Cary 3500 UV-Vis 분광 광도계가 이러한 문제를 극복하는 데 어떻게 도움이 되었을까요?

당사의 현재 프로젝트 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 기반 의약품의 분석을 최적화하는 것을 목표로 합니다. 예를 들어 HPLC 또는 UPLC 기반 절차와 같은 표준 식별(ID) 확인 테스트에서는 일반적으로 이러한 제품의 ID를 확인하지 못합니다.

용융 온도(Tm)를 원형 질량 측정과 함께 사용하여 시퀀스와 질량을 결합하여 명확한 식별을 달성하는 추세입니다. 서로 다른 분석 기술이 철저히 검토되었지만, 이러한 Tm 기반 전략은 전문가 회의에서 논의되었으며 많은 올리고뉴클레오타이드 개발 및 생산 제약 회사의 지원을 받고 있습니다.

이러한 접근법에 대하여 Cary 3500 UV-Vis는 최첨단 기술을 제공합니다. 통합된 Peltier 소자를 사용하여 온도를 정확하게 설정하고 큐벳 내 프로브를 사용하여 제어할 수 있습니다. 4개의 큐벳 쌍이 있는 멀티존 기기의 설계로 최대 4개의 서로 다른 온도 구역에서 시료와 레퍼런스를 병렬로 측정할 수 있습니다.

UV-Vis를 올리고뉴클레오타이드 식별 테스트로 사용하는 이유는 무엇입니까?

모든 의약품 제조 공정의 주목적은 모든 의약품 단위에 정확한 양과 품질의 지정된 의약품이 포함되도록 하는 것입니다. 이는 고품질 제조 공정 및 QC 테스트를 통해 달성됩니다.

ID 테스트의 현재 QC 관행에는 MS/MS 시퀀싱을 이용한 새로운 시퀀스 확인 또는 실패 시퀀스 분석과 같은 매우 정교한 기술이 포함됩니다. 특히 단일 가닥 올리고뉴클레오타이드의 경우, 원형 질량 측정은 MS 조각화 패턴, Tm 또는 NMR 분석과 같은 두 번째, 시퀀스에 민감한 기법과 결합하여 완전히 특성 규명된 레퍼런스 표준과 비교할 수 있습니다. 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 경우, 개별 단일 가닥의 원형 질량이 결합 전에 측정되는 경우, ID 테스트는 형성된 이중 가닥의 확인과 결합된 원형 질량 측정으로 축소될 수 있습니다.¹

다른 가능성도 있지만 Tm과 질량 측정의 조합이 향후 QC ID 테스트에 대한 표준 분석 전략이 될 것으로 확신합니다. 이는 규제 및 비즈니스 관점에서나 과학적으로 타당하며, QC 실험실에서 UV 기반 Tm 시스템과 절차를 구현하는 것은 비교적 쉽고 유지 비용이 낮습니다. 분석법은 MS/MS 시퀀싱 또는 NMR과 같은 다른

접근법보다 덜 복잡하여, 전문 교육을 이수한 전문가를 고용하는 대신 새로운 기기와 절차에 대해 신속하게 교육을 받을 수 있는 숙련된 직원이 있으면 됩니다.

이러한 기기는 표준 UV-Vis 분석법 또한 수행할 수 있으므로 기존 기기 풀에 통합할 수 있으며 처음부터 높은 수준의 용량 활용을 제공합니다. Vetter에서는 이를 QC 실험실뿐만 아니라 ASL에서도 성공적으로 구현했습니다.

Cary 3500을 사용하여 UV-Vis를 올리고뉴클레오타이드 식별 테스트에 어떻게 사용하셨습니까?

기기와 Tm 응용에 대한 심층적인 지식을 얻기 위해 몇 가지 연구를 수행했습니다. 서로 다른 파라미터 설정을 사용하여 기기 성능을 조사한 결과 매우 강력한 성능을 보였습니다. 이 작업은 전문가 청중과 논의되었으며 최근 백서에 자세히 설명되어 있습니다.²⁻⁴

ID 테스트를 위한 Tm 측정의 감도를 테스트하기 위한 다른 연구에서 다양한 올리고뉴클레오타이드 시퀀스에 대한 절차의 특이성을 조사했습니다. 모델 올리고뉴클레오타이드 시퀀스 및 변이가 설계, 합성 및 분석되었으며, 단일 염기 교환 또는 단일 뉴클레오타이드 삭제 또는 삽입조차도 올리고뉴클레오타이드 양면의 측정된 Tm에 상당한 변화를 초래한다는 것을 발견했습니다. 일반적으로 올리고뉴클레오타이드 시퀀스의 미묘한 변화에 대한 분석법의 높은 특이성은 제약 QC 환경에서 올리고뉴클레오타이드 ID 테스트에 대한 적합성을 확인했습니다. 이 절차는 Vetter 고객 및 규제 기관의 요구사항뿐만 아니라 내부 요구사항을 충족할 수 있을 만큼 강력하고 민감합니다.⁵

이러한 연구와 기타 진행 중인 연구는 올리고뉴클레오타이드 및 특수 분석 분야에서 Vetter의 전문성을 심화시켰습니다.

측정은 얼마나 걸립니까? 어려운가요?

GMP 환경에서 시료 한 개를 분석하는 데는 선택한 파라미터에 따라 1시간 미만이 걸릴 수 있습니다. 온도 램핑 속도는 필요한 시간에 따라 매우 중요합니다. 당사가 선호하는 옵션에는 10°C/min의 온도 램핑 속도가 포함되어 있으며, 그 결과 10분 안에 측정할 수 있습니다.

Cary 3500 UV-Vis 시스템은 그 자체로 사용하기 쉽습니다. 모든 숙련된 실험실 기술자 또는 연구자는 짧은 교육 후 시스템과 절차를 사용할 수 있습니다.

애질런트와 협력한 경험에 대해 설명해주세요.

ASL 및 QC에서 Tm 분석을 위한 기기를 선택할 때 당사는 애질런트를 선택했으며 Cary 3500 UV-Vis의 첫 번째 사용자 중 한 명이었습니다. 또한 당사는 FDA 21 CFR Part 11의 규제 준수 지침에 따라 규제된 환경에 대한 소프트웨어의 첫 번째 사용자였습니다.

당사는 장기적으로 애질런트와 협력한 긍정적인 경험을 가지고 있습니다. 당사는 Agilent 7800 ICP-MS를 사용하는 ASL와 Agilent HPLC 시스템을 비롯하여 다양한 애질런트 기기를 QC에서 실행하고 있습니다. 애질런트는 신뢰할 수 있고 전문적인 서비스와 문제에 대한 파트너이며, 복잡한 문제에도 짧은 시간 내에 애질런트 기술자를 지원하여 포괄적인 지원을 제공했습니다.

이 기술의 미래는 어떻게 될 것이라고 생각하십니까?

당사는 새로운 기회가 생겨난 만큼 계속해서 이 ID 테스트의 성능을 연구할 것입니다. 당사는 특히 신제품이나 분석법 이전에 대한 적절한 분석 절차가 부족한 고객에 대해 ID 측정을 신속하게 구현할 수 있는 최신 지식을 기반으로 분석 플랫폼 절차를 확립하고 검증하는 것을 목표로 합니다.

이 목표에는 데이터 분석의 정밀도를 더욱 향상시킬 수 있는 당사 기기의 시스템 업그레이드가 포함됩니다. 당사는 2019년 말 시장 도입 직후 시스템을 구현하고 검증했으며 규제 환경에서 21 CFR Part 11에 필요한 기능을 갖춘 소프트웨어의 첫 번째 버전을 여전히 실행하고 있습니다. 업데이트된 소프트웨어는

이제 평할 함수 및 도함수의 확장과 같은 데이터 분석을 위한 새로운 내장된 계산을 제공합니다. 이들은 분석법 내에 저장되어 데이터 수집이 끝날 때 자동으로 적용할 수 있습니다. 당사는 현재 애질런트와 협력하여 제품별 절차 검증이 아닌 시스템 수준에서 이러한 기능을 검증할 수 있는지 평가를 하고 있습니다.

저자 소개

Alexandra Heussner 박사는 독일 라벤스부르크의 Development Service of Vetter의 뛰어난 학제 간 과학자이자 실험실 관리자입니다. Heussner 박사는 천연 독소와 의약품의 독성학에 대한 우리의 이해에 기여했으며 생물과학, 정보기술, 통계학을 통합함으로써 분석법 개발 및 구현을 지원했습니다. 그녀는 영국 University of Sunderland에서 응용과학 박사 학위를 받았고, 수년간의 학술 연구를 끝으로 2016년 Vetter에 합류했습니다. 그녀는 현재 Analytical Science Laboratory의 팀과 함께 분석 절차 구현, 개발 및 검증에 참여하고 있습니다. 그녀는 세계비경구의약품협회(PDA)의 회원입니다.

Melanie Zerulla-Wernitz 박사는 자연과학과 응용과학을 결합한 다양한 과학자 팀을 이끄는 Analytical Science Laboratory의 책임자입니다. 그녀는 독일 University of Konstanz에서 자연과학 박사 학위를 받았습니다. 임상전 개발에서 수년을 보낸 후 Zerulla-Wernitz 박사는 2004년 Vetter에 합류했습니다. 그녀의 경력은 품질 관리 부서에서 시작했으며 Development Service로 발전했습니다. 시카고의 Vetter Development Service로 1년간의 원정 후 그녀는 Analytical Science Laboratory를 계속해서 이끌고 있으며 서비스와 분석 포트폴리오를 확장하기 위해 노력하고 있습니다.

참고 문헌

1. Capaldi, D. et al. Strategies for Identity Testing of Therapeutic Oligonucleotide Drug Substances and Drug Products. *Nucleic Acid Therapeutics* **2020**, 30(5), 249–264. doi: 10.1089/nat.2020.0878.
2. Schuler, S. et al. Challenging Oligonucleotide ID Testing. *8th Annual Oligo Networking Event*, 23–25 Mar **2021**.
3. Schuler, S. et al. Emerging Therapeutic Oligonucleotides – ID Testing. *PDA UPS Conference*, 05–06 Oct **2021**.
4. Heussner A. H. Emerging Therapeutic Oligonucleotides – Analytical Challenges Accepted. *PDA UPS Conference* 05–06 Oct **2021**.
5. Heussner, A. H. et al. Investigating Tm Method Specificity Using Oligonucleotide Sequence Variants. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology* **2022**, (submitted).

www.agilent.com/chem/cary3500uv-vis

RA44813.3348032407

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2022
2022년 9월 30일, 한국에서 발행
5994-5144KO

한국애질런트테크놀로지스(주)
대한민국 서울특별시 서초구 강남대로 369,
A+ 에셋타워 9층, 06621
전화: 82-80-004-5090 (고객지원센터)
팩스: 82-2-3452-2451
이메일: korea-inquiry_lsca@agilent.com