제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서

(Example QbD-based Pharmaceutical Development Report)

K 복합 정제

(K Combination Tablets)

식품의약품안전처장 귀하

본 보고서를 “의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 제도 도입기반 구축: 제형별 QbD 적용 모델 개발” 위탁사업의 세부사업인 “제형별 QbD 적용 모델 개발-K 복합 정제”의 최종보고서로 제출하오니 검토 후 승인하여 주시기를 바랍니다.

2019. 12. 09

위탁사업 수행기관: 대구경북첨단의료산업진흥재단

수행 총괄책임자: 김 훈 주

면책고지(Disclaimer)

본 보고서는 “의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 제도 도입기반 구축: 제형별 QbD 적용 모델 개발 사업” 위탁사업의 수행 결과로 제출된, “제형별 QbD 적용 모델 개발-K 복합정제”에 QbD 접근법을 어떻게 논리적이고 체계적으로 실행하는가를 한 예로 제시하기 위한 보고서이다.

본 예시모델의 기본적인 목적은 의약품 개발 과정에 QbD의 개념과 원리를 적용하고 실행하는데 어떤 개발 연구와 방법들이 있는가를 예시하여 설명함으로써 의약품 개발자의 QbD 적용 의약품 개발과 식품의약품안전처의 허가 심사 및 실사에 실질적으로 활용할 수 있게 하고 이에 대한 추가 논의를 촉진하기 위함이다.

본 QbD 적용 개발 사례를 통해 QbD의 과학 및 위험 기반 접근법에 철저히 의거한 개발 연구로부터 나온 결과와 지식을 바탕으로 최대한 실제적으로 예시하여 왔으나, 이와 다른 의약품 개발에 QbD를 실행할 실제의 경우와는 다를 수 있음을 밝혀 둔다. 즉, 본 보고서의 경우는 한 실례를 제시하기 위한 것에 한하기 때문에, 다른 특정 QbD 적용 의약품 개발에는 해당 지식, 연구결과 및 경험에 따라 연구 및 개발의 범위와 방법이 다를 수도 있다. 또한 QbD의 개념과 원리를 다른 경우의 의약품 개발에 적용하는데 있어 과학 및 위험 기반 입증과 검증에 본 예시에서 보인 것과 다른 방법, 도구 및 수단을 사용할 수 있을 것이다.

따라서 본 보고서에서 제시된 접근법과 실행에 따른 QbD 적용 의약품 개발이 바로 식품의약품안전처의 의약품 허가를 보증 또는 보장하지 않는 것은 물론이고 의약품 허가에 관련된 심사 및 실사 항목에 허용 또는 수락도 의미하지 않는다. 또한 본 위탁사업 수행자 모두는 본 보고서에 예시된 내용과 결과를 활용한 다른 특정 QbD 적용 의약품 개발의 결과에서 올 수 있는 어떤 형태의 손해 등에 책임을 지지 않는다.

끝으로 본 보고서에 포함되어 있는 전 내용은 식품의약품안전처에 귀속되어 있으므로 식품의약품안전처의 사전 허락 없이 어느 누구도 직접 사용, 공개 및 발표를 할 수 없다.

목차

I 서문 1

1 개요 1

2 목적 3

3 범위 3

4 구조 3

5 활용방안 및 기대효과 5

II 본문 6

1 K 복합 정제의 개요 및 실험실 규모에서의 개발 결과 요약 6
1.1 K 복합 정제의 개요 6
1.2 K 복합 정제의 목표품질제품프로필 7
1.3 K 복합 정제의 핵심품질특성 9
1.4 K 복합 정제의 제제조성 개발 요약 12
1.4.1 제제개발 공정 12
1.4.2 제제조성의 초기 위험평가 12
1.4.3 서방출층의 제제 개발 13
1.4.4 속방출층의 제제 개발 18
1.4.5 원형 K 복합 정제 개발 및 확인 22
1.4.6 제제조성의 사후 위험평가 29
1.5 K 복합 정제의 제조공정 개발 요약 30
1.5.1 제조공정의 초기 위험평가 30
1.5.2 서방출층 혼합물 제조공정 개발 31
1.5.3 속방출층 혼합물 제조공정 개발 41
1.5.4 K 복합 정제의 타정 공정 개발 53
1.5.5 공정 최적화의 확인 62
1.5.6 제조공정의 사후 위험평가 69

2 생산규모의 확대를 위한 실험실 규모 설계공간 설정 및 품질관리전략의 수립 70
2.1 실험실 규모 제조공정의 설계공간 및 운전영역 설정 70
2.1.1 서방출층 과립공정의 설계공간 도출 70
2.1.2 서방출층 혼합 공정 최적화 연구의 설계공간 도출 73
2.1.3 속방출층 과립공정 최적화 연구의 설계공간 도출 73
2.1.4 속방출층 혼합공정 최적화 연구의 설계공간 도출 79
2.1.5 이층정제의 타정 공정 최적화 연구의 설계공간 도출 79
2.2 실험실 규모의 품질관리전략의 도출 82

2.2.1 원료 물질 특성의 품질관리 전략 **82**
2.2.2 반제품에 대한 관리전략 **85**
2.2.3 완제의약품에 대한 관리전략 **90**

3 시생산 규모의 완제의약품의 핵심품질특성 설정 **91**

4 시생산 규모의 원료의약품에 대한 위험성 관리 **94**
4.1 원료의약품에 대한 위험성 평가 **94**
4.2 원료의약품의 기준 및 시험방법 **103**
4.2.1 원료의약품의 기준 및 시험방법 설정 **103**
4.2.2 원료의약품의 기준 및 시험결과 **107**

5 시생산 규모의 제조공정 설계 **109**

6 시생산 규모의 반제품 핵심품질특성 평가 **110**
6.1 반제품의 핵심품질특성에 대한 품질기능전개 평가 **111**
6.2 단위공정 별 반제품의 핵심품질특성 설정 **113**
6.3 반제품의 핵심품질특성에 대한 고장모드 및 영향분석을 통한 위험성 평가 **117**

7 반제품 및 완제의약품의 기준 및 시험방법 **131**
7.1 반제품의 기준 및 시험방법 **131**
7.2 완제의약품의 기준 및 시험방법 **133**

8 생산규모의 확대에 따른 기술이전전략 수립 **138**
8.1 제조공정도 및 제조장비 비교 **139**
8.2 생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가 수행 **141**
8.2.1 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 생산 규모 확대에 따른 초기 위험성 평가 **141**
8.2.2 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 핵심인자의 도출 및 위험성 평가 **145**
8.3 단위 공정에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 수립 **163**
8.3.1 서방출층 과립화 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 **163**
8.3.2 서방출층 활택 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략... **166**
8.3.3 속방출층 과립화 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 **167**
8.3.4 속방출층 활택 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략... **168**
8.3.5 이층정제 타정 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략... **169**

9 시생산 규모에서의 제조공정 최적화 연구 **170**
9.1 시생산 규모에서의 사전 예비 실험 **172**
9.2 시생산 규모에서의 핵심인자 도출을 위한 위험성 평가 및 이에 따른 위험성 저감 연구 **175**

9.2.1 생산 규모의 핵심인자 도출을 위한 고장모드 및 영향분석 **175**
9.2.2 서방출층 과립물 흐름성의 영향 평가..... **183**
9.2.3 서방출층 과립물 입도의 영향 평가..... **184**
9.2.4 속방출층 과립물 입도의 영향 평가..... **187**
9.2.5 이층정제 나정 경도의 영향 평가..... **191**
9.2.6 시생산 규모의 위험성 저감 연구 후 위험성 평가..... **194**
9.3 시생산 규모의 제조공정 규모 확대 및 최적화..... **198**
9.3.1 서방출층 과립화 및 활택 공정에 대한 설계공간의 검증 **198**
9.3.2 시생산 규모의 속방출층 과립화 공정 및 활택 공정에 대한 설계공간 검증..... **216**
9.3.3 시생산 규모의 이층정제 타정 공정에 대한 설계공간 검증 **231**
9.3.4 반제품 및 완제품의 품질특성 상관성 연구..... **245**
9.3.5 시생산 규모의 제조공정 최적화 후 위험성 평가..... **249**

10 시생산 규모에서의 공정분석기술 시스템 적용..... **252**
10.1 서방출층 과립화 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용..... **252**
10.1.1 근적외선 공정분석기술의 적용을 위한 분석장비의 적격성 평가 및 밸리데이션 **253**
10.1.2 근적외선 분광기를 이용한 혼합균일성의 공정분석기술 적용 및 결과..... **259**
10.2 속방출층 과립화 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용..... **262**
10.2.1 근적외선 공정분석기술의 적용을 위한 모델의 밸리데이션..... **263**
10.2.2 근적외선 분광기를 이용한 건조감량의 공정분석기술 적용 및 결과..... **270**
10.3 이층정제 타정 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용 **274**
10.3.1 정제 중량측정설비를 이용한 나정 개별질량의 공정분석기술 적용 및 결과 **275**

11 시생산 규모에서의 검증 배치 제조 및 평가 **278**
11.1 시생산 규모에서 각 단위 공정에 대한 제조공정 완성 **281**

12 품질관리전략의 수립 **284**
12.1 관리전략 및 위험 저감 분석 **285**
12.2 원료 물질 특성의 품질관리 전략..... **288**
12.3 반제품에 대한 관리전략..... **291**
12.3.1 서방출층 과립물에 대한 관리전략 **291**
12.3.2 서방출층 혼합물의 품질관리 전략 **293**
12.3.3 속방출층 과립물의 품질관리 전략 **295**
12.3.4 속방출층 혼합물의 품질관리 전략 **297**
12.3.5 이층정제 나정의 품질관리 전략 **298**
12.4 완제의약품에 대한 관리 전략..... **301**

III 결론 **302**

I 서문

1 개요

본 예시모델은 약물방출의 유형을 달리하는 이층으로 구성된 경구용 정제를 제형으로 하는 의약품의 한 예로 난용성 약물의 일반방출(속방출)과 가용성 약물의 방출조절(서방출) 복합 이층정제로 이루어진 의약품의 개발에 설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD)의 개념 및 원리를 적용하여 체계적으로 개발하는 내용을 포함하고 있다. 구체적으로는 실험실 규모에서 실행한 연구 결과를 시생산 규모로 제조규모를 확대하여 이전하고자 할 때, 설계기반 품질고도화의 원리와 개념, 절차를 적용하여 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 어떻게 과학적이고 체계적인 방법으로 평가하고 관리할 것인가를 제시하고자 하였다. 이를 위해 시생산 규모로 제조규모가 확대됨에 따라 변동되거나 또는 새롭게 업데이트되어야 할 원료의약품, 첨가제, 제조설비, 제조공정, 반제품 및 완제품의 품질특성들의 위험성을 지속적 공정개선의 관점에서 체계적으로 파악하였다. 또한 위험성 평가 결과를 근거로 잠재적인 위험수준이 높은 핵심인자들과 핵심품질특성 간의 영향성을 과학적이고 위험에 기반한 접근방법을 통해 평가하고 이를 통해 완제품의 목표제품품질프로필과 관련된 위험수준을 저감할 수 있는 품질관리전략을 수립하였다.

본 예시모델에서 개발하고자 하는 의약품의 명칭은 K 복합 정제이고, 주성분으로 두가지의 원료의약품인 DS-TC1 95 mg과 DS-TC2 16 mg을 함유하고 있다. K 복합 정제의 설계기반품질고도화에 기반한 제품개발을 위해 목표품질제품프로필의 설정과 핵심품질특성의 도출 및 제제개발, 제조공정 연구가 실험실 규모에서 이미 완료되었다. 따라서 K 복합 정제의 시생산 규모로의 제조규모 확대를 위해 먼저 실험실 규모에서 설정된 완제품의 목표품질제품프로필 및 핵심품질특성을 검토하였으며, 생산규모의 확대를 고려하여 실험실 규모의 설계공간과 운전영역을 새로이 수립하였다. 또한 이를 정리하여 최종의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 저감하기 위한 원료물질의 특성과 반제품, 제조공정에 대한 실험실 규모의 품질관리전략을 체계적으로 도출하였다.

이를 토대로 하여 K 복합 정제에 대한 시생산 규모의 제조공정을 설계하였으며, 이후 제조규모 확대 과정에서 발생할 수 있는 완제품의 핵심품질특성, 원료의약품의 특성, 반제품의 핵심품질특성에 대한 위험수준을 새롭게 평가함으로써 제조규모와 설비 변동에 따른 위험성을 파악하고자 하였다. 또한 K 복합 정제의 제품 개발단계에 따라 도출된 반제품 및 완제품의 기준과 시험방법을 정립하여 시생산 규모에 적용하고자 하였다. 이때 시생산 규모에서 설계된 K 복합 정제의 제조공정은 서방출층 과립화 및 활택, 속방출층 과립화 및 활택, 이층정제 타정공정으로 이루어져 있다. 따라서 각 제조 단위공정의 제조규모 확대를 위해서는 실험실 규모에서 시생산 규모로의 기술이전을 위한 전략의 수립이 필요하다. 이를 위해 먼저 K 복합 정제의 시생산 규모 제조 공정도를 작성하고 실험실 및 시

생산 규모에 해당하는 제조공정과 제조장비를 비교하여 제조규모의 확대와 기술이전에 따른 반제품 및 완제품의 품질영향성을 평가하였다. 이후 제조 단위공정별로 고장모드 및 영향분석(Failure Mode and Effect Analysis, FMEA)을 실시하여 시생산 규모의 세부 단위공정에 대한 핵심인자들을 도출하고 위험성을 저감하기 위한 기술이전 전략을 수립하였다.

본 예시모델에서는 기술이전 전략을 시생산 규모에 적용하기 위한 제조규모 확대 과정의 매 단계 별로 위험성 평가를 실시하고 새롭게 얻은 지식을 토대로 제품과 제조공정에 대한 위험성을 업데이트하여 관리하고자 하였다. 따라서 시생산 규모의 제조규모 확대 연구는 사전 예비실험과 시생산 규모에서 변동된 핵심공정변수들의 영향을 평가하기 위한 단변량 실험 및 다변량의 설계공간 검증 연구를 포함한다. 각 연구들 전후의 위험성 평가는 지속적 공정 개선을 위한 활동의 일환으로 기존의 실험실 규모에서 실시한 연구 결과와 새롭게 얻은 지식 및 해당 설비에 대한 사전 경험들을 토대로 실시하였다. 이를 통해 제조규모 확대의 각 단계 별로 완제품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 확인하고 저감해나가는 과정을 예시모델의 형태로 담고자 하였다.

이를 위해 먼저 시생산 규모에서 사전 예비실험을 실시하였으며 이후 위험성 평가를 실시하여 제조규모의 변동에 의해 위험성을 가진다고 판단되는 시생산 규모의 위험인자들을 선정하였다. 선정된 인자들의 위험성과 완제품 핵심품질특성에 대한 영향성을 확인하고자 개별인자에 대한 단변량의 영향성 평가 실험을 시생산 규모에서 실시하였다. 이를 근거로 시생산 규모의 제조규모 확대와 제조공정 최적화 과정에서 발생할 수 있는 위험성을 사전에 파악하였으며, 최종적으로는 실험실 규모에서 확립한 설계공간의 시생산 규모 검증을 통해 완건하고 완제품 핵심품질특성의 기준을 만족할 수 있는 제조공정을 확보하였다. 또한 시생산 규모의 제조공정 연구에서 얻은 결과를 바탕으로 핵심공정변수와 반제품 및 완제품의 품질특성 간의 상관성을 파악하였으며 이를 근거로 완제품의 핵심품질특성을 만족할 수 있는 반제품의 관리 기준을 설정하였다.

이에 추가하여 본 예시모델에서는 완제품의 핵심품질특성에 대한 위험성의 저감을 위해 실시간으로 관리가 필요하다고 판단되는 품질특성들을 선정하고, 이들을 대상으로 실시간 관리가 가능한 공정분석기술(Process Analytical Technology, PAT)을 적용하였다. 최종적으로 완성된 시생산 규모의 제조공정에 대해서는 검증 배치를 제조하여 반제품 및 완제품의 품질특성을 평가하였으며, 이를 통해 시생산 규모 제조공정의 최적화 연구 결과에 대한 재현성과 완건성을 확인하였다.

궁극적으로는 본 예시모델을 통해 K 복합 정제의 목표품질제품프로필을 만족하기 위해 원료물질, 반제품 및 완제의약품에 대하여 반드시 관리하여야 하는 품질특성과 공정변수를 도출하고 이의 설정값과 설정범위를 제시하였으며, 기존의 실험실 규모 품질관리전략을 업데이트하여 지속적인 공정개선을 실시하였다.

2 목적

본 예시모델의 목적은 “난용성 약물의 일반방출과 가용성 약물의 방출조절 복합 이층정제(K 복합 정제)” 의약품에 대하여 기존에 실험실 규모에서 개발된 제제 조성 및 제조공정을 시생산 규모로 확대(scale-up)하는 과정에서 적용하여야 할 설계기반 품질고도화의 원리와 방법을 과학적 근거와 위험성에 기반하여 구체적인 예시모델로 개발하고 그 적용사례를 제시하기 위함이다.

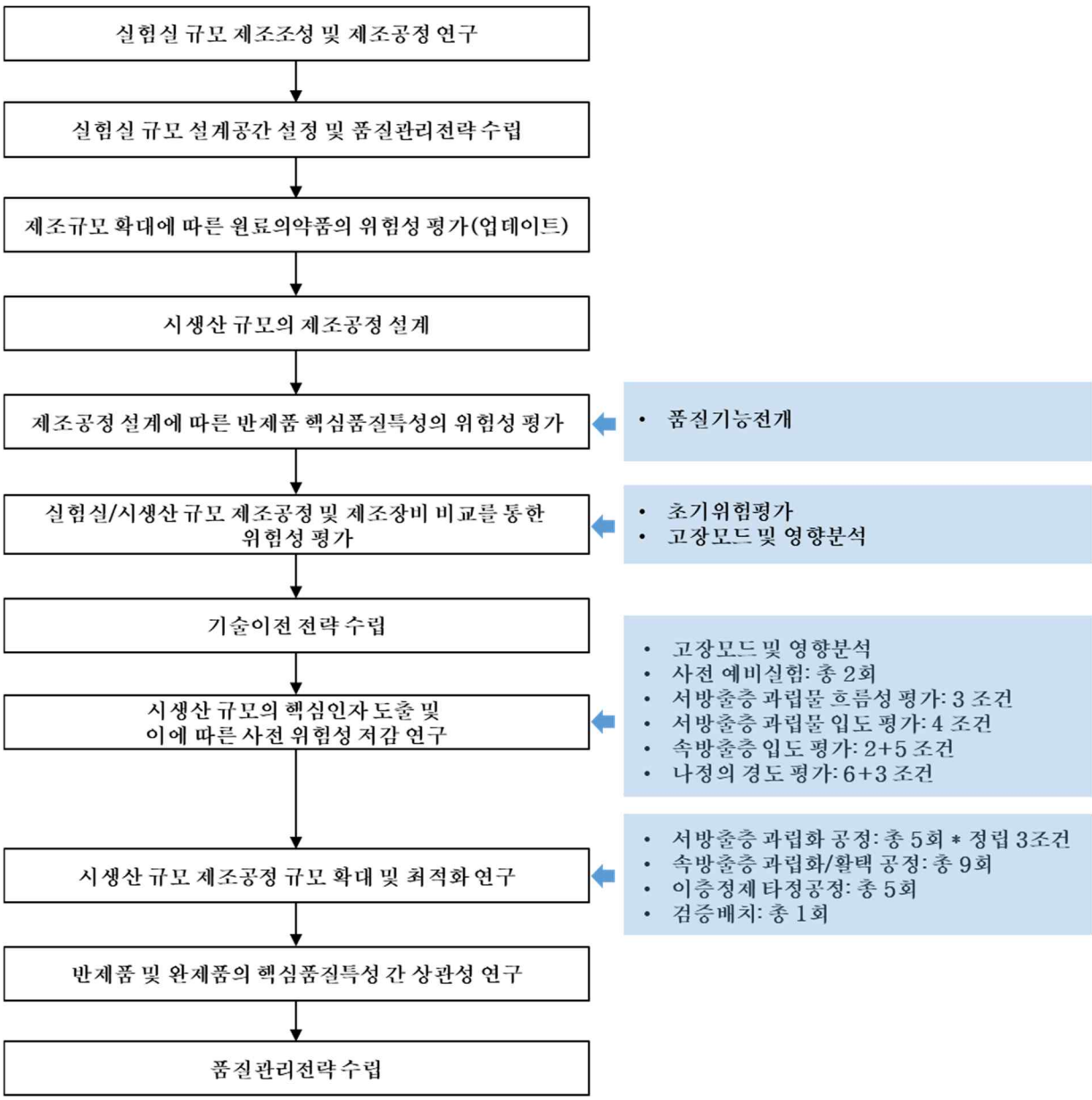
이를 통해 현장 종사자들로 하여금 체계적인 의약품의 개발 전략을 수립함으로써 QbD의 적용을 용이하게 하며, 최종적으로는 환자 수요자 측면에서 유효성과 안정성이 확보되고 원하는 목표품질제품프로필을 충족하는 의약품의 개발을 촉진하고자 한다. 또한 예시모델의 개발을 통해 식품의약품안전처의 설계기반 품질고도화 원리에 기반한 의약품 허가 심사 및 실사에 실질적으로 활용할 수 있게 하고 이에 대한 추가 논의를 촉진하고자 한다.

3 범위

본 예시모델은 설계기반 품질고도화의 개념을 기반으로 하여 난용성 약물의 일반방출(속방출)과 가용성 약물의 방출조절(서방출) 복합 이층정제(K 복합 정제)로 이루어진 의약품을 시생산 규모에서 개발하는 내용으로 한정한다. K 복합 정제의 개발을 위해 실험실 규모의 개발 자료를 바탕으로 한 시생산 규모의 제조공정 설계, 완제품 및 반제품의 핵심품질특성 확인, 기술이전 전략에 따른 위험성 평가, 시생산 규모로의 생산규모 확대, 설계공간의 개발 및 검증, 공정분석기술의 적용, 품질관리전략의 도출에 대한 내용을 담고자 하였다. 또한 설계기반 품질고도화의 적용에 필요한 통계학적 분석방법, 실험계획법의 순서 및 단계에 따른 실험설계, 실험 결과 분석 및 설계공간 도출과 관련된 지식을 포함하고 있다. 그러나 본 예시모델에서는 상업용 생산 규모로의 규모 확대 및 기술이전, 공정 밸리데이션 등의 개발 활동에 대해서는 다루고 있지 않다.

4 구조

본 예시모델에서는 시생산 규모에서 설계기반 품질고도화 개념을 기반으로 하여 의약품을 개발하는 과정을 제시하고 있으며, 크게 ‘I. 서문’, ‘II 본문’, ‘III 결론’으로 구성되어 있다. 본문은 ‘1 K 복합 정제의 개요 및 실험실 규모에서의 개발 결과 요약’, ‘2 생산규모의 확대를 위한 실험실 규모 설계공간 설정 및 품질관리 전략의 수립’, ‘3 시생산 규모의 완제의약품의 핵심품질특성 설정’, ‘4 시생산 규모의 원료의약품에 대한 위험성 관리’, ‘5 시생산 규모의 제조공정 설계’, ‘6 시생산 규모의 반제품 핵심품질특성 평가’, ‘7 반제품 및 완제의약품의 기준 및 시험방법’, ‘8 생산규모의 확대에 따른 기술이전전략 수립’, ‘9 시생산 규모의 제조공정 규모 확대 및 최적화’, ’10 시생산 규모에서의 공정분석기술 시스템 적용’, ’11 시생산 규모에서의 검증 배치 제조 및 평가’, ’12 품질관리전략의 수립’ 부분으로 구성되어 있다.



<K 복합 정제의 시생산 규모 설계기반 품질고도화 예시모델의 구조 및 진행모식도>

5 활용방안 및 기대효과

본 예시모델의 활용방안 및 기대효과는 다음과 같다.

- 국내 산업계의 설계기반 품질고도화(QbD)에 대한 이해를 돕기 위해 활용하고자 한다.
- 미국, 유럽, 일본 등의 의약선진국에서 발표한 가이드라인에 대한 비교 분석을 바탕으로 국내 실정에 맞는 예시모델의 개발 및 설계기반 품질고도화 실행을 위한 교육자료로 활용하고자 한다.
- 설계기반 품질고도화와 관련하여 실험계획법의 설계 및 결과 해석을 위한 교육자료로 활용하고자 한다.
- 국내 의약품 분야에서 설계기반 품질고도화의 개념을 도입 및 활용하여 국내 제약산업의 육성에 기여하고자 한다.
- 국제 기준에 부합하는 의약품을 개발하는 과정에서 활용하여 의약품의 품질 평가에 대한 규제 조화 및 우수한 품질이 확보된 의약품을 공급하고자 한다.

II 본문

1 K 복합 정제의 개요 및 실험실 규모에서의 개발 결과 요약

K 복합 정제의 시생산 규모 설계기반 품질고도화 예시모델 적용을 위해 기존 실험실 규모에서 실시한 개발결과를 아래와 같이 요약 정리하였다.

1.1 K 복합 정제의 개요

K 복합 정제는 서방출층인 K-ER 500mg (유효성분 DS-TC1 95mg 함유)과 속방출층인 K-IR 200mg (유효성분 DS-TC2 16mg 함유)으로 구성되는 총 중량 700mg인 흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제이다.

DS-TC1은 심장근육에 선택적으로 작용하여 심근 수축력과 심박출량을 감소시켜 혈압을 낮추어 주는 베타-1 수용체의 선택적 길항제이며, DS-TC2는 안지오텐신 II type 1 (AT1) 수용체의 길항제인 DS-TC2 모약물의 프로드럭으로 위장관에서 모약물로 전환되어 흡수되며 안지오텐신 II의 혈관수축작용 및 알도스테론 분비작용을 억제한다. 따라서 베타차단제인 DS-TC1과 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)인 DS-TC2를 복합제로 개발하여 관상동맥성질환, 좌심실기능부전, 심근경색 등을 동반한 고혈압 치료에 적용하는 약제로 약물의 목표성능을 구현하고자 하였다.

이때 DS-TC1은 소장에서 대장에 걸쳐 일정하게 흡수되나 반감기가 3~7 시간 정도로 짧기 때문에 복용의 편의성을 위해 1일 1회의 용법이 가능하도록 24시간 지속 방출을 나타내는 서방성 방출층으로 설계되었다. 또한 DS-TC2는 반감기가 약 9시간이므로 서방화 과정 없이 일반방출제형으로 1일 1회 복용이 가능하도록 속방출층으로 설계되었으며, 서로 다른 방출특성을 하나의 제제에 적용하기 위하여 제형의 형태는 이층정을 고려하였다. 이러한 목표성능을 구현하기 위하여 DS-TC1은 생체내외의 상관관계를 고려하여 방출률을 2시간에서 10~30%, 8시간에서 40~60%, 20시간에서 80% 이상으로 설정하였으며, DS-TC2는 용출률이 45분에 75% 이상이 되도록 하였다. 이러한 제품화 요건을 바탕으로 DS-TC1의 서방출 과립과 DS-TC2의 속방출 과립을 제조하고 이층정으로 타정하기 위한 제제조성 처방과 제조공정에 대한 위험성을 저감하고 관리하기 위한 설계공간이 도출되었다. 이를 통해 최종적으로는 실험실 규모에서 K 복합 정제의 핵심품질특성의 목표와 허용기준을 만족하기 위한 품질관리전략이 제시되었다.

1.2 K 복합 정제의 목표품질제품프로필

K 복합 정제의 임상적 적용 의도와 효능, 효과 및 적응증에 따라 도출된 제제화 요건에 따른 완제의약품의 목표품질제품프로필은 아래와 같다.

표 1-1: K 복합 정제의 목표품질제품프로필(QTPP) 및 위험성 평가

QTPP 요소	목표	위험성	타당성
치료적응증	관상동맥질환, 좌심실기능부전, 심근 경색 등을 동반한 고혈압 환자군	있음	위험성이 높은 고혈압 환자군에 대한 적응증 불일치는 불필요한 약물 오용과 부작용을 일으킬 수 있다.
제형	속방출의 DS-TC2 층/서방출의 DS-TC1 층의 두 층으로 구성된 타원형의 경구용 이층 정제 (정제 중량: 약 700 mg)	있음	약물간 상호작용은 없으나 교차오염에 의한 층간 약물방출양상의 변화가능성이 있고 층분리 및 약물층의 함량 불균일성 가능성이 있다.
투여경로	경구투여	없음	경구투여는 약물 장기 투약 용이성과 순응도가 높은 투여경로 중 하나이다.
용법·용량	DS-TC1 95 mg / DS-TC2 16 mg q.d	있음	1 일 1 회 복용법에 적합한 의약품으로 제제화 되지 않으면 치료효과의 위험이 발생할 수 있다.
용기 및 포장	최소 24 개월 이상의 유효기간 확보 가능한 용기 및 포장 형태	있음	- 유연물질 증가에 따른 부작용 증가 - 인습에 따른 정제의 약물 방출 양상 변화에 따른 약효 감소 또는 부작용 증가 - 공기, 빛, 습기 등의 차단 실패에 따른 안정성 저하 - 함량 저하에 따른 약효
약동학적 특성	DS-TC1 의 혈중 농도는 EC_{30} 인 30 nM 이상이어야 하며 β2 차단 효과가 나타내는 300 nM 이하이어야 한다.	있음	- 약효를 유지할 수 있는 유효농도를 24 시간 동안 유지하여야 함. - 서방출층의 약물 방출이 일시적으로 급격히 일어나 치료영역을 넘어 저혈압 등의 부작용을 발생시킬 수 있으며, 24 시간 동안의 약물 방출이 이뤄지지 않아 혈압이 증가할 수 있음. - 치료영역 이상의 혈중농도에서는 부작용 증가, 이하에서는 약효 감소
약물방출 양상	1) DS-TC1 2 시간: 10~30%, 8 시간: 40~60%, 20 시간: 80%이상 2) DS-TC2 즉시방출 45 분: 75%이상	있음	약물 방출이 목표에 도달하지 못하고 치료영역 이상의 혈중농도를 나타낼 경우 부작용 증가, 이하에서는 약효 감소
안정성/ 보존기간	실온에서 24 개월 이상	있음	- 함량 감소에 따른 약효 감소 - 용출 양상 변화에 따른 혈중 농도 변화에 따라 약효 감소 또는 부작용 증가 - 유연물질 발생에 따른 유연물질의 독성 발현
성상	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제	있음	환자의 복약 순응도에 영향을 미칠 수 있음

확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액은 동일한 피크 유지시간을 나타냄	있음	유효성에 영향을 미침
함량	95~105%	있음	낮을 경우 유효성에 높을 경우 안전성에 영향을 미칠 수 있음.
제제균일성	판정치 15% 이하	있음	유효성에 영향을 미침
잔류용매	에탄올: 5000 ppm 이하	있음	안전성에 영향을 미칠 수 있음
유연물질	DS-TC1 DS-TC1 RC A 0.50% 이하 DS-TC1 RC B 0.50% 이하 DS-TC1 RC C 0.50% 이하 DS-TC1 RC D 0.50% 이하 개개 미지유연물질 0.20 % 이하 총 유연물질 3.0 % 이하 DS-TC2 RRT 0.4 0.2%이하, RRT 0.5 0.3% 이하, RRT 2.0 0.2% 이하, 기타 0.1% 이하, 총 유연물질 0.6% 이하	있음	제조공정 중 유연물질이 생성될 수 있다
미생물한도	대한민국약전 기준 충족	없음	미생물 증식이 쉽지 않은 조건임

1.3 K 복합 정제의 핵심품질특성

K 복합 정제의 반제품 및 완제의약품에 대한 고장모드 및 영향분석(FMEA)을 활용한 위험성평가를 실시하고 핵심품질특성에 대해 정리한 결과는 다음과 같다. 이때 심각도는 품질영향에 따라 1~4점, 확률은 발생확률에 따라 1~4점, 검출력은 검출가능성에 따라 1~3점의 점수를 부여하였으며, 위험순위(RPN)는 심각도, 확률, 검출력의 곱이 1~9, 10~18, 19~48인 경우를 각각 저위험, 중위험, 고위험으로 위험수준을 분류하였다.

표 1-2: K 복합 정제의 반제품 및 완제품의 핵심품질특성

품질특성		위험순위점수 산정 및 잠재적 핵심품질특성 해당 여부					다른 품질특성으로 대체될 수 있는가?	최종 핵심 품질특성에 포함되어야 하는가?
		심각도	확률	검출력	RPN	잠재적 핵심 품질특성에 해당하는가?		
완제품 (Drug Product)	**확인**	4	3	2	24	예	대체가능하지 않음	예
	성상	2	4	2	16	예	대체가능하지 않음	예
	함량	4	3	2	24	예	대체가능하지 않음	예
	함량균일성	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	서방출층의 방출률	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	속방출층의 용출률	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	붕해	4	2	2	16	예	용출시험으로 대체 가능함	아니오
	순도시험 (유연물질)	3	2	2	12	예	대체가능하지 않음	예
	미생물한도	3	1	2	6	아니오	대체가능하지 않음	아니오
	잔류용매	3	2	2	12	예	대체가능하지 않음	예
	수분	2	2	2	8	아니오	건조감량 시험으로 대체 가능	아니오
	경도	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
반제품, 서방출 과립	**성상**	2	4	2	16	예	대체가능하지 않음	예
	입도	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
	건조감량	3	2	2	12	예	대체가능하지 않음	예

	함량	4	3	2	24	예	대체가능하지 않음	예
	혼합균일성	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	겉보기밀도	2	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
	흐름성	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
반제품, 서방출층 최종혼합물	**함량**	4	3	2	24	예	대체가능하지 않음	예
	혼합균일성	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	흐름성	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
반제품, 속방출 과립	**성상**	2	4	2	16	예	대체가능하지 않음	예
	함량	4	3	2	24	예	대체가능하지 않음	예
	함량균일성	4	1	2	8	아니오	대체 가능하지 않음.	아니오
	입도	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
	겉보기밀도	2	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
	흐름성	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
	건조감량	3	2	2	12	예	대체가능하지 않음	예
반제품, 속방출 최종혼합물	**함량**	4	3	2	24	예	대체가능하지 않음	예
	혼합균일성	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	흐름성	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
반제품, 정제	**성상**	2	4	2	16	예	대체가능하지 않음	예
	확인	4	3	2	24	예	대체가능하지 않음	예
	경도	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
	마손도	3	3	2	18	예	대체가능하지 않음	예
	함량	4	3	2	24	예	대체가능하지 않음	예
	함량균일성	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	DS-TC1 **방출률**	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	DS-TC2 **용출률**	4	4	2	32	예	대체가능하지 않음	예
	붕해	4	2	2	16	예	용출시험으로	아니오

							대체 가능함	
	유연물질	3	2	2	12	예	대체가능하지 않음	예
	잔류용매	3	2	2	12	예	대체가능하지 않음	예
	두께	2	2	2	8	아니오	대체가능하지 않음	아니오
	질량편차	2	3	2	12	예	함량균일성으로 대체 가능	아니오

1.4 K 복합 정제의 제제조성 개발 요약

1.4.1 제제개발 공정

제제 개발에 사용한 공정흐름도는 아래 그림과 같다.

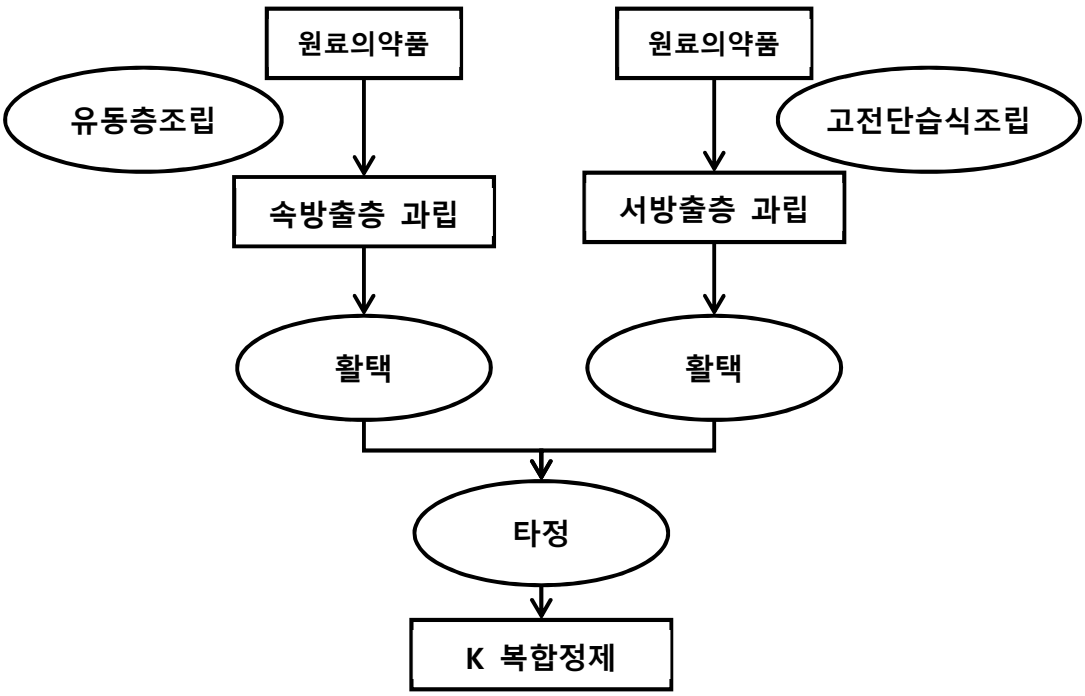


그림 1-1: 제제 개발에 사용된 공정 흐름도

1.4.2 제제조성의 초기 위험평가

K 복합 정제의 핵심품질과 첨가제 선정 연구 결과를 바탕으로 서방출층 과립 및 속방출층 과립에 대해서 제제조성의 초기 위험평가를 실시한 결과는 아래와 같다.

표 1-3: 제제 조성의 초기 위험평가

완제의약품의 핵심품질특성	제제조성			
	서방출층 과립	서방출층 과립 외 첨가제	속방출층 과립	속방출층 과립 외 첨가제
성상	저	저	저	저
확인	저	저	저	저
함량	저	저	고	저
함량균일성	고	중	고	저
서방출층 방출률	고	저	고	저
속방출층 용출률	중	저	중	중
유연물질	저	저	저	저
잔류용매	저	저	저	저
경도	저	저	저	저

1.4.3 서방출층의 제제 개발

1.4.3.1 초기 위험평가

서방출층의 핵심품질특성에 대하여 제제 개발을 위한 초기 위험평가를 실시한 결과는 아래와 같다.

표 1-4: 서방출층 처방변수의 초기 위험평가

서방출층 핵심품질특성 (ER Layer CQAs)	서방출층 처방변수 (ER Layer Formulation Variables)						
	서방화기제/DS-TC1 비율	서방화기제 간의 비율 (HPMC/Carbomer ratio)	HPC-L 의 양	에탄올 용매의 양	MCC의 양	유동화제의 양	스테아르산 마그네슘의 양
과립의 성상	중	중	저	저	저	저	저
과립의 입도	고	고	중	저	중	저	저
과립의 건조감량	저	저	저	저	저	저	저
과립의 겉보기밀도	고	고	저	저	중	저	저
최종 혼합물의 함량	저	저	저	저	저	저	저
최종 혼합물의 혼합균일성	고	저	저	저	저	저	중

최종 혼합물의 흐름성	중	중	저	저	저	중	중
정제 서방출층의 방출률	고	고	저	저	중	저	저

표 1-5: 서방출층의 처방 개발에 사용한 장비 및 공정 조건

장비 (Equipment)	부대 장치 및 조건 (Attached Equipment and Conditions)	고정 공정변수 (Fixed Process Parameters)
믹서기	없음	•Speed : 600 rpm
고전단 과립기	없음	•Impeller Speed: 600 rpm •Chopper Speed: 2000 rpm •Pre-mixing time : 2 min •Granulation time : 2 min •Empty volume : 1 L •Drug loading: 300 T(약 50 %)
트레이 오븐	없음	•Temperature: 50 ℃
정립기	없음	•Screen size : 20 mesh
더블콘 혼합기	없음	•Blending speed : 15 rpm •Mixing time : 5 min •Empty volume : 1 L •Drug loading: 300 T(약 50 %)
타정기	없음	•Compression force: 정제 경도 15 kp 내외

1.4.3.2 서방출층 처방 스크리닝 연구

서방출층의 처방에 영향을 미치는 핵심품질특성(CMA)를 선정하기 위한 스크리닝 연구를 아래와 같이 진행하여 처방변수에 의한 서방출층의 핵심품질특성의 영향을 확인하였다.

표 1-6: 서방출층 처방 스크리닝 연구 결과 요약

<table>
<tr><td>실험설계</td><td colspan="4">Plackett-Burman design (총 12 실험점)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">입력변수</td><td colspan="2">항목</td><td>-1(Low)</td><td>+1(High)</td></tr>
<tr><td colspan="2">서방화 기제/DS-TC1 비율 (A)</td><td>2 : 1</td><td>3 : 1</td></tr>
<tr><td colspan="2">서방화기제 간의 비율 (B)</td><td>10 : 1</td><td>4 : 1</td></tr>
<tr><td colspan="2">HPC-L의 양 (C)</td><td>3 %</td><td>7 %</td></tr>
<tr><td colspan="2">에탄올의 양 (D)</td><td>30 %</td><td>35 %</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aerosil 200의 양 (E)</td><td>0.25 %</td><td>0.75 %</td></tr>
<tr><td colspan="2">스테아르산마그네슘의 양 (F)</td><td>1.5 %</td><td>2.5 %</td></tr>
<tr><td rowspan="10">출력변수</td><td colspan="2">핵심품질특성</td><td colspan="2">허용기준</td></tr>
<tr><td colspan="2">과립의 입도</td><td colspan="2">20 mesh를 통과하지 않는 비율, 15 %이하</td></tr>
<tr><td colspan="2">과립의 건조감량</td><td colspan="2">3.0 % 이하</td></tr>
<tr><td colspan="2">과립의 겉보기밀도</td><td colspan="2">0.28 g/mL ~ 0.60 g/mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">최종 혼합물 함량</td><td colspan="2">95~105 %</td></tr>
<tr><td colspan="2">최종 혼합물 혼합균일성</td><td colspan="2">상대표준편차 5 % 이내</td></tr>
<tr><td colspan="2">최종 혼합물 흐름성 (Hausner Ratio)</td><td colspan="2">1.34 이하</td></tr>
<tr><td rowspan="3">정제 방출률</td><td>2 시간</td><td colspan="2">10~30 %</td></tr>
<tr><td>8 시간</td><td colspan="2">40~60 %</td></tr>
<tr><td>20 시간</td><td colspan="2">80 % 이상</td></tr>
<tr><td rowspan="12">분산분석 결과</td><td colspan="2">핵심품질특성</td><td>결과</td><td>영향인자</td></tr>
<tr><td colspan="2">과립의 입도</td><td>10.8~16.4 %</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td colspan="2">과립의 건조감량</td><td>2.3~2.8 %</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="2">과립의 겉보기밀도</td><td>0.296~0.350 g/mL</td><td>A</td></tr>
<tr><td colspan="2">최종 혼합물 함량</td><td>99.7~101.2 %</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="2">최종 혼합물 혼합균일성</td><td>0.39~1.37 %</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="2">최종 혼합물 흐름성</td><td>1.06~1.18</td><td>A</td></tr>
<tr><td rowspan="3">정제 방출률</td><td>2시간</td><td>17.5~25.3 %</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td>8시간</td><td>42.3~59 %</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td>20시간</td><td>74.8~88.9 %</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td colspan="4">→ 처방출층 처방 스크리닝 연구 결과를 종합하여 서방화 기제/DS-TC1 비율과 서방화기제 간의 비율을 핵심처방변수(CMA)로 선정하여 최적화 연구를 진행함.</td></tr>
</table>

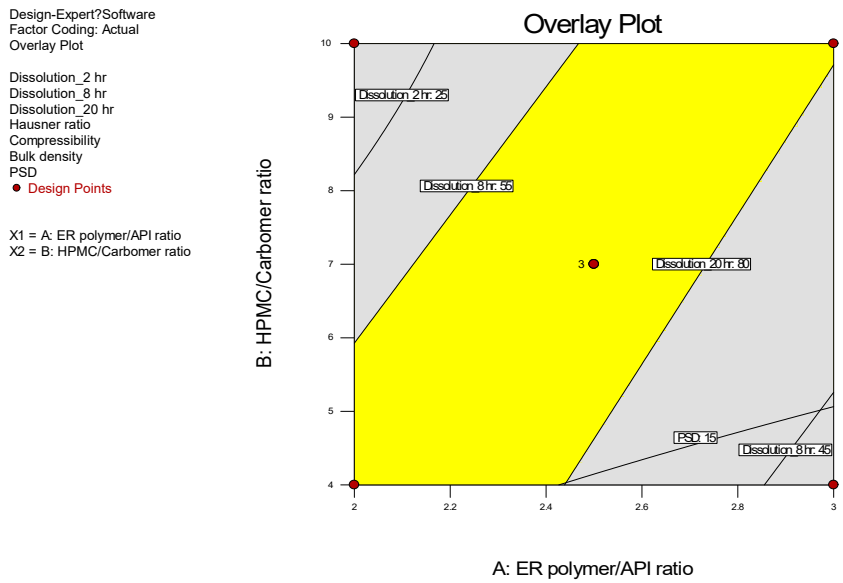
1.4.3.3 서방출층 처방 최적화 연구

서방출층 처방 스크리닝 연구 결과를 바탕으로 CMA로 선정된 서방화 기제/DS-TC1 비율과 서방화기제 간의 비율을 대상으로 최적화 연구를 아래와 같이 진행하여 서방출층의 제제 조성을 최적화하였다. 이때 설계공간은 실험설계 조건에 따라 제조한 결과로부터 도출한 분산분석 모형의 중첩등고선도로부터 출력변수의 허용기준을 만족하는 영역을 노란색으로 나타내었으며, 최적 조건은 핵심품질특성들의 최적화 기준을 만족하는 정도를 만족도함수(desirability function)로 계산하여 설정하였다.

표 1-7: 서방출층 처방 최적화 연구 결과 요약

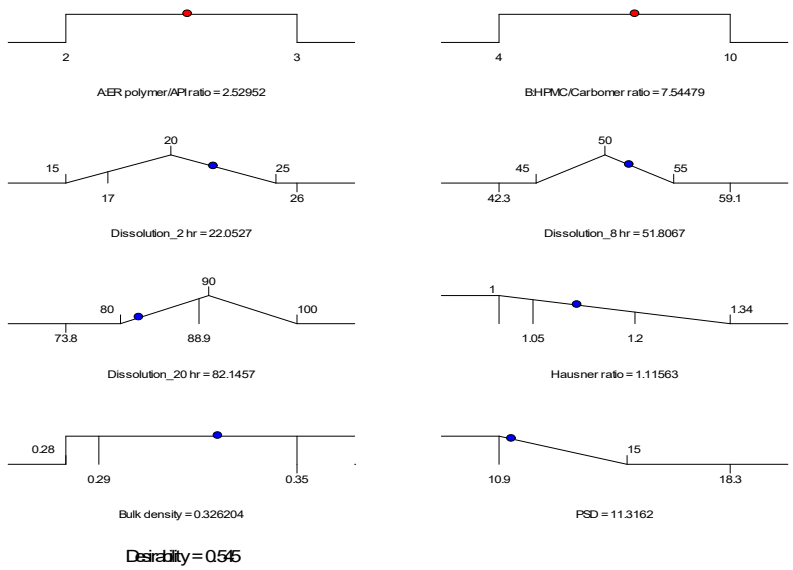
실험설계	중심합성설계 (CCD) (총 11 실험점)			
입력변수	항목		-1(Low)	+1(High)
	서방화 기제/DS-TC1 비율 (A)		2 : 1	3 : 1
	서방화기제 간의 비율 (B)		10 : 1	4 : 1
고정변수	항목		설정값	
	HPC-L의 양		5 %	
	에탄올의 양		32.5 %	
	Aerosil 200의 양		0.5 %	
	스테아르산마그네슘의 양		2 %	
출력변수	핵심품질특성		허용기준	
	과립의 입도		20 mesh를 통과하지 않는 비율, 15 %이하	
	과립의 건조감량		3.0% 이하	
	과립의 겉보기밀도		0.28 g/mL ~ 0.60 g/mL	
	최종 혼합물 함량		95~105 %	
	최종 혼합물 혼합균일성		상대표준편차 5 % 이내	
	최종 혼합물 흐름성 (Hausner Ratio)		1.34 이하	
	정제 방출률	2 시간	10~30 %	
		8 시간	40~60 %	
		20 시간	80 % 이상	
분산분석 결과	핵심품질특성		결과	영향인자
	과립의 입도		10.9~18.3 %	A, B, AB, B^2
	과립의 건조감량		2.3~2.8 %	-
	과립의 겉보기밀도		0.29~0.35 g/mL	A
	최종 혼합물 함량		97.1~100.1 %	-
	최종 혼합물 혼합균일성		0.50~3.88 %	-
	최종 혼합물 흐름성 (Hausner Ratio)		1.05~1.20	A
	정제 방출률	2시간	17.0~26.0 %	A, B, B^2
		8시간	42.3~59.1 %	A, B
		20시간	73.8~88.9 %	A, B

설계공간



최적 처방 도출

CQAs	범위	최적화 기준
2시간에서의 방출률(%)	15~25	목표값; 20
8시간에서의 방출률 (%)	45~55	목표값; 50
20시간에서의 방출률 (%)	80~100	목표값; 90
겉보기밀도(g/mL)	0.28 이상	범위만족
흐름성(Hausner Ratio)	1.34 이하	최소화
과립의 입도 (20 mesh 체를 통과하지 못하는 비율, %)	15 이하	최소화



→ 최적조건을 근거로 서방화 기제/DS-TC1 비율과 서방화제 간의 비율을 각각 2.5, 1:7의 조건을 최적처방으로 정함.
→ 서방화 기제/DS-TC1 비율과 서방화제 간의 비율이 각각 2.5, 1:7인 조건에서 Two-sided, α =0.05, n =1의 조건으로 실험하여 재현성을 검증함.

1.4.4 속방출층의 제제 개발

1.4.4.1 속방출층 과립 처방변수의 초기 위험평가

속방출층 과립 처방변수에 대한 초기 위험평가 결과는 아래 표와 같다.

표 1-8: 속방출층 과립 처방변수의 초기 위험평가

속방출층 과립의 핵심품질특성	속방출층 과립 처방변수			
	유당수화물: 전호화전분 의 비율	유당수화물/전호화 전분 양	포비돈 K30 양	카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 양
과립의 성상	저	저	중	저
과립의 건조감량	저	저	저	저
과립의 함량	저	저	중	저
과립의 입도	저	저	고	고
과립의 겉보기밀도	중	중	고	고
과립의 흐름성	저	저	중	중

표 1-9: 속방출층의 과립처방 개발에 사용한 장비 및 공정 조건

장비 (Equipment)	부대 장치 및 조건 (Attached Equipment and Conditions)	고정 공정변수 (Fixed Process Parameters)
유동층 과립기	Top spray module Peristaltic pump	• 급기온도 (80℃) • 제품온도 (30℃ 내외) • 급기유량 (0.5~0.7 m^3/min) • Atomizing 압력 (0.7 bar) • 결합액 투입속도(6.5 g/min)

1.4.4.2 속방출층 과립 처방 스크리닝 연구

속방출층의 처방에 영향을 미치는 핵심물질특성(CMA)을 선정하기 위한 스크리닝 연구를 아래와 같이 진행하여 처방변수의 의한 서방출층의 핵심품질특성의 영향을 확인하였다.

표 1-10: 속방출층 처방 스크리닝 연구 결과 요약

실험설계	부분요인배치법 (총 $2^{4-1}+3 = 11$ 실험점)		
입력변수	항목	-1(Low)	+1(High)
	Lactose: Pregelatinized Starch 비율 (A)	0.5	2
	Lactose/ Pregelatinized Starch 양 (B)	150 mg	180 mg
	포비돈 K30 양 (C)	2 mg	10 mg
	CMC-Ca 양 (D)	4 mg	20 mg
출력변수	핵심품질특성	허용기준	
	과립 함량	95~105 %	
	입도 (D50)	90~110 μm	
	겉보기밀도	0.33 g/mL 이상	
	흐름성(Carr's Index)	20 이하	
분산분석 결과	핵심품질특성	결과	영향인자
	과립 함량	94.3~98.8 %	C, D
	입도 (D50)	79.5~121.6 μm	C
	겉보기밀도	0.304~0.373 g/mL	C, D
	흐름성(Carr's Index)	13.4~21.4	C, D
	→ 속방출층 스크리닝 연구 결과를 종합하여 포비돈 K30 양과 CMC-Ca 양을 핵심처방변수(CMA)로 선정하여 속방출층 처방 최적화 연구를 진행함.		

1.4.4.3 속방출층 활택 처방변수의 초기 위험평가

속방출층 과립에 추가되는 활택제(푸마르산 스테아릴 나트륨)의 양에 대한 초기 위험평가를 실시한 결과는 아래 표와 같으며, 처방변수는 단일 변수이므로 별도의 스크리닝 연구는 진행하지 않고 이후 처방 최적화 연구에 포함하여 핵심품질특성에 대한 영향을 평가하였다.

표 1-11: 속방출층 정제 처방변수의 초기 위험평가

최종혼합물 핵심품질특성	활택 처방변수
	활택제 (Sodium Stearyl Fumarate) 양
흐름성	중
혼합균일성	저
정제의 45분 용출률	고
함량	저

표 1-12: 속방출층의 제제개발에 사용한 장비 및 공정 조건

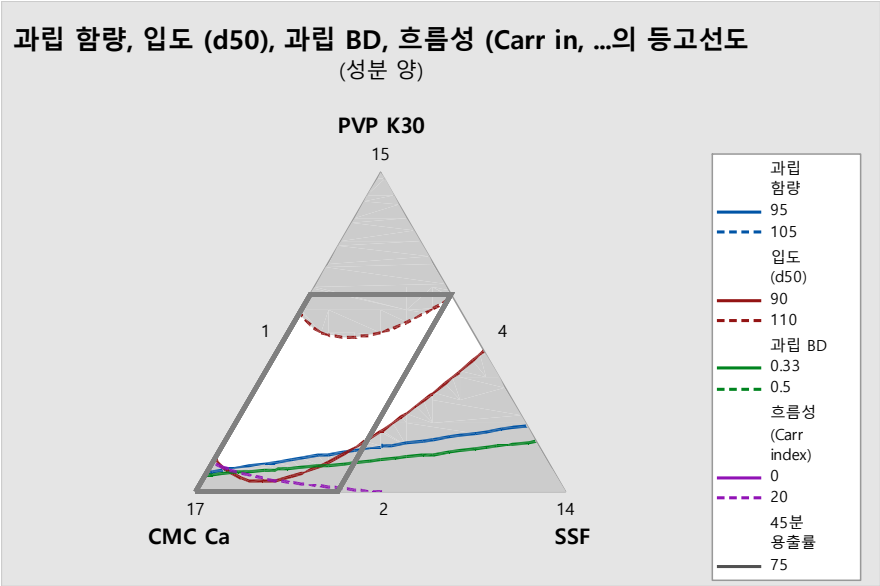
장비 (Equipment)	부대 장치 및 조건 (Attached Equipment and Conditions)	고정 공정변수 (Fixed Process Parameters)
혼합기	5 L Container	• 활택속도: 10 rpm • 활택시간: 5 min
이층타정기	Punch: 16.2 x 7.9 mm 타원형	• 타정속도: 10 rpm • Feeder 속도: 25 rpm (1차), 35 rpm(2차) • 타정압: 4 kN (1차), 약 15 kN (2차), 경도 150 N에 맞추어 조절

1.4.4.4 속방출층 처방 최적화 연구

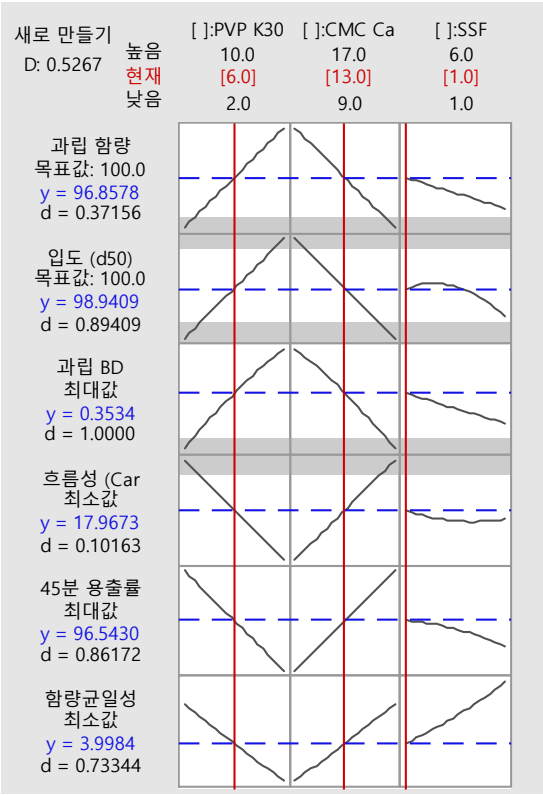
연구 속방출층 과립 및 활택 처방 변수의 스크리닝 결과를 바탕으로 핵심물질특성(CMA)으로 선정된 포비돈 K30 양과 CMC-Ca 양 및 푸마르산 스테아릴 나트륨 양을 대상으로 최적화 연구를 아래와 같이 진행하여 속방출층의 제제 조성을 최적화하였다. 이때 설계공간은 실험설계 조건에 따라 제조한 결과로부터 도출한 분산분석 모형의 중첩등고선도로부터 출력변수의 허용기준을 만족하는 영역을 흰 색으로 나타내었으며, 최적 조건은 핵심품질특성들의 최적화 기준을 만족하는 정도를 만족도함수(desirability function)로 계산하여 설정하였다.

표 1-13: 속방출층 처방 최적화 연구 결과 요약

실험설계	혼합물 계획법 (꼭지점 설계) (총 15 실험점)		
입력변수	항목	-1(Low)	+1(High)
	포비돈 K30 양 (A)	2 mg	10 mg
	카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 양 (B)	4 mg	17 mg
	푸마르산 스테아릴 나트륨 양 (C)	1 mg	6 mg
고정변수	항목	설정값	
	DS-TC2	16 mg	
	유당수화물/전호화전분 양	164 mg	
	포비돈 K30/카르복시메틸셀룰로오스 칼슘/푸마르산 스테아릴 나트륨 양	20 mg	
출력변수	핵심품질특성	허용기준	
	확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액은 동일한 피크유지시간을 나타냄.	
	과립의 성상	백색의 과립	
	과립의 함량	95~105 %	
	과립의 입도 (d_{50})	90~110 ㎛	
	과립의 겉보기밀도	0.33 g/mL 이상	
	과립의 흐름성(Carr's index)	20 이하	
	정제의 45분 용출률	75 % 이상	

	최종 혼합물의 함량균일성	15 % 이하	
	유연물질	Imp A 0.1% 이하 Imp B 1.5% 이하 Imp D 0.5% 이하 Imp F 1% 이하 총 유연물질 4 % 이하	
	함습량	3.5~4.5 %	
분산분석 결과	핵심품질특성	결과	영향인자
	확인	적합	–
	과립의 성상	적합	–
	과립의 함량	94.1~99.3 %	A, B, C
	과립의 입도 (d_{50})	85.1~118.1 ㎛	A, B, C, AC, BC
	과립의 겉보기밀도	0.320~0.378 g/mL	A, B, C, AB
	과립의 흐름성(Carr's index)	13.6~21.0	A, B, C, ABC
	정제의 45분 용출률 (%)	90.1~99.1 %	A, B, C, ABC
	최종 혼합물의 함량균일성(%)	1.8~10.1	A, B, C, AC
	유연물질 – Imp A	0 %	–
	유연물질 – Imp B	0.18~0.21 %	–
	유연물질 – Imp D	0 %	–
	유연물질 – Imp F	0.1~0.14 %	–
	유연물질 – 총유연물질	0.35~0.38 %	–
	함습량	3.6~3.9 %	–
설계공간			

	CQAs	범위	최적화 기준
최적 처방 도출	과립의 함량	95~105 %	목표값; 100 %
	과립의 입도	90~110 ㎛	목표값; 100 ㎛
	과립의 겉보기밀도	0.33 g/mL 이상	최대값
	과립의 흐름성(Carr's index)	20 이하	최소값
	45분 용출률	75 % 이상	최대값
	함량균일성	15 이하	최소값



→ 최적조건을 근거로 포비돈 K30, CMC-Ca, SSF의 양을 각각 6 mg, 13 mg, 1 mg의 조건을 최적 처방으로 설정함.
→ 포비돈 K30, CMC-Ca, SSF의 양이 각각 6 mg, 13 mg, 1 mg인 조건에서 실험하여 재현성을 검증함.

1.4.5 원형 K 복합 정제 개발 및 확인

K 복합 정제의 서방출층과 속방출층의 처방 변수에 대한 스크리닝 및 최적화 연구를 통해 확립된 K 복합 정제의 조성 및 분량과 이를 바탕으로 제조된 반제품 및 완제의약품에 대한 품질시험 결과는 다음과 같다.

표 1-14: 원형 K 복합 정제의 조성

원료약품	규격	배합목적	분량(mg/정)	분량(%w/w)
서방출층 (Extended Release Layer)				
DS-TC1	별규	주성분	95.0	19.0
미결정셀룰로오스 Microcrystalline Cellulose	NF	충전제	130.0	26.0
히드록시프로필셀룰로오스 Hydroxypropylcellulose	KP	결합제	25.0	5.0
히프로멜로오스 Hypromellose	JP	서방화기제	207.5	41.5
카보머 Carbomer Homopolymer	NF	서방화기제	30.0	6.0
콜로이드성이산화규소 Colloidal Silicon Dioxide	NF	활택제	2.5	0.5
스테아르산마그네슘 Magnesium stearate	NF	활택제	10.0	2.0
에탄올 Ethanol	KP	용제	(162.5)[1]	-
서방출층 총 중량			500.0	100.0
속방출층 (Immediate Release Layer)				
DS-TC2	JP	주성분	16.0	8.0
유당수화물 Lactose Hydrate	NF	충전제	109.3	54.6
전호화전분 Pregelatinized Starch	NF	충전제	54.7	27.4
포비돈 Povidone (PVP K-30)	NF	결합제	6.0	3.0
카르복시메틸셀룰로오스칼슘 Carboxymethylcellulose Calcium	EP	붕해제	13.0	6.5
푸마르산스테아릴나트륨 Sodium Stearyl Fumarate	NF	활택제	1.0	0.5
정제수 Purified Water in Bulk	KP	결합액용제	(194.0)[1]	-
속방출층 총 중량			200.0	100.0
K 복합 정제 총중량			700.0	-

[1] 에탄올 및 정제수는 공정 중 제거되어 완제품에는 남아있지 않음.

표 1-15: 원형 K 복합 정제의 공정검사 결과

공정 단계 (Process Step)	공정검사항목 (In-Process Control)	공정검사 결과범위 (Ranges Observed For Entire Batch)
서방출층 고전단 과립	성상	흰색 내지 연한 노란색의 과립
	입도	10.2 %
	건조감량	1.96 %
	겉보기밀도	0.33 g/mL
서방출층 최종 혼합물	함량	98.8~99.5 %
	혼합균일성	1.46 %
	흐름성	1.16
속방출층 유동층 과립	건조감량	3.83 %
	입도분포	103.2 ㎛
	겉보기밀도	0.352~0.366
	함량	95.7~96.9 %
속방출층 최종혼합물	혼합균일성	3.73 %
	흐름성	17.05 %
K 복합 정제	성상	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제
	확인시험	표준품의 주피크와 retention time이 동일
	함량	서방출층: 99.2 % 속방출층: 96.5 %
	함량균일성	0.90%
	방출	서방출층: 2시간: 21.9 %, 8시간: 51.6 %, 20시간: 85.0 % 속방출층: 45분 97.5 %
	유연물질	서방출층: DS-TC1 RC A: 0.005 % DS-TC1 RC B: 불검출 DS-TC1 RC C: 불검출 DS-TC1 RC D: 0.04 % 개개의 미지유연물질: 0.08 % 총 유연물질: 0.12 % 속방출층: Imp A: 불검출 Imp B: 0.19 % Imp D: 불검출 Imp F: 0.12 % 총 유연물질: 0.38 %
	경도	150.7 N
	마손도	0.11 %
	질량편차	709.2 mg (699 ~ 716 mg)

표 1-16: 원형 K 복합 정제의 품질시험 결과

층	시험	허용기준	결과
이층정제	K 복합 정제의 성상	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제
서방출층	확인시험	표준품의 주피크와 retention time이 동일	표준품의 주피크와 retention time이 동일
	함량	95~10 5%	99.2
	제제균일성(함량균일성)	판정값 15 % 이내	0.90 %
	용출률	2시간: 10~30 % 8시간: 40~60 % 20시간: 80 %이상	2시간: 21.9 % 8시간: 51.6 % 20시간: 85.0 %
	유연물질	DS-TC1 RC A 0.50 % 이하 DS-TC1 RC B 0.50 % 이하 DS-TC1 RC C 0.50 % 이하 DS-TC1 RC D 0.50 % 이하 개개의 미지유연물질 0.20 % 이하 총 유연물질 3.0 %이하	DS-TC1 RC A: 0.005 % DS-TC1 RC B: 불검출 DS-TC1 RC C: 불검출 DS-TC1 RC D: 0.04 % 개개의 미지유연물질: 0.08 % 총 유연물질: 0.12 %
	잔류용매	Ethanol 5000 ppm이하	2065 ppm
속방출층	확인시험	표준품의 주피크와 유지시간이 동일	표준품의 주피크와 유지시간이 동일
	함량	95~105 %	96.5 %
	제제균일성(함량균일성)	판정값 15 % 이내	3.73 %
	용출률	45분: 75 % 이상	97.5 %
	유연물질	Imp A 0.1 % 이하 Imp B 1.5 % 이하 Imp D 0.5 % 이하 Imp F 1.0 % 이하 총 유연물질 4 % 이하	Imp A: 불검출 Imp B: 0.19 % Imp D: 불검출 Imp F: 0.12 % 총 유연물질: 0.38 %

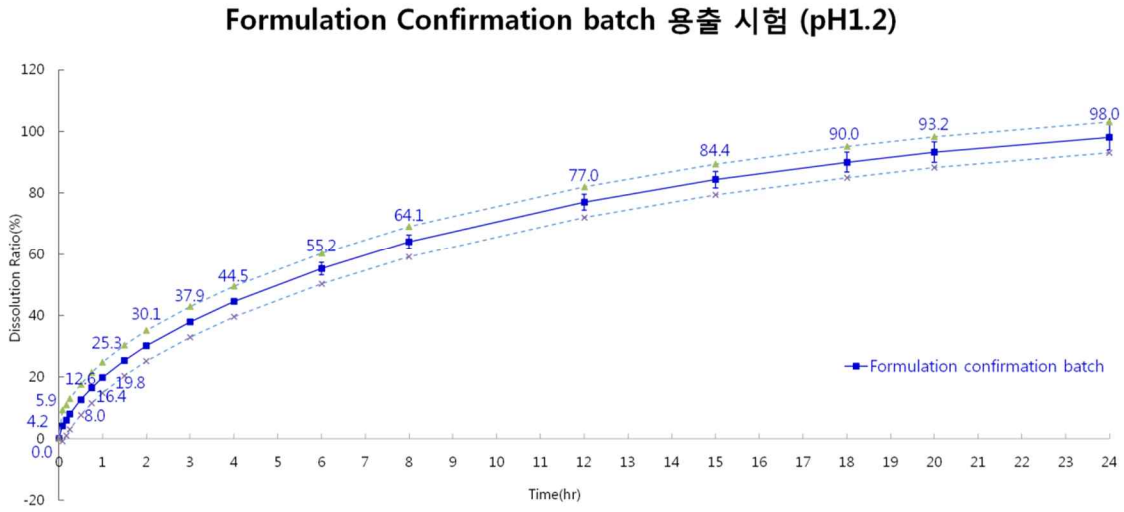


그림 1-2: K-ER 층 Formulation Confirmation Batch 용출률(pH 1.2)

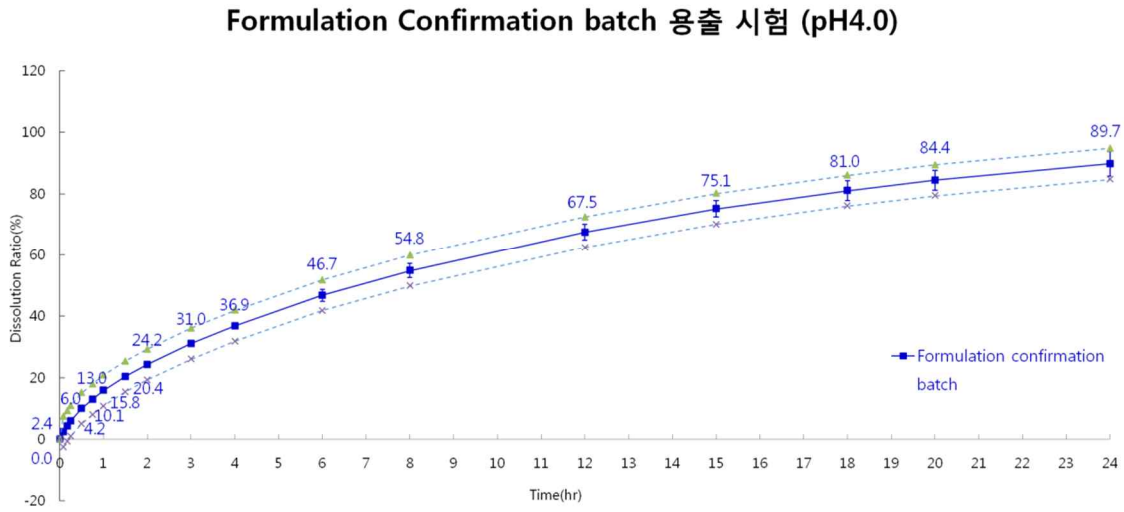


그림 1-3: K-ER 층 Formulation Confirmation Batch 용출률(pH 4.0)

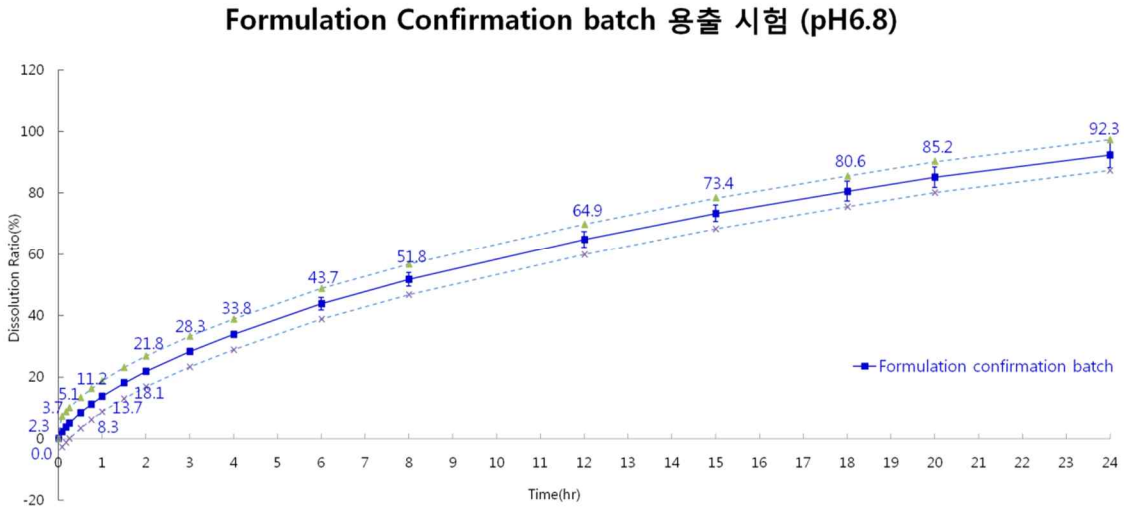


그림 1-4: K-ER 층 Formulation Confirmation Batch 용출률(pH 6.8)

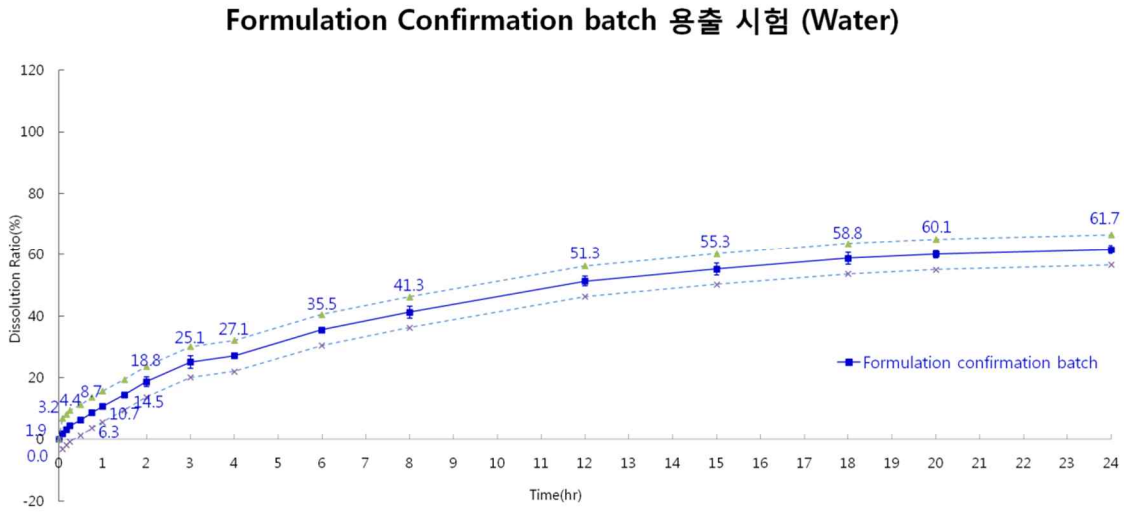


그림 1-5: K-ER 층 Formulation Confirmation Batch 용출률(물)

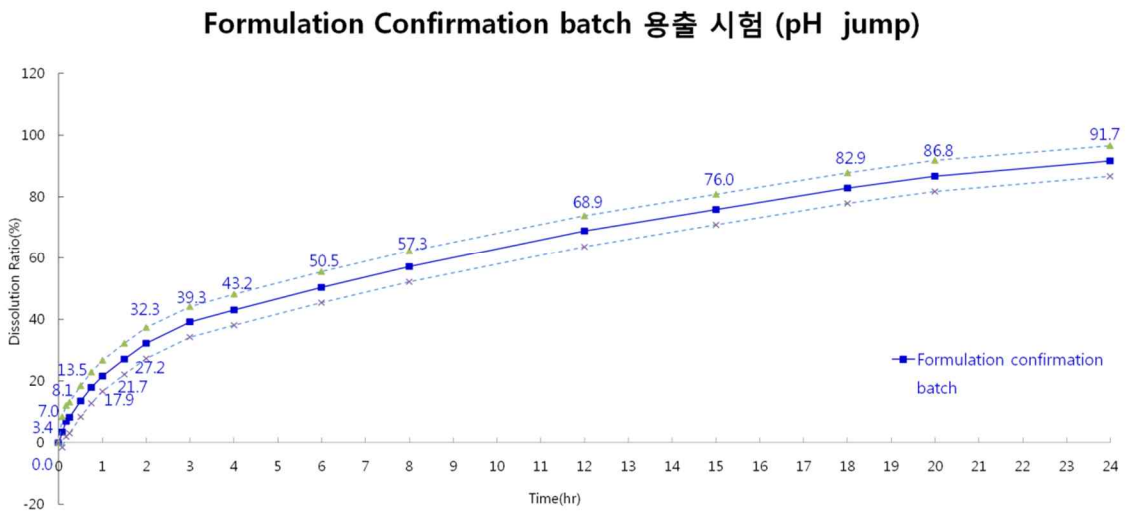


그림 1-6: K-ER 층 Formulation Confirmation Batch 용출률
(pH jump : USP pH jump 시험법에 따름)

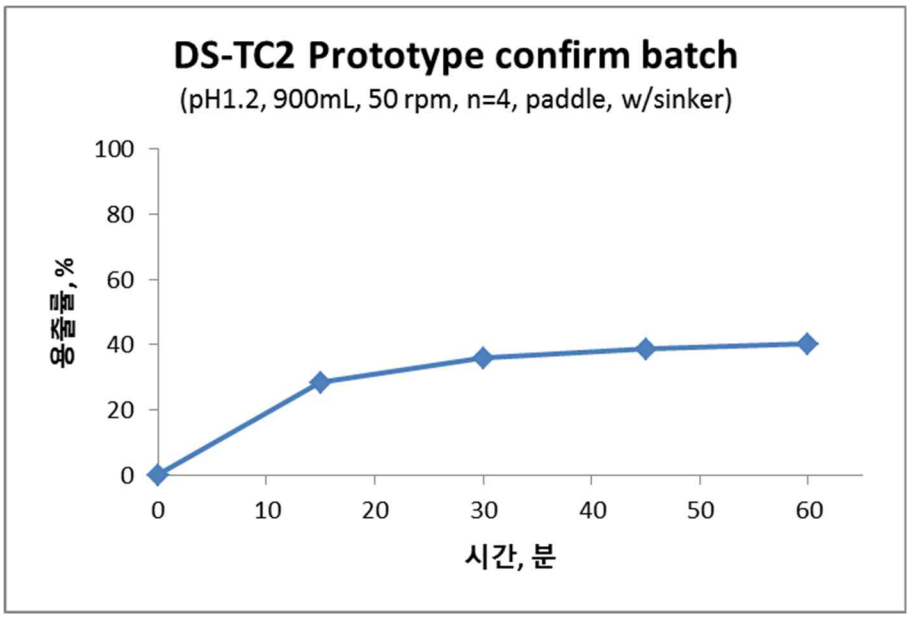


그림 1-7: K-IR 층의 용출률 (pH 1.2)

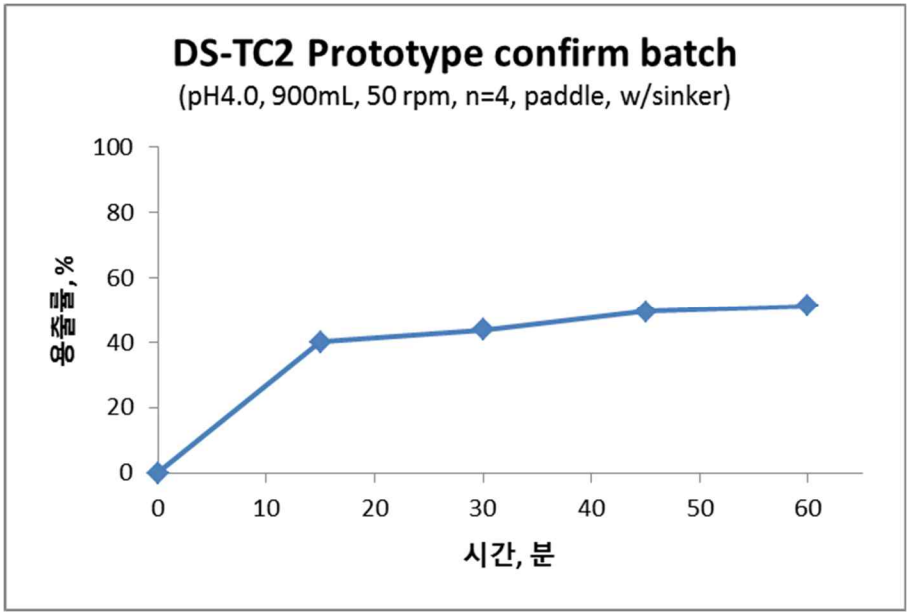


그림 1-8: K-IR 층의 용출률 (pH 4.0)

1.4.6 제제조성의 사후 위험평가

표 1-17: 제제조성의 사후 위험평가 결과

완제의약품의 핵심품질특성	제제조성 (Formulation Components)			
	서방출층 과립	서방출층 과립 외 첨가제	속방출층 과립	속방출층 과립 외 첨가제
함량	저	저	저	저
함량균일성	저	저	저	저
서방출층 방출률	저	저	저	저
속방출층 용출률	저	저	저	저

1.5 K 복합 정제의 제조공정 개발 요약

투입 원료물질의 특성	공정변수	→	제조공정 단계	→	산출물(반제품/완제품)의 품질특성
약물 입도분포 약물 겉보기 밀도 충전제 입도분포 충전제 겉보기 밀도 충전제 수분함량 약물의 에탄올 용해도 서방화기제의 에탄올 용해도 결합제의 에탄올 용해도 서방화 기제 점도 결합제의 점도	전혼합 임펠러 속도 및 혼합시간 결합액의 투입속도 연합 시 임펠러 속도 연합 시 초퍼속도 연합 시간 투입량 건조온도 건조시간	→	서방출층: 고전단습식 과립 및 건조	→	<u>과립물</u> 성상 함량 함량균일성 입도 겉보기밀도 흐름성 건조감량
			↓		
과립의 입도 과립의 흐름성 과립의 함량 과립의 혼합균일성 과립의 겉보기 밀도 과립의 LOD 첨가제의 입도 첨가제의 흐름성	정립체 크기 활택 속도 활택 시간	→	서방출층: 정립 및 활택	→	<u>최종 혼합물</u> 함량 혼합균일성 흐름성 겉보기 밀도
			↓		
혼합균일성 겉보기밀도 흐름성 압축성&타정성	타정 방식(타정기 종류) Turret speed 타정압 (1st, 2nd) Feeder speed (1st, 2nd) 배출압 Feeder fill depth Hopper speed Hopper fill level	→	이층정 타정 (K 복합 정제)	→	<u>타정물</u> 함량, 함량균일성 용출 경도 두께 중량편차 마손도 타정장애
			↑		
과립의 입도 과립의 흐름성 과립의 함량 활택제의 입도 활택제의 흐름성	회전 속도 활택 시간 장입률	→	속방출층: 활택	→	<u>활택물</u> <u>혼합균일성</u> <u>흐름성</u> <u>용출</u>
			↑		
약물 결정형 약물 용해도 약물 입도 첨가제 입도 첨가제 겉보기밀도 첨가제 흐름성 결합액 점도	분사 방식 Air distribution plate Nozzle tip diameter Filter type Inlet air temp. Product temp. Air flow, Atom. air pressure	→	속방출층: 속방출층 유동층습식 과립	→	<u>과립물</u> 함량 입도 겉보기밀도 흐름성

1.5.1 제조공정의 초기 위험평가

표 1-18: 제조 공정의 초기 위험평가

완제품의 핵심품질특성	제조공정 (Process steps)						
	서방출층 과립 공정	서방출층 건조 공정	서방출층 정립 공정	서방출층 활택 공정	속방출층 과립 공정	속방출층 활택 공정	타정 공정
성상	저	저	저	저	저	저	중
확인	저	저	저	저	저	저	저
함량	고	저	저	중	고	중	저
함량균일성	중	저	저	중	고	중	고
방(용)출률	저	저	저	고	고	중	고
유연물질	저	저	저	저	저	저	저
잔류용매	저	저	저	저	저	저	저
경도	저	저	저	저	저	저	중

1.5.2 서방출층 혼합물 제조공정 개발

1.5.2.1 서방출층 과립 제조를 위한 고전단 습식과립 공정 개발

1.5.2.1.1 초기 위험평가

각 제조 단위공정에 대한 초기 위험 및 핵심성 평가를 위해 고장모드 및 영향분석(Failure Mode & Effect Analysis; FMEA)을 실시하였으며, 이때 심각도는 품질영향에 따라 1~4점, 확률은 발생확률에 따라 1~4점, 검출력은 검출가능성에 따라 1~3점의 점수를 부여하였다. 또한 위험순위(RPN)는 심각도, 확률, 검출력의 곱이 1~9, 10~18, 19~48인 경우를 각각 저위험, 중위험, 고위험으로 위험수준을 분류하였다.

표 1-19: 고전단 과립화 및 건조 공정변수의 초기 위험평가

공정 단계: 고전단 과립화 및 건조						
Output Material CQAs: 과립의 성상, 입도, 건조감량, 함량, 함량균일성, 겉보기밀도, 흐름성						
입력변수	위험 평가	심각도 (S)	확률 (P)	검출력 (D)	위험 순위(RPN)	타당성 및 초기 설정
투입 원료물질 특성						
주약의 입자크기	저	2	2	2	8	DS-TC1의 입도는 40 ㎛정도로 공정 중 손실 위험성이 있고, 비산성 및 응집성이 있어 기벽에 붙어 함량 저하 발생 위험이 있으나, 과립화하기 전 pre-mixing에서 적절한 혼합으로 기벽에 붙는 것을 최소화 할 수 있다.
주약의 겉보기밀도	저	2	2	2	8	DS-TC1의 겉보기밀도는 약 0.2 g/mL 정도로 밀도가 낮고, 비산성 및 응집성이 있어 혼합도 및 흐름성에 문제가 발생될 위험성이 있으나, 용매를 사용하기 때문에 위험성은 낮다.
첨가제	저	2	2	2	8	카보머는 약 10 ㎛, 히프로멜로오스,

입도분포						미결정셀룰로오스는 250 ㎛ 이하의 입도크기를 갖고 있어 DS-TC1과 차이를 보이기 때문에 충분한 혼합이 이루어 진 후 과립이 형성되어야 한다. 하지만 히드록시프로필 셀룰로오스를 용매에 용해시켜 사용하기 때문에 점성을 부여할 수 있어 적절한 연합으로 위험성을 낮출 수 있다.
첨가제 겉보기밀도	저	2	2	2	8	히프로멜로오스, 미결정셀룰로오스는 BD가 0.34이하, 카보머는 약 0.2정도로 DS-TC1과 유사한 BD를 갖고 있지만 미분상태라서 불균일이 발생될 가능성이 있지만 히드록시프로필셀룰로오스를 용매에 용해시켜 사용하기 때문에 점성을 부여할 수 있어 적절한 연합으로 위험성을 낮출 수 있다.
첨가제 함습도	저	1	2	1	2	대부분이 5%이하의 수분을 함유하며 용매를 이용한 과립공정을 거치므로 위험성은 낮다.
첨가제 흐름성	저	2	1	2	4	대부분 poor등급의 흐름성을 갖고 있으나 pre-mixing과 과립공정을 실시하므로 흐름성이 개선되고, 함량 및 혼합불균일에 영향도 적다.
주약의 에탄올 용해도	저	2	2	2	8	Polymorphism 이 없고, 용출 조절이 주로 서방화기제에 의해 영향을 받기 때문에 영향이 없다.
서방화기제의 에탄올 용해도	저	2	1	2	4	히프로멜로오스와 카보머는 95%에탄올에 잘 녹지 않으며, 서방화기제의 비율이 높기 때문에 에탄올 용해도에 의한 점도 증가로 과립 밀도에 영향이 없다.
결합제의 에탄올 용해도	저	2	1	2	4	히드록시프로필셀룰로오스는 에탄올에 잘 녹기 때문에 결합제 제조 시 완전히 용해되어 결합제가 일정하게 분포될 수 있어 과립의 겉보기밀도나 흐름성에 영향이 없을 것이다.
서방화기제의 점도	저	2	2	2	8	특정 등급(HPMC K100M, Carbopol 971P)을 사용하여 관리하기 때문에 점도는 항상 유지되어 용출저하의 문제에 영향이 없고, 과립의 겉보기밀도나 흐름성에 영향이 없을 것이다.
결합제의 점도	저	2	2	2	8	특정 등급(HPC-L)을 사용하여 관리하기 때문에 점도는 항상 유지되어 용출저하의 문제에 영향이 없고, 과립의 겉보기밀도나 흐름성에 영향이 없을 것이다.
장비변수: 고전단 과립기						
Bowl 크기	저	2	2	1	4	Size는 1L를 사용한다.
Impeller	저	2	2	1	4	Bottom에 설치되어 있고, 3개의 screw로 고정 factor이다.
chopper	저	2	2	1	4	측면에 설치되어 있고, 고정된 크기를 장착하기 때문에 고정 factor이다.
결합액 분사방식	저	2	2	2	8	결합액의 점성이 높아 한번에 투입하는 방식으로 하며, 결합제에 의한 덩어리 발생가능성이 있으나, Chopper에 의해 발생을 감소시킬 수 있다.
결합액 변수						
결합액의	저	2	2	1	4	히드록시프로필셀룰로오스 25 mg과 에탄올

에탄올에서의 농도						162.5 mg을 사용하여 13.3%의 농도를 갖으며, 결합제 및 에탄올은 특정 등급을 사용하기 때문에 위험성이 낮다.
과립화 공정 변수						
혼합-Impeller 속도, 혼합시간	저	2	2	2	8	Impeller의 속도와 시간에 따라 혼합도가 다르기 때문에 충분한 속도와 시간이 필요하다.
결합액 투입속도	저	2	1	2	4	결합액을 한번에 투여하여도 고속의 Impeller와 chopper를 사용하기 때문에 충분이 결합액이 분산될 수 있어 위험성이 없다.
연합-impeller 속도	고	4	3	2	24	Impeller의 속도가 과립의 상태를 결정하며, 과립의 밀도, 과립의 입도분포, 흐름성이 결정되기 때문에 속도에 의한 영향이 있다.
연합-chopper 속도	고	4	3	2	24	Chopper는 과립물의 덩어리를 깨트리는 역할을 하기 때문에 과립의 밀도, 과립의 입도분포, 흐름성에 영향을 미친다.
연합-연합시간	고	4	3	2	24	시간에 따라 과립에 가해지는 에너지가 다르기 때문에 과립의 세기, 밀도 차이가 발생되고, 흐름성의 차이를 보이기 때문에 위험성이 있다.
장입률	고	4	3	2	24	Loading양에 따라 과립에 가해지는 에너지가 다르기 때문에 과립의 밀도, 흐름성, 입도분포의 차이를 보일 수 있어 위험성이 있다.
건조 설비 변수 (Try Drying oven)						
건조 공정 변수						
건조온도	중	3	3	2	18	건조온도에 따라 수분의 양이 차이가 크게 발생되며, 과립의 밀도 및 분포에 영향을 미칠 수 있다.
건조시간	중	3	3	2	18	건조시간에 따라 수분의 양이 차이가 크게 발생되며, 과건조시 과립의 밀도 및 분포에 영향을 미칠 수 있다.

1.5.2.1.2 고전단 습식 과립화 및 건조 공정변수의 스크리닝 연구

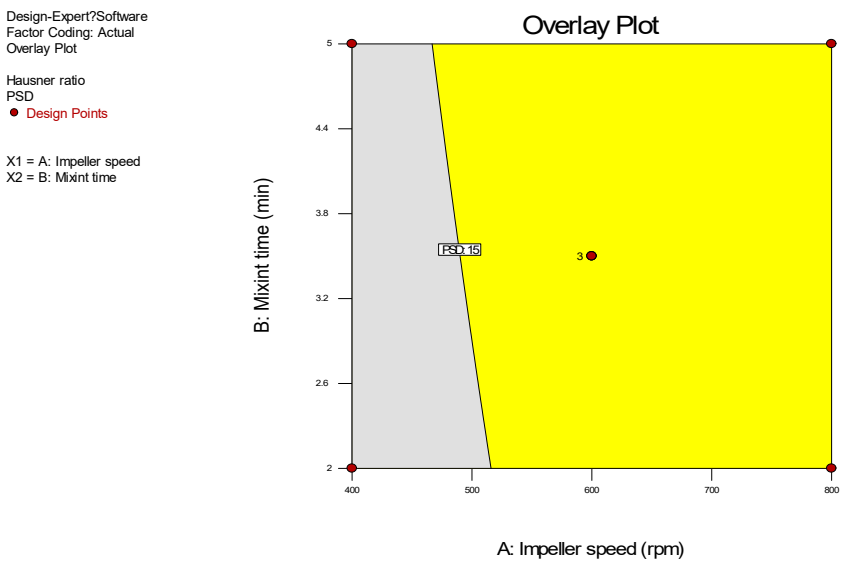
서방출층 과립공정에서의 핵심공정변수를 확인하기 위해 위험 평가 결과를 근거로 입력변수를 선정하고 이에 대한 스크리닝 연구를 실시한 결과를 요약하면 아래와 같다.

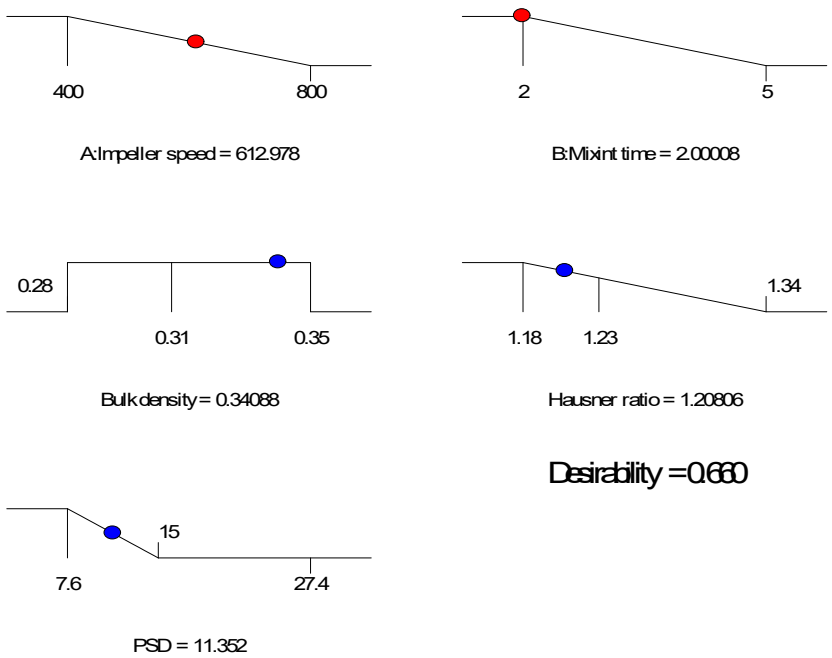
표 1-20: 고전단습식과립 공정 스크리닝 연구 결과 요약

실험설계	Plackett-Burman design (총 11 실험점)		
입력변수	항목	-1(Low)	+1(High)
	Impeller 속도 (A)	400 rpm	800 rpm
	Chopper 속도 (B)	1500 rpm	2000 rpm
	연합시간 (C)	2 분	5 분
	장입량 (D)	100 g	150 g
	건조온도 (E)	45 ℃	55 ℃
	건조시간 (F)	90 분	180 분
출력변수	핵심품질특성	허용기준	
	함량	95.0~105.0 %	
	혼합균일성	RSD 5% 이내	
	건조감량	3 % 이하	
	겉보기밀도	0.28 ~0.60 g/mL	
	흐름성(Hausner ratio)	1.34 이하	
	입도(20 mesh를 통과하지 않는 비율,%)	15 % 이하	
분산분석 결과	핵심품질특성	결과	영향인자
	함량	98.2~101.4 %	-
	혼합균일성	1.2~1.9 %	-
	건조감량	0.67~2.92 %	E, F
	겉보기밀도	0.30~0.36 g/mL	A
	흐름성(Hausner ratio)	1.18~1.26	A
	입도(20 mesh를 통과하지 않는 비율,%)	10.7~24.4 %	A, C
	→ 고전단습식과립 공정 스크리닝 연구 결과, impeller 속도, 혼합시간, 건조온도, 건조시간이 유의적으로 영향을 주는 것으로 나타남. → 건조온도와 건조시간의 경우, 건조감량의 조절이 용이하고 검출력도 높으므로 impeller 속도와 혼합시간을 핵심공정변수로 정하고 최적화 연구를 진행함.		

1.5.2.1.3 고전단 과립 공정의 최적화 연구

표 1-21: 고전단습식과립 공정 최적화 연구 결과 요약

실험설계	중심합성설계법 (총 11 실험점)		
입력변수	항목	−1(Low)	+1(High)
	Impeller 속도 (A)	400 rpm	800 rpm
	혼합 시간 (B)	2 분	5 분
고정변수	항목	설정값	
	Drying temperature	50 ℃	
	Drying time	90 분	
	Loading amount	150 g	
	Chopper speed	2000 rpm	
출력변수	핵심품질특성	허용기준	
	성상	흰색 또는 미황색의 과립물	
	함량	95.0~105.0 %	
	혼합균일성	5% 이내	
	건조감량	3 % 이하	
	입도(20 mesh를 통과하지 않는 비율,%)	15 % 이하	
	흐름성(Hausner ratio)	1.34 이하	
	겉보기밀도	0.28 ~ 0.60 g/mL	
분산분석 결과	핵심품질특성	결과	영향인자
	성상	적합	−
	함량(%)	97.2~100.8 %	−
	혼합균일성	0.42~2.9 %	−
	건조감량	2.1~2.9 %	−
	입도(20 mesh를 통과하지 않는 비율,%)	7.6~27.4 %	A, B, A^2
	흐름성(Hausner ratio)	1.18~1.23	A
	겉보기밀도	0.31~0.35 g/mL	A, A^2
설계공간			
최적화 조건 도출	CQAs	범위	최적화 기준
	성상	흰색 내지 연한	범위만족

		노란색의 과립	
	함량	95.0~105.0 %	범위만족
	혼합균일성	5 % 이내	범위만족
	건조감량	3 % 이하	범위만족
	입도 (20 mesh를 통과하지 않는 비율, %)	15 % 이하	최소화
	흐름성, Hausner ratio	1.34 이하	최소화
	겉보기밀도	0.28~0.60 g/mL	범위만족
	 → 최적조건을 근거로 impeller 속도와 연합시간을 각각 600 rpm과 2 분으로 설정함. → impeller 속도와 연합시간이 각각 600 rpm과 2분인 조건에서 Two-sided, α =0.05, n =1의 조건으로 실험하여 재현성을 검증함.		

1.5.2.1.4 근적외선 분광 공정분석기술

고전단 과립기를 이용한 과립공정에서 근적외선 분광법에 의한 함량 및 함량균일성의 평가 가능성 확인을 위해 at-line으로 샘플을 채취하여 NIR 분석을 진행하였으며 이를 서방출층 과립화 공정의 최적화 연구배치(Test 1~11)에 적용하여 확인한 결과는 아래와 같다.

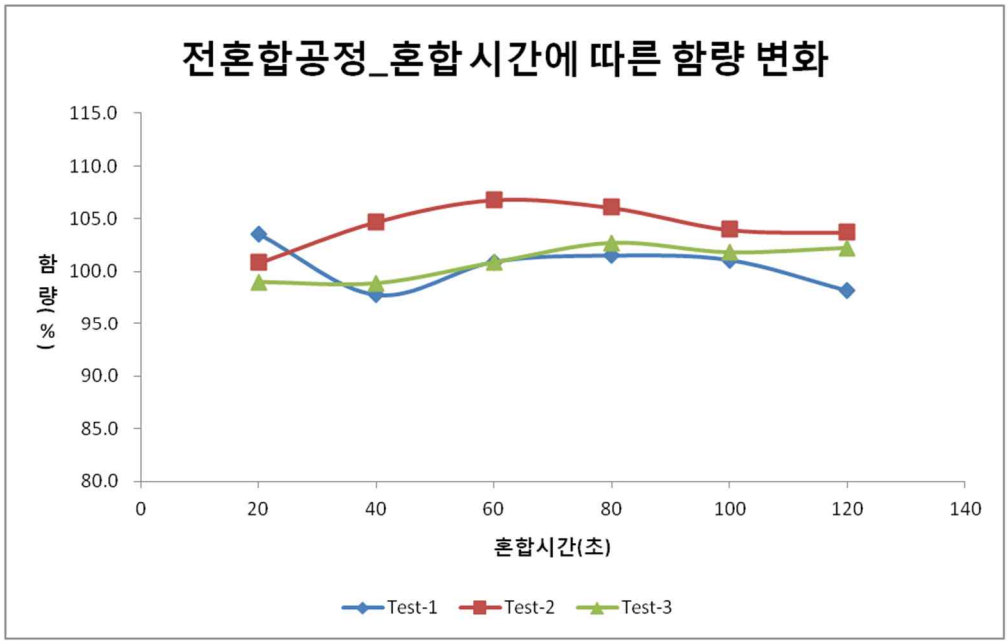


그림 1-9: 전혼합 공정 동안의 NIR을 이용한 함량 모니터링 결과

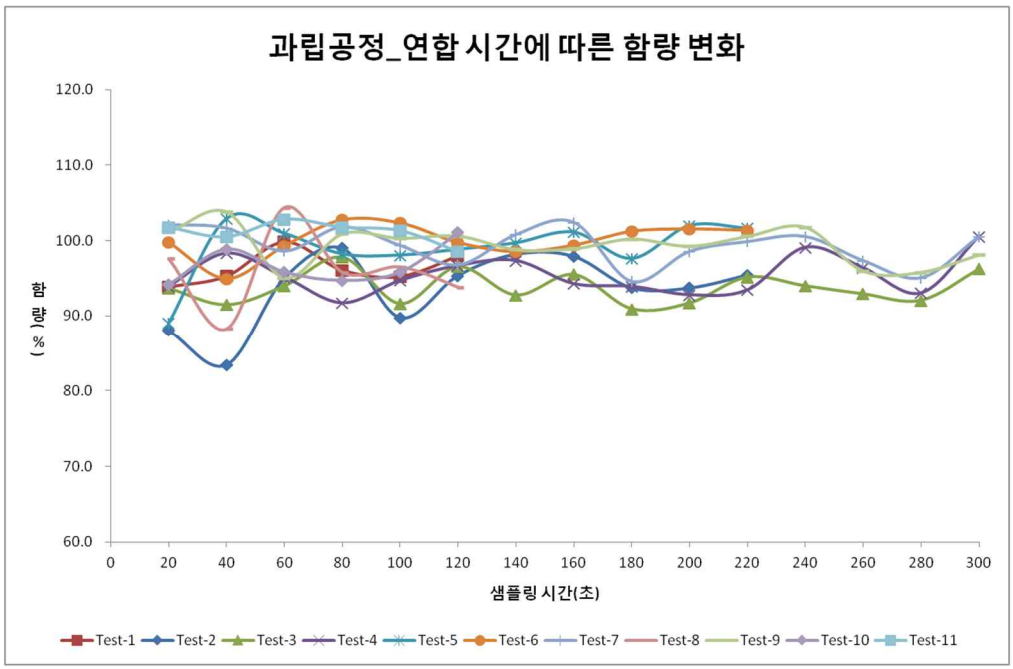


그림 1-10: 과립 공정 중 NIR을 이용한 함량 모니터링 결과

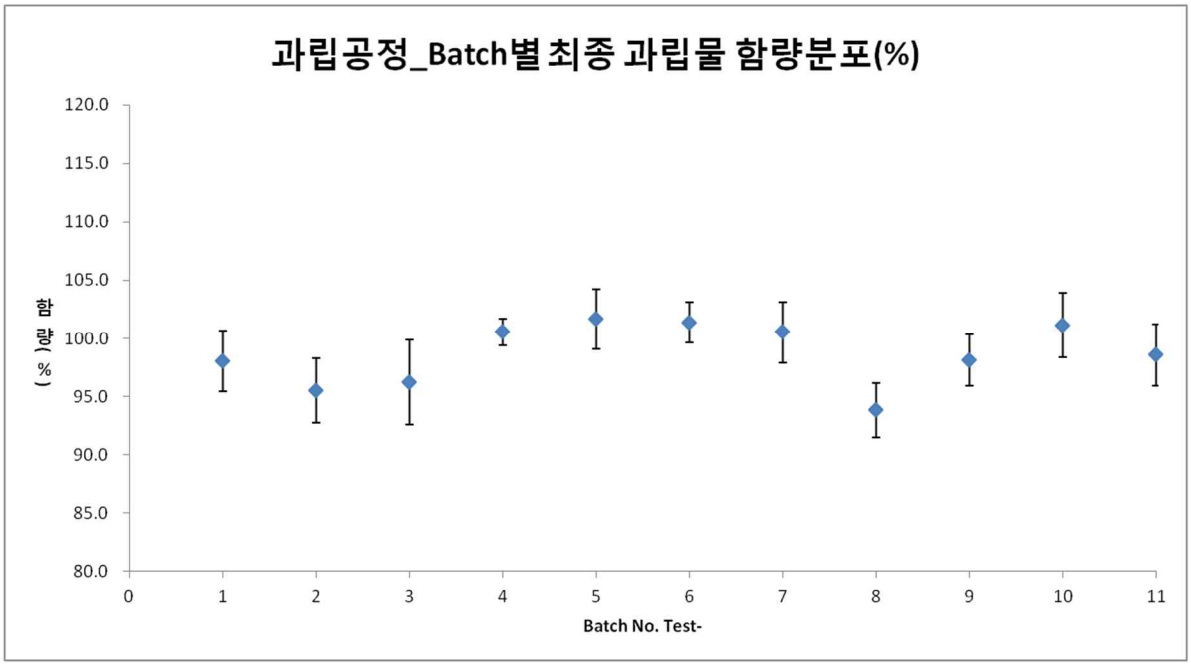


그림 1-11: 과립 공정 후 NIR을 이용한 혼합균일성 시험 결과 (함량%)

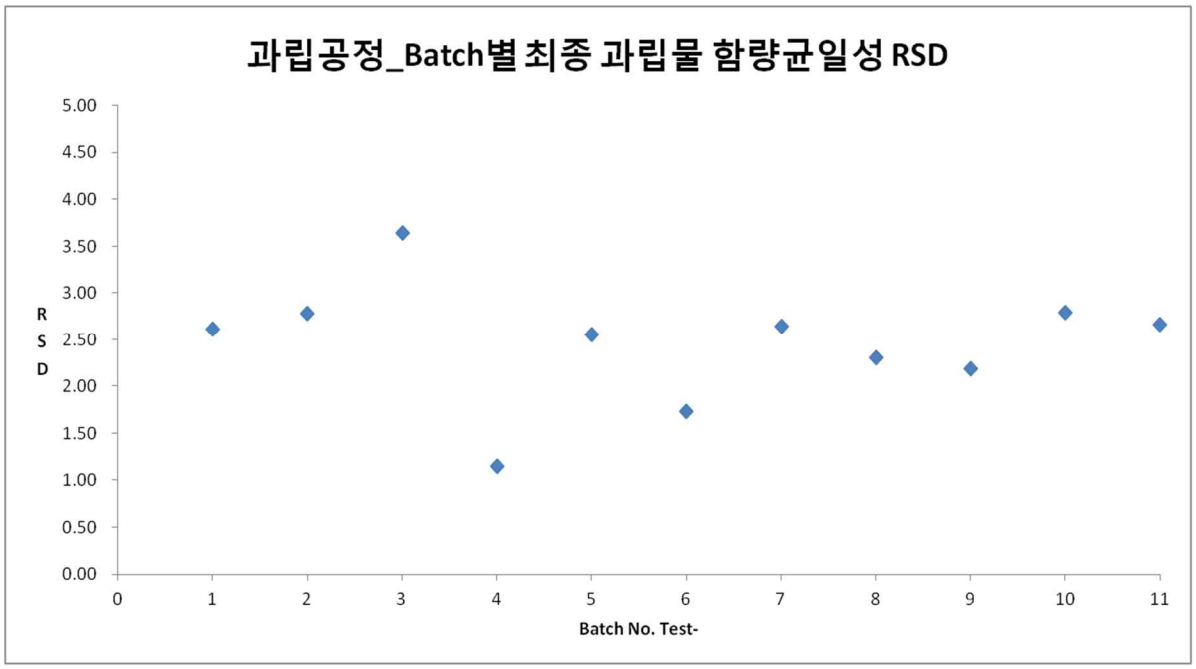


그림 1-12: 과립 공정 후 NIR을 이용한 혼합균일성 시험 결과 (RSD)

1.5.2.2 서방출층 혼합 및 활택 공정 개발

1.5.2.2.1 초기 위험평가

표 1-22: 혼합 및 활택 공정 변수의 초기 위험평가

공정 단계: 혼합 및 활택						
반제품의 핵심품질특성: 혼합균일성, 흐름성, 함량						
변수	위험 평가	심각도 (S)	확률 (P)	검출도 (D)	위험 순위 (RPN)	타당성 및 초기 설정
투입 원료물질 특성						
과립의 입도분포	저	2	1	2	4	과립의 입도가 과립공정에서 일정하게 관리 되고 있기 때문에 혼합균일성, 함량, 흐름성, 겉보기밀도, 용출에 미치는 영향력은 제한적이다.
과립의 흐름성	저	1	1	2	2	과립의 흐름성이 과립공정에서 일정하게 관리되고 passable 등급 이상이기 때문에 혼합균일성, 함량, 흐름성, 겉보기밀도, 용출에 미치는 영향력은 제한적이다.
과립의 함량	저	3	1	2	6	과립공정 screening 단계에서 모든 조건에서 함량이 적합함을 확인하였기 때문에 함량에 미치는 영향력은 제한적이다.
과립의 혼합균일성	저	3	1	2	6	과립공정 screening 단계에서 모든 조건에서 혼합균일성이 적합함을 확인하였기 때문에 혼합균일성에 미치는 영향력은 제한적이다.
과립의 겉보기밀도	저	2	1	2	4	과립공정에서 최적화를 통해 0.28g/mL 이상 과립물을 확보하였기 때문에 활택물의 흐름성, 겉보기밀도에 미치는 영향력은 제한적이다.
과립의 건조감량	저	1	2	2	4	과립의 건조감량은 건조 공정 후 IPC에서 3% 이하로 일정하게 관리되기 때문에 혼합 균일성, 흐름성, 함량, 겉보기밀도, 용출에 대한 영향이 미미하다.
첨가제의 입도분포	저	2	2	2	8	활택제의 비율이 적기 때문에 혼합균일성, 함량에 미치는 영향은 미미하다. 흐름성, 겉보기밀도, 용출에 영향을 미칠 수 있지만, 두 첨가제 모두 입자가 미세하고, Aerosil의 경우 specific surface area (기준 175~225 m^2/g)로 관리되고 있고 Mg. stearate의 경우 체로 체과하여 사용되기 때문에 영향이 미미하다.
첨가제의 흐름성	저	1	1	2	2	Aerosil과 Mg.stearate 모두 활택제로 사용되며, 입자가 미세하여 흐름성이 좋지 않다. 사용량이 적어 흐름성 변화가 CQA에 미치는 영향은 제한적이다.
혼합 및 활택 설비 변수 : 더블콘 혼합기						
설비						
혼합용기	저	2	2	1	4	1L를 사용한다.
활택 공정 변수						
활택속도	중	3	3	2	18	속도에 의해서 활택력의 차이를 보여 겉보기 밀도, 흐름성, 용출에 영향을 미칠 수 있어 위험성이 있다.
활택시간	고	4	3	2	24	시간에 의해서 활택력의 차이를 보여 겉보기 밀도, 흐름성, 정제의 용출에 영향을 미칠 수 있어 위험성이 크다.

1.5.2.2.2 혼합 및 활택 공정 최적화 연구

서방출층 혼합 및 활택 공정에 대한 초기 위험 평가 결과를 바탕으로 아래와 같은 최적화 연구를 수행하여 최적 공정 조건을 도출하였다.

표 1-23: 혼합 및 활택 공정의 최적화 연구 결과 요약

<table>
<tr><td>실험설계</td><td colspan="4">완전요인배치법 (총 2^2+3 = 7 실험점)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">입력변수</td><td colspan="2">항목</td><td>−1(Low)</td><td>+1(High)</td></tr>
<tr><td colspan="2">활택속도 (rpm)</td><td>10</td><td>20</td></tr>
<tr><td colspan="2">활택시간(min)</td><td>3</td><td>7</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="8">출력변수</td><td colspan="2">핵심품질특성</td><td colspan="2">허용기준</td></tr>
<tr><td rowspan="3">방출률(%)</td><td>2시간</td><td colspan="2">10~30 %</td></tr>
<tr><td>8시간</td><td colspan="2">40~60 %</td></tr>
<tr><td>20시간</td><td colspan="2">80 % 이상</td></tr>
<tr><td colspan="2">겉보기밀도</td><td colspan="2">0.28~0.60 g/mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">흐름성(Hausner Ratio)</td><td colspan="2">1.34 이하</td></tr>
<tr><td colspan="2">함량</td><td colspan="2">95~105 %</td></tr>
<tr><td colspan="2">혼합균일성</td><td colspan="2">RSD 5 % 이내</td></tr>
<tr><td>설계공간</td><td colspan="4">→ 입력변수의 상하 범위 내의 모든 실험점에서 품질특성이 허용기준을 만족하였으므로 모든 탐색 범위 내에서 핵심품질특성에 대한 위험수준이 낮음을 확인하였음. 따라서 상하 범위의 중간 값인 활택속도 15 rpm, 활택시간 5분을 혼합 및 활택의 최적 공정조건으로 함.</td></tr>
</table>

1.5.3 속방출층 혼합물 제조공정 개발

1.5.3.1 속방출층 과립 제조를 위한 유동층 과립 공정 개발

1.5.3.1.1 초기 위험평가

표 1-24: 유동층 과립화 공정변수의 초기 위험평가

공정 단계: 유동층 과립화						
반제품의 핵심품질특성: 과립의 함량, 입도분포, 겉보기밀도 및 흐름성						
변수	위험평가	심각도 (S)	확률 (P)	검출도 (D)	위험순위 (RPN)	타당성 및 초기 설정
투입 원료물질 속성						
DS-TC2 입도	중	3	3	2	18	DS-TC2의 입도는 d50이 약 4 μm로 매우 작은 입도를 가지고 있어 공정 중에 손실될 위험이 있음. DS-TC2의 용해도, 생체이용률의 확보를 위해 작은 입도의 원료 사용이 불가피하므로 과립 제조 공정 중 parameter 조작에 주의가 필요함. 선행 지식에 따라 통상적으로 Air flow 및 filter pore size 조절을 통해 loss 양을 control 함. Initial setting을 낮은 air volume으로 진행하여 과립화되기 전의 loss 발생률을 최소화하여 함량발생문제 최소화.
DS-TC2 겉보기밀도	중	3	3	2	18	DS-TC2의 겉보기밀도는 약 0.22 g/mL로 매우 작으므로 유동층 공정 중 필터에 흡착 또는 손실될 위험이 있음. 겉보기밀도는 원료 고유의 성질이므로 과립 제조 공정 중 parameter 조작에 주의가 필요함. 주성분 ratio가 낮고 나머지 충전제들을 통한 fluidity 확보가 가능하므로 risk 정도는 크지 않음. 낮은 air volume으로 초기분사 및 과립화 예정.
첨가제 입도	저	2	2	2	8	DS-TC2와의 원활한 유동 및 혼합을 위해 최대한 비슷한 입도를 가진 첨가제 사용이 필요함. 작은 입도를 가지는 유당 monohydrate #200와 starch 1500 등을 사용함.
첨가제 겉보기밀도	저	2	2	2	8	DS-TC2와의 원활한 유동 및 혼합을 위해 최대한 비슷한 겉보기밀도를 가진 첨가제 사용이 필요함. 작은 겉보기밀도를 가지는 유당 monohydrate #200와 starch 1500 등을 사용함.
첨가제 함습량	저	1	2	1	2	API가 상대적으로 수분에 안정하며 FBG 공정 중 과립/건조 공정이 동시에 진행되므로 risk가 크지 않음. 과립 후 건조과정을 바로 진행하기 때문에

						충전제의 수분량도 건조공정에서 컨트롤가능.
첨가제 흐름성	저	1	2	3	6	주성분, 충전제의 BD 와 PSD 선정을 통해 유동층에 적절한 flowability 가 확보되었음. Air volume으로 충전제를 유동시키기 때문에 흐름성부분은 큰 고려사항이 아님
과립화 설비 변수: 유동층 과립기						
Air distribution plate	저	3	2	1	6	공기의 흐름에 따라 물질의 유동에 영향을 줄 수 있음. mesh망으로 혼합물의 loss가 발생하지 않으면서 공기의 유입이 원활한 pore사이즈를 갖는 plate로 고정factor임.
노즐 팁 사이즈	저	1	3	1	3	Nozzle tip diameter에 따라 공정시간 (spray rate)에 영향을 줄 수 있으며, 결합액의 고른 분산에 영향을 줄 수도 있음. 1.8 mm의 고정 nozzle 사용.
노즐 위치	저	1	2	1	2	큰 영향 없음. Spray gun 위치 고정.
노즐 개수	저	1	1	1	1	사용된 기기에서는 1개로 고정되어 있음.
필터 형태	저	1	1	1	1	내열성이 강한 gore-tax 소재의 필터를 사용함으로 과립공정 내 영향은 적을 것.
필터의 공극 크기	중	3	3	2	18	원료의 입도와 겉보기밀도가 작기 때문에 손실의 위험이 있음. 10 μm의 pore size의 필터를 사용예정으로 DS-TC2 입자보다 pore size가 크기 때문에 유동과정에서 loss 발생가능성이 있어 초기 유입공기량을 최소화 하여 진행예정.
결합액 변수						
결합액 점도	중	3	3	2	18	결합액의 점도가 높을 경우, 공정에서 과립 덩어리가 생길 위험이 있으며, 과립 제조 후 약물의 용출이 지연될 위험도 있음. 고점도로 spray시 nozzle blocking이 생기거나 spray droplet이 불균일하게 발생할 수 있으므로 저점도로 제조하여 진행. 처방 연구를 통해 3% 포비돈 K30 수용액으로 선정하였음.
결합액 펌프	저	1	2	1	2	Peristaltic pump를 사용하여 일정한 속도로 결합액을 주입함. CQA에 큰 영향은 없음.
Holding time	저	1	2	1	2	결합액은 사용하기 직전에 제조하여 사용함. 큰 위험 없음.
예열 변수						
급기온도	저	1	2	1	2	Preheat 과정에서는 후혼합물 투입이 없기 때문에 equipment-warming정도의 열 투입. Inlet air temp 보다 product temp로 혼합물의 heating 된 정도를 판단하므로 risk 정도는 낮음.
급기습도	저	1	2	1	2	실험실 온도 및 습도 control 되므로 영향 크지 않음. Preheat 과정에서는 후혼합물 투입이 없기 때문에 humidity에 의한 품질영향 없음.
배기온도	저	1	2	1	2	Preheat과정에서 equipment-warming의 척도로 exhaust air temp.을 40도 이상으로

						하여 진행예정.
배기습도	저	1	2	1	2	아직 분사전으로 humidity 영향 적음.
Shaking interval/duration	저	1	2	1	2	예열과정에서는 shaking interval 없이 진행 큰 영향 없음.
제품온도	저	1	2	1	2	예열과정에서의 예열정도는 exhaust air temperature로 결정.
급기량	저	1	2	1	2	혼합물 투입전이기 때문에 air flow를 최대화로 하여 예열이 쉽게 진행되도록 진행. 품질영향 없음.
Atomizing 압력	저	1	2	1	2	Atomizing 하지 않음.
예열시간	저	1	2	1	2	목표 배기온도에 도달할 때까지 진행하므로 시간은 큰 영향 없음. Exhaust air temp을 척도로 진행예정이며 혼합물 투입전으로 품질영향 없음.
연합 변수						
급기온도	저	2	2	2	8	과립화과정에서 결합액의 적절한 건조가 가능하도록 적합한 유입공기의 온도설정이 중요함. 너무 낮은 온도의 경우 건조가 이뤄지지 않아 과립이 agglomerate화 될 수 있고 높은 온도의 경우 과립형성전에 건조되어 미분발생률 증가. Inlet air temp 보다 product temp로 혼합물의 wetting 정도를 판단함. 적합한 product temp.을 설정하기 위한 조절 수단으로 이용되므로 inlet air temp.자체로는 위험성이 크지 않음. 약 80℃ 내외로 진행.
급기습도	저	2	2	1	4	Lab 장비의 경우 실험실내 공기의 유입을 통해 가동이 되며, humidity의 경우 4계절 air conditioner 을 통해 조절되므로 risk 정도는 낮음. 결합액 분사로 인해 유동층안의 humidity가 결정됨으로 유입공기의 습도영향은 미비함.
Shaking interval/duration	저	3	2	1	6	필터가 막히거나 기기 내부의 분말이 쌓이는 것을 방지하기 위해 적절한 간격의 shaking이 필요함. Filter shaking으로 필터의 부착된 파우더를 털어줄 수 있음으로 loss분을 최소화 할 수 있으나 잦은 filter shaking은 과립유동에 영향을 줄 수 있음. 60s/3s로 진행예정.
제품온도	고	3	4	3	36	과립의 물성을 결정하는 중요한 요인임. 과립공정 중 product 의 temp 조절을 통해 직접적으로 공정온도를 control 하므로 risk 정도는 높음. Inlet air temperature, air volume, spray rate 에 의해 영향을 받는 파라미터로 적합한 온도 조건이 아닐경우 미분이나 agglomerate 생성률이 증가함 최적 조건 선정 연구 진행 필요.

배기온도	저	3	3	1	9	Inlet air temperature, air volume, spray rate에 의해 영향을 받는 파라미터로 적합한 온도조건이 아닐경우 미분이나 agglomerate 생성률이 증가함. 과립공정물의 온도를 측정하기 위해 product temp 를 사용하므로 배기온도의 risk 정도는 낮음.
배기습도	저	3	3	1	9	Inlet air temperature, air volume, spray rate에 의해 영향을 받는 파라미터로 적합한 습도조건이 아닐경우 미분이나 agglomerate 생성률이 증가함. Lab 장비의 경우 temp 와 humidity가 개별 조절이 안되며, inlet humidity 의 조절이 잘 된 상태에서 유입되므로, risk 정도는 medium 이다.
급기유량	고	3	4	3	36	Air volume에 의해 내용물의 유동이 결정되며, 너무 과도할 경우 필터를 통한 손실이 발생할 수 있음. 혼합물의 유동과 건조에 영향을 주며 너무 높은 air volume은 공정손실을 발생시키며 낮은 air volume은 혼합이 적절하게 이뤄지지 않아 혼합도에 영향을 줌. 최적 조건 선정 연구 진행 필요.
Atomizing 압력	고	3	4	2	24	Atomizing air pressure는 예비 실험 결과에 따라 고정하여 진행함. Atomizing air pattern을 고정하여 벽면분사율을 최소화함으로써 공정손실발생량 줄임.
결합액 투입속도	고	3	4	3	36	Spray rate에 따라 공정 시간이 너무 길어질 수 있으며, 과립이 잘 형성되지 않을 수 있음. 또한 너무 빠를 경우 덩어리가 형성될 수 있음. granulation 공정 중, 과립의 입자도, aggregation 및 공정 속도에 영향을 미치므로 risk 정도는 높음. 최적 조건 선정 연구 진행 필요.
건조 변수						
급기온도	저	3	3	2	18	너무 낮은 온도로 건조할 경우 건조 시간이 길어질 수 있으며, 너무 높은 온도의 경우 표면의 과건조 위험이 있음. 건조가능한 온도조건으로 진행하며 분사공정에서의 온도조건과 동일하게 setting 예정. 건조 중 과립의 함습량을 측정하여 과건조 되지 않도록 조절하므로 그 위험이 크지 않음.
급기습도	저	3	4	1	12	실험실 온도 및 습도 control 되므로 영향 크지 않음. 유동층 안의 습도가 유입공기의 습도보다 높아 건조가 가능.
Shaking interval/duration	저	2	2	1	4	건조 시 filter에 부착되는 과립을 털어주는 효과로 분사공정에서와 동일한 조건으로 진행.
제품온도	저	2	2	1	4	Inlet air temperature, air volume 에 의해 영향을 받는 파라미터로 건조정도 확인 가능.
배기온도	저	2	2	1	4	직접적으로 조절할 수 있는 인자가 아님. Monitoring 항목.

						과립의 건조정도를 확인할 수 있는 indicator로 컨트롤은 불가능함.
배기습도	저	2	2	1	4	직접적으로 조절할 수 있는 인자가 아님. 건조의 endpoint 결정을 위한 monitoring 항목. 과립의 건조정도를 확인할 수 있는 indicator로 컨트롤은 불가능함.
급기유량	저	3	3	2	18	적절한 유동을 위해 적합한 air volume의 선정이 필요함. 공정손실이 적으면서 건조가 되기 적합한 유동을 할 수 있는 air volume으로 setting. 과도한 air volume 및 차압으로 인해 과립물의 loss 가 일어날 수 있지만 drying단계에서 통상적으로 최소한의 air volume 및 차압을 control.
Atomizing 압력	저	1	2	1	2	Atomizing 하지 않음.
건조시간	저	3	3	2	18	목표 배기온도에 도달할 때 건조를 종료하므로 시간에 따른 영향은 크지 않음. 수분이 적을 경우 정전기가 발생되며, 많을 경우 과립 물성에 영향을 주어 다음 공정에 악영향을 줄 수 있음. 건조감량으로 건조시간결정예정, 과건조시 미분발생률 증가. 예전 실험 경험에 따라 건조감량 약 3~4%로 조절.

1.5.3.1.2 속방출층 유동층 과립 공정 스크리닝 연구

속방출층 과립 공정에서의 핵심공정변수를 확인하기 위해 위험 평가 결과를 근거로 입력변수를 선정하고 이에 대한 스크리닝 연구를 실시한 결과를 요약하면 아래와 같다.

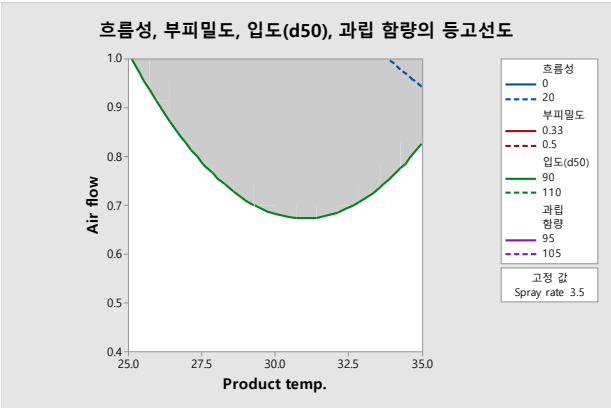
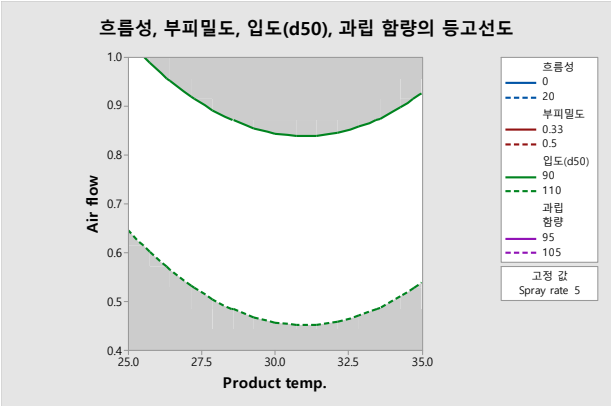
표 1-25: 유동층 과립 공정 스크리닝 연구 결과 요약

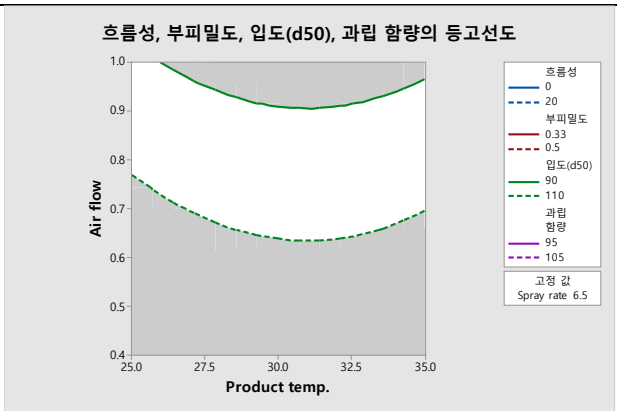
실험설계	부분요인배치법 (총 $2^{4-1}+3 = 11$ 실험점)		
입력변수	항목	−1(Low)	+1(High)
	제품온도 (A)	25	35
	급기유량 (B)	0.4	1.0
	결합액 투입속도(C)	3.5	6.5
	Atomizing 압력(D)	0.5	1.0
출력변수	핵심품질특성	허용기준	
	과립의 함량	95~105 %	
	입도 (d_{50})	90~110 ㎛	
	겉보기밀도	0.33 g/mL 이상	
	흐름성 (Carr's index)	20 % 이하	
분산분석 결과	핵심품질특성	결과	영향인자
	과립의 함량	95.6~99.3 %	B, AC
	입도 (d_{50})	83.6~153.8 ㎛	B, C
	겉보기밀도	0.321~0.397 g/mL	B, C
	흐름성 (Carr's index)	13.5~20.4	A, B, C
	→ 유동층 과립 공정 스크리닝 연구 결과, product temperature, air flow 및 spray rate가 유의적으로 영향을 주는 것으로 나타남. → 따라서 product temperature, air flow 및 spray rate를 핵심공정변수로 정하고 최적화 연구를 진행함.		

1.5.3.1.3 속방출층 유동층 과립 공정 최적화 연구

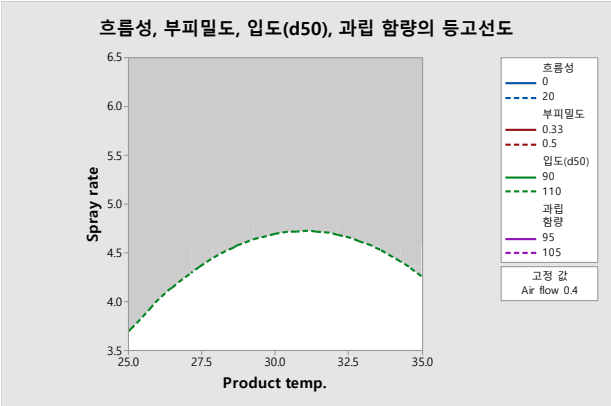
유동층 과립 공정의 핵심공정변수로 선정된 제품온도, 급기유량, 결합액 투입속도를 최적화하기 위하여 최적화 연구를 진행한 결과를 요약하면 아래와 같다.

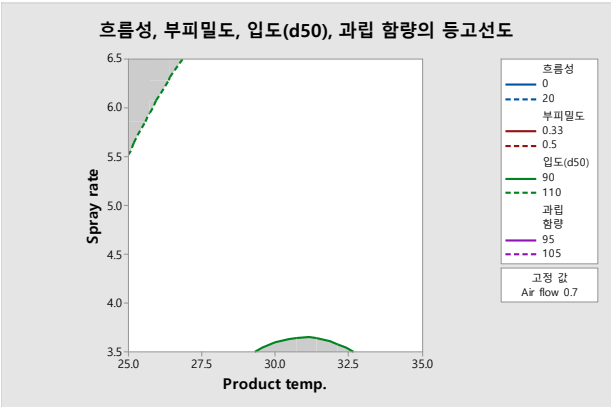
표 1-26: 유동층 과립 공정 최적화 연구 결과 요약

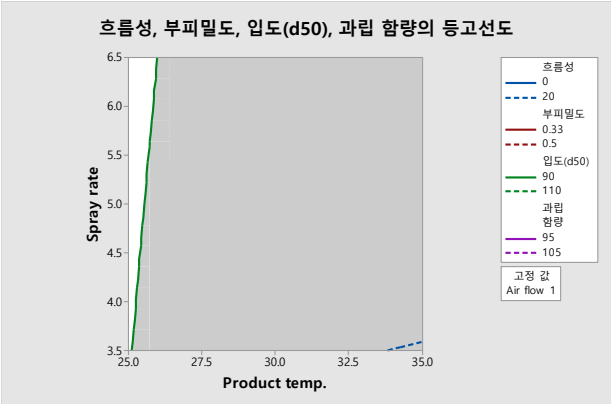
실험설계	중심합성설계법 (총 20 실험점)		
입력변수	항목	−1(Low)	+1(High)
	제품온도 (A)	25	35
	급기유량 (B)	0.4	1.0
	결합액 투입속도(C)	3.5	6.5
출력변수	핵심품질특성	허용기준	
	과립의 함량	95~105 %	
	입도 (d_{50})	90~110 ㎛	
	겉보기밀도	0.33~0.6 g/mL	
	흐름성 (Carr's index)	0~20	
분산분석 결과	핵심품질특성	결과	영향인자
	과립의 함량 (%)	95.5~98.8	B, AB
	입도 (d_{50}) (㎛)	84.1~154.3	B, C, A^2, BC
	겉보기밀도 (g/mL)	0.327~0.401	B, C, C^2, BC
	흐름성 (Carr's index)	13.5~20.4	A, B, C
설계공간	 		



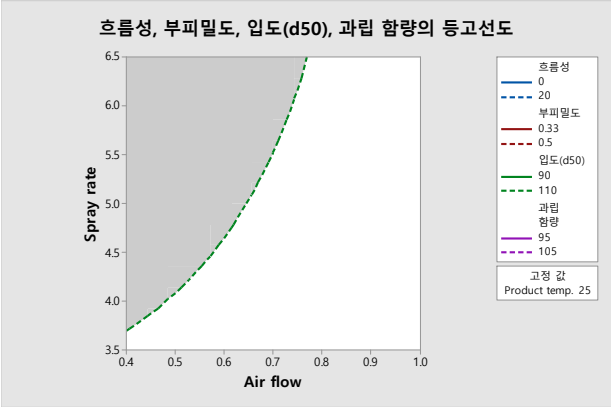
<Product Temperature vs. Air Flow (Spray Rate 고정)>

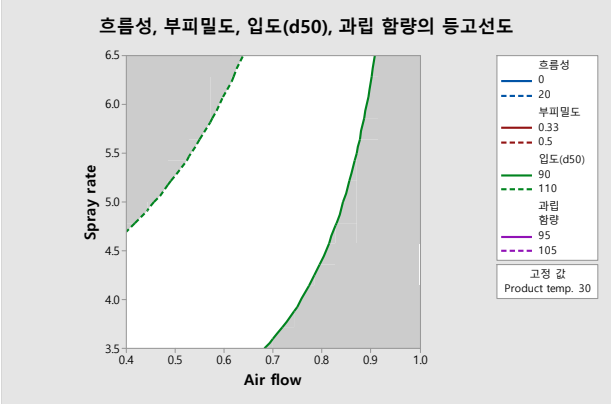


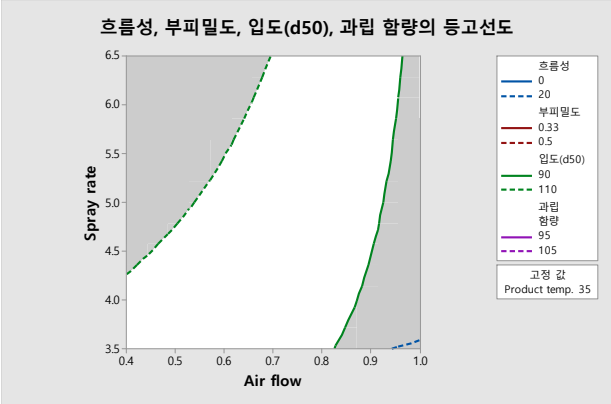




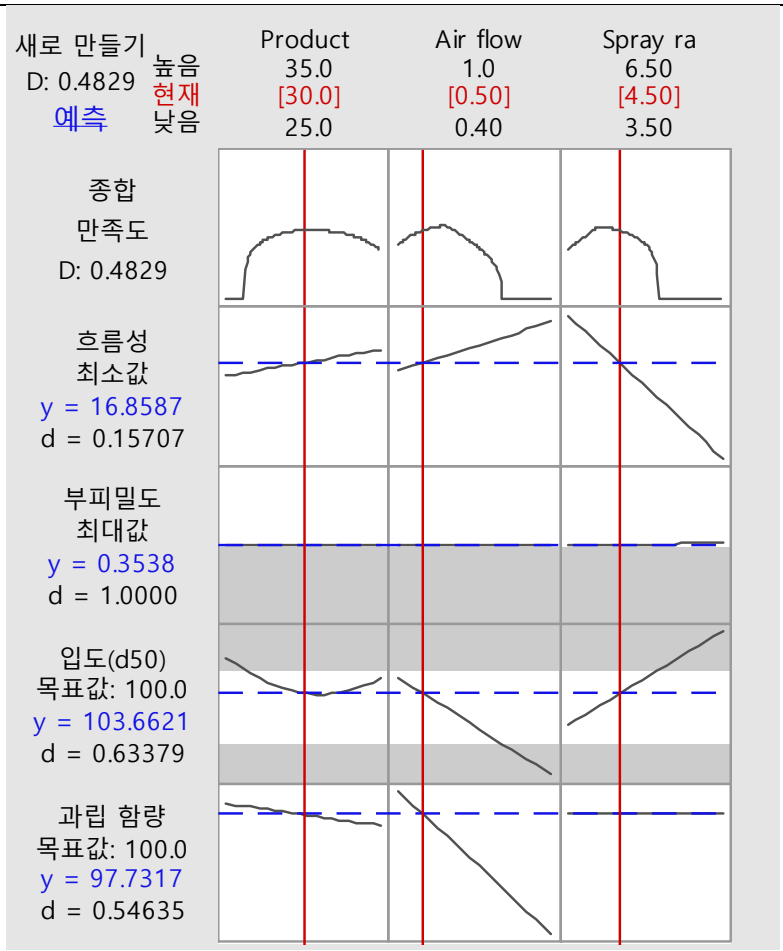
<Product Temperature vs. Spray Rate (Air Flow 고정)>

<table>
<tr><td></td><td>






<Air Flow vs. Spray Rate (Product Temp. 고정)></td></tr>
<tr><td rowspan="5">최적화 조건 도출</td><td>CQAs</td><td>범위</td><td>최적화 기준</td></tr>
<tr><td>과립의 함량 (%)</td><td>95~105 %</td><td>목표값; 100 %</td></tr>
<tr><td>입도 (d_{50})</td><td>90~110 ㎛</td><td>목표값; 110 ㎛</td></tr>
<tr><td>겉보기밀도</td><td>0.33~0.6 g/mL</td><td>최대화</td></tr>
<tr><td>흐름성 (Carr's index)</td><td>0~20</td><td>최소화</td></tr>
</table>



→ 최적조건을 근거로 product temperature, air flow, spray rate를 각각 30 °C, 0.5 m^3/min, 4.5 g/min으로 설정함.
→ product temperature, air flow, spray rate가 각각 30 °C, 0.5 m^3/min, 4.5 g/min 인 조건에서 실험하여 재현성을 검증함.

1.5.3.1.4 근적외선 분광 공정분석기술

유동층 과립 공정 중 과립의 입도 및 함습량을 분석하여 공정의 종료점을 설정하고 공정에 대한 이해를 돕기 위해 NIR을 적용한 결과는 아래와 같다.

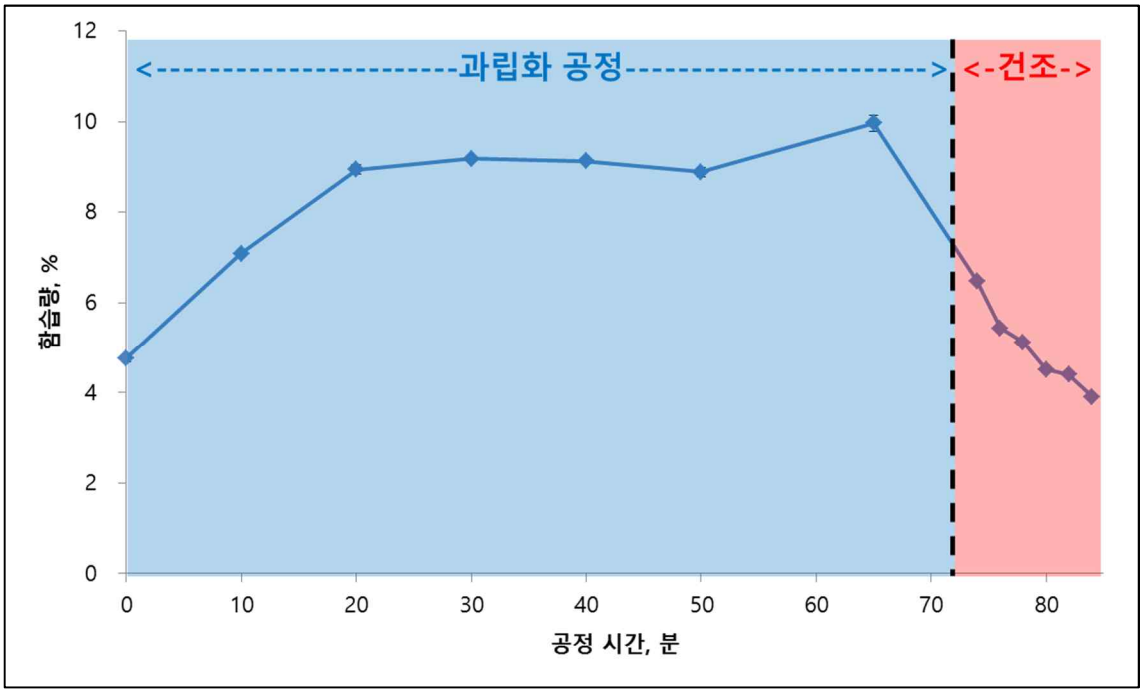


그림 1-13: 유동층 과립 공정 중 NIR을 이용한 함습량 모니터링 결과

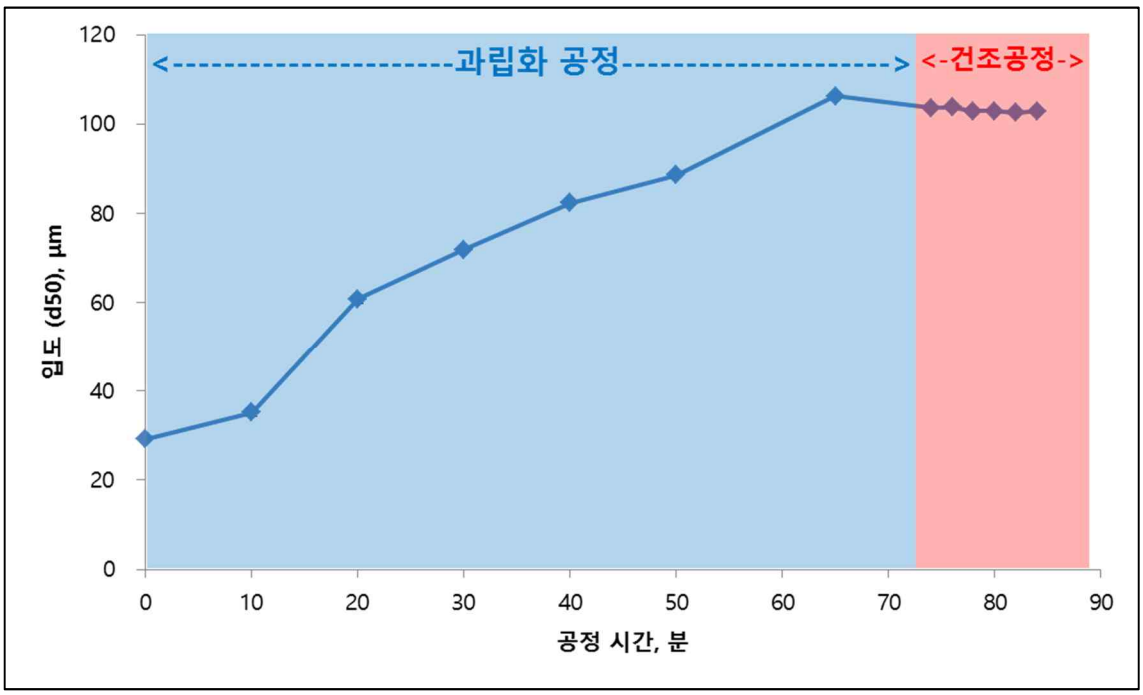


그림 1-14: 유동층 과립 공정 중 NIR을 이용한 입도 모니터링 결과

1.5.3.2 속방출층 활택 공정 개발

1.5.3.2.1 초기 위험평가

표 1-27: 속방출층 활택 공정변수의 초기 위험평가

공정 단계: 활택						
반제품의 핵심품질특성: 함량, 혼합균일성, 흐름성						
변수	위험 평가	심각도 (S)	확률 (P)	검출도 (D)	위험 순위 (RPN)	타당성
투입 원료물질 속성						
과립의 입도분포	저	2	1	1	2	과립 공정에서 최적화 연구를 통해 과립의 입도가 일정 범위 안에서 조절 가능하므로 이것이 혼합균일성, 흐름성, 용출률 등에 주는 영향은 적음.
과립의 흐름성	저	2	1	1	2	과립 공정에서 최적화 연구를 통해 과립의 흐름성이 일정 범위 안에서 조절 가능하므로 이것이 혼합균일성, 흐름성, 용출률 등에 주는 영향은 적음.
과립의 함량	저	2	1	1	2	과립 공정에서 최적화 연구를 통해 과립의 함량이 95~105% 범위 안에서 조절 가능하므로 이것이 혼합균일성, 흐름성, 용출률에 주는 영향은 적음.
첨가제의 입도분포	저	1	1	1	1	첨가되는 활택제의 종류 및 등급은 초기에 결정되어 있으며, 일정한 입도로 공급되기 때문에 핵심품질특성에 주는 영향은 적음. 활택제의 양이 0.5%로 매우 소량이므로 이로 인한 영향은 거의 없음.
첨가제의 흐름성	저	1	1	1	1	첨가되는 활택제의 종류 및 등급은 초기에 결정되어 있으며, 일정한 흐름성을 가진 원료가 공급되기 때문에 핵심품질특성에 주는 영향은 적음. 활택제의 양이 0.5%로 매우 소량이므로 이로 인한 영향은 거의 없음.
혼합 설비 변수: 혼합기						
장비						
혼합용기 크기	저	2	1	1	2	Batch size에 따라서 적절한 장입률을 가지는 container를 사용할 수 있으므로 핵심품질특성에 대한 위험성은 크지 않음.
활택 공정 변수						
활택 속도	고	3	2	3	24	혼합기의 회전 속도에 따라서 혼합균일성에 영향을 줄 수 있음.
활택 시간	고	4	2	2	24	활택 시간에 따라 과립의 혼합균일성, 타정, 흐름성에 영향을 줄 수 있음. 활택 시간이 길어질 경우, 층분리가 일어나거나 난용성 약물의 용출을 저하시킬 수 있음.
장입률	저	3	1	1	3	Batch size에 적합한 container를 사용하여 약 40~50%의 장입률로 고정하므로 핵심품질특성에 영향은 거의 없음.

1.5.3.2.2 속방출층 활택 공정 최적화 연구

속방출층 활택 공정에 대한 초기 위험 평가 결과를 바탕으로 아래와 같은 최적화 연구를 수행하여 최적 공정 조건을 도출하였다.

표 1-28: 혼합 및 활택 공정의 최적화 연구 결과 요약

실험설계	완전요인배치법 (총 2^2+3 = 7 실험점)		
입력변수	항목	−1(Low)	+1(High)
	활택 속도 (rpm)	10	20
	활택 시간 (min)	3	7
출력변수	핵심품질특성	허용기준	
	함량 (%)	95~105%	
	혼합균일성 (RSD, %)	5% 이하	
	흐름성 (Carr's index)	20% 이하	
	45분 용출률 (%)	75% 이상	
설계공간	→ 입력변수의 상하 범위 내의 모든 실험점에서 품질특성이 허용기준을 만족하였으므로 모든 탐색 범위 내에서 핵심품질특성에 대한 위험수준이 낮음을 확인하였음. 따라서 상하 범위의 중간 값인 회전속도 15 rpm, 혼합시간 5분을 활택의 최적 공정조건으로 함.		

1.5.4 K 복합 정제의 타정 공정 개발

1.5.4.1 초기 위험평가

표 1-29: K 복합 정제의 타정 공정변수의 초기 위험평가

공정 단계: 타정						
이층정제: 정제의 성상, 경도 및 마손도, 각 층의 주약 함량 및 함량균일성, 주약의 방(용)출, 유연물질, 잔류용매						
변수	위험 평가	심각도 (S)	확률 (P)	검출도 (D)	위험 순위 (RPN)	타당성
투입 물질의 특성						
속방성 혼합물 함량	저	2	1	1	2	최종혼합물의 함량은 최적화 연구를 통해 95~105%의 목표 범위 안에서 조절되기 때문에 핵심품질특성에 주는 영향은 거의 없음.
속방성 혼합물 균일성	저	2	1	1	2	최종혼합물은 RSD 3% 이하의 혼합균일성을 만족하고 있으므로 이로 인해 핵심품질특성에 주는 영향은 거의 없음.
속방성 혼합물 겉보기밀도	저	2	1	1	2	최종혼합물의 겉보기밀도는 최적화 연구를 통해 약 0.35 g/mL로 조절되어 공급되기 때문에 이로 인해 핵심품질특성에 주는 영향은 거의 없음.
속방성 혼합물 흐름성	저	2	1	1	2	최종혼합물은 최적화 연구를 통해 Carr's index가 약 17로 조절되어 공급되기 때문에 이로 인해 핵심품질특성에 주는 영향은 거의 없음.
속방성 혼합물 Compressibility,	저	2	1	1	2	최종혼합물은 최적화 연구를 통해 일정한 compressibility/compactibility를 가지도록

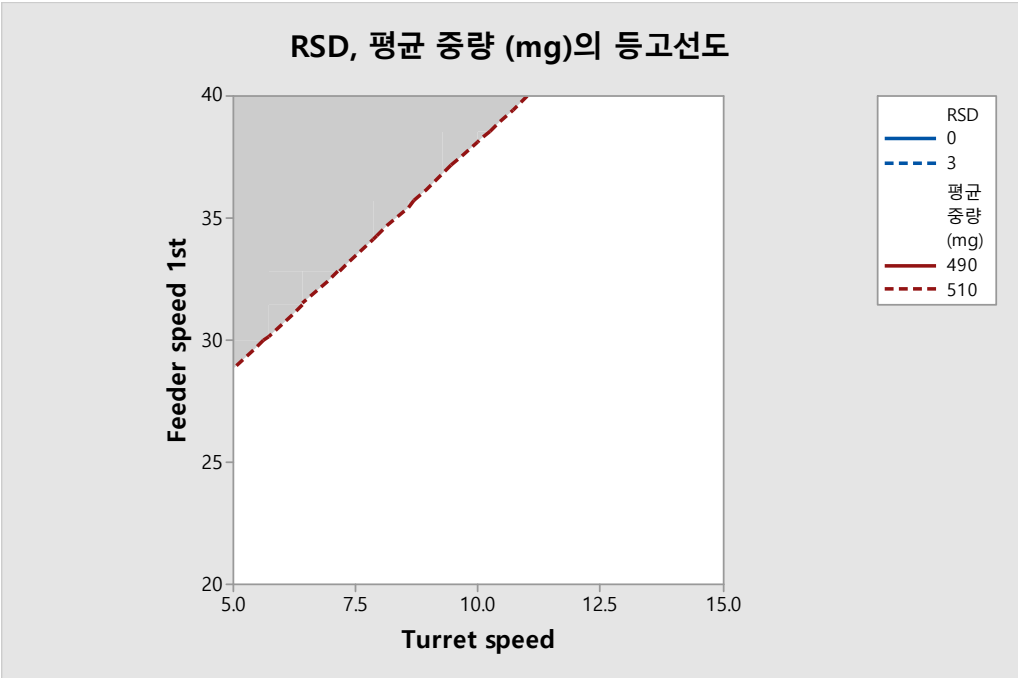
& Compactibility						조절되어 공급되기 때문에 이로 인해 핵심품질특성에 주는 영향은 거의 없음.
서방성 혼합물 함량	저	2	2	1	4	활택 공정에서 함량이 95~105% 기준을 만족하였고, 혼합균일성은 기준에 적합하였기 때문에 타정 핵심품질특성인 함량, 함량균일성, 용출 등에 대한 영향이 미미함.
서방성 혼합물 균일성	저	2	2	1	4	활택 공정에서 함량이 95~105% 기준을 만족하였고, 혼합균일성은 기준에 적합하였기 때문에 타정 핵심품질특성인 함량, 함량균일성, 용출 등에 대한 영향이 미미함.
서방성 혼합물 겉보기밀도	저	1	2	1	2	활택물의 겉보기밀도는 0.28g/mL 이상으로 관리되고 있기 때문에 활택물이 충전이 안될 경우 발생할 수 있는 성상, 함량균일성, 중량편차, 경도 등에 대한 영향은 미미함.
서방성 혼합물 흐름성	저	2	2	1	4	활택물의 흐름성은 passable 이상 등급으로 흐름성이 좋고, 이층정 타정기에 Mechanical feeder가 부착되기 때문에 충분한 흐름성을 가진다. 따라서 흐름성이 안 좋아 충전에 문제가 발생할 경우 영향을 받는 성상, 제제균일성, 중량편차 등에 대한 영향력은 미미함.
서방성 혼합물 Compressibility, & Compactibility	저	2	1	1	2	활택물의 Compressibility는 passable 이상 등급으로 타정성이 좋기 때문에 성상, 경도, 마손도에 대한 영향력은 미미함.
타정 설비 변수: 타정						
설비						
Feeder 종류와 수	저	1	1	1	1	Forced feeder 2개 (ER, 속방출층)
Hopper의 종류와 수	저	1	1	1	1	일반 2개 (ER, 속방출층)
Station의 수	저	1	1	1	1	2개 station 사용
Tooling design	저	1	1	1	1	타원형 정제 (16.2 x 7.9 mm)
탈분설비 여부	저	1	1	1	1	장착되어 있음. (조절은 불가)
타정 공정 변수						
타정속도 (dwell time)	고	4	3	2	24	Press speed에 따라 함량균일, 경도, 용출 등의 핵심품질특성에 영향을 줄 수 있음.
배출압	저	3	2	1	6	공정을 모니터링하는 인자이며, 조작할 수 있는 인자는 아님.
타정 #1 공정변수 (서방출층)						
Feeder 속도	중	4	2	2	16	feeder speed에 따라 1차층의 중량에 영향을 줄 수 있음. 느릴 경우 punch에 완전히 채워지지 않아 중량편차가 발생할 수 있고 빠를 경우 혼합물의 압착이 발생할 수 있음.
Feeder 충전깊이	저	2	2	1	4	Feeder에 채워진 정도에 따라서 혼합물의 충전에 편차가 발생할 수 있으나, feeder에 일정량 이상이 항상 채워지도록 조작하므로 그 위험이 크지 않음.
타정압	중	3	3	2	18	1차 타정압이 너무 낮을 경우 2차층의 과립이 충분히 채워질 공간이 부족할 수 있으며, 너무

						높을 경우 층간 결합력의 저하로 분리가 발생할 수 있음.
Hopper 충전량	저	2	1	1	2	Hopper에 일정량 이상 채워져 있을 경우, 핵심품질특성에 큰 영향을 주지 않음. 생산 시에 일정량 이상의 레벨을 유지하여 진행함.
타정 #2 공정변수 (속방출층)						
Feeder 속도	고	4	3	2	24	feeder speed에 따라 2차층의 중량에 영향을 줄 수 있음. 느릴 경우 punch에 완전히 채워지지 않아 중량편차가 발생할 수 있고 빠를 경우 혼합물의 압착이 발생할 수 있음.
Feeder 충전깊이	저	2	2	1	4	Feeder에 채워진 정도에 따라서 혼합물의 충전에 편차가 발생할 수 있으나, feeder에 일정량 이상이 항상 채워지도록 조작하므로 그 위험이 크지 않음.
타정압	고	4	3	2	24	타정압에 따라 정제의 경도, 용출 등의 핵심 품질특성에 직접적으로 영향을 줄 수 있음.
Hopper 충전량	저	2	1	1	2	Hopper에 일정량 이상 채워져 있을 경우, 핵심품질특성에 큰 영향을 주지 않음. 생산 시에 일정량 이상의 레벨을 유지하여 진행함.

1.5.4.2 하층 일정 중량 확보를 위한 예비실험

타정 공정변수의 초기 위험평가로부터 타정속도, 상/하층 feeder speed, 상/하층 타정압이 고위험 인자로 선정되었으며, 먼저 하층의 일정 중량 확보를 위해 turret speed와 하층의 feeder speed에 따른 하층의 중량 평가를 실시한 결과는 아래와 같다.

표 1-30: 타정 공정의 사전 예비실험 결과 요약

<table>
<tr><td>실험설계</td><td colspan="3">완전요인배치법 (총 2^2+3 = 7 실험점)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">입력변수</td><td>항목</td><td>−1(Low)</td><td>+1(High)</td></tr>
<tr><td>타정속도 (A)</td><td>5</td><td>15</td></tr>
<tr><td>1차 feeder 속도 (B)</td><td>20</td><td>40</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">출력변수</td><td>핵심품질특성</td><td colspan="2">허용기준</td></tr>
<tr><td>하층 평균중량</td><td colspan="2">490~510 mg</td></tr>
<tr><td>하층 중량의 RSD</td><td colspan="2">0~3 % RSD</td></tr>
<tr><td rowspan="4">분산분석 결과</td><td>핵심품질특성</td><td>결과</td><td>영향인자</td></tr>
<tr><td>하층 평균중량</td><td>−</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td>하층 중량의 RSD</td><td>−</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td colspan="3">→ 예비 실험 결과, turret speed와 하층 feeder speed가 모두 평균중량과 질량편차에 유의적인 영향을 주는 것으로 확인되었으며, 아래와 같은 공정변수의 해당 범위 안에서 스크리닝 및 최적화 연구를 진행함.
 
</td></tr>
</table>

1.5.4.3 타정 공정의 스크리닝 연구

K 복합 정제 타정 공정에서의 핵심공정변수를 확인하기 위해 위험평가 결과와 사전예비실험 결과를 근거로 입력변수를 선정하고 이에 대한 스크리닝 연구를 실시한 결과를 요약하면 아래와 같다.

표 1-31: 타정 공정의 스크리닝 연구 결과 요약

실험설계	부분요인배치법 (총 $2^{4-1}+3 = 11$ 실험점)			
입력변수	항목		−1(Low)	+1(High)
	1차 타정압 (A)		3 kN	5 kN
	2차 타정압 (B)		8 kN	20 kN
	타정속도(C)		5 rpm	15 rpm
	2차 feeder 속도 (D)		35 rpm	45 rpm
출력변수	핵심품질특성		허용기준	
	정제의 성상		흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제	
	경도		100 N 이상	
	마손도		1 % 이하	
	DS-TC1	함량	95~105 %	
		2시간 방출률	10~30 %	
		8시간 방출률	40~60 %	
		20시간 방출률	80~100 %	
		함량균일성	판정치 15 % 이하	
		유연물질	DS-TC1 RC A 0.50 % 이하 DS-TC1 RC B 0.50 % 이하 DS-TC1 RC C 0.50 % 이하 DS-TC1 RC D 0.50 % 이하 개개 미지유연물질 0.20 % 이하 총 유연물질 3.0 % 이하	
		잔류용매	Ethanol 5000 ppm 이하	
	DS-TC2	주약 함량	95~105 %	
		45분 용출률	75 % 이상	
		함량균일성	판정치 15 % 이하	
		유연물질	ImpA 0.1 % 이하 ImpB 1.5 % 이하 ImpD 0.5 % 이하 ImpF 1 % 이하 총 유연물질 4 % 이하	
분산분석 결과	핵심품질특성		결과	영향인자
	정제의 성상		적합	−
	경도		95.3~196.9 N	B, C
	마손도		0.09~0.39 %	B
	DS-TC1	함량	98.8~101.5 %	−
		2시간 방출률	20.2~31.5 %	B, C
		8시간 방출률	550.4~61.3 %	B, C
		20시간 방출률	880.1~88.8 %	−
		함량균일성	1.47~6.04 %	−

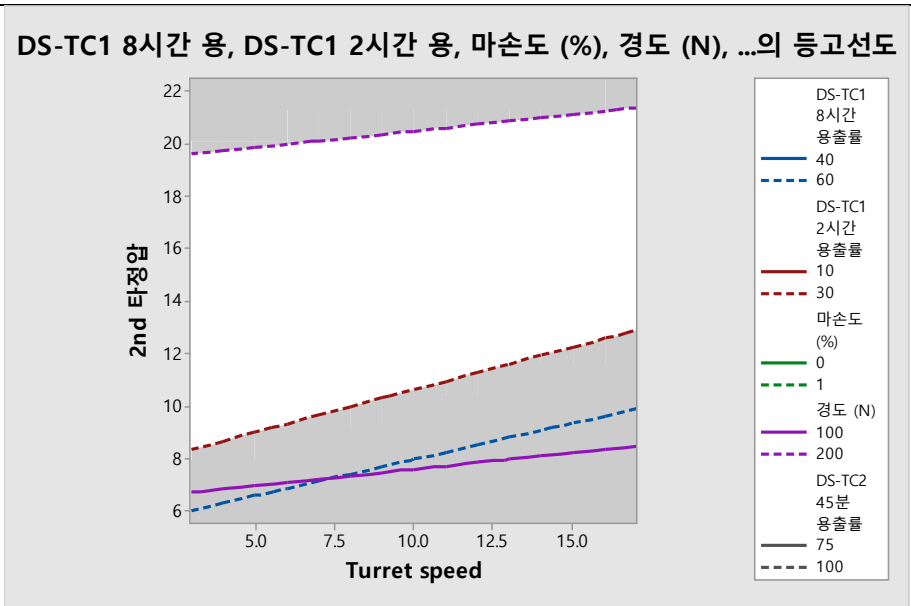
		유연물질	RC A 0~0.005 % RC-D 0.03~0.05 % 개개 0.08~0.09 % 총 0.12~0.14 %	-
		잔류용매	2066~2788 ppm	-
	DS-TC2	주약 함량	98.6~101.2 %	-
		45분 용출률	993.2~99.8 %	B, C
		함량균일성	3.1~8.9 %	C
		유연물질	ImpA 0.008~0.009 % ImpB 0.05~0.08 % mp D 0.001~0.002 % ImpF 0.02~0.03 % 총 0.08~0.1 %	-
	→ 스크리닝 연구 결과, 2nd 타정압과 feeder speed가 유의적으로 영향을 주는 것으로 나타남. → 따라서 2nd 타정압과 feeder speed 를 핵심공정변수로 정하고 최적화 연구를 진행함.			

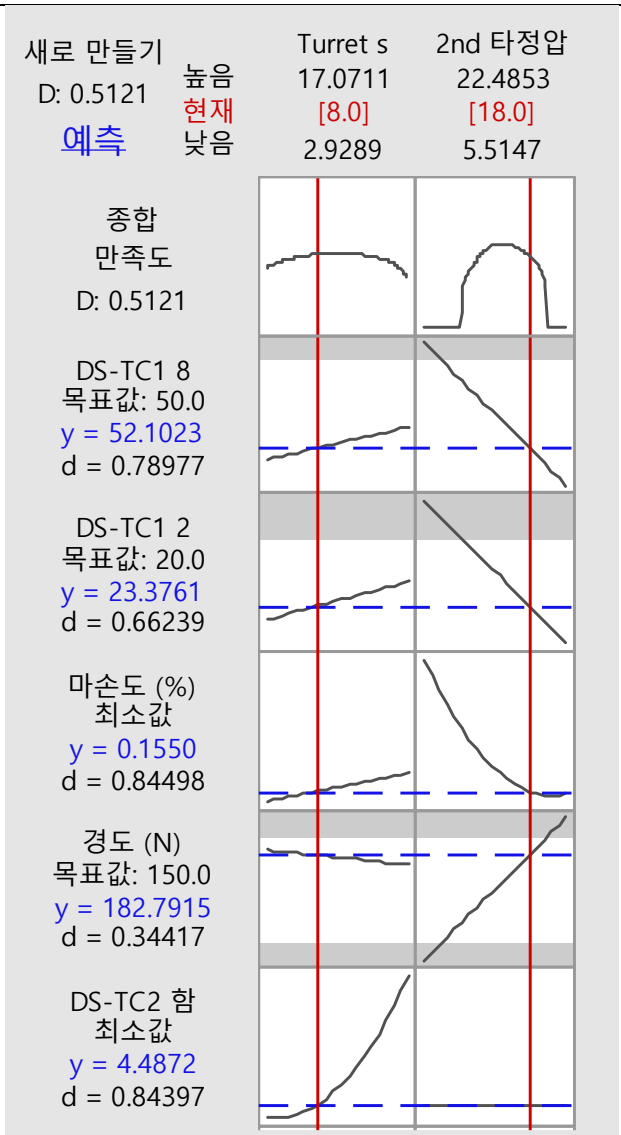
1.5.4.4 타정 공정의 최적화 연구

타정 공정의 핵심공정변수로 선정된 타정속도와 2차 타정압을 최적화하기 위하여 최적화 연구를 진행한 결과를 요약하면 아래와 같다.

표 1-32: 타정 공정의 최적화 연구 결과 요약

<table>
<tr><td>실험설계</td><td colspan="4">중심합성설계법 (총 13 실험점)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">입력변수</td><td colspan="2">항목</td><td>-1(Low)</td><td>+1(High)</td></tr>
<tr><td colspan="2">타정속도 (A)</td><td>5</td><td>15</td></tr>
<tr><td colspan="2">2차 타정압 (B)</td><td>8</td><td>20</td></tr>
<tr><td rowspan="17">출력변수</td><td colspan="2">핵심품질특성</td><td colspan="2">허용기준</td></tr>
<tr><td colspan="2">정제의 성상</td><td colspan="2">흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제</td></tr>
<tr><td colspan="2">경도</td><td colspan="2">100 N 이상</td></tr>
<tr><td colspan="2">마손도</td><td colspan="2">1% 이하</td></tr>
<tr><td rowspan="6">DS-TC1</td><td>함량</td><td colspan="2">95~105 %</td></tr>
<tr><td>2시간 방출률</td><td colspan="2">10~30 %</td></tr>
<tr><td>8시간 방출률</td><td colspan="2">40~60 %</td></tr>
<tr><td>20시간 방출률</td><td colspan="2">80~100 %</td></tr>
<tr><td>함량균일성</td><td colspan="2">판정치 15 % 이하</td></tr>
<tr><td>유연물질</td><td colspan="2">DS-TC1 RC A 0.50 % 이하
DS-TC1 RC B 0.50 % 이하
DS-TC1 RC C 0.50 % 이하
DS-TC1 RC D 0.50 % 이하
개개 미지유연물질 0.20 % 이하
총 유연물질 3.0 % 이하</td></tr>
<tr><td>잔류용매</td><td colspan="2">Ethanol 5000 ppm 이하</td></tr>
<tr><td rowspan="4">DS-TC2</td><td>주약 함량</td><td colspan="2">95~105 %</td></tr>
<tr><td>45분 용출률</td><td colspan="2">75 % 이상</td></tr>
<tr><td>함량균일성</td><td colspan="2">판정치 15 % 이하</td></tr>
<tr><td>유연물질</td><td colspan="2">ImpA 0.1 % 이하
ImpB 1.5 % 이하
ImpD 0.5 % 이하
ImpF 1 % 이하
총 유연물질 4 % 이하</td></tr>
<tr><td rowspan="10">분산분석 결과</td><td colspan="2">핵심품질특성</td><td>결과</td><td>영향인자</td></tr>
<tr><td colspan="2">정제의 성상</td><td>적합</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="2">경도</td><td>78.5~211.7 N</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td colspan="2">마손도</td><td>0.15~0.38 %</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td rowspan="4">DS-TC1</td><td>2시간 방출률</td><td>20.2~34.2 %</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td>8시간 방출률</td><td>49.5~61.9 %</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td>20시간 방출률</td><td>80.1~85.8 %</td><td>-</td></tr>
<tr><td>함량균일성</td><td>1.58~6.40 %</td><td>-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">DS-TC2</td><td>45분 용출률</td><td>93.1~98.7 %</td><td>A, B, B^2</td></tr>
<tr><td>함량균일성</td><td>3.59~9.34 %</td><td>B, B^2</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>설계공간</td><td colspan="3"> 
</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최적화 조건 도출</td><td>CQAs</td><td>범위</td><td>최적화 기준</td></tr>
<tr><td>경도</td><td>100~200 N</td><td>목표값; 150 N</td></tr>
<tr><td>마손도</td><td>1.0% 이하</td><td>최소값</td></tr>
<tr><td>DS-TC1 2시간 방출률</td><td>10~30 %</td><td>목표값; 20 %</td></tr>
<tr><td>DS-TC1 8시간 방출률</td><td>40~60 %</td><td>목표값; 50%</td></tr>
<tr><td>DS-TC2 45분 용출률</td><td>75 % 이상</td><td>최대값</td></tr>
<tr><td>DS-TC2 함량균일성</td><td>판정치 15 % 이하</td><td>최소화</td></tr>
</table>



→ 최적조건을 근거로 타정속도, 2차 타정압을 각각 8 rpm, 18 kN으로 설정함.
→ 타정속도, 2차 타정압이 각각 8 rpm, 18 kN 인 조건에서 실험하여 재현성을 검증함.

1.5.5 공정 최적화의 확인

표 1-33: 최적화한 장비 및 공정 조건

공정 단계 (Process Step)	장비 및 공정 조건 (Equipment and process conditions)
서방출층 과립 공정	교반기 • 속도 :600 rpm 고전단 과립기 • Impeller 속도: 600 rpm • Chopper 속도: 2000 rpm • 혼합시간: 2 min • 연합시간: 2 min • 용기부피: 1 L • 장입량 : 300 T(약 50 %)
서방출층 건조 공정	트레이 건조 오븐 • 건조온도: 50 ℃
서방출층 정립 공정	오실레이터 • 체 크기: 20 mesh
서방출층 활택 공정	더블콘 혼합기 • 활택 속도: 15 rpm • 활택 시간: 5 min • 용기부피: 1 L • 장입량: 300 T(약 50 %)
속방출층 유동층 과립 공정	유동층 과립기 • 제품온도: 30 ℃ • 급기유량: 0.5 m^3/min • Atomizing 압력: 0.7 bar • 결합액 투입속도: 4.5 g/min
속방출층 활택 공정	혼합기 • 활택 속도: 10 rpm • 활택 시간: 5 min
타정 공정	이층정 타정기 • 타정속도: 8 rpm • Feeder 속도: 1차 (25 rpm), 2차 (40 rpm) • 타정압: 1차 (4 kN), 2차 (18 kN)

표 1-34: 원형 K 복합 정제의 공정검사 결과

공정 단계	공정관리 시험	허용기준	실측치
서방출층 고전단 과립	성상	흰색 내지 연한 노란색의 과립	흰색 내지 연한 노란색의 과립
	함량	95~105 %	99.5 %
	혼합균일성	RSD 5 % 이내	1.23 %
	입도	20 mesh를 통과하지 않는 비율, 15 %이하	10.8 %
	겉보기밀도	0.28 g/mL ~ 0.60 g/mL	0.33
	흐름성	Hausner ratio 1.34 이하	1.20
	건조감량	3 % 이하	2.02 %
서방출층 최종혼합물	함량	95~105 %	96.2~96.8 %
	혼합균일성	판정값 15 % 이내	0.56 %
	흐름성	(Hausner ratio) 1.34 이하	1.17
속방출층 유동층 과립	건조감량	4 %이하	3.76 %
	입도분포	D_{50}: 90~110 ㎛	104.7 ㎛
	겉보기밀도	0.33 g/mL 이상	0.341~0.350 g/mL
	함량	95~105 %	96.6~97.8 %
속방출층 최종혼합물	혼합균일성	판정값 15 % 이내	3.73 %
	흐름성	(Carr’s index) 20 이하	15.1~18.4 %
K 복합 정제	성상	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제
	확인시험	표준품의 주피크와 retention time이 동일	표준품의 주피크와 retention time이 동일
	함량	95~105 %	서방출층: 98.6~100.1 % 속방출층: 95.9~99.6 %
	함량균일성	판정값 15 % 이내	서방출층: 7.69 % 속방출층: 4.37 %
	방출	서방출층: 2시간 10~30 %, 8시간 40~60 %, 20시간 80 %이상 속방출층: 45분 > 75 %	서방출층: 2시간 21.8 %, 8시간 54.1 %, 20시간 86.1 % 속방출층: 45분 92.2~95.3 %
	유연물질	DS-TC1 RC A 0.50 % 이하 DS-TC1 RC B 0.50 % 이하 DS-TC1 RC C 0.50 % 이하 DS-TC1 RC D 0.50 % 이하 개개의 미지유연물질 0.20 % 이하 총 유연물질 3.0 %이하 Imp A 0.1 % 이하 Imp B 1.5 % 이하 Imp D 0.5 % 이하 Imp F 1.0 % 이하	DS-TC1 RC A: 불검출 DS-TC1 RC B: 불검출 DS-TC1 RC C: 불검출 DS-TC1 RC D: 0.04 % 개개의 미지유연물질: 0.09 % 총 유연물질: 0.14 % Imp A: 불검출 Imp B: 0.18 % Imp D: 불검출 Imp F: 0.13 % 총 유연물질: 0.37 %

		총 유연물질 4% 이하	
	경도	150 N	184.6 N
	마손도	< 0.5 %	0.11 %
	질량편차	700 mg	707.3 mg

표 1-35: 원형 K 복합 정제의 완제품시험 결과

시험	층	허용기준	결과
K 복합 정제의 성상	–	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제
K 복합 정제의 확인시험	–	표준품의 주피크와 유지시간이 동일	표준품의 주피크와 유지시간이 동일
K 복합 정제의 함량	서방출층	95~105 %	99.3 %
	속방출층	95~105 %	97.8 %
K 복합 정제의 제제균일성	서방출층	판정값 15 % 이내	0.74 %
	속방출층	판정값 15 % 이내	4.37 %
K 복합 정제의 방출률	서방출층	2시간: 10~30 % 8시간: 40~60 % 20시간: 80 %이상	2시간: 22.3 % 8시간: 53.0 % 20시간: 86.7 %
	속방출층	45분: 75 % 이상	93.6 %
K 복합 정제의 유연물질	서방출층	DS-TC1 RC A 0.50 % 이하 DS-TC1 RC B 0.50 % 이하 DS-TC1 RC C 0.50 % 이하 DS-TC1 RC D 0.50 % 이하 개개의 미지유연물질 0.20 % 이하 총 유연물질 3.0 %이하	DS-TC1 RC A: 불검출 DS-TC1 RC B: 불검출 DS-TC1 RC C: 불검출 DS-TC1 RC D: 0.04 % 개개의 미지유연물질: 0.09 % 총 유연물질: 0.14 %
	속방출층	Imp A 0.1 % 이하 Imp B 1.5 % 이하 Imp D 0.5 % 이하 Imp F 1.0 % 이하 총 유연물질 4 % 이하	Imp A: 불검출 Imp B: 0.19 % Imp D: 불검출 Imp F: 0.13 % 총 유연물질: 0.37 %
K 복합 정제의 잔류용매	서방출층	Ethanol 5000 ppm이하	2814 ppm

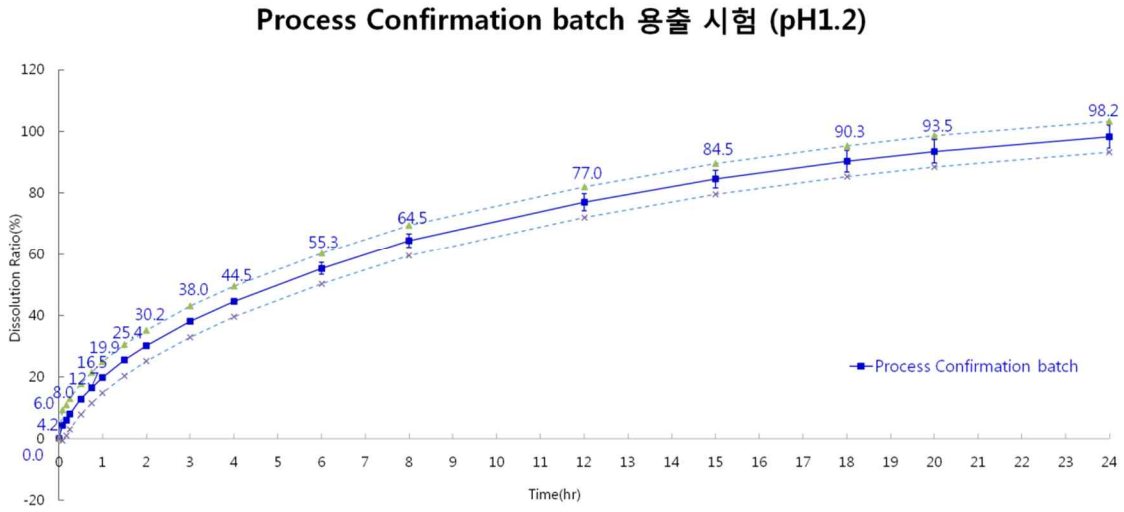


그림 1-15: K-ER 층 Process Confirmation Batch 방출률(pH 1.2)

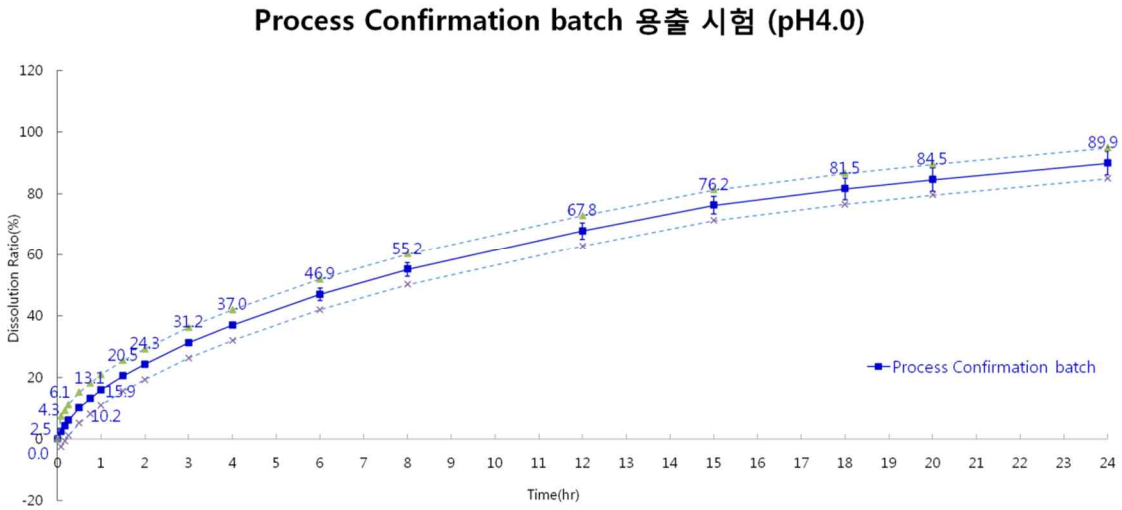


그림 1-16: K-ER 층 Process Confirmation Batch 방출률(pH 4.0)

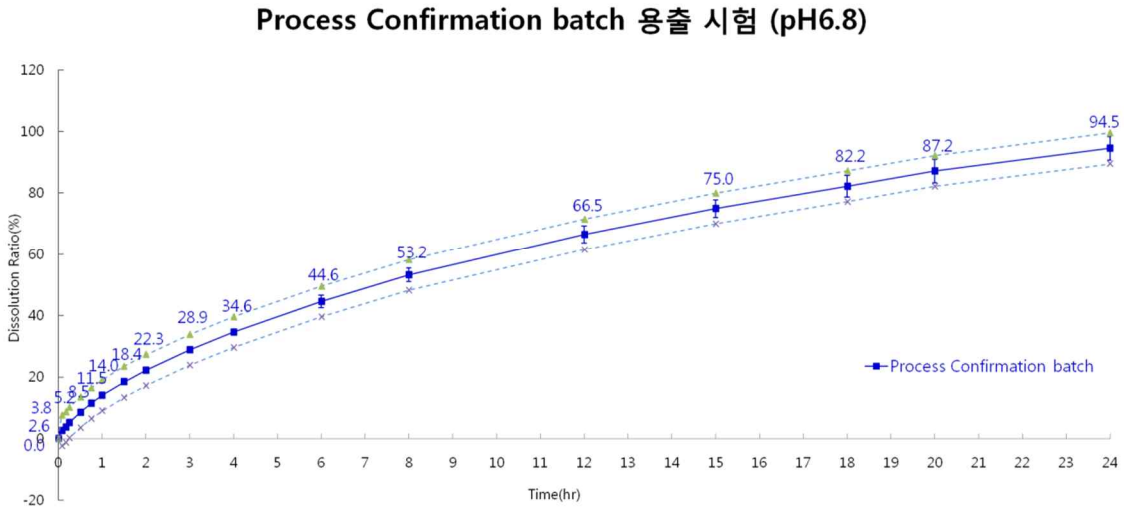


그림 1-17: K-ER 층 Process Confirmation Batch 방출률 (pH 6.8)

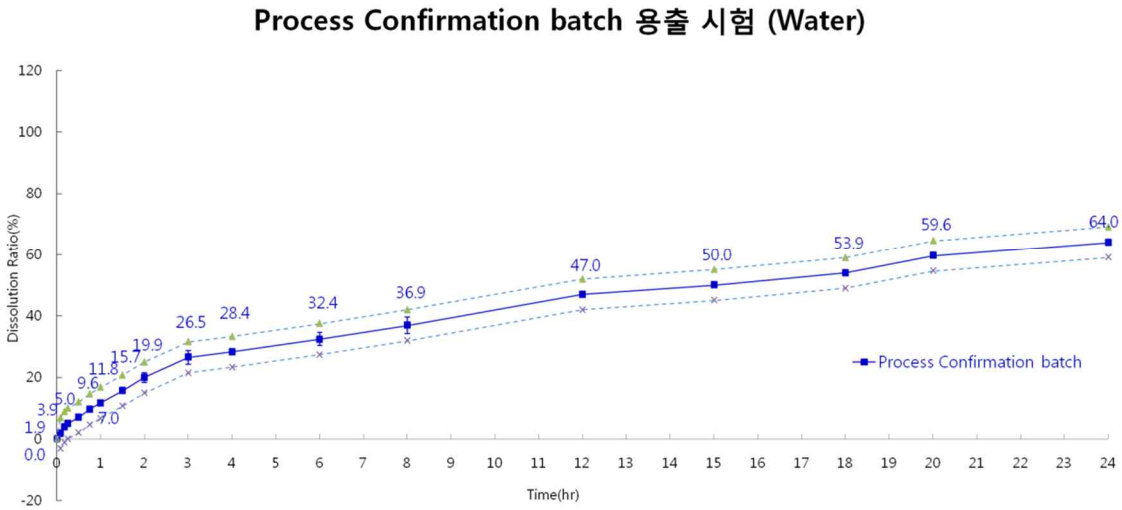


그림 1-18: K-ER 층 Process Confirmation Batch 방출률 (물)

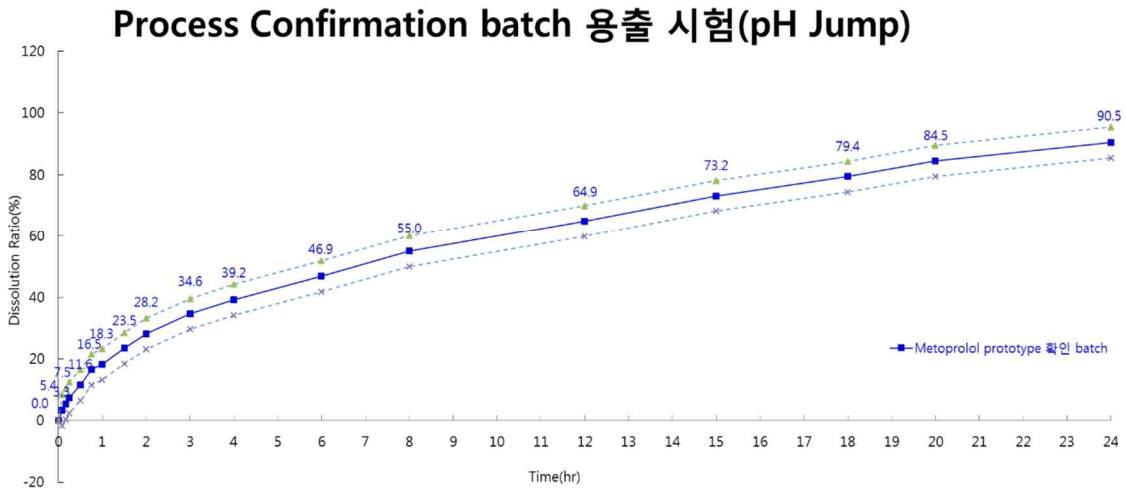


그림 1-19: K-ER 층 Process Confirmation Batch 방출률
(pH jump : USP pH jump 시험법에 따름)

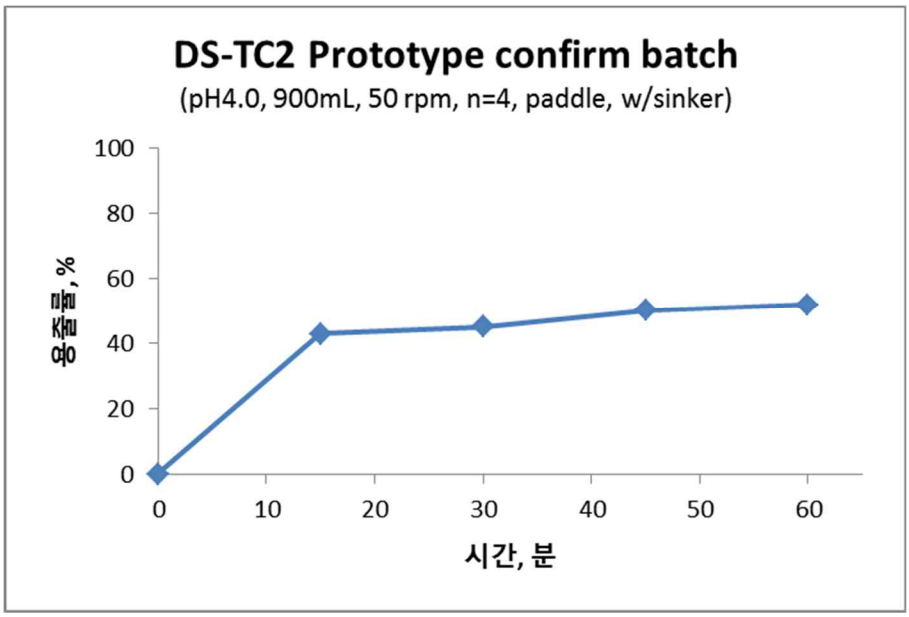


그림 1-20: K-IR 층의 용출률(pH 1.2)

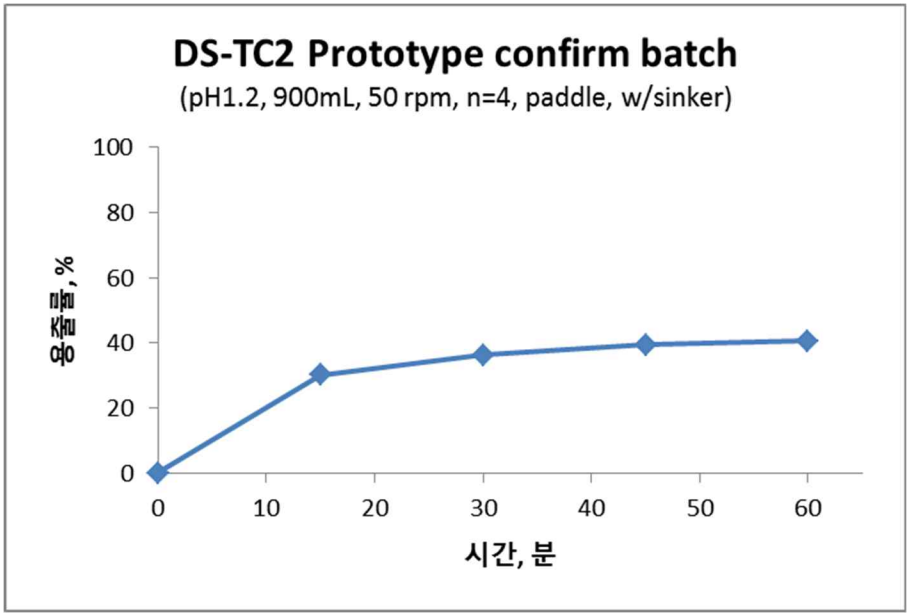


그림 1-21: K-IR 층의 용출률(pH 4.0)

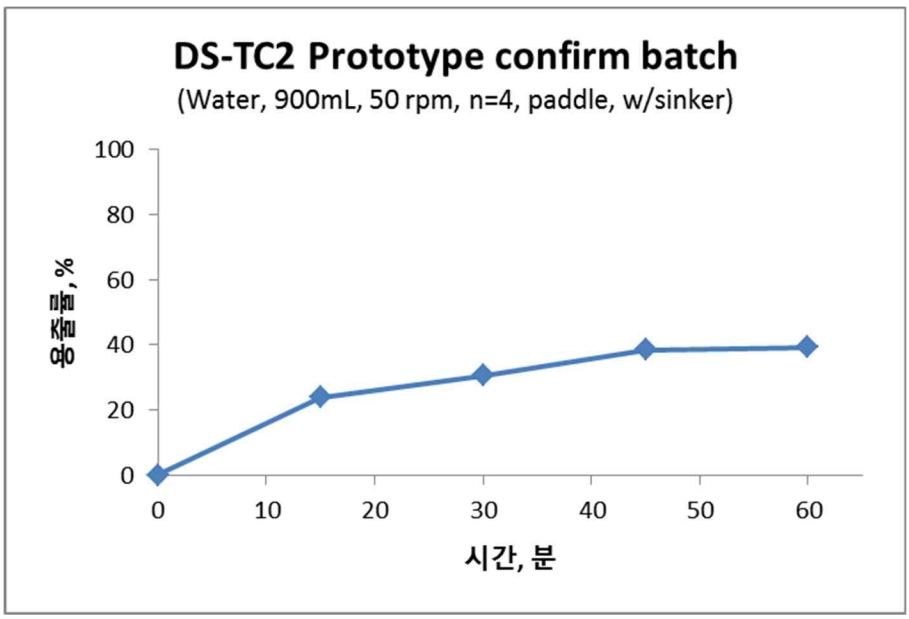


그림 1-22: K-IR 층의 용출률(물)

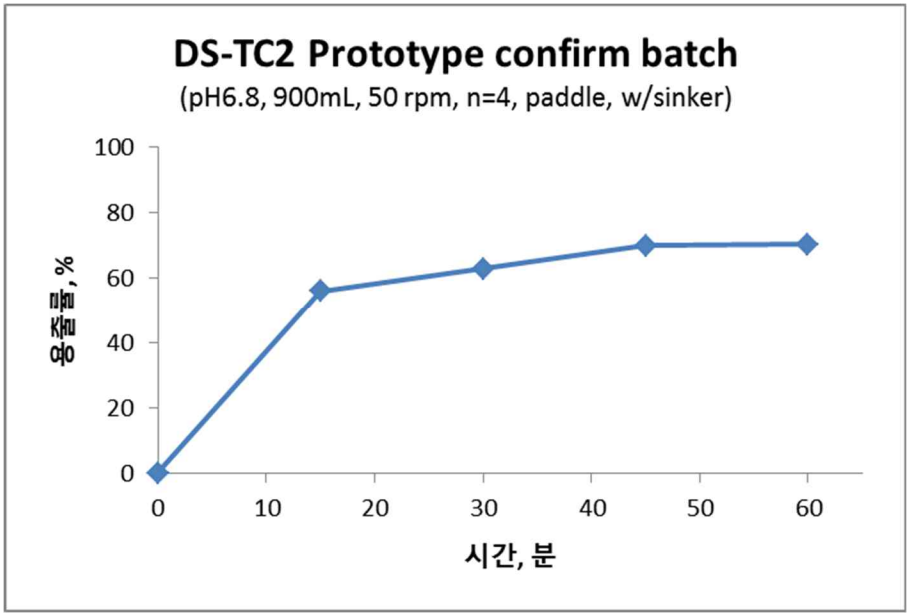


그림 1-23: K-IR 층의 용출률(pH 6.8)

1.5.6 제조공정의 사후 위험평가

제조공정의 최적화 연구를 완료하고 사후 위험평가를 실시하여 제조공정과 관련된 위험수준이 저감되었음을 아래와 같이 확인하였다.

표 1-36: 제조공정의 사후 위험평가

완제품의 핵심품질특성	제조공정 (Process Steps)						
	서방출층 과립 공정	서방출층 건조 공정	서방출층 정립 공정	서방출층 활택 공정	속방출층 과립 공정	속방출층 활택 공정	복합 정제 타정 공정
성상	저	저	저	저	저	저	저
확인	저	저	저	저	저	저	저
함량	저	저	저	저	저	저	저
함량균일성	저	저	저	저	저	저	저
서방출층 방출률	저	저	저	저	저	저	저
속방출층 용출률	저	저	저	저	저	저	저
유연물질	저	저	저	저	저	저	저
잔류용매	저	저	저	저	저	저	저
경도	저	저	저	저	저	저	저

2 생산규모의 확대를 위한 실험실 규모 설계공간 설정 및 품질관리전략의 수립

실험실 규모에서 설정된 제조공정의 핵심공정변수에 대한 설계공간을 생산규모를 확대하여 시생산 규모에 적용하기 위해서는 실험실 규모에서 도출된 설계공간의 적용가능한 운전영역 범위에 대한 설정이 필요하다. 기존 실험실 규모에서 수행된 개발 자료의 검토 결과 실험실 규모에서 제조공정의 설계공간이 구축되었으나 최적 조건을 제외한 각 핵심공정변수에 대한 운전영역의 범위가 설정되지 않았으므로, 시생산 규모로의 제조규모 확대를 고려하여 실험실 규모에서 확립된 설계공간의 실제 가용가능한 운전영역의 범위를 설정하고 이를 시생산 규모에 적용하고자 하였다. 이때 실험실 규모에서 도출된 설계공간의 경계점에서는 반제품 또는 완제의약품의 품질특성에 대한 위험성이 존재할 수 있다. 따라서 이로 인한 불확실성을 제거하기 위해서 설계공간 범위 내에서 운전영역을 설정하는 과정에서 신뢰구간 95%를 적용하였으며 추가적으로 Monte-Carlo simulation을 수행하여 실패확률을 산출함으로써 제조공정의 운전영역에 대한 완건성을 확보하고자 하였다.

2.1 실험실 규모 제조공정의 설계공간 및 운전영역 설정

2.1.1 서방출층 과립공정의 설계공간 도출

실험실 규모 서방출층 과립공정의 최적화 연구 결과를 바탕으로 반응표면분석을 실시한 결과, 핵심공정변수의 의해 영향을 받는 과립 공정의 핵심품질특성은 과립물의 겉보기밀도, 흐름성과 입도분포(20 mesh 잔류량)으로 나타났다. 제조한 과립물의 함량과 혼합균일성 및 건조감량의 경우에는 모형의 p값이 통계적으로 유의하지 않았으며 모두 미리 설정한 반제품의 품질기준을 만족하였으므로 참고치로 활용하였다.

이때 과립물의 겉보기밀도와 흐름성은 각각 0.31~0.35 g/mL과 1.18~1.23으로 기준인 0.28~0.60 g/mL과 1.34 이하를 모든 실험점에서 만족하였다. 하지만 과립물의 입도는 7.6~27.4 %로 기준인 15 % 이하를 만족하지 못하는 실험점이 존재하였고 impeller 속도와 혼합시간의 주효과 및 impeller 속도*impeller 속도의 제곱항이 영향을 주는 인자로 나타났다.

이를 바탕으로 유의한 영향을 미친다고 판단되는 각 인자에 대한 기준 및 목표값을 아래 표와 같이 설정하였다. 이를 근거로 과립물의 핵심품질특성에 대한 목표범위를 만족하는 영역을 impeller 속도와 혼합(연합)시간을 축으로 하는 중첩등고선도로부터 도출한 결과는 아래 그림과 같으며, 기존의 실험실 규모의 설계공간에서는 고려되지 않았던 경계점에서의 완건성을 확보하기 위해 95% 신뢰구간을 적용한 설계공간의 영역을 중첩등고선도에서 노란색 영역으로 나타내었다.

표 2-1: 서방출층 과립공정 설계공간 도출을 위한 기준 및 목표값

구분	기준	목표값
입도(20mesh 잔류량)	15 % 이하	최소화
흐름성	1.34 이하	최소화
겉보기밀도	0.28~0.60 g/mL	범위 만족

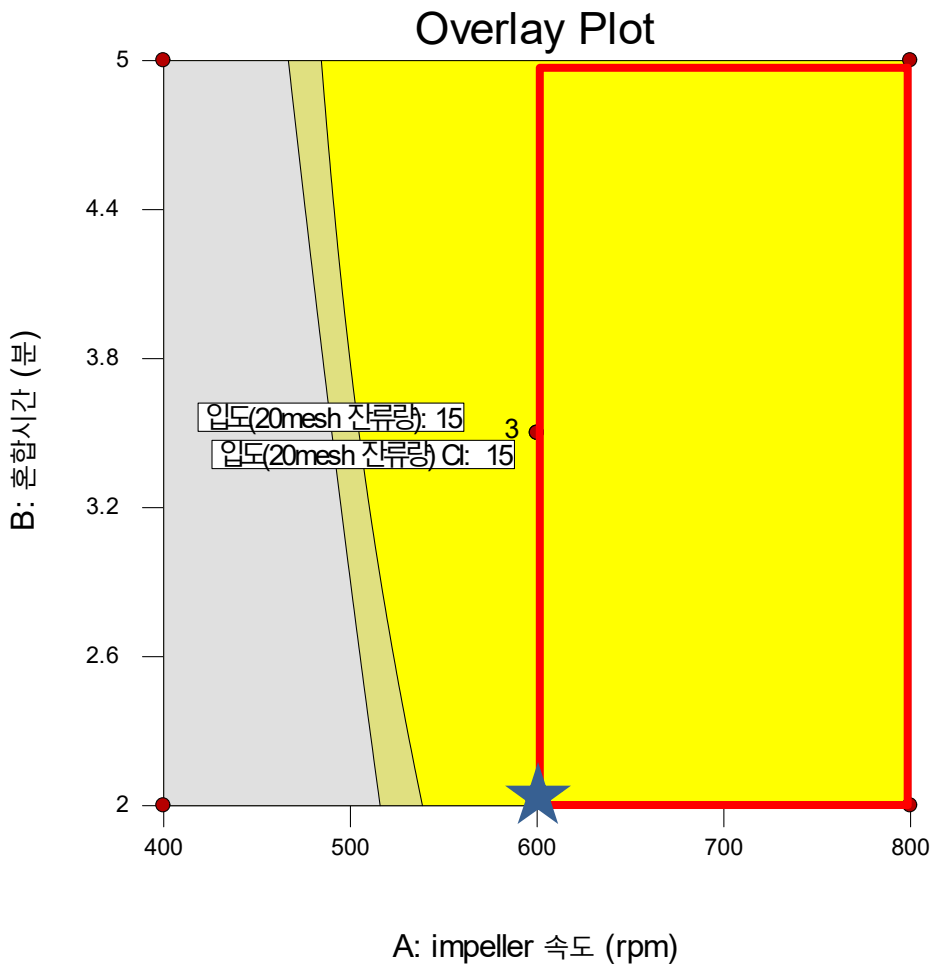


그림 2-1: 신뢰구간 95 %를 적용한 서방출층 과립공정의 설계공간 및 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 운전영역 (별표: 실험실 규모에서 도출된 최적 과립 공정변수 조건)

또한 도출된 설계공간에 대한 실제 오차 범위를 예측하기 위해서 시뮬레이션 기법인 Monte-Carlo Simulation을 추가적으로 실시하였다. 시뮬레이션을 수행한 결과를 통해 실패확률이 1 % 미만이 되는 영역을 아래 그림과 같이 확인하였으며, 초록색 영역이 각 품질변수에 대한 실패확률이 1 % 미만인 영역을 나타낸다. 신뢰구간 95 %를 적용한 설계공간과 Monte-Carlo Simulation 결과를 바탕으로 설계공간 내

에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 서방출층 과립공정의 완건한 운전영역(Operating space)를 최종적으로 도출하여 빨간색 선으로 이루어진 사각형 영역으로 나타내었으며, 실험실 규모에서 도출된 최적 과립 공정변수 조건은 별표로 나타내었다. 따라서 이후 시생산 규모에서는 실험실 규모의 최적화 결과를 토대로 도출된 설계공간의 운전영역에 대한 생산규모 확대를 수행하고자 하였으며, 이는 서방출층 과립 공정의 최적 조건을 포함한다.

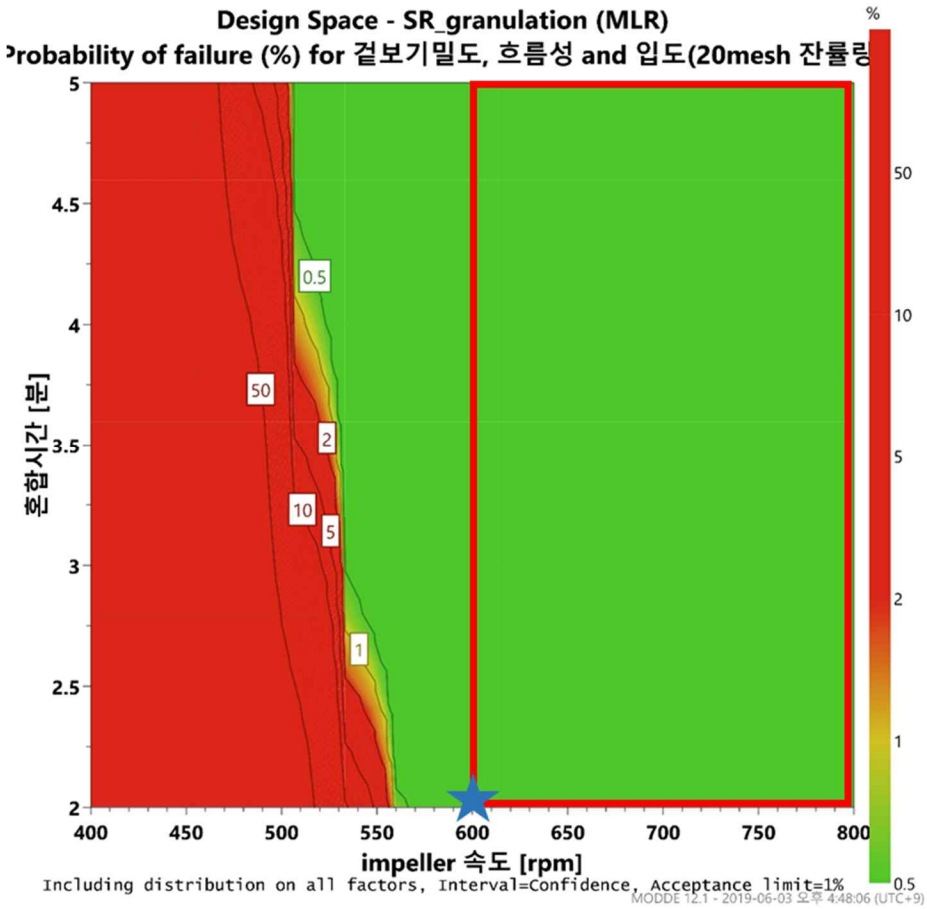


그림 2-2: Monte-Carlo Simulation을 수행한 결과 및 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 서방출층 과립공정의 운전영역 (별표: 실험실 규모에서 도출된 최적 과립 공정변수 조건)

표 2-2: 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 서방출층 과립공정의 운전영역

입력변수		수준	
		−1	+1
1	Impeller 속도 (rpm)	600	800
2	혼합시간 (분)	2	5

2.1.2 서방출층 혼합 공정 최적화 연구의 설계공간 도출

실험실 규모 서방출층 혼합공정의 최적화 연구 결과를 바탕으로 반응표면분석을 실시한 결과 제조한 혼합물의 겉보기밀도, 흐름성, 방출률, 함량의 핵심품질특성에 대한 모형의 p값이 모두 통계적으로 유의하지 않았으며, 미리 설정한 핵심품질특성의 기준을 만족하였다. 혼합물의 혼합균일성의 경우에는 RSD 0.99~2.69 %로 기준인 RSD 5 % 이내를 모든 실험점에서 만족하였으며, 이때 아래와 같이 혼합속도가 통계적으로 유의한 영향을 주는 인자로 나타났다.

표 2-3: 혼합물의 혼합균일성에 대한 분산분석표

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	비고
Model	1.51	1	1.51	7.02	0.0454	*Significant*
회전속도	1.51	1	1.51	73.02	0.0454	
Residual	1.08	5	0.22			
Lack of Fit	0.34	3	0.11	0.30	0.8256	*Not Significant*
Pure Error	0.74	2	0.37			
Cor Total	2.59	6				

이를 바탕으로 유의한 영향을 미친다고 판단되는 혼합균일성에 대한 기준 및 목표값을 RSD 5 % 이내로 설정하고 95 % 신뢰구간과 Monte-Carlo Simulation을 적용하여 설계공간을 도출하고자 하였으며, 이때 모든 탐색범위에서 혼합물의 핵심품질특성의 기준을 만족하는 결과를 얻을 수 있었다. 따라서 실험실 규모 서방출층 혼합공정의 설계공간의 운전영역을 아래와 같이 설정하였으며 이를 시생산 규모의 규모확대 과정에 적용하고자 하였다.

표 2-4: 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 서방출층 혼합공정의 운전영역

입력변수		수준	
		-1	+1
1	혼합속도 (rpm)	10	20

2.1.3 속방출층 과립공정 최적화 연구의 설계공간 도출

속방출층 과립물을 제조하기 위한 실험실 규모의 유동층 과립공정 최적화 연구를 수행하고 제조한 과립물의 함량, 입도(d90), 겉보기밀도 및 흐름성을 평가하였다. 제조된 과립물의 함량은 95.5~98.8 %로 함량기준인 95.0~105.0 %를 모든 실험점에서 만족하였으며 제품온도와 급기유량의 주효과와 제품온도*급기유량의 교호작용이 영향을 주는 인자로 나타났다. 입도는 84.1~154.3 μm로 기준인 90~110 μm를 만족하지 못하는 실험점이 존재하였으며 제품온도, 급기유량, 결

합액 투입속도의 주효과와 제품온도*제품온도의 제곱항 및 급기유량*결합액 투입속도의 교호작용이 영향을 주는 인자로 확인되었다. 또한 겉보기밀도와 흐름성은 각각 0.327~0.401 g/mL과 13.2~20.5로 나타났으며, 기준인 0.33~0.6 g/mL과 20 % 이하를 만족하지 못하는 실험점이 일부 존재하였다.

속방출층 과립공정의 최적화 연구를 바탕으로 유의한 영향을 미친다고 판단되는 각 인자에 대한 기준 및 목표값을 아래 표와 같이 설정하였다. 이를 근거로 과립물의 핵심품질특성에 대한 목표범위를 만족하는 영역을 95 % 신뢰구간을 적용한 중첩등고선도로 나타낸 결과는 아래 그림과 같으며, 주로 과립물의 입도가 설계공간의 범위에 큰 영향을 미침을 알 수 있다.

표 2-5: 속방출층 과립공정 설계공간 도출을 위한 기준 및 목표값

구분	기준	목표값
과립의 함량	95.0~105.0 %	범위만족
과립의 입도(d50)	90.0~110.0 μm	범위만족
과립의 겉보기밀도	0.330~0.600 g/mL	범위만족
과립의 흐름성 (Carr' index)	20.0% 이하	범위만족

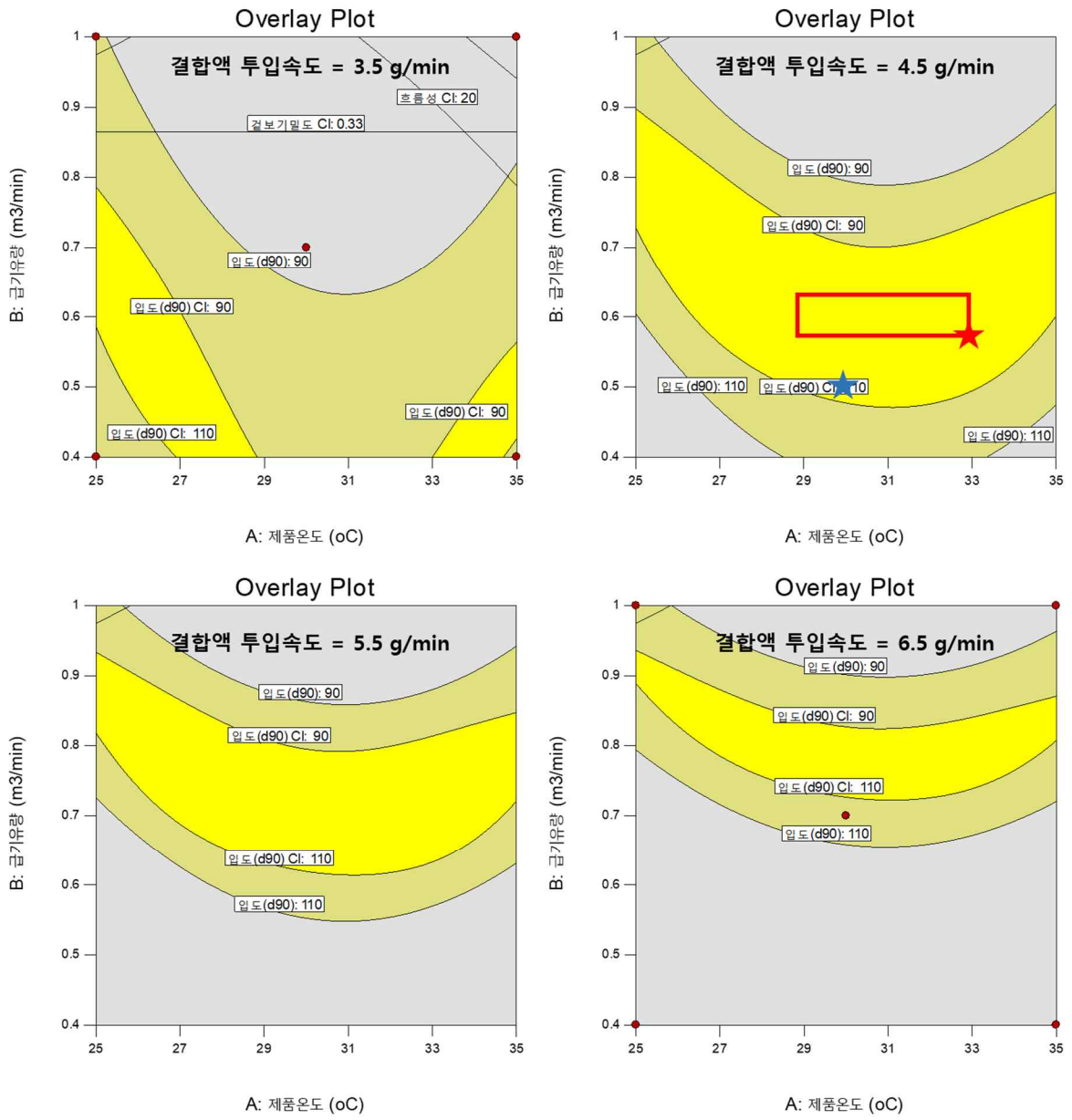


그림 2-3: 신뢰구간 95 %를 적용한 속방출층 과립공정의 설계공간 (별표: 실험실 규모에서 도출된 최적 과립 공정변수 조건)

또한 도출된 설계공간에 대한 실제 오차 범위를 예측하기 위해서 시뮬레이션 기법인 Monte-Carlo Simulation을 추가적으로 실시하였다. 시뮬레이션을 수행한 결과를 통해 실패확률이 1 % 미만이 되는 영역을 아래 그림과 같이 확인하였으며, 초록색 영역이 각 품질변수에 대한 실패확률이 1 % 미만인 영역을 나타낸다.

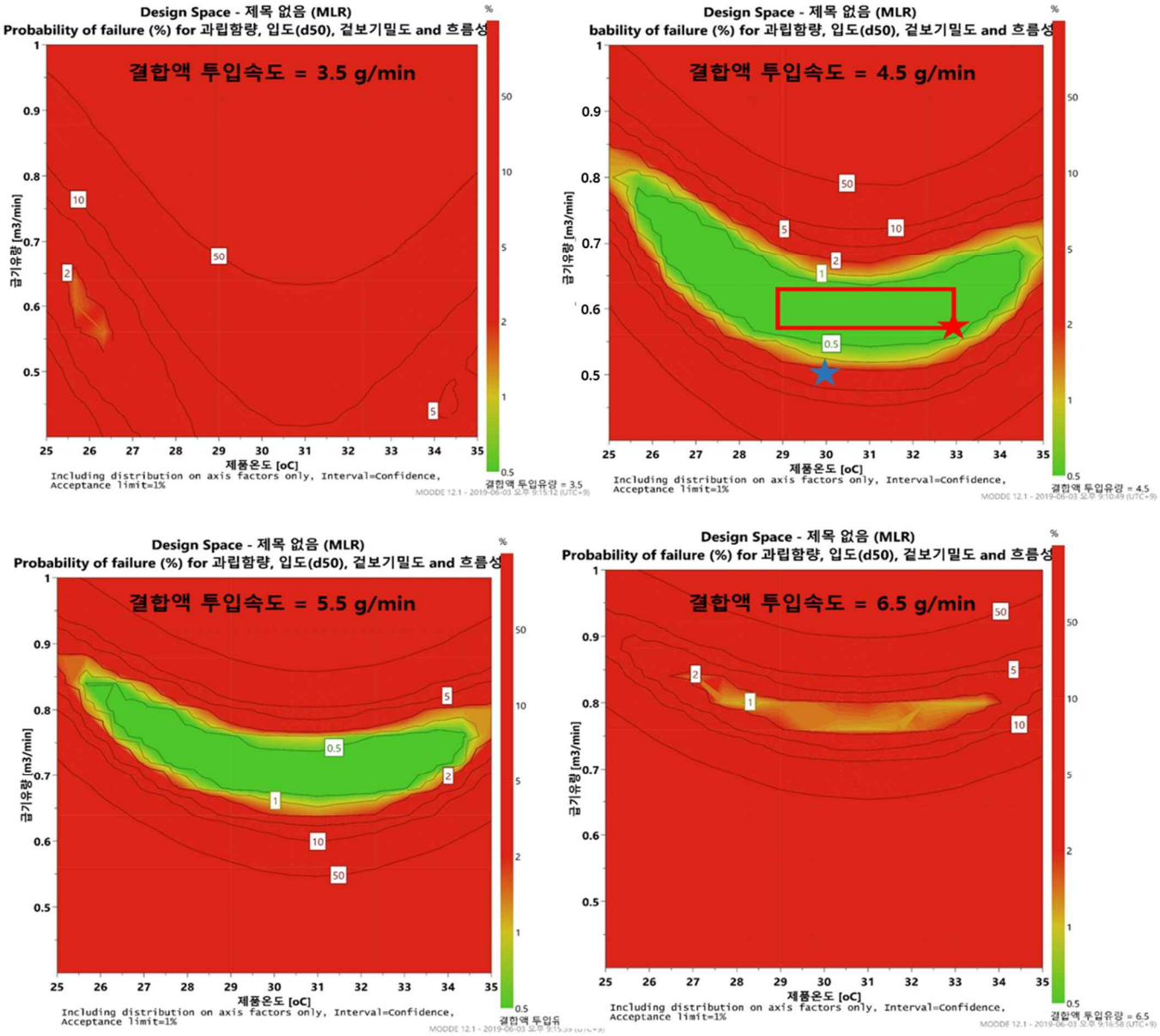


그림 2-4: Monte-Carlo Simulation을 수행한 결과 및 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 속방출층 과립공정의 운전영역 (별표: 실험실 규모에서 도출된 최적 과립공정변수 조건, 파란색-기존, 빨간색-신규)

95 % 신뢰구간을 적용한 중첩등고선도와 Monte-Carlo Simulation을 통해 도출된 설계공간 영역은 3개의 핵심공정변수(제품온도, 급기유량, 결합액 투입속도)에 의해 결정되며, 각각의 공정변수의 변동에 의해 유의한 차이를 나타내었다. 이때, 결합액 투입속도가 각각 3.5 g/min, 6.5 g/min로 고정한 경우에는 대부분의 영역에서 반제품의 핵심품질특성에 대한 기준을 만족하지 못하였으나, 결합액 투입속도가 4.5 g/min, 5.5 g/min으로 고정한 경우에는 일부 영역에서 기준을 만족하였다. 따라서 결합액 투입속도를 4.5~5.5 g/min 범위로 설정할 경우 운전영역

의 도출이 가능할 것으로 판단되어 설계공간의 영역이 가장 넓은 결합액 투입속도 4.5 g/mL의 조건에서 신뢰성 있는 결과를 얻을 수 있는 운전영역을 도출하여 빨간색의 사각형으로 나타내었다. 이때 기존 실험실에서 도출된 속방출층 과립공정의 최적 조건을 파란색 별표로 그림 2-3와 2-4에 나타내었으며, 그 결과 기존의 최적 조건은 설계공간의 경계선에 있으므로 완건성이 떨어진다고 판단이 되어 만족도함수(desirability function)를 적용하여 최적 조건을 설계공간의 운전영역 내에서 새롭게 도출하고자 하였다. 표 2-5의 기준을 적용하여 동일한 가중치를 부여한 만족도함수로부터 최적조건을 도출한 결과는 아래 그림과 같으며, 새롭게 도출한 속방출층 과립공정의 최적 조건을 그림 2-3와 2-4에 빨간색 별표로 나타내었다.

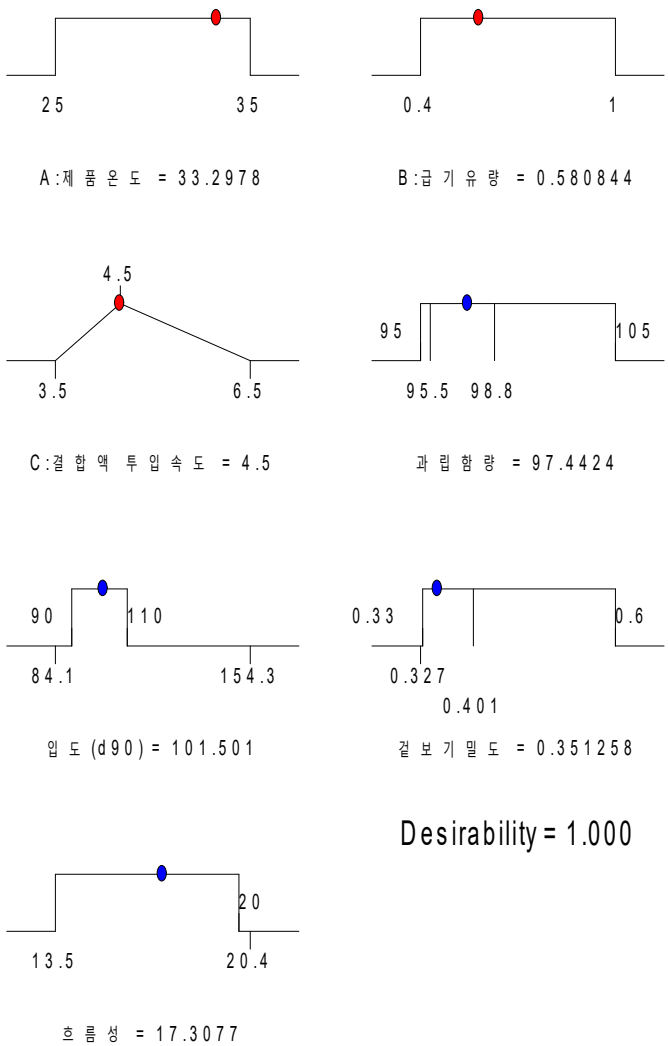


그림 2-5: 만족도함수를 적용한 속방출층 과립 공정의 최적 조건 및 예측값

표 2-6: 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 속방출층 과립공정의 운전영역

입력변수		수준	
		−1	+1
1	제품온도 (°C)	29	33
2	급기유량 (m^3/min)	0.58	0.63
3	결합액 투입속도 (g/min)	4.5	

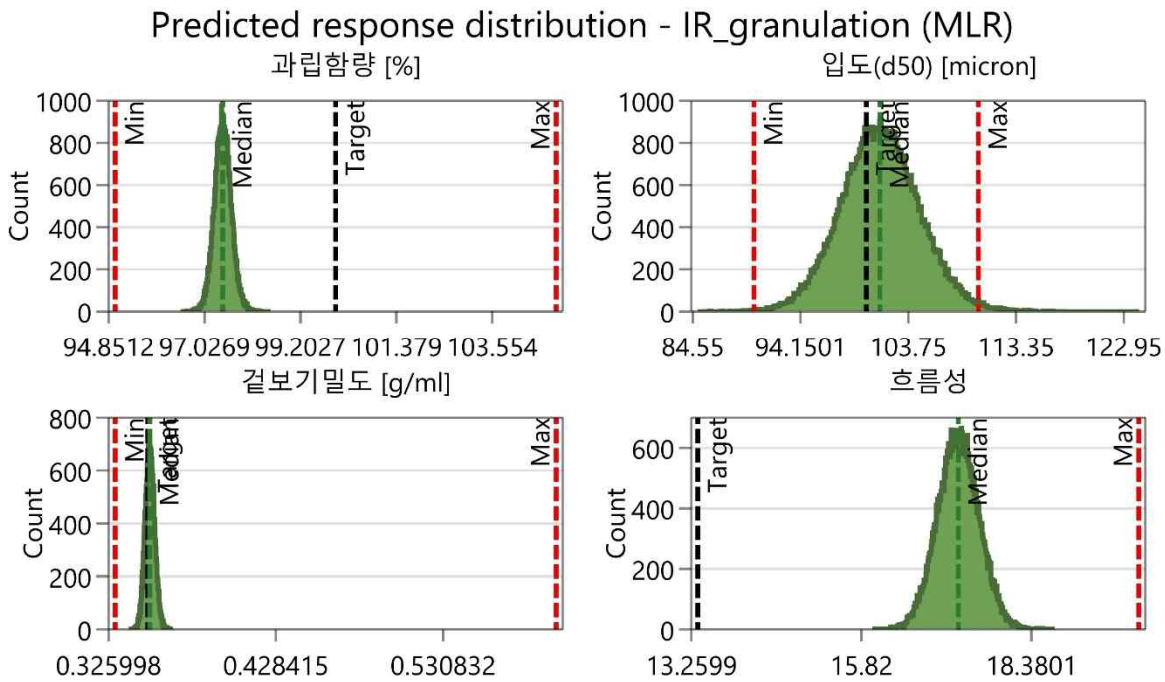


그림 2-6: 속방출층 과립공정의 최적 조건에서의 Monte-Carlo Simulation 적용 결과 및 핵심품질특성의 확률적 분포

이때 속방출층 과립공정의 설계공간과 운전영역이 제조된 과립물의 입도(d50)에 의해 범위가 결정이 되었음을 확인하였으므로, 설계공간 내에서의 반제품의 개별 핵심품질특성에 대한 완건성과 위험수준의 평가가 필요하다고 판단되었다. 따라서 Monte-Carlo Simulation을 적용하여 과립물의 핵심품질특성인 함량, 입도(d50), 겉보기밀도, 흐름성에 대한 실패확률을 속방출층 과립공정의 최적 조건에 대해 산출한 결과는 위 그림과 같다. 각 그래프는 핵심공정변수의 최적 조건에서 Monte-Carlo Simulation을 반복 수행하여 예측한 핵심품질특성의 결과값에 대한 확률적 분포를 나타내며, 과립물의 함량과 겉보기밀도, 흐름성은 모두 각각 미리 설정된 기준의 범위 내에 예측값이 분포함을 확인하였다. 입도(d50)의 경

우에는 기준인 90~110 μm를 만족하지 못하는 예측점이 존재하여 기준을 만족하지 못할 실패확률이 약 1 %에 가까움을 확인하였으며, 따라서 속방출층 과립공정에서 입도에 대한 위험수준의 관리가 필요할 것으로 판단되므로 이에 대한 시생산 규모의 위험관리 전략의 수립이 요구된다.

2.1.4 속방출층 혼합공정 최적화 연구의 설계공간 도출

실험실 규모 서방출층 혼합공정의 최적화 연구 결과를 바탕으로 반응표면분석을 실시한 결과 제조한 혼합물의 혼합균일성, 흐름성, 용출률에 대한 모형의 p값이 모두 통계적으로 유의하지 않았으며, 미리 설정한 핵심품질특성의 기준을 만족하였다. 따라서 모든 탐색범위에서 혼합물의 핵심품질특성의 기준을 만족하는 결과를 얻을 수 있었으며, 실험실 규모 서방출층 혼합공정의 운전영역의 범위를 아래와 같이 설정하여 이를 시생산 규모의 규모확대 과정에 적용하고자 하였다.

표 2-7: 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 속방출층 혼합공정의 운전영역

입력변수		수준	
		−1	+1
1	혼합속도 (rpm)	10	20
2	혼합시간 (분)	3	7

2.1.5 이층정제의 타정 공정 최적화 연구의 설계공간 도출

실험실 규모 이층정제 타정 공정의 최적화 연구 결과를 바탕으로 반응표면분석을 실시한 결과, 핵심공정변수인 2차 타정압과 타정 속도가 정제의 핵심품질특성 중, 정제의 경도, 마손도, 2시간 방출률, 8시간 방출률, 45분 용출률 및 DS-TC2의 함량균일성에 유의한 영향을 미침을 확인하였다. DS-TC1의 20시간 방출률과 함량균일성의 경우에는 모형의 p값이 유의하지 않았으며, 모두 미리 설정한 기준인 80 % 이상과 판정치 15 % 이하를 만족하였다.

이를 바탕으로 유의한 영향을 미친다고 판단되는 각 인자에 대한 기준 및 목표값을 아래 표와 같이 설정하였다. 이를 근거로 이층정제의 핵심품질특성에 대한 목표범위를 만족하는 영역을 2차 타정압과 타정 속도를 축으로 하는 중첩등고선도로부터 도출한 결과는 아래 그림과 같으며, 기존의 실험실 규모의 설계공간에서는 고려되지 않았던 경계점에서의 완건성을 확보하기 위해 95 % 신뢰구간을 적용한 설계공간의 영역을 중첩등고선도에서 노란색 영역으로 나타내었다.

표 2-8: 이층정제 타정공정의 설계공간 도출을 위한 기준 및 목표값

구분	기준	목표값
경도	100~200 N	목표값 (150 N)
마손도	1.0 % 이하	최소화
DS-TC1 방출 (2시간)	10~30 %	목표값 (20 %)
DS-TC1 방출 (8 시간)	40~60 %	목표값 (50 %)
DS-TC2 용출	75 % 이상	최대화
DS-TC2 함량균일성	판정치 15 % 이하	최소화

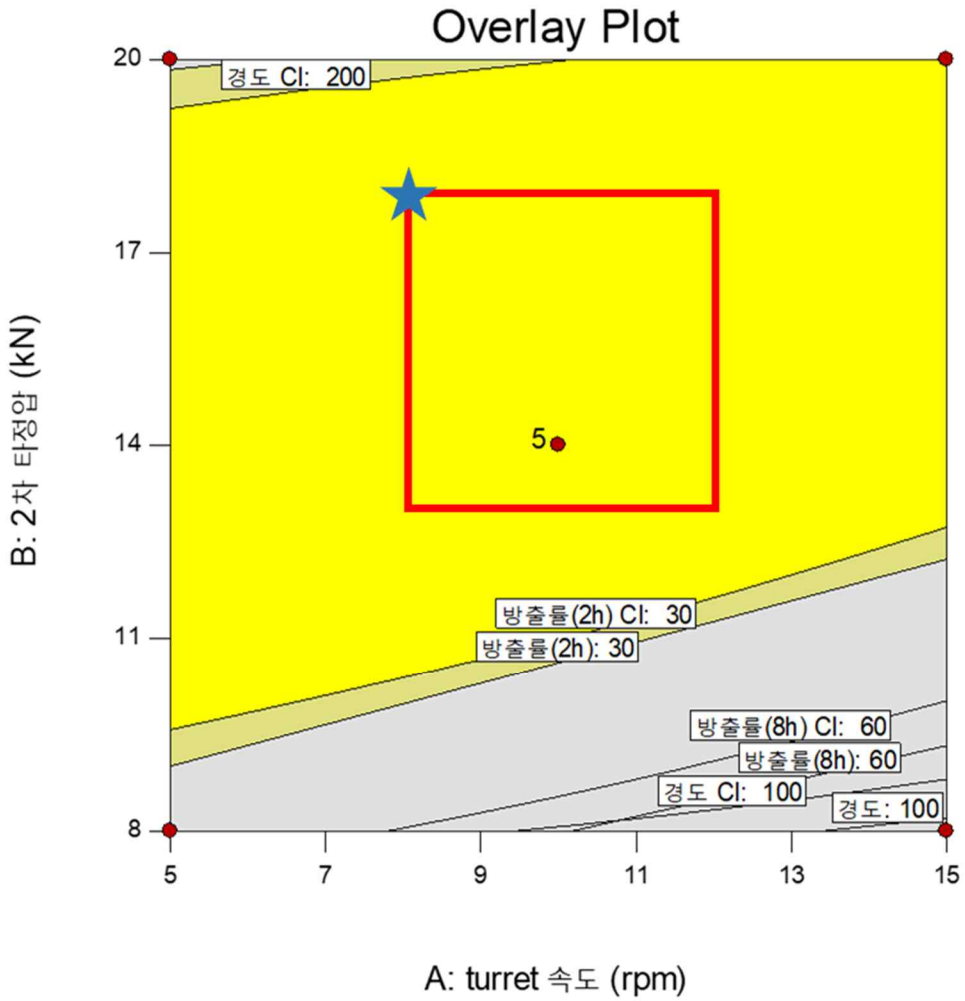


그림 2-7: 신뢰구간 95 %를 적용한 이층정제 타정공정의 설계공간 (별표: 실험실 규모에서 도출된 최적 과립 공정변수 조건)

또한 도출된 설계공간에 대한 실제 오차 범위를 예측하기 위해서 시뮬레이션 기법인 Monte-Carlo Simulation을 추가적으로 실시하였다. 시뮬레이션을 수행한 결과를 통해 실패확률이 1 % 미만이 되는 영역을 아래 그림과 같이 확인하였으며, 신뢰구간 95 %를 적용한 설계공간과 Monte-Carlo Simulation 결과를 바탕으로 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 이층정제 타정 공정의 완건한 운전영역(Operating space)를 최종적으로 도출하여 빨간색 선으로 이루어진 사각형 영역으로 나타내었다. 따라서 이후 시생산 규모에서는 실험실 규모의 최적화 결과를 토대로 도출된 설계공간의 운전영역에 대한 생산규모 확대를 수행하고자 하였으며, 이는 이층정제 타정공정의 최적 조건을 포함한다.

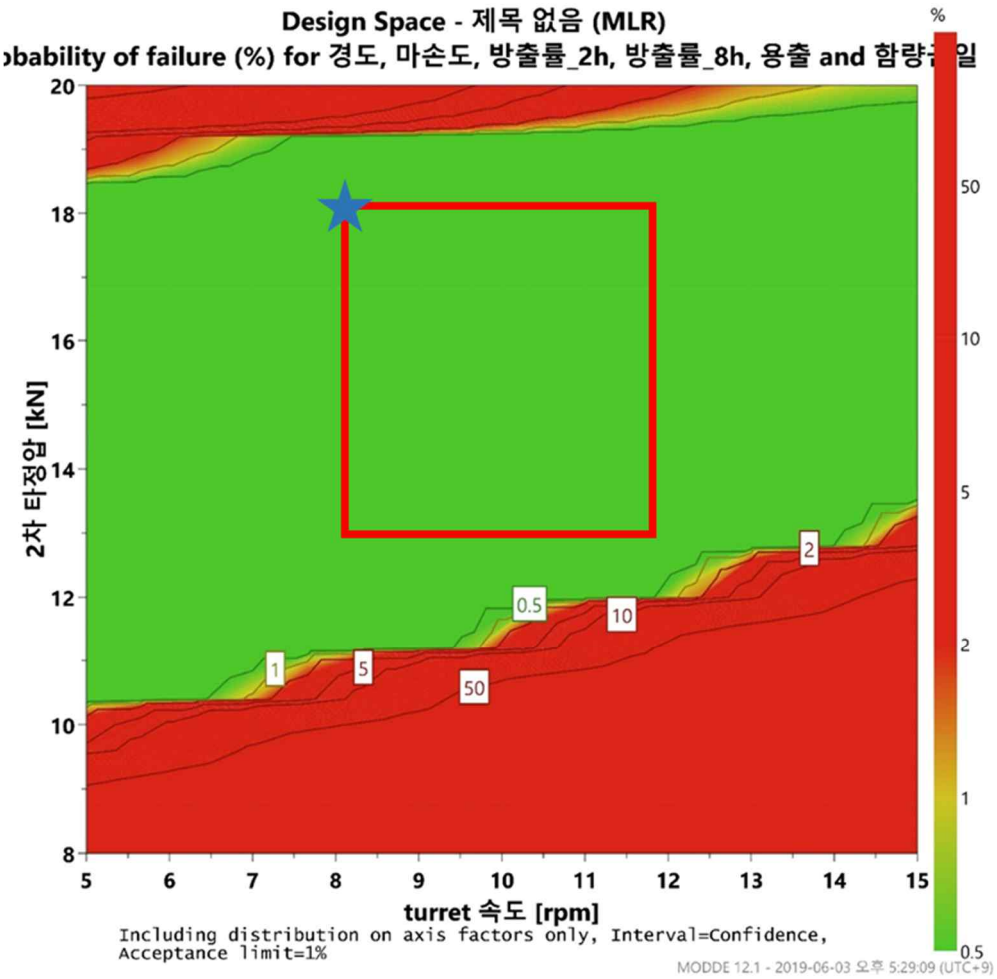


그림 2-8: Monte-Carlo Simulation을 수행한 결과 및 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 이층정제 타정공정의 운전영역 (별표: 실험실 규모에서 도출된 최적 과립 공정변수 조건)

표 2-9: 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 이층정제 타정공정의 운전 영역

입력변수		수준	
		-1	+1
1	2차 타정압 (kN)	13	18
2	타정 속도 (rpm)	8	12

2.2 실험실 규모의 품질관리전략의 도출

품질관리전략은 제품 및 공정에 대한 이해를 바탕으로 공정 성능과 제품 품질이 일정하게 유지될 수 있도록 하기 위하여 관리 방안을 설정하는 것을 의미한다. 품질관리전략에는 원료의약품, 첨가제와 관련된 공정변수와 물질특성, 시설과 장비의 운전 조건, 공정 중 관리(in-process control), 완제의약품의 기준 및 시험 방법, 모니터링 및 관리 주기와 같은 사항이 포함될 수 있다.

따라서 기존 실험실에서 진행한 제제 조성 및 제조 공정 개발 단계에서 설정된 물질특성과 공정변수를 바탕으로 원료 물질, 반제품 및 완제의약품에 대하여 반드시 관리되어야 할 특성/변수와 그 설정값 및 설정 범위를 정리하여 제시하였다. 추후 이를 바탕으로 실험실 규모에서 시생산 규모로의 생산 규모 확대를 위한 전략을 수립하고자 하였으며, 생산 규모 확대 과정에서 얻은 결과를 바탕으로 품질관리전략을 새롭게 업데이트하여 개발 단계 별 지식관리(knowledge management) 및 지속적 공정개선을 가능케하고자 하였다.

2.2.1 원료 물질 특성의 품질관리 전략

다음과 같이 DS-TC1과 DS-TC2의 실험실 규모 제제화 및 제조 공정 개발 최적화를 통하여 지속적인 원료 물질의 주요품질특성 관리 전략을 수립하였다.

표 2-10: 원료 물질 특성에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
DS-TC1			
입도분포	D50: 9.9~13.5 μm D90: 33.5~43.3 μm	D50: NMT 25 μm D90: 40~100 μm	DS specification
건조감량	0.20% 이하	0.20% 이하	DS specification
유연물질	개개유연물질: 0.04% 총유연물질; 0.04%	개개유연물질: 0.10% 이하 총유연물질: 0.50% 이하	DS specification
함량	99.1%	98.0~102.0%	DS specification
겉보기밀도	0.16~0.28 g/mL	0.4 g/mL 이하	DS specification

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
DS-TC2			
결정형	Form I	Form I	DS specification
입도분포	D50: 3.94 μm D90: 13.43 μm	D50: 5 μm 이하 D90: 15 μm 이하	DS specification
수분	0.1 %	0.5 % 이하	DS specification
유연물질	Ethyl DS-TC2: 0.01 % Desethyl DS-TC2: 0.01 % N2-Ethyl DS-TC2: 미검출 기타개별유연물질: 미검출 총유연물질 0.02 %	Ethyl DS-TC2: 0.2 % 이하 Desethyl DS-TC2: 0.3 % 이하 N2-Ethyl DS-TC2: 0.2 % 이하 기타개별유연물질: 0.1 % 이하 총유연물질 0.6 % 이하	DS specification
함량	101.2%	98.0~101.5%	DS specification
잔류용매	에탄올: 10 ppm 아세톤: 23 ppm 시클로헥산: 64 ppm 메탄올: 39 ppm 디메틸포름아미드: 미검출 디클로로메탄: 5 ppm	에탄올 5000 ppm 이하 아세톤 5000 ppm 이하 시클로헥산 3880 ppm 이하 메탄올 3000 ppm 이하 디메틸포름아미드 880 ppm 이하 디클로로메탄 600 ppm 이하	DS specification
미결정셀룰로오스			
입도분포	d10: 10~35 μm d50: 40~85 μm d90: 90~180 μm	d10: 10~35 μm d50: 40~85 μm d90: 90~180 μm	RM specification
건조감량	7.0 % 이하	7.0 % 이하	RM specification
겉보기밀도	0.25~0.31 g/mL	0.25~0.31 g/mL	RM specification
히드록시프로필셀룰로오스			
pH	5.0~7.5	5.0~7.5	RM specification
건조감량	5.0 % 이하	5.0 % 이하	RM specification
점도	6.0~10.0 mPa.s	6.0~10.0 mPa.s	RM specification
히프로멜로오스			
점도	75,000~140,000 mPa.s	75,000~140,000 mPa.s	RM specification
건조감량	5.0 % 이하	5.0 % 이하	RM specification
카보머, 호모폴리머 타입 A			
점도	4,000~11,000 cp	4,000~11,000 cp	RM specification
건조감량	2.0 % 이하	2.0 % 이하	RM specification
콜로이드성 이산화규소			
건조감량	2.5 % 이하	2.5 % 이하	RM specification

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
pH	3.5~5.5	3.5~5.5	RM specification
스테아르산마그네슘			
수분	6.0 % 이하	6.0 % 이하	RM specification
겉보기밀도	0.14~0.18 g/mL	0.14~0.18 g/mL	RM specification
입도 (200 mesh 잔류량)	2.0 % 이하	2.0 % 이하	RM specification
유당수화물			
입도	50~65 % (입자크기<45 μm)	50~65 % (입자크기<45 μm)	RM specification
수분	4.5~5.5 %	4.5~5.5 %	RM specification
건조감량	0.5 % 이하	0.5 % 이하	RM specification
전호화전분			
겉보기밀도	0.80~1.05 g/mL	0.80~1.05 g/mL	RM specification
건조감량	14.0 % 이하	14.0 % 이하	RM specification
입도	90.0~100.0 % (100 mesh 통과량)	90.0~100.0 % (100 mesh 통과량)	RM specification
포비돈 K-30			
수분	5.0 % 이하	5.0 % 이하	RM specification
pH	3.0~5.0	3.0~5.0	RM specification
K-value	27.0~32.4	27.0~32.4	RM specification
카르복시메틸셀룰로오스칼슘			
건조감량	10 % 이하	10 % 이하	RM specification
푸마르산스테아릴나트륨			
수분	5.0 % 이하	5.0 % 이하	RM specification

2.2.2 반제품에 대한 관리전략

2.2.2.1 서방출층 과립물에 대한 관리전략

실험실 규모 서방출층 과립 공정의 최적화를 통하여 과립 공정 및 과립물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 2-11: 서방출층 과립 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위*	관리유형
투입원료물질의 특성			
입도분포	D50: 9.9~13.5 μm D90: 33.5~43.3 μm	D50: NMT 25 μm D90: 40~100 μm	DS specification
함량	99.1 %	98.0~102.0 %	DS specification
겉보기밀도	0.16~0.28 g/mL	0.4 g/mL 이하	DS specification
서방출층 과립공정의 공정변수			
Impeller 속도	600 rpm	600~800 rpm	PAR
혼합시간	2 분	2~5 분	PAR
Chopper 속도	2000 rpm	1500~2000 rpm	–
장입량	150 g (50 %)	100~150 g	–
건조온도	50 ℃	45~55 ℃	–
건조시간	90 분	90~180 분	–
정립기 체의 크기	20 mesh	20 mesh	fixed
과립물 In-Process Controls			
함량	99.5 %	95.0~105.0 %	PAR (PAT)
함량균일성	1.23 % RSD	RSD 5 % 이내	PAR (PAT)
건조감량	2.02 %	3 % 이하	PAR
겉보기밀도	0.33 g/mL	0.28~0.60 g/mL	PAR
흐름성	1.20	1.34 이하	PAR
입도(20mesh 잔류량)	10.8 %	15% 이하	PAR

2.2.2.2 서방출층 혼합물에 대한 관리전략

실험실 규모 서방출층 혼합 공정의 최적화를 통하여 혼합 공정 및 혼합물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 2-12: 서방출층 혼합 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
투입원료물질의 특성			
함량	99.1 %	95.0~105.0 %	PAR
함량균일성	1.23 % RSD	RSD 5 % 이내	PAR
겉보기밀도	0.16~0.28 g/mL	0.28~0.60 g/mL	PAR
흐름성	1.20	1.34 이하	PAR
입도(20mesh 잔류량)	10.8 %	15 % 이하	PAR
서방출층 혼합공정의 공정변수			
회전속도	15 rpm	10~20 rpm	PAR
혼합시간	5 분	3~7 분	-
장입률	50 %	50 %	-
과립물 In-Process Controls			
흐름성	1.17	1.34 이하	PAR
함량	96.2~96.8 %	95.0~105.0 % 이내	PAR
혼합균일성	0.56 %	RSD 5 % 이내	PAR

2.2.2.3 속방출층 과립물에 대한 관리전략

실험실 규모 속방출층 과립 공정의 최적화를 통하여 과립 공정 및 과립물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 2-13: 속방출층 과립 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
투입원료물질의 특성			
결정형	Form I	Form I	DS specification
함량	101.2 %	98.0~101. 5%	DS specification
입도분포	D50: 3.94 μm D90: 13.43 μm	D50: 5 μm 이하 D90: 15 μm 이하	DS specification
속방출층 과립공정의 공정변수			
제품온도	33 °C	29~33 °C	PAR
급기유량	0.58 m^3/min	0.58~0.63 m^3/min	PAR
결합액 투입속도	4.5 g/min	4.5 g/min	PAR
Atomization 압력	0.7 bar	0.5~1.0 bar	-
건조시간	건조감량 3~4 %	건조감량으로 조정	PAR
과립물 In-Process Controls			
건조감량	3.76 %	4 % 이하	PAR (PAT)
입도분포(d50)	104.7 μm	90.0~110.0 μm	PAR (PAT)
겉보기밀도	0.341~0.350 g/mL	0.33 g/mL 이상	PAR
함량	96.6~97.8 %	95.0~105.0 % 이내	PAR

2.2.2.4 속방출층 혼합물에 대한 관리전략

실험실 규모 속방출층 혼합 공정의 최적화를 통하여 혼합 공정 및 혼합물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 2-14: 속방출층 혼합 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
투입원료물질의 특성			
입도분포(d50)	104.7 μm	90.0~110.0 μm	PAR (PAT)
겉보기밀도	0.341~0.350 g/mL	0.33 g/mL 이상	PAR
함량	96.6~97.8 %	95.0~105.0 % 이내	PAR
속방출층 혼합공정의 공정변수			
회전속도	10 rpm	5~15 rpm	PAR
혼합시간	5 분	3~7 분	PAR
장입률	50 %	40~50 %	-
과립물 In-Process Controls			
혼합균일성	3.73 %	판정값 15 % 이내	PAR
흐름성	15.1~18.4	20 이하	PAR

2.2.2.5 나정에 대한 관리전략

실험실 규모 이층정제 타정 공정의 최적화를 통하여 타정 공정 및 나정에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 2-15: 이층정제 타정 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
투입원료물질의 특성			
흐름성 (서방출층)	1.17	1.34 이하	PAR
함량 (서방출층)	96.2~96.8 %	95.0~105.0 % 이내	PAR
혼합균일성 (서방출층)	0.56 %	RSD 5 % 이내	PAR
혼합균일성 (속방출층)	3.73 %	판정값 15 % 이내	PAR
흐름성 (속방출층)	15.1~18.4	20 이하	PAR
속방출층 혼합공정의 공정변수			
Turret 속도	8 rpm	8~12 rpm	PAR
1차 feeder 속도	25 rpm	20~25 rpm	PAR
2차 feeder 속도	40 rpm	35~45 rpm	-
1차 타정압	4 rpm	3~5 kN	-
2차 타정압	18 rpm	13~18 kN	PAR
과립물 In-Process Controls			
성상	적합	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제	PAR
확인	적합	표준품의 주피크와 유지시간이 동일	PAR
함량	서방출층: 98.6~100.1% 속방출층: 95.9~99.6 %	95.0~105.0 % 이내	PAR
함량균일성	서방출층: 7.69 % 속방출층: 4.37 %	판정치 15 % 이내	PAR
방출	서방출: 2시간 21.8 % 8시간 54.1 % 20시간 86.1 % 이상 속방출: 45분에 92.2~95.3 %	서방출: 2시간 10~30 % 8시간 40~60 % 20시간 80 % 이상 속방출: 45분에 75 % 이상	PAR
유연물질	DS-TC1 RC A: 미검출 DS-TC1 RC B: 미검출 DS-TC1 RC C: 미검출 DS-TC1 RC D: 0.04 % 미지유연물질: 0.09 % 총유연물질: 0.14 % Imp A: 미검출 Imp B: 0.18 % Imp D: 미검출 Imp F" 0.13 %	DS-TC1 RC A 0.50 % 이하 DS-TC1 RC B 0.50 % 이하 DS-TC1 RC C 0.50 % 이하 DS-TC1 RC D 0.50 % 이하 미지유연물질 0.20 % 이하 총유연물질 3.0 % 이하 Imp A 0.1 % 이하 Imp B 1.5 % 이하 Imp D 0.5 % 이하 Imp F 1.0 % 이하	PAR

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
	총유연물질 0.37 %	총유연물질 4 % 이하	
경도	184.6 N	100~200 N	PAR
마손도	0.11 %	1 % 이하	PAR

2.2.3 완제의약품에 대한 관리전략

실험실 규모 제제조성과 제조 공정 개발의 최적화 및 품질관리전략 수립에 따른 완제의약품의 최종 시험항목과 허용기준을 다음과 같이 설정하였다.

표 2-16: 완제의약품에 대한 품질관리전략

시험항목		허용기준
K 복합 정제의 성상		흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제
K 복합 정제의 확인시험		표준품의 주피크와 유지시간이 동일
K 복합 정제의 함량	서방출층	95~105 %
	속방출층	95~105 %
K 복합 정제의 제제균일성	서방출층	판정값 15 % 이내
	속방출층	판정값 15 % 이내
K 복합 정제의 방출률	서방출층	2시간: 10~30 % 8시간: 40~60 % 20시간: 80 %이상
	속방출층	45분: 75 % 이상
K 복합 정제의 유연물질	서방출층	DS-TC1 RC A 0.50 % 이하 DS-TC1 RC B 0.50 % 이하 DS-TC1 RC C 0.50 % 이하 DS-TC1 RC D 0.50 % 이하 개개의 미지유연물질 0.20 % 이하 총 유연물질 3.0 %이하
	속방출층	Imp A 0.1 % 이하 Imp B 1.5 % 이하 Imp D 0.5 % 이하 Imp F 1.0 % 이하 총 유연물질 4 % 이하
K 복합 정제의 잔류용매	서방출층	Ethanol 5000 ppm이하

3 시생산 규모의 완제의약품의 핵심품질특성 설정

핵심품질특성(critical quality attributes, CQAs)는 목표로 하는 제품의 품질을 보증하기 위하여 적절한 한도, 범위 또는 분포 내에서 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특성을 의미한다. 따라서 실험실 규모의 최적화 연구 결과를 근거로 하여 시생산 규모의 제조규모 확대 과정에서 의약품의 목표 품질제품프로필과 직접적으로 관련되어 있고 위험수준에 대한 관리가 필요한 완제의약품의 핵심품질특성을 설정하고자 하였으며, 이를 시생산 규모에 적용하여 이에 대한 위험수준을 저감하고자 하였다. 시생산 규모에서의 핵심품질특성 설정을 위해 아래 표와 같이 실험실 규모에서 설정된 핵심품질특성들을 대상으로 하여 목표, 타당성, 설정근거, 타품질특성으로의 대체가능여부 및 출력변수로의 설정여부를 검토하였으며, 이를 근거로 각 품질특성에 대해 최종적으로 시생산 규모에서 핵심품질특성으로 설정할 것인지의 여부를 결정하였다. 이때 출력변수는 완제의약품의 품질특성이 조성물의 분량 및 제조 공정변수에 의해 변동이 생길 수 있는지에 대한 여부를 의미하며, 실제로 조성물의 분량이나 제조 공정의 변동에 따른 변화가 없을 것이라고 판단되면 출력변수로 설정하지 않았다. 시생산 규모에서의 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 타당성을 검토하여 본 결과, 실험실 규모에서 설정되었던 핵심품질특성인 성상, 확인, 함량, 제제균일성, 방출(서방출층), 용출(속방출층), 순도 및 잔류용매를 완제의약품의 핵심품질특성으로 설정하였으며, 경도의 경우에는 반제품(나정 정제)의 핵심품질특성으로 타정 공정 단계에서 확인이 가능하고 실험실 규모의 타정 공정이 최적화되었으므로 이를 생략하였다.

표 3-1: 완제의약품의 핵심품질특성 설정 및 타당성 근거

완제의약품 품질특성	목표	CQA 여부		타당성/설정근거	타품질특성으로 대체 가능 여부	출력변수
		실험실 규모	시생산 규모			
성상	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제	예	예	성상은 환자의 복약 순응도와 제품 출하여부를 결정할 수 있는 주요품질특성으로 지속적으로 관리가 되어야 한다. 하지만 육안 관찰을 통해 정성적으로 판정하므로 출력변수로 고려하지 않았다.	대체불가능	아니오
확인	주성분 확인	예	예	확인 시험은 주성분의 여부를 판정하는 중요한 핵심품질특성이며 서로 다른 약물의 복합정제 제형이므로 품질관리 측면에서 관리되어야 하나 함량시험을 통해 대체가능하다. 또한 제제조성이나 제조	대체가능 (함량시험)	아니오

				공정에 영향을 받지 않으므로 출력변수로 고려하지 않았다.		
함량	95.0~105.0 %	예	예	함량은 제품의 안정성 및 유효성에 직접적으로 영향을 미치며 적합한 약동학적 특성과 방출양상을 얻기 위해 관리되어야 할 중요한 품질특성이다.	대체불가능	예
제제균일성	판정값 15.0 % 이하	예	예	제제균일성은 제품의 안정성 및 유효성에 직접적으로 영향을 미치며 적합한 약동학적 특성과 방출양상을 얻기 위해 관리되어야 할 품질특성이다.	대체불가능	예
서방출층의 방출	2시간: 10~30 % 8시간: 40~60 % 20시간: 80 % 이상	예	예	방출률은 IVIVC로부터 목표로 하는 약동학적 특성을 대변하는 중요한 특성이므로 조성과 제조공정에 영향을 받으므로 관리되어야 할 중요한 품질특성이다.	대체불가능	예
속방출층의 용출	45분에 75 % 이상	예	예	용출률은 목표로 하는 약동학적 특성을 대변하며 안정성, 유효성에 미치는 영향이 크므로 관리되어야 할 품질특성이다.	대체불가능	예
순도시험 (유연물질)	기준 적합	예	예	유연물질은 안전성과 품질에 영향을 미치는 중요한 품질특성이며, 완제의약품의 안정성과 보존기간에도 영향을 미친다.	대체불가능	예
잔류용매	에탄올 5000 ppm 이하	예	예	완제의약품 제조 공정 중 유기용매를 사용하며 한도를 초과할 경우 안정성에 영향을 미치므로 관리되어야 한다.	대체불가능	예
경도	100 N 이상	예	아니오	경도는 완제의약품의 성상과 방출/용출에 영향을 미칠 수 있으나, 방출/용출시험으로 직접적으로 대체가능하며 나정의 공정중검사 또는 반제품의 핵심품질특성으로 제조공정 단계에서 관리가 가능하다. 또한 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 경	대체가능	예

				도에 대한 위험수준이 저감되었다.		

4 시생산 규모의 원료의약품에 대한 위험성 관리

4.1 원료의약품에 대한 위험성 평가

원료의약품의 물리화학적 특성은 완제의약품의 핵심품질특성에 직접적 또는 간접적으로 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 위험수준을 파악하고 핵심물질특성(Critical Material Attributes, CMAs)에 대해서는 관리를 하여야 한다. 실험실 규모에서 파악된 원료의약품 특성의 위험성 확인 결과와 실험실 규모 최적화 연구 결과 등을 토대로 시생산 규모에서의 생산규모 확대 과정에서 잠재적인 영향을 미칠 수 있는 원료의약품의 위험성을 체계적으로 평가하여, 원료의약품의 특성들이 함량, 제제균일성, 방출, 용출, 유연물질과 같은 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하고자 하였으며 이에 대한 타당성을 다음과 같이 제시하였다.

1) DS-TC1

표 4-1: DS-TC1 원료의약품에 대한 위험성 평가 및 타당성

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품 특성							
	결정형	입자 분포도	녹는점	밀도/ 흐름성	용해도	흡습성	화학적안정성	공정불순물
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	중간	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	중간	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
방출률/ 용출률	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
잔류용매	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
결정형	성상	결정형은 제품의 물리적 안정성에 영향을 미치므로 성상의 변동을 야기할 수 있으나 DS-TC1은 결정다형이 존재하지 않고 열, 습도 등에 비교적 안정한 성질을 가짐을 실험실 규모에서 확인하였으므로 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	결정형은 약물입자의 형태에 따른 흐름성에 영향을 미칠 수 있으나 쉽게 변형이 일어나지 않고 안정한 성질을 가지는 것을 실험실 규모

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
		에서 확인하였으므로 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 영향은 낮다.
	방출률	결정다형에 따른 용해도의 차이는 약물의 방출률에 큰 영향을 미칠 수 있으나 주성분인 DS-TC1은 결정다형이 존재하지 않고 무정형으로의 변형이 쉽게 일어나지 않은 안정한 성질을 가짐을 실험실 규모에서 확인하였으므로 결정형이 완제의약품의 방출률에 미치는 위험성은 낮다.
	유연물질	주성분의 결정형은 열역학적, 물리화학적 안정성의 변동을 야기하여 유연물질에 영향을 미칠 수 있으나 결정다형이 존재하지 않고 열, 습도, 빛 등에 비교적 안정한 성질을 가짐을 실험실 규모에서 확인하였으므로 완제의약품의 유연물질에 대한 위험성은 낮다.
입자 분포도	성상	입자분포도는 일반적으로 함량, 제제균일성, 용출률 등에 영향을 미칠 수 있으나 완제의약품의 성상에 미치는 위험성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	주성분과 부형제 간 입자분포도의 차이가 클 경우에는 혼합 불균일이 발생하여 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있으며, 특히 주원료의 입자크기가 미분이기 때문에 습식과립 과정에서 기벽 등에 붙거나 하여 손실에 따른 함량 저하가 일어날 수 있다. 또한 고전단 과립의 특성 상 제제균일성에 문제가 생길 확률은 높지는 않으나 생성된 과립물의 입도와 흐름성에 따라 이층정제 타정 과정에서 완제의약품의 제제균일성에 문제가 생길 수 있으므로 생산규모 확대 과정에서 이에 대한 검증이 필요하다. 실험실 규모의 제제조성 및 제조공정 연구를 통해 함량에 대한 위험 수준의 관리가 가능함을 확인하였으나 생산규모의 확대과정에 따른 영향성 확인이 필요하므로 위험성을 중간으로 설정하였다.
	방출률	원료의약품의 입자분포도는 용해도와 이에 따른 용출률에 영향을 줄 수 있으나, 서방출 제제의 특성상 방출속도가 중요하며 이는 서방화 기제 등에 더 많은 영향을 받기 때문에 완제의약품의 용출(방출)에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	입자분포도는 원료의약품의 입자 크기에 대한 분포를 나타내는 단순한 물리적 특징이며, 이는 유연물질 생성과 같은 안정성에 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 입자분포도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
녹는점	성상	원료의약품의 녹는점이 낮을 경우 의약품의 물리적 안정성에 영향을 줄 수 있어 성상의 변동을 야기할 수 있으나 원료의약품의 녹는점이 충분히 높고 실험실 규모에서 이에 대한 확인이 이루어졌으므로 성상에 대한 위험성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 녹는점과 물리적 안정성에 따른 함량저하 등의 위험성이 없음이 실험실 규모에서 확인되었으므로 원료의약품의 녹는점에 따른 완제의약품의 함량과 제제균일성에 대한 위험성은 낮다.
	방출률	녹는점에 따른 주원료의 물리적 변화 가능성이 낮고 용해도와의 관련성이 낮다. 실험실 규모에서 이미 이에 대한 위험성이 낮음이 확인되었으므로 완제의약품의 방출에 대한 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	원료의약품의 녹는점이 충분히 높고, 열, 빛 등에 비교적 안정하여 이에 대한 위험성이 낮음을 실험실 규모에서 확인하였다. 따라서 원료의약품의 녹는점에 따른 완제의약품의 유연물질의 위험성은 낮다.

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
밀도/ 흐름성	성상	원료의약품의 밀도와 흐름성은 물리적 성질이므로 이에 따른 성상의 변동가능성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 밀도와 흐름성이 과립, 혼합, 타정 단계에서 혼합 불균일을 야기하거나 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 특히 원료의약품의 밀도가 부형제에 비해 낮은 편이며 흐름성이 좋지 않으므로 이에 대한 위험성이 존재한다. 따라서 실험실 규모의 제제조성 및 제조공정 최적화를 통해 이에 대한 위험성이 관리가 가능함을 확인하였으나, 생산규모 확대 과정에서 장비의 규모와 제조사 변동에 따른 영향의 확인이 필요하므로 위험성을 중간으로 설정하였다.
	방출률	원료의약품의 밀도와 흐름성은 물리적 성질에 해당하며 용해도나 방출률에 미치는 영향이 낮으므로 완제의약품의 방출률에 대한 위험성을 낮음으로 설정하였으며 실험실 규모에서 이에 대한 영향이 확인되었다.
	유연물질	원료의약품의 밀도와 흐름성은 물리적 성질에 해당하며 의약품의 안정성에 미치는 영향이 낮으므로 완제의약품의 유연물질에 대한 위험성을 낮음으로 설정하였다.
용해도	성상	원료의약품의 용해도는 제품의 물리적 안정성이나 성상과 직접적인 연관성이 낮으므로 이에 따른 위험성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 용해도는 완제의약품의 함량과 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	방출률	원료의약품은 비교적 가용성 약물이나 서방화기제를 사용한 서방출의 용출지연 제형으로 설계되었다. 따라서 완제의약품의 방출속도는 약물의 용해도 변동과 제제조성의 차이에 의해 영향을 받을 수 있다. 실험실 규모의 개발을 통해 방출률의 기준을 만족하는 최적화된 조성과 제조공정이 확보되었으나 시생산 규모의 제조규모 차이에 따른 변동 가능성의 확인이 필요하므로 완제의약품의 방출률에 대한 위험성을 중간으로 설정하였다.
	유연물질	원료의약품의 용해도는 완제의약품의 유연물질에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
흡습성	성상	원료의약품의 흡습성이 높으면 주성분의 함량과 완제의약품의 안정성에도 영향을 미칠 수 있으며, 타정장애에 따른 성상 변화를 야기할 수 있다. DS-TC1의 경우 약간의 흡습성이 있으나 건조감량을 0.2% 이하로 관리하고 있으며, 실험실 규모에서 이에 대한 영향이 없음을 확인하였다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 흡습성에 따라 과립물 혹은 혼합물의 흐름성에 영향을 줄 수 있으므로 혼합 불균일 혹은 완제의약품의 제제균일성에 문제가 발생할 수 있다. 하지만 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 위험성이 낮음을 실험실 규모의 연구를 통해 확인하였다.
	방출률	원료의약품의 흡습성과 서방화기제 사용에 따른 약물의 방출속도와의 직적접인 연관성이 없다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 방출률에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
	유연물질	원료의약품의 수분에 따른 안정성이 떨어지고 가수분해에 의해 유연물질이 생성될 경우 흡습성이 완제의약품의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 DS-TC1은 약간의 흡습성이 있으나 실험실 규모에서 이에 대한 유연물질의 영향 확인이 이루어졌으므로 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험수준은 낮음이다.
화학적 안정성	성상	원료의약품의 화학적 안정성은 완제의약품의 안정성과 밀접한 관련이 있고 이에 따른 성상의 변화를 야기할 수 있다. 하지만 DS-TC1은 비교적 화학적 안정성이 높으며 이에 대한 영향을 실험실 규모에서 확인하였으므로 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 화학적 안정성은 의약품의 제조 및 보관과정에서 주성분의 반응 및 분해에 의한 함량의 저하를 야기할 수 있다. 하지만 DS-TC1의 화학적 안정성이 높고 안정한 성질을 가지므로 원료의약품의 화학적 반응성이 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 위험성은 낮다.
	방출률	원료의약품의 산 또는 알칼리에 대한 화학적 안정성이 낮으면 용출액의 pH에 따라 약물이 분해되어 20시간 방출률 측정에 영향을 미칠 수 있지만 DS-TC1은 화학적 안정성이 높고 실험실 규모에서 이에 대한 확인이 이루어졌으므로 완제의약품의 화학적안정성이 방출률에 미치는 위험성은 낮다.
	유연물질	원료의약품의 화학적 안정성이 낮으면 제조단계 및 보관과정에서 반응에 의한 유연물질이 생성될 수 있다. 하지만 DS-TC1은 화학적 안정성이 높은 약물이며 이에 대한 영향을 실험실 규모에서 확인하였으므로, 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
공정 불순물	성상	원료의약품의 공정 불순물은 완제의약품의 안전성에 영향을 미칠 수 있으므로 허용범위를 가지고 관리되어야 하나 완제의약품의 성상에 영향을 미칠 가능성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품은 화학적 안정성이 높은 편이므로 제조 혹은 보관 과정에서 공정불순물이 주성분과 반응하여 함량 저하를 야기하거나 제제균일성에 문제를 일으킬 확률은 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	방출률	원료의약품의 공정불순물은 완제의약품의 방출률에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	원료의약품의 공정불순물은 완제의약품의 유연물질에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품의 공정불순물이 허용범위 내에서 관리되고 있고 실험실 규모에서 이를 이미 확인하였으므로 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.

2) DS-TC2

표 4-2: DS-TC2 원료의약품에 대한 위험성 평가 및 타당성

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품 특성							
	결정형	입자 분포도	녹는점	밀도/ 흐름성	용해도	흡습성	화학적안정성	공정불순물
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	중간	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
용출률	중간	중간	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
결정형	성상	결정형은 제품의 물리적 안정성에 영향을 미치므로 성상의 변동을 야기할 수 있다. DS-TC2는 결정다형을 가지고 있으나 가장 안정성이 높은 Form I의 결정형을 가진 원료의약품을 사용하였고 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 제조단계에서 결정형이 잘 유지되었음을 확인하였다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	결정형은 약물입자의 형태에 따른 흐름성에 영향을 미칠 수 있으나 쉽게 변형이 일어나지 않음을 실험실 규모에서 확인하였으므로 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 영향은 낮다.
	용출률	결정다형에 따른 용해도의 차이는 약물의 방출률에 큰 영향을 미칠 수 있으며 제품의 안정성에도 영향을 미칠 수 있다. 실험실 규모의 연구를 통해 제조과정 중 결정형의 변동이 없음을 확인하였으나 난용성인 주성분의 특성상, 원료의약품에 대한 지속적인 결정형의 확인이 필요하므로 이에 대한 위험성을 중간으로 설정하였다.
	유연물질	주성분의 결정형은 열역학적, 물리화학적 안정성의 변동을 야기하여 유연물질에 영향을 미칠 수 있으나 실험실 규모의 연구를 통해 결정형과 유연물질에 대한 영향의 확인이 이루어졌고 가장 안정성이 좋은 Form I의 결정형을 지닌 원료를 사용하였다. 따라서 원료의약품의 결정형에 대한 완제의약품의 유연물질의 위험성을 낮음으로 설정하였다.
입자 분포도	성상	입자분포도는 일반적으로 함량, 제제균일성, 용출률 등에 영향을 미칠 수 있으나 완제의약품의 성상에 미치는

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
		위험성은 낮다.
	함량	주성분이 미분이므로 과립화 단계에서 비산, 기벽 손실 등으로 인한 함량저하와 혼합불균일의 가능성이 존재한다. 실험실 규모에서 제제조성 및 제조공정 연구를 통해 완제의약품의 함량에 대한 영향의 확인이 이루어졌으나 과립물의 입도에 대한 위험성이 존재하고 실험실 규모 연구에서 속방출 과립물의 함량 일부 손실이 관찰되었으므로 제조규모 확대 단계에서 이에 대한 위험성 확인이 필요하다. 따라서 원료의약품의 입자분포도에 대한 완제의약품의 함량에 대한 위험성을 높음으로 설정하였다.
	제제균일성	원료의약품의 입자분포는 혼합균일성에 영향을 줄 수 있으며, 이는 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 가능성이 높다. 하지만 실험실 규모에서 제제균일성에 대한 영향 확인이 이루어졌으며 제조규모의 변경에 따른 위험성이 크지 않다고 판단되어 원료의약품의 입자분포도가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	원료의약품의 입자분포도는 용해도와 이에 따른 용출률에 영향을 줄수 있다. 특히 DS-TC2는 난용성 약물이므로 원료의약품의 입도분포에 따른 용해도와 용출속도의 영향 확인이 필요하며 실험실 규모와 시생산 규모의 원료의약품 lot별 입도분포 변동에 따른 위험성의 확인이 지속적으로 필요하다. 따라서 원료의약품의 입자도분포에 대한 완제의약품의 용출의 위험성을 중간으로 설정하였다.
	유연물질	입자분포도는 원료의약품의 입자 크기에 대한 분포를 나타내는 단순한 물리적 특징이며, 이는 유연물질 생성과 같은 안정성에 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 입자분포도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
녹는점	성상	원료의약품의 녹는점이 낮을 경우 의약품의 물리적 안정성에 영향을 줄 수 있어 성상의 변동을 야기할 수 있으나 원료의약품의 녹는점이 충분히 높고 실험실 규모에서 이에 대한 확인이 이루어졌으므로 성상에 대한 위험성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 녹는점과 물리적 안정성에 따른 함량저하 등의 위험성이 없음이 실험실 규모에서 확인되었으므로 원료의약품의 녹는점에 따른 완제의약품의 함량과 제제균일성에 대한 위험성은 낮다.
	용출률	녹는점에 따른 주원료의 물리적 변화 가능성이 낮고 용해도와의 관련성이 낮다. 실험실 규모에서 이미 이에 대한 위험성이 낮음이 확인되었으므로 완제의약품의 용출에 대한 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	원료의약품의 녹는점이 충분히 높고, 열, 빛 등에 비교적 안정하여 이에 대한 위험성이 낮음을 실험실 규모에서 확인하였다. 따라서 원료의약품의 녹는점에 따른 완제의약품의 유연물질의 위험성은 낮다.
밀도/	성상	원료의약품의 밀도와 흐름성은 물리적 성질이므로 이에 따른

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
흐름성		성상의 변동가능성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 밀도와 흐름성이 과립, 혼합, 타정 단계에서 혼합불균일을 야기하거나 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 특히 원료의약품의 밀도가 부형제에 비해 낮은 편이며 흐름성이 좋지 않으므로 이에 대한 위험성이 존재한다. 따라서 실험실 규모의 제제조성 및 제조공정 최적화를 통해 이에 대한 위험성이 관리가 가능함을 확인하였으나, 생산규모 확대 과정에서 장비의 규모와 제조사 변동에 따른 영향의 확인이 필요하므로 위험성을 중간으로 설정하였다.
	용출률	원료의약품의 밀도와 흐름성은 물리적 성질에 해당하며 용해도나 용출률에 미치는 영향이 낮으므로 완제의약품의 용출률에 대한 위험성을 낮음으로 설정하였으며 실험실 규모에서 이에 대한 영향이 확인되었다.
	유연물질	원료의약품의 밀도와 흐름성은 물리적 성질에 해당하며 의약품의 안정성에 미치는 영향이 낮으므로 완제의약품의 유연물질에 대한 위험성을 낮음으로 설정하였다.
용해도	성상	원료의약품의 용해도는 제품의 물리적 안정성이나 성상과 직접적인 연관성이 낮으므로 이에 따른 위험성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 용해도는 완제의약품의 함량과 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출률	원료의약품은 난용성 약물이며 속방출 제형으로 설계되었으므로 원료의약품의 용해도에 따라 용출률의 변동이 야기될 수 있다. 실험실 규모에서 최적화된 제제조성과 제조공정이 확보되었으나 원료의약품의 lot별 용해도 변동이 용출에 영향을 미칠 수 있으므로 생산규모 확대 과정에서 이에 대한 지속적인 관리가 필요하여 완제의약품의 용출률에 대한 위험성을 중간으로 설정하였다.
	유연물질	원료의약품의 용해도는 완제의약품의 유연물질에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
흡습성	성상	원료의약품의 흡습성이 높으면 주성분의 함량과 완제의약품의 안정성에도 영향을 미칠 수 있으며, 타정장애에 따른 성상 변화를 야기할 수 있다. 하지만 DS-TC2의 경우 흡습성이 낮고 비교적 안정하며 수분을 0.3% 이하로 관리하므로 이에 대한 영향이 낮음을 실험실 규모에서 확인하였다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 흡습성에 따라 과립물 혹은 혼합물의 흐름성에 영향을 줄 수 있으므로 혼합불균일 혹은 완제의약품의 제제균일성에 문제가 발생할 수 있다. 하지만 원료의약품의 흡습성이 낮고 안정하여 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 위험성은 낮음을 실험실 규모의 연구를 통해 확인하였다.

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
	용출률	원료의약품의 흡습성에 따라 붕해속도의 차이로 완제의약품의 용출률에 영향을 미칠 수 있으나 이에 대한 영향이 실험실 규모에서 확인되었다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 방출률에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	원료의약품의 수분에 따른 안정성이 떨어지거나 가수분해에 의해 유연물질이 생성될 경우 흡습성이 완제의약품의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 DS-TC2는 흡습성이 낮고 실험실 규모에서 이에 대한 확인이 이루어졌으므로 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험수준은 낮음이다.
화학적안정성	성상	원료의약품의 화학적 안정성은 완제의약품의 안정성과 밀접한 관련이 있고 이에 따른 성상의 변화를 야기할 수 있다. 하지만 DS-TC2는 비교적 화학적 안정성이 높으며 이에 대한 영향을 실험실 규모에서 확인하였으므로 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품의 화학적 안정성은 의약품의 제조 및 보관과정에서 주성분의 반응 및 분해에 의한 함량의 저하를 야기할 수 있다. 하지만 DS-TC2의 화학적 안정성이 높고 안정한 성질을 가지므로 원료의약품의 화학적 반응성이 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 위험성은 낮다.
	방출률	원료의약품의 산 또는 알칼리에 대한 화학적 안정성이 낮으면 용출액의 pH에 따라 약물이 분해되어 용출률 측정에 영향을 미칠 수 있지만 DS-TC2는 화학적 안정성이 높고 실험실 규모에서 이에 대한 확인이 이루어졌으므로 완제의약품의 화학적안정성이 방출률에 미치는 위험성은 낮다.
	유연물질	원료의약품의 화학적 안정성이 낮으면 제조단계 및 보관과정에서 반응에 의한 유연물질이 생성될 수 있다. 하지만 DS-TC2는 화학적 안정성이 높은 약물이며 이에 대한 영향을 실험실 규모에서 확인하였으므로, 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
공정불순물	성상	원료의약품의 공정 불순물은 완제의약품의 안전성에 영향을 미칠 수 있으므로 허용범위를 가지고 관리되어야 하나 완제의약품의 성상에 영향을 미칠 가능성은 낮다.
	함량/ 제제균일성	원료의약품은 화학적 안정성이 높은 편이므로 제조 혹은 보관 과정에서 공정불순물이 주성분과 반응하여 함량 저하를 야기하거나 제제균일성에 문제를 일으킬 확률은 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	방출률	원료의약품의 공정불순물은 완제의약품의 방출률에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	원료의약품의 공정불순물은 완제의약품의 유연물질에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품의

원료의약품 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
		공정불순물이 허용범위 내에서 관리되고 있고 실험실 규모에서 이를 이미 확인하였으므로 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.

4.2 원료의약품의 기준 및 시험방법

4.2.1 원료의약품의 기준 및 시험방법 설정

원료의약품의 품질특성은 제품의 안전성과 유효성뿐만 아니라 완제의약품의 품질특성 및 제조 과정에 크게 영향을 미칠 수 있다. 따라서 원료의약품이 완제의약품의 안전성과 유효성에 크게 영향을 미치지 않으며, 사전 설계한 목표품질제품프로필을 달성하기 위해서 원료의약품의 기준 및 시험방법을 설정하고 이를 관리할 필요가 있다. 이를 위해 기존 실험실 규모의 제품 개발단계에서 확보된 연구결과와 원료의약품에 대한 위험성 평가 결과를 검토하여 원료의약품에 대한 기준 및 시험방법을 확립하고자 하였다. 이 과정에서 성상, 함량, 확인 등과 USP 등의 공정서에 수재된 시험항목에 대해서는 이를 근거하여 규격을 설정하였으며, 입도분포, 겉보기밀도와 같이 잠재적인 위험수준이 존재하는 특성들에 대해서는 별도 규격의 관리 기준을 설정함으로써 완제의약품의 목표품질제품프로필과 핵심품질특성을 만족시키고자 하였다. 이를 바탕으로 설정한 원료의약품의 기준 및 시험방법과 설정 근거를 아래 표에 나타내었다.

표 4-3: DS-TC1 원료의약품의 기준 및 시험방법

평가항목	기준	시험 및 분석방법	설정 근거
성상	흰색 또는 회백색의 분말	육안관찰	Ph. Eur.
확인	표준품과 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.	적외부스펙트럼측정법 중 브롬화칼륨정제법에 따라 측정할 때 표준품과 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.	USP
선명도와 용액의 색	UV(440 nm)에서의 흡광도는 0.1 이하	[UV 분석조건] · 검액농도: 20 mg/mL (용매: 물) · 파장: 440 nm · path-length: 5 cm · blank: 물	USP
pH	7.0~7.6	물에 녹여 65 mg/mL의 농도로 조제된 검액을 이용하여 미국약전의 pH 시험법<791>에 따라 시험한다.	USP
건조감량	0.20% 이하	원료 1.0 g을 가지고 미국약전의 건조감량 시험법<731>에 따라 시험한다 (60°C, 감압, 4시간)	USP
강열잔분	0.1% 이하	원료 1.0 g을 가지고 미국약전의 강열잔분 시험법<281>에 따라 시험한다.	USP
유연물질	개개유연물질: 0.10% 이하 총유연물질: 0.50% 이하	**표준액 조제** DS-TC1 표준품을 희석액에 녹여 1.0 μg/mL의 농도로 조제한다. **검액 조제** 원료 50 mg을 50 mL 부피플라스크에 넣고 희석액으로 표선을 맞춘다. · 희석액: SLS 1.3 g을 0.1%(w/v) 인산용액 1 L에 녹인다.	USP

평가항목	기준	시험 및 분석방법	설정 근거
		[HPLC 분석조건] · 컬럼: 4 X 125 mm, 4 μm packing, L7 · 이동상: 검액의 희석액과 동일 · 유속: 0.9 mL/min · 주입량; 10 μL · 검출기: 자외가시부흡광광도계 · 파장: 223 nm · 컬럼온도: 30 ℃	
함량	98.0~102.0%	**표준액 조제** DS-TC1 표준품을 희석액에 녹여 0.08 mg/ml의 농도로 조제한다. **검액 조제** 원료 80 mg을 100 mL 부피플라스크에 넣고 희석액으로 표선을 맞춘다. 이 액 5.0 mL을 다시 50 mL 부피플라스크에 넣고 희석액으로 표선을 맞춰 희석한다. · 희석액: 유연물질 희석액:아세토니트릴 (60:40 v/v) [HPLC 분석조건] 유연물질 분석조건과 동일함.	USP
입자의 크기 및 입도 분포	d50: 25 μm 이하 d90: 40~110 μm	레이저 빔을 이용한 입도분포 분포 측정 장치를 이용하여 입도 분포를 측정한다.	별규(In-house)
겉보기밀도	0.4 g/ml 이하	원료에 대해 미국약전시험법 겉보기 및 탭밀도 시험법<616>, Method I에 따라 시험한다.	별규(In-house)

표 4-4: DS-TC2 원료의약품의 기준 및 시험방법

<table>
<tr><th>평가항목</th><th>기준</th><th>시험 및 분석방법</th><th>설정 근거</th></tr>
<tr><td>성상</td><td>흰색의 결정형 분말</td><td>육안관찰</td><td>USP</td></tr>
<tr><td>확인</td><td>표준품과 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.</td><td>적외부스펙트럼측정법 중 브롬화칼륨정제법에 따라 측정할 때 표준품과 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.</td><td>USP</td></tr>
<tr><td>수분</td><td>0.3% 이하</td><td>원료 0.5 g을 가지고 미국약전의 수분시험법 중 Method 1<921>에 따라 시험한다.</td><td>USP</td></tr>
<tr><td>융점</td><td>157~160 ℃</td><td>원료 1.0 g을 가지고 미국약전의 융점측정법<741>에 따라 시험한다.</td><td>별규(In-house)</td></tr>
<tr><td>XPRD</td><td>Form I과 일치</td><td>X-선 회절 측정장치를 이용하여 X-선 회절 피크를 측정한다.</td><td>별규(In-house)</td></tr>
<tr><td>강열잔분</td><td>0.1% 이하</td><td>원료 1.0 g을 가지고 미국약전의 강열잔분 시험법<281>에 따라 시험한다.</td><td>USP</td></tr>
<tr><td>중금속</td><td>20 ppm 이하</td><td>원료 1.0 g을 가지고 일본약전의 중금속 시험법 중 Method 4<1.07>에 따라 시험한다.</td><td>JP</td></tr>
<tr><td>유연물질</td><td>Ethyl DS-TC2: 0.2% 이하
Desethyl DS-TC2: 0.3% 이하
N2-Ethyl DS-TC2: 0.2% 이하
기타유연물질: 0.1% 이하
총유연물질: 0.6% 이하</td><td>**희석액 조제**
아세토니트릴:물 (3:2, v/v)
표준액 조제
DS-TC2 표준품을 희석액에 녹여 4 μg/mL의 농도로 조제한다.
검액 조제
원료를 희석액에 녹여 0.4 mg/mL의 농도로 조제한다.

[HPLC 분석조건]
· 컬럼: 3.9 X 150 mm, 4 μm packing, L1
· 이동상 A: 아세토니트릴: 빙초산: 물 (57:1:43, v/v/v)
· 이동상 B: 아세토니트릴: 빙초산: 물 (90:1:10, v/v/v)
· Gradient 조건
<table>
<tr><th>시간(분)</th><th>이동상 A (%)</th><th>이동상 B (%)</th></tr>
<tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td>30</td><td>0</td><td>100</td></tr>
</table>
· 유속: 0.8 mL/min
· 주입량; 10 μL
· 검출기: 자외가시부흡광광도계
· 파장: 254 nm</td><td>USP</td></tr>
<tr><td>함량</td><td>98.7~101.0%</td><td>원료를 빙초산에 녹여 0.33 mg/mL의 농도로 조제한다. 0.1 N 과염소산 VS을 이용하여 미국약전의 적정시험법<541>에 따라 시험하며 함량은 적정액 부피(mL) 당량 61.07 mg DS-TC2로 환산한다.</td><td>USP</td></tr>
<tr><td>잔류용매</td><td>에탄올: 5000 ppm 이하
아세톤: 5000 ppm 이하
시클로헥산: 3880 ppm 이하</td><td>GC, Head-Space 법</td><td>별규(In-house)
USP monograph에서 규정한 시험항목은 아니지만</td></tr>
</table>

평가항목	기준	시험 및 분석방법	설정 근거
	메탄올: 3000 ppm 이하 디메틸포름아미드: 880 ppm 이하 디클로로메탄: 600 ppm 이하		원료의약품의 합성 및 제조 과정에서 사용된 유기용매에 대하여 일정량 이하의 수준으로 관리하고자 한다.
입자의 크기 및 입도분포	d50: 5 μm 이하 d90: 15 μm 이하	레이저 빔을 이용한 입도분포 분포 측정 장치를 이용하여 입도 분포를 측정한다.	별규(In-house) USP monograph에서 규정한 시험항목은 아니지만 원하는 목표품질제품프로필을 달성하기 위해서 입자도에 대한 지속적인 관리가 필요하다고 판단하여, 다음과 같이 기준을 설정하여 관리하고자 한다.

4.2.2 원료의약품의 기준 및 시험결과

원료의약품에 대해 설정된 기준 및 시험방법에 근거하여 시생산 규모의 K 복합 정제 제조에 사용할 원료의약품의 시험을 진행하고 그 결과를 아래와 같이 확인하였다. 이때 원료의약품에 대한 시험결과는 모두 기준에 적합함을 확인하였으며, 기존 실험실 규모의 원료의약품 시험결과를 함께 비교하여 추후 원료의약품의 Lot별 변동 등에 따른 지속적인 관리 기준의 확인 및 개선이 가능토록 하고자 하였다.

표 4-5: DS-TC1의 원료의약품 기준 및 시험결과

시험항목	허용기준	시험결과	비고 (실험실 규모)
성 상	흰색 또는 회백색의 분말	흰색 또는 회백색의 분말	흰색 또는 회백색의 분말
확 인	표준품과 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.	적합	적합
선명도와 용액의 색	1) 20 mg/mL 농도의 DS-TC1을 만들어 동일양의 물과 선명도를 비교하여 선명하지 않다. 2) UV(440 nm)에서의 흡광도는 0.1 이하	UV(440 nm)에서의 흡광도 0.01	UV(440 nm)에서의 흡광도 0.01
pH	7.0 ~ 7.6 (65 mg/mL)	7.4	적합
건조감량	0.20 % 이하 (1.0 g, 60℃, 감압, 4 시간)	0.10 %	적합
강열잔분	0.1% 이하 (1.0 g)	0.03 %	적합
유연물질	개개유연물질: 0.10 % 이하 총 유연물질: 0.50 % 이하	개개유연물질: 미검출 총 유연물질: 미검출	개개유연물질: 0.04 % 총 유연물질: 0.04 %
함 량	98.0 ~ 102.0 %	100.3 %	99.1 %
입자의 크기 및 입도 분포	D_{50} : Not more than 25 μm D_{90} : Between 40 μm and 100 μm	D_{50} : 13 μm D_{90} : 47 μm	D_{50} : 13.5 μm D_{90} : 43.3 μm
겉보기밀도	0.4 g/mL 이하	0.310 g/mL	0.278 g/mL

표 4-6: DS-TC2의 원료의약품 기준 및 시험결과

시험항목	허용기준	시험결과	비고 (실험실 규모)
성 상	흰색의 결정형 분말	흰색의 결정형 분말	흰색의 결정형 분말
확 인	1) 검체의 적외부스펙트럼은 표준품의 스펙트럼과 일치한다. 2) 검액은 표준액과 같은 유지시간에서 피크를 나타낸다.	적합	적합

수 분	0.5 % 이하	0.06 %	0.1 %
융 점	157 ~ 160 ℃	159 ℃	적합
X R P D	2θ 값이 9.82, 10.14, 17.18, 18.58, 19.12, 20.26, 23.22, 25.11 (±0.20˚)에 나타나야 한다.	적합	적합
강열잔분	0.1 % 이하	0.01 %	0.1 %
중 금 속	20 ppm 이하	불검출	적합
유연물질	Ethyl DS-TC2 (RRT 0.4): 0.2 % 이하 Desethyl DS-TC2 (RRT 0.5): 0.3 % 이하 N^2-Ethyl DS-TC2 (RRT 2.0): 0.2 % 이하 기타 개별유연물질: 0.1 % 이하 총 유연물질: 0.6 % 이하	Ethyl DS-TC2 (RRT 0.4): 0.004 % Desethyl DS-TC2 (RRT 0.5): 0.07 % N^2-Ethyl DS-TC2 (RRT 2.0): 0.01 % 기타 개별유연물질: 0.017 % 총 유연물질: 0.15 %	Ethyl DS-TC2 (RRT 0.4): 0.01 % Desethyl DS-TC2 (RRT 0.5): 0.01 % N^2-Ethyl DS-TC2 (RRT 2.0): 미검출 기타 개별유연물질: 미검출 총 유연물질: 0.02 %
함 량	98.0 ~ 101.5 %	100.1 %	99.1 %
잔류용매	에탄올 : 5,000 ppm 이하 아세톤 : 5,000 ppm 이하 시클로헥산 : 3,880 ppm이하 메탄올 : 3,000 ppm 이하 디메틸포름아미드 : 880 ppm 이하 디클로로메탄 : 600 ppm 이하	에탄올: 미검출 아세톤: 182 ppm 시클로헥산: 5 ppm 메탄올: 미검출 디메틸포름아미드: 미검출 디클로로메탄: 미검출	에탄올: 10 ppm 아세톤: 23 ppm 시클로헥산: 64 ppm 메탄올: 39 ppm 디메틸포름아미드: 미검출 디클로로메탄: 8 ppm
입자의 크기 및 입도분포	D_{50} : 5 μm 이하 D_{90} : 15 μm 이하	D_{50} : 4.96 μm D_{90} : 12.7 μm	D_{50} : 3.94 μm D_{90} : 13.43 μm

5 시생산 규모의 제조공정 설계

K 복합 정제는 가용성 약물의 서방출층 과립물 제조를 위한 고전단 과립, 건조, 정립, 활택 공정과 난용성 약물의 속방출층 과립물 제조를 위한 유동층 과립, 건조, 활택 공정으로 이루어져 있다. 이후 각각의 약물층을 이층정제로 타정하기 위한 타정공정을 진행하여 최종 완제의약품을 제조한다. 따라서 K 복합 정제를 제조하기 위한 시생산 규모의 제조공정을 설계하여 제조공정도로 나타내면 아래 그림과 같다. 이때 실험실 규모의 연구 결과를 토대로 도출된 각 제조 공정 단계별 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 투입 물질/속성과 공정변수, 그리고 각 단위공정에서 생성된 생성물의 품질특성들은 아래와 같으며, 시생산 규모에서의 제조공정 연구를 통해 각 요소에 대한 위험성 및 완제의약품의 핵심품질특성과의 연관성 파악이 필요하다.

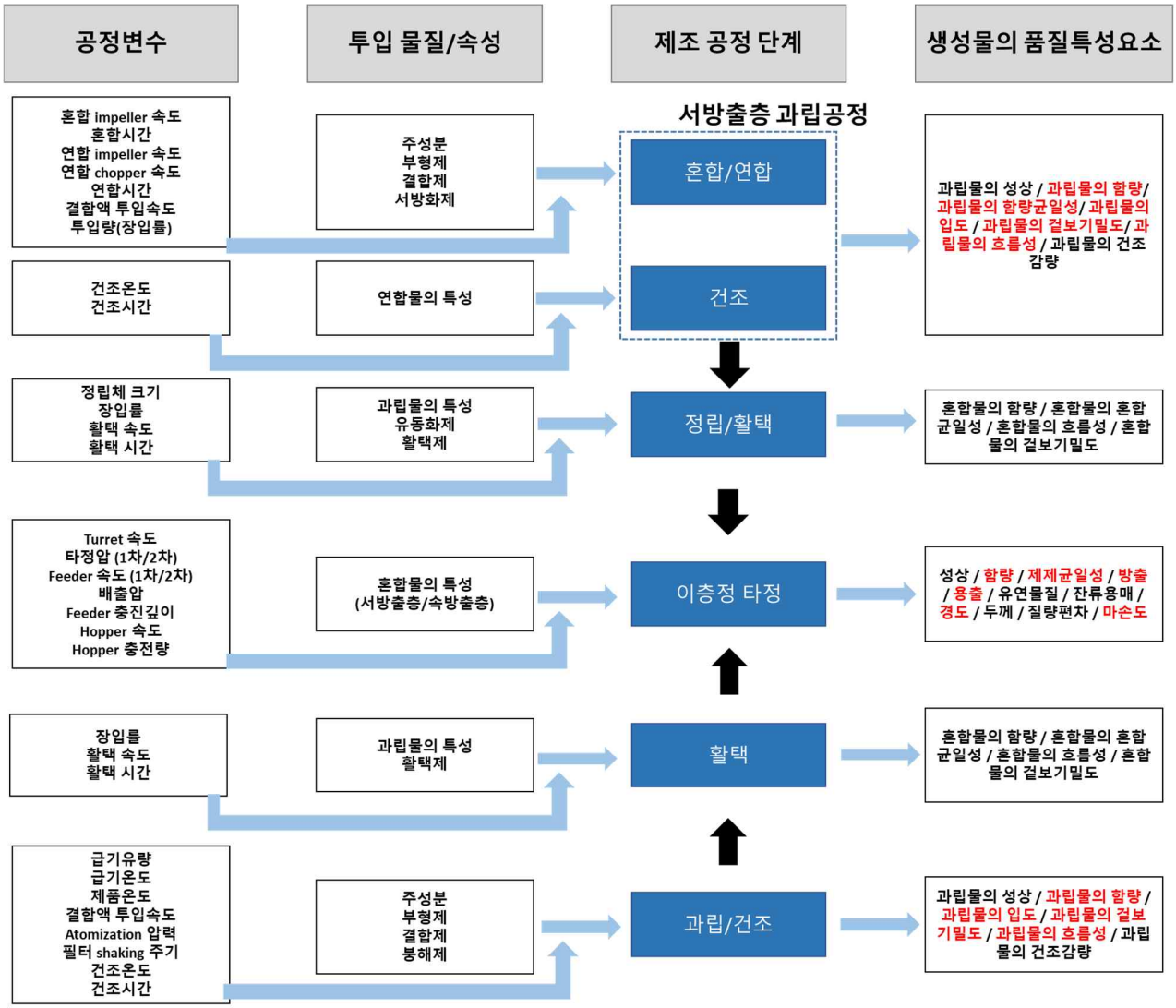


그림 5-1: K 복합 정제의 제조공정도

6 시생산 규모의 반제품 핵심품질특성 평가

각 단위 공정의 생성물인 반제품은 다음 단위 공정에서 투입물질로서 작용하게 되며 완제의약품의 핵심품질특성과 직접적인 연관성이 있으므로 반제품에 대한 품질관리가 필요하다. 따라서 시생산 규모로의 생산규모 확대를 위해서는 실험실 규모에서 얻은 연구 결과를 바탕으로 반제품의 핵심품질특성에 대해 검토하고 이를 시생산 규모의 제조공정 연구에 활용하여 최종적으로는 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험수준의 저감이 필요하다. 이에 먼저 실험실 규모에서 도출된 반제품의 핵심품질특성을 아래 표에 제시하였으며, 이들 각 반제품의 핵심품질특성을 대상으로 제조규모 확대에 따른 위험성 평가를 실시하여 시생산 규모에서의 영향성 확인이 필요한 반제품의 핵심품질특성들을 체계적으로 도출하고자 하였다. 이때 실험실 규모에서는 서방출층의 정립 공정 단계에서의 반제품의 품질특성에 대한 평가는 생략하고 이후 단계인 활택 공정에서 이를 종합하여 평가하였으나, 시생산 규모에서는 정립 조건에 따른 반제품의 핵심품질특성의 영향 확인이 필요할 것으로 판단되어 정립 이후의 과립물에 대한 품질특성을 추가적으로 평가하고 이에 대한 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향을 살펴보고자 하였다.

표 6-1: 실험실 규모에서 도출된 반제품의 핵심품질특성

공정	반제품의 핵심품질특성
서방출층 과립 공정 (혼합/연합/건조/정립)	과립의 성상, 입도, 건조감량, 함량, 함량균일성, 겉보기밀도, 흐름성
서방출층 활택 공정	혼합물의 함량, 혼합균일성, 흐름성
속방출층 과립 공정	과립의 성상, 함량, 입도, 겉보기밀도, 흐름성, 건조감량
속방출층 활택 공정	혼합물의 함량, 혼합균일성, 흐름성
타정 공정	나정의 성상, 확인, 경도, 마손도, 함량, 함량균일성, DS-TC1 방출률, DS-TC2 용출률, 유연물질, 잔류용매

6.1 반제품의 핵심품질특성에 대한 품질기능전개 평가

각 제조 단위공정에서 생성된 반제품의 품질특성이 최종 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향의 정도와 연관성 및 위험수준을 파악하기 위해 품질기능전개(Quality function deployment, QFD)를 이용하였다. 품질기능전개에서는 목표를 달성하기 어려운 정도에 따라서 완제의약품 핵심품질특성에 대한 중요도 점수를 각각 부여하였으며, 반제품의 품질특성에 따라 해당 완제의약품의 핵심품질특성이 변하는 정도에 따라서 연관성 점수를 부여하였다. 이를 통해 각각의 반제품 품질특성에 대한 점수를 도출하였으며 이를 바탕으로 각 반제품의 핵심품질특성에 대한 순위를 설정하였다.

표 6-2: 품질기능전개에서 사용한 중요도의 정의

중요도	점수	설명/근거
매우 낮은 중요도	1	완제의약품 핵심품질특성으로서 목표품질제품프로필에서 설정한 목표를 달성하기 위해서 그 중요도가 매우 낮으며, 이의 변동에 따라 목표를 달성하기가 매우 쉽다.
낮은 중요도	2	완제의약품 핵심품질특성으로서 목표품질제품프로필에서 설정한 목표를 달성하기 위해서 그 중요도가 낮으며, 이의 변동에 따라 목표를 달성하기가 쉽다.
중간 정도의 중요도	3	완제의약품 핵심품질특성으로서 목표품질제품프로필에서 설정한 목표를 달성하기 위해서 그 중요도가 중간이며, 이의 변동에 따라 목표를 달성하기에 어려움이 있을 수도 있다.
높은 중요도	4	완제의약품 핵심품질특성으로서 목표품질제품프로필에서 설정한 목표를 달성하기 위해서 그 중요도가 높으며, 이의 변동에 따라 목표를 달성하기가 어렵다.
매우 높은 중요도	5	완제의약품 핵심품질특성으로서 목표품질제품프로필에서 설정한 목표를 달성하기 위해서 그 중요도가 매우 높으며, 이의 변동에 따라 목표를 달성하기가 매우 어렵다.

표 6-3: 품질기능전개에서 사용한 연관성의 정의

연관성	점수	설명/근거
관련성이 없음	0	반제품의 품질특성에 따라서 완제의약품의 핵심품질특성이 변할 가능성이 없다.
관련성이 약함	1	반제품의 품질특성에 따라서 완제의약품의 핵심품질특성이 변할 가능성이 낮다.
관련이 있음	3	반제품의 품질특성에 따라서 완제의약품의 핵심품질특성이 변할 가능성이 있다.
매우 관련이 높음	9	반제품의 품질특성에 따라서 완제의약품의 핵심품질특성이 변할 가능성이 매우 높다.

표 6-4: 각 단위공정에 따른 반제품의 품질특성과 완제의약품의 핵심품질특성과의 품질기능 전개

반제품의 품질특성		완제의약품의 핵심품질특성						점수	순위
		함량	제제 균일	방출	용출	유연물질	잔류용매		
서방출층 과립 공정	과립의 성상	1	1	1	1	1	1	18	26
	과립의 입도	3	3	3	1	1	1	40	17
	과립의 건조감량	1	1	1	1	3	9	30	21
	과립의 함량	9	3	3	1	1	1	58	6
	과립의 함량균일성	3	9	3	1	1	1	58	6
	과립의 겉보기밀도	3	3	1	1	1	1	30	21
	과립의 흐름성	3	9	3	1	1	1	58	6
서방출층 활택 공정	혼합물의 함량	9	3	3	1	1	1	58	6
	혼합물의 혼합균일성	3	9	3	1	1	1	58	6
	혼합물의 흐름성	9	9	3	1	1	1	76	1
속방출층 과립 공정	과립의 성상	1	1	1	1	1	1	18	26
	과립의 함량	9	3	1	3	1	1	56	12
	과립의 입도	3	3	1	3	1	1	38	18
	과립의 겉보기밀도	3	3	1	3	1	1	38	18
	과립의 흐름성	3	9	1	3	1	1	56	12
	과립의 건조감량	1	1	1	1	3	1	22	25
속방출층 활택 공정	혼합물의 함량	9	3	1	3	1	1	56	12
	혼합물의 혼합균일성	3	9	1	3	1	1	56	12
	혼합물의 흐름성	9	9	1	3	1	1	74	2
타정 공정	나정의 성상	1	1	1	1	1	1	18	26
	나정의 확인	1	1	1	1	1	1	18	26
	나정의 경도	1	1	3	9	1	1	60	5
	나정의 마손도	3	1	1	1	1	1	24	24
	나정의 함량	9	3	3	3	1	1	66	3
	나정의 함량균일성	3	9	3	3	1	1	66	3
	나정의 방출률	1	1	9	1	1	1	58	6
	나정의 용출률	1	1	1	9	1	1	50	16
	나정의 유연물질	1	1	1	1	9	1	34	20
	나정의 잔류용매	1	1	1	1	3	9	30	21

중요도	3	3	5	4	2	1

6.2 단위공정 별 반제품의 핵심품질특성 설정

반제품은 완제의약품에 직접적으로 영향을 줄 수도 있기 때문에 반제품에 대한 관리를 통해 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 저감할 수 있다. 실험실 규모에서 도출된 제조공정의 최적화 연구 결과를 근거로 각 제조단위 공정을 통해 제조된 생성물의 품질특성에 대하여 핵심품질특성 여부를 설정하고자 하였으며, 이를 통해 생산규모 확대과정에서 위험성 관리가 필요한 반제품의 핵심품질특성을 평가하고 관리하고자 하였다. 또한 각 공정에 따른 반제품의 품질특성과 최종 완제의약품 핵심품질특성과의 연관성은 앞서 실시한 품질기능전개 결과를 바탕으로 설명하였다.

표 6-5: 반제품의 핵심품질특성 설정 및 타당성/설정근거

품질특성		완제의약품 핵심품질특성과의 연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
서방출층 혼합/연합/건조/정립	과립물의 성상	성상과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/ 실험실 규모에서는 건조 이후의 과립물에 대해 핵심품질특성으로 평가하였지만 이후 정립 단계에서 최종 과립물의 물리적 특성이 결정되므로 정립 이후의 성상을 핵심품질특성으로 설정한다.	예
	과립물의 입도	함량, 제제균일성, 방출과 관련이 있음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/ 실험실 규모에서는 건조 단계에서 과립물의 입도를 평가하였으나 정립 단계에서 최종 과립물의 입도가 결정되므로 정립단계에서 이를 평가하고자 한다. 다만 실험실 규모에서 시생산 규모로의 제조규모 확대를 위해 건조 단계에서의 입도는 정보확인용으로 활용한다.	예
	과립물의 건조감량	잔류용매와 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/	예
	과립물의 함량	함량과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/	예

품질특성		완제의약품 핵심품질특성과의 연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
				실험실 규모에서는 건조 단계에서 과립물 함량을 평가하였으나 정립 공정에 따른 함량의 변동 가능성이 낮으므로 정립 단계에서 이를 평가하고 제조규모 확대에 활용한다.	
	과립물의 함량균일성	제제균일성과 매우 높은 관련이 있음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/ 실험실 규모에서는 건조 단계에서 과립물 함량균일성을 평가하였으나 정립 공정에 따른 함량의 변동 가능성이 낮으므로 정립 단계에서 이를 평가하고 제조규모 확대에 활용한다.	예
	과립물의 겉보기밀도	함량, 제제균일성과 관련이 있음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/ 실험실 규모에서는 건조 단계에서 과립물의 겉보기밀도를 평가하였으나 정립 단계에서 최종 과립물의 겉보기밀도가 결정되므로 정립단계에서 이를 평가하고자 한다. 다만 실험실 규모에서 시생산 규모로의 제조규모 확대를 위해 건조 단계에서의 겉보기밀도는 정보확인용으로 활용한다.	예
	과립물의 흐름성	제제균일성과 매우 높은 관련이 있음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/ 실험실 규모에서는 건조 단계에서 과립물의 흐름성을 평가하였으나 정립 단계에서 최종 과립물의 흐름성이 결정되므로 정립단계에서 이를 평가하고자 한다. 다만 실험실 규모에서 시생산 규모로의 제조규모 확대를 위해 건조 단계에서의 흐름성은 정보확인용으로 활용한다.	예

품질특성		완제의약품 핵심품질특성과의 연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
서방출층 활택	혼합물의 함량	함량과 매우 높은 관련이 있음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/	예
	혼합물의 혼합균일성	제제균일성과 매우 높은 관련이 있음	대체할 수 없음		예
	혼합물의 흐름성	함량, 제제균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예
속방출층 과립	과립물의 성상	성상과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예
	과립물의 함량	함량과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예
	과립물의 입도	함량, 제제균일성, 용출과 관련이 있음	대체할 수 없음		예
	과립물의 겉보기밀도	함량, 제제균일성, 용출과 관련이 있음	대체할 수 없음		예
	과립물의 흐름성	제제균일성과 매우 높은 관련이 있음	대체할 수 없음		예
	과립물의 건조감량	유연물질과 관련이 있음	대체할 수 없음		예
속방출층 활택	혼합물의 함량	함량과 매우 높은 관련이 있음	대체할 수 없음		예
	혼합물의 혼합균일성	제제균일성과 매우 높은 관련이 있음	대체할 수 없음		예
	혼합물의 흐름성	함량, 제제균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예
이층정 타정	나정의 성상	성상과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/ 완제의약품의 핵심품질특성임	예
	나정의 확인	확인과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/	예

품질특성		완제의약품 핵심품질특성과의 연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
				완제의약품의 핵심품질특성임	
	나정의 경도	용출과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/	예
	나정의 마손도	함량과 관련이 있음	대체할 수 없음		예
	나정의 함량	함량과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	2015년 제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서: K 복합 정제 (실험실규모), 1.6.1항/ 완제의약품의 핵심품질특성임	예
	나정의 함량균일성	제제균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예
	나정의 방출률	방출과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예
	나정의 용출률	용출과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예
	나정의 유연물질	유연물질과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예
	나정의 잔류용매	잔류용매와 매우 관련이 높음	대체할 수 없음		예

6.3 반제품의 핵심품질특성에 대한 고장모드 및 영향분석을 통한 위험성 평가

각 제조 단위공정 별로 설정된 반제품의 핵심품질특성과 이들에 대해 품질기능전개를 이용하여 파악한 위험성 평가 결과와 실험실 규모의 최적화 연구 결과를 바탕으로 최종 완제의약품의 핵심품질특성 별로 연관성이 있거나 매우 높은 연관성을 가지는 반제품의 핵심품질특성들에 대해 고장모드 및 영향분석을 이용하여 위험성 평가를 실시하였다. 이를 통해 도출된 반제품의 핵심품질특성들에 대한 위험수준과 설정근거는 아래 표와 같으며, 이를 토대로 추후 시생산 규모로의 제조규모 확대를 위한 위험저감 전략 수립에 활용코자 하였다.

고장모드 및 영향분석(failure mode & effect analysis, FMEA)은 설계와 관련된 불완전이나 잠재적 결점을 찾아내기 위해서 구성요소의 고장모드와 그 상위 아이템에 대한 영향을 해석하는 방법이다. 이는 완성된 것이 아닌 앞으로의 설계 개선에 활용하며, 고장모드를 파악하여 위험을 감소 또는 제거한다. 고장모드 및 영향분석은 복잡한 설계 및 공정을 분석하여 관리가 가능한 여러 단계로 이를 세분화한 후에 중요 고장모드, 고장 유발 요소, 이에 따른 파급효과를 분석 및 정리하는데 유용하다.

위험수준은 위험순위(risk priority number, RPN)를 이용하여 측정된 점수를 바탕으로 분류할 수 있다. 위험순위는 잠재적 고장 요인에 의해 발생할 가능성이 있는 위험이 가지는 심각도(severity), 발생도(probability 또는 occurrence), 검출도(detectability)에 적절한 수준의 점수를 부여한 후 이를 모두 곱하여 값을 도출할 수 있으며, 이는 각 요인의 위험순위를 평가하는 척도가 된다. 심각도는 고장요인이 가지는 영향의 심각한 정도, 발생도는 고장요인의 발생률, 검출도는 고장요인을 검출할 수 있는 검출률과 관계가 있다. 이 과정을 통해 가장 큰 위험을 내재하고 있는 인자를 확인하고 해당 인자에 대해 집중적으로 적절한 대안을 제시하여 이를 개선하고자 하였다. 심각도, 발생도, 검출도는 각각 1~5점으로 등급을 나누었으며, 이에 위험순위는 1~125의 범위를 가진다. 위험수준은 20 미만은 낮음, 20 이상 40 미만은 중간, 40 이상은 높음으로 분류하였다. 또한 심각도, 발생도, 검출도의 용어와 관련된 점수 구간에 대한 설명 및 근거를 제시하였다.

표 6-6: 심각도의 정의

심각도	점수	설명/근거
무시할만한 영향	1	완제품의 핵심품질특성들에 대해 제조조성, 공정특성 혹은 반제품의 품질특성이 무시할만한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않더라도 핵심품질특성에 위험을 초래하지 않는다.
경미한 영향	2	완제품의 핵심품질특성들에 대해 제제조성, 공정특성 혹은 반제품의 품질특성이 경미한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않으면 핵심품질특성에 경미한 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.

중간 정도의 영향	3	완제품의 핵심품질특성들에 대해 제제조성, 공정특성 혹은 반제품의 품질특성이 중간 정도의 유의미한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 일부 충족하지 못하거나 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
중대한 영향	4	완제품의 핵심품질특성들에 대해 제제조성, 공정특성 혹은 반제품의 품질특성이 중대한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 철저하게 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 충족하지 못하거나 중대한 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
심각한 영향	5	완제품의 핵심품질특성들에 대해 제제조성, 공정특성 혹은 반제품의 품질특성이 아주 심각하게 미치거나 인과관계를 가지며, 철저하게 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 전혀 충족하지 못하는 위험을 초래할 수 있다.

표 6-7: 발생도의 정의

발생도	점수	설명/근거
극히 낮은 발생률	1	목표하는 완제품의 핵심품질특성의 기준을 제제조성, 공정특성, 반제품의 품질특성 등의 각 인자가 만족하지 못할 가능성이 극히 낮으며, 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 일어날 가능성이 거의 없다.
낮은 발생률	2	목표하는 완제품의 핵심품질특성의 기준을 제제조성, 공정특성, 반제품의 품질특성 등의 각 인자가 만족하지 못할 가능성이 낮으며, 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 낮은 확률로 일어날 가능성이 있다.
중간 정도 발생률	3	목표하는 완제품의 핵심품질특성의 기준을 제제조성, 공정특성, 반제품의 품질특성 등의 각 인자가 만족하지 못할 가능성이 있으며, 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 중간 정도의 확률로 일어날 가능성이 있다.
높은 발생률	4	목표하는 완제품의 핵심품질특성의 기준을 제제조성, 공정특성, 반제품의 품질특성 등의 각 인자가 만족하지 못할 가능성이 높으며, 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 높은 확률로 일어날 가능성이 있다.
매우 높은 발생률	5	목표하는 완제품의 핵심품질특성의 기준을 제제조성, 공정특성, 반제품의 품질특성 등의 각 인자가 만족하지 못할 가능성이 매우 높으며, 목표품질 달성과 목표성능 발현의 실패 및 심각한 편차, 품질 위해요소의 발생 등이 매우 높은 확률로 일어날 가능성이 있다.

표 6-8: 검출도의 정의

검출도	점수	설명/근거
매우 높은 검출률	1	제제조성 및 공정특성, 반제품 품질특성 등의 각 인자가 완제품 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 매우 높거나 각 단위공정 이전에 확실하게 발견된다.
높은 검출률	2	제제조성 및 공정특성, 반제품 품질특성 등의 각 인자가 완제품 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 높거나 각 단위공정 중에 발견된다.
중간정도의 검출률	3	제제조성 및 공정특성, 반제품 품질특성 등의 각 인자가 완제품 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 중간 정도이거나 제조공정 중에 발견된다.
낮은 검출률	4	제제조성 및 공정특성, 반제품 품질특성 등의 각 인자가 완제품 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 낮은 경우이거나 완제품 시험에서 발견된다.
극히 낮은 검출률	5	제제조성 및 공정특성, 반제품 품질특성 등의 각 인자가 완제품 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 낮거나 불가능한 경우, 또는 사용자에 의해 발견된다.

1) 반제품 핵심품질특성에 대한 최종 완제의약품의 함량의 위험성 평가

표 6-9: 반제품의 핵심품질특성에 대한 완제의약품 함량의 위험수준 및 설정근거

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
서방출층 과립물의 입도	2	3	3	18	낮음	과립물의 입도분포는 과립물의 흐름성 변동과 혼합불균일을 야기할 수 있으며, 입자크기가 작거나 클 경우 타정 공정에서의 충전용적 및 충전성에도 영향을 주므로 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 서방출층 과립물의 입도에 대한 관리 기준이 설정되었고 최적화되었으므로 과립물의 입도가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 제한적이며 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 함량	4	1	4	16	낮음	서방출층 과립물의 함량은 완제의약품의 함량과 직접적인 연관성을 가진다. 하지만 실험실 규모에서 서방출층 과립 공정이 최적화되었고 탐색범위 내의 모든 실험점에서 함량의 기준을 만족하였으므로 제조규모 확대 과정에서 서방출층 과립물의 함량이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 함량균일성	3	1	4	12	낮음	서방출층 과립물의 함량이 불균일할 경우 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 서방출층 과립 공정이 최적화되었고 탐색범위 내의 모든 실험점에서 함량균일성의 기준을 만족하였으므로 제조규모 확대 과정에서 서방출층 과립물의 함량균일성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 겉보기밀도	2	2	3	12	낮음	과립물의 겉보기밀도는 혼합, 타정 공정에서의 혼합균일성과 충전성에 영향을 주고 최종적으로는 완제의약품의 함량의 변동을 야기할 수 있으나 실험실 규모에서 겉보기밀도가 최적화되었고 탐색범위 내의 모든 실험점에서 겉보기밀도의 기준을 만족하였으므로 제조규모 확대 과정에서 서방출층 과립물의 겉보기밀도가 완제의약품의 함량에 미치는 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 흐름성	3	3	3	27	중간	과립물의 흐름성이 나쁠 경우, 혼합불균일과 타정 공정에서의 질량편차를 야기하여 최종 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다. 실험실 규모에서 서방출층 과립물의 흐름성이 최적화되었으나 정립 조건에 따른 과립물의 흐름성의 영향 파악이 필요하며, 시생산 규모의 타정 공정에서 생산효율을 고려하여 타정 속도를 높일 경우 흐름성이 충분히 확보되지 않아 최종 완제의약품의 함량에 변동을 일으킬 수 있으므로 위험성은 중간이다.

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
서방출층 활택물의 함량	4	1	3	12	낮음	활택물의 함량은 완제의약품의 함량에 직접적인 영향을 미친다. 하지만 서방출층 과립물의 혼합 공정은 단순 활택 공정으로 실험실 규모에서 활택물 함량에 대한 위험성이 저감되었고 투입물질인 과립물의 함량 또한 최적화되었으므로 활택물의 함량이 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
서방출층 혼합물의 혼합균일성	4	1	3	12	낮음	활택물의 함량이 불균일할 경우 이후 타정 공정에서 완제의약품의 함량과 제제균일성에 문제를 야기할 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 서방출 과립물의 활택 공정에서의 혼합불균일에 대한 위험성이 저감되었고 활택 공정의 투입물질인 과립물의 함량균일성 또한 위험성이 낮으므로 활택물의 혼합균일성이 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 가능성은 낮다.
서방출층 활택물의 흐름성	3	3	3	27	중간	서방출층 활택물의 흐름성은 타정 충전성과 최종 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 실험실 규모에서 활택물의 흐름성에 대한 위험성이 저감되었음을 확인하였으나 시생산 규모에서의 타정속도 차이에 따라 흐름성이 충분히 확보되지 않을 경우 최종 완제의약품의 함량에 대한 위험성이 존재하여 이에 대한 확인이 필요하므로 위험성은 중간으로 설정하였다.
속방출층 과립물의 함량	4	2	4	32	중간	속방출층 과립물의 함량은 최종 완제의약품의 함량과 직접적인 관련이 있다. 실험실 규모에서 속방출층 과립물의 함량에 대한 최적화가 진행되었으나 유동층 과립화 공정에서 함량의 손실이 확인되었으므로 제조규모 확대 과정에서 이에 대한 영향의 확인이 필요하여 위험성을 중간으로 설정하였다.
속방출층 과립물의 입도	3	2	3	18	낮음	속방출층 과립물의 입도는 흐름성과 혼합불균일, 타정 충전성의 변동을 야기하여 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과립물의 입도에 대한 관리기준 설정과 최적화가 진행되었으므로 속방출층의 입도가 함량에 미치는 영향은 제한성이며, 따라서 위험성은 낮음이다.
속방출층 과립물의 겉보기밀도	2	2	3	12	낮음	속방출층 과립물의 겉보기밀도는 혼합도와 타정충전성 및 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과립물의 겉보기밀도에 대한 위험성이 저감되었고 탐색범위

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
						내의 모든 실험점에서 기준을 만족하였으므로 제조규모 확대 과정에서 속방출층 과립물의 겉보기밀도가 완제의약품의 함량에 미칠 위험성은 낮다.
속방출층 과립물의 흐름성	3	3	3	27	중간	속방출층 과립물의 흐름성은 혼합도와 타정 공정에서의 질량편차의 변동을 야기하며, 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다. 실험실 규모에서 속방출층 과립물의 흐름성이 최적화되었으나 시생산 규모에서 생산효율을 고려하여 타정 속도를 높일 경우 흐름성이 충분히 확보되지 않으면 완제의약품의 함량에 변동을 일으킬 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하여 위험성은 중간이다.
속방출층 활택물의 함량	4	2	4	32	중간	속방출층 활택물의 함량은 완제의약품의 함량과 직접적인 관련성이 있다. 제조규모 확대 과정에서 과립물의 함량에 대한 위험성이 존재하므로 활택물의 함량 또한 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 위험성이 중간이다.
속방출층 활택물의 혼합균일성	4	1	3	12	낮음	속방출층 활택물이 불균일할 경우 타정 공정에서 제조되는 완제의약품의 함량에도 문제를 일으킬 가능성이 있다. 하지만 실험실 규모에서 활택물에 대한 혼합균일성의 위험수준이 저감되었음을 확인하였고 단순 활택 공정이므로 제조규모 확대 과정에서 이에 대한 위험성은 낮다.
속방출층 활택물의 흐름성	3	3	3	27	중간	속방출층 활택물의 흐름성이 나쁠 경우 타정 공정에서의 질량편차와 충전성 문제를 야기하여 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있다.
나정의 마손도	2	1	3	6	낮음	나정의 마손도가 높을 경우 정제의 마손으로 인한 함량의 저하가 발생할 수 있다. 하지만 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 나정의 마손도에 대한 위험성이 저감되었으므로 나정의 마손도가 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
나정의 함량	5	2	3	30	중간	나정은 최종 제형의 형태이므로 나정의 함량 자체가 완제의약품의 핵심품질특성이다. 함량에 영향을 미치는 반제품의 핵심품질특성이 존재하므로 위험성은 중간이다.
나정의 함량균일성	5	2	3	30	중간	나정의 함량균일성 자체가 완제의약품의 핵심품질특성이다. 나정의 제제균일성이 나쁠 경우, 함량에도 문제를 일으킬 수 있다.

2) 반제품 핵심품질특성에 대한 최종 완제의약품의 제제균일성의 위험성 평가

표 6-10: 반제품의 핵심품질특성에 대한 위험수준 및 설정근거

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
서방출층 과립물의 입도	3	3	3	27	중간	과립물의 입도분포는 과립물의 흐름성 변동과 혼합불균일을 야기할 수 있으며, 타정공정 중 질량편차에도 영향을 주므로 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미친다. 실험실 규모에서 서방출층 과립물의 입도에 대한 관리 기준이 설정되었고 최적화되었으나, 서방출층 과립 공정의 설계공간이 입도분포에 의해 결정이 되었고 제조규모의 확대에 따른 변동 가능성이 있으므로 시생산 규모에서의 위험성의 확인이 필요하다. 따라서 서방출층 과립물의 입도에 대한 위험성은 중간이다.
서방출층 과립물의 함량	3	1	4	12	낮음	서방출층 과립물의 함량의 변동은 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 준다. 하지만 실험실 규모에서 서방출층 과립물의 함량에 대한 위험성이 저감되었고 모든 탐색범위 내에서 과립물 함량에 대한 기준을 만족함을 확인하였으므로 제조규모 확대 과정에서 서방출층 과립물의 함량이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 함량균일성	4	1	4	16	낮음	서방출층 과립물의 함량균일성은 완제의약품의 제제균일성과 직접적인 관련이 있다. 하지만 실험실 규모에서 과립물의 함량균일성에 대한 최적화가 진행되었고 탐색범위 내에서 과립물의 함량균일성이 기준에 적합하였으므로 제조규모 확대과정에서 서방출층 과립물의 함량균일성이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 겉보기밀도	2	2	3	12	낮음	서방출층 과립물의 겉보기밀도는 과립물의 흐름성과 타정 충전성, 질량편차 등에 영향을 미치므로 완제의약품의 제제균일성에 영향을 줄 수 있다. 하지만 서방출층 과립물의 겉보기밀도에 대한 위험수준이 낮음을 확인하였고 탐색범위 내에서 모두 기준을 만족하였으므로 제조규모 확대과정에서 이에 대한 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 흐름성	3	3	3	27	중간	서방출층 과립물의 흐름성이 나쁠 경우 혼합불균일을 야기하거나 타정 충전의 질량편차의 원인이 되어 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미친다. 실험실 규모에서 서방출층 과립물에 대한 최적화가 진행되었지만 정립 조건에 따른 흐름성의 영향 확인이 필요하며 시생산 규모에서 생산효율을 높이기 위해 타정속도를 높일 경우 충전물의 충분한 흐름성이

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
						확보되지 않으면 제제균일성에 문제를 일으킬 수 있다. 따라서 이에 대한 시생산 규모에서의 확인이 필요하므로 서방출층 과립물의 흐름성이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미치는 위험성은 중간이다.
서방출층 활택물의 함량	3	1	4	12	낮음	서방출층 활택물의 함량이 높거나 낮을 경우, 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 활택물의 함량에 대한 위험수준이 저감되었고 단순 활택 공정임을 고려할 때 제조규모 확대 과정에서 서방출층 활택물의 함량이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
서방출층 활택물의 혼합균일성	4	1	3	12	낮음	서방출층 활택물의 혼합균일성은 완제의약품의 제제균일성과 직접적인 연관성을 가진다. 하지만 실험실 규모에서 활택물의 혼합균일성에 대한 영향의 확인이 이루어졌으며 단순 활택 공정임을 고려할 때 서방출층 활택물의 혼합균일성이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
서방출층 활택물의 흐름성	3	3	3	27	중간	서방출층 활택물의 흐름성은 과립물의 흐름성에 영향을 받으며, 제조규모 확대 과정에서 타정속도의 증가 등에 따른 영향의 확인이 필요하므로 서방출층 활택물의 흐름성이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미치는 위험성은 중간이다.
속방출층 과립물의 함량	3	2	3	18	낮음	속방출층 과립물의 함량이 높거나 낮을 경우, 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 속방출층 과립물의 함량에 대한 최적화 연구가 진행되었고 탐색범위 내에서 기준을 만족함을 확인하였으므로 제조규모 확대 과정에서의 이에 대한 위험성은 낮다.
속방출층 과립물의 입도	3	4	3	36	중간	속방출층 과립물의 입도의 변화는 과립물의 흐름성과 혼합도, 타정 질량편차 등에 변동을 야기할 수 있으며, 이는 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 미친다. 실험실 규모에서 속방출층 과립물의 입도에 대한 관리기준이 설정되었으나, 설계공간 내에서 입도에 대한 관리기준이 좁게 설정되어 시생산 규모로의 제조규모 확대 과정에서 입도에 대한 위험성이 존재하고 이에 따른 완제의약품의 제제균일성에 대한 영향의 확인이 필요하다. 따라서 속방출층 과립물의 입도가 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미치는 위험성은 중간이다.
속방출층	2	1	3	6	낮음	속방출층 과립물의 겉보기밀도는 혼합도와 타정

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
과립물의 겉보기밀도						충전성, 질량편차 등에 영향을 미치므로 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 미칠 가능성이 있다. 하지만 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 모든 탐색범위 내에서 과립물의 겉보기 밀도가 기준에 적합함을 확인하였으므로 제조규모 확대 과정에서 속방출층 과립물의 겉보기밀도가 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
속방출층 과립물의 흐름성	3	3	3	27	중간	속방출층 과립물의 흐름성이 나쁠 경우 혼합불균일을 야기하거나 타정 충전의 질량편차의 원인이 되어 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미친다. 실험실 규모에서 속방출층 과립물에 대한 최적화가 진행되었지만 시생산 규모에서 생산효율을 높이기 위해 타정속도를 높일 경우 충전물의 충분한 흐름성이 확보되지 않으면 제제균일성에 문제를 일으킬 수 있다. 따라서 이에 대한 시생산 규모에서의 확인이 필요하므로 속방출층 과립물의 흐름성이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미치는 위험성은 중간이다.
속방출층 활택물의 함량	4	1	3	12	낮음	속방출층 활택물의 함량은 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 미칠 가능성이 있으나, 실험실 규모에서 활택물의 함량에 대한 위험성이 저감되었고 단순 활택 공정이므로 제조규모 확대 과정에서 속방출층 활택물의 함량이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
속방출층 활택물의 혼합균일성	4	1	3	12	낮음	속방출층 활택물의 혼합균일성은 완제의약품의 제제균일성과 직접적인 연관성이 있다. 하지만 단순 활택 공정임을 감안할 때 실험실 규모에서 혼합균일성에 대한 위험수준의 저감이 확인되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
속방출층 활택물의 흐름성	3	3	3	27	중간	속방출층 활택물의 흐름성은 과립물 흐름성에 의해 영향을 받으며 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 미친다. 따라서 과립물의 흐름성에 대한 위험성이 존재하므로 활택물의 흐름성이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 위험성 또한 중간이다.
나정의 함량	4	1	3	12	낮음	나정의 함량은 그 자체로 완제의약품의 핵심품질특성이며 나정의 함량과 제제균일성은 반제품의 핵심품질특성에 의해 결과물로서 영향을 받는 특성이다.
나정의 함량균일성	5	2	3	30	중간	나정의 함량균일성은 그 자체로 완제의약품의 핵심품질특성이며, 제제균일성에 영향을 미칠 위험성을 가진 반제품의 핵심품질특성들이

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
						존재하므로 위험성을 중간으로 설정하였다.

3) 반제품 핵심품질특성에 대한 최종 완제의약품의 방출률의 위험성 평가

표 6-11: 반제품의 핵심품질특성에 대한 위험수준 및 설정근거

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
서방출층 과립물의 입도	3	4	3	36	중간	서방출기제가 많이 포함된 제제의 특성상 서방출층 과립물의 입도가 완제의약품의 방출에 영향을 미칠 가능성이 제한적이긴 하나, 과립물에 미분이 많을 경우 방출속도가 증가할 수 있다. 실험실 규모에서 서방출층 과립물의 입도에 대한 관리기준이 설정되었으나, 미분의 비율 또는 정립 조건에 따른 입도변화가 방출률에 미치는 영향의 확인이 필요하므로 시생산 규모의 제조규모 확대 과정에서 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 서방출층 과립물의 입도가 완제의약품의 방출에 영향을 미칠 위험성은 중간이다.
서방출층 과립물의 함량	3	1	3	9	낮음	서방출층 과립물 함량이 변화하면 완제의약품의 함량 뿐만 아니라 방출률에도 직간접적으로 영향을 미친다. 하지만 서방화 제제의 특성 상 과립물의 함량이 기준 이내로 관리가 될 경우 제조규모 확대 단계에서 완제의약품의 방출률에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 함량균일성	3	1	3	9	낮음	서방출층 과립물의 함량이 불균일하면 완제의약품의 방출률에도 영향을 줄 수 있으나 실험실 규모에서 과립물의 함량균일성에 대한 위험성이 저감되었으므로 서방화 제제의 특성 상 과립물의 함량균일성이 완제의약품의 방출률에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
서방출층 과립물의 흐름성	2	2	3	12	낮음	서방출층 과립물의 흐름성은 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 줄 수 있으나 방출률에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 제조규모 확대 과정에서 서방출층 과립물의 흐름성이 완제의약품의 방출률에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
서방출층 활택물의 함량	3	1	3	9	낮음	서방출층 과립물의 경우와 동일한 근거로 서방출층 활택물의 함량이 완제의약품 방출률에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
서방출층 활택물의 혼합균일성	3	1	3	9	낮음	서방출층 과립물의 경우와 동일한 근거로 서방출층 활택물의 혼합균일성이 완제의약품 방출률에 영향을 미칠 위험성은 낮다.

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
서방출층 활택물의 흐름성	2	2	3	12	낮음	서방출층 과립물의 경우와 동일한 근거로 서방출층 활택물의 흐름성이 완제의약품 방출률에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
나정의 경도	3	2	3	18	낮음	나정의 경도는 완제의약품의 방출에 영향을 미칠 수 있다. 매트릭스 타입의 서방성 제제의 특성 상 경도가 방출에 미치는 영향은 제한적이지만 경도가 낮거나 높을 경우 방출 속도의 변동이 일어날 가능성이 있지만 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 경도에 대한 위험성이 저감되었고 관리 기준이 설정되었으므로 제조규모 확대 과정에서 나정의 경도가 완제의약품의 방출에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
나정의 함량	5	1	3	15	낮음	나정의 함량과 함량균일성은 그 자체로 완제의약품의 핵심품질특성이며 반제품의 핵심품질특성에 의해 영향을 받는 결과물이므로 완제의약품의 방출에 대한 위험성을 낮음으로 설정하였다.
나정의 함량균일성	5	1	3	15	낮음	
나정의 방출률	5	2	3	30	중간	나정의 방출은 그 자체로 완제의약품의 핵심품질특성이며 방출에 위험성을 가지는 반제품의 핵심품질특성이 존재하므로 위험성을 중간으로 설정하였다.

4) 반제품 핵심품질특성에 대한 최종 완제의약품의 용출률의 위험성 평가

표 6-12: 반제품의 핵심품질특성에 대한 위험수준 및 설정근거

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
속방출층 과립물의 함량	3	2	3	18	낮음	과립물의 함량은 과립물의 흐름성 변동 및 완제의약품의 함량, 제제균일성에 영향을 미치고 용출에도 간접적으로 영향을 줄 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 속방출층 과립물의 함량에 대한 최적화가 진행되었으므로 과립물의 함량이 용출에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 이에 대한 위험성은 낮음이다.
속방출층 과립물의 입도	3	3	3	27	중간	해당 약물은 난용성이므로 과립물의 입도에 따라 완제의약품의 용출이 변화할 수 있으며, 따라서 속방출의 목표품질제품프로필을 만족하기 위해서는 과립물의 입도에 따른 용출의 영향 확인이 필요하다. 실험실 규모에서 과립물의 입도에 대한 최적화가

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
						진행되었으나 설계공간 내에서 입도에 대한 위험성이 존재하여 시생산 규모로의 제조규모 확대 과정에서 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 속방출층 과립물의 입도가 완제의약품의 용출에 영향을 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
속방출층 과립물의 겉보기밀도	2	1	3	6	낮음	속방출층 과립물의 겉보기밀도는 물리적 특성으로 완제의약품의 용출에 영향을 미칠 위험성이 낮다.
속방출층 과립물의 흐름성	2	1	3	6	낮음	속방출층 과립물의 흐름성은 물리적 특성으로 완제의약품의 용출에 영향을 미칠 위험성이 낮다.
속방출층 활택물의 함량	3	2	3	18	낮음	속방출층 혼합물의 함량이 기준을 만족하지 못할 경우 완제의약품의 용출에도 영향을 미칠 수 있으나 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 이에 대한 위험수준이 저감되었으므로 제조규모 확대 과정에서 속방출층 혼합물의 함량이 완제의약품의 용출에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
속방출층 활택물의 혼합균일성	3	2	3	18	낮음	속방출층 활택물의 함량균일성이 기준을 만족하지 못할 경우 완제의약품의 용출에도 영향을 미칠 수 있으나 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 이에 대한 위험수준이 저감되었으므로 제조규모 확대 과정에서 속방출층 활택물의 함량균일성이 완제의약품의 용출에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
속방출층 활택물의 흐름성	2	1	3	6	낮음	속방출층 활택물의 흐름성은 물리적 특성으로 완제의약품의 용출에 영향을 미칠 위험성이 낮다.
나정의 경도	3	2	3	18	낮음	나정의 경도는 완제의약품의 용출에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 나정의 경도에 대한 위험수준이 저감되었고, 또한 시생산 규모에서 공정중검사를 통해 나정의 경도에 대한 확인이 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.
나정의 함량	5	1	3	15	낮음	나정의 함량과 함량균일성은 그 자체로 완제의약품의 핵심품질특성이며 반제품의 핵심품질특성에 의해 영향을 받는 결과물이므로 완제의약품의 용출에 대한 위험성을 낮음으로 설정하였다.
나정의 함량균일성	5	1	3	15	낮음	
나정의 용출률	5	2	3	30	중간	나정의 용출은 그 자체로 완제의약품의 핵심품질특성이며 용출에 위험성을 가지는 반제품의 핵심품질특성이 존재하므로 위험성을 중간으로 설정하였다.

5) 반제품 핵심품질특성에 대한 최종 완제의약품의 유연물질의 위험성 평가

표 6-13: 반제품의 핵심품질특성에 대한 위험수준 및 설정근거

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
서방출층 과립물의 건조감량	2	1	3	6	낮음	서방출층 과립물 제조과정에서 유기용매를 사용하므로 서방출층 과립물의 건조감량이 높을 경우 잔류용매의 수준 변동을 야기할 수 있으며, 유기용매와 약물들 간의 반응성이 있을 경우 유연물질이 발생할 가능성이 있다. 하지만 공정중검사를 통해 건조감량의 관리가 손쉽게 가능하며 실험실 규모에서 건조감량에 대한 위험성이 없음을 확인하였으므로 건조감량의 유연물질에 대한 위험성은 낮음이다.
속방출층 과립물의 건조감량	2	2	3	12	낮음	속방출층 과립물의 건조감량이 높을 경우 수분이 증가하여 이에 대한 안정성이 떨어지는 약물의 경우 유연물질이 증가할 수 있다. 하지만 약물들의 수분에 대한 안정성이 높고 공정중검사를 통해 건조감량에 대한 관리가 가능하므로 속방출층의 건조감량이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성은 낮다.
나정의 유연물질	4	1	4	16	낮음	나정의 유연물질 자체가 최종 완제의약품의 핵심품질특성이다. 완제의약품의 유연물질에 영향을 미치는 반제품의 핵심품질특성이 존재하지 않으므로 위험성은 낮음이다.
나정의 잔류용매	4	1	4	16	낮음	나정의 잔류용매 수준이 높고 유기용매에 의해 약물이 분해되거나 반응을 일으킬 경우, 최종 완제의약품의 안정성이 떨어져 유연물질이 증가할 가능성이 존재한다. 하지만 약물들이 비교적 안정한 성질을 지니고 실험실 규모의 최적화 및 검증 단계에서 잔류용매의 수준이 확인되어 위험성이 저감되었으므로 완제의약품의 유연물질에 영향을 미치는 위험성은 낮다.

6) 반제품 핵심품질특성에 대한 최종 완제의약품의 잔류용매의 위험성 평가

표 6-14: 반제품의 핵심품질특성에 대한 위험수준 및 설정근거

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
서방출층 과립물의 건조감량	2	1	3	6	낮음	서방출층 과립 공정에서 유기용매인 에탄올을 사용하므로 과립물의 건조감량에 대한 관리가 이루어지지 않을 경우 완제의약품의 잔류용매 수준이 증가할 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과립물의

반제품의 핵심품질특성 (고장요인)	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
						건조감량에 대한 관리기준을 설정하였고 건조 과정에서 건조감량의 관리가 가능하므로 이에 대한 잔류용매의 위험성은 낮다.
나정의 잔류용매	2	1	3	6	낮음	나정은 최종 제형이므로 나정의 잔류용매 자체가 완제의약품의 핵심품질특성이다. 완제의약품의 잔류용매에 영향을 미치는 반제품의 핵심품질특성이 존재하지 않으므로 위험성은 낮음이다.

7 반제품 및 완제의약품의 기준 및 시험방법

반제품과 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험수준의 정도를 확인하였으며, 시생산 규모에서 이에 대한 위험성 저감 및 관리를 위해서는 반제품 및 완제의약품의 시험항목과 이에 대한 기준 및 시험방법의 설정이 필요하다. 반제품 및 완제의약품의 기준 및 시험방법은 실험실 규모에서 도출된 반제품 및 완제의약품의 품질관리 기준과 시생산 규모의 품질특성들에 대한 위험성 평가 결과를 토대로 하여 품질의 관리가 필요한 핵심품질특성들을 선정한 후 이들을 대상으로 진행하였다.

7.1 반제품의 기준 및 시험방법

표 7-1: 반제품의 기준 및 시험방법

구분	시험항목	기준	시험방법
서방출층 과립	입도	20 mesh 잔류량 15 % 이하 *이후 시생산 규모 연구를 통해 재평가	20 mesh 체를 써서 시험한다. 과립물 10.0 g을 지정한 용기의 체에 넣고 뚜껑을 덮은 다음 5분간 수평으로 흔들어준 다음 체의 잔류물의 질량을 단다.
	건조감량	3.0 % 이하	3 g의 과립물을 105 ℃에서 10 분간 건조한 후의 건조감량을 확인한다.
	함량	95.0~105.0 %	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	함량균일성	RSD 5 % 이하	과립물 중 각기 다른 세 지점(상,중,하)에서 검체를 취한 후 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
	겉보기밀도	0.28 ~ 0.6 g/mL	겉보기밀도 측정기를 이용하여 100 mL 용기에 과립물을 넣고 무게를 측정한다. $\text{겉보기밀도} = \frac{\text{과립물의 질량(g)}}{\text{과립물의 부피(mL)}}$
	흐름성	1.34 이하	겉보기밀도와 탭밀도를 측정한 값을 바탕으로 Hausner ratio를 산출한다.
서방출층 혼합	함량	95.0~105.0 %	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	함량균일성	RSD 5 % 이하	과립물 중 각기 다른 세 지점(상,중,하)에서 검체를 취한 후 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
	흐름성	1.34 이하	겉보기밀도와 탭밀도를 측정한 값을 바탕으로 Hausner ratio를 산출한다.
속방출층 과립	함량	95.0~105.0 %	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	입도	d50: 90~110 μm *이후 시생산 규모 연구를 통해 재평가	레이저 빔을 이용한 입도 분포 측정 장치를 이용하여 입도분포를 측정한다.

구분	시험항목	기준	시험방법
	겉보기밀도	0.33 ~ 0.6 g/mL	겉보기밀도 측정기를 이용하여 100 mL 용기에 과립물을 넣고 무게를 측정한다. $\text{겉보기밀도} = \frac{\text{과립물의 질량(g)}}{\text{과립물의 부피(mL)}}$
	흐름성	20 % 이하	겉보기밀도와 탭밀도를 측정한 값을 바탕으로 Carr index를 산출한다.
	건조감량	4.0 % 이하	3 g의 과립물을 105 ℃에서 10분간 건조한 후의 건조감량을 확인한다.
속방출층 혼합	함량	95.0~105.0 %	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	함량균일성	RSD 5 % 이하	과립물 중 각기 다른 세 지점(상,중,하)에서 검체를 취한 후 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
	흐름성	1.34 이하	겉보기밀도와 탭밀도를 측정한 값을 바탕으로 Carr index를 산출한다.
타정	경도	10 kp 이상	경도측정기를 이용하여 시험한다.
	마손도	1.0 % 이하	10개의 정제샘플의 무게를 달고 드럼 속에 넣은 후 25 rpm의 속도로 4분간 100회전 시킨다. 정제를 꺼낸 후 분진을 제거하고 샘플의 무게를 측정한다. 마손도 = 100 * (1 – 측정 후 무게/측정 전 무게)
	함량	95.0~105.0 %	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	제제균일성	판정치 15 % 이하	완제의약품의 제제균일성 시험법과 동일하다.
	방출	2시간: 10~30 % 8시간: 40~60 % 20시간: 80 % 이상	완제의약품의 방출 시험법과 동일하다.
	용출	45분 75 % 이상	완제의약품의 용출 시험법과 동일하다.

7.2 완제의약품의 기준 및 시험방법

표 7-2: 완제의약품의 기준 및 시험방법

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>기준</th><th>시험방법</th></tr>
<tr><td>성상</td><td>흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제</td><td>육안으로 확인한다.</td></tr>
<tr><td>확인</td><td>표준액과 같은 유지시간에 주피크를 나타낸다.</td><td>이 약을 함량시험법에 따라 시험할 때 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.</td></tr>
<tr><td>함량 (DS-TC1)</td><td>95~105 %</td><td>
표준액 조제
DS-TC1 표준품 약 23.75 mg을 정밀하게 달아 희석액을 넣어 녹인 후 50 mL로 한다. 이 액 5 mL을 정확하게 취하고 이동상 A를 넣어 50 mL로 하여 표준액으로 한다.
검액 조제
이 약 20정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한 후, DS-TC1 95 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 200 mL 용량플라스크에 넣고 메탄올 171 mL을 넣어 마개를 한 후 1시간 동안 진탕혼화한다. 가끔씩 흔들어 주면서 20분 이상 초음파로 추출하고 다시 1시간 동안 진탕혼화한다. 여기에 물 9 mL을 넣어 1시간 동안 진탕혼화하고 희석액을 넣고 200 mL로 한다. 10분 동안 방치한 후 상등액을 원심분리한다. 상등액 5 ml을 정확하게 취하고 이동상 A를 넣어 50 mL로 한다. 이 액을 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 한다.
[분석조건]
· 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 280 nm)
· 컬럼: 4.6 X 150 mm, 3 μm packing, L7
· 컬럼온도: 30 ℃ 부근의 일정온도
· 완충액: 1 mol/L 인산이수소나트륨시액 50mL 및 1 mol/L 인산 8 mL에 물을 넣어 1000 mL로 한다. 필요시 1 mol/L 인산이수소칼륨시액 또는 1 mol/L 인산으로 pH가 3.0이 되도록 조정한다.
· 이동상 A: 완충액.아세토니트릴의 혼합액(75:25)
· 이동상 B: 이동상 A. 메탄올의 혼합액 (35:65)
· 희석액: 메탄올.물의 혼합액 (95:5)
· 유량: 1.0 mL/분
· Gradient 표
<table>
<tr><th>시간(분)</th><th>이동상 A (%, v/v)</th><th>이동상 B (%,v/v)</th></tr>
<tr><td>0-4</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td>4-5</td><td>100→0</td><td>0→100</td></tr>
<tr><td>5-12</td><td>0</td><td>100</td></tr>
<tr><td>12-13</td><td>0→100</td><td>100→0</td></tr>
<tr><td>13-20</td><td>100</td><td>0</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

함량 (DS-TC2)	95~105%	**표준액 조제** DS-TC2 표준품 16 mg을 정밀하게 달아 20 ml 용량플라스크에 넣고 희석액으로 녹인 후 20 mL이 되게 한다. 필요시 sonication 한 후, 이 액을 0.45 μm 필터로 여과하여 표준액으로 한다 (0.8 mg/mL). **검액 조제** 이 약 5정을 100 mL 용량플라스크에 넣고 희석액 70 mL을 넣고 흔들어주면서 약 25분간 sonication 한 후 냉각하여 100 mL이 되게 한다. 이 액을 0.45 μm 필터로 여과하여 검액으로 한다. **[분석조건]** · 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 282 nm) · 컬럼: 4.6 mm X 15 cm, 5 μm packing L7 · 컬럼온도: 30 ℃ · 이동상: 아세토니트릴:트리플루오로아세트산:정제수 =550:1:450 (v/v/v) · 희석액: 아세토니트릴:정제수 = 70:30 (v/v) · 유량: 1.5 mL/min · 주입량: 10 μL
제제균일성 (DS-TC1)	판정치 15% 이하	**표준액 조제** 함량시험법과 동일 **검액 조제** 이 약 1정을 200 mL 용량플라스크에 넣고 메탄올 171 mL을 넣어 마개를 한 후 1시간 동안 진탕혼화한다. 가끔씩 흔들어주면서 20분 이상 초음파로 추출하고 다시 1시간 동안 진탕혼화한다. 여기에 물 9 mL을 넣어 1시간 동안 진탕혼화하고 희석액을 넣어 200 mL로 한다. 10분 동안 방치한 후 상등액을 원심분리한다. 상등액 5 mL을 정확하게 취하고 이동상 A을 넣어 50 mL로 한다. 이 액을 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 한다. **[분석조건]** 함량시험법과 동일
제제균일성 (DS-TC2)	판정치 15% 이하	**표준액 조제** 함량시험법과 동일 **검액 조제** 이 약 1정을 20 mL 용량플라스크에 넣고 희석액 14 mL을 넣고 흔들어주면서 약 25분간 sonication한 후 냉각하여 20 mL이 되게 한다. 이 액을 0.45 μm 필터로 여과하여 검액으로 한다. **[분석조건]** 함량시험법과 동일
유연물질 (DS-TC1)	DS-TC1 RC A 0.50% 이하, DS-TC1 RC B 0.50% 이하, DS-TC1 RC C 0.50% 이하, DS-TC1 RC D	**표준액 조제** DS-TC1 표준품 약 19.0 mg을 정밀하게 달아 희석액에 넣어 녹인 후 10 0mL로 하여 표준원액이라 한다. DS-TC1 RC A, RC B, RC C, RC D를 각각 9.5 mg씩 정밀하게 달아 희석액을 넣어 녹인 후 20 mL로 한다. 이 액 5 mL과 표준원액 5 mL을 정밀하게 취하여 희석액을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5 mL을 정밀하게 취하여 이동상 A를 넣어 25 mL로 하여 표준액으로

<table>
<tr>
<td></td>
<td>0.50% 이하,
개개의 미지유연물질 0.20% 이하,
총 유연물질 3.0% 이하</td>
<td>한다.
검액 조제
이 약 20정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한다. DS-TC1 약 950 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 용량플라스크에 넣고 메탄올 95 mL을 넣어 마개를 한 후 진탕혼화한다. 가끔 흔들어주면서 5분 동안 초음파로 추출하고 다시 진탕 혼화한다. 여기에 물 5 mL을 넣어 진탕혼화한다. 10분 동안 방치한 후 상등액을 원심분리한다. 상등액을 5 mL을 정확하게 취하고 이동상 A를 넣어 25 mL로 한다. 이 액을 멤브레인필터로 여과하여 검액으로 한다.

[분석조건]
· 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 223 nm)
· 컬럼: 4.6 X 150 mm, 5 μm packing, L7
· 컬럼온도: 30 °C 부근의 일정온도
· 완충액: 1 mol/L 인산이수소나트륨시액 50mL 및 1 mol/L 인산 8 mL에 물을 넣어 1000 mL로 한다. 필요시 1 mol/L 인산이수소칼륨시액 또는 1 mol/L 인산으로 pH가 3.0이 되도록 조정한다.
· 이동상 A: 완충액. 아세토니트릴의 혼합액 (85:15)
· 이동상 B: 이동상 A. 메탄올의 혼합액 (31:69)
· 희석액: 메탄올.물의 혼합액 (95:5)
· 유량: 1.0 ml/분
· Gradient 표
<table>
<tr><td>시간(분)</td><td>이동상 A (%, v/v)</td><td>이동상 B (%,v/v)</td></tr>
<tr><td>0-11</td><td>90</td><td>10</td></tr>
<tr><td>11-32</td><td>90→0</td><td>10→100</td></tr>
<tr><td>32-95</td><td>0</td><td>100</td></tr>
<tr><td>95-96</td><td>0→90</td><td>100→10</td></tr>
<tr><td>96-110</td><td>90</td><td>10</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>유연물질
(DS-TC2)</td>
<td>Imp A 0.1% 이하
Imp B 1.5% 이하
Imp D 0.5% 이하
Imp F 1.0% 이하
총 유연물질 4% 이하</td>
<td>**표준액 조제**
System suitability solution B 1 mL을 취하여 100 mL 용량플라스크에 넣고 아세토니트릴 100 mL이 되게 한다. 이 액을 0.45 μm 필터로 여과하여 검액으로 한다. (0.001 mg/mL)
검액 조제
이 약 20정 이상을 갈아 주약 50 mg 해당량을 취하여 50 mL 용량플라스크에 넣는다. 아세트니트릴 30 mL을 넣고 흔들어주면서 약 15분간 sonication한 후 아세토니트릴로 50 mL로 되게 한다. 이 액을 0.45 μm 필터로 여과하여 검액으로 한다 (1mg/mL).
[분석조건]
· 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 254 nm)
· 컬럼: 4.6 X 100 mm, 3.5 μm packing, L1
· 샘플온도: 10°C
· 유량: 1 mL/min</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>· 주입량: 10 μL
· 이동상 A:아세토니트릴:트리플루오로아세트산:정제수 = 10:1:90 (v/v/v)
· 이동상 B:아세토니트릴:트리플루오로아세트산:정제수 = 90:0.1:10 (v/v/v)
<table>
<tr><td>시간(분)</td><td>이동상 A (%, v/v)</td><td>이동상 B (%,v/v)</td></tr>
<tr><td>0</td><td>65</td><td>35</td></tr>
<tr><td>30</td><td>5</td><td>95</td></tr>
<tr><td>45</td><td>5</td><td>95</td></tr>
<tr><td>50</td><td>65</td><td>35</td></tr>
<tr><td>55</td><td>65</td><td>35</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>방출
(DS-TC1)</td><td>2시간: 10~30%
8시간: 40~60%
20시간: 80% 이상</td><td>표준액 조제
DS-TC1 표준품 19 mg을 정확하게 달아 이동상에 녹여 100 mL로 한다. 이 액을 멤브레인 필터로 여과하여 처음 여액을 버리고 다음 여액을 표준액으로 한다.
검액 조제
용출시험기 각 용기에 용출액 500 mL을 넣고 이 약 1정을 가지고 아래와 같은 용출조건에 따라 시험한다.

[용출조건]
· 용출장치: 용출시험법 제2법(패들법)
· 용출액: pH 6.8 용출액, 500 mL
· 교반속도: 50±2 rpm
· 용출온도: 37.0±0.5 ℃
· 용출시간: 2, 8, 20 시간

[분석조건]
· 컬럼: 4.6 X 150 mm, 5 μm packing, L7
· 컬럼온도: 30 ℃
· 샘플온도: 5 ℃
· 주입량: 10 μL
· 이동상: 완충액(pH 3.0)*:아세토니트릴=75:25 (v/v)
· 유속: 1ml/min
· 검출기: 자외부흡광광도측정기 (280 nm)
* 완충액(pH3.0): 1 M monobasic sodium phosphate 50 mL과 1 M phosphoric acid 8 mL을 혼화한 후 정제수로 1000 mL이 되게 한다. 필요시 1 M monobasic potassium phosphate 또는 1 M phosphoric acid로 pH 3.0으로 보정한다.</td></tr>
<tr><td>용출
(DS-TC2)</td><td>45분 75% 이상</td><td>표준액 조제
DS-TC2 표준품 22.5 mg을 정확하게 달아 아세토니트릴에 녹여 50 mL로 한다. 필요시 sonication 한다. 이 액 4 mL을 취하여 100 mL 용량플라스크에 넣고 아세토니트릴을 넣어 100 mL이 되게 한다. 이 액을 0.45 μm 필터로 여과하여 처음 여액을 버리고 다음 여액을 표준액으로 한다. (0.018 mg/mL)
검액 조제
용출시험기 각 용기에 용출액 900 mL을 넣고 이 약 1정을 넣은 후 아래와 같은 용출조건에 따라 시험한다.

[용출조건]
· 용출장치: 용출시험법 제2법 (패들법)</td></tr>
</table>

		· 용출액: pH 6.5 용출액 (0.05 M phosphate buffer + 0.35% polysorbate 20, 900 mL · 교반속도: 50 rpm · 용출시간: 45분 **[분석조건]** · 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 254 nm) · 컬럼: 4.6 mm X 15 cm, 5 μm packing, L7 · 컬럼온도: 30 ℃ · 이동상: 아세토니트릴:트리플루오로아세트산:정제수 = 550:1:450 (v/v/v) · 유량: 1.5 mL/min · 주입량: 50 μL
잔류용매	에탄올 5000 ppm 이하	**표준액 조제** 에탄올 표준품을 약 5000 mg을 달아 N,N-Dimethylacetamide를 가해 250 mL로 한 후 이 액 5 mL을 취하여 N,N-Dimethylacetamide를 가해 100 mL로 한다. 다시 이 액 5 mL을 정확히 취하여 Headspace용 20 mL 바이알에 넣은 후 무수황산나트륨 1.0 g을 가하여 완전히 밀봉하여 표준액으로 한다. 검액 조제 20정 이상을 취하여 유발에 곱게 갈고 이 약 1 g을 달아 Headspace용 20 mL 바이알에 넣고 N,N-Dimethylacetamide 5 mL과 무수황산나트륨 1.0 g을 가한 후 완전히 밀봉하여 검액으로 한다. [분석조건] · 컬럼: 30m X 0.53 mm X 3 μm, G43 · 컬럼온도: 40 ℃(4분간 유지)→180 ℃ (분당 10 ℃씩 증가 후 1분간 유지) · 주입부 온도: 240 ℃ · 검출기 온도: 350 ℃ · 운반기체: 질소 · 검출기: 불꽃이온화검출기(FID) · 선속도: 30 cm/sec · 분할비: 15:1 · 헤드스페이스 조건 오븐온도: 100℃, 루프온도: 110 ℃, 이동라인온도: 120 ℃, 시료평형시간: 30분, GC Cycle 시간: 30분, 바이알 압력시간: 0.5분, 루프 충전시간: 0.5분, 루프 평균시간: 0.05분, 주입시간: 1.0분, 주입부피: 1.0 mL, 바이알 압력: 14 psi

8 생산규모의 확대에 따른 기술이전전략 수립

실험실 규모에서 확립된 제제 조성 및 제조 공정 연구 결과를 바탕으로 생산규모를 증대하여 시생산 규모에서 K 복합 정제를 제조하고자 하였다. 실험실 규모에서 확립된 제제 조성을 적용하여 시생산 규모에서도 동일한 원료의약품 및 첨가제를 사용하였다. 제조소(시생산 규모)에서 완제의약품을 제조하기 위해 실험실 규모에서 확보한 자료를 바탕으로 기술이전을 위한 체크리스트를 작성하여 진행하였다. 효율적인 생산을 위해 실험실 규모와 최대한 유사한 원리의 시생산 규모에서 사용할 수 있는 제조장비를 사용하여 제조공정도를 작성하였다. 이러한 기술이전 과정에 존재하는 위험성을 파악하고 이를 저감하기 위한 전략을 수립하였다.

표 8-1: 기술이전에 따른 체크리스트

순서	기술이전 자료	확인여부
1	완제의약품의 목표품질제품프로필(QTPP) 설정자료	
2	완제의약품의 핵심품질특성(CQA) 설정자료	
3	반제품의 품질특성 설정자료	
4	원료의약품의 위험성 평가 결과 및 타당성 자료	
5	제조공정 및 생산규모 확대에 따른 위험성 평가 자료	
6	조성물 처방 연구 및 최적화 연구 자료	
7	제조공정 연구 및 최적화 연구 자료	
8	공정분석 시험방법	
9	Pilot batch 생산용 MF(최종 처방, 제조공정도 포함)	
10	완제의약품의 기준 및 시험방법	
11	반제품의 기준 및 시험방법	
12	원료의 기준 및 시험방법	

8.1 제조공정도 및 제조장비 비교

실험실 규모에서 시생산 규모로 생산 규모의 확대에 따라 시생산 규모의 제조공정에 대한 실험실 규모와의 비교가 필요하다. 이를 위해 먼저 실험실 규모에서 도출된 제조 공정과 기하학적/운동학적 측면에서 최대한 유사하며 시생산 규모에서 사용가능한 제조장비를 적용하여 아래와 같이 시생산 규모의 제조 공정을 설계하고 제조공정도를 작성하였다. 이때 실험실 규모와 시생산 규모의 제조장비는 모두 제조원리와 작동원리가 동일하므로 기술이전에 따른 제조공정의 변경에 대한 위험성은 낮은 것으로 판단하였다. 따라서 시생산 규모에서는 실험실 규모의 연구 결과를 바탕으로 도출된 주요 제조공정과 물질특성 및 공정변수를 파악하고 제조 규모와 장비의 차이에 따른 격차분석을 실시하여 이에 대한 위험성을 저감하는 방향으로 제조규모 확대를 실시하고자 하였다.

표 8-2: 생산 규모의 확대에 따른 제조장비 비교

단위공정		제조장비		작동원리	품질에 미치는 영향분석 등 고찰
		실험실 규모	시생산 규모		
1	서방출층 과립공정	고전단 혼합기	고전단 혼합기	동일	실험실 및 시생산 규모에서 동일한 제조 원리와 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으므로 시생산 규모로의 규모확대에 따른 위험이 낮으나 생산 규모와 장비 제조사의 차이에 따른 격차분석(Gap Analysis)이 필요하다.
2	서방출층 건조공정	트레이 오븐	사판건조기	동일	
3	서방출층 정립공정	오실레이터	오실레이터	동일	
4	서방출층 활택공정	더블콘혼합기	더블콘혼합기	동일	
5	속방출층 유동층 과립 공정	유동층 과립기	유동층 과립기	동일	
6	속방출층 활택공정	Bin 혼합기	더블콘혼합기	동일	
7	타정공정	로터리 타정기	로터리 타정기	동일	

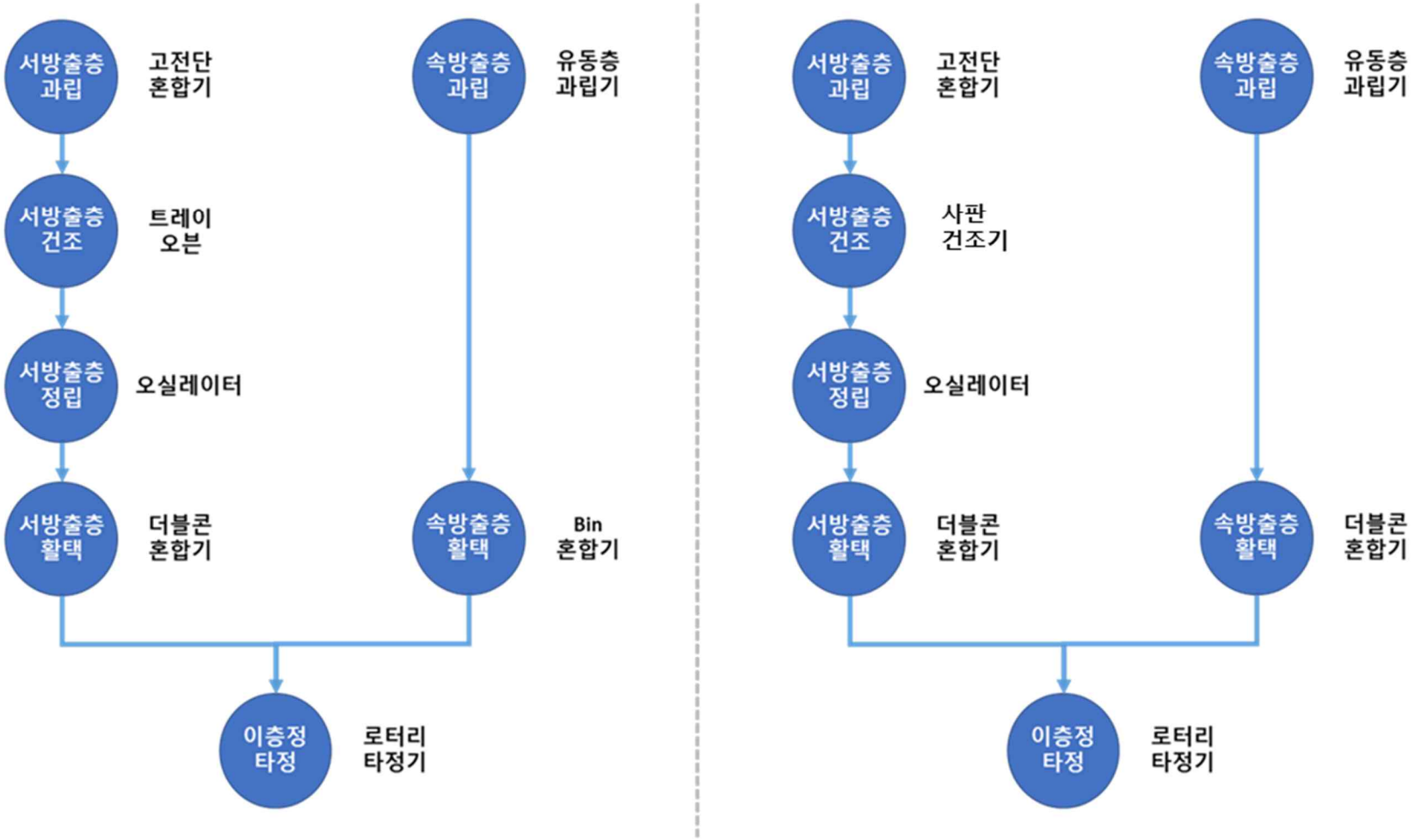


그림 8-1: 실험실(왼쪽) 및 시생산(오른쪽) 규모에 대한 제조공정 흐름도

8.2 생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가 수행

8.2.1 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 생산 규모 확대에 따른 초기 위험성 평가

연구소에서 수행한 실험실 규모에서의 연구 자료를 바탕으로 연구소와 제조소의 제조장비 및 시험장비에 대해 비교하였으며, 제조공정 규모의 차이에 따른 위험성을 평가하였다. 이를 위해 실험실 규모에서 확립한 제제 조성 및 각 단위공정의 공정 조건이 시생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따른 위험성을 아래 표와 같이 확인하였다.

표 8-3: 생산 규모의 확대에 따른 제조공정 및 제조장비 변경에 대한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성	단위공정						
		서방출층				속방출층		타정
		혼합/연합	건조	정립	활택	과립	활택	
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
DS-TC1의 확인	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
DS-TC1의 함량	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
DS-TC1의 제제균일성	낮음	중간	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	중간
DS-TC1의 방출률	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
DS-TC1의 유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
DS-TC1의 잔류용매	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
DS-TC2의 확인	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
DS-TC2의 함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	중간
DS-TC2의 제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	높음
DS-TC2의 용출률	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	높음
DS-TC2의 유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

제제 조성 및 단위공정	위험요소	반제품의 핵심 품질특성	완제의약품의 품질특성
제제 조성	실험실 규모에서 제제 조성 연구를 통해 최적화된 조성물을 확보하였으며, 동일한 등급과 분량을 사용하여 시생산 규모에서 생산하고자 한다. 또한 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 주원료의 경우, 위험수준이 높은 물리화학적 특성에 대해 동일한 물성을 가진 원료를 확보하여 시생산 규모에 적용하고자 한다.	–	–
서방출층 혼합/연합 공정	실험실 규모와 동일한 제조 원리와 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으므로 실험실 규모의 연구 결과를 바탕으로 시생산 규모의 핵심공정변수에 대한 이론적, 경험적 변환이 가능하나 생산 규모와 장비의 기하학적 차이, 장비 제조사의 차이에 따른 핵심품질특성의 변동이 일어날 수 있으며 이로 인한 위험성이 존재한다.	과립의 성상, 함량, 함량균일성, 입도, 겉보기밀도, 흐름성	함량, 제제균일성, 방출률
	제조규모의 차이에 따라 실험실 규모에서 과립 공정의 핵심공정변수로 확인된 impeller 속도와 혼합시간이 과립물의 물리적 특성인 입도분포, 겉보기밀도, 흐름성에 유의한 영향을 미칠 수 있다. 특히 실험실 규모의 설계공간이 과립물의 입도에 의해 구축되었고 생산 규모에 의존적인 변수인 impeller 속도가 과립물의 입도에 유의한 영향을 줄 수 있으므로 시생산 규모에서 이에 대한 확인이 필요하다. 또한 이를 통해 입도를 포함한 반제품의 품질특성의 변동이 완제품의 품질특성에 어떤 영향을 미치는지 상관관계의 분석을 통해 규명하고 관리기준을 설정하는 것이 필요하다.	과립의 입도, 겉보기밀도, 흐름성	
서방출층 건조 공정	실험실 규모의 트레이 오븐 건조기와 시생산 규모에서 사판 건조기의 제조원리와 작동원리가 동일하므로 생산 규모의 확대로 인한 위험성이 낮다. 과립물의 과건조가 일어날 경우 미분이 발생하여 입도와 겉보기밀도에 영향을 줄 수 있으나 건조감량 측정을 통해 건조시간의 조절이 쉽게 가능하다.	과립의 건조감량	제제균일성
서방출층 정립 공정	실험실 및 시생산 규모에서 동일한 제조 원리와 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으므로 실험실 규모의 제조공정 연구 결과를 근거로 시생산 규모의 핵심공정변수에 대한 이론적, 경험적 변환이 가능하다.	과립의 흐름성, 겉보기 밀도, 탭밀도, 입도분포	함량, 제제균일성

제제 조성 및 단위공정	위험요소	반제품의 핵심 품질특성	완제의약품의 품질특성
	생산 규모의 확대로 인해 정립 공정으로 투입되는 서방출 과립물의 물성이 변화할 수 있으므로 실험실 규모에서는 고정된 정립 체의 크기를 적용하였으나 제조공정의 완건성을 확보하기 위해서는 정립기 체의 크기에 대한 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향의 확인이 필요하다.		
서방출층 활택 공정	실험실 규모에서 활택 공정이 최적화 되었고 활택제의 양과 활택 정도가 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 거의 미치지 않음을 실험실 규모에서 확인하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다. 하지만 각 생산 규모에서 사용하는 장비의 원리가 동일하지만 장비 제조사 및 생산 규모의 확대에 따른 장비의 기하학적 모양 차이로 인해 장비에 대한 격차분석(Gap Analysis)이 필요하다.	혼합물의 함량, 혼합균일성	함량, 제제균일성
속방출층 과립 공정	실험실 규모의 최적화 연구를 통해 속방출층 과립 공정에 대한 위험 수준이 저감되었고 실험실 및 시생산 규모에서 동일한 제조원리와 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으나, 생산 규모 및 장비 제조사의 차이에 따른 위험성이 존재하며 이에 대한 격차분석(Gap Analysis)이 필요하다.	과립의 함량, 입도, 겉보기밀도, 흐름성, 건조감량	함량, 제제균일성, 용출률
	실험실 규모에서 설정된 설계공간 영역 내에서 과립물의 입도에 대한 위험성이 존재하였고 과립물의 입도와 완제의약품의 핵심품질특성 간의 상관관계가 평가되지 않았으므로 제조 공정의 완건성을 확보하기 위해서는 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.		
속방출층 활택 공정	실험실 규모에서 활택 공정이 최적화 되었고 활택제의 양과 활택 정도가 완제의약품의 용출 특성에 영향을 거의 미치지 않음을 실험실 규모에서 확인하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다. 하지만 각 생산 규모에서 사용하는 장비의 원리가 동일하지만 장비 제조사 및 생산 규모의 차이에 따른 위험성이 존재하며 이에 대한 격차분석(Gap Analysis)이 필요하다.	혼합물의 함량, 혼합균일성	함량, 제제균일성
타정 공정	실험실 및 시생산 규모에서 동일한 제조 원리와 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으므로 실험실 규모의 제조공정 연구 결과를 근거로 시생산 규모의 핵심공정변수에 대한 이론적, 경험적 변환이 가능하다.	나정의 경도, 마손도, 질량편차, 함량, 함량균일성, 방출/용출률	함량, 제제균일성, 방출률, 용출률

제제 조성 및 단위공정	위험요소	반제품의 핵심 품질특성	완제의약품의 품질특성
	타정공정의 효율성, 생산성을 높이기 위한 타정속도의 최적조건 확인이 필요하다. 이때 실험실 규모의 연구에서 타정속도가 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 미침이 확인되었으므로 이에 대한 완건성을 확보하기 위한 관리전략이 도출되어야 한다.		

8.2.2 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 핵심인자의 도출 및 위험성 평가

K 복합 정제의 최적화된 제제 처방 조성과 제조공정을 기반으로 핵심품질특성을 만족하기 위해 시생산 규모에서 설계한 제조 공정의 규모 확대에 따른 초기 위험성평가 결과를 바탕으로 각 단위 공정에서 생성되는 반제품의 품질특성들과 공정변수들에 대한 고찰을 수행하고 위험성평가를 통해 해당 변수에 대한 핵심공정변수 여부를 도출하고자 하였다.

8.2.2.1 프로세스 맵(Process map) 설정

실험실 규모에서 수행한 최적화 연구를 바탕으로 시생산 규모에서 수행할 공정에 대한 프로세스 맵을 다음의 표와 같이 도출하였다.

표 8-4: 시생산 규모에서의 프로세스 맵

투입물질		공정의 하부 단계 및 잠재적 핵심공정변수		생성물 및 달성하고자 하는 품질
서방출층 과립화 공정				
물질 DS-TC1 미결정셀룰로오스 히드록시프로필셀룰로오스 히프로멜로오스 카보머, 호모폴리머 타입 A 에탄올(95%)	장비 고전단혼합기 사판건조기 오실레이터	혼합	공정변수 혼합시간 Impeller 속도	정립물의 함량, 함량균일성, 입도분포, 건조감량, 겉보기밀도, 흐름성
		연합/제립	공정변수 Impeller 속도 연합/제립 시간	
		건조	공정변수 건조온도 건조시간	
		정립	공정변수 체의 크기	
서방출층 후혼합(활택) 공정				
물질 정립물 콜로이드성 이산화규소 스테아르산마그네슘	장비 혼합기	후혼합(활택)	공정변수 혼합속도 혼합시간	최종 혼합물의 함량, 혼합균일성, 흐름성
속방출층 과립화 공정				

물질 DS-TC2 유당수화물 전호화전분 포비돈 K30 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 정제수	장비 유동층 과립기	과립 (연합/건조)	공정변수 급기유량 제품온도 결합액이송량	과립물의 함량, 입도분포, 겉보기밀도, 흐름성, 건조감량
속방출층 후혼합(활택) 공정				
물질 과립물 푸마르산스테아릴나트륨	장비 혼합기	후혼합(활택)	공정변수 혼합속도 혼합시간	최종 혼합물의 함량, 혼합균일성, 흐름성
이층정제 타정 공정				
물질 서방출층 혼합물 속방출층 혼합물	장비 이층정 로터리 타정기	타정	공정변수 타정속도 2차 타정압	나정(완제의약품)의 함량, 함량균일성, 방출, 용출, 경도, 마손도

8.2.2.2 단위 공정의 핵심공정변수 도출

시생산 규모에서의 핵심공정변수를 파악하기 위해 실험실 규모에서 각 공정변수에 대한 고찰을 수행한 다음 공정변수와 완제의약품의 핵심품질특성 및 반제품의 특성과의 연관성을 파악한 후 해당 변수에 대한 핵심공정변수 여부를 아래와 같이 도출하였다.

1) 서방출층 과립화 공정의 핵심공정 변수 도출

표 8-5: 서방출층 과립화 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	과립물, 정립물의 함량	혼합	Impeller 속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	실험실 규모의 위험성평가와 최적화 연구결과에서 혼합 공정의 impeller 속도와 혼합시간은 함량에 유의한 영향을 주지 않았으므로 완제의약품의 함량에 대한 위험성은 낮다.
			혼합시간				
		연합/제립	연합시간	연관성이 낮다	중간	예	실험실 규모의 최적화 연구에서 impeller 속도와 연합시간은 과립물의 겉보기밀도, 흐름성, 입도에 영향을 미치는 것으로 나타났으며 이러한 반제품의 물성이 후속 단위공정인 혼합과 타정 공정에서 혼합도 또는 충전성에 영향을 미쳐 완제의약품의 함량에 영향을 줄 수 있다. 비록 실험실 규모의 최적화 연구에서 연합시간 및 impeller 속도가 과립물의 함량에 유의한 영향을 주지 않았고 과립물의
			Impeller 속도				

							핵심품질특성에 허용기준을 만족하는 범위에서 완제의약품의 함량에 대한 최적화가 진행되었으나, 반제품의 핵심품질특성과 완제의약품의 함량 간의 직접적인 상관관계에 대한 영향의 확인이 필요하다.
			Chopper 속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모의 최적화 연구결과에서 연합공정의 chopper 속도와 장입률은 함량에 유의한 영향을 주지 않았으므로 완제의약품의 함량에 대한 위험성은 낮다.
			장입률				
		건조	건조온도	연관성이 낮다	**낮음**	아니오	건조온도와 건조시간은 과립물의 건조감량에 영향을 미친다. 과립물의 건조가 충분하지 않을 경우 흐름성과 안정성 및 이에 따른 함량에 영향을 줄 수는 있으나 실험실 규모에서 설정된 건조감량에 대한 허용범위 이내의 조건에서 그 가능성은 낮다.
			건조시간				
		정립	정립체의 크기	연관성이 높다.	**중간**	예	정립체의 크기에 따라 정립물의 입도 및 흐름성, 밀도 등이 달라질 수 있으며 이는 혼합균일도 및 타정공정의 충전성에 영향을 미쳐 최종 완제의약품의 함량에도 영향을 미칠 수 있다. 실험실 규모에서 정립체의 크기를 고정하여 최적화를 진행하였으므로 이에 대한 영향의 확인이 시생산 규모에서 진행될 필요가 있다.

제제균일성	과립물, 정립물의 함량균일성	혼합	Impeller 속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	혼합물의 혼합균일성은 완제의약품의 제제균일성에 영향을 줄 수 있는 중요한 품질특성이나 실험실 규모에서 혼합 조건에 대한 유의한 영향이 관찰되지 않았으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
			혼합시간				
		연합/제립	연합시간	연관성이 낮다	낮음	예	과립의 연합 시 연합시간과 impeller의 속도는 과립물의 입도와 겉보기밀도에 영향을 주는 유의한 인자이다. 시생산 규모에서 impeller 속도와 연합시간에 따른 영향을 확인해야 하나 제제균일성에 대한 위험성은 낮음이 실험실 규모에서 확인되었다.
			Impeller 속도				
			Chopper 속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	실험실 규모에서 chopper 속도와 장입률이 과립물의 핵심품질특성에 유의한 영향을 주지 않음을 확인하였다. 따라서 이후 실험실규모에서는 chopper 속도와 장입률을 각각 2000 rpm, 50%로 고정하여 진행하였다.
			장입률				
		건조	건조온도	연관성이 낮다	낮음	아니오	실험실 규모에서 건조온도와 건조시간은 각각 50°C와 90분으로 고정하였으며 검조감량이 기준 내에서 관리되므로 건조 조건이 제제균일성에 미치는 위험성은 낮음을 확인하였다.
			건조시간				
		정립	정립체의 크기	연관성이 높다.	중간	예	실험실 규모에서 정립 체의 크기를 20 mesh로 고정하였으나, 정립 체의 크기에 따라 정립물의 입도와

							겉보기밀도가 영향을 받을 가능성이 크며 정립물의 흐름성이 타정공정에서의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 시생산 규모에서 과립물의 물성 변동 등에 따른 제조공정의 완건성을 확보하기 위해서는 정립체의 크기에 대한 영향 확인이 필요하다.
방출	정립물의 입도	혼합	Impeller 속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	혼합에 따른 과립물의 함량균일성이 방출에도 영향을 미칠 수 있으나 그 가능성이 매우 낮고 실험실 규모에서 이에 대한 영향이 없음이 확인되었으므로 혼합조건에 따른 완제의약품의 방출에 대한 위험성은 낮다.
			혼합시간				
		연합/제립	연합시간	연관성이 높다	중간	예	연합시간과 impeller의 속도에 따라 제조되는 과립물의 입도가 변화할 수 있으며 과립물의 입자크기에 따라 서방출층의 약물 방출 지연효과가 달라질 수 있다.
			Impeller 속도				
			Chopper 속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	실험실 규모의 최적화 연구에서 chopper 속도와 장입률에 따른 정립물의 입도와 방출에 대한 영향은 관찰되지 않았으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
			장입률				
		건조	건조온도	연관성이 낮다	낮음	아니오	건조 조건에 따라 과립이 충분히 건조되지 않아 수분함량이 높으면 과립의 흐름성에 영향을 줄 수 있다. 또한 단위중량 충전 시 수분함량에 따라 함량 저하가

			건조시간				나타날 수 있지만 실험실 규모에서 도출된 자료를 기반으로 건조 조건이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 적음을 확인하였다. 따라서 완제의약품의 함량에 대한 영향은 낮다.
		정립	체의 크기	연관성이 높다	**중간**	예	실험실 규모에서 정립 체의 크기를 20 mesh로 고정하여 최적화 연구를 진행하였으나 정립 체의 크기에 따라 최종 정립물의 입도가 달라질 수 있으며, 이에 의해 약물의 방출이 영향을 받을 수 있다. 따라서 시생산 규모에서 정립 체 크기에 대한 영향의 확인이 필요하다.

2) 서방출층 혼합(활택) 공정의 핵심공정변수 도출

표 8-6: 서방출층 혼합 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	혼합물의 함량	혼합	혼합속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	혼합속도와 혼합시간에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받으므로 함량에 영향을 미칠 수 있으나, 실험실 규모의 활택 공정에서 혼합속도와 혼합시간에 따른 혼합물의 함량에 대한 영향은 관찰되지 않았다.
			혼합시간				
제제균일성	혼합물의 혼합균일성	혼합	혼합속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	혼합속도와 혼합시간에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받으므로 완제의약품의 제제균일성에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모의 혼합 공정의 탐색 범위 내에서 혼합속도와 시간에 따른 제제균일성의 영향은 관찰되지 않았으며 이때의 혼합균일성은 기준을 만족하였으므로 이에 대한 위험성이 낮다.
			혼합시간				
방출	–	혼합	혼합속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	혼합속도가 크거나 혼합시간이 너무 길면 과활택에 의해 약물이 방출이 영향을 받을 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 설정된 범위 내에서 방출에 대한 영향은 관찰되지 않았으며 서방성 매트릭스 제형에서 과활택에 의한
			혼합시간				

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
							영향은 제한적이다.

3) 속방출층 과립화 공정의 핵심공정변수 도출

표 8-7: 속방출층 과립화 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	과립물의 함량	과립화	급기유량	연관성이 높다	낮음	예	속방출층 과립화 공정의 급기유량, 제품온도, 결합액 투입량은 과립물의 함량에 주요한 영향을 주는 인자인다. 하지만 실험실 규모에서 과립공정에 대한 최적화가 진행이 되었고 과립물의 함량에 대한 위험성이 관찰되지 않았으므로 위험성은 낮음이다.
			제품온도			예	
			결합액 투입량			예	
			건조시간	연관성이 낮다	낮음	아니오	건조시간은 과립물의 건조감량에 영향을 미칠 수 있으나 이에 의한 함량의 변동 가능성은 낮다.
제제균일성	과립물의 함량균일성, 흐름성, 겉보기밀도	과립화	급기유량	연관성이 낮다	낮음	예	속방출층 과립화 공정의 조건에 따라 결합액의 투입량이 너무 높거나 제품온도가 적절하지 않으면 불균일한 과립물이 제조될 수 있다. 하지만 실험실 규모의 최적화 연구에서 과립 공정의 인자들에 의한 함량균일성의 영향은 관찰되지 않았다.
			제품온도			예	
			결합액 투입량			예	
			건조시간	연관성이 낮다	낮음	아니오	건조시간이 너무 길면 미분이 발생하여 과립물이 불균일해지므로 완제품의 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 검조감량의 공정중검사를 통해 건조시간의 관리가 손쉽게 가능하므로 이에

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
							대한 위험성은 낮다.
용출	과립물의 입도	과립화	급기유량	연관성이 높다	중간	예	속방출층 과립에 사용되는 약물은 비교적 난용성이므로 급기유량, 제품온도, 결합액 투입량의 인자들에 의해 과립물의 입자크기가 달라질 경우 약물이 용출되는 속도에 영향을 줄 수 있다. 실험실 규모에서 설정된 과립물의 입도 기준에 대한 위험성이 존재함을 확인하였으므로 이에 대한 시생산 규모에서의 영향 평가가 필요하다.
			제품온도			예	
			결합액 투입량			예	
			건조시간	연관성이 낮다	낮음	아니오	건조시간이 너무 길면 미분이 발생하여 과립물이 입도가 작아질 수 있으나 일반적으로 입자크기가 작을수록 용출속도는 증가한다. 또한 실험실 규모에서 건조감량의 관리(4% 이하)를 통해 건조시간에 대한 영향이 검증되었고 공정중검사를 통해 건조시간의 관리가 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.

4) 속방출층 혼합(활택) 공정의 핵심공정변수 도출

표 8-8: 속방출층 혼합(활택) 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	혼합물의 함량	혼합	혼합속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	혼합속도와 혼합시간에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받으므로 함량에 영향을 미칠 수 있으나, 실험실 규모의 활택 공정에서 혼합속도와 혼합시간에 따른 혼합물의 함량에 대한 영향은 관찰되지 않았다.
			혼합시간				
제제균일성	혼합물의 혼합균일성	혼합	혼합속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	혼합속도와 혼합시간에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받으므로 완제의약품의 제제균일성에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모의 혼합 공정의 탐색 범위 내에서 혼합속도와 시간에 따른 제제균일성의 영향은 관찰되지 않았으며 이때의 혼합균일성은 기준을 만족하였으므로 이에 대한 위험성이 낮다.
			혼합시간				
방출	–	혼합	혼합속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	혼합속도가 크거나 혼합시간이 너무 길면 과활택에 의해 약물이 용출이 영향을 받을 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 설정된 혼합공정의 운전범위 내에서 용출에 대한 영향이 낮음이 확인되었으므로 이에 대한
			혼합시간				

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
							위험성이 낮다.

5) 이층정 타정 공정의 핵심공정변수 도출

표 8-9: 이층정 타정 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	나정의 평균중량	타정	타정속도	연관성이 낮다	낮음	예	나정의 평균중량은 충진된 과립물의 양과 연관이 있으며 완제품의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 타정 공정에서의 공정중검사를 통해 나정의 평균중량에 대한 관리가 가능하며, 실험실 규모에서 함량에 대한 위험성은 관찰되지 않았다.
			타정압			예	
			Feeder 속도			아니오	
제제균일성	나정의 질량편차	타정	타정속도	연관성이 높다	낮음	예	타정속도가 너무 빠르면 나정의 질량편차가 높아질 수 있으며 이는 완제품의 제제균일성과 직접적인 연관성을 가진다. 하지만 실험실 규모에서 타정공정에 대한 최적화가 진행이 되었고 설정된 타정속도의 범위 내에서 제제균일성에 대한 위험성은 낮다.
			타정압	연관성이 낮다	낮음	예	타정압이 나정의 질량편차 또는 완제품의 제제균일성에 미치는 영향은 제한적이므로 이에 대한 위험성은 낮다.
			Feeder 속도	연관성이 높다	낮음	아니오	과립물의 흐름성에 따라 적절한 feeder 속도가 확보되지 않을 경우 나정의 질량편차가 높아질 수 있으며 완제품의 제제균일성에도 영향을 미친다. 하지만 타정이

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
							진행되는 동안 공정중 검사를 통해 나정의 질량편차에 대한 관리가 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.
방출	나정의 경도	타정	타정속도	연관성이 높다	중간	예	실험실 규모에서 타정속도와 타정압은 나정의 경도에 영향을 미치는 인자였다. 나정의 경도에 의해 서방성 매트릭스 제형의 방출이 영향을 받는 정도는 높지 않을 수도 있으나 방출지연 제형의 특성상 시생산 규모에서 타정속도와 타정압의 설정 범위에 따른 방출의 영향 검증이 필요하다.
			타정압			예	
			Feeder 속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	Feeder 속도가 너무 빠를 경우 feeder 내에서 혼합물이 과활택될 수 있으나 일반적인 범위 내에서 그 가능성이 낮으며, 실험실 규모에서 최적화가 진행되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
용출	나정의 경도	타정	타정속도	연관성이 높다	중간	예	실험실 규모에서 타정속도와 타정압은 나정의 경도에 영향을 미치는 인자였다. 속방출층의 약물은 난용성이므로 나정의 경도와 붕해 시간에 따라 약물의 용출이 영향을 받을 수 있다. 속방출층의 용출은 최종의약품의 중요한 핵심품질특성이므로 실험실 규모에서 이의 영향과 운전범위에
			타정압			예	

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수		핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
							대한 검증이 필요하다.
			Feeder 속도	연관성이 낮다	낮음	아니오	Feeder 속도가 너무 빠를 경우 feeder 내에서 혼합물이 과활택될 수 있으나 일반적인 범위 내에서 그 가능성이 낮으며, 실험실 규모에서 최적화가 진행되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.

8.2.2.3 핵심공정변수 도출에 따른 제조공정의 핵심성 파악

단위 공정의 핵심공정변수 도출을 위해 수행한 위험성 평가 결과를 바탕으로 K 복합 정제의 시생산 규모의 제조공정에서 완제품의 핵심품질특성에 잠재적인 영향을 미치는 공정변수들을 정리하여 아래 표에 제시하였다.

표 8-10: 시생산 규모의 핵심품질특성과 물질특성

완제의약품의 핵심품질특성	물질특성	단위공정 1: 서방출층 과립화 공정	단위공정 2: 서방출층 활택 공정	단위공정 3: 속방출층 과립화 공정	단위공정 4: 속방출층 활택 공정	단위공정 5: 이층정제 타정 공정
서방출층 함량	주성분의 함량, 입도, 밀도/흐름성	연합시간 Impeller 속도 정립 체 크기	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음
서방출층 제제균일성	주성분의 입도, 밀도/흐름성	정립 체 크기	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음
서방출층 방출	주성분의 용해도	연합시간 Impeller 속도 정립 체 크기	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	타정속도 타정압
속방출층 함량	주성분의 함량, 입도, 밀도/흐름성	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음
속방출층 제제균일성	주성분의 밀도/흐름성	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음
속방출층 용출	주성분의 결정형, 입도, 용해도	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	급기유량 제품온도 결합액 투입량	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	타정속도 타정압
유연물질	-	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음

완제의약품의 핵심품질특성	물질특성	단위공정 1: 서방출층 과립화 공정	단위공정 2: 서방출층 활택 공정	단위공정 3: 속방출층 과립화 공정	단위공정 4: 속방출층 활택 공정	단위공정 5: 이층정제 타정 공정
잔류용매	–	건조온도 건조시간	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 핵심공정변수가 존재하지 않음

8.3 단위 공정에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 수립

K 복합 정제의 제조 공정은 서방출층의 과립, 건조, 정립 및 활택 공정과 속방출층의 과립, 활택 공정, 그리고 서방출층과 속방출층의 타정 공정으로 설계되었다. 따라서 생산규모의 확대에 따라 변경된 제조공정에 대한 영향을 확인하기 위해 각 단위 공정 별로 격차분석을 실시하였으며, 이를 통해 파악된 핵심품질특성에 대한 위험성을 저감하기 위한 기술이전 전략을 수립하여 시생산 규모의 생산규모 확대를 진행하고자 하였다. 또한 이 과정에서 K 복합 정제의 제조규모와 제조장비에 따른 위험성을 저감하기 위해 실험실 규모에서 확립한 제조장비의 설정값 및 운전범위를 근거로 시생산 규모에서 초기 설정값을 도출하였다. 이때 실험실 규모에서 도출된 공정변수들의 설정값을 그대로 사용하거나 규모확대(scale-up) 이론으로 공정변수와 품질변수들로 구성된 무차원의 매개변수를 실험실 규모의 조건을 통해 계산한 후 동일한 매개변수를 갖기 위한 시생산 규모에서의 공정변수의 값을 추정하였다. 이에 대한 상세 설정 근거는 이후 '9.3 시생산 규모의 제조공정 규모 확대 및 최적화'항에서 따로 서술하였다.

8.3.1 서방출층 과립화 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

실험실 규모에서는 서방출층 과립의 제조가 고전단 혼합기를 이용하여 서방출층 과립을 제조하고 트레이 오븐으로 건조하여 오실레이터로 정립하는 순으로 진행되었으며 시생산 규모에서는 제조 원리와 작동원리가 동일한 설비를 적용하여 제조 규모만 확대되었다. 따라서 제조 규모의 확대에 따른 위험성은 낮으나 실험실 규모의 경우 정립 공정의 조건에 따른 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향의 확인이 이루어지지 않았다. 정립 공정에서 사용하는 정립기 체의 크기와 정립 속도에 따라 과립화 공정의 생성물인 과립물의 입도와 겉보기밀도, 흐름성의 특성이 영향을 받을 수 있으며, 이에 따라 완제의약품의 함량, 제제균일성 및 방출률에 대한 잠재적인 위험수준의 평가가 필요하다. 따라서 이러한 내용을 바탕으로 혼합, 연합, 건조, 정립 공정의 생산 규모 확대에 따른 격차 분석을 수행하여 실험실 및 시생산 규모에서 사용하는 장비에 대한 공정변수를 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-11: 서방출층 과립화 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

혼합/연합 공정					
고전단 과립기 (실험실 규모)			고전단 과립기(시생산 규모)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
부피	1 L	→	부피	60 L	아니오	실험실 규모와 과립의 제조 원리 및 작동 원리가 동일한 고전단 혼합기를 이용하여 시생산 규모의 서방출층 과립을 제조하고자 한다. 이때 생산규모에 독립적인 공정변수들의 경우 실험실 규모에서 설정된 값으로 운전이 가능하며, 또한 impeller 속도는 tip speed로부터 이론적인 변환이 가능하다. 하지만 실험실 및 시생산 규모의 생산 규모와 장비 제조사의 차이에 따른 기하학적 유사성을 만족하지 못하므로 생산 규모 확대 과정에서 공정변수들에 대한 검증과 핵심품질특성에 대한 영향 확인이 필요하다.
장입율	50 %		장입율	50 %	예	
Impeller 속도	600 rpm (600~800 rpm)		Impeller 속도	110 rpm (110~140 rpm)	아니오	
Chopper 속도	2,000 rpm (1500~2000 rpm)		Chopper 속도	2,000 rpm (1500~2000 rpm)	아니오	
혼합시간	2 분 (2~5 분)		혼합시간	2 분 (2~5 분)	예	
결합액의 투입속도	한 번에 투입		결합액의 투입속도	한 번에 투입	예	

건조 공정					
트레이 오븐 (실험실 규모)			사판건조기(시생산 규모)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
건조온도	50 ℃ (45~50 ℃)	→	건조온도	50 ℃ (45~50 ℃)	예	실험실 규모와 시생산 규모에서 사용한 제조공정의 제조 원리 및 작동 원리가 동일하고 제조공정의 운전변수들이 생산규모에 독립적이므로 실험실 규모에서 설정된 값으로 운전이 가능하다. 또한 건조 공정에서 반제품의 핵심품질특성으로 관리하여야 할 건조감량의 공정중시험이 가능하므로 이를 통해 시생산 규모에서의 검증을 실시한다.
건조시간	90 분 (90~180 분)		건조시간	90~180 분	아니오	

정립 공정					
오실레이터 (실험실 규모)			오실레이터 (시생산 규모)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
체의 크기	20 mesh	→	체의 크기	20 mesh (18~24 mesh)	예	실험실 규모와 시생산 규모에서 사용한 제조공정의 제조 원리 및 작동 원리가 동일하고 제조공정의 운전변수들이 생산규모에 독립적이므로 실험실 규모에서 설정된 값으로 운전이 가능하다. 하지만 생산규모의 확대로 인해 고전단 혼합기를 통해 제조된 과립물의 특성에 대한 변동이 발생할 수 있으므로 정립 공정에 대한 완건성을 확보하기 위해서는 정립기 체의 크기에 따른 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향 평가가 필요하다. 또한 정립을 통해 제조한 과립물의 입도와 겉보기밀도, 흐름성이 이후 단계인 활택과 타정 공정에서 완제의약품의 함량과 제제균일성, 방출 등에 영향을 미칠 가능성이 크므로 정립 조건의 최적화를 통한 반제품 핵심품질특성의 영향 확인이 필요하다.

표 8-12: 서방출층 과립화 공정의 생산 규모의 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모 확대에 따른 공정변수 환산이 필요하다.	생산규모 확대 이론을 적용하여 시생산 규모에서의 운전변수를 도출하고 반제품 및 완제의약품의 핵심품질변수에 대한 영향을 확인한다.
제조 규모의 변경에 따른 과립물의 특성이 달라질 수 있으므로 과립화 공정의 완건성을 확보하기 위한 정립 조건의 확인이 필요하다.	정립 공정을 포함한 과립화 공정의 시생산 규모에서의 추가적인 연구를 진행하고 이에 대한 영향을 확인하여 완건한 공정을 확보한다. 또한 이를 통해 완제의약품의 핵심품질특성을 만족할 수 있는 완건한 제조공정의 설계공간과 운전공간을 설정하고 최적화한다.
과립물의 핵심품질특성인 함량 및 함량균일성에 대한 지속적인 공정 중 관리가 필요하다.	공정분석기술을 적용하여 제조 중 함량 및 함량균일성의 모니터링이 가능한 시스템을 검토한다.

8.3.2 서방출층 활택 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

활택 공정의 생산 규모의 확대에 따른 격차 분석을 수행하기 위해서 실험실 규모 및 시생산 규모에서 사용하는 장비에 대한 공정변수를 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-13: 서방출층 활택 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

활택 공정						
더블콘혼합기 (실험실 규모)			더블콘 혼합기(시생산 규모)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
부피	1 L		부피	55 L	아니오	실험실 규모와 제조 원리 및 작동 원리가 동일한 더블콘 혼합기를 이용하여 시생산 규모의 서방출층 혼합물을 제조하고자 한다. 따라서 규모확대 이론으로 공정변수의 환산이 가능하여 시생산 규모에서 이를 검증한다. 서방출제제의 특성상 활택으로 인해 방출특성이 변동될 가능성은 없으며 실험실 규모에서 혼합속도 및 혼합시간에 따른 핵심품질특성의 유의미한 영향은 없었으므로 생산규모 확대에 따른 위험성은 낮다.
장입율	50 %	→	장입율	50 %	예	
혼합속도	15 rpm (10~20 rpm)		혼합속도	8 rpm (5~8 rpm)	아니오	
혼합시간	5 분 (3~7 분)		혼합시간	5 분 (5~10 분)	아니오	

표 8-14: 서방출층 활택 공정의 생산 규모의 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모 확대에 따른 공정변수 환산이 필요하다.	생산규모 확대 이론을 적용하여 시생산 규모에서의 운전변수를 도출하고 반제품 및 완제의약품의 핵심품질변수에 대한 영향을 확인한다.

8.3.3 속방출층 과립화 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

속방출층 과립화 공정의 생산 규모의 확대에 따른 격차 분석을 수행하기 위해서 실험실 규모 및 시생산 규모에서 사용하는 장비에 대한 공정변수를 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-15: 속방출층 과립화 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

과립 공정						
유동층 과립기 (실험실 규모)			유동층 과립기(시생산 규모)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
부피	2 L	→	부피	16 L	아니오	실험실 규모와 과립의 제조 원리 및 작동 원리가 동일한 유동층 과립기를 이용하여 시생산 규모의 속방출층 과립을 제조하고자 한다. 이때 생산규모에 독립적인 공정변수들의 경우 실험실 규모에서 설정된 값으로 운전이 가능하며, 또한 주요공정변수들의 일부는 실험실 규모 최적화 연구의 결과로부터 이론적인 변환이 가능하다. 하지만 실험실 및 시생산 규모의 생산 장비가 기하학적 유사성을 만족하지 못하고 실험실 규모의 최적화 연구 결과에서 과립물의 입도분포에 대한 위험수준이 높은 것으로 나타났으므로 이에 대한 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향의 실험적 검증이 필요하다.
제품온도	33 °C (29~33 °C)		제품온도	33 °C (29~33 °C)	예	
급기유량	0.58 m^3/min (0.58~0.63)		급기유량	120 m^3/hr (120~130)	아니오	
결합액 투입속도	4.5 g/min		결합액 투입속도	15 g/min	아니오	
Atom. 압력	0.7 bar (0.5~1.0 bar)		Atom. 압력	0.5 bar (0.5~1.0 bar)	아니오	
plate 지름	160 mm		plate 지름	300 mm	아니오	
노즐크기	1.8 mm		노즐크기	1.2 mm	아니오	
노즐갯수	1		노즐갯수	2	아니오	

표 8-16: 속방출층 과립화 공정의 생산 규모의 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
실험실 규모에서 설정된 주요공정변수의 이론적변환이 가능하나 실험실 규모와 시생산 규모의 제조장비 간 기하학적 유사성이 만족되지 못하므로 이에 따른 차이로 과립의 특성이 달라질 수 있다.	시생산 규모의 예비실험을 통해 시생산 규모에서의 주요공정변수 설정 근거를 마련하고자 한다. 이후 시생산 규모에서의 운전영역에 대한 검증을 실시하고 완건한 속방출층 과립화 공정을 확보한다.
실험실 규모에서 설정된 설계공간 내에서 과립물의 입도분포에 대한 위험수준이 높으므로 이에 따른 과립화 공정의 완건성의 확보가 필요하다.	과립물의 입도에 따른 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향을 실험적으로 평가하고 확인한다.
과립물의 핵심품질특성인 건조감량에 대한 지속적인 공정 중 관리가 필요하다.	공정분석기술을 적용하여 제조과정에서 건조감량의 모니터링이 가능한 시스템을 검토한다.

8.3.4 속방출층 활택 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

속방출층 활택 공정의 생산 규모의 확대에 따른 격차 분석을 수행하기 위해서 실험실 규모 및 시생산 규모에서 사용하는 장비에 대한 공정변수를 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-17: 속방출층 활택 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

활택 공정						
Bin 혼합기 (실험실 규모)			더블콘 혼합기(시생산 규모)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
부피	5 L		부피	40 L	아니오	실험실 규모와 제조 원리 및 작동 원리가 유사한 더블콘 혼합기를 이용하여 시생산 규모의 속방출층 혼합물을 제조하고자 한다. 이때 규모확대 이론으로 공정변수의 환산은 가능하나 실험실 규모와 시생산 규모 제조설비의 기하학적 차이가 존재하므로 이에 대한 고려가 필요하다. 하지만 실험실 규모의 최적화 연구에서 혼합속도 및 혼합시간에 따른 핵심품질특성의 유의미한 영향은 없었으므로 시생산 규모에서 설계공간의 검증에 따른 규모확대의 위험성은 낮다.
장입율	50 %	→	장입율	50 % (40~ 60 %)	예	
혼합속도	15 rpm (10~20 rpm)		혼합속도	9 rpm (6~12 rpm)	아니오	
혼합시간	5 분 (3~7 분)		혼합시간	5 분 (5~10 분)	아니오	

표 8-18: 속방출층 활택 공정의 생산 규모의 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모 확대에 따른 공정변수 환산이 필요하다.	생산규모 확대 이론을 적용하여 시생산 규모에서의 운전변수를 도출하고 반제품 및 완제의약품의 핵심품질변수에 대한 영향을 확인한다.

8.3.5 이층정제 타정 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

이층정제 타정 공정의 생산 규모의 확대에 따른 격차 분석을 수행하기 위해서 실험실 규모 및 시생산 규모에서 사용하는 장비에 대한 공정변수를 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-19: 이층정제 타정 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

타정 공정						
로터리 타정기 (실험실 규모)			로터리 타정기(시생산 규모)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
펀치 station	14		펀치 station	39	아니오	실험실 규모와 시생산 규모의 타정기의 타정 방식이 동일하나 장비 제조사와 생산규모의 차이가 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 특히 생산규모에 독립적인 공정변수인 타정압은 실험실 규모에서 도출된 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용이 가능하나, turret 속도의 경우에는 생산효율과 dwell time에 영향을 미치므로 이에 따른 시생산 규모에서의 최적화가 필요하다. 또한 실험실 규모에서 feeder 속도는 완제의약품의 품질특성에 유의적인 영향을 주지는 않았으나 시생산 규모에서의 turret 속도의 변동에 따라 운전범위를 재설정할 필요가 있으며 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 실험적으로 검증하여야 한다.
Turret 속도	8 rpm (8~12 rpm)		Turret 속도	15 rpm (15~30 rpm)	아니오	
Feeder 속도(1st)	25 rpm (20~25 rpm)		Feeder 속도(1st)	30 rpm (15~60 rpm)	아니오	
Feeder 속도(2nd)	40 rpm (35~45 rpm)	→	Feeder 속도(2nd)	30 rpm (15~60 rpm)	아니오	
타정압 (1st)	4 kN (3~5 kN)		타정압 (1st)	4 kN (3~5 kN)	예	
타정압 (2nd)	18 kN (13~18 kN)		타정압 (2nd)	18 kN (13~18 kN)	예	
Feeder 타입	Forced feeder		Feeder 타입	Forced feeder	–	

표 8-20: 이층정제 타정 공정의 생산 규모의 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모 확대에 따른 공정변수 환산이 필요하다.	생산규모 확대 이론을 적용하여 시생산 규모에서의 운전변수를 도출하고 반제품 및 완제의약품의 핵심품질변수에 대한 영향을 확인한다.

9 시생산 규모에서의 제조공정 최적화 연구

시생산 규모로 제조규모가 확대됨에 따라 실험실 규모에서 확보한 자료를 바탕으로 시생산 규모에 대한 제조공정 최적화 연구를 진행하였다. 이때 실험실 규모와 시생산 규모의 제조단위(Batch)의 크기는 각각 아래와 같았다.

- 실험실 규모: 약 300~4,500정
- 시생산 규모: 약 20,000정

또한 시생산 규모의 K 복합이층정제 제조를 위해 각 공정에서 사용한 장비와 상세 제조방법을 아래 그림과 표에 제시하였다.

그림 9-1: 실험실 규모에서 시생산 규모로의 제조규모 확대

표 9-1: K 복합이층정제의 시생산 규모에서의 제조방법

공정번호	공정명칭	원료·시약·용매 등	비고
1	원료칭량	주성분 DS-TC1 부형제 미결정셀룰로오스 결합제 히드록시프로필셀룰로오스 서방화제 히프로멜로오스 서방화제 카보머, 호모폴리머 타입A 결합용제 에탄올(95%) 유동화제 콜로이드성 이산화규소 활택제 스테아르산마그네슘 주성분 DS-TC2 부형제 유당수화물 부형제 전호화전분 결합제 포비돈 K30 붕해제 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 결합용제 정제수 활택제 푸마르산스테아릴나트륨	-
2	서방출층 혼합	주성분 DS-TC1 부형제 미결정셀룰로오스 서방화제 히프로멜로오스 서방화제 카보머, 호모폴리머 타입A	-
3	서방출층 결합액 조제	결합용제 에탄올(95%) 결합제 히드록시프로필셀룰로오스	2시간 이상 교반
4	서방출층 연합	공정 2의 혼합물 공정 3의 결합액	-
5	서방출층 건조	공정 4의 과립물	건조감량 3% 이하
6	서방출층 정립	공정 5의 건조물	16/20/24 mesh
7	서방출층 활택	공정 6의 정립물 유동화제 콜로이드성 이산화규소 활택제 스테아르산마그네슘	사과 후, 활택 (40 mesh)
8	속방출층 결합액 조제	결합용제 정제수 결합제 포비돈 K30	2시간 이상 교반
9	속방출층 과립화	주성분 DS-TC2 부형제 유당수화물 부형제 전호화전분 붕해제 카르복시메틸셀룰로오스칼슘	건조감량 4% 이하
10	속방출층 활택	공정 9의 과립물 활택제 푸마르산스테아릴나트륨	사과 후, 활택 (40 mesh)
11	타정	공정 7의 혼합물 공정 10의 혼합물	목표중량: 700.0 mg

9.1 시생산 규모에서의 사전 예비 실험

시생산 규모에서의 제조공정에 대한 최적화 연구를 수행하기 이전에 생산 규모가 확대됨에 따라 변환된 핵심공정변수들에 의한 완제의약품의 핵심품질특성의 영향을 미리 파악하고 공정변수의 초기 설정값을 확인하기 위하여 사전 연구를 수행하였다. 사전 연구에서는 기존 실험실 규모에서의 연구 결과와 실험실 및 시생산 규모의 각 단위공정에 대한 격차분석 결과, 시생산 규모 장비의 사전 경험과 지식, 표준공정을 참고하여 범위를 설정하였으며 이는 다음의 표에 나타내었다.

표 9-2: 사전 예비실험을 위해 설정한 공정 조건

공정변수		설정조건	
		Run 1	Run 2
서방출층 혼합	Impeller 속도	125 rpm	125 rpm
	혼합시간	2 분	2 분
서방출층 연합/제립	Impeller 속도	125 rpm	125 rpm
	Chopper 속도	2000 rpm	2000 rpm
	연합시간	**2 분**	**5 분**
서방출층 건조	건조온도	50 °C	50 °C
	건조시간	180 분	180 분
서방출층 정립	정립체 크기	20 mesh	20 mesh
서방출층 활택	혼합속도	8 rpm	8 rpm
	혼합시간	5 분	5 분
속방출층 과립	급기유량	120 m^3/hr	120 m^3/hr
	제품온도	33 °C	33 °C
	결합액이송량	15 g/min	15 g/min
	Atomization 압력	**0.7 bar**	**0.5 bar**
속방출층 활택	혼합속도	9 rpm	9 rpm
	혼합시간	5 분	5 분
이층정제 타정	2차 타정압	**11 kN**	**15 kN**

사전 예비실험 연구를 수행하기 위해 설정된 공정조건에서 K 복합 정제의 제조를진행하고 반제품과 완제의약품의 품질특성을 측정하였으며, 시생산 규모에서의 위험성 평가를 통해 위험수준이 낮다고 판단되는 핵심품질특성들에 대해서는 평가를 생략하였다. 제조한 반제품과 완제품의 품질특성에 대한 측정 결과, Run 1과 Run 2 조건에서 일부 품질특성들에 대해 기준을 만족하지 않음을 확인하였다. 서방출층 과립물의 경우 Run 1과 Run 2 조건 모두에서 과립물의 입도에 대한 기준을 만족하지 못하였으며, 속방출층 과립물에 대해서는 Run 1 조건에서 과립물의 입도(d50) 기준과 흐름성 기준을 만족하지 못하였다.

완제의약품의 핵심품질특성의 경우에는 Run 1 조건에서는 서방출층의 방출률이 2시간, 8시간에서 기준인 10~30 %, 40~60 % 이내를 모두 만족하지 못하였지만 Run 2 조건에서는 완제의약품의 핵심품질특성들이 실험실 규모에서의 연구를 통해 설정된 기준을 만족하였다. 이를 통해 기존의 실험실 규모에서 적용한 과립물의 입도 분포와 같은 반제품의 품질특성이 제조규모가 확대되는 과정에서 변경되었다고 판단되므로 이로 인한 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향의 평가가 필요하다. 특히 Run 1과 Run 2 조건에서 서방출층의 입도가 모두 기준 이상이었음에도 불구하고 타정공정의 조건 변화에 따라 Run 2 조건에서 서방출층의 방출기준이 만족하였음을 확인하였으므로 위험성에 대한 추가적인 평가가 필요하다. 하지만 속방출층의 경우에는 과립물의 입도와 흐름성 변동에 관계없이 완제의약품의 용출과 제제균일성은 기준인 75% 이상과 판정치 15% 이내를 모두 만족하였음을 확인하였다.

표 9-3: 사전 연구를 통해 제조한 반제품 및 완제의약품의 품질특성 평가 결과

품질특성		Run 1	Run 2	기준
서방출층 과립물 (정립전)	겉보기밀도	0.32 g/mL	0.38 g/mL	0.28 g/mL 이상
	흐름성 (Hausner ratio)	1.29	1.24	1.34 이하
	입도 (20 mesh 잔류량)	**52.3 %**	**44.9 %**	15 % 이하
	건조감량	2.18 %	2.81 %	3 % 이하
서방출층 과립물 (정립후)	겉보기밀도	0.32 g/mL	0.35 g/mL	0.28 g/mL 이상
	흐름성(Hausner ratio)	1.31	1.30	1.34 이하
	함량	97.8 %	98.7 %	95.0 ~ 105.0 % 이내
	함량균일성	3.6 %	0.5 %	RSD 5% 이내
속방출층 과립물	겉보기밀도	0.53 g/mL	0.55 g/mL	0.33 g/mL 이상
	흐름성(Carr's index)	**25**	19	20 % 이하
	입도(d50)	**78.5 μm**	97.0 μm	90 ~ 110 μm
	함량	98.3 %	97.9 %	95.0 ~ 105.0 % 이내

이층정제	함량	DS-TC1: 95.8 % DS-TC2: 104.1 %	DS-TC1: 99.5 % DS-TC2: 100.3 %	95.0 ~ 105.0 % 이내
	제제균일성	DS-TC1: 7.5 % DS-TC2: 0.9 %	DS-TC1: 3.1 % DS-TC2: 0.7 %	판정치 15 % 이내
	용출	90.5 %	85.8 %	75 % 이상
	방출 (2시간)	30.2 %	23.9 %	10 ~ 30 %
	방출 (8시간)	65.0 %	56.6 %	40 ~ 60 %
	방출 (20시간)	99.6 %	90.4 %	80 % 이상
	경도	194 N	258 N	100 N 이상

9.2 시생산 규모에서의 핵심인자 도출을 위한 위험성 평가 및 이에 따른 위험성 저감 연구

실험실 규모의 연구결과 및 시생산 규모에서의 사전 예비실험 결과, 시생산 규모에서 실시한 반제품의 핵심품질특성에 대한 품질기능전개 위험성 평가와 각 단위공정에 대한 핵심공정변수 도출 결과들을 토대로 하여 시생산 규모의 제조공정에서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 핵심인자들을 도출하고자 고장모드 및 영향분석을 실시하였다. 이때 각 위험요인에 대한 위험수준의 설정근거는 실험실 규모의 연구에서 도출한 결과와 사전 경험 및 지식을 바탕으로 작성하였으며 이를 통해 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 핵심품질특성과 제조공정의 핵심공정변수들 간의 상관성 및 인과관계를 계층적으로 파악하고자 하였다. 이 과정에서 고장모드 및 영향분석을 통해 위험수준이 높다고 판단되는 영향인자들에 대해서는 이후 시생산 규모에서의 추가적인 실험을 통해 이들의 영향과 핵심품질특성에 대한 위험수준을 확인하고자 한다.

9.2.1 생산 규모의 핵심인자 도출을 위한 고장모드 및 영향분석

시생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 대해 고장모드 및 영향분석을 실시하여 각 핵심품질특성들에 대해 영향을 미칠 수 있는 반제품의 핵심품질특성 및 연관성을 가지는 핵심공정변수들을 정리한 결과는 아래와 같다. 이를 요약하여 위험수준이 '중간' 이상인 위험인자들을 선별하여 어골도(fishbone diagram)의 형태로 아래 그림과 같이 제시하였다.

표 9-4: 시생산 규모의 핵심인자 도출을 위한 각 인자별 위험수준 및 설정근거

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
DS-TC1 함량	서방출층 과립물/혼합물의 함량	-	3	1	4	12	낮음	실험실 규모에서 DS-TC1 서방출층 과립물 및 혼합물의 함량에 대한 최적화가 진행되었고, 시생산 규모의 사전 예비실험에서 DS-TC1의 반제품 및 완제품의 함량에 대한 위험성이 발견되지 않았다.
	서방출층 과립물/혼합물의 흐름성	Impeller 속도	2	2	2	8	낮음	실험실 규모에서 impeller 속도가 과립물 또는 혼합물의 흐름성에 영향을 주는 핵심공정변수임이 확인되었으며 흐름성의 변동은 타정 시 함량의 변동을 야기할 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 DS-TC1 과립물의 흐름성과 완제의약품의 함량 간의 직접적인 상관성이 관찰되지 않았고 시생산 규모의 사전 예비실험에서도 함량에 대한 문제는 발견되

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
								지 않았으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
		정립체 크기	2	2	3	12	낮음	정립 공정에서 사용하는 체의 크기에 따라 과립물의 입도와 흐름성이 변동된다. 하지만 실험실 규모에서 과립물의 흐름성에 대한 품질특성 관리기준이 설정되었고 설계공간의 운전영역 범위 내에서 완제의약품의 함량에 대한 위험성이 저감되었음을 시생산 규모의 사전 예비실험을 통해 확인하였다.
	나정의 평균 중량	–	2	3	1	6	낮음	나정의 평균중량에 따라 최종 완제의약품의 함량이 변동될 수 있으며 이층정제 타정 공정에서 하층에 충진되는 DS-TC1 서방출층 혼합물의 중량변화는 완제의약품 속방출층 함량에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 제조과정에서 공정검사를 통해 이에 대한 관리가 이루어지며, 실험실 규모의 최적화 연구와 시생산 규모의 사전 예비실험을 통해 이에 대한 위험성이 낮음을 확인하였다.
DS-TC2 함량	속방출층 과립물/혼합물의 함량	제품온도	2	1	2	4	낮음	실험실 규모의 최적화 연구를 통해 속방출층 과립화 공정의 핵심공정변수의 운전영역이 설정되었고 이들에 의한 완제의약품의 함량에 대한 위험성이 낮음이 확인되었다. 시생산 규모의 사전 예비실험 결과, 과립물 및 혼합물의 함량은 모두 기준 이내였으며 따라서 과립물의 함량이 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
		급기유량	3	2	3	18	낮음	
	속방출층 과립물/혼합물의 흐름성	제품온도	2	2	2	8	낮음	속방출층 과립공정의 핵심운전변수인 제품온도, 급기유량, 결합액 투입량에 따라 제조된 과립물의 입도분포가 변화할 수 있으며 흐름성에도 영향을 미친다. 과립물의 흐름성은 타정 시 충전량과 이에 따른 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과립화 공정에 대한 최적화가 진행되었고 시생산 규모의 사전 예비실험에서도 완제의약품의 DS-TC2 함량 또한
		급기유량	1	2	2	4	낮음	

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
		결합액이송량	3	2	2	12	낮음	기준을 만족하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	나정의 평균중량	–	2	1	2	4	낮음	나정의 평균중량에 따라 최종 완제의약품의 함량이 영향을 받을 수 있으나 실험실 규모에서 타정 공정에 대한 최적화가 진행되었고 공정중검사를 통해 쉽게 관리가 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.
DS-TC1 제제균일성	서방출층 과립물/혼합물의 함량균일성	–	3	1	3	9	낮음	과립물/혼합물의 함량균일성은 최종 완제의약품의 제제균일성에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 완제의약품의 제제균일성에 대한 위험이 저감되었고, 시생산 규모의 사전 예비실험에서도 제제균일성이 기준을 만족함을 확인하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	서방출층 과립물/혼합물의 흐름성	Impeller 속도	3	2	3	18	낮음	Impeller 속도에 따라 과립화 공정에서 제조된 과립물의 입도와 겉보기밀도, 흐름성이 변화하여 타정 시 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 과립물 제조 이후 정립 공정을 통해 과립물의 흐름성이 최종적으로 결정이 되며 실험실 규모와 시생산 규모 사전 예비실험에서 과립물의 흐름성은 기준을 모두 만족하였다.
		정립체 크기	3	3	3	27	중간	정립 공정에서 사용하는 체의 크기에 따라 과립물과 혼합물의 입도, 겉보기밀도 및 흐름성이 최종적으로 영향을 받으며 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 실험실 규모에서 서방출층 과립화 공정에 대한 최적화 연구가 진행되었으며 과립물의 흐름성에 대한 관리기준이 설정되었지만 정립 체의 크기에 따른 제제균일성의 영향이 검증되지 않았으므로 이에 대한 시생산 규모에서의 확인이 필요하다.
	나정의 질량편차	타정속도	2	2	2	8	낮음	이층정제의 타정 속도가 너무 빠르면 제조된 나정의 질량편차가 증가하여 최종 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있으나 실험실 규모에서 타정 속도에

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								대한 최적화가 진행되었으며 시생산 규모의 사전 예비실험에서 제제균일성은 모두 기준을 만족하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
		Feeder 속도	2	1	2	4	낮음	Feeder 속도가 너무 빠르거나 느리면 제조된 나정의 질량편차가 발생하여 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있으나 실험실 규모에서 1차 feeder의 속도에 대한 최적화가 진행되었고 2차 feeder의 속도에 의한 제제균일성의 영향은 낮음이 확인되었다. 시생산 규모에서는 생산규모 및 장비 제조원의 차이에 따른 feeder 속도의 범위 설정이 필요하나 공정중검사를 통해 질량편차의 관리가 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.
DS-TC2 제제균일성	속방출층 과립물/혼합물의 함량균일성	-	3	1	3	9	낮음	과립물 및 혼합물의 함량균일성은 제제균일성에 직접적인 영향을 미치나 실험실 규모와 시생산 규모의 사전 예비실험에서 이에 대한 위험성이 낮음을 확인하였다.
	속방출층 과립물/혼합물의 흐름성	제품온도	2	2	3	12	낮음	실험실 규모에서 과립물 및 혼합물의 흐름성은 속방출층 과립화 공정의 핵심공정변수들에 의해 영향을 받음을 확인하였으며, 타정공정에서 혼합물의 흐름성에 의해 완제의약품의 제제균일성이 변화할 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 속방출층 과립공정에 대한 최적화가 진행되었으며, 시생산 규모의 사전 예비실험 결과 과립물의 흐름성에 관계없이 완제품의 제제균일성이 기준을 만족함을 확인하였으므로 이에 대한 위험성이 낮다.
		급기유량	2	1	3	6	낮음	
		결합액이송량	3	2	3	18	낮음	
	나정의 질량편차	타정속도	2	2	2	8	낮음	타정 시 타정속도에 의해 나정의 질량편차가 발생할 수 있으나 실험실 규모의 최적화 및 시생산 규모의 사전예비실험 결과 이에 대한 위험성은 낮은 것으로 판단하였다.
DS-TC1 방출	서방출층 과립물의 입도	Impeller 속도	3	3	4	36	중간	실험실 규모의 서방출층 과립화 공정 최적화 결과, 과립물의 입도에 가장 큰 영향은 주는 공정변

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								수는 impeller 속도였다. 이때 과립물의 입도에 의해 약물이 방출되는 속도가 변화할 수 있으나, K 복합이층정제의 서방출층은 매트릭스 형태로 설계되었으므로 이로 인한 영향은 제한적이다. 하지만 사전 예비실험 결과, 서방출층 과립물의 입도가 제조규모가 확대되는 과정에서 변화하였으므로 이러한 변화가 완제의약품의 방출에 미치는 영향의 확인이 필요하다.
		연합시간	2	2	4	16	낮음	실험실 규모의 서방출층 과립화 공정 최적화 연구에서 연합시간이 과립물의 입도에 영향을 주는 인자임이 확인되었으나 설계공간의 영역 내에서는 그 영향이 제한적이다. 또한 시생산 규모의 사전 예비실험에서 연합시간에 따른 과립물의 입도 변화가 관찰되었으나 그 정도가 최종 완제의약품의 방출에 영향을 미칠 정도는 아니므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	나정의 경도	타정속도	2	1	4	8	낮음	실험실 규모의 타정 공정 최적화 연구에서 타정속도가 나정의 경도에 영향을 미침이 확인되었으나 타정압이 나정의 경도에 더 큰 영향을 주는 핵심공정변수였으며 타정속도의 운전영역의 범위 내에서 나정의 경도에 미치는 영향은 제한적이었다.
		타정압	3	4	4	48	높음	타정압에 따라 나정의 경도가 변화함을 실험실 규모의 타정 공정 최적화 연구 및 시생산 규모의 사전 예비실험에서 확인하였다. 또한 나정의 경도가 증가하면 입자 간 공극률의 감소와 수분 침투율 저하 등으로 인해 약물의 용출이 지연되어 완제의약품의 방출에 큰 영향을 미칠 수 있다. 시생산 규모의 사전 예비실험 결과, 타정압에 따른 서방출층의 방출속도 변화가 관찰되었으므로 시생산 규모에서 이에 대한 적절한 관리가 필요하다.

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
DS-TC2 용출	속방출층 과립물의 입도	급기유량	3	2	4	24	중간	속방출층 과립물의 입도는 과립화 공정의 핵심공정변수인 급기유량, 제품온도, 결합액 투입량의 영향을 받으며 이때 DS-TC2 약물의 용해도가 비교적 낮으므로 과립물의 입도가 속방출층 용출에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 시생산 규모의 사전 예비실험에서는 제조한 과립물의 일부가 입도 기준을 만족하지 못함였음에도 완제품의 용출은 기준에 적합함을 확인하였다. 또한 실험실 규모 속방출층 과립화 공정의 설계공간 및 운전영역을 도출하는 과정에서 Monte-carlo simulation을 통해 속방출층 과립물의 입도에 대한 실패확률이 존재함을 입증하였다. 따라서 시생산 규모에서 과립물의 입도에 대한 기준과 이에 따른 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향의 검토가 필요하다.
		제품온도	3	2	4	24	중간	
		결합액투입량	3	3	4	36	중간	
	나정의 경도	타정속도	2	1	4	6	낮음	실험실 규모의 타정 공정 최적화 연구에서 타정속도가 나정의 경도에 영향을 미침이 확인되었으나 타정압이 나정의 경도에 더 큰 영향을 주는 핵심공정변수였으며 타정속도의 운전영역의 범위 내에서 나정의 경도에 미치는 영향은 제한적이었다.
		타정압	3	3	3	27	중간	타정압에 따라 나정의 경도가 변화하며, 나정의 경도가 높을수록 속방출층의 약물 용출이 지연될 수 있다. 실험실 규모의 최적화 결과 및 시생산 규모의 사전 예비실험에서 이를 실험적으로 확인하였으며, 따라서 시생산 규모로 제조규모가 확대되는 과정에서 타정압 및 경도의 적절한 범위를 설정할 필요가 있으며 완제품의 용출에 대한 영향 검증 또한 진행되어야 한다.
잔류용매	서방출층 과립물의 건조감량	건조온도	2	1	2	4	낮음	서방출층 과립화 공정에서 결합용제로 에탄올을 사용하므로 건조감량이 적절한 수준으로 관리되어야 한다. 하지만 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 서방출층 과립물의 건조감량이 3% 이내로
		건조시간	2	2	2	8	낮음	

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								관리되면 완제의약품의 잔류용매에 대한 기준을 만족함을 확인하였으므로 시생산 규모에서 이에 대한 위험성은 낮다.

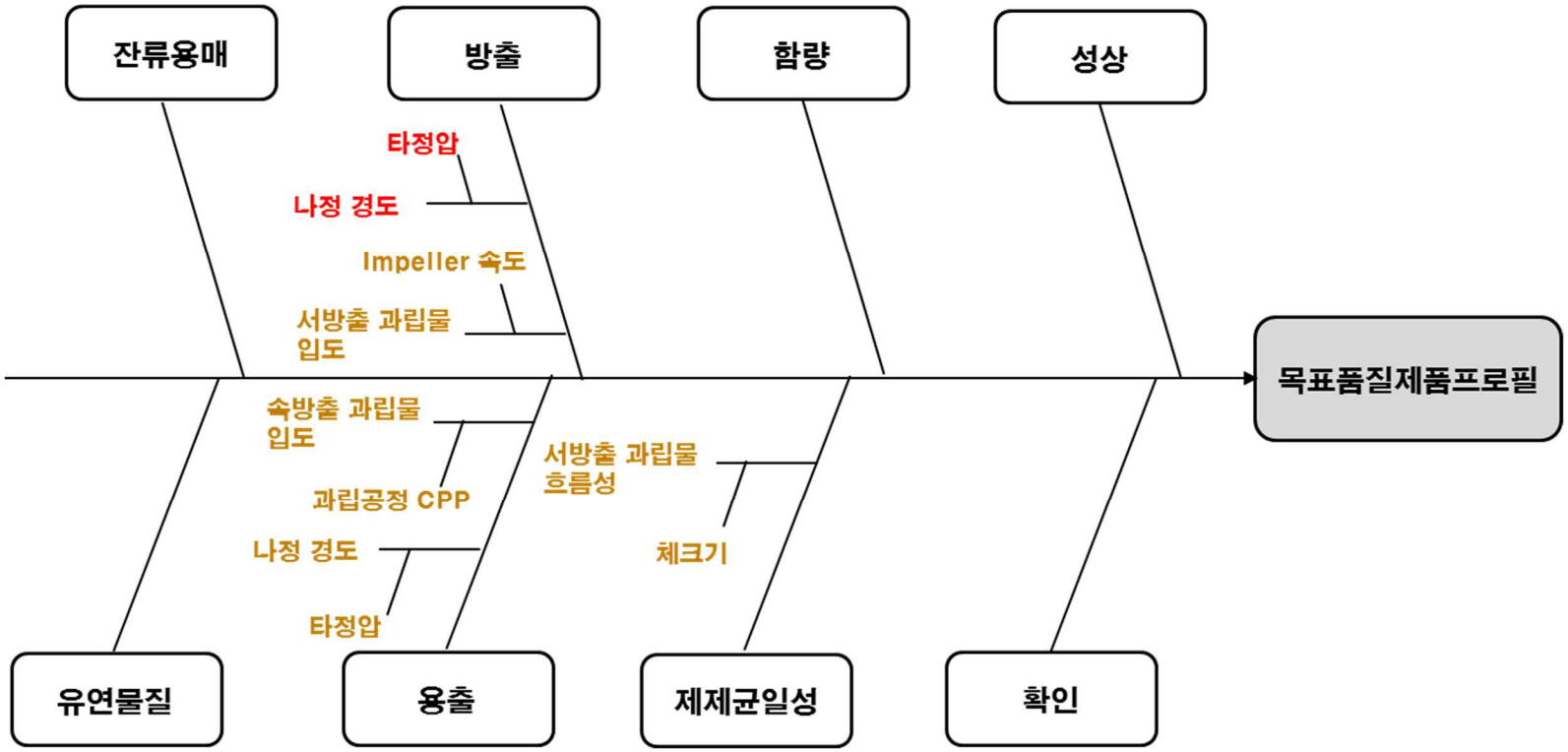


그림 9-2: 시생산 규모 K 복합 정제의 핵심공정변수, 반제품의 핵심품질특성 및 완제품의 핵심품질 간 상관관계 도식도

(붉은색: 위험수준 '높음', 노란색: 위험수준 '중간)

9.2.2 서방출층 과립물 흐름성의 영향 평가

서방출층 과립물의 제조는 약물과 부형제를 고전단 과립기에 투입하여 혼합하고, 결합액을 투입하여 연합/제립을 진행한 후, 사판건조기에서 건조된 과립물을 오실레이터로 정립하는 과정으로 이루어져 있다. 이때 고전단 과립기를 이용하여 습식과립법으로 제조한 과립물의 흐름성은 이후 이층정제 타정 단계에서 펀치 다이(die)로의 충전성과 충전량에 영향을 미칠 수 있으므로 최종 완제의약품의 함량과 제제균일성에 대한 위험성을 가질 수 있다. 일반적으로 고전단 과립기를 사용할 경우 유동층 설비를 이용하여 제조된 과립물에 비교하여 상대적으로 입자의 입도분포가 넓기 때문에 정립 단계를 통해 입도와 흐름성을 관리하여야 한다.

시생산 규모의 핵심인자 도출을 위해 수행한 고장모드 및 영향분석 결과 서방충층 과립물 및 혼합물의 흐름성은 완제의약품의 핵심품질특성 중 제제균일성에 영향을 미칠 수 있음을 확인하였으며 이때의 위험수준은 '중간'이었다. 시생산 규모의 사전 예비실험 결과, 서방출층 과립물의 흐름성은 실험실 규모에서 설정한 기준을 모두 만족하였지만 정립체의 크기에 따라 정립 이후 단계에서 최종 과립물의 흐름성의 특성이 영향을 받을 수 있으므로 이에 대한 고려가 필요하다. 하지만 실험실 규모에서는 정립체의 크기를 20 mesh 로 고정하여 실험을 진행하였기 때문에 시생산 규모에서 정립체의 크기에 따른 핵심품질특성의 영향을 살펴보기 위한 추가적인 실험이 필요하다고 판단하였다. 따라서 시생산 규모로 제조규모가 확대되는 과정에서 반제품 및 완제품의 품질특성에 대한 완건성을 확보하고자 서방출층 과립물 및 혼합물의 흐름성에 영향을 줄 수 있는 정립 체 크기에 대한 사전 평가를 실시하고 이에 따른 위험수준을 파악하고자 하였다. 서방출층 과립물 흐름성의 영향 평가를 위해 설계한 과립화 공정의 공정변수 조건은 아래 표와 같다.

표 9-5: 서방출층 과립물 흐름성의 영향 평가를 위한 공정 조건

공정변수		설정조건		
		Run 1	Run 2	Run 3
혼합	Impeller 속도	125 rpm		
	혼합시간	2 분		
연합/제립	Impeller 속도	125 rpm		
	Chopper 속도	2000 rpm		
	연합시간	4분		
건조	건조온도	50 ℃		
	건조시간	180 분		
정립	정립체 크기	0.7 mm (16 mesh)	0.85 mm (20 mesh)	1.0 mm (24 mesh)

표 9-6: 서방출층 과립물 흐름성 평가를 위한 반제품 및 완제품 품질특성 측정 결과

평가항목	설정조건		
	Run 1	Run 2	Run 3
과립물의 겉보기밀도 (g/mL)	0.332	0.331	0.317
과립물의 탭밀도 (g/mL)	0.432	0.429	0.434
과립물의 흐름성 (Hausner ratio)	1.30 (passable)	1.30 (passable)	1.37 (poor)
나정 질량편차 (RSD %)	0.4 %	0.6 %	0.3 %

정립 체의 크기에 따른 영향을 살펴보기 위해 도출된 실험 조건 표에 따라 제조한 과립물의 겉보기밀도, 탭밀도 및 흐름성을 측정하였다. 이때 과립물의 겉보기밀도는 0.317~0.332 g/mL 로 모두 기준인 0.28 g/mL 이상을 만족하였다. 과립물의 겉보기밀도와 탭밀도로부터 산출한 흐름성은 1.30~1.37 이었으며 정립 체의 크기가 20 mesh (0.85 mm)보다 작은 조건(24 mesh, 0.7 mm)에서는 기준인 1.34 이하를 만족하지 못하는 것으로 나타났다. 이후 서방출 과립물의 흐름성이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향을 살펴보고자 타정 공정을 진행하고 나정을 제조하여 질량편차를 측정한 결과, 모든 조건에서 RSD 3% 이하로 기준을 만족하는 것으로 나타났다. 하지만 체의 크기가 24 mesh 일 경우, 흐름성의 등급은 '나쁨'의 수준이었으며 이후 타정 공정을 진행하는 과정에서 타정속도에 따라 나정의 질량편차가 증가할 가능성이 있으므로 시생산 규모 타정 공정의 생산성과 효율성을 확보하기 위해서는 정립 체의 크기에 대한 최적화가 필요할 것으로 판단된다.

9.2.3 서방출층 과립물 입도의 영향 평가

시생산 규모의 사전 예비실험에서 서방출층 과립물의 건조 공정 이후 측정한 입도(20 mesh 체 잔류량, %)가 실험실 규모에서 설정한 15% 이하를 만족하지 못하는 것으로 나타났다. 고장모드 및 영향분석을 통한 위험성 평가 결과, 서방출층 과립물의 입도가 최종 완제의약품의 방출 특성에 영향을 미칠 수 있으므로 사전 위험성 저감연구를 통해 이를 실험적으로 평가하고자 하였다.

실험실 규모의 서방출층 과립화 공정 최적화 연구에서 서방출층 과립물의 정립 전 입도는 주로 impeller 속도에 의해 영향을 받는 것으로 나타났으며 연합시간에 따른 영향이 부분적으로 관찰되었다. 따라서 서방출층 연합 공정에서 impeller의 속도와 연합시간을 달리하여 아래 표와 같은 조건으로 실험을 설계하였으며, 과립물을 제조하고 활택 및 타정 공정을 추가로 진행하여 완제품을 제조한 후, 반제품 및 완제품의 핵심품질특성을 측정하였다. 이때 서방출층 과립화 공정의 조건 변화에도 불구하고 제조한 과립물의 입도는 기준인 15% 이하를 모든 조건에서 만족하지 못하였으므로 입도의 기준을 만족하는 과립물을 인위적으로 제조하여 이에 따른 완제의약품의 방출 특성을 살펴보고자 Run 4 조건에서는

연합 시 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스를 용매인 에탄올에 녹이지 않고 고전단 과립기에 바로 투입한 후 에탄올만 결합액으로 사용하여 과립물을 제조하였다.

표 9-7: 서방출층 과립물 입도 평가를 위한 서방출층 과립화 공정 조건

공정변수		설정조건			
		Run 1	Run 2	Run 3	Run 4
혼합	Impeller 속도	125 rpm	125 rpm	350 rpm	350 rpm
	혼합시간	2 분	2 분	2 분	2 분
연합/제립	Impeller 속도	125 rpm	125 rpm	350 rpm	350 rpm
	Chopper 속도	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm	2000 rpm
	연합시간	2 분	5 분	5 분	5 분
	결합액 조제	O	O	O	X
건조	건조온도	50 ℃	50 ℃	50 ℃	50 ℃
	건조시간	180 분	180 분	180 분	180 분
정립	정립체 크기	20 mesh	20 mesh	20 mesh	20 mesh
타정	타정압	11 kN	11 kN	11 kN	11 kN

실험조건에 따라 제조한 반제품 및 완제품의 핵심품질특성 측정 결과는 아래 표에 제시하였다. 이때 정립 전 과립물의 입도(20 mesh 체 잔류량)는 11.7~52.3 %로 실험실 규모의 최적화 연구에서 확인한 바와 동일하게 impeller 속도와 연합시간이 증가할수록 과립물의 입도는 감소하는 경향을 나타내었다. 하지만 결합액을 조제하지 않고 용매만 투입한 조건에서만 실험실 규모에서 설정한 과립물의 입도 기준인 15% 이하를 만족하였으며 이후 20 mesh 체를 사용하여 정립 공정을 진행한 후 측정한 최종 정립물의 입도 또한 정립 전 과립물의 입도와 유사한 경향을 나타냈다. 이는 실험실 규모에서 시생산 규모로 제조규모가 확대되는 과정에서 사용된 장비의 제조원과 구조 및 생산규모의 차이에서 기인하는 것으로 판단되며, 따라서 제조규모 확대에 따른 서방출층 과립물의 입도 변화가 완제품의 핵심품질특성에 어떤 영향을 미치는지 확인할 필요가 있을 것으로 판단된다. 이를 위해 과립물의 활택 및 타정 공정을 진행하고 제조한 완제품(이층정제 나정)의 서방출층 방출속도는 2시간 방출의 경우 26.1~30.2 %, 8시간 방출의 경우 63.8~63.6 %, 20시간 방출의 경우 91.9~99.6 %로서, 기준인 10~30 % (2시간), 40~60 % (8시간), 80 % 이상 (20시간)을 만족하지 못하는 실험점이 존재하였다. 이때 과립화 공정의 조건 별로 방출 속도를 비교한 결과는 아래 그림에 제시하였으며, 과립물의 입도 변화에 따른 방출 속도의 뚜렷한 영향 변화는 관찰되지 않았다.

표 9-8: 서방출층 과립물 입도 평가를 위한 반제품 및 완제품 품질특성 측정 결과

공정변수			설정조건			
			Run 1	Run 2	Run 3	Run 4
과립물 (정립 전)	겉보기밀도 (g/mL)		0.32	0.38	0.36	0.33
	흐름성 (Hausner ratio)		1.29	1.24	1.48	1.33
	입도(20 mesh 잔류량, %)		52.3	44.9	32.4	11.7
과립물 (정립 후)	겉보기밀도 (g/mL)		0.32	0.35	0.35	0.34
	흐름성(Hausner ratio)		1.31	1.30	1.36	1.28
	입도	d10 (μm)	31.0	25.6	34.3	23.1
		d50 (μm)	184.7	168.2	187.0	131.6
		d90 (μm)	871.0	835.7	581.5	678.3
나정	방출	2시간(%)	30.2	30.4	28.0	26.1
		8시간(%)	65.0	63.8	64.0	63.6
		20시간(%)	99.6	91.9	95.9	94.7
	경도 (N)		194	194	191	198

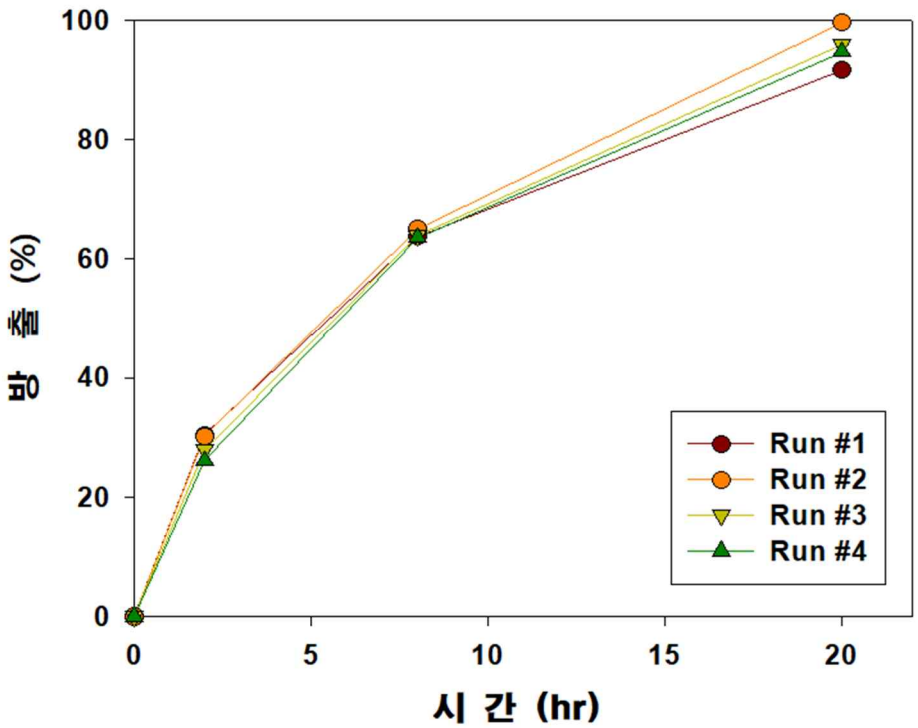


그림 9-3: 서방출층 과립화 공정 조건 변화에 따른 서방출층 방출 속도 비교

9.2.4 속방출층 과립물 입도의 영향 평가

속방출층 과립물 제조는 약물과 부형제를 유동층 설비에 투입하여 분체가 유동하는 조건에서 결합액을 미세 액적으로 분무하여 과립물을 형성하고 이후 건조를 진행하는 유동층 과립화 공정으로 이루어져 있다. 이때 과립화 공정의 핵심공정 변수인 급기유량, 제품온도, 결합액 투입량은 제조한 과립물의 입도에 영향을 미치며, 이러한 과립물의 입도 변화는 겉보기밀도, 흐름성 등의 반제품 품질특성과 완제품의 용출 특성에 변동을 야기할 수 있다. 시생산 규모의 고장모드 및 영향 분석을 통해 과립물의 입도가 최종 완제품의 용출에 대해 '중간' 수준의 위험성을 가짐을 확인하였으므로 속방출층 과립물의 입도의 용출에 대한 영향을 살펴보기 위해 위험성 저감 연구를 실시하고자 하였다.

이를 위해 먼저 속방출층 과립화 공정의 시생산 규모 운전 조건에 따른 과립물의 입도 변화에 대한 영향을 살펴보았다. 시생산 규모의 사전 예비실험에서 atomization 압력에 따른 과립물의 입도 크기(d50)의 변화가 관찰되었으므로 이때의 과립화 공정 설정조건과 이에 따른 입도의 특성을 정리하여 아래 표에 나타내었다. 일반적으로 atomization 압력은 결합액을 미세 액적으로 유동층 챔버 내로 분사하는 과정에서 액적의 크기에 영향을 미치며, atomization 압력이 늘어날수록 챔버 내로 분사되는 결합액의 액적 크기가 감소하여 과립물의 입자 크기가 작아진다. 실험실 규모의 과립화 공정 연구에서는 atomization 압력을 0.7 bar로 고정하였고 0.5~1.0 bar의 범위 내에서는 반제품의 핵심품질특성들에 영향성이 없음이 확인되었으나, 실험실 규모에서 시생산 규모로 생산규모가 확대되면서 장비의 규격으로 인해 시생산 규모에서는 결합액 분사 노즐(nozzle)의 크기가 1.8mm에서 1.2mm로 변경되었다. 따라서 노즐 크기의 감소로 인해 챔버로 분사되는 액적의 크기가 줄어들었으므로 atomization 압력을 0.5 bar로 낮춤으로써 기존 실험실 규모의 과립물과 동일한 입도를 가지는 과립물을 제조할 수 있었던 것으로 판단된다. 이때 서로 다른 조건에서 제조한 과립물에 대한 d50을 포함한 입자도분포의 전체 곡선을 비교한 결과는 아래 그림과 같다.

표 9-9: 속방출층 과립물의 입도 평가를 위한 공정 조건 및 과립물의 품질특성 결과

공정변수		설정조건	
		Run 1	Run 2
입력변수	급기유량	120 m^3/hr	120 m^3/hr
	제품온도	33 ℃	33 ℃
	결합액 투입량	15 g/min	15 g/min
	Atomization 압력	0.7 bar	0.5 bar
	Nozzle 크기	1.8 mm	1.2 mm
출력변수	입도(d50)	78.5 μm	97.0 μm
	흐름성(카르지수)	25	19

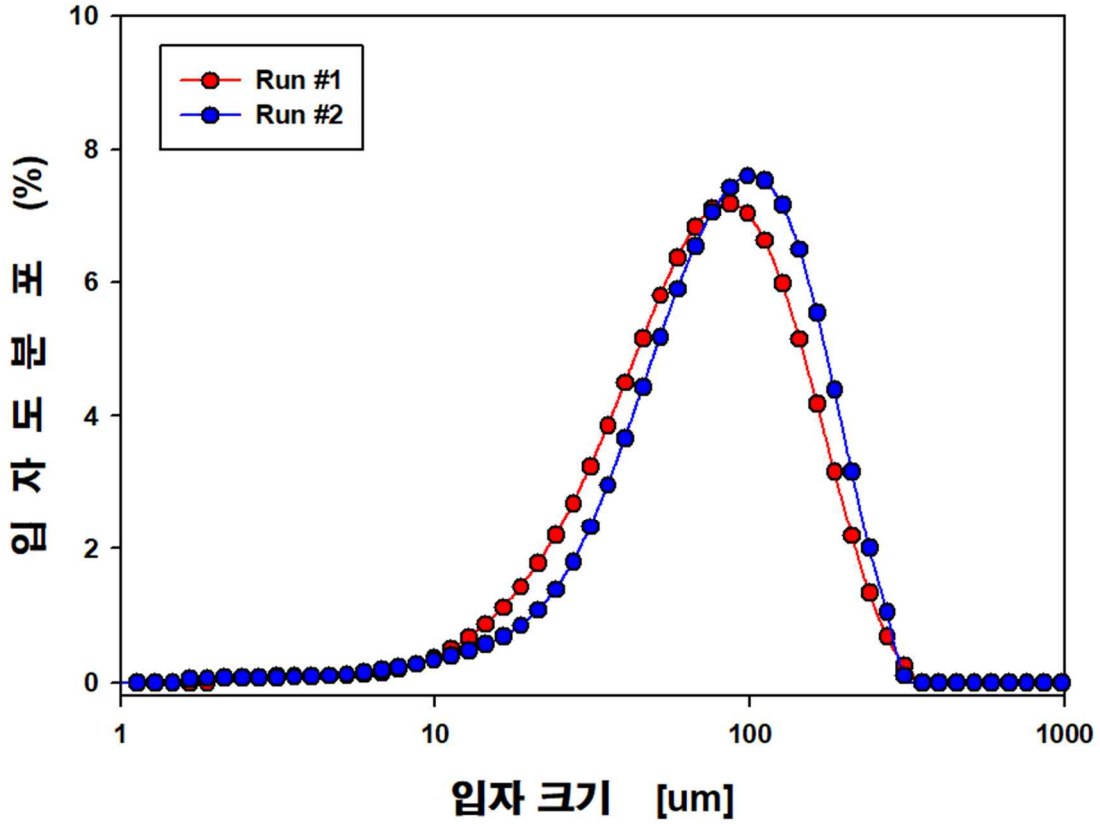


그림 9-4: 시생산 규모 속방출층 과립화 공정에서의 atomization 압력에 따른 과립물의 입자도분포 비교

또한 이에 추가로 Run 1 (atomization 압력 0.7 bar)과 Run 2 (atomization 압력 0.5 bar) 조건에서 결합액에 의한 연합이 끝난 직후와 건조가 종료된 이후의 샘플을 채취하여 과립물의 건조 전후의 입도(d50) 변화를 측정하고 이를 아래 그림에 제시하였다. 이때 Atomization 압력이 0.5 bar인 경우에는 건조 전과 후의 입도 변화가 크지 않았으나 (98→97 μm), 0.7 bar의 조건에서는 건조 과정에서 과립물의 입도 감소 (90→79 μm)가 관찰되었다. 따라서 atomization 압력이 높은 조건에서는 연합을 통해 제조된 과립물의 강도가 약하여 건조 과정에서 유동입자 간의 충돌로 인해 과립물의 깨짐과 미분화가 발생하는 것으로 판단되며, 이는 표 9-10에 나타난 바와 같이 과립물의 흐름성 저하를 야기할 수 있다. 이를 고려하여 추후 시생산 규모의 속방출층 과립화 공정의 최적화 연구에서는 atomization 압력을 0.5 bar로 고정하여 실험을 진행하고자 하였다.

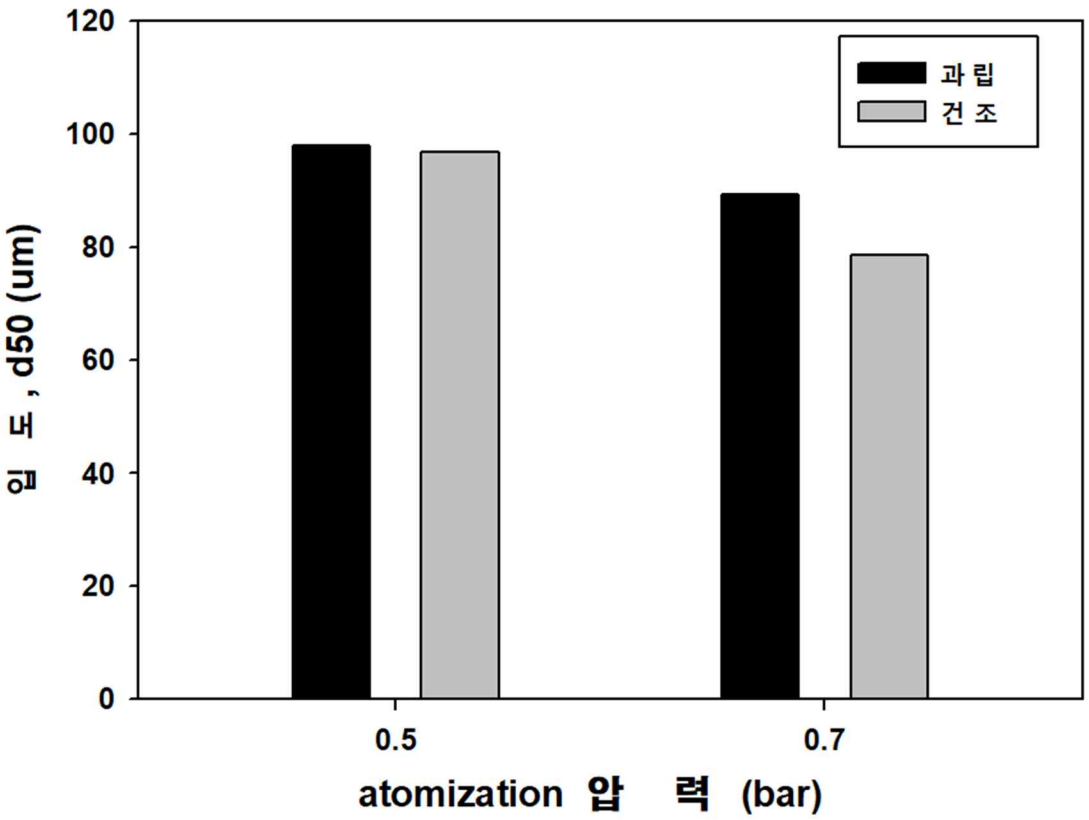


그림 9-5: 시생산 규모 속방출층 과립화 공정에서 atomization 압력에 따른 건조 전후 과립물 입도(d50)의 비교 결과

속방출층 과립물의 입도의 영향 평가를 위한 실험 결과, Run 2에서 제조한 과립물의 입도(d50)가 실험실 규모에서 사전에 설정한 기준을 만족하였으므로 이를 대상으로 하여 과립물의 입도가 완제품의 용출에 미치는 위험성을 파악하고자 추가 실험을 진행하였다. Run 2에서 제조한 과립물을 100, 120, 200, 230, 325 mesh의 크기를 가지는 서로 다른 체를 이용하여 분급을 실시하고 입도별로 분급된 과립물을 이용하여 활택을 거쳐 이층정제를 타정한 후 속방출층의 용출과 함량을 측정하였다. 그 결과는 아래 표와 같으며, 이를 다시 정리하여 아래 그림으로 제시하였다. 측정 결과, 과립물의 입자 크기에 따른 함량의 변동은 관찰되었으나, 완제품의 용출은 80~93%로 모두 기준인 45분에 75% 이상을 만족하였으며 과립물의 입자크기 변화에 따른 용출의 뚜렷한 변화는 나타나지 않았다.

표 9-10: 속방출층 과립물의 입도에 따른 완제품의 핵심품질특성 평가 결과

완제의약품 품질특성	100 mesh (>150 μm)	120 mesh (125~150 μm)	200 mesh (75~125 μm)	230 mesh (63~75 μm)	325 mesh (45~63 μm)
함량	101.0 %	87.8 %	100.3 %	104.1 %	109.9 %
용출	92 %	80 %	86 %	88 %	93 %

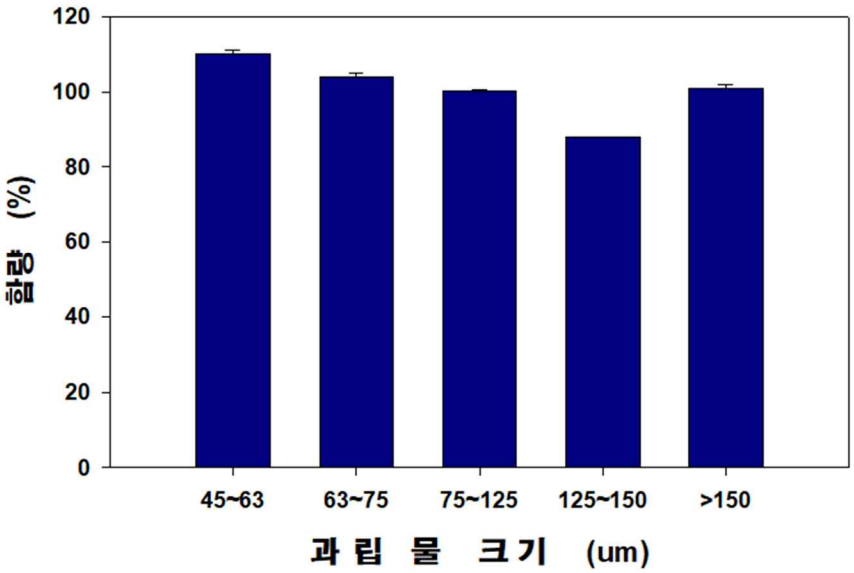


그림 9-6: 시생산 규모 속방출층 과립물의 입도에 따른 완제품의 함량 변화

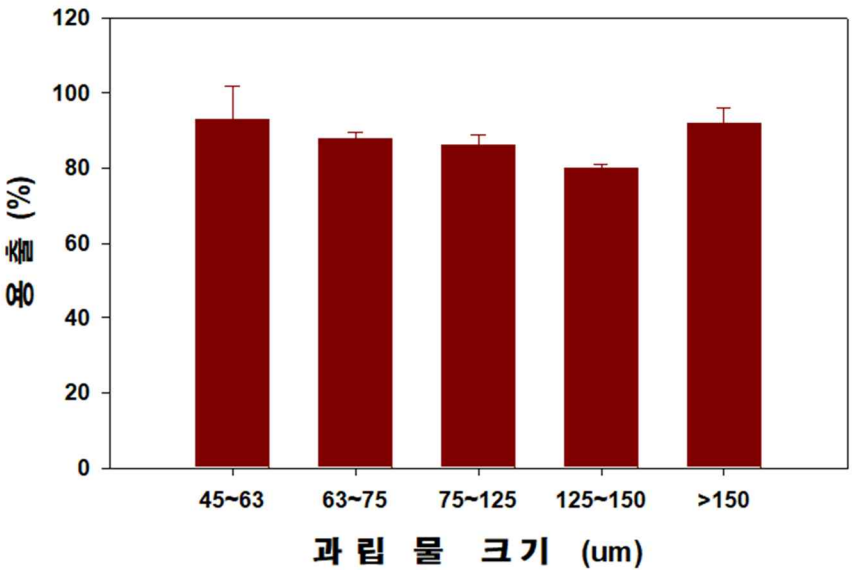


그림 9-7: 시생산 규모 속방출층 과립물의 입도에 따른 완제품의 용출 변화

9.2.5 이층정제 나정 경도의 영향 평가

실험실 규모의 최적화 연구와 시생산 규모의 사전 예비실험에서 타정 공정의 2차 타정압은 서방출층과 속방출층으로 구성된 이층정제 나정의 경도에 주요한 영향을 미치는 것을 확인하였다. 일반적으로 타정 공정에서의 타정압은 나정의 입자 간 결합 정도와 공극률에 영향을 미치므로 서방성 매트릭스 정제의 습윤과 팽창, 확산 및 침식에 의한 약물의 방출 양상에 변동을 야기할 수 있다. 이는 나정의 경도와도 연관성을 가지며, 따라서 정제의 경도에 대한 적절한 관리기준을 설정함으로써 속방출층의 용출과 서방출층의 방출에 대한 위험성을 저감할 수 있다. 실험실 규모의 타정 공정 최적화 연구와 시생산 규모의 사전 예비실험에서 타정압에 따른 서방출층의 방출 프로파일 변동을 확인하였으므로 시생산 규모의 고장모드 및 영향분석 결과에서 타정압과 나정의 경도의 완제품 방출에 대한 위험수준을 '높음'으로 분류하였으며, 따라서 시생산 규모에서 타정압과 나정의 경도 및 서방출층 방출 및 용출 간의 영향에 대해 평가할 필요가 있다.

이를 위해 먼저 이층정제 타정 공정의 2차 타정압과 나정의 경도 간의 상관관계를 파악하고자 설계한 실험 조건은 아래 표와 같다. 실험 조건표에 따라 동일한 과립물에 대해 2차 타정압을 5~30 kN으로 변화하여 제조한 나정의 경도를 측정한 결과, 나정의 경도는 77~276 N으로 타정압이 증가할수록 경도 또한 증가하는 경향을 나타내었으며, 이에 비례하여 정제의 두께 및 나정의 공극률 또한 감소하였다. 타정압의 변화에 따른 나정 경도 및 두께와의 상관관계를 그래프로 나타내면 아래 그림과 같다.

표 9-11: 타정 공정의 2차 타정압에 따른 이층정제의 경도 및 두께의 측정 결과

순번	2차 타정압 (kN)	경도 (N)	두께 (mm)
1	5	77	6.56
2	10	158	5.82
3	15	250	5.41
4	20	268	5.24
5	25	273	5.25
6	30	276	5.21

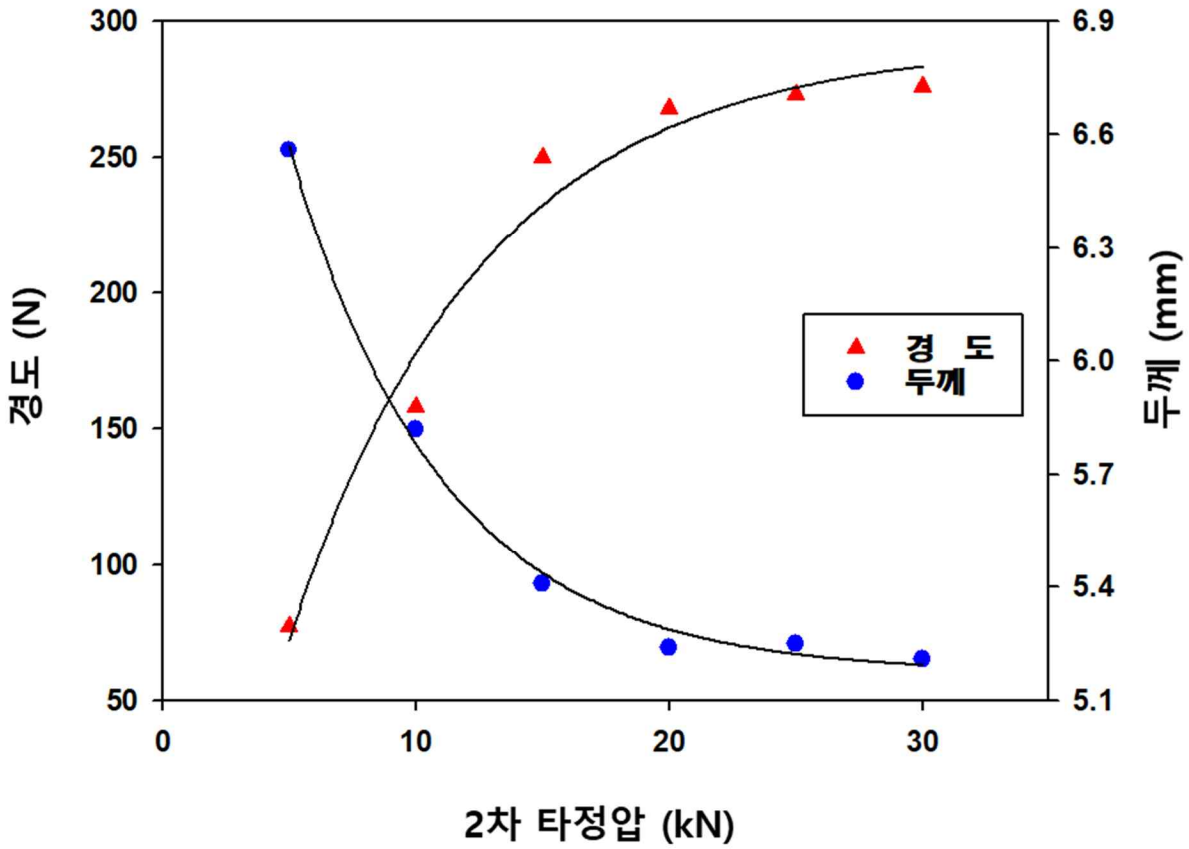


그림 9-8: 시생산 규모 타정공정의 2차 타정압과 이층정제의 경도 간의 상관관계

이층정제 타정 공정의 타정압에 따른 나정 경도의 영향을 확인한 후, 이에 의한 이층정제 완제품의 서방출층 방출과 속방출층 용출의 변동을 파악하고자 타정압 10~30 kN의 범위 내에서 타정압을 달리하여 이층정제를 제조하였다. 제조한 나정의 품질특성인 방출과 용출, 경도 및 두께를 측정한 결과를 정리하여 표와 같이 제시하였다. 나정의 방출의 경우에는 2시간, 8시간, 20시간 방출률이 각각 21.6~28.0%, 55.1~63.6%, 87.8~94.7%로 타정압이 10 kN인 경우를 제외하면 모두 기준인 10~30% (2시간), 40~60% (8시간), 80% 이상 (20시간)을 만족하였다. 따라서 서방출층의 방출 기준을 만족하기 위해서는 충분한 타정압의 확보가 필요한 것으로 판단되며, 타정압에 따른 방출 프로파일을 그래프로 아래 그림과 같다. 속방출층의 45분 용출률은 타정압이 10~30 kN인 범위 내에서 기준인 75% 이상을 모두 만족하였으며, 타정압에 따른 용출의 상관성은 나타나지 않았다.

표 9-12: 타정 공정의 2차 타정압에 따른 이층정제의 품질특성 측정 결과

나정 품질특성	2차 타정압			기준
	10 kN	20 kN	30 kN	
방출 (2시간)	28.0 %	21.6 %	23.0 %	10~30 %
방출 (8시간)	63.6 %	55.1 %	56.9 %	40~60 %
방출 (20시간)	94.7 %	87.8 %	88.9 %	80% 이상
용출 (45분)	90.5 %	93.1 %	92.9 %	75% 이상
경도	198 N	268 N	276 N	100 N 이상
두께	5.50 mm	5.24 mm	5.21 mm	-

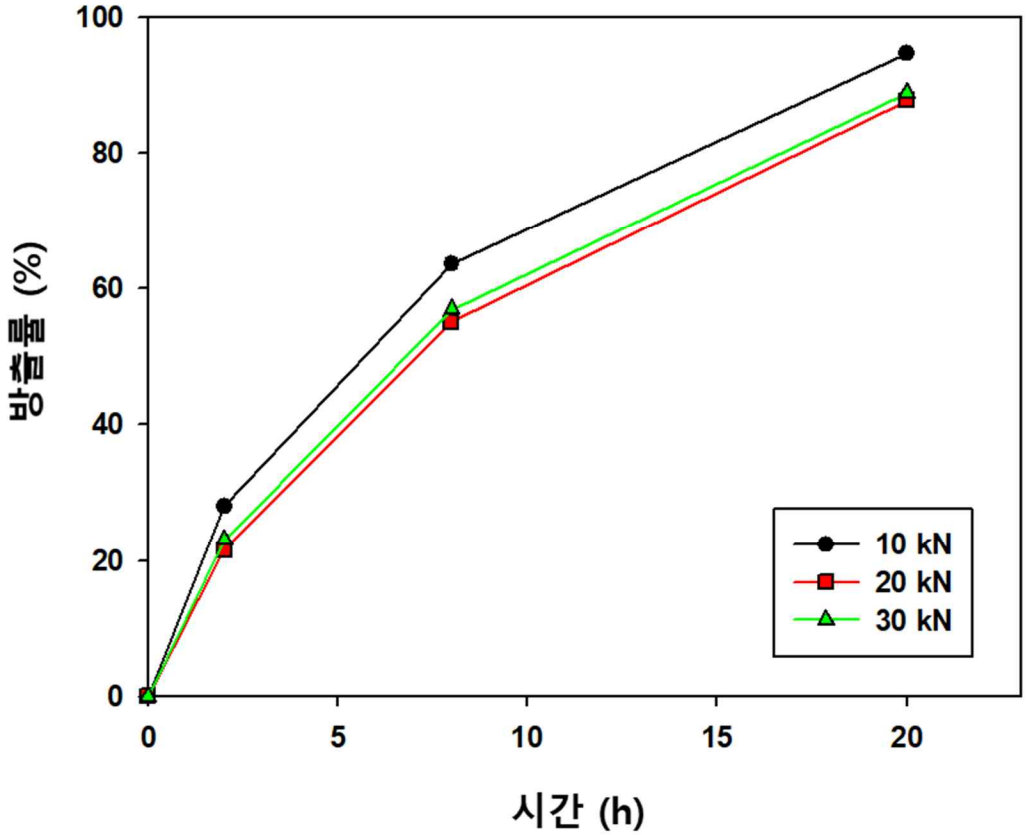


그림 9-9: 시생산 규모 타정 공정의 2차 타정압에 따른 서방출층 방출의 비교

9.2.6 시생산 규모의 위험성 저감 연구 후 위험성 평가

시생산 규모의 위험성 저감 연구를 수행하고 그 결과에 따라 고장모드 및 영향분석을 통해 각 인자에 대한 위험수준을 평가한 결과와 설정근거를 정리하여 아래 표와 같이 제시하였다.

표 9-13: 시생산 규모의 핵심인자 도출을 위한 각 인자별 위험수준 및 설정근거

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
DS-TC1 함량	서방출층 과립물/혼합물의 함량	-	3	1	4	12	낮음	9.2.1항과 동일
	서방출층 과립물/혼합물의 흐름성	Impeller 속도	2	2	2	8	낮음	9.2.1항과 동일
		정립체 크기	2	2	3	12	낮음	9.2.1항과 동일
	나정의 평균 중량	-	2	3	1	6	낮음	9.2.1항과 동일
DS-TC2 함량	속방출층 과립물/혼합물의 함량	제품온도	2	1	2	4	낮음	9.2.1항과 동일
		급기유량	3	2	3	18	낮음	
	속방출층 과립물/혼합물의 흐름성	제품온도	2	2	2	8	낮음	9.2.1항과 동일
		급기유량	1	2	2	4	낮음	
		결합액투입량	3	2	2	12	낮음	
	나정의 평균 중량	-	2	1	2	4	낮음	9.2.1항과 동일
DS-TC1 제제균일성	서방출층 과립물/혼합물의 함량균일성	-	3	1	3	9	낮음	9.2.1항과 동일
	서방출층 과립물/혼합물의 흐름성	Impeller 속도	3	2	3	18	낮음	9.2.1항과 동일
		정립체 크기	3	3	3	27	중간	시생산 규모의 위험성 저감 연구 결과, 정립공정의 체의 크기에 따른 서방출층 과립물의 흐름성의 변화가 관찰되었다. 실험실 규모에서 정립 체의 크기는 20 mesh로 고정하였으나, 과립물 및 흐름성은 이층정제 타정공정에서의 타정속도에 따라 다이(die) 내로의 충진성과 질량편차에 영향을 줄 수 있으므로 시생산 규모에서 완제품 제제균일성에 대한 영향의 평가와 이에 대한 추가적인 최적화가 필요할 수 있다.
	나정의 질량	타정속도	2	2	2	8	낮음	9.2.1항과 동일

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
	편차	Feeder 속도	2	1	2	4	낮음	9.2.1항과 동일
DS-TC2 제제균일성	속방출층 과립물/혼합물의 함량균일성	-	3	1	3	9	낮음	9.2.1항과 동일
	속방출층 과립물/혼합물의 흐름성	제품온도	2	2	3	12	낮음	9.2.1항과 동일
		급기유량	2	1	3	6	낮음	
		결합액이송량	3	2	3	18	낮음	
	나정의 질량편차	타정속도	2	2	2	8	낮음	9.2.1항과 동일
DS-TC1 방출	서방출층 과립물의 입도	Impeller 속도	2	2	4	16	낮음	시생산 규모의 위험성 저감 연구 결과, 서방출층 과립물의 입도가 완제품의 방출에 미치는 영향은 제한적이었다. 비록 제조규모가 확대되는 과정에서 서방출층 과립물(정립공정 이전)의 입도 특성이 실험실 규모와 비교하여 변동되었으나, 완제품의 핵심품질특성에 대한 상관성과 영향성이 낮으며 서방출층 과립물의 입도는 이후 정립 단계에서 결정이 되므로 이에 대한 위험성은 낮다고 판단된다.
		연합시간	2	2	4	16	낮음	9.2.1항과 동일
	나정의 경도	타정속도	2	1	4	8	낮음	9.2.1항과 동일
		타정압	3	3	4	36	중간	시생산 규모의 위험성 저감 연구를 통해 타정 공정의 타정압에 의해 나정의 경도가 변화하고 이에 비례하여 서방출층의 방출이 지연됨을 확인하였다. 따라서 시생산 규모의 제조규모 확대 및 최적화 연구를 통해 실험실 규모에서 도출한 설계공간과 운전영역을 검증하여야 하여 시생산 규모에서의 타정압과 경도에 대한 운전영역과 관리기준을 도출함으로써 최종 완제품의 방출 특성에 대한 위험성을 관리하여야 한다.
DS-TC2 용출	속방출층 과립물의 입도	급기유량	2	2	4	16	낮음	시생산 규모의 위험성 저감 연구를 통해 속방출층 과립물의 입도에 따른 최종 완제품의 용출에 대한 영향은 낮음을 확인하였다. 이때 실험실 규모에서 속방출층 과립물의 입도에 대한 기준은

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
		제품온도	2	2	4	16	낮음	90~110㎛로 설정되었으나 Monte-carlo simulation 결과, 설계공간 내에서 이를 만족하지 못할 실패확률이 존재하므로 속방출층 과립물의 입도와 용출 간의 영향성을 고려하여 시생산 규모에서 이를 재설정할 필요가 있을 것으로 판단된다.
		결합액투입량	2	2	4	16	낮음	
	나정의 경도	타정속도	2	1	4	6	낮음	9.2.1항과 동일
		타정압	2	2	3	12	낮음	시생산 규모의 위험성 저감 연구를 통해 2차 타정압 10~20 kN의 범위 내에서는 타정압에 따른 경도의 변화가 최종 완제품의 속방출층 용출 특성에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 따라서 시생산 규모로 제조규모가 확대되는 과정에서 이에 대한 위험성은 낮은 것으로 판단된다.
잔류용매	서방출층 과립물의 건조 감량	건조온도	2	1	2	4	낮음	9.2.1항과 동일
		건조시간	2	2	2	8	낮음	

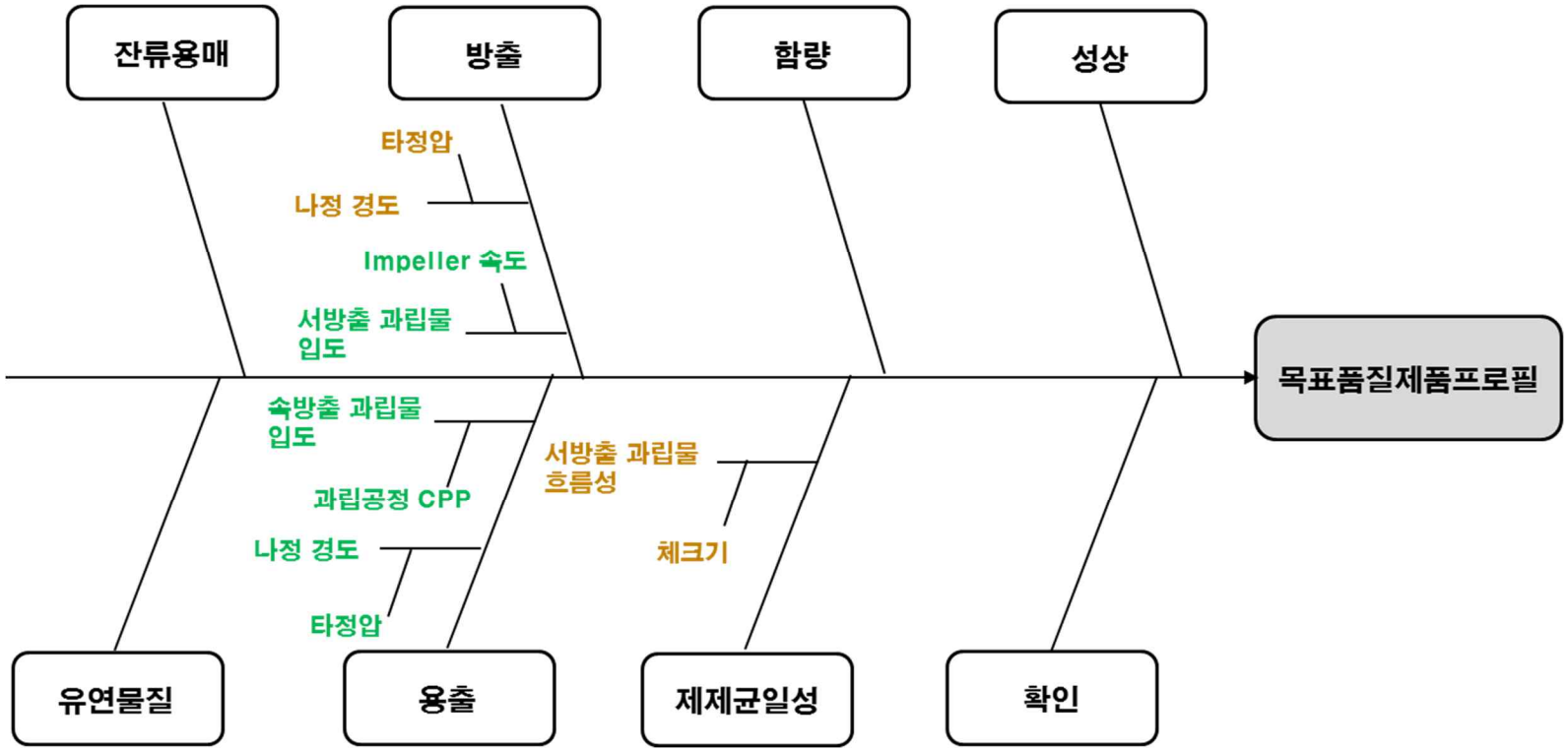


그림 9-10: 시생산 규모 K 복합 정제의 위험성 저감 연구 후 도출된 핵심공정변수, 반제품의 핵심품질특성 및 완제품의 핵심품질 간 상관관계 도식도 (Fishbone diagram)

(노란색: 위험수준 '중간', 녹색: 위험수준 '낮음')

9.3 시생산 규모의 제조공정 규모 확대 및 최적화

9.3.1 서방출층 과립화 및 활택 공정에 대한 설계공간의 검증

9.3.1.1 서방출층 과립화 공정의 시생산 규모 공정변수 설정

서방출층 과립화 공정의 시생산 규모로의 제조규모 확대를 위해서는 실험실 규모의 제조 공정 연구 결과를 바탕으로 설정한 핵심공정변수의 운전범위에 대한 시생산 규모에서의 환산 또는 값 설정과 이에 따른 잠재적인 위험성의 파악 및 관리가 필요하다. 이때 실험실 규모의 제조공정에 대한 최적화 연구 결과와 시생산 규모에서의 위험성 평가 결과를 바탕으로 서방출층의 과립화 공정의 impeller 속도와 연합/제립시간 및 정립체의 크기를 제조규모 확대에 따른 시생산 규모에서의 핵심공정변수를 선정하고 설계공간에 대한 검증 및 최적화 연구를 진행하였다. 서방출층 과립화 공정의 핵심공정변수 중, Impeller 속도 및 연합/제립시간은 실험실 규모의 제조공정의 설계공간 및 운전영역 도출 연구를 통해 각각 600~800 rpm 과 2~5 분으로 설정되었다. Impeller 속도의 경우에는 실험실 규모와 시생산 규모의 impeller 반경을 측정하여 tip speed 를 일정하게 유지하는 방식으로 시생산 규모의 설정 값을 변환하였다. 이 경우, 실험실 규모의 impeller 속도인 600~800 rpm 은 110~140 rpm 으로 변환된다. 연합/제립 시간의 경우 사전 예비실험에서 2~5 분 조건에서 실험을 진행한 결과, 연합/제립 시간이 충분히 확보되어야 상대적으로 균질하고 밀도가 높은 과립물이 형성됨을 관찰하였으므로 이를 바탕으로 연합/제립시간을 3~5 분으로 재설정하였다. 정립체의 크기는 실험실 규모에서는 20 mesh 로 체의 크기를 고정하여 정립공정의 조건이 설정되었지만 시생산 규모에서의 사전 예비실험 결과, 정립 체의 크기에 따른 과립물의 흐름성, 입도 등에 대한 영향이 관찰되었으므로 이에 대한 영향을 시생산 규모에서 별도로 평가하고자 체의 크기를 20 mesh (0.85 mm)를 중심점으로 하여 16 (1.0 mm), 20 (0.85 mm), 24 (0.7 mm) mesh 로 그 범위를 설정하였다.

9.3.1.2 서방출층 활택 공정의 시생산 규모 공정변수 설정

실험실 규모의 서방출층 혼합(활택) 공정의 최적화 연구에서는 혼합공정의 공정변수인 혼합속도와 혼합시간에 대한 영향의 평가가 진행이 되었다. 그 결과 혼합속도 10~20 rpm, 혼합시간 3~7 분의 탐색범위 내에서 활택공정의 핵심품질변수가 모두 기준에 만족한 결과를 얻었으며 따라서 각 핵심공정변수의 중간 값인 혼합속도 15 rpm, 혼합시간 5 분이 최적 공정조건으로 설정되었다. 이때 시생산 규모의 고장모드 및 영향분석 평가 결과, 혼합공정에 대한 위험수준이 낮았고 실험실 규모에서 핵심공정변수에 대한 핵심품질특성의 영향이 관찰되지 않았으므로 시생산 규모에서는 실험실 규모의 혼합공정 최적조건(혼합속도 15 rpm, 혼합시간 5 분)을 시생산 규모에 적용하여 최적화를 진행하였다.

시생산 규모로 제조규모를 확대하기 위해서는 실험실 규모에서 설정된 값을 바탕으로 시생산 규모 설비에 대한 조건 환산이 필요하다. 혼합속도의 경우에는 프루드수(Froude number)를 계산하여 실험실 규모의 혼합속도로부터 시생산 규모의 혼합속도에 대한 환산을 통해 적용하였다. 프루드수는 회전되는 혼합용기 내에 존재하는 분체가 받는 관성력과 중력의 비율을 나타내는 무차원의 매개변수로서 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$\text{Froude number} = \frac{r \times RPM^2}{g}$$

위 식에서 r 은 혼합용기의 회전반경, RPM 은 혼합속도(rpm), g 는 중력상수를 나타낸다. 따라서 실험실 규모와 시생산 규모의 프루드수를 동일하게 유지하기 위해서는 실험실 규모의 혼합속도 15 rpm 은 시생산 규모에서 약 8 rpm 으로 환산된다. 또한 혼합시간의 경우에는 실험실 규모의 최적화 연구에서 혼합용기의 회전횟수(revolution number)가 30~140 회의 범위 내에서 모든 핵심품질변수가 그 기준을 만족함을 확인하였고 통상적으로 활택시간은 5 분 이내로 진행하므로 회전횟수 기준으로 40 회에 해당하는 혼합시간 5 분을 시생산 규모의 조건으로 설정하였다.

9.3.1.3 서방출층 과립화 공정 및 활택 공정의 시생산 규모 최적화 연구

제조규모가 확대됨에 따라 제조공정에 대한 시생산 규모에서의 설계공간 검증 및 최적화 연구를 수행하기 위하여 서방출층 과립화 및 활택 공정의 핵심공정변수인 impeller 속도, 연합시간을 입력변수로 선정하고 이들의 변동에 따른 최적화 연구를 실시하여 반제품 및 완제품의 핵심품질특성에 대한 영향을 확인하고자 하였다. 이때 시생산 규모에서의 사전 위험성 저감 연구 결과를 바탕으로 하여 정립 체의 크기를 추가적인 입력 변수로 선정하였으며 시생산 규모에서 정립 체의 크기에 대한 영향을 살펴보고자 하였다. 이를 위한 각 인자들의 수준은 아래 표와 같으며, 이를 바탕으로 과립화 및 활택 공정의 핵심공정변수인 impeller 속도와 연합시간에 대해 중심점을 포함하는 총 5 번의 실험점으로 구성된 완전요인설계 형태의 실험설계 표를 작성하였다. 이후 정립 공정을 수행할 때 체의 크기를 0.7 (24 mesh), 0.85 (20 mesh), 1.0 mm (16 mesh)로 각각 다르게 적용하여 체의 크기가 미치는 영향을 파악하고자 하였다. 따라서 시생산 규모에서 수행하고자 하는 실험점은 총 15 번이며, 이들 실험점에 대응하는 실험실 규모의 설계공간을 표시하여 함께 나타내면 다음의 그림과 같다.

표 9-14: 시생산 규모 서방출층 과립화 및 활택 공정 연구를 위한 공정변수 설계

입력변수		수준 (level)		
		−1	0	+1
1	Impeller 속도 (rpm)	110	125	140
2	연합/제립 시간 (분)	3	4	5
3	정립 체의 크기 (mm)	0.7	0.85	1.0

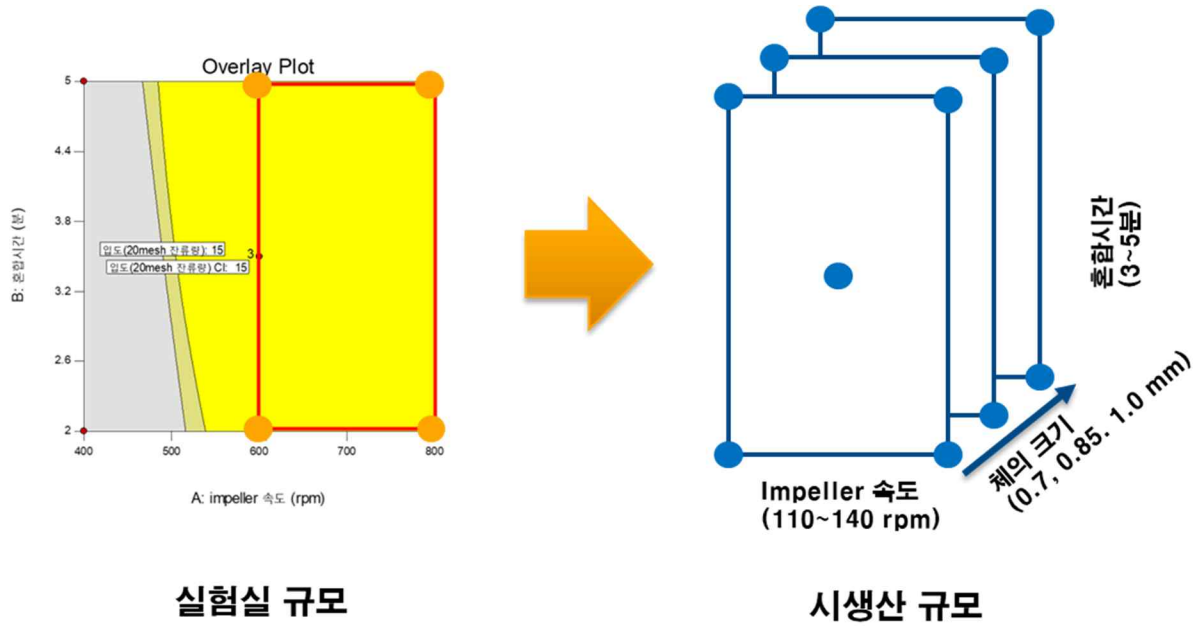


그림 9-11: 서방출층 과립화 및 활택 공정의 실험실 규모 설계공간 및 시생산 규모의 실험점

표 9-15: 시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 연구를 위한 실험설계 표

실험순서	X1	X2	X3
	A : Impeller 속도 (rpm)	B : 연합/제립 시간 (분)	C : 정립 체의 크기 (mm)
1	110	3	0.7
2	110	3	0.85
3	110	3	1.0
4	110	5	0.7
5	110	5	0.85
6	110	5	1.0
7	140	3	0.7
8	140	3	0.85
9	140	3	1.0
10	140	5	0.7
11	140	5	0.85
12	140	5	1.0
13	125	4	0.7
14	125	4	0.85
15	125	4	1.0

표 9-16: 시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 연구를 위한 고정인자들의 조건

입력변수		설정값
장입률		50%
혼합	Impeller 속도	연합 impeller 속도와 동일하게 설정
	혼합시간	2분
연합/제립	Chopper 속도	2000 rpm
건조	건조온도	50 ℃
	건조시간	180 분
혼합(활택)	장입률	50 %
	혼합속도	8 rpm
	혼합시간	5분
타정	타정압	20 kN

서방출층 과립화 및 활택 공정의 공정 단계에 따른 핵심공정변수 이외의 고정인자들은 위의 표와 같이 적용하였으며, 실험조건에 따라 시생산 규모에서 서방출층 과립물 및 활택물을 제조하고 이에 따른 반제품의 핵심품질특성을 평가하였다. 또한 이후 시생산 규모의 서방출층 및 속방출층 혼합물을 이용하여 이층정제 타정 공정을 추가로 진행하였으며, 이에 따른 서방출층의 함량, 제제균일성 및 방출 특성을 평가하여 제조규모 확대에 따른 완제품 핵심품질특성의 영향을 검증하고자 하였다.

9.3.1.4 시생산 규모의 서방출층 과립화 공정에 대한 최적화 연구에 따른 수행 결과

<정립물의 핵심품질특성에 대한 영향 분석>

시생산 규모의 서방출층 과립화 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험표에 따라 반제품을 제조하고 반제품의 핵심품질특성인 정립 이후 과립물에 대한 겉보기밀도, 흐름성, 입도, 건조감량, 함량 및 혼합균일성을 측정하였다. 그 결과를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-17: 시생산 규모 서방출층 정립물의 품질특성에 대한 측정 결과

실험순서	겉보기밀도 (g/mL)	흐름성	입도 (%)	건조감량 (%)	함량 (%)	혼합균일성 (RSD %)
1	0.332	1.35	0.29	1.32	95.5	1.0
2	0.339	1.31	0.15	1.32	97.4	1.8
3	0.325	1.32	0.15	1.32	96.2	1.2
4	0.319	1.32	0.14	1.54	96.8	0.5
5	0.311	1.35	0.02	1.54	97.3	1.1
6	0.329	1.27	0.00	1.54	96.3	0.8
7	0.318	1.34	0.37	1.56	96.8	1.3
8	0.337	1.26	0.07	1.56	97.6	1.1
9	0.345	1.26	0.09	1.56	95.6	0.9
10	0.336	1.31	0.26	1.62	97.7	1.0
11	0.338	1.28	0.02	1.62	96.3	1.8
12	0.349	1.24	0.11	1.62	99.4	1.6
13	0.321	1.35	0.26	2.62	99.0	0.9
14	0.331	1.30	0.14	2.62	97.7	1.2
15	0.332	1.30	0.16	2.62	97.2	1.1

1) 정립물의 겉보기밀도

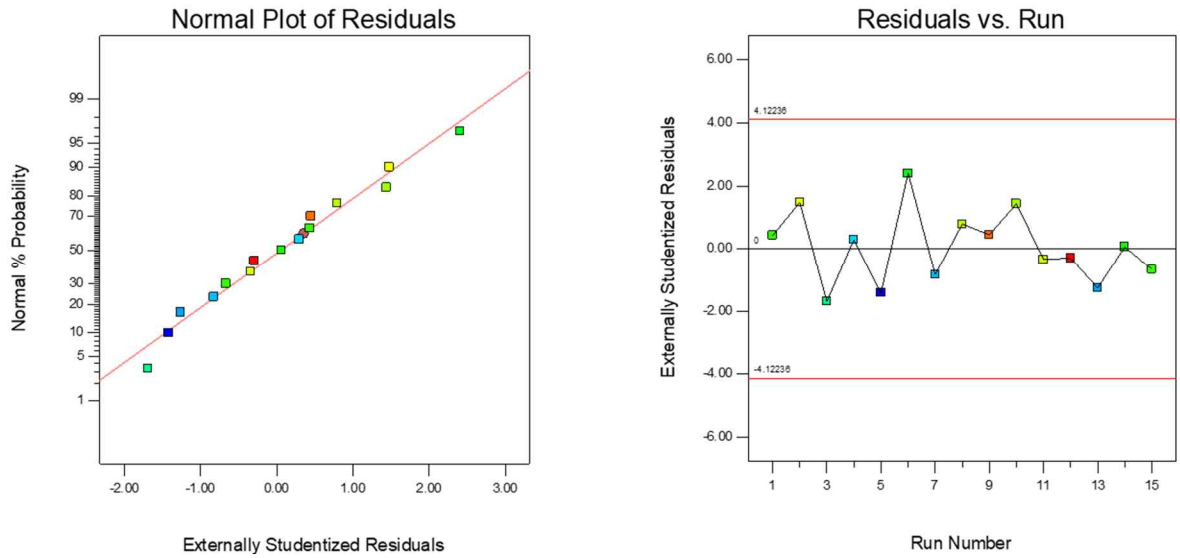
시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 최적화를 위해 설계된 실험조건표에 따라 제조된 정립물의 겉보기밀도는 0.311~0.349 g/mL 로 실험실 규모에서 설정된 기준인 0.28 g/mL 이상을 모든 조건에서 만족하였다. 이때 겉보기밀도의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시한 결과, 모형의 p 값이 유의함을 확인하였으며, 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 시생산 규모의 최적화 연구에서 서방출층 정립물의 겉보기밀도에 유의한 영향을 주는 주효과는 impeller 속도와 체의 크기였으며, 교호작용으로는 impeller 속도*연합시간이 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다.

표 9-18: 서방출층 정립물의 겉보기밀도에 대한 분산분석 결과

출처	DF	Adj SS	Adj MS	F-값	P-값	
모형	5	1.209E-003	2.418E-004	5.03	0.0178	*significant*
선형						
A: impeller 속도	1	3.853E-004	3.853-004	8.02	0.0197	*significant*
B: 연합/제립시간	1	1.633E-005	1.633-005	0.34	0.5742	
C: 체의 크기	1	3.364E-004	3.364-004	7.00	0.0267	*significant*
교호작용						
A*B	1	3.000E-004	3.000-004	6.24	0.0339	*significant*
A*C	1	1.711E-004	1.711-004	3.56	0.0918	
오차	9	4.325E-004	4.806-005			
총계	14	1.642E-003				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
6.933E-003	0.7365	0.5902	0.1419

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
겉보기밀도 = 0.6402 - 0.0027 * impeller 속도 - 0.0428 * 연합/제립시간 - 0.2183 * 체의 크기 + 0.0003 * impeller 속도 * 연합/제립시간 + 0.0021 * impeller 속도 * 체의 크기



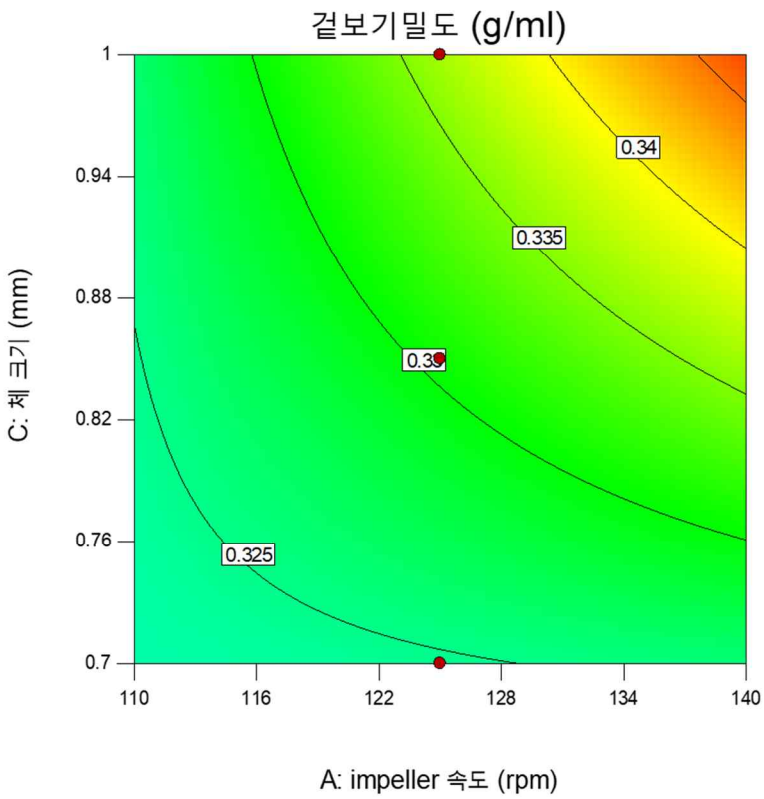


그림 9-12: 시생산 규모에서 제조한 정립물의 겉보기밀도에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

2) 정립물의 흐름성

시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 정립물의 흐름성은 1.24~1.35 로 실험실 규모에서 설정된 기준인 1.34 이하를 만족하지 못하는 실험점이 존재하였다. 이때 흐름성의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시한 결과, 모형의 p 값이 유의함을 확인하였으며, 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 시생산 규모의 최적화 연구에서 서방출층 정립물의 흐름성에 유의한 영향을 주는 주효과는 impeller 속도와 체의 크기로 나타났다. 통계분석 모형의 등고선도와 회귀 방정식으로부터 impeller 속도가 증가하고 체의 크기가 커질수록 정립물의 흐름성이 좋아짐을 확인할 수 있었으며, 정립 체의 크기가 1.0 mm 일 경우에는 모든 실험점에서 정립물의 흐름성이 기준인 1.34 이하를 만족하였다.

표 9-19: 서방출층 정립물의 흐름성에 대한 분산분석 결과

출처	DF	Adj SS	Adj MS	F-값	P-값	
모형	2	0.0128	0.0064	10.4758	0.0023	*significant*
선형						
A: impeller 속도	1	0.0044	0.0044	7.2055	0.0199	*significant*
C: 체의 크기	1	0.0084	0.0084	13.7462	0.0030	*significant*
오차	12	0.0073	0.0006			
총계	14	0.0202				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0247	0.6358	0.5751	0.4240

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
흐름성 = 1.63 - 0.0013 * impeller 속도 - 0.1933 * 체의 크기

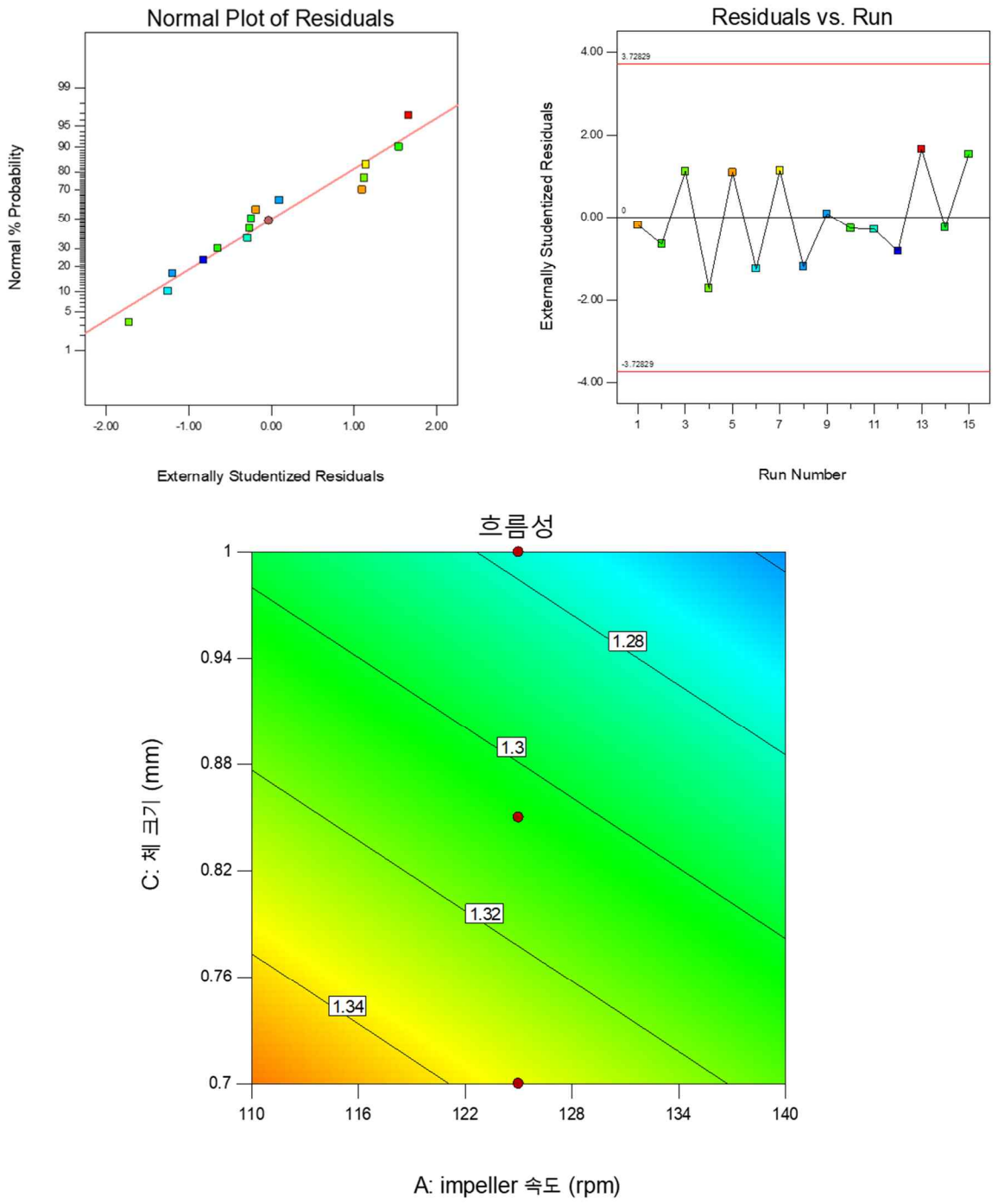


그림 9-13: 시생산 규모에서 제조한 정립물의 흐름성에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

3) 정립물의 입도(20 mesh 체 잔류량)

시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 정립물의 입도는 0~0.37%로 기준인 15% 이하를 만족하였으나 제조규모가 시생산 규모로 확대되면서 정립 이전 과립물의 입도에 대한 특성이 변화하였으므로 정보참고용으로 활용하였다. 이때 입도의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시한 결과, 모형의 p 값이 유의함을 확인하였으며, 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 시생산 규모의 최적화 연구에서 서방출층 정립물의 입도에 유의한 영향을 주는 주효과는 연합시간과 체의 크기로 나타났다.

표 9-20: 서방출층 정립물의 입도에 대한 분산분석 결과

출처	DF	Adj SS	Adj MS	F-값	P-값	
모형	2	0.0927	0.0463	8.2157	0.0057	*significant*
선형						
B: 연합/제립시간	1	0.0271	0.0271	4.7999	0.0489	*significant*
C: 체의 크기	1	0.0656	0.0656	11.6315	0.0052	*significant*
오차	12	0.0677	0.0056			
총계	14	0.1604				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0751	0.5779	0.5076	0.3465

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
입도 = 0.7977 - 0.0475 * 연합/제립시간 - 0.54 * 체의 크기

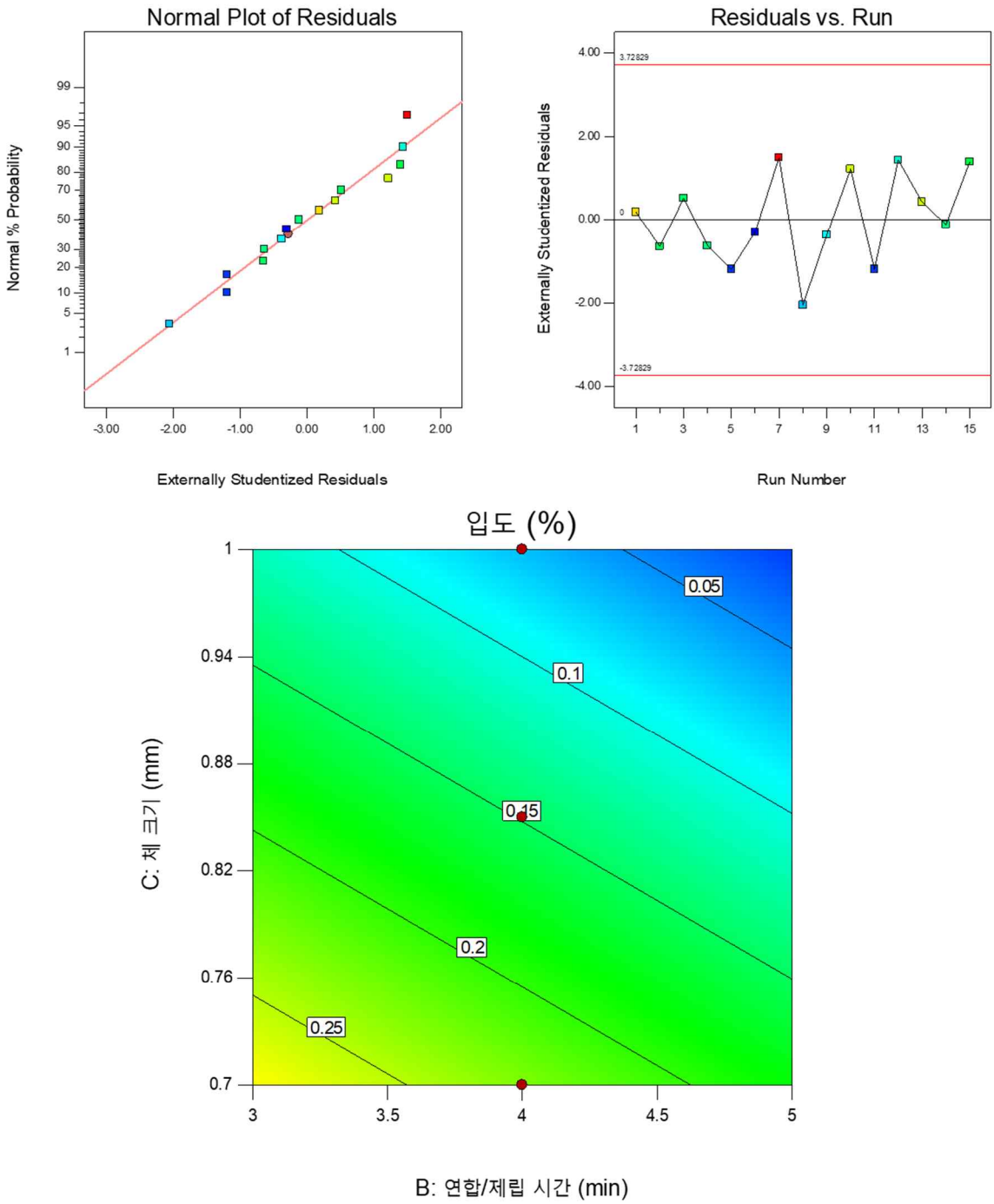


그림 9-14: 시생산 규모에서 제조한 정립물의 입도에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

4) 정립물의 건조감량, 함량 및 함량균일성

시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 정립물의 건조감량은 1.32~2.62%로 모든 조건에서 기준인 3% 이하를 만족하였다. 또한 정립물의 함량과 함량균일성은 각각 95.5~99.4%와 RSD 0.8~1.5 %로 기준인 95.0~105.0% 이내와 5% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 건조감량과 함량, 함량균일성에 대한 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모두 모형의 p 값이 유의하지 않았다.

<혼합물의 핵심품질특성에 대한 영향 분석>

시생산 규모의 서방출층 혼합 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험 표에 따라 반제품을 제조하고 활택 공정을 진행하여 반제품의 핵심품질특성인 활택물의 겉보기밀도, 흐름성, 함량 및 혼합균일성을 측정하였다. 그 결과를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-21: 시생산 규모 서방출층 활택물의 품질특성에 대한 측정 결과

실험순서	겉보기밀도 (g/mL)	흐름성	함량 (%)	혼합균일성 (RSD %)
1	0.354	1.29	98.2	1.2
2	0.372	1.26	98.5	1.0
3	0.368	1.22	96.4	1.4
4	0.340	1.32	98.3	1.3
5	0.375	1.20	96.2	0.9
6	0.349	1.27	96.5	1.2
7	0.361	1.26	96.1	0.9
8	0.362	1.26	96.2	0.7
9	0.369	1.26	97.7	1.0
10	0.376	1.24	96.7	1.7
11	0.377	1.25	98.9	1.5
12	0.378	1.23	96.2	1.0
13	0.347	1.35	96.1	1.1
14	0.369	1.20	97.6	0.6
15	0.384	1.19	96.6	0.8

1) 활택물의 겉보기밀도

시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 활택물의 겉보기밀도는 0.340~0.384 g/mL 로 기준인 0.28 g/mL 이상을 모든

실험점에서 만족하였다. 활택물의 겉보기밀도에 대한 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값은 유의하지 않았다.

2) 활택물의 흐름성

시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 활택물의 흐름성은 1.19~1.35 로 기준인 1.34 이하를 만족하지 못하는 실험점이 존재하였다. 이때 흐름성의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시한 결과, 모형의 p 값이 유의함을 확인하였으며, 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 시생산 규모의 최적화 연구에서 서방출층 활택물의 흐름성에 유의한 영향을 주는 주효과는 체의 크기로 나타났다.

표 9-22: 서방출층 활택물의 흐름성에 대한 분산분석 결과

출처	DF	Adj SS	Adj MS	F-값	P-값	
모형	1	0.0130	0.0130	10.2648	0.0069	*significant*
선형						
C: 체의 크기	1	0.0130	0.0130	10.2648	0.0069	*significant*
오차	13	0.0164	0.0013			
총계	14	0.0294				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0355	0.4412	0.3982	0.2450

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
흐름성 = 1.45 - 0.24 * 체의 크기

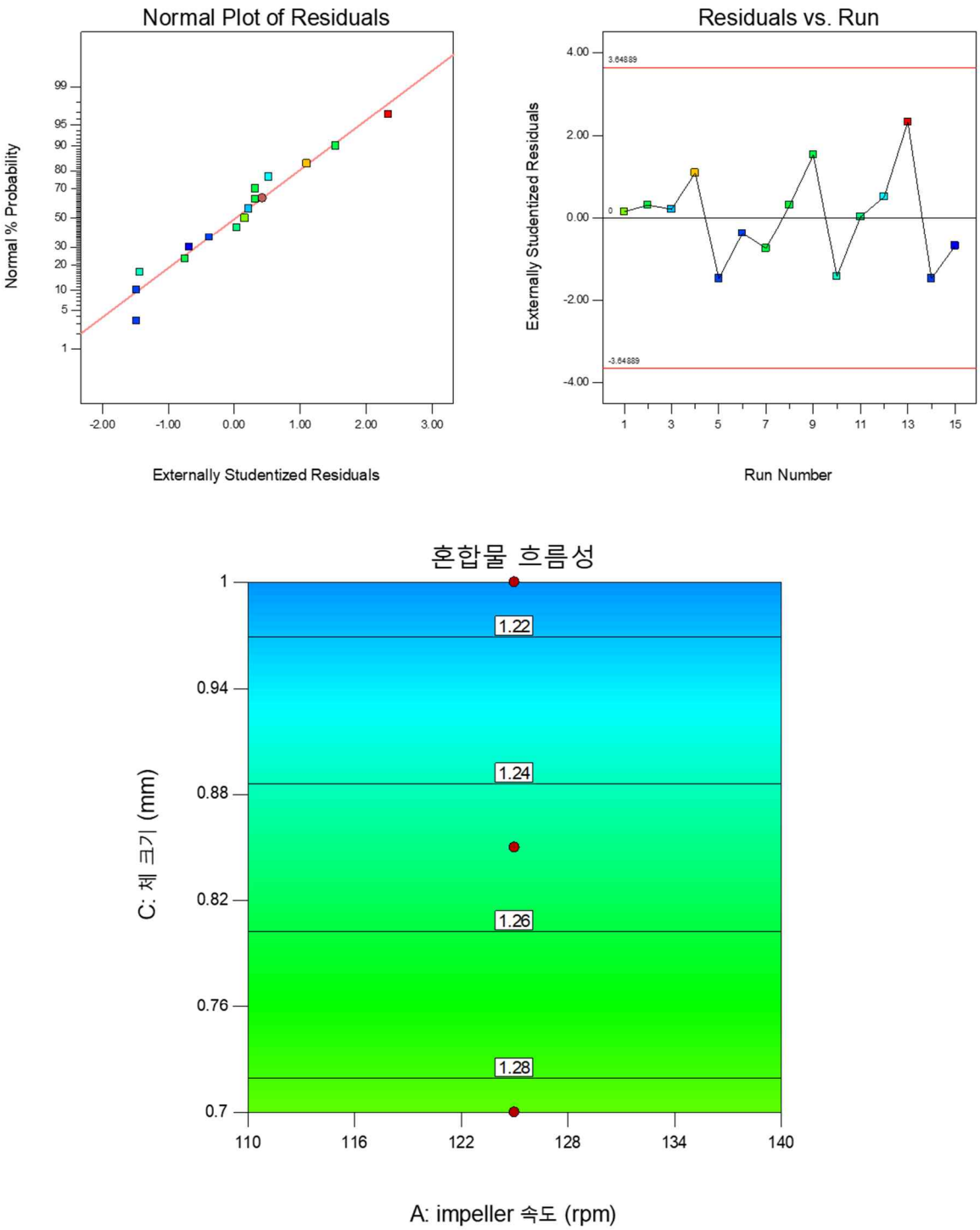


그림 9-15: 시생산 규모에서 제조한 활택물의 흐름성에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

3) 활택물의 함량 및 혼합균일성

시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 활택물의 함량 및 혼합균일성은 각각 96.1~98.9%와 0.6~1.7 RSD%로 기준인 95.0~105.0%와 5% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 함량 및 혼합균일성의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 모두 유의하지 않았다.

<완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향분석>

시생산 규모의 서방출층 혼합 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험 표에 따라 제조된 서방출층 활택물을 이용하여 타정 공정을 진행하여 이층정제를 제조하고 완제품의 핵심품질특성인 함량, 제제균일성 및 함량을 측정하였다. 그 결과를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-23: 시생산 규모 서방출층 과립화 및 활택 공정 연구에 따른 완제품의 품질특성에 대한 측정 결과

실험순서	함량 (%)	제제균일성 (판정치 %)	방출(2시간) (%)	방출(8시간) (%)	방출(20시간) (%)
1	97.9	6.38	21.7	54.9	87.9
2	97.1	4.61	19.3	56.0	89.0
3	101.1	1.80	22.1	56.9	88.9
4	101.4	7.46	22.1	56.9	88.9
5	100.1	3.74	22.1	56.2	88.6
6	97.9	6.03	23.4	57.6	90.3
7	103.8	1.94	22.0	57.7	90.8
8	96.4	4.85	22.1	55.7	88.2
9	97.7	3.96	23.7	56.8	91.7
10	97.6	3.60	22.7	57.8	90.6
11	103.0	3.63	22.2	57.8	92.2
12	104.1	5.36	22.2	52.5	85.9
13	101.4	3.01	22.0	57.3	91.8
14	102.9	2.76	23.3	55.8	90.6
15	101.0	2.79	21.6	55.1	87.8

제조한 이층정제 완제품의 함량과 제제균일성은 각각 96.4~104.1%와 판정치 1.80~7.46%로 기준인 95.0~105.0% 이내와 판정치 15% 이내를 모두 만족하였다. 또한 방출은 2 시간, 8 시간, 20 시간이 각각 19.3~23.7%, 52.5~57.8%, 85.9~92.2%로 모든 실험점에서 기준인 10~30%, 40~60%, 80%

이상을 만족하였다. 함량, 제제균일성, 방출의 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 모두 유의하지 않았다. 이때 서방출층 과립화 및 활택 공정 최적화 연구 배치의 실험 조건에 따라 제조한 완제품의 방출 프로파일을 그래프로 나타내면 아래 그림과 같으며, 시생산 규모의 위험성 저감 연구에서 도출한 바와 같이 정립 체의 크기에 따른 과립물 입도 등의 반제품 특성 변화에도 불구하고 완제품의 방출에 대한 영향은 낮음을 확인하였다.

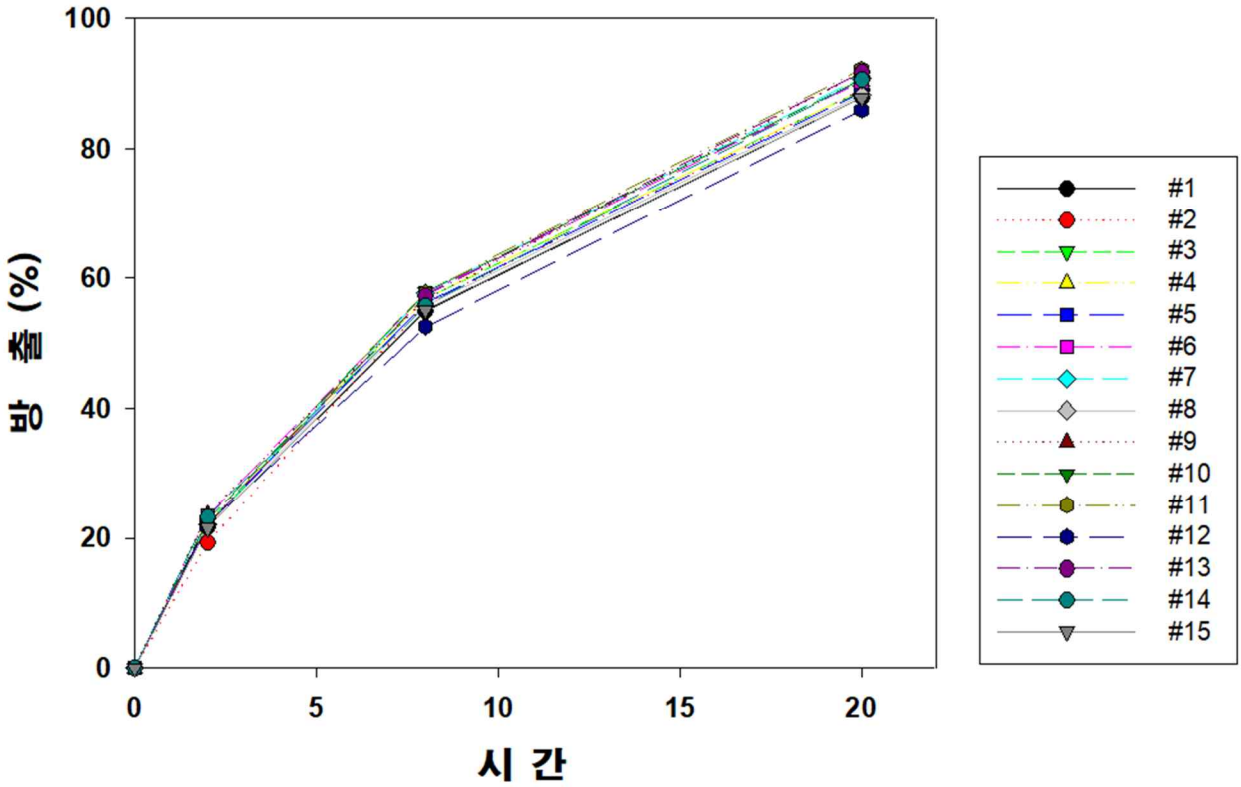


그림 9-16: 시생산 규모 서방출층 과립화 및 활택 공정 연구에 따른 완제품의 방출 프로파일 비교

9.3.1.5 시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정에 대한 최적화 연구 결과 요약

실험실 규모에서 도출된 서방출층 과립화 및 활택 공정의 설계공간을 바탕으로 시생산 규모의 최적화 연구를 수행하였으며 시생산 규모의 운전영역에서 반제품 및 완제품을 제조하고 이에 따른 핵심품질특성을 평가하였다. 서방출층 과립화 및 활택 공정의 최적화 연구를 통해 측정된 품질특성의 결과값 및 이에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 인자들을 요약하여 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-24: 시생산 규모 서방출층 과립화 및 활택 공정의 최적화 연구 결과 요약표

품질특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
과립물의 핵심품질특성				
겉보기밀도	0.311~0.349 g/mL	Impeller 속도, 체의 크기	Impeller 속도*연합시간	0.280 g/mL 이상
흐름성	1.24~1.35	Impeller 속도, 체의 크기	-	1.34 이하
입도	0~0.37 %	연합시간, 체의크기	-	정보참고용
건조감량	1.32~2.62 %	-	-	3 % 이하
함량	95.5~99.4 %	-	-	95.0~105.0 %
함량균일성	0.5~1.8 %	-	-	RSD 5 % 이내
혼합물의 핵심품질특성				
겉보기밀도	0.340~0.384 g/mL	-	-	0.280 g/mL 이상
흐름성	1.19~1.35	체의 크기	-	1.34 이하
함량	96.1~98.9 %	-	-	95.0~105.0 %
혼합균일성	0.6~1.7 %	-	-	RSD 5 % 이내
완제품(이층정제)의 핵심품질특성				
함량	96.4~104.1 %	-	-	95.0~105.0 %
제제균일성	1.8~7.5 %	-	-	판정치 15 % 이내
방출(2시간)	19.3~23.7 %	-	-	10~30 %
방출(8시간)	52.5~57.8 %	-	-	40~60 %
방출(20시간)	85.9~92.2 %	-	-	80 % 이상

실험결과, 과립물과 혼합물의 흐름성을 제외한 모든 품질특성들이 실험실 규모에서 설정된 기준을 만족하였다. 과립물 및 혼합물의 흐름성은 이후 타정 단계에서 완제품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 위험수준의 저감이 필요하다. 통계분석 결과로부터 과립물의 흐름성은 impeller 속도와 체의 크기에 의해 영향을 받았으며, 혼합물의 흐름성은 체의 크기가 통계적으로 유의한 영향을 주는 인자였다. 이때 체의 크기가 커질수록 과립물 및 혼합물의 흐름성이 개선됨을 확인하였으며, 체의 크기가 1.0 mm (16 mesh)일 경우 모든 실험점에서 과립물 및 혼합물의 흐름성이 기준을 만족하였다. 따라서 이를 고려하여 시생산 규모에서의 정립 공정의 체의 크기는 1.0 mm 로 설정하였다. 시생산 규모의 서방출층 과립화 및 활택 공정의 최적화 연구 결과를 바탕으로 시생산 규모의 위험성을 저감하기 위한 장비의 공정변수 설정 범위와 그 근거를 실험실 규모의 결과와 비교하여 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-25: 시생산 규모 서방출층 과립화 및 활택 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		실험실 규모	시생산 규모		
혼합	Impeller 속도 (rpm)	600~800 rpm	110~140 rpm	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	혼합시간 (분)	2분	2분	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
연합	Impeller 속도 (rpm)	600~800 rpm	110~140 rpm	예	실험실 규모 설정값과 시생산 규모 최적화 연구 결과를 근거로 설정
	Chopper 속도 (rpm)	1500~2000 rpm	2000 rpm	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	연합시간 (분)	2~5분	3~5분	예	실험실 규모 설정값과 시생산 규모 최적화 연구 결과를 근거로 설정
건조	건조온도	50 ℃	50 ℃	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	건조시간	90~180분	180분	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
정립	체 크기	20 mesh (0.85 mm)	16 mesh (1.0 mm)	예	시생산 규모 최적화 연구 결과를 근거로 변경하여 설정함
활택	장입률	50 %	50 %	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	혼합속도	10~20 rpm	8 rpm	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	혼합시간	3~7분 (회전횟수 30~140회)	5분 (회전횟수 40회)	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용

9.3.2 시생산 규모의 속방출층 과립화 공정 및 활택 공정에 대한 설계공간 검증

9.3.2.1 속방출층 과립화 공정의 시생산 규모 공정변수 설정

속방출층 과립화 공정의 시생산 규모로의 제조규모 확대를 위해서는 실험실 규모의 제조 공정 연구 결과를 바탕으로 설정한 핵심공정변수의 운전범위에 대한 시생산 규모에서의 환산 또는 값 설정과 이에 따른 잠재적인 위험성의 파악 및 관리가 필요하다. 이때 실험실 규모의 제조공정에 대한 최적화 연구 결과와 시생산 규모에서의 위험성 평가 결과를 바탕으로 속방출층 과립화 공정의 급기유량, 제품온도 및 결합액 투입량을 제조규모 확대에 따른 시생산 규모에서의 핵심공정변수로 선정하였다.

속방출층 과립화 공정의 핵심공정변수 중 급기유량은 실험실 규모에서 0.58~0.63 m^3/min 의 운전영역을 가지는 범위로 설정되었다. 이때 시생산 규모의 급기유량은 급기에 의해 유동하는 분체의 거동을 동일하게 유지하고자 급기의 공탑속도를 계산함으로써 실험실 규모의 값으로부터 다음과 같이 환산하였다.

$$\text{공탑속도(superficial velocity)} = \frac{v_{실험실}}{A_{실험실}} = \frac{v_{시생산}}{A_{시생산}} \rightarrow v_{시생산} = v_{실험실} \times \frac{A_{시생산}}{v_{실험실}}$$

위 식에서 v 는 급기유량(m^3/hr), A 는 유동층 챔버의 단면적(m^2)을 나타낸다. 이를 이용하면 실험실 규모의 급기유량 0.58 m^3/min 은 약 120 m^3/hr 로 변환된다. 결합액 투입량의 경우에는 실험실 규모에서 4.5 g/min 으로 설정되었으며, 실험실 및 시생산 규모 설비에서의 결합액에 대한 건조용량의 비율을 계산하여 시생산 규모에서의 설정값 환산이 가능하다. 유동층 설비에서 결합액에 대한 건조용량은 동일한 온도에서 급기유량에 비례하므로 다음의 식을 통해 시생산 규모의 결합액 투입량 변환이 가능하다.

$$\frac{m_{실험실}}{v_{실험실}} = \frac{m_{시생산}}{v_{시생산}} \rightarrow m_{시생산} = v_{시생산} \times \frac{m_{실험실}}{v_{실험실}}$$

위 식에서 m은 결합액 투입량(g/min), v는 급기유량(m^3/hr)을 나타낸다. 따라서 위 식을 이용하면 실험실 규모의 결합액 투입량 4.5 g/min 은 시생산 규모의 15 g/min 으로 환산된다. 속방출층 유동층 과립화 공정의 핵심공정변수 중 하나인 제품온도의 경우에는 제조규모에 독립적인 변수이므로 실험실 규모와 시생산 규모에서 동일하게 적용이 가능하며, 실험실 규모에서 설정된 운전영역의 범위는 29~33 °C 였다.

실험실 규모에서 도출된 핵심공정변수들의 시생산 규모에서의 설정범위 산출 근거는 위와 같으나, Monte-carlo simulation 결과로부터 속방출층 과립물 입도 기준에 대한 실패확률이 존재함을 확인하였다. 하지만 시생산 규모의 위험성 저감연구 결과 과립물의 입도는 완제품의 핵심품질특성에 영향을 크게 미치지 않음을 확인하였으므로 속방출층 과립화 공정의 완건성을 확보하기 위해

과립물의 입도의 기준을 기존의 90~110㎛ 에서 80~120 ㎛ 로 넓게 변경하고자 하였다. 시생산 규모에서 수행한 위험성 저감연구와 위험성 평가 결과를 바탕으로 미루어볼 때, 과립물의 입도 기준 변경에 의한 완제품의 핵심품질특성에 대한 위험수준은 낮은 것으로 판단되며 이를 통해 아래 그림과 같이 실험실 규모에서 보다 넓은 범위의 완건한 설계공간과 운전영역을 확보할 수 있었다.

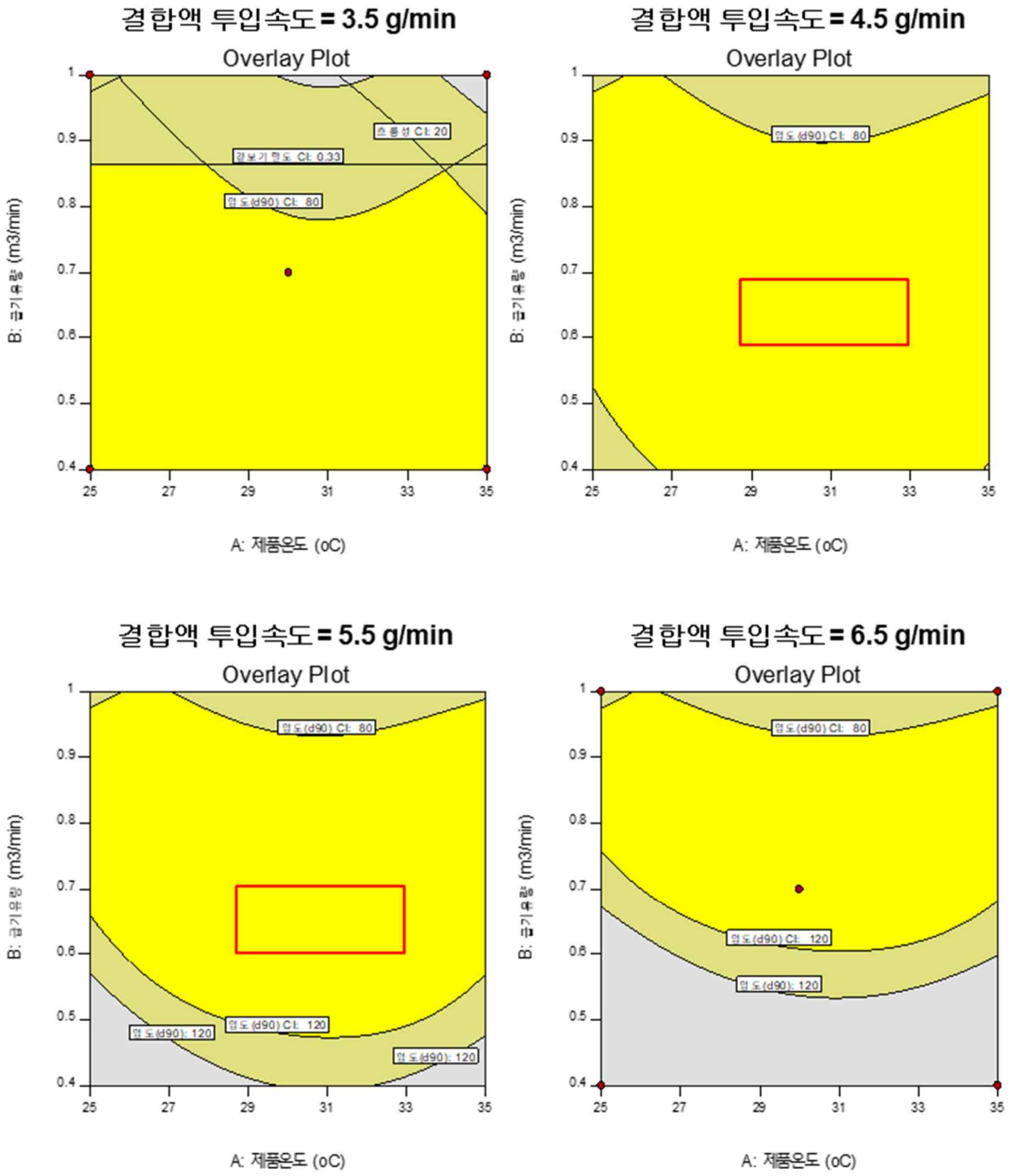


그림 9-17: 속방출층 과립물의 입도 기준 변경에 따른 신뢰구간 95%를 적용한 속방출층 과립화 공정의 설계공간 및 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 운전영역(붉은 색 사각형)

따라서 이에 따라 변경된 실험실 규모의 속방출층 과립화 공정에 대한 운전영역은 설계공간 내의 붉은 색 사각형 영역으로 설정하였으며 이를 표로 정리하면 아래와 같다. 이들 변수의 운전영역 범위에 대한 시생산 규모의 변환은 이전과 동일한 과정을 통해 환산이 가능하다.

표 9-26: 새롭게 설정된 설계공간 내에서 신뢰성 있는 결과값을 도출할 수 있는 실험실 규모 속방출층 과립공정의 운전영역

입력변수		수준	
		−1	+1
1	제품온도 (°C)	29	33
2	급기유량 (m^3/min)	0.6	0.7
3	결합액 투입속도 (g/min)	4.5	5.5

9.3.2.2 속방출층 활택 공정의 시생산 규모 공정변수 설정

실험실 규모의 속방출층 혼합(활택) 공정의 최적화 연구에서는 혼합공정의 공정변수인 혼합속도와 혼합시간에 대한 영향의 평가가 진행이 되었다. 그 결과 혼합속도 10~20 rpm, 혼합시간 3~7 분의 탐색범위 내에서 활택공정의 핵심품질변수가 모두 기준에 만족한 결과를 얻었으며 따라서 각 핵심공정변수의 중간 값인 혼합속도 15 rpm, 혼합시간 5 분이 최적 공정조건으로 설정되었다. 이때 시생산 규모의 고장모드 및 영향분석 평가 결과, 혼합공정에 대한 위험수준이 낮았으므로 서방출층의 혼합 공정과 동일하게 실험실 규모의 최적조건을 시생산 규모에 적용하였다. 따라서 프루드수를 이용하여 시생산 규모의 혼합속도를 환산하면 실험실 규모의 혼합속도 15 rpm은 시생산 규모에서 약 9 rpm 으로 환산되며, 활택시간은 회전횟수를 기준으로 실험실 규모의 검증 범위 내에 해당하는 5분(회전횟수 45회)을 시생산 규모의 조건으로 설정하였다.

9.3.2.3 속방출층 과립화 공정 및 활택 공정의 시생산 규모 최적화 연구

제조규모가 확대됨에 따라 제조공정에 대한 시생산 규모에서의 설계공간 검증 및 최적화 연구를 수행하기 위하여 속방출층 과립화 및 활택 공정의 핵심공정변수인 급기유량, 제품온도, 결합액 투입량을 입력변수로 선정하고 이들의 변동에 따른 최적화 연구를 실시하여 반제품 및 완제품의 핵심품질특성에 대한 영향을 확인하고자 하였다. 이를 바탕으로 과립화 및 활택 공정의 핵심공정변수인 3 가지 인자들에 대해 중심점을 포함하는 총 9 번의 실험점으로 구성된 완전요인설계 형태의 실험설계 표를 아래와 같이 작성하였으며, 이들 실험점에 대응하는 실험실 규모의 설계공간을 표시하여 함께 나타내면 다음의 그림과 같다.

표 9-27: 시생산 규모 속방출층 과립화 및 활택 공정 연구를 위한 공정변수 설계

입력변수		수준 (level)		
		−1	0	+1
1	급기유량	120	130	140
2	제품온도	29	31	33
3	결합액 투입량	15	17.5	20

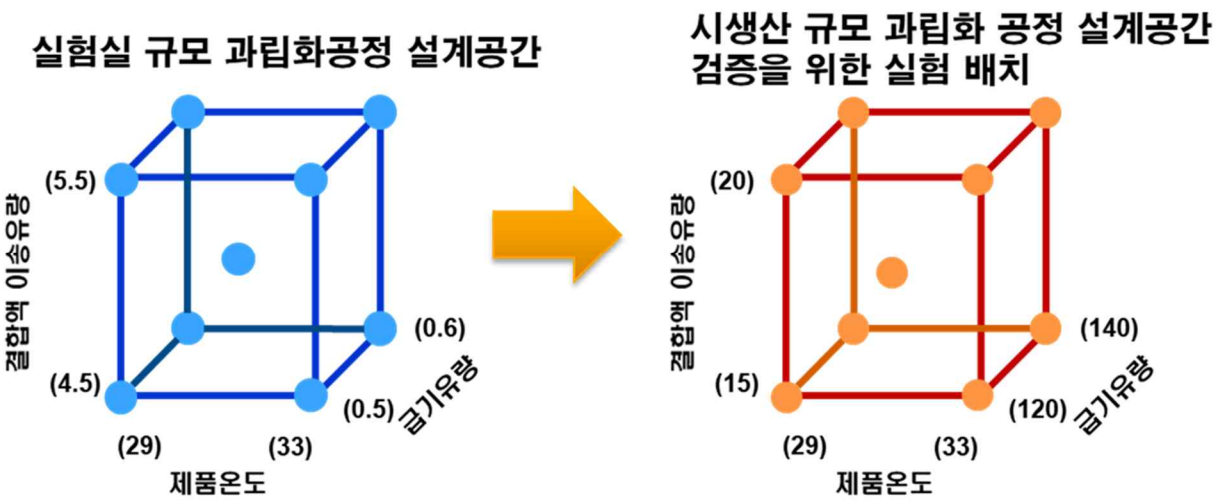


그림 9-18: 속방출층 과립화 및 활택 공정의 실험실 규모 설계공간 및 시생산 규모의 실험점

표 9-28: 시생산 규모의 속방출층 과립화 및 활택 공정 연구를 위한 실험설계 표

실험순서	X1	X2	X3
	A : 급기유량 (m^3/hr)	B : 제품온도 (℃)	C : 결합액 투입량 (g/min)
1	120	29	15
2	120	33	15
3	120	29	20
4	120	33	20
5	140	29	15
6	140	33	15
7	140	29	20
8	140	33	20
9	130	31	17.5

표 9-29: 시생산 규모의 속방출층 과립화 및 활택 공정 연구를 위한 고정인자들의 조건

입력변수		설정값
과립화 공정	Atomization 압력	0.5 bar
활택 공정	장입률	50 %
	혼합속도	9 rpm
	혼합시간	5분
타정 공정	타정압	20 kN

속방출층 과립화 및 활택 공정의 공정 단계에 따른 핵심공정변수 이외의 고정인자들은 위의 표와 같이 적용하였으며, 실험조건에 따라 시생산 규모에서 속방출층 과립물 및 활택물을 제조하고 이에 따른 반제품의 핵심품질특성을 평가하였다. 또한 이후 시생산 규모의 서방출층 및 속방출층 혼합물을 이용하여 이층정제 타정 공정을 추가로 진행하였으며, 이에 따른 속방출층의 함량, 제제균일성 및 방출 특성을 평가하여 제조규모 확대에 따른 완제품 핵심품질특성의 영향을 검증하고자 하였다.

9.3.2.4 시생산 규모의 속방출층 과립화 공정에 대한 최적화 연구에 따른 수행 결과

<과립물의 핵심품질특성에 대한 영향분석>

시생산 규모의 속방출층 과립화 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험표에 따라 반제품을 제조하고 반제품의 핵심품질특성인 과립물에 대한 겉보기밀도, 흐름성, 입도(d50), 건조감량 및 함량을 측정하였다. 그 결과를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-30: 시생산 규모 속방출층 과립물의 품질특성에 대한 측정 결과

실험순서	겉보기밀도 (g/mL)	흐름성 (카르지수)	입도, d50 (%)	건조감량 (%)	함량 (%)
1	0.540	18.5	103.6	2.4	95.8
2	0.545	19.5	97.0	1.6	97.5
3	0.532	18.1	106.6	2.8	98.7
4	0.518	19.6	113.6	1.8	96.6
5	0.574	18.6	91.2	2.3	95.2
6	0.541	17.3	90.2	2.5	95.5
7	0.543	18.2	95.3	2.4	95.6
8	0.596	18.3	96.1	2.2	95.9
9	0.533	18.2	103.0	2.8	96.7

1) 과립물의 겉보기밀도

시생산 규모의 속방출층 과립화 및 활택 공정 최적화를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 과립물의 겉보기밀도는 0.518~0.596 g/mL 로 실험실 규모에서 설정된 기준인 0.33 g/mL 이상을 모든 조건에서 만족하였다. 이때 겉보기밀도의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 유의하지 않았다.

2) 과립물의 흐름성

시생산 규모의 속방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 과립물의 흐름성은 17.3~19.6 으로 실험실 규모에서 설정된 기준인 20 이하를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 흐름성의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시한 결과, 모형의 p 값이 유의함을 확인하였으며, 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 시생산 규모의 최적화 연구에서 속방출층 과립물의 흐름성에 유의한 영향을 주는 주효과는 급기유량으로 나타났으며 급기유량*제품온도의 교호작용이 유의한 영향을 주었다.

표 9-31: 속방출층 정립물의 흐름성에 대한 분산분석 결과

출처	DF	Adj SS	Adj MS	F-값	P-값	
모형	3	3.28	1.09	7.28	0.0284	*significant*
선형						
A: 급기유량	1	1.36	1.36	9.05	0.0298	*significant*
B: 제품온도	1	0.99	0.99	6.60	0.0501	
교호작용						
A*B	1	1.71	1.71	11.38	0.0198	*significant*
오차	5	0.75	0.15			
총계	8	4.04				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.39	0.8137	0.7019	0.3428

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
흐름성 = - 71.87 + 0.6756 * 급기유량 + 3.09 * 제품온도 - 0.0231 * 급기유량 * 제품온도

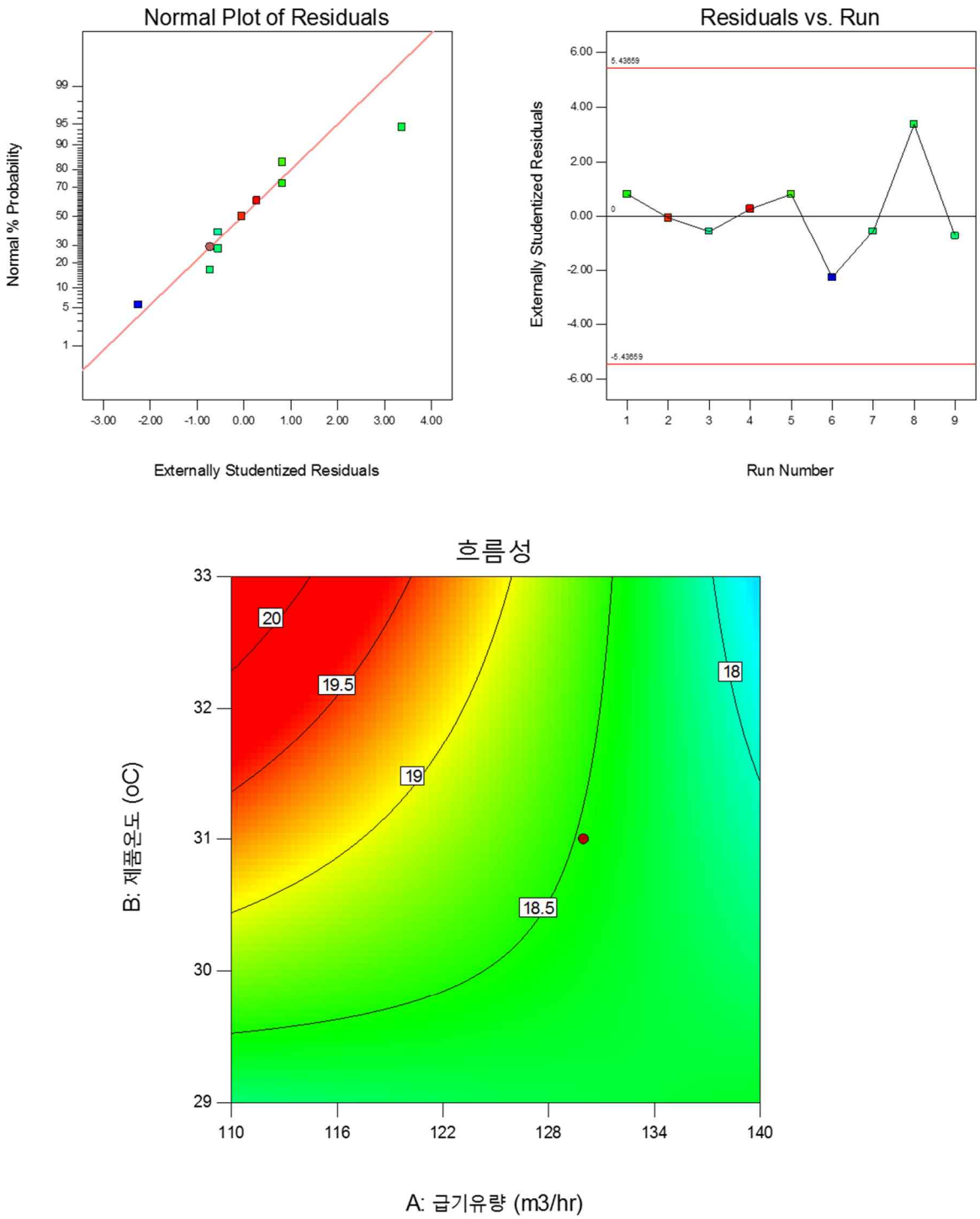


그림 9-19: 시생산 규모에서 제조한 과립물의 흐름성에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

3) 과립물의 입도(d50)

시생산 규모의 속방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 과립물의 입도(d50)는 90.2~113.6㎛ 으로 설정된 기준인 80~120㎛ 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 입도의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시한 결과, 모형의 p 값이 유의함을 확인하였으며, 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 시생산 규모의 최적화 연구에서 속방출층 과립물의 흐름성에 유의한 영향을 주는 주효과는 급기유량과 결합액 투입량으로 나타났다.

표 9-32: 속방출층 과립물의 입도(d50)에 대한 분산분석 결과

출처	DF	Adj SS	Adj MS	F-값	P-값	
모형	3	397.52	198.76	16.69	0.0035	*significant*
선형						
A: 급기유량	1	288.00	288.00	24.18	0.0027	*significant*
C: 결합액 투입량	1	109.52	109.52	9.20	0.0230	*significant*
오차	6	71.46	11.91			
총계	8	468.98				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
3.45	0.8476	0.7968	0.6555

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
입도 = + 151.72 - 0.6000 * 급기유량 + 1.48 * 결합액 투입량

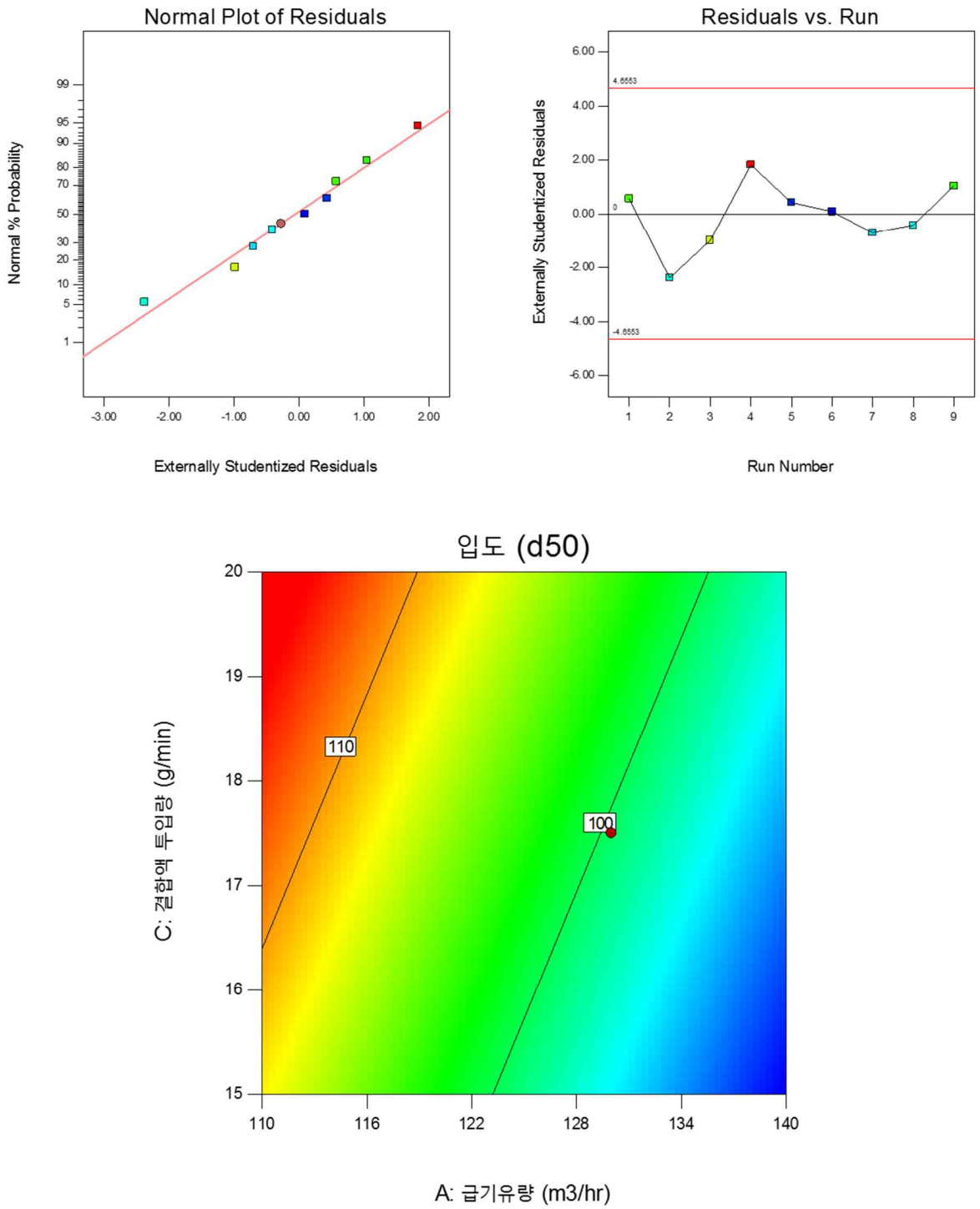


그림 9-20: 시생산 규모에서 제조한 과립물의 입도(d50)에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

4) 과립물의 함량

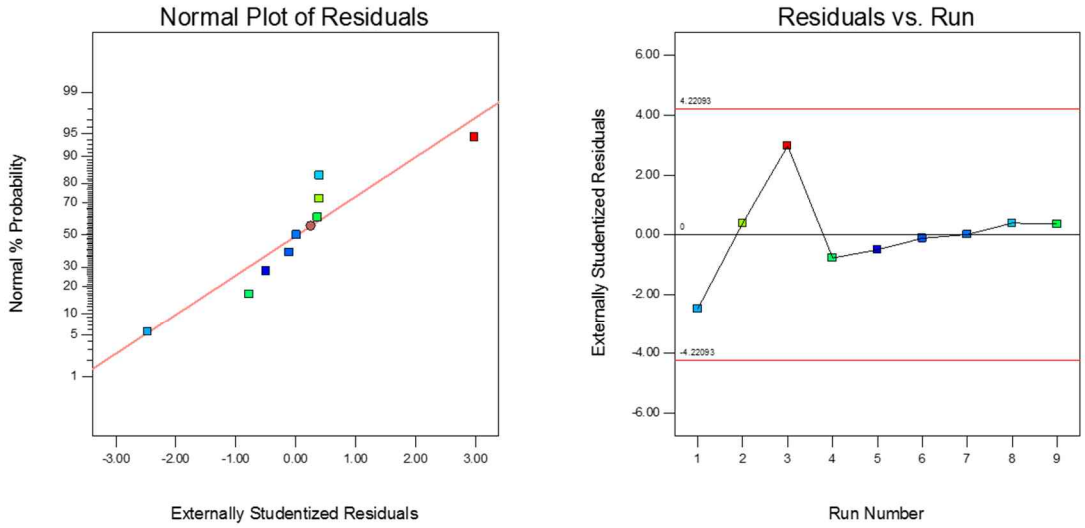
시생산 규모의 속방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 과립물의 함량은 95.2~98.7%로 실험실 규모에서 설정된 기준인 95.0~105.0% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 함량의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시한 결과, 모형의 p 값이 유의함을 확인하였으며, 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 시생산 규모의 최적화 연구에서 속방출층 과립물의 함량에 유의한 영향을 주는 주효과는 급기유량으로 나타났다.

표 9-33: 속방출층 과립물의 함량에 대한 분산분석 결과

출처	DF	Adj SS	Adj MS	F-값	P-값	
모형	1	5.12	5.12	7.16	0.0318	*significant*
선형						
A: 급기유량	1	5.12	5.12	7.16	0.0318	*significant*
오차	7	5.01	0.72			
총계	8	10.13				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.85	0.5055	0.4348	0.1568

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
함량 = + 106.79 - 0.0800 * 급기유량



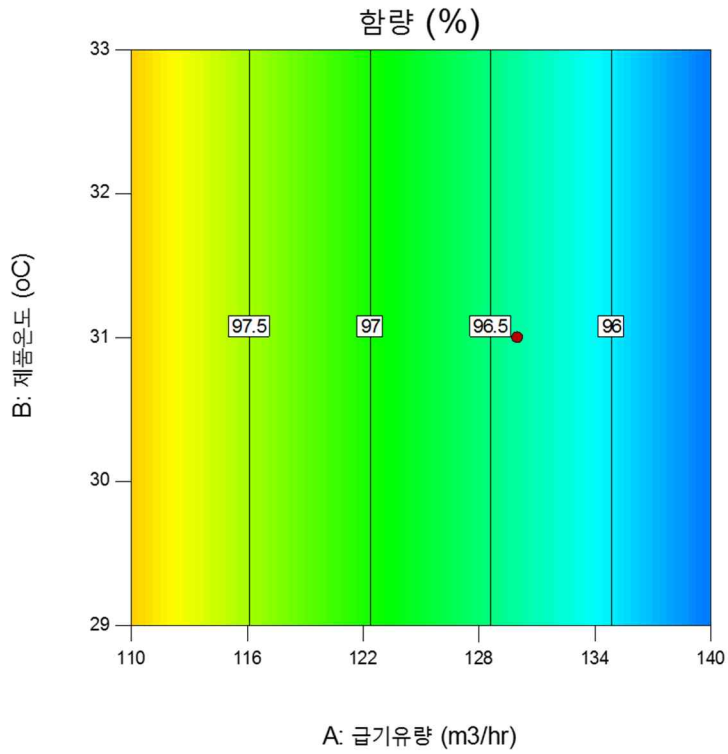


그림 9-21: 시생산 규모에서 제조한 과립물의 함량에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

5) 과립물의 건조감량

시생산 규모의 속방출층 과립화 및 활택 공정 실험조건 표에 따라 제조된 과립물의 건조감량은 1.6~2.8%로 실험실 규모에서 설정된 기준인 4% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 건조감량의 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 유의하지 않았다.

<혼합물의 핵심품질특성에 대한 영향분석>

시생산 규모의 속방출층 혼합 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험 표에 따라 반제품을 제조하고 반제품의 핵심품질특성인 혼합 이후 활택물에 대한 겉보기밀도, 흐름성, 함량 및 혼합균일성을 측정하였다. 그 결과를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-34: 시생산 규모 속방출층 활택물의 품질특성에 대한 측정 결과

실험순서	겉보기밀도 (g/mL)	흐름성 (카르지수)	함량 (%)	혼합균일성 (판정치 %)
1	0.562	18.5	95.8	0.5
2	0.564	19.4	97.3	0.4
3	0.522	18.1	99.3	0.7
4	0.517	19.1	96.8	0.2
5	0.575	18.6	95.5	1.3
6	0.551	17.3	96.3	0.5
7	0.538	17.8	97.3	1.6
8	0.580	18.3	96.6	1.1
9	0.549	18.2	97.6	1.1

제조한 활택물의 겉보기밀도와 흐름성은 각각 0.517~0.580 g/mL 과 17.3~19.4 로 실험실 규모에서 설정한 기준인 0.33 g/mL 이상과 20 이하를 모든 실험점에서 만족하였다. 또한 함량과 혼합균일성은 각각 95.5~99.3%와 0.2~1.6%로 기준인 95.0~105.0% 이내와 판정치 15% 이내를 모두 만족하였다. 속방출층 활택물의 겉보기밀도, 흐름성, 함량 및 혼합균일성의 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 모두 유의하지 않았다.

<완제품의 핵심품질특성에 대한 영향분석>

시생산 규모의 속방출층 혼합 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험 표에 따라 제조된 속방출층 활택물을 이용하여 타정 공정을 진행하여 이층정제를 제조하고 완제품의 핵심품질특성인 용출을 측정하였다. 그 결과를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-35: 시생산 규모 서방출층 과립화 및 활택 공정 연구에 따른 완제품의 품질특성에 대한 측정 결과

실험순서	함량 (%)	제제균일성 (판정치 %)	용출 (%)
1	96.6	5.9	93.1
2	97.0	2.1	90.2
3	103.3	4.9	96.5
4	99.7	0.5	93.3
5	103.8	0.3	99.8
6	103.9	1.9	101.3
7	102.0	1.9	87.2
8	104.0	1.3	95.3
9	101.7	4.0	86.1

제조한 이층정제 완제품의 함량과 제제균일성은 각각 96.6~104.0%, 0.3~5.9%로 기준인 95.0~105.0%와 판정치 15% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 용출의 경우에도 86.1~101.3%로 실험실 규모에서 설정된 기준인 45 분에 75% 이상을 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 함량, 제제균일성 및 용출에 대한 측정결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 모두 유의하지 않았다.

9.3.2.5 시생산 규모의 속방출층 과립화 및 활택 공정에 대한 최적화 연구 결과 요약

실험실 규모에서 도출된 속방출층 과립화 및 활택 공정의 설계공간을 바탕으로 시생산 규모의 최적화 연구를 수행하였으며 시생산 규모의 운전영역에서 반제품 및 완제품을 제조하고 이에 따른 핵심품질특성을 평가하였다. 속방출층 과립화 및 활택 공정의 최적화 연구를 통해 측정된 품질특성의 결과값 및 이에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 인자들을 요약하여 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-36: 시생산 규모 속방출층 과립화 및 활택 공정의 최적화 연구 결과 요약표

품질특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
과립물의 핵심품질특성				
겉보기밀도	0.518~0.596 g/mL	-	-	0.280 g/mL 이상
흐름성	17.3~19.6	급기유량, 제품온도	급기유량*제품온도	1.34 이하
입도 (d50)	90.2~113.6	급기유량, 결합액 투입량	-	정보참고용
건조감량	1.6~2.8 %	-	-	3 % 이하
함량	95.2~98.7 %	급기유량	-	95.0~105.0 %
혼합물의 핵심품질특성				
겉보기밀도	0.517~0.580 g/mL	-	-	0.280 g/mL 이상
흐름성	17.3~19.4	-	-	1.34 이하
함량	95.5~99.3 %	-	-	95.0~105.0 %
혼합균일성	0.2~1.6 %	-	-	RSD 5% 이내
완제품(이층정제)의 핵심품질특성				
함량	96.6~104.0%	-	-	95.0~105.0% 이내
제제균일성	0.3~5.9%	-	-	판정치 15% 이내
용출(45분)	86.1~101.3 %	-	-	10~30 %

실험결과, 시생산 규모에서 속방출층 과립화 및 활택 공정의 최적화 연구를 위한 실험조건 표에 따라 제조한 반제품 및 완제품의 모든 품질특성이 설정된 기준을 만족하였다. 따라서 이들 결과를 바탕으로 시생산 규모에서의 속방출층 과립화 및 활택 공정에 대한 완건성을 확보하였음을 확인하였으며, 그 결과를 바탕으로 시생산 규모의 위험성을 저감하기 위한 장비의 설정 범위와 그 근거를 실험실 규모의 결과와 비교하여 아래 표에 제시하였다.

표 9-37: 시생산 규모 속방출층 과립화 및 활택 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		실험실 규모	시생산 규모		
과립	급기유량 (m^3/hr)	0.6~0.7	120~140	예	실험실 규모 설정값과 시생산 규모 최적화 연구 결과를 근거로 설정
	제품온도 (°C)	29~33	29~33	예	실험실 규모 설정값과 시생산 규모 최적화 연구 결과를 근거로 설정
	결합액 투입량 (g/min)	4.5~5.5	15~20	예	실험실 규모 설정값과 시생산 규모 최적화 연구 결과를 근거로 설정
	Atomization 압력 (bar)	0.5~1.0	0.7	아니오	실험실 규모 설정값과 시생산 규모 사전 예비실험 결과를 설정
	건조시간 (분)	10분 내외	10분 내외	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
활택	장입률 (%)	50	50	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	혼합속도 (rpm)	10~20	9	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	혼합시간 (분)	3~7 (회전횟수 30~140회	5 (회전횟수 45회)	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용

9.3.3 시생산 규모의 이층정제 타정 공정에 대한 설계공간 검증

9.3.3.1 이층정제 타정 공정의 시생산 규모 공정변수 설정

이층정제 타정 공정의 시생산 규모로의 제조규모 확대를 위해서는 실험실 규모에서 설정된 핵심공정변수에 대한 시생산 규모의 적용이 필요하다. 이층정제 타정 공정의 핵심공정변수는 타정속도와 2 차 타정압이며, 실험실 규모에서 타정속도와 2 차 타정압은 각각 8~12 rpm, 13~18 kN 의 범위로 운전영역이 설정되었다. 따라서 시생산 규모에서의 이층정제 타정공정에 대한 설계공간 검증과 최적화를 위해서는 타정속도와 2 차 타정압에 대한 위험저감을 위한 범위의 설정이 필요하다. 이층정제 타정 공정의 타정속도는 나정의 경도, 마손도, 방출, 용출, 함량균일성에 영향을 미치며 완제품의 핵심품질특성에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 생산속도를 증대시키기 위한 적절한 범위의 설정이 필요하다. 따라서 이를 고려하여 해당 설비에 대한 과거 운전경험과 사전 지식 및 예비실험 결과를 바탕으로 시생산 규모의 타정속도를 15~25 rpm 의 범위로 선정하였다. 2 차 타정압은 완제품의 방출에 영향을 미치며 시생산 규모의 사전 예비실험에서 타정압과 방출 속도 간의 상관관계가 관찰되었다. 시생산 규모의 예비실험에서 서방출층 과립물의 입도가 변화하여 실험실 규모와 비교할 때 더 높은 타정압 조건에서 완제품의 방출 기준을 만족할 수 있었으므로, 타정속도의 증가와 생산규모 변동에 따른 dwell time 의 영향을 고려하여 시생산 규모에서 충분한 타정압과 경도를 확보할 수 있도록 2 차 타정압의 범위를 25~30 kN 로 선정하였다.

9.3.3.3 이층정제 타정 공정의 시생산 규모 최적화 연구

제조규모가 확대됨에 따라 제조공정에 대한 시생산 규모에서의 설계공간 검증 및 최적화 연구를 수행하기 위하여 이층정제 타정 공정의 핵심공정변수인 타정속도 및 2 차 타정압을 입력변수로 선정하고 이들의 변동에 따른 최적화 연구를 실시하여 반제품 및 완제품의 핵심품질특성에 대한 영향을 확인하고자 하였다. 이를 위해 타정공정의 2 가지 핵심공정변수들에 대해 중심점을 포함하는 총 5 번의 실험점으로 구성된 완전요인설계 형태의 실험설계표를 아래와 같이 작성하였으며, 이들 실험점에 대응하는 실험실 규모의 설계공간을 함께 나타내어 비교하면 아래 그림과 같다.

표 9-38: 시생산 규모 이층정제 타정 연구를 위한 공정변수 설계

입력변수		수준 (level)		
		-1	0	+1
1	타정속도 (rpm)	15	20	25
2	2차 타정압 (kN)	25	27.5	30

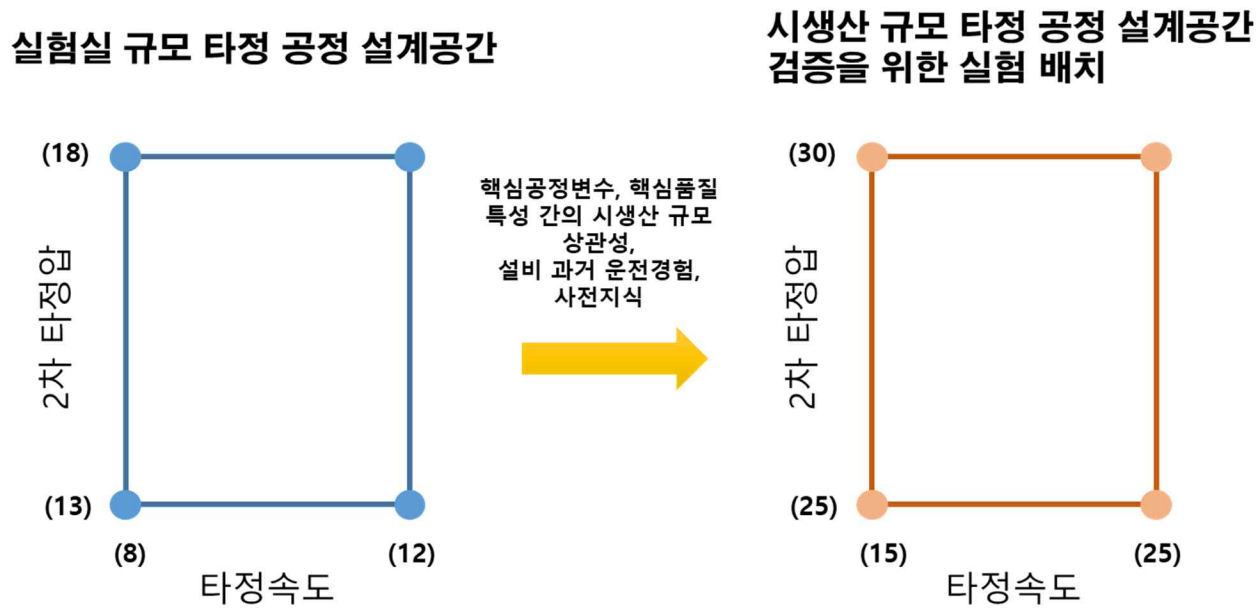


그림 9-22: 이층정제 타정 공정의 실험실 규모 설계공간 및 시생산 규모의 실험점

표 9-39: 시생산 규모의 이층정제 타정 공정 연구를 위한 실험설계 표

실험순서	X1	X2
	A : 타정속도 (rpm)	B : 2차 타정압 (kN)
1	15	25
2	15	30
3	25	25
4	25	30
5	20	27.5

표 9-40: 시생산 규모의 이층정제 타정 공정 연구를 위한 고정인자들의 조건

입력변수	설정값
1차 타정압 (kN)	3 kN
1차층 feeder 속도	타정속도의 2.2배
2차층 feeder 속도	타정속도의 2.2배

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 연구에서 핵심공정변수 이외의 고정인자들에 대한 조건은 위의 표와 같이 적용하였다. 1 차 타정압의 경우에는 실험실 규모에서 설정된 범위인 3~5 kN 의 범위 내에서 선정하였으며, 1 차 및 2 차층의 feeder 속도는 해당 설비에 대한 과거 운전경험과 사전 지식, 예비실험 등을 통해 설정하였다. 이때 실험실 규모의 타정공정 최적화 연구에서 타정속도와 1 차층의 feeder 속도가 1 차층(서방출층)의 질량편차에 영향을 미침이 확인되었으므로 시생산 규모의 설정조건에서 이를 검증한 결과는 아래 표와 같으며, 해당 조건에서 제조한 나정의 질량편차가 기준인 RSD 3% 이내를 만족하였다.

표 9-41: 타정속도와 1 차층 feeder 속도에 따른 1 차층 질량편차 평가 결과

질량편차	Run 1 타정속도: 15 rpm 1차층 feeder 속도: 33 rpm	Run 2 타정속도: 25 rpm 1차층 feeder 속도: 55 rpm
평균 (mg)	504	499
최소 (mg)	497	491
최대 (mg)	514	511
표준편차 (mg)	5.3	6.3
상대표준편차 (RSD %)	1.05	1.26

9.3.3.4 시생산 규모의 이층정제 타정 공정에 대한 최적화 연구에 따른 수행 결과

<나정의 핵심품질특성에 대한 영향 평가>

시생산 규모의 이층정제 타정 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험 표에 따라 나정을 제조하고 핵심품질특성인 경도, 마손도, 질량편차, 두께를 측정하였다. 그 결과를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-42: 시생산 규모 나정의 품질특성에 대한 측정 결과

실험순서	경도 (N)	마손도 (%)	질량편차 (RSD %)	두께 (mm)
1	234	0.10	0.64	5.24
2	250	0.11	0.53	5.21
3	245	0.09	0.64	5.23
4	242	0.13	0.55	5.22
5	250	0.13	0.66	5.25

1) 나정의 경도

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 나정의 경도는 234~250 N 으로 실험실 규모에서 설정한 기준인 100 N 이상을 만족하였다. 하지만 시생산 규모에서 제조한 과립물의 입도가 변동하였으므로 이에 따라 완제품의 핵심품질특성을 평가하여 타정 공정의 핵심공정변수와 나정의 경도, 서방출층의 방출 간의 상관관계를 바탕으로 시생산 규모의 관리 기준을 재설정하고자 한다. 이때 경도의 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 유의하지 않았다.

2) 마손도

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 나정의 마손도는 0.09~0.13%로 실험실 규모에서 설정한 기준인 0.5% 이하를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 마손도의 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 유의하지 않았다.

3) 질량편차

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 나정의 질량편차는 0.53~0.66 %로 실험실 규모에서 설정한 기준인 RSD 3% 이내를 모든 조건에서 만족하였다. 질량편차의 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 유의하지 않았다

이때 이층정제의 타정 공정에서 제조한 나정의 질량은 완제의약품의 핵심품질특성인 함량 및 제제균일성에 영향을 미치므로 정제중량 측정설비(weight checker)를 이용하여 나정의 개별질량을 at-line 으로 측정하고 공정능력지수(Process Capability Index)를 산출하고자 하였다. 공정능력지수는 통계적 공정관리 기법의 일종으로서 제품의 품질특성이 미리 설정한 기준을 어느 정도 만족하는지를 정량적으로 나타내는 척도로 사용한다. 따라서 공정능력지수로부터 핵심공정변수에 의한 반제품 및 완제품의 핵심품질특성에 대한 위험수준과 일관성, 완건성을 정량적으로 예측할 수 있다. 나정의 개별질량에 공정능력지수를 산출하기 위해 타정공정으로부터 초기, 중기, 말기에 해당하는 시점에 각각 100 개씩의 샘플을 수집하여 정제중량 측정기로부터 at-line 으로 질량을 측정하였으며, 아래 식을 이용하여 공정능력지수 Cp 및 Cpk 를 계산하였다.

$$\mathrm{Cp} = \frac{USL - LSL}{6\sigma}$$

$$\mathrm{Cpk} = \min\left(\frac{USL - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LSL}{3\sigma}\right)$$

위 식에서 USL 은 기준상한한계(Upper Specification Limit), LSL 은 기준하한한계(Lower Specification Limit), μ는 평균, σ는 표준편차를 나타낸다. 또한 공정능력지수의 산출값에 따른 공정의 능력수준은 아래 표와 같이 판단하였다.

표 9-43: 공정능력지수에 따른 공정능력수준 및 관리방안

공정능력지수	공정능력수준	관리방안
Cp≥1.67	공정의 능력이 충분하다	공정이 매우 우수한 상태이므로 관리의 간소화가 가능하다
1.33≤Cp≤1.67	공정능력이 다소 충분하다	공정이 우수하므로 현재의 관리상태를 그대로 유지하며, 생산성 향상을 시도하는 것이 바람직하다
1.0≤Cp≤1.33	공정의 능력이 보통이다	지속적인 공정관리 및 모니터링이 필요하다
0.67≤Cp≤1.0	공정의 능력이 부족하다	불량품이 발생할 확률이 높으므로 이에 대한 위험성 관리와 공정의 개선이 필요하다. 발생한 불량에 대한 검사의 강화 검토가 필요하다
Cp≤0.67	공정의 능력이 매우 부족하다	품질특성에 대한 문제가 심각하고 위험수준이 높으므로 전반적인 공정의 개선이 필요하다

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조한 총 5 번의 실험점에 대한 공정능력지수의 산출결과는 아래 그림들에 나타내었다. 이때 나정의 개별질량에 대한 측정값은 모두 정규분포를 따름을 확인하였으며, 나정의 개별질량에 대한 기준상한과 하한의 한계는 시생산 규모 최적화 배치의 실측치를 바탕으로 목표중량의 3 %(±21.0 mg)범위로 설정하였다. 공정능력지수 Cp 및 Cpk 의 산출결과, 모든 실험점에서 1.33 이상으로 우수한 공정능력을 나타내었다. 따라서 시생산 규모에서 검증한 핵심공정변수의 설계공간 범위 내에서 나정의 평균질량 및 질량편차에 의한 완제품 핵심품질특성의 위험성은 잘 관리될 수 있음을 확인하였다.

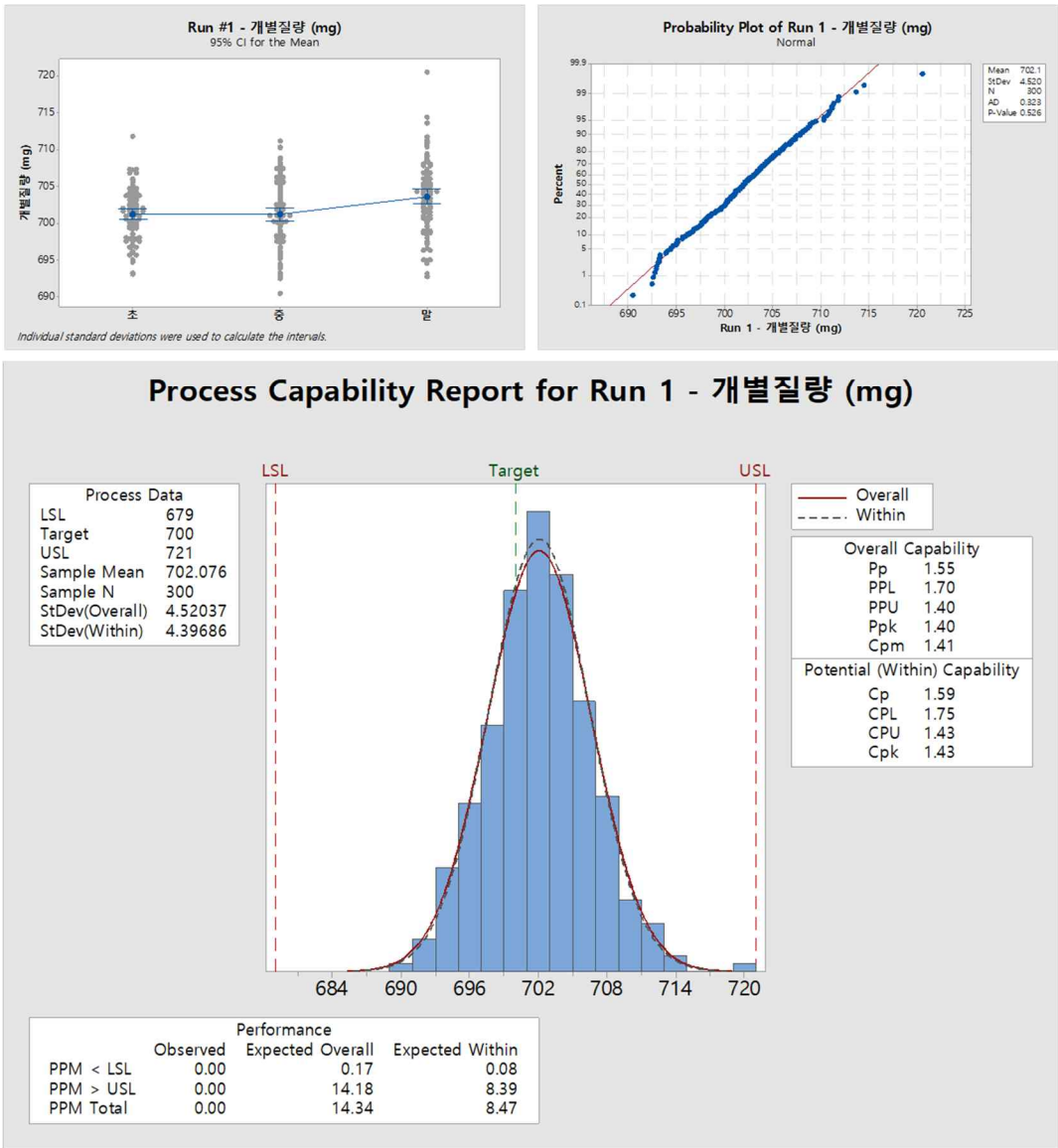


그림 9-23: 이층정제 타정 공정 최적화 배치(Run #1)의 공정능력지수

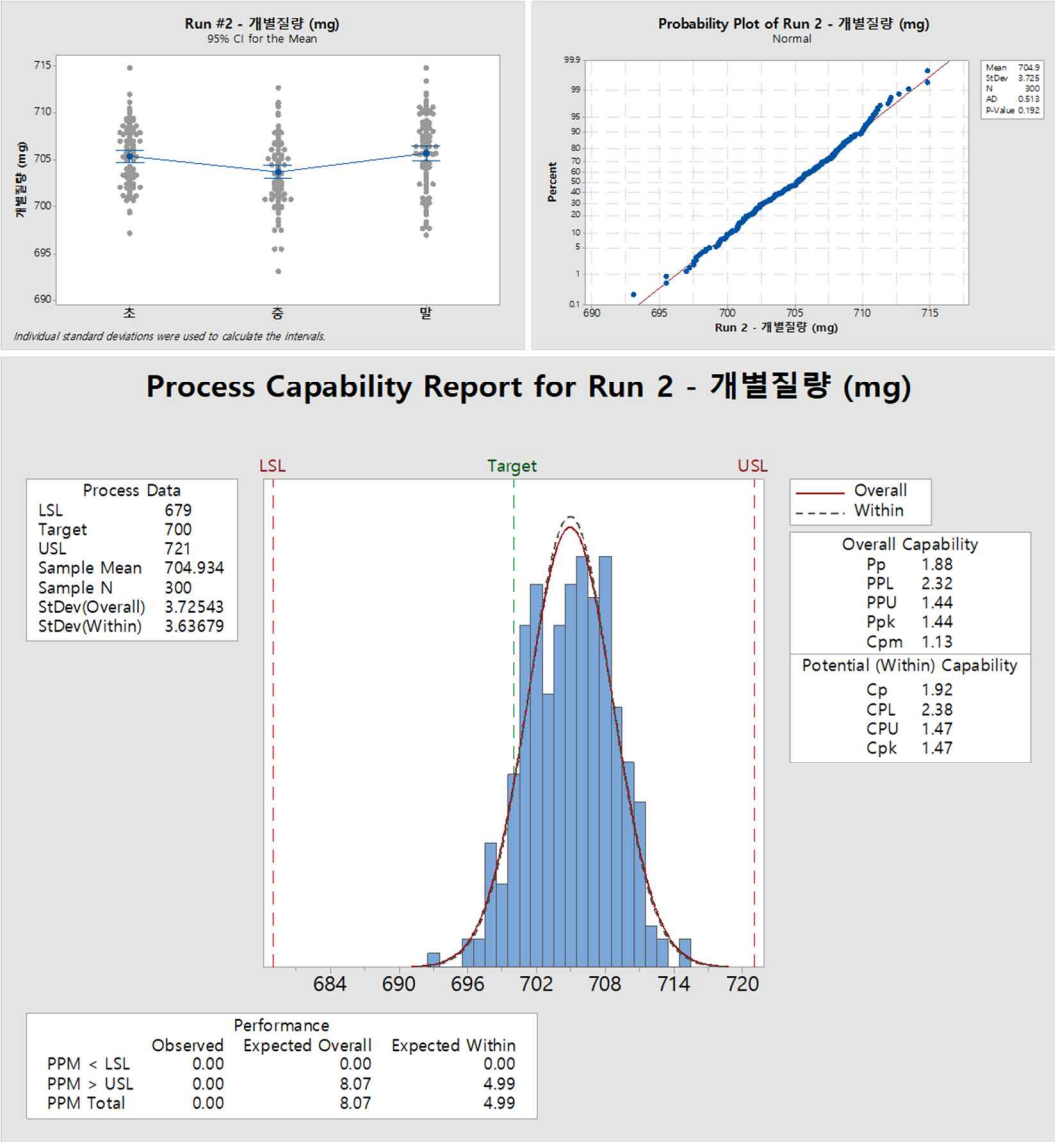


그림 9-24: 이층정제 타정 공정 최적화 배치(Run #2)의 공정능력지수

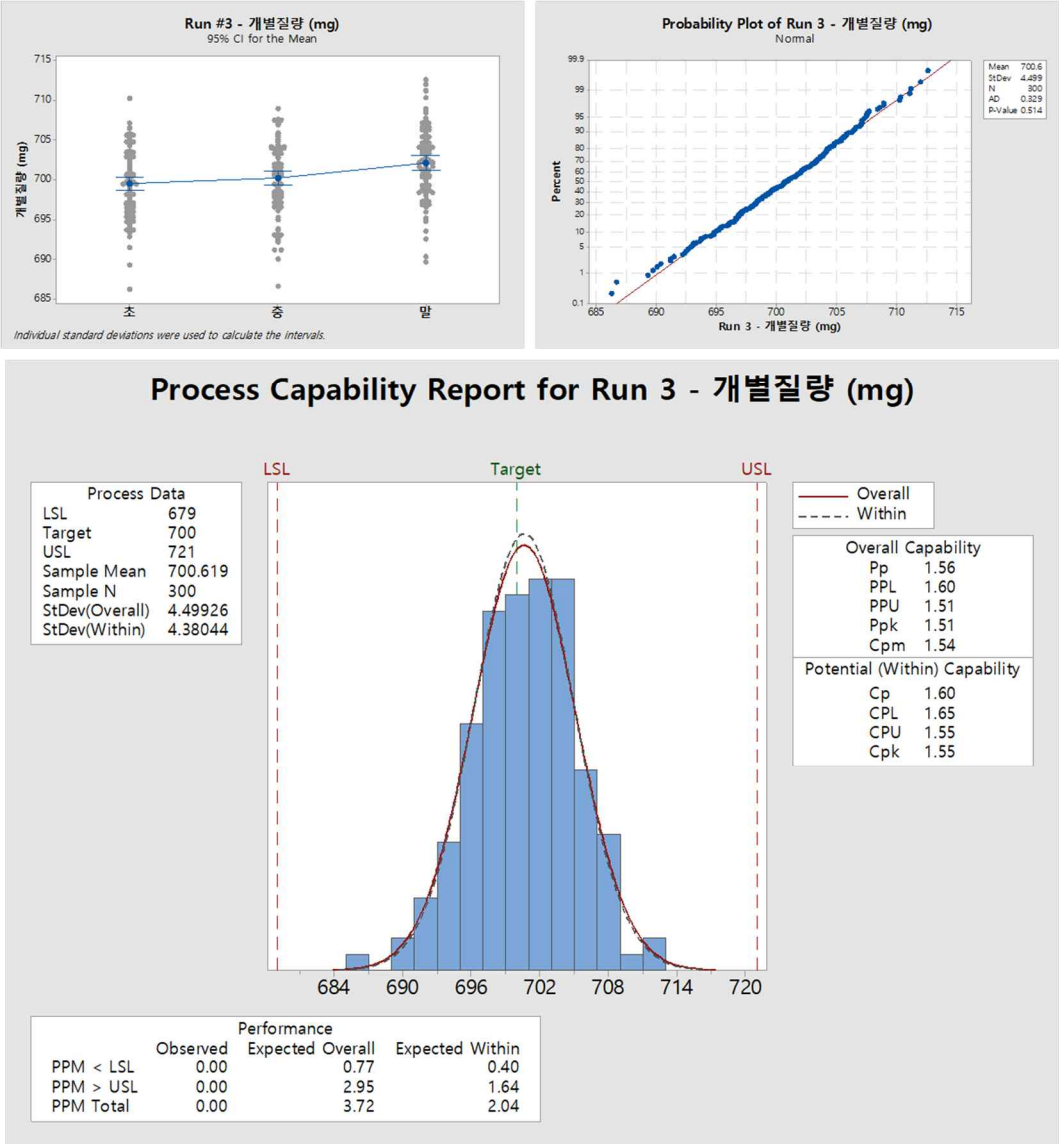


그림 9-25: 이층정제 타정 공정 최적화 배치(Run #3)의 공정능력지수

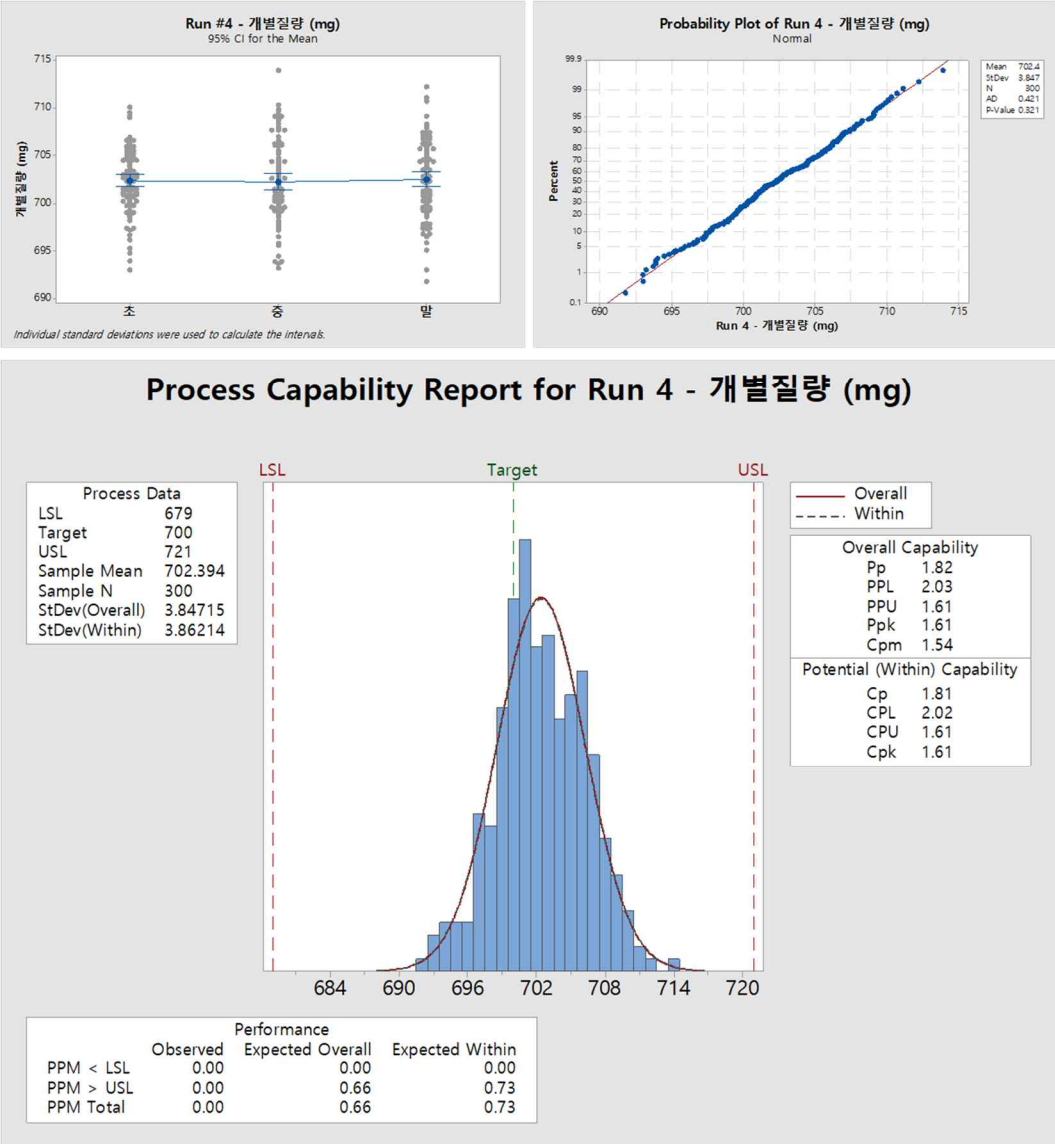


그림 9-26: 이층정제 타정 공정 최적화 배치(Run #4)의 공정능력지수

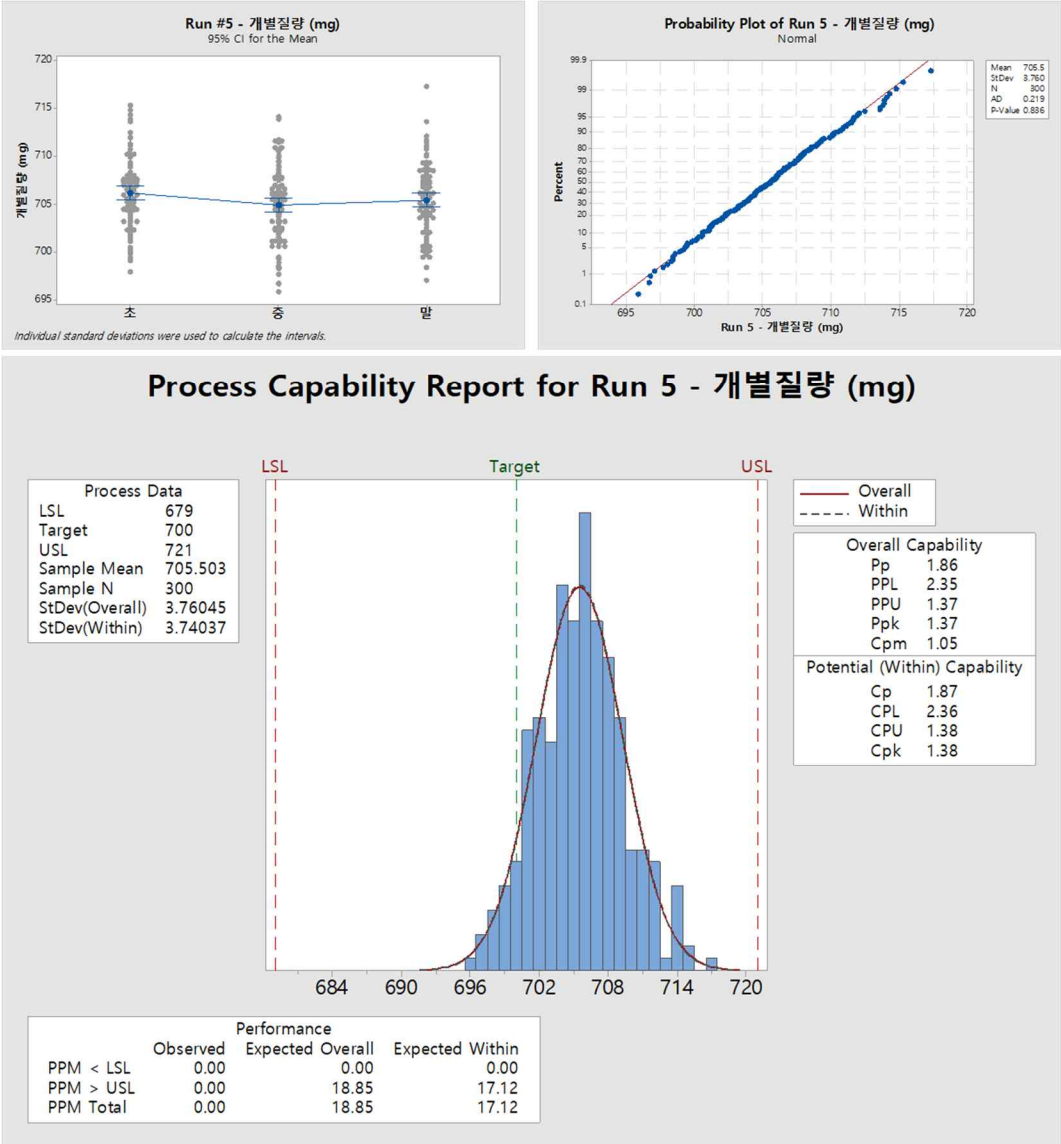


그림 9-27: 이층정제 타정 공정 최적화 배치(Run #5)의 공정능력지수

4) 나정의 두께

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 나정의 두께는 5.21~5.25mm 였다. 이때 경도의 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 유의하지 않았다.

<완제품의 핵심품질특성에 대한 영향 평가>

시생산 규모의 이층정제 타정 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험 표에 따라 제조된 완제품의 핵심품질특성인 함량, 제제균일성, 방출, 용출을 측정하였다. 그 결과를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-44: 시생산 규모 이층정제 타정 연구에 따른 완제품의 품질특성에 대한 측정 결과

실험순서	서방출 함량 (%)	서방출 제제균일성 (판정치 %)	속방출 함량 (%)	속방출 제제균일성 (판정치 %)	방출 2시간 (%)	방출 8시간 (%)	방출 20시간 (%)	45분 용출 (%)
1	99.1	1.0	102.1	3.9	22.6	55.8	88.5	89.7
2	101.9	0.8	104.0	0.9	23.2	54.1	84.8	92.0
3	100.8	1.8	102.1	3.9	23.6	57.3	88.0	87.6
4	99.4	1.3	104.6	3.0	23.3	55.7	88.1	94.0
5	99.9	0.4	101.3	3.8	23.8	58.1	92.1	91.7

1) 서방출층의 함량 및 제제균일성

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 완제품의 서방출층 함량과 제제균일성은 각각 99.1~101.9 %, 0.4~1.8 %로 기준인 95.0~105.0 %와 판정치 15 % 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 완제품의 서방출층 함량과 제제균일성 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p값이 유의하지 않았으므로 시생산 규모 설계공간의 검증 범위 내에서 핵심공정변수에 따른 유의한 영향은 없는 것으로 판단된다.

2) 속방출층의 함량 및 제제균일성

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 완제품의 속방출층 함량과 제제균일성은 각각 101.3~104.6 %, 0.9~3.9 %로 기준인 95.0~105.0 %와 판정치 15 % 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 완제품의 서방출층 함량과 제제균일성 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p값이 유의하지 않았다.

3) 방출

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 완제품의 2 시간, 8 시간, 20 시간 방출은 각각 22.6~23.8 %, 54.1~58.1 %, 84.8~92.1 %로 모든 실험점에서 기준인 10~30 %, 40~60 %, 80 % 이상을 만족하였다. 이때 완제품의 방출 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p 값이 유의하지 않았다.

4) 용출

시생산 규모의 이층정제 타정 공정 최적화 연구를 위해 설계된 실험조건 표에 따라 제조된 완제품의 속방출층의 용출은 87.6~94.0 %로 기준인 75 % 이상을 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 완제품의 서방출층 함량과 제제균일성 측정 결과를 이용하여 통계분석을 실시하였으나 모형의 p값이 유의하지 않았다.

9.3.3.5 시생산 규모의 이층정제 타정 공정에 대한 최적화 연구 결과 요약

실험실 규모에서 도출된 이층정제 타정 공정의 설계공간을 바탕으로 시생산 규모의 최적화 연구를 수행하였으며 시생산 규모의 운전영역에서 나정을 제조하고 이에 따른 핵심품질특성을 평가하였다. 이층정제 타정 공정의 최적화 연구를 통해 측정된 품질특성의 결과값 및 이에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 인자들을 요약하여 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-45: 시생산 규모 이층정제 타정 공정의 최적화 연구 결과 요약표

품질특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
나정의 핵심품질특성				
경도	234~250 N	-	-	-
마손도	0.09~0.13 %			0.5% 이하
질량편차	0.53~0.66 % RSD	-	-	RSD 3% 이하
두께	5.21~5.25 mm	-	-	정보참고용
완제품의 핵심품질특성				
서방출 함량	99.1~101.9 %,	-	-	95.0~105.0% 이내
서방출 제제균일성	0.4~1.8 %	-	-	판정치 15% 이내
속방출 함량	101.3~104.6 %	-	-	95.0~105.0% 이내
속방출 제제균일성	0.9~3.9 %	-	-	판정치 15% 이내
방출(2시간)	22.6~23.8 %	-	-	10~30%
방출(8시간)	54.1~58.1 %	-	-	40~60%
방출(20시간)	84.8~92.1 %	-	-	80% 이상
용출(45분)	87.6~94.0 %	-	-	75% 이상

실험결과, 시생산 규모에서 이층정제 타정 공정의 최적화 연구를 위한 실험조건표에 따라 제조한 반제품 및 완제품의 모든 품질특성이 설정된 기준을 만족하였다. 따라서 이들 결과를 바탕으로 시생산 규모에서의 이층정제 타정 공정에 대한 완건성을 확보하였음을 확인하였으며, 그 결과를 바탕으로 시생산 규모의 위험성을 저감하기 위한 장비의 설정 범위와 그 근거를 실험실 규모의 결과와 비교하여 아래 표에 제시하였다.

표 9-46: 시생산 규모 이층정제 타정 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		실험실 규모	시생산 규모		
타정	타정속도	8~12 rpm	15~25 rpm	예	실험실 규모 설정값과 시생산 규모 최적화 연구 결과를 근거로 설정
	2차 타정압	13~18 kN	25~30 kN	예	실험실 규모 설정값과 시생산 규모 최적화 연구 결과를 근거로 설정
	1차 타정압	3~5 kN	3 kN	아니오	실험실 규모 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	1차 Feeder 속도	20~25 rpm	33~55 rpm	아니오	시생산 규모 설비에 따른 설정값을 적용하여 검증
	1차 Feeder 속도	35~45 rpm	33~55 rpm	아니오	시생산 규모 설비에 따른 설정값을 적용하여 검증

9.3.4 반제품 및 완제품의 품질특성 상관성 연구

제조 공정 중 각 단위 공정은 독립된 과정으로 존재하는 것이 아니며 유기적으로 연결되어 있기 때문에 이전 단위 공정의 공정변수가 다음 단위 공정의 생성물인 반제품에 영향을 줄 수 있으며 최종적으로 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 줄 수 있다. 이에 각 단위 공정변수에 따라서 완제의약품의 핵심품질특성에 어떠한 영향을 주는지를 확인하는 것뿐만 아니라 각 단위 공정에서 생성되는 반제품의 품질특성이 다음 단위 공정에서 어떠한 영향을 주는지와 완제의약품의 핵심품질특성과 어떠한 상관성이 있는지를 연구하는 것도 중요하다. 따라서 각 단위 공정에서 생성되는 반제품의 품질특성과 완제의약품의 핵심품질특성과의 상관성 연구를 실시하였으며, 이를 통해 각 단위 공정에 대한 관리전략을 수립하였다. 또한 각 단위 공정에서 생성되는 반제품의 품질특성 변동에 따른 오차를 다음 단위 공정에서 파악하며 일정한 품질이 도출될 수 있도록 하여 생산 규모에 따른 위험성을 저감하고자 하였다.

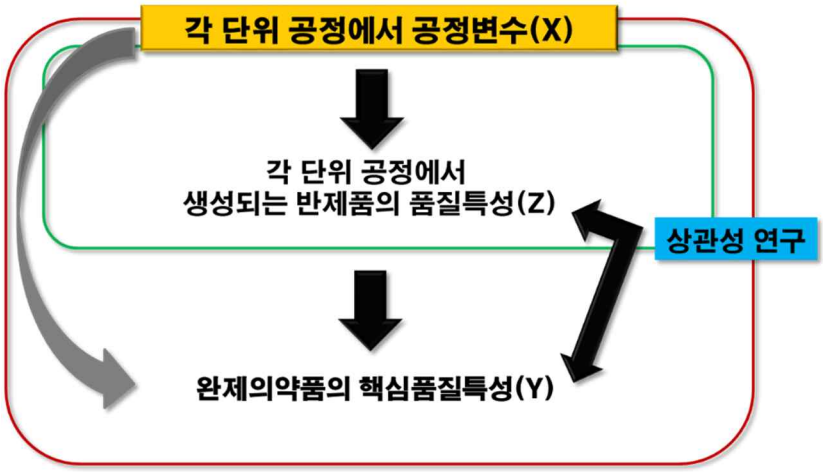


그림 9-28: 상관성 연구의 개요

9.2.4.1 완제품의 방출에 영향을 주는 반제품의 품질특성 도출 및 상관성 연구

완제품의 핵심품질특성과 반제품의 품질특성 간 상관성을 도출하기 위해 제조공정의 최적화 연구 결과를 바탕으로 각 품질특성 간 상관관계를 파악하였다. 이를 위해 먼저 실험실 규모에서 측정된 반제품의 품질특성과 완제품의 품질특성 간 상관계수를 계산해 본 결과, 나정의 경도 및 마손도가 완제품 서방출층의 2 시간 및 8 시간 방출과 속방출층 용출에 유의한 상관성(p 값<0.05)을 지니고 있음을 아래 그림과 같이 관찰하였다. 나정의 경도가 증가할수록 방출과 용출은 감소하였으며, 마손도가 증가할수록 방출과 용출은 증가하는 경향을 나타내었다. 이때 나정의 품질특성인 경도와 마손도는 서로 밀접한 상관성을 지니고 있으며 시생산 규모의 최적화 결과로부터 타정 공정의 핵심공정변수인 타정압에 영향을 받음을 확인할 수 있었다.

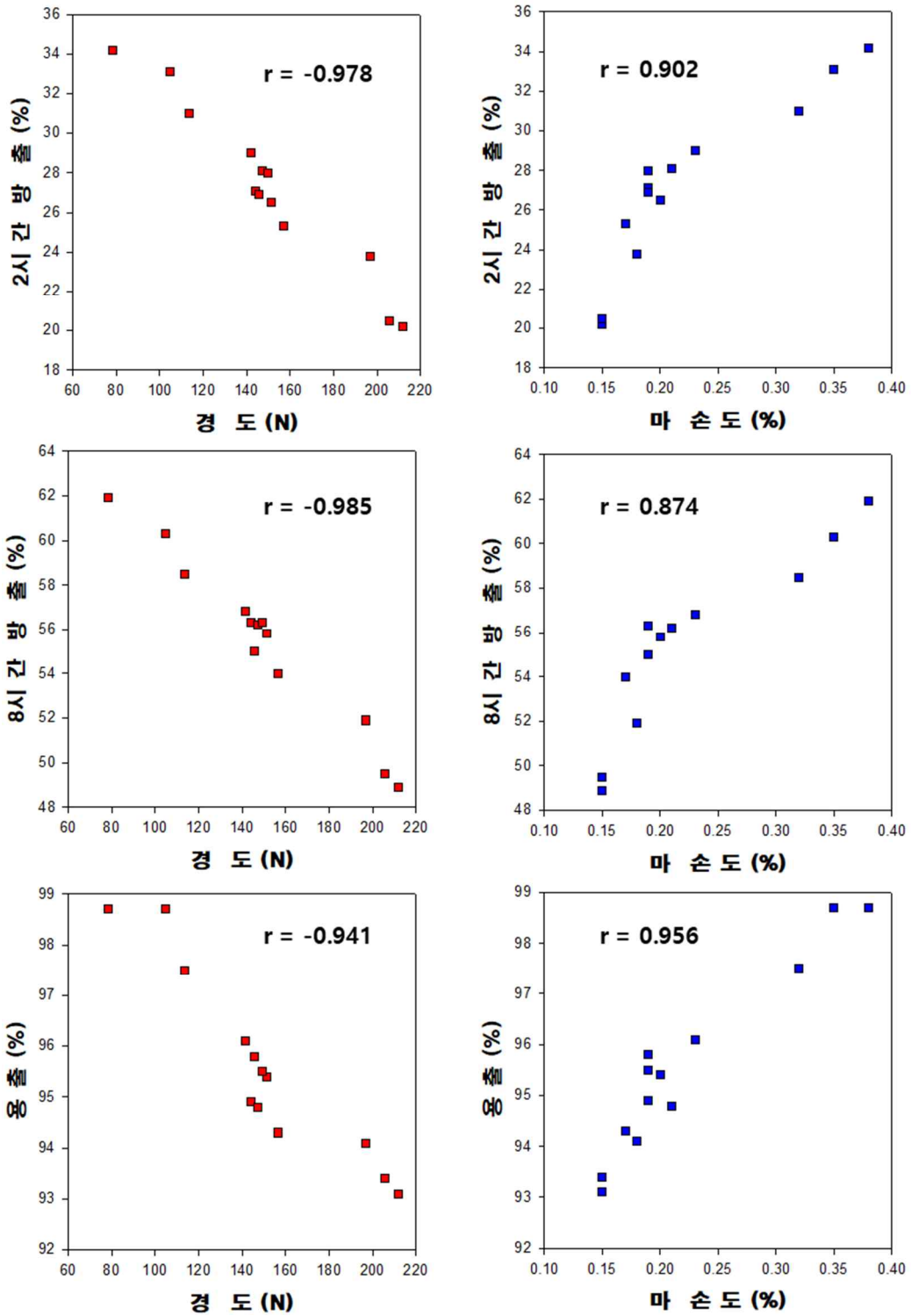


그림 9-29: 실험실 규모에서 도출한 나정의 경도 및 마손도와 완제품의 2 시간, 8 시간 방출 및 용출 간 상관관계 (r=상관계수)

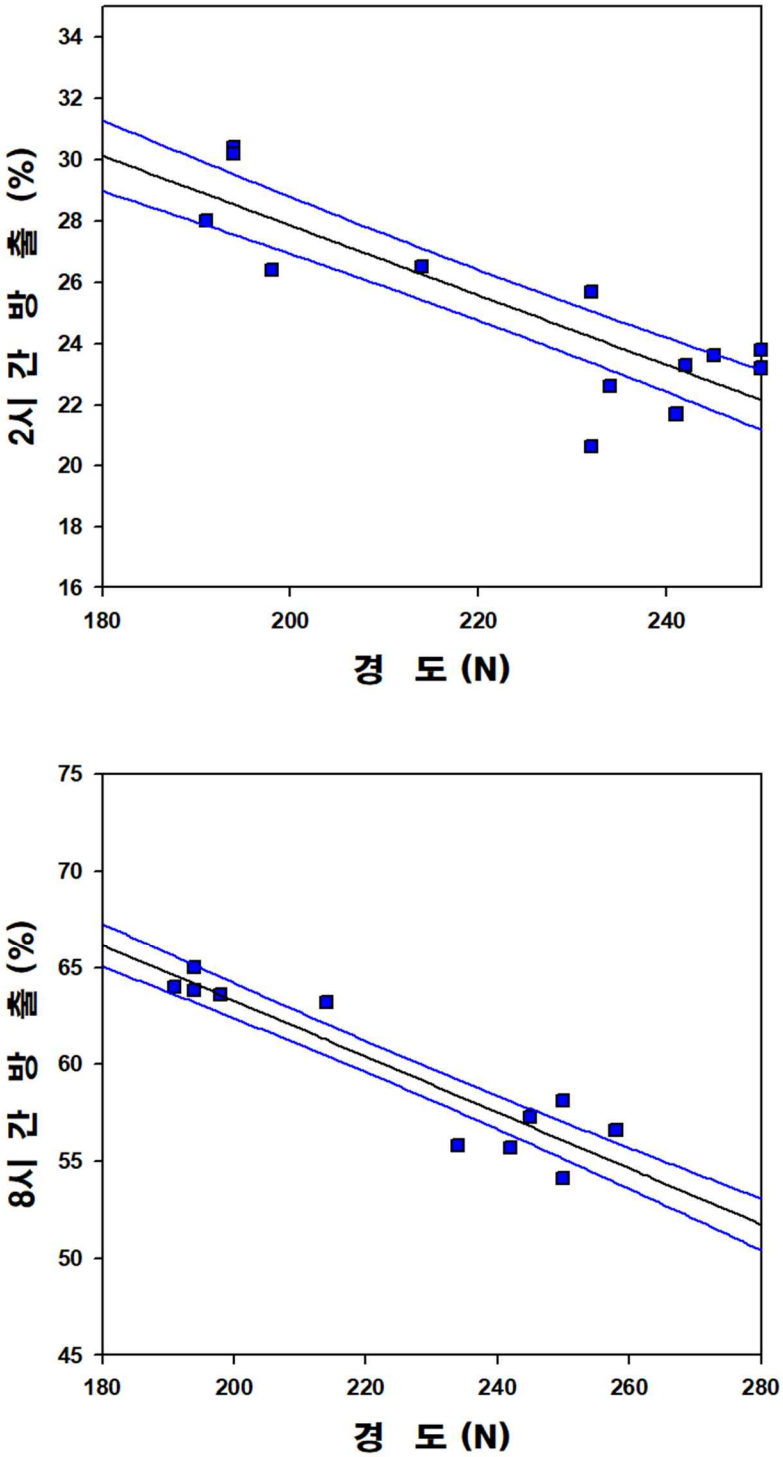


그림 9-30: 시생산 규모에서의 나정의 경도와 2 시간 및 8 시간 방출 간의 상관관계 및 이에 대한 선형회귀모형의 95% 신뢰구간

실험실에서 도출한 품질특성 간 상관관계 중에서 나정의 경도와 완제품의 2시간 및 8시간 방출 간의 상관계수의 절대값이 가장 높았으므로 이들을 대상으로 시생산 규모에서도 동일한 상관성을 가지는지 파악한 결과는 위 그림과 같다. 시생산 규모로 제조규모가 확대되는 과정에서 이들 품질특성 간의 상관성은 제조규모에 관계없이 동일하게 유지함을 확인하였으며 따라서 나정의 핵심품질특성인 경도를 관리함으로써 방출에 대한 잠재적인 위험성을 저감할 수 있을 것으로 예상된다. 이들에 대한 선형회귀모형으로부터 2시간과 8시간의 방출률의 기준을 만족하기 위한 나정의 경도는 시생산 규모에서 230 N 이상으로 관리기준을 설정하였다.

9.3.5 시생산 규모의 제조공정 최적화 후 위험성 평가

시생산 규모의 제조공정 최적화 연구를 수행하고 제조규모 확대에 따른 설계공간의 검증을 통해 완건한 제조공정을 확보하였으며, 그 결과에 따라 고장모드 및 영향분석을 통해 각 인자에 대한 위험수준을 평가한 결과와 설정근거를 정리하여 아래 표와 같이 제시하였다. 또한 이를 정리하여 시생산 규모에서 완제품의 핵심품질특성과 반제품의 핵심품질특성 및 제조공정의 핵심공정변수 간의 영향성을 어골도로 최종 정리하여 아래 그림에 제시하였다.

표 9-47: 시생산 규모의 핵심인자 도출을 위한 각 인자별 위험수준 및 설정근거

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
DS-TC1 함량	서방출층 과립물/혼합물의 함량	-	3	1	4	12	낮음	9.2.1항과 동일
	서방출층 과립물/혼합물의 흐름성	Impeller 속도	2	2	2	8	낮음	9.2.1항과 동일
		정립체 크기	2	2	3	12	낮음	9.2.1항과 동일
	나정의 평균 중량	-	2	3	1	6	낮음	9.2.1항과 동일
DS-TC2 함량	속방출층 과립물/혼합물의 함량	제품온도	2	1	2	4	낮음	9.2.1항과 동일
		급기유량	3	2	3	18	낮음	
	속방출층 과립물/혼합물의 흐름성	제품온도	2	2	2	8	낮음	9.2.1항과 동일
		급기유량	1	2	2	4	낮음	
		결합액투입량	3	2	2	12	낮음	
	나정의 평균 중량	-	2	1	2	4	낮음	9.2.1항과 동일
DS-TC1 제제균일성	서방출층 과립물/혼합물의 함량균일성	-	3	1	3	9	낮음	9.2.1항과 동일
	서방출층 과립물/혼합물의 흐름성	Impeller 속도	3	2	3	18	낮음	9.2.1항과 동일
		정립체 크기	2	2	3	12	낮음	시생산 규모의 최적화 연구를 통해 정립 체의 크기에 따른 서방출층 과립물의 흐름성과 제제균일성의 상관관계를 파악하고 정립 체의 크기를 1.0mm로 최적화함으로써 이에 대한 위험성을 저감하였다.
	나정의 질량 편차	타정속도	2	2	2	8	낮음	9.2.1항과 동일
		Feeder 속도	2	1	2	4	낮음	9.2.1항과 동일

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
DS-TC2 제제균일성	속방출층 과립물/혼합물의 함량균일성	-	3	1	3	9	낮음	9.2.1항과 동일
	속방출층 과립물/혼합물의 흐름성	제품온도	2	2	3	12	낮음	9.2.1항과 동일
		급기유량	2	1	3	6	낮음	
		결합액이송량	3	2	3	18	낮음	
	나정의 질량편차	타정속도	2	2	2	8	낮음	9.2.1항과 동일
DS-TC1 방출	서방출층 과립물의 입도	Impeller 속도	2	2	4	16	낮음	9.2.6항과 동일
		연합시간	2	2	4	16	낮음	9.2.1항과 동일
	나정의 경도	타정속도	2	1	4	8	낮음	9.2.1항과 동일
		타정압	2	2	4	16	낮음	시생산 규모의 최적화 연구를 통해 타정압의 운전영역을 검증하였으며 이를 통해 서방출층 방출이 기준을 만족함을 확인하였다. 또한 나정의 경도와 방출 간의 상관성 연구를 통해 나정의 경도에 대한 시생산 규모에서의 관리기준을 설정함으로써 이에 대한 위험성이 저감되었다.
DS-TC2 용출	속방출층 과립물의 입도	급기유량	2	2	4	16	낮음	9.2.6항과 동일
		제품온도	2	2	4	16	낮음	
		결합액투입량	2	2	4	16	낮음	
	나정의 경도	타정속도	2	1	4	6	낮음	9.2.1항과 동일
		타정압	2	2	3	12	낮음	9.2.6항과 동일
잔류용매	서방출층 과립물의 건조감량	건조온도	2	1	2	4	낮음	9.2.1항과 동일
		건조시간	2	2	2	8	낮음	

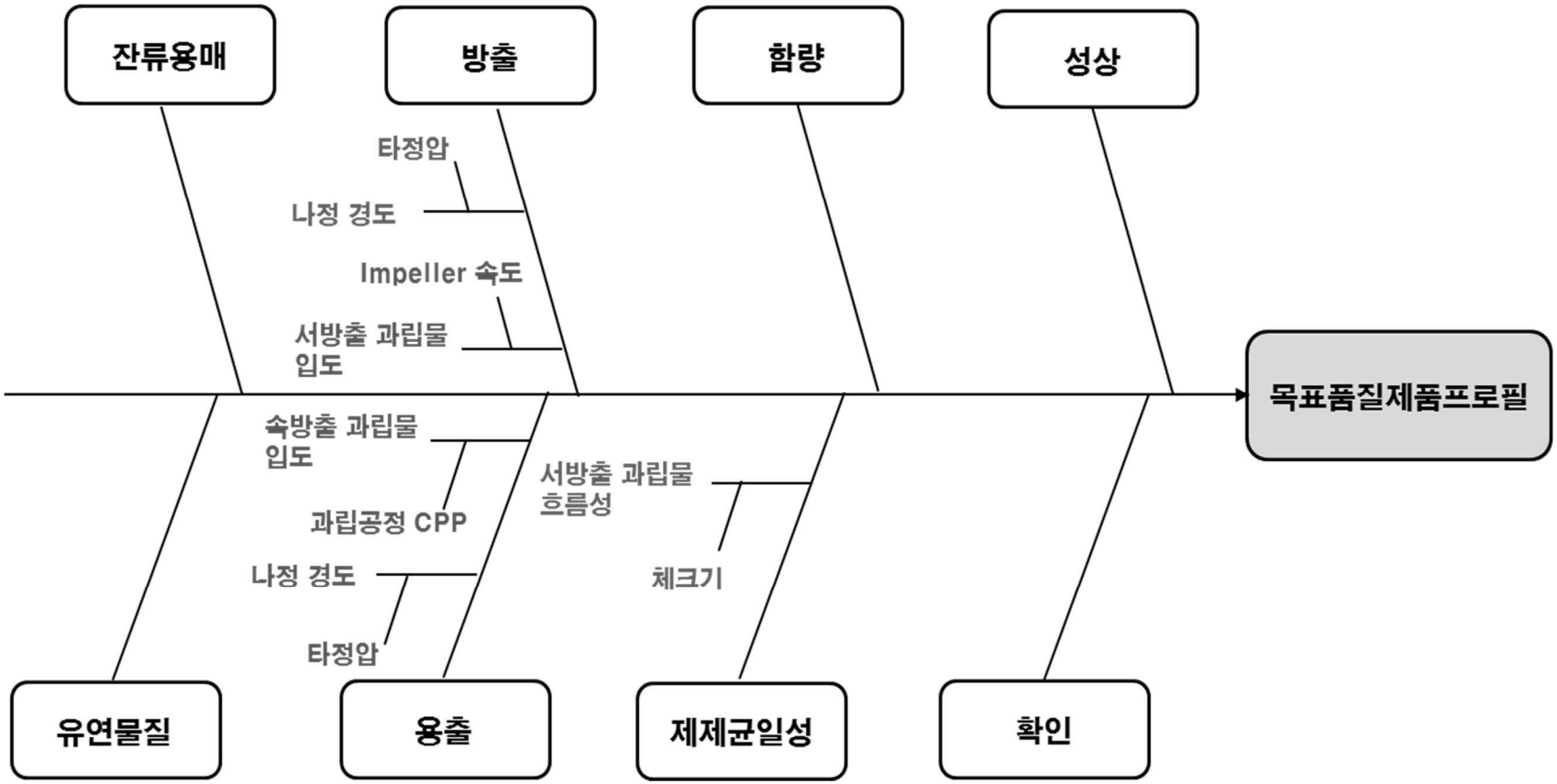


그림 9-31: K 복합 정제의 완제품 및 반제품 핵심품질특성과 제조공정의 핵심공정변수 간 상관성 및 품질영향성

10 시생산 규모에서의 공정분석기술 시스템 적용

10.1 서방출층 과립화 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용

서방출층 과립화 공정은 혼합, 연합, 건조, 정립 공정의 순으로 이루어져 있다. 이때 혼합 공정은 서방출층 과립을 제조하기 위한 첫 번째 단계로서 이를 통해 제조된 혼합물의 균일성은 이후 연합, 건조, 정립을 통해 제조되는 과립물과 최종 완제품의 함량, 제제균일성 및 방출 특성에 영향을 미칠 수 있다. 시생산 규모의 최적화 연구를 통해 과립화 공정의 세부 단위공정인 혼합 공정의 조건이 검증되었고 그 위험성이 낮음이 확인되었다. 하지만 해당 단위공정에 대한 이해도를 높이고 지속적인 공정의 개선과 검증을 위해서 혼합균일성은 지속적으로 관리되어야 할 중요한 핵심품질특성이다. 따라서 서방출층 과립화 공정의 혼합 단계에 잠재된 위험성을 저감하기 위해 공정분석기술을 적용하여 시생산 규모에서 혼합균일성을 실시간으로 관리하고자 하였다. 이를 위해 근적외선(NIR) 분광기기를 이용한 공정분석기술을 개발하였으며, 이에 대한 적용 모식도는 아래 그림과 같다.

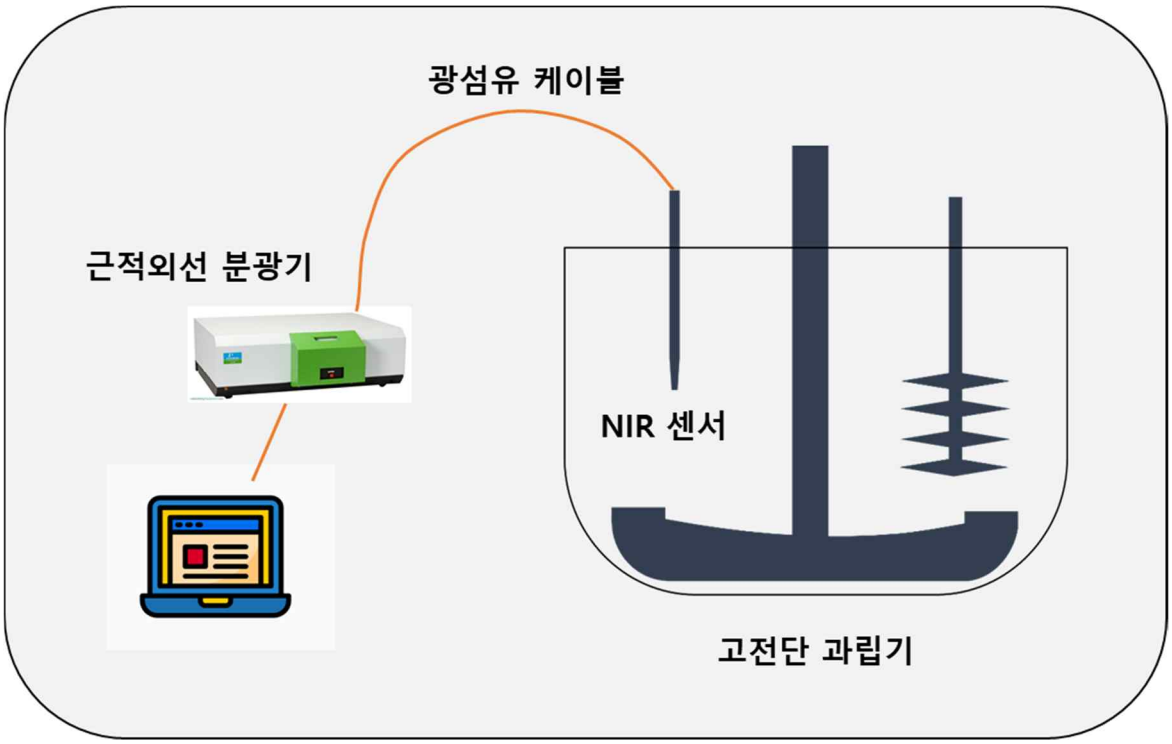


그림 10-1: 서방출층 과립화 공정의 혼합균일성 관리를 위한 근적외선 기반의 공정분석기술 적용 모식도

10.1.1 근적외선 공정분석기술의 적용을 위한 분석장비의 적격성 평가 및 밸리데이션

<적격성평가>

근적외선 분석장비의 시스템 적합성은 USP<1119> Near-infrared spectroscopy 항과 PhEur 2.2.40 Near-infrared spectrophotometry 항에 준하여 Photometric Linearity test, Photometric noise test, Wavelength uncertainty test 및 reproducibility test를 실시하여 확인하였다.

1) Photometric noise test

표 10-1: Photometric noise 테스트, High Flux Test 결과 (파장범위: 8300~4500 cm^{-1})

High Flux Noise Test			
RMS 잡음 (평균)	0.00006	허용기준	< 0.00030
RMS 잡음 (최대)	0.00010	허용기준	< 0.00080
PP 잡음 (평균)	0.000262	허용기준	< 0.0015
PP 잡음 (최대)	0.000399	허용기준	< 0.0040
Low Flux Noise Test			
RMS 잡음 (평균)	0.00029	허용기준	< 0.00100
RMS 잡음 (최대)	0.00048	허용기준	< 0.00200
PP 잡음 (평균)	0.00122	허용기준	< 0.00500
PP 잡음 (최대)	0.00176	허용기준	< 0.01000

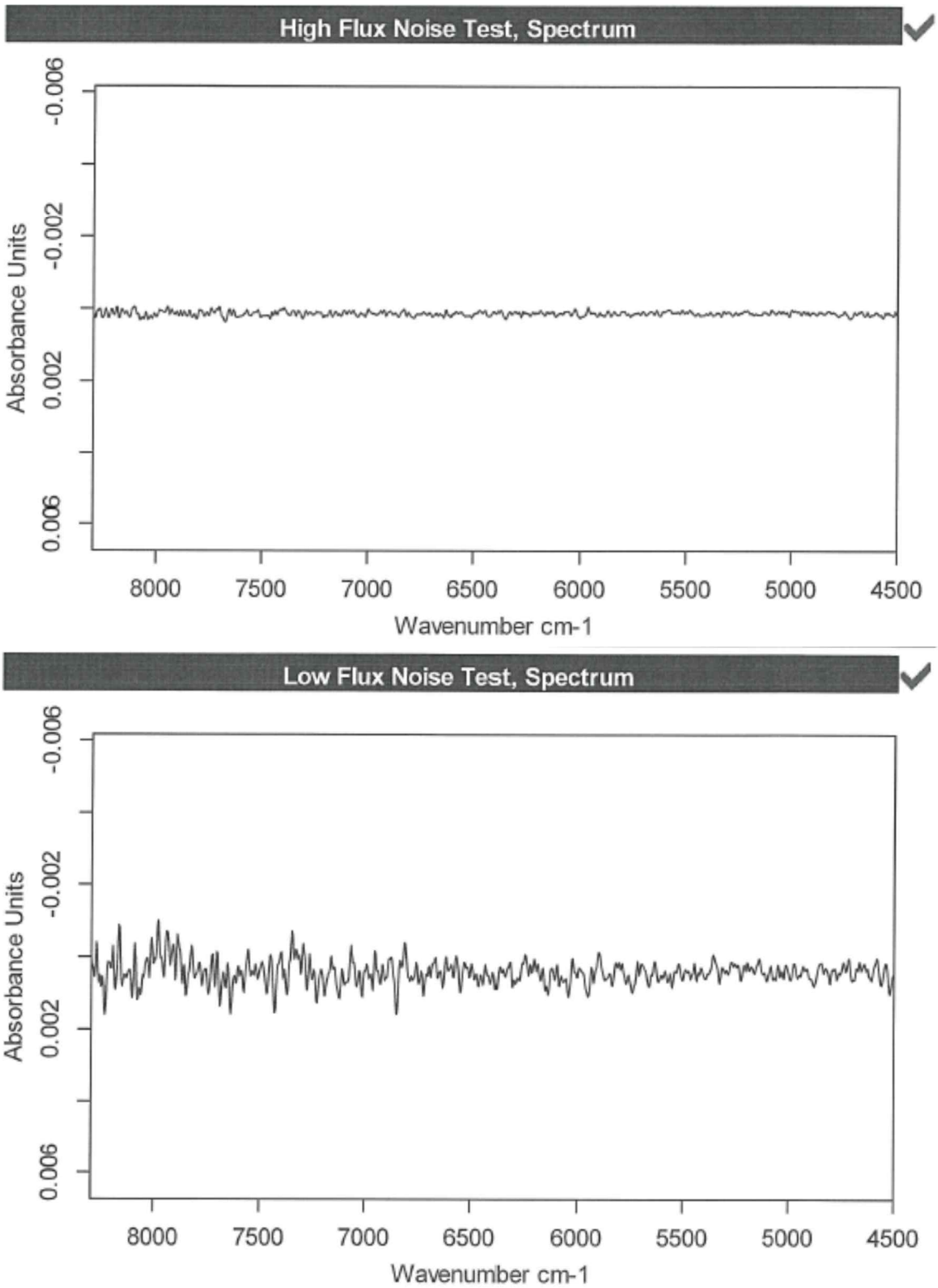


그림 10-2: 근적외선 분광기기의 Photometric noise test 결과

2) Photometric linearity test

표 10-2: photometric linearity 테스트 결과

파장(nm)	기울기 (=1)			Y-절편 (=0)		
	측정값	허용오차	결과	측정값	허용오차	결과
1200	0.99572	±0.05	적합	0.01889	±0.05	적합
1600	0.99945	±0.05	적합	0.01512	±0.05	적합
2000	1.00149	±0.05	적합	0.00359	±0.05	적합

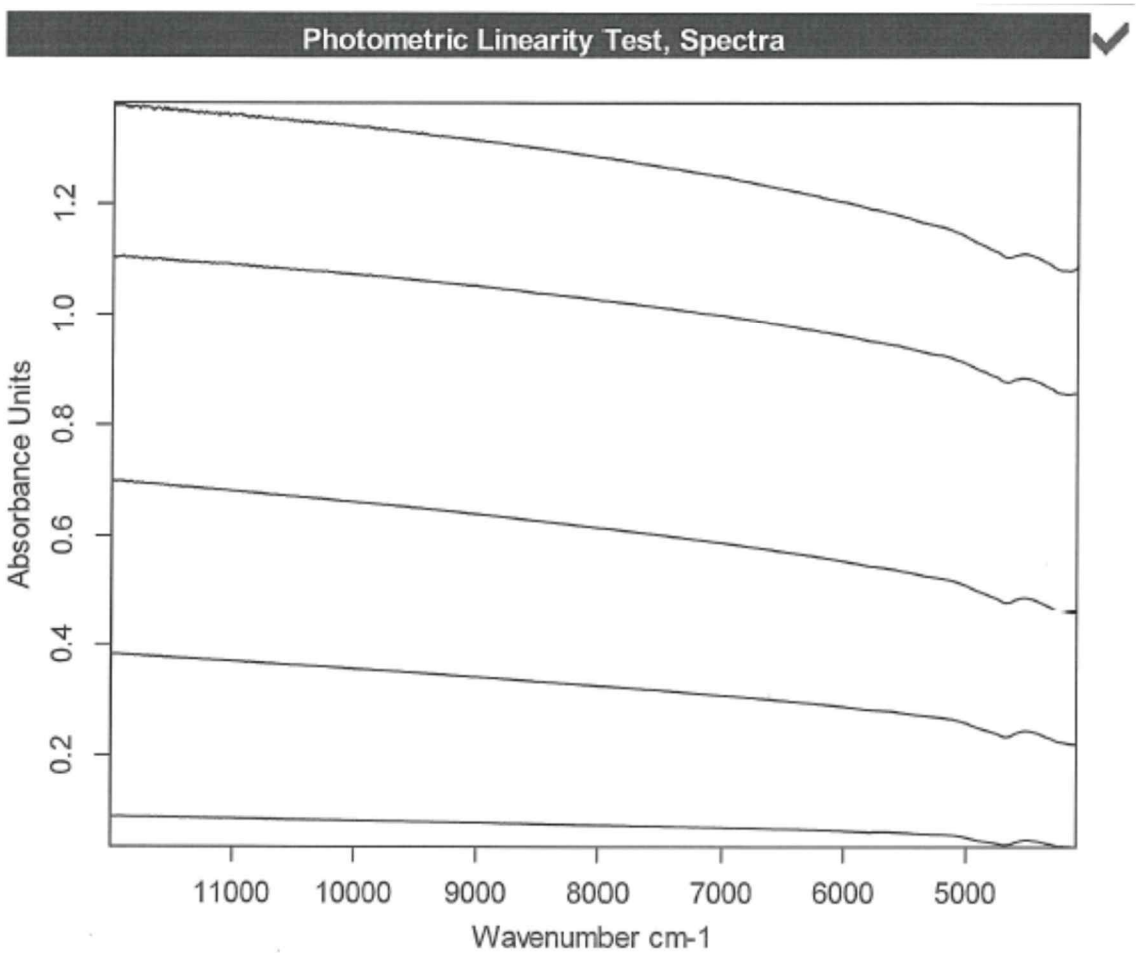


그림 10-3: 근적외선 분광기기의 Photometric linearity test 결과

3) Wavelength uncertainty test

표 10-3: wavelength uncertainty 테스트 결과

표준파수(cm^{-1})	관측된 파수(cm^{-1})	허용오차	오차	결과
7923.440	7924.853	8.000	1.413	적합
5943.160	5942.837	4.000	0.323	적합
5072.930	5073.115	4.000	0.185	적합

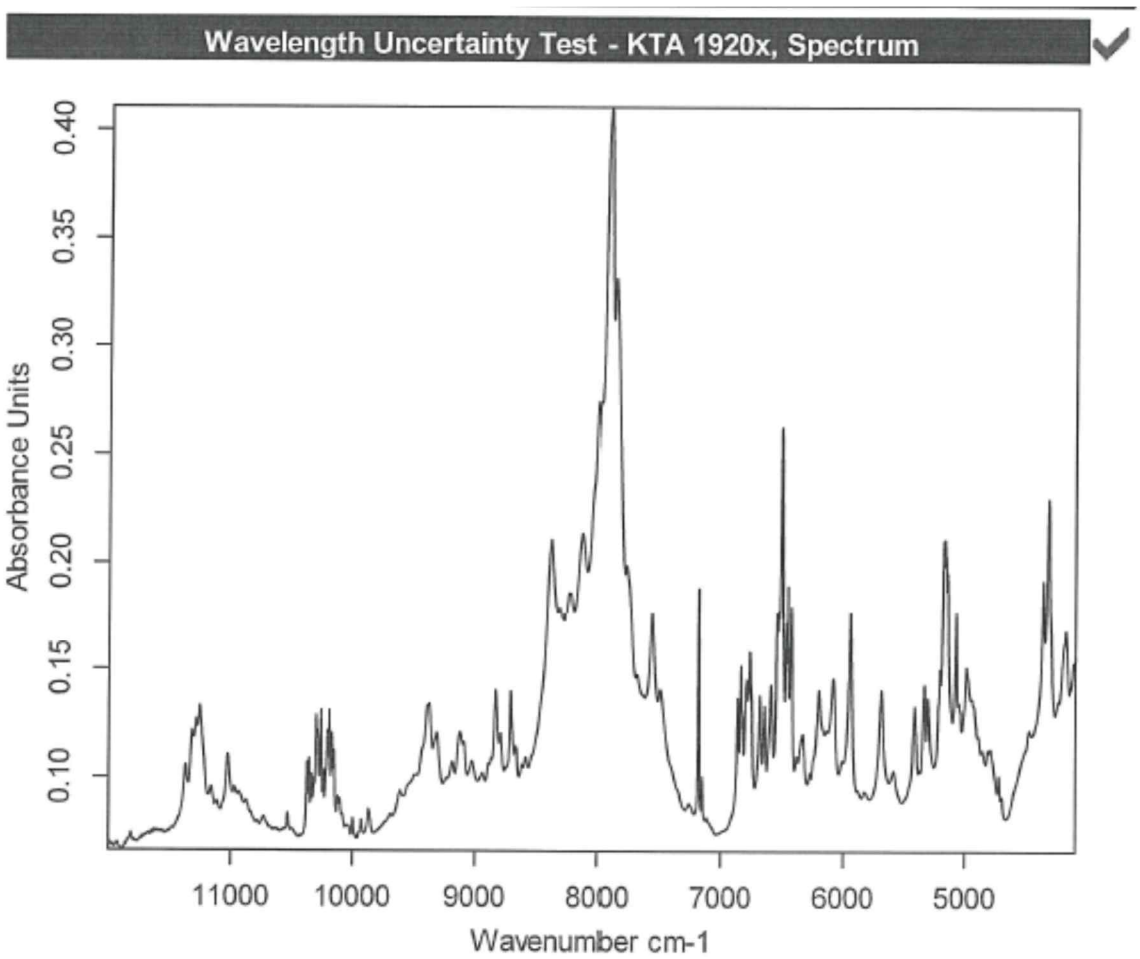


그림 10-4: 근적외선 분광기기의 wavelength uncertainty test 결과

4) Reproducibility test

표 10-4: Reproducibility 테스트 결과

표준파수(cm^{-1})	관측된 파수 평균값 (cm^{-1})	허용오차	오차	결과
5072.930	5073.132	0.1	0.009	적합

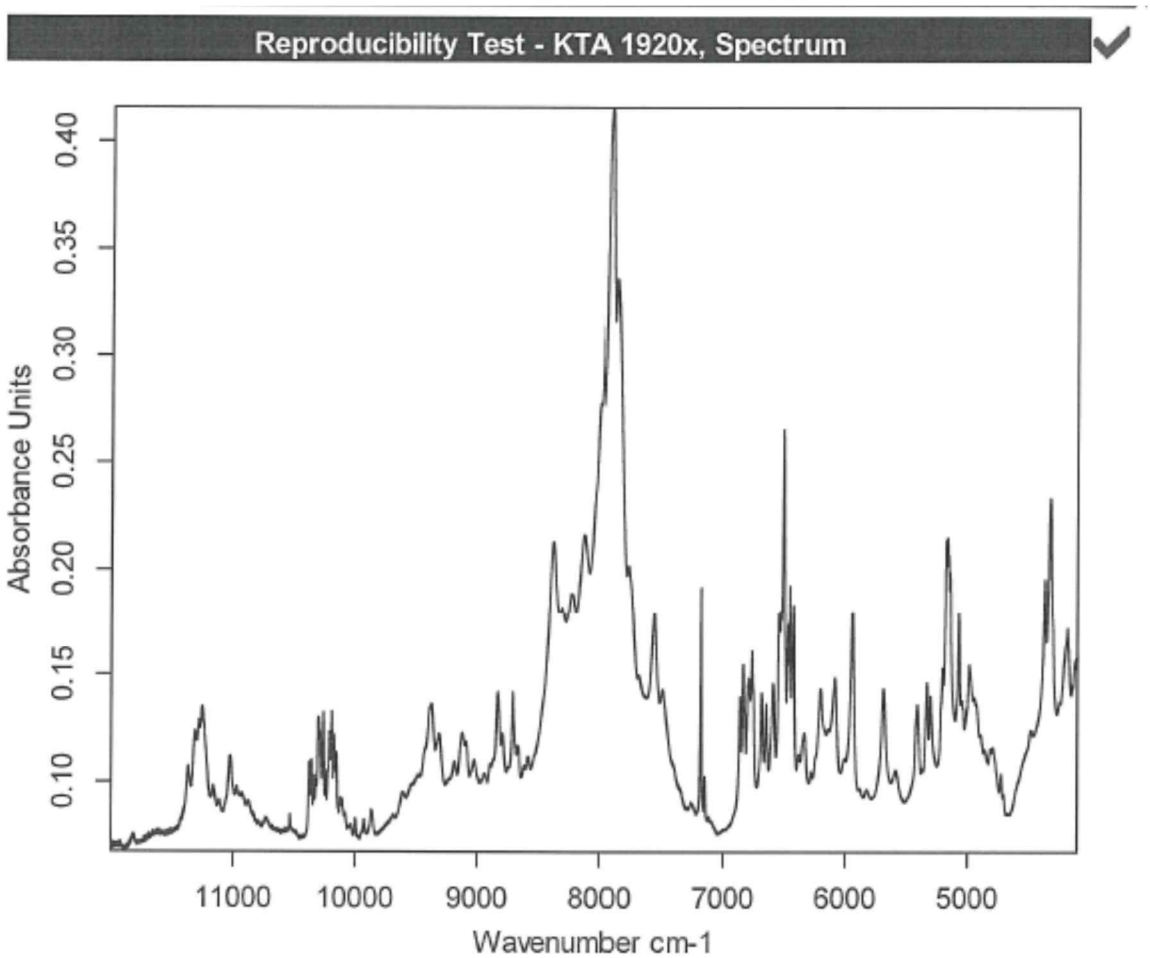


그림 10-5: 근적외선 분광기기의 Reproducibility test 결과

<근적외선 스펙트럼의 특이성의 검증>

근적외선 스펙트럼의 혼합물에 대한 특이성을 확인하고자 서방출층 혼합물(과립물)의 조성에 포함되는 성분들인 DS-TC1, 미결정셀룰로오스, 히프로멜로오스, 카보머, 히드록시프로필셀룰로오스에 대한 근적외선 스펙트럼을 측정하였다. 이들 스펙트럼의 측정 결과로부터 혼합물을 구성하는 각 원료물질에 특이성을 갖는 흡광영역대들을 다음의 그림과 같이 확인할 수 있었다.

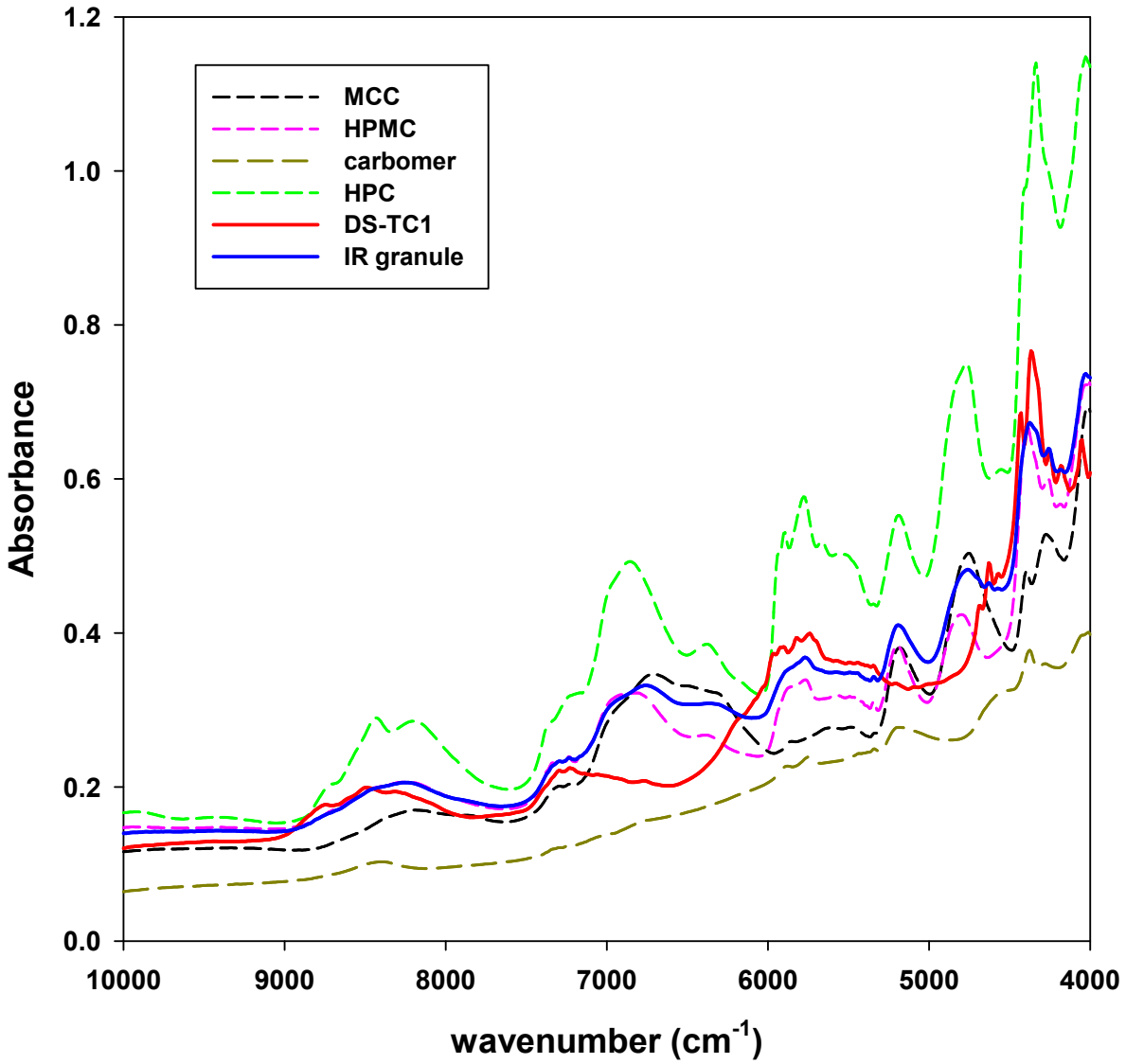


그림 10-6: 서방출층 과립물을 구성하는 각 원료성분에 대한 근적외선 스펙트럼의 특이성 확인 및 과립물과의 비교

10.1.2 근적외선 분광기를 이용한 혼합균일성의 공정분석기술 적용 및 결과

근적외선 분광기기를 이용하여 혼합균일성을 측정하기 위해 혼합공정이 진행되는 동안 용기의 상단(관측창)을 통해 근적외선 센서를 설치하고 아래의 조건에 따라 10초 주기로 근적외선 스펙트럼을 측정하였다. 이때 센서의 계측 지점은 고전단 과립기의 impeller에 의한 회전 전단력이 비교적 약한 용기 내부의 중앙 부근으로 선정하였다.

표 10-5: 근적외선 분광기를 이용한 측정조건

항목	내용
측정 파장영역	9000~4000 cm^{-1}
측정주기	10초
측정방식	확산반사(reflectance) 방식의 NIR 센서 타입 적용
분해능	8 cm^{-1}
스캔수	4 co-added scan
스펙트럼 전처리	SNV (Standard Normal Variate) 법

이때 혼합이 진행되는 동안 각 시간대 별로 근적외선을 측정하여 혼합물의 균일성을 확인하기 위하여 이동블록-표준편차법(moving block standard deviation, MB-SD)을 적용하였다. 이동블록-표준편차법는 현재 시간부터 순차적으로 측정된 과거의 m개의 스펙트럼을 취하여 이동블록-표준편차를 다음 식에 의해 계산한다.

$$\mathrm{MBSD} = \sum_{j=1}^{J} \frac{SD_j}{J}$$

이때 SD_j는 이동블록 내에 존재하는 m개의 스펙트럼 중, j번째의 파장(wavenumber) 변수에 해당하는 값들로부터 구한 표준편차이며, J는 스펙트럼 파장변수의 총 갯수를 나타낸다. 혼합이 진행되어 혼합물의 조성 변동이 줄어들고 균일해지면, 물질의 조성 정보를 반영하는 근적외선 스펙트럼의 변동 폭 또한 줄어드므로 이에 의해 이동블록-표준편차 값이 작아지는 시점을 판별하여 혼합균일성의 확보 여부를 파악할 수 있다. 이 과정을 도식화하여 나타내면 아래 그림과 같다.

서방출층 과립화 단계 중 혼합 공정에 근적외선 기반의 공정분석기술을 적용한 결과는 다음 그림에 나타내었다. 이때 혼합 impeller 속도는 검증 범위 이내인 110~140 rpm, 혼합시간은 2분이었다. 이동블록의 크기와 동일한 개수의 스펙트럼이 누적되어야 이동블록-표준편차의 값이 계산 가능하므로 혼합시간을 고려하여 이동블록의 크기를 3으로 설정하였을 때 이동블록-표준편차의 추세로부터 그림에서 나타난 바와 같이 2분 이내에 모든 혼합이 종료됨을 확인할 수 있었다.

따라서 추후 본 생산 단계에서 혼합균일성의 지속적인 관리와 검증이 필요할 경우 근적외선 공정분석기술을 적용하여 이에 대한 위험을 저감할 수 있을 것으로 판단된다.

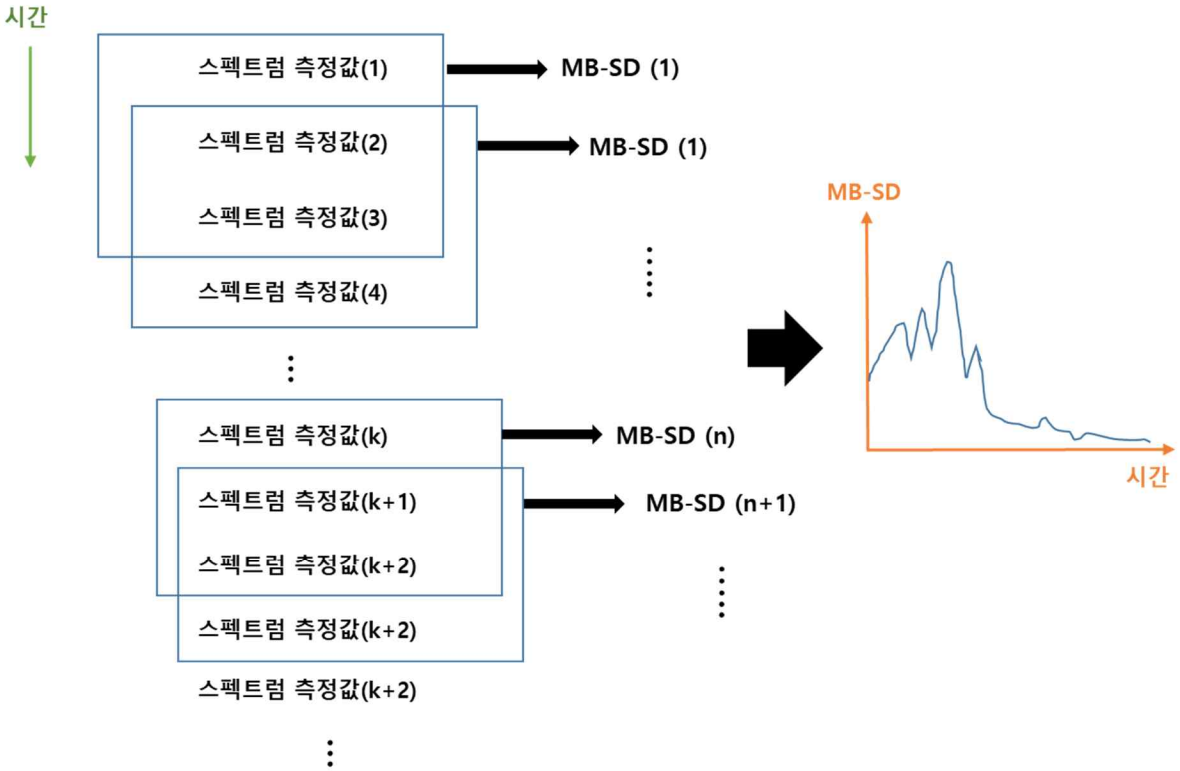


그림 10-7: 근적외선 스펙트럼으로부터 실시간으로 혼합균일성을 확인하기 위한 이동블록-표준편차법(MB-SD)의 계산과정

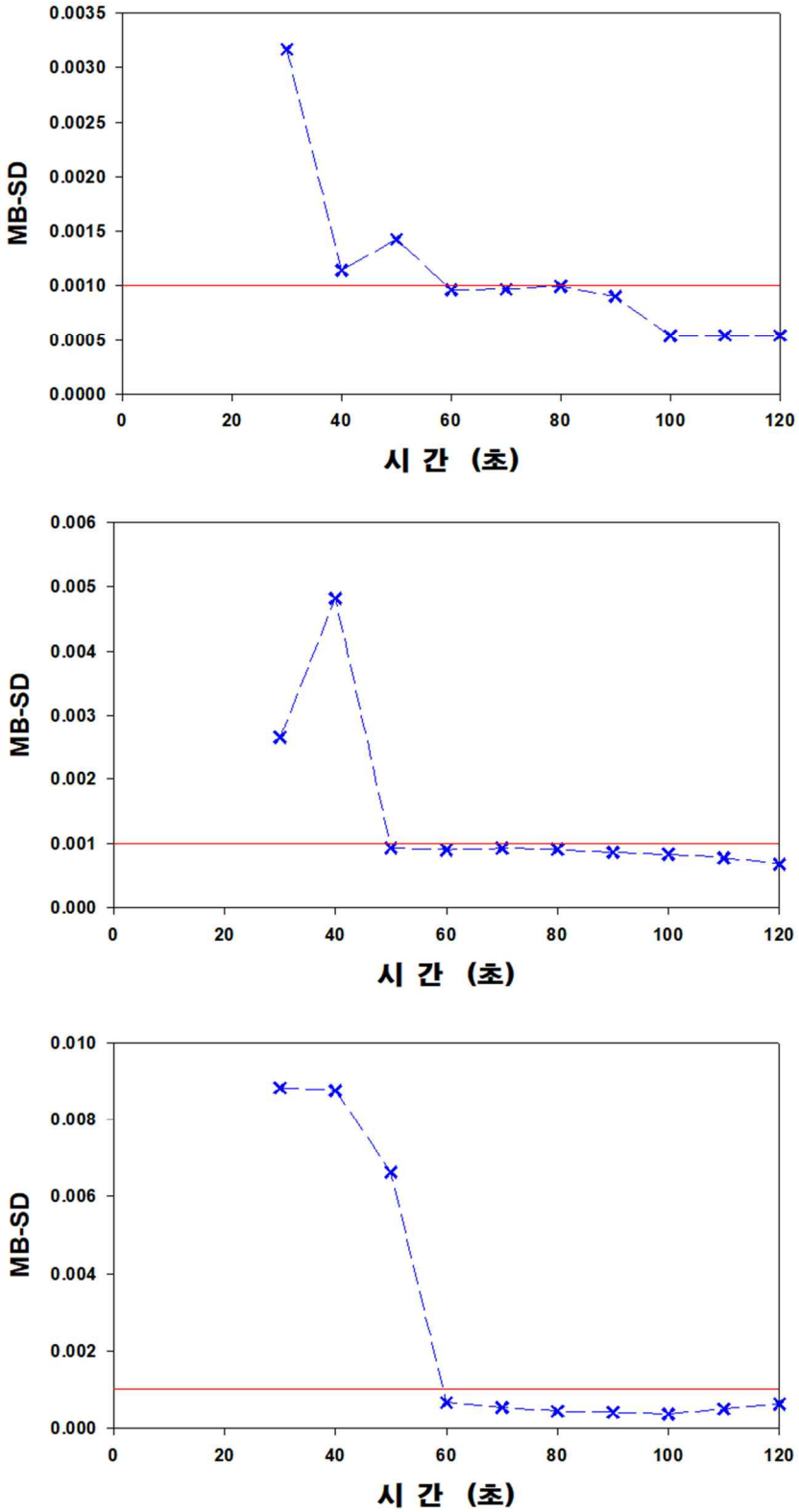


그림 10-8: 근적외선 기반의 공정분석기술을 적용한 혼합 모니터링 (위-impeller 속도 110 rpm, 중간-impeller 속도 125 rpm, 아래-impeller 속도 140 rpm)

10.2 속방출층 과립화 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용

속방출층 과립화 공정은 유동층 과립기를 이용하여 연합을 실시하고 결합액의 분사가 종료되면 건조감량이 기준 이하일 때까지 건조를 진행하여 최종 과립물을 제조하는 단계로 이루어져 있다. 이때 유동층 과립을 통해 제조한 과립물은 고전단 과립기를 이용하여 제조한 과립물에 비해 밀도가 상대적으로 낮고 강도가 약한 다공성의 과립이 형성되므로 과도한 건조가 이루어지면 유동층 건조 단계에서 미분의 발생이 증가하여 흐름성이 저하될 수 있다. 시생산 규모의 사전 예비실험에서 유동층 과립화 공정의 적절한 조건 설정이 이루어지지 않았을 경우 건조가 지속될 수록 과립물이 깨지면서 입도와 흐름성이 그 기준을 만족하지 못함을 확인하였다. 시생산 규모 유동층 과립화 공정의 경우 건조 공정이 10분 내외로 짧고 샘플을 채취하여 건조감량을 측정하는데 수 분이 소요되므로 과립물의 과도한 건조를 방지하기 위해 건조감량을 실시간으로 확인할 수 있는 공정분석기술의 적용이 필요하다고 판단하였다. 따라서 이를 고려하여 건조 단계에서의 위험성을 저감하고자 근적외선 분광기기를 활용하여 공정분석기술 모델을 개발하였다.

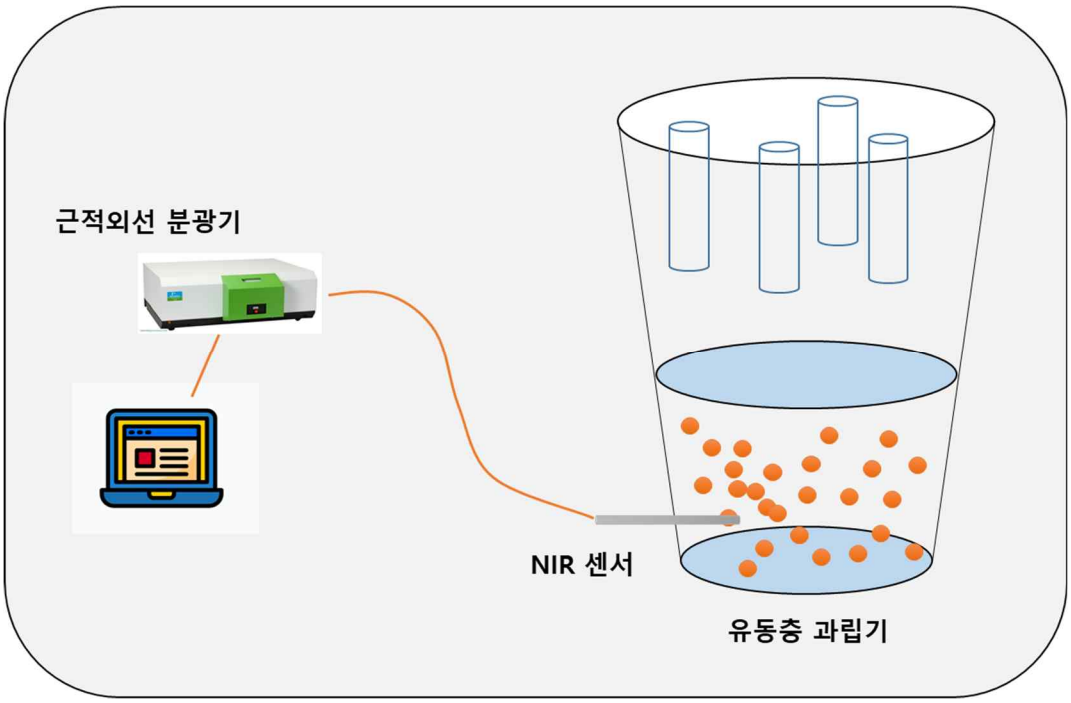


그림 10-9: 속방출층 과립화 공정의 건조감량 관리를 위한 근적외선 기반의 공정분석기술 적용 모식도

10.2.1 근적외선 공정분석기술의 적용을 위한 모델의 밸리데이션

근적외선은 수분이 가지는 -OH 작용기에 대한 측정이 용이하므로 건조감량을 실시간으로 확인하기에 적합한 분광기법으로 판단하였다. 이에 근적외선 스펙트럼으로부터 건조감량을 측정하기 위한 공정분석기술의 정량모델을 개발하기 위해 속방출층 과립화 공정으로부터 다양한 범위의 건조감량을 가지는 과립물 시료를 채취하였다. 채취한 시료들을 이용하여 아래 표와 같은 조건으로 근적외선 스펙트럼을 측정하였으며, 스펙트럼 측정값과 건조감량 간의 회귀모델식을 개발하기 위해서 화학계량법(chemometrics)의 일종인 부분자승법(partial least squares)을 적용하였다. 이때 사용한 시료의 건조감량의 범위는 유동층 과립기 챔버 내에서 과립물이 형성되는 동안의 건조감량 변동폭을 고려하여 1~10% 범위로 한정하였다.

표 10-6: 근적외선 분광기를 이용한 시료 및 측정조건

샘플	건조감량 (%)	근적외선 측정조건
시료 1	1.07 %	• 파장영역: 8000~4000 cm^{-1} • Resolution: 4 cm^{-1} • Number of coadded scans: 16 • 측정모드: 확산반사(reflectance) • 동일샘플에 대해 세 번 반복하여 측정
시료 2	1.87 %	
시료 3	2.26 %	
시료 4	2.75 %	
시료 5	3.00 %	
시료 6	3.18 %	
시료 7	3.56 %	
시료 8	3.68 %	
시료 9	3.77 %	
시료 10	3.98 %	
시료 11	4.49 %	
시료 12	4.85 %	
시료 13	5.12 %	
시료 14	5.97 %	
시료 15	6.18 %	
시료 16	6.85%	
시료 17	7.25 %	
시료 18	8.58%	
시료 19	9.05 %	
시료 20	9.87 %	

10.2.1.1 특이성 확인

다양한 범위의 건조감량을 가진 과립물에 대한 근적외선 스펙트럼을 수집하여 건조감량에 대한 근적외선 측정의 특이성을 검증한 결과는 아래 그림과 같으며, 수분에 의한 1차 배음대(first overtone) 및 결합대(combination)의 흡수영역대에서 건조감량의 증가에 따른 특이적 변동을 확인할 수 있었다.

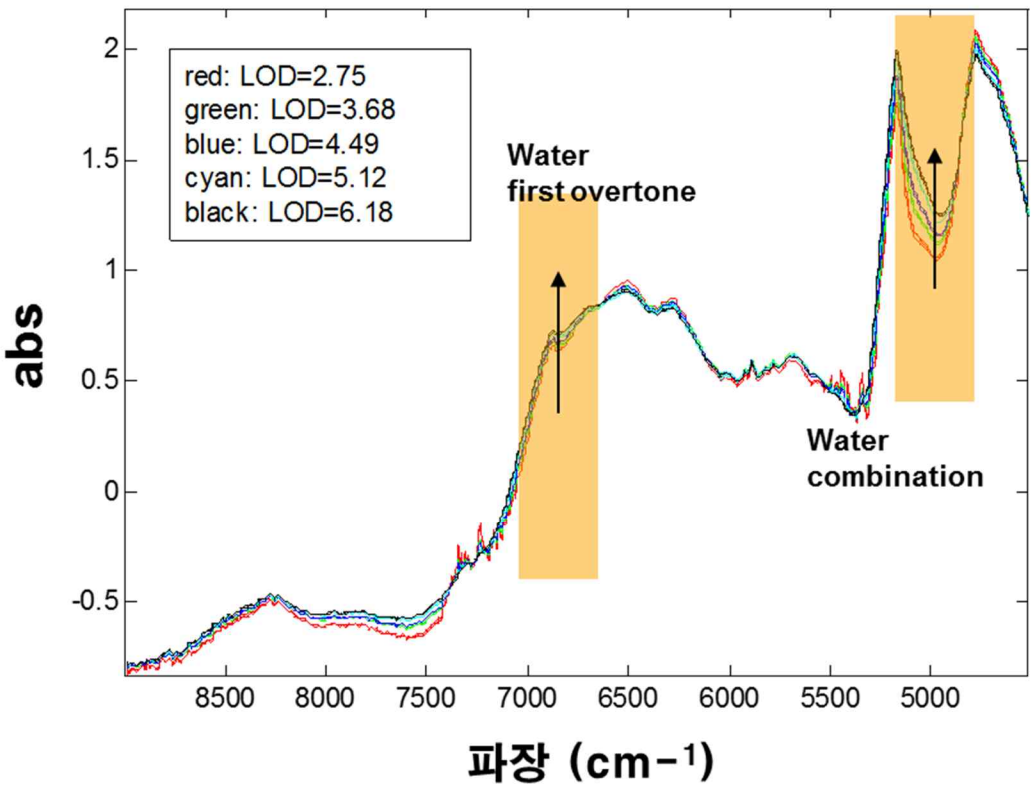


그림 10-10: 건조감량에 대한 근적외선 스펙트럼의 특이성 확인

10.2.1.2 정확성

모델 개발을 위해 채취한 시료를 모델 검량을 위한 시료와 검증을 위한 시료로 나누어 검량 시료로 모델을 개발하고 이를 검증 시료에 적용하여 이로부터 계산된 예측값과 실제값을 비교함으로써 정확성을 평가하였다. 이들로부터 각각 검량 오차(RMSEC, Root Mean Squared Error of Calibration), 교차밸리데이션 오차(RMSECV, Root Mean Squared Error of Cross-validation), 예측검증 오차(RMSEP, Root Mean Squared Error of Prediction)를 계산한 결과는 아래 표 및 그림과 같다.

표 10-7: 건조감량의 정량 모델 개발 조건

주요항목	모델 검량	모델 예측검증
검체샘플	시료 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 (건조감량 1.07~9.05%)	시료 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 (건조감량 1.87~9.87%)
스펙트럼 전처리	SNV + mean centering	
회귀분석모델	부분자승법 (PLS)	
검량 factor	교차밸리데이션(Cross-validation)을 적용하여 RMSECV를 최소화하는 factor를 선정함: 4개	

표 10-8: 건조감량 모델의 정확성 검증 결과

항목	오차	오차결과
정확성	RMSEC	0.08
	RMSECV	0.17
	RMSEP	0.14

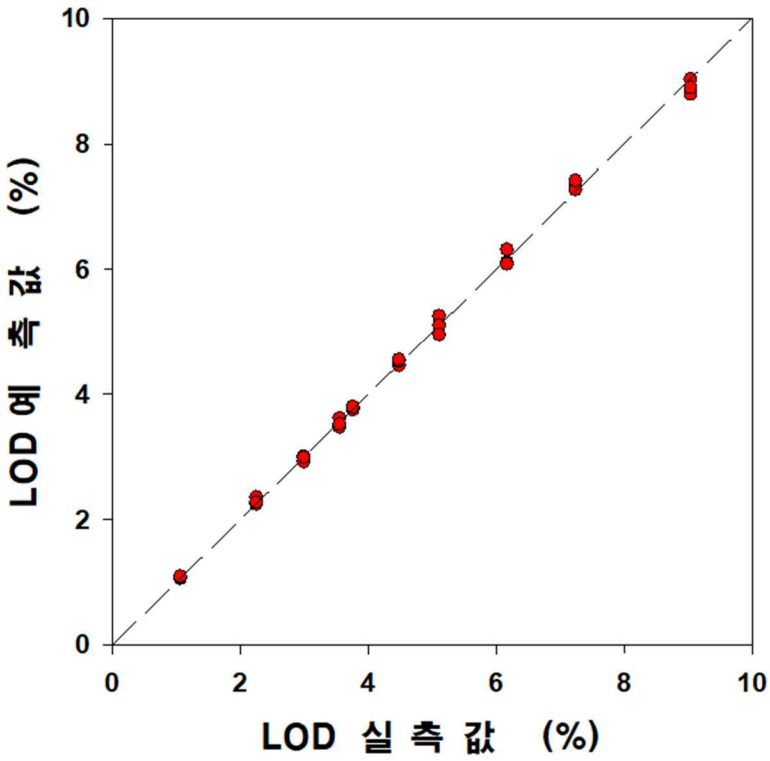


그림 10-11: 건조감량(LOD; Loss on Drying)에 대한 모델의 검량 결과

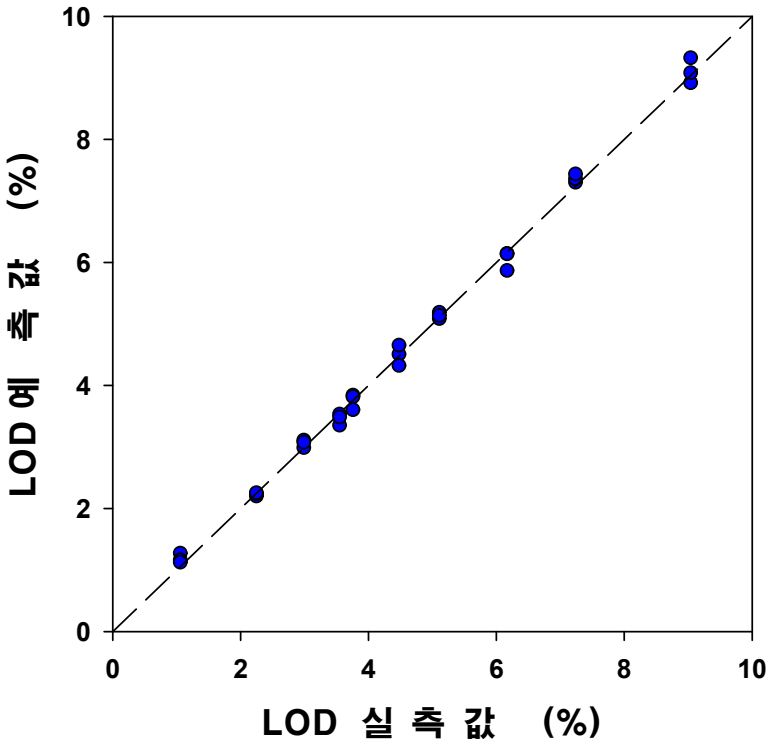


그림 10-12: 건조감량(LOD; Loss on Drying)에 대한 모델의 교차밸리데이션 결과

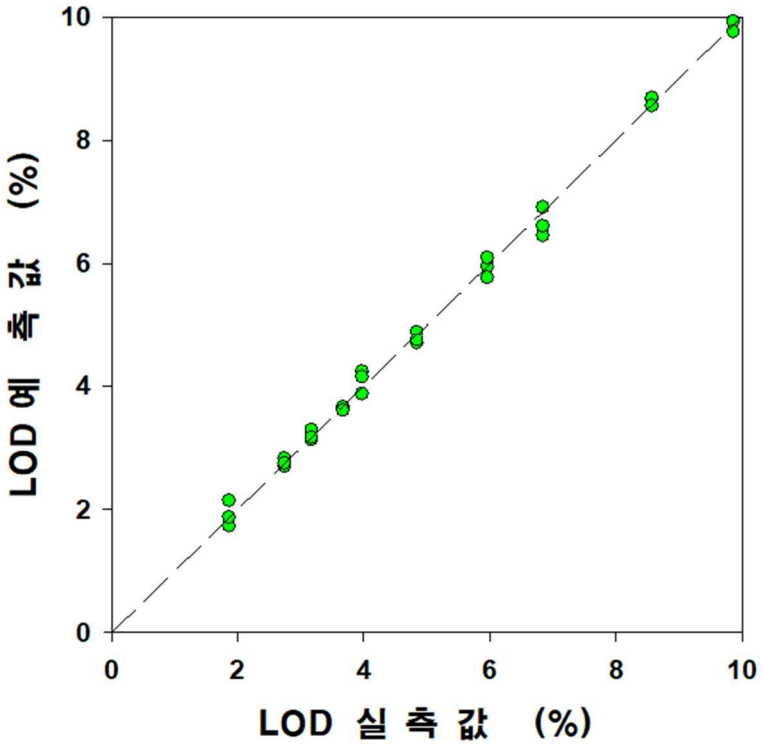


그림 10-13: 건조감량(LOD; Loss on Drying)에 대한 모델의 예측검증 결과

10.2.1.3 정밀성

건조감량을 알고 있는 시료에 대해 각 3회씩 반복하여 스펙트럼을 수집하고 검량모델로부터 획득한 예측값에 대한 정밀성을 평가한 결과는 아래 표와 같다.

표 10-9: 건조감량 모델의 정밀성 검증 결과

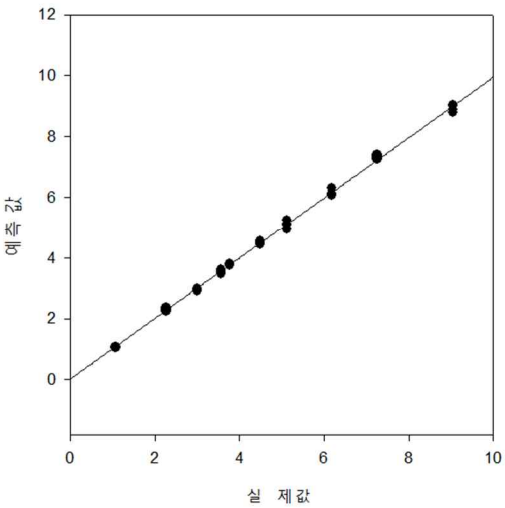
실제값 (%)	예측값 (%)	정확성 (%)
1.07	1.05	98.3
	1.07	100.2
	1.08	101.1
3.00	2.99	99.9
	2.91	97.1
	2.98	99.3
5.12	5.25	102.6
	5.11	99.7
	4.96	96.8
7.25	7.35	101.4
	7.26	100.2
	7.41	102.2
9.05	8.78	97.1
	9.02	99.7
	8.89	98.2
평균		99.6
표준편차		1.81
정밀성(반복성, %RSD)		1.82

10.2.1.4 직선성 및 범위

모델 검량 결과로부터 실제값과 예측값의 추세선의 기울기와 y-절편 및 상관계수를 구하고 직선성과 범위를 평가한 결과는 아래 표 및 그림과 같다.

표 10-10: 건조감량 모델의 직선성 및 범위 평가 결과

항목	파라미터	결과
직선성	기울기	0.9917
	y-절편	0.0249
	상관계수	0.9992
범위		1.07~9.87 %



모델 검량 결과에 대한 추세선 및 분산분석결과

R	Rsqr	Adj Rsqr	Standard Error of Estimate
0.9992	0.9985	0.9984	0.0908

	Coefficient	Std. Error	t	P	VIF
y0	0.0249	0.0372	0.6705	0.508	5.0356<
a	0.9917	0.0073	136.1987	<0.0001	5.0356<

그림 10-14: 직선성 평가를 위한 기울기, y-절편 및 상관계수 산출

10.2.2 근적외선 분광기를 이용한 건조감량의 공정분석기술 적용 및 결과

근적외선 분광기기를 이용하여 건조감량을 측정하기 위해 속방출층 과립화 공정이 진행되는 동안 챔버에 설치된 센서 포트를 통해 근적외선 센서를 설치하고 20초 주기로 근적외선 스펙트럼을 측정하였다. 공정분석기술의 정량모델을 이용하여 근적외선 스펙트럼으로부터 실시간으로 측정한 건조감량의 결과는 아래 그림과 같다. 이들 결과로부터 과립물 제조를 위한 결합액의 분사가 종료된 이후 건조 과정 (건조시간 10분 내외)에서 건조감량의 감소 추세를 확인할 수 있으며, 이를 통해 추후 건조감량의 실시간 관리를 통해 건조종료 시점을 관리함으로써 과건조에 의한 완제품 핵심품질특성의 위험성을 저감할 수 있을 것으로 판단된다.

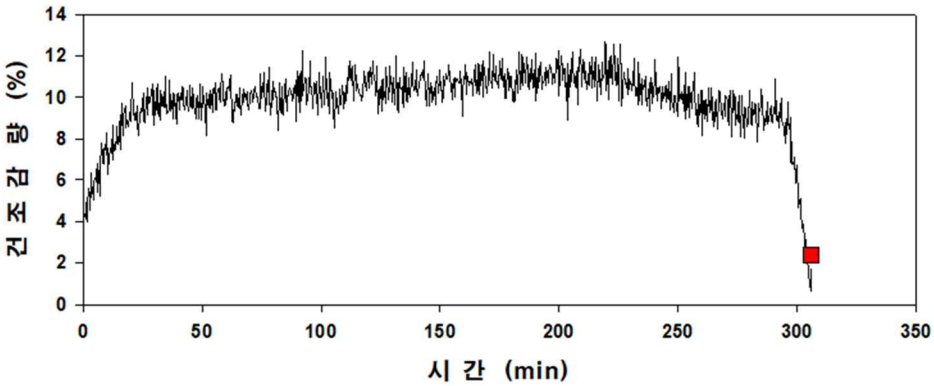


그림 10-15: 속방출층 과립화 공정(#1)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

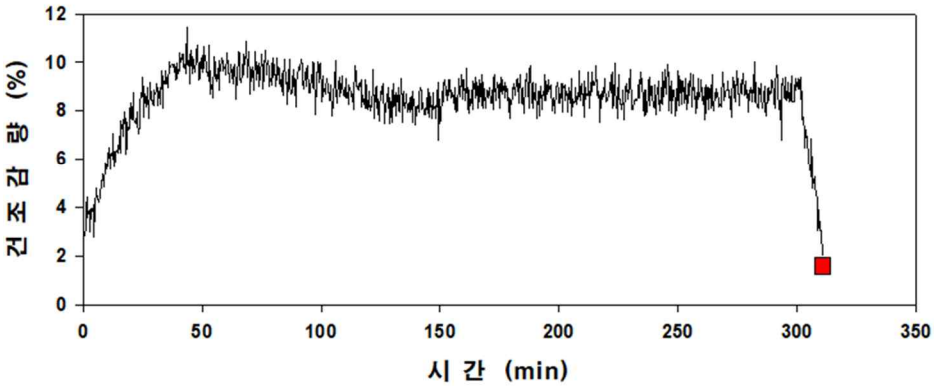


그림 10-16: 속방출층 과립화 공정(#2)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

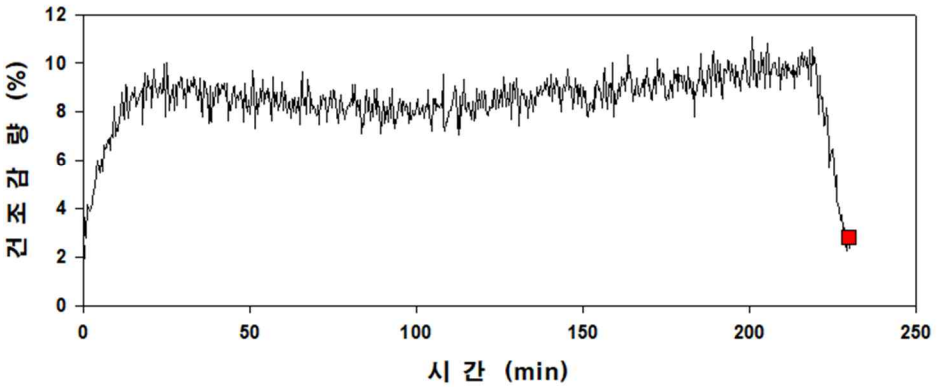


그림 10-17: 속방출층 과립화 공정(#3)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

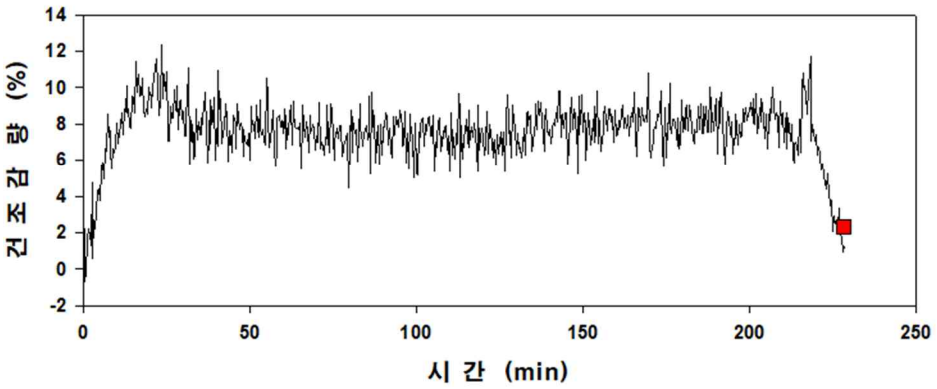


그림 10-18: 속방출층 과립화 공정(#4)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

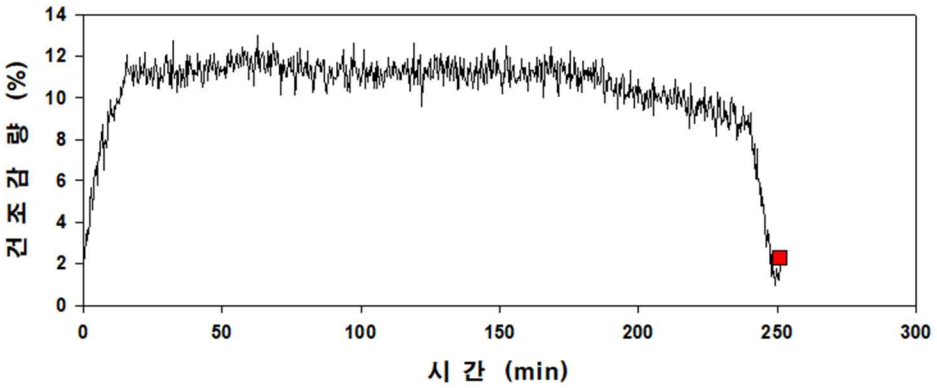


그림 10-19: 속방출층 과립화 공정(#5)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

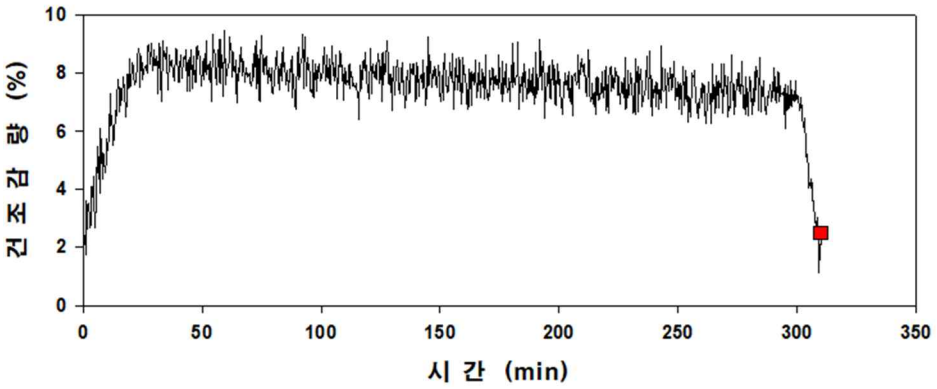


그림 10-20: 속방출층 과립화 공정(#6)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

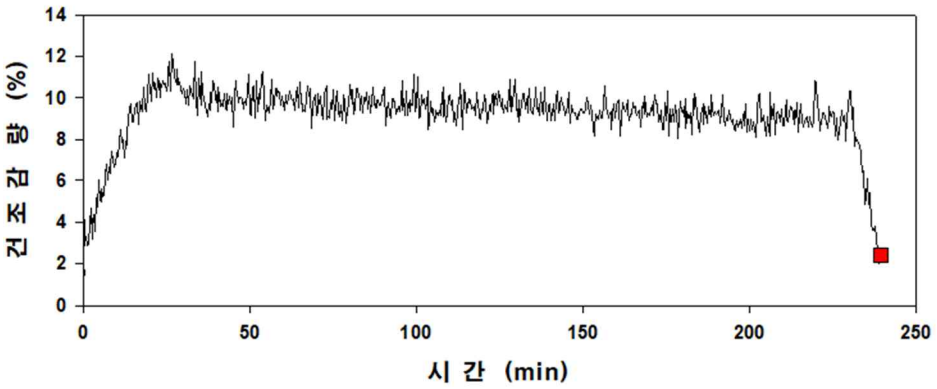


그림 10-21: 속방출층 과립화 공정(#7)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

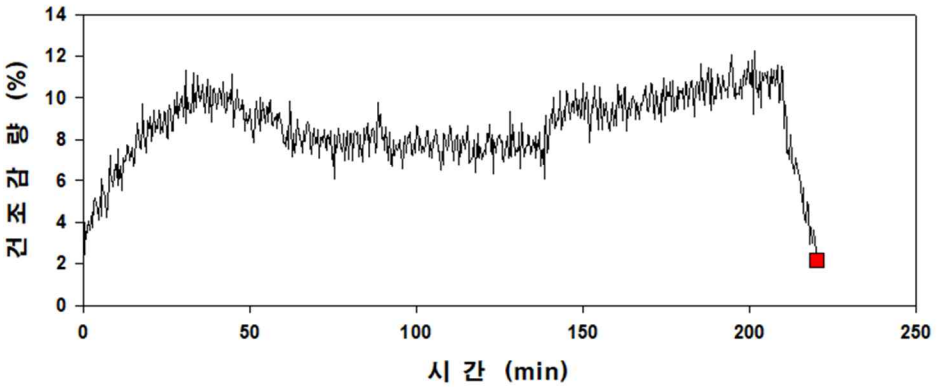


그림 10-22: 속방출층 과립화 공정(#8)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

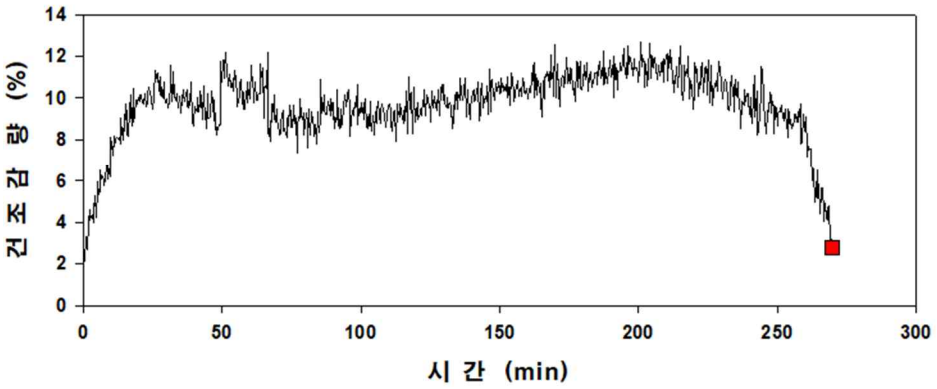


그림 10-23: 속방출층 과립화 공정(#9)의 실시간 건조감량 측정 (빨간색 사각형: 건조시점의 오프라인 측정값)

10.3 이층정제 타정 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용

이층정제 타정 공정은 서방출층 혼합물을 하층으로 하는 1차 타정과 속방출층 혼합물을 상층으로 하는 2차 타정을 통해 이층정제를 압축성형하는 단계로 이루어져 있다. 일반적으로 혼합물의 충전량은 혼합물의 흐름성과 입도분포, feeder 속도 및 타정속도에 의해 영향을 받으며 하부 펀치의 충전깊이에 의해 조정이 가능하다. 이때 서방출층 혼합물을 다이(die)에 충진한 후 1차 타정을 통해 압축성형된 하층의 두께 변동폭에 따라 속방출층 혼합물의 충전량이 영향을 받기 때문에 이층정제의 최종 충전량 및 나정의 개별질량에 대한 위험성이 존재하며, 따라서 이층정제 타정 공정에서 이에 대한 지속적인 관리가 필요하다. 특히 실험실 규모에서 시생산 규모로 제조규모가 확대되는 과정에서 생산성을 높이고자 타정속도가 증가하였으므로 이에 의한 나정의 개별질량 및 질량편차와 완제품의 제제균일성에 대한 영향을 고려하여 시생산 규모에서 나정의 개별질량을 관리할 수 있는 공정분석기술을 적용하고자 하였다. 이를 위해 타정 설비 전용으로 개발된 at-line 형태의 정제 중량측정설비(weight checker)를 이용하였으며, 해당 설비는 타정 공정이 진행되는 동안 자동으로 정해진 주기에 샘플을 수집하여 저울로부터 나정의 개별질량을 측정한다.

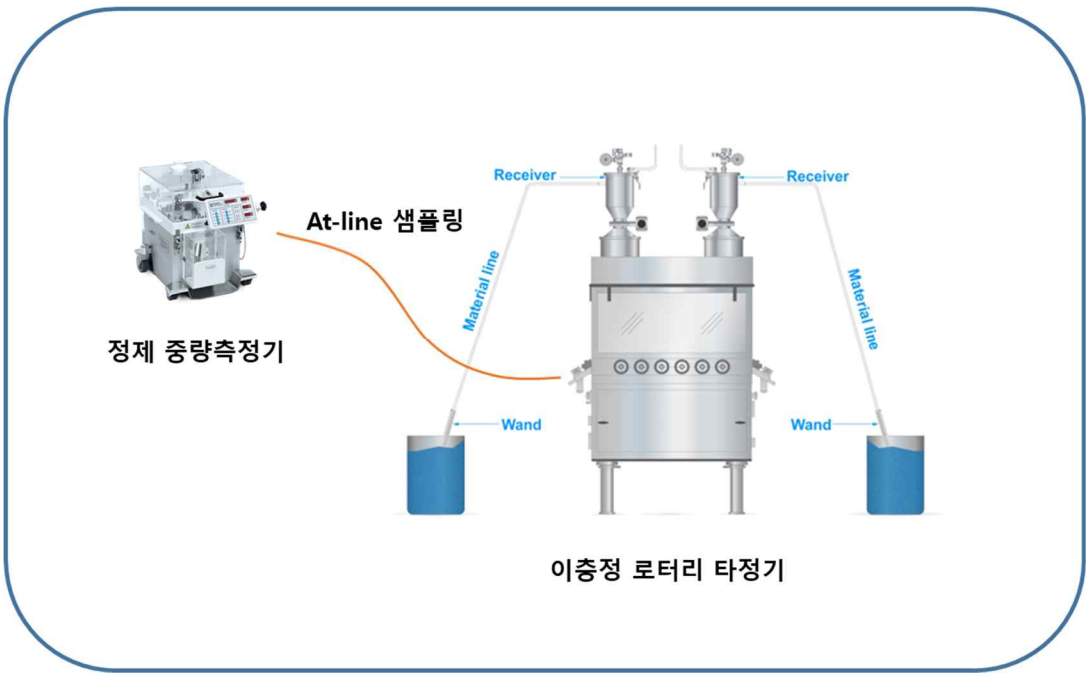


그림 10-24: 이층정제 타정공정의 나정 질량 관리를 위한 공정분석기술 적용 모식도

10.3.1 정제 중량측정설비를 이용한 나정 개별질량의 공정분석기술 적용 및 결과

정제 중량측정설비를 이용하여 타정 공정이 진행되는 동안 초기, 중기, 말기에 해당하는 시점에 각각 100개씩의 샘플을 수집하여 나정의 개별질량을 측정하였다. 이에 대한 측정 결과를 나타내면 아래 그림과 같다. 나정의 개별질량 측정 결과로부터 타정 공정 시간에 따른 나정의 질량 변동 추이를 확인할 수 있으며 시생산 규모에서 설정된 타정 조건의 범위 내에서 개별질량은 관리 기준으로 설정된 목표중량의 3% 이내를 만족하였다. 하지만 시생산 규모의 타정 공정은 추후 진행될 본생산 규모에 비해 상대적으로 짧은 시간에 종료되므로 타정 시간의 증가에 따른 지속적인 나정 질량의 관리 및 검증이 필요할 것으로 판단된다.

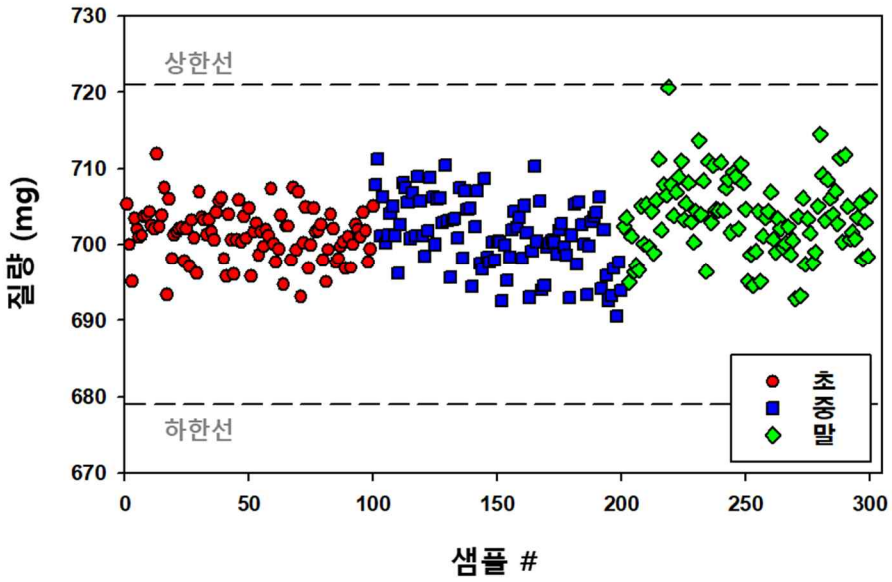


그림 10-25: 나정 질량에 대한 at-line 측정 결과

(타정속도 15 rpm, 2차 타정압 25 kN)

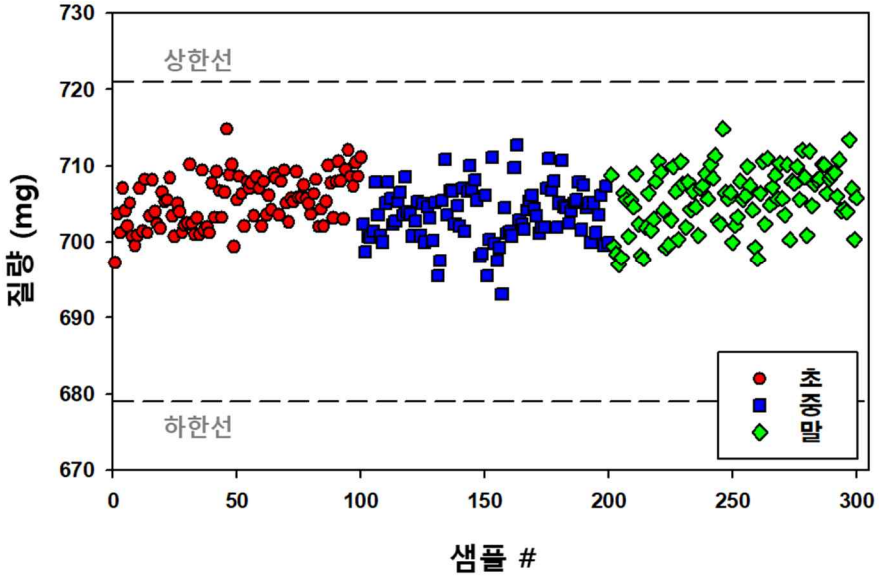


그림 10-26: 나정 질량에 대한 at-line 측정 결과

(타정속도 15 rpm, 2차 타정압 30 kN)

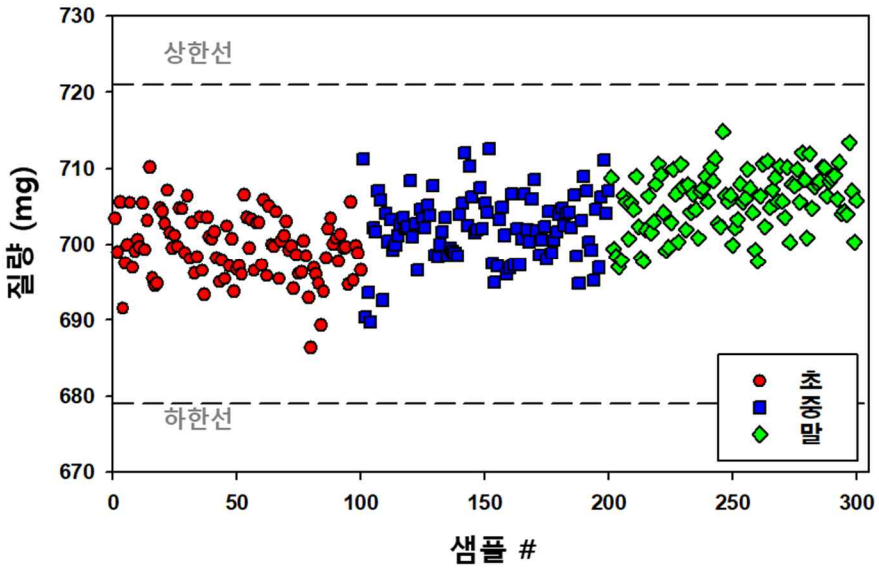


그림 10-27: 나정 질량에 대한 at-line 측정 결과

(타정속도 25 rpm, 2차 타정압 25 kN)

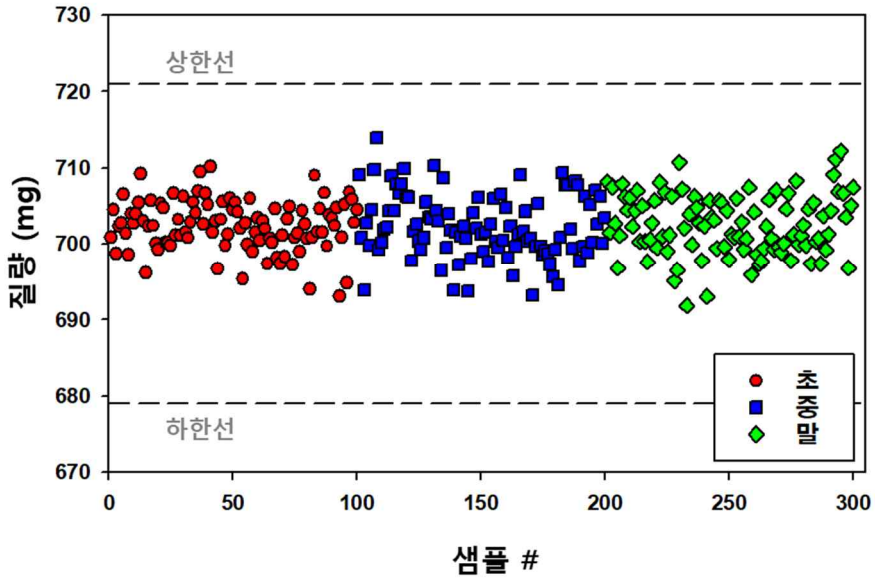


그림 10-28: 나정 질량에 대한 at-line 측정 결과

(타정속도 25 rpm, 2차 타정압 30 kN)

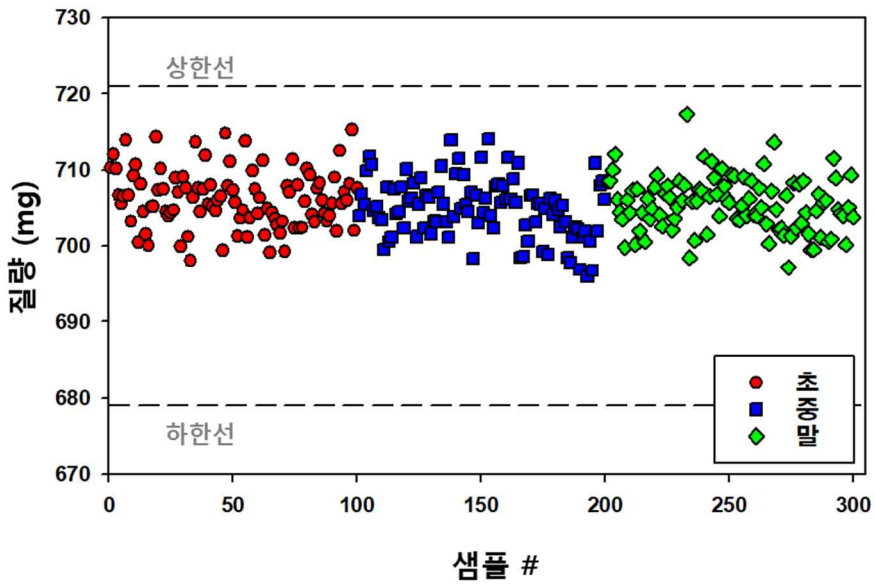


그림 10-29: 나정 질량에 대한 at-line 측정 결과

(타정속도 20 rpm, 2차 타정압 27.5 kN)

11 시생산 규모에서의 검증 배치 제조 및 평가

시생산 규모에서의 각 제조공정 단계별 최적화 연구를 통해 핵심공정변수에 대한 설계공간을 검증하였으며 각 공정변수에 대한 재현성을 확인하기 위하여 설계공간의 운전 영역 내에서 검증 배치를 제조(1 batch)하였다. 검증 배치의 각 공정 단계별 제조조건은 아래와 같으며, 이에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하고 이에 대한 품질특성을 평가하여 그 결과를 다음의 표에 제시하였다. 검증 배치에서 제조한 반제품의 핵심품질특성은 기준에 모두 적합하였으며, 완제의약품의 품질특성은 모든 시험항목에 대해 각각의 기준을 만족하였다. 따라서 이를 통해 시생산 규모에서 검증한 설계공간에 대한 재현성을 확보하였음을 확인하였다.

표 11-1: 시생산 규모 검증 배치 제조를 위한 상세 운전조건

제조공정 단계별 상세 조건			설정 조건
단위공정	핵심공정변수		
서방출층 과립화 공정	혼합	impeller 속도	125 rpm
		혼합시간	2분
	연합	Impeller 속도	125 rpm
		Chopper 속도	2000 rpm
		연합시간	4분
	건조	건조온도	50 ℃
		건조시간	180분
	정립	체 크기	1.0 mm (16 mesh)
서방출층 활택 공정	활택속도		8 rpm
	활택시간		5분
속방출층 과립화 공정	급기유량		130 m^3/hr
	제품온도		31 ℃
	결합액 투입량		17.5 g/min
속방출층 활택 공정	활택속도		9 rpm
	활택시간		5 분
이층정제 타정 공정	1차 feeder 속도		55 rpm
	2차 feeder 속도		55 rpm
	타정속도		25 rpm
	타정압		30 kN

표 11-2: 시생산 규모 검증 배치의 반제품 품질특성에 대한 시험결과

공정단계	반제품의 품질특성	평가 결과	기준
서방출층 과립화 공정	겉보기밀도	0.332 g/mL	0.28 g/mL 이상
	흐름성	1.30	1.34 이하
	입도	0.16 %	15% 이내
	건조감량	2.62 %	3% 이내
	함량	97.2 %	95.0~105.0% 이내
	함량균일성	1.1 %	RSD 5% 이내
서방출층 활택 공정	겉보기밀도	0.384 g/mL	0.28 g/mL 이상
	흐름성	1.19	1.34 이하
	함량	96.6 %	95.0~105.0% 이내
	혼합균일성	0.8 % RSD	RSD 5% 이내
속방출층 과립화 공정	겉보기밀도	0.533 g/mL	0.33 g/mL 이상
	흐름성	18.2	20 이하
	입도(d50)	103.0 μm	80~120 μm
	건조감량	2.8 %	4% 이하
	함량	96.7 %	95.0~105.0% 이내
속방출층 활택 공정	겉보기밀도	0.549 g/mL	0.33 g/mL 이상
	흐름성	18.2	20 이하
	함량	97.6 %	95.0~105.0% 이내
	혼합균일성	1.1 %	판정치 15% 이내
이층정제 타정 공정	경도	242 N	230 N 이상
	마손도	0.13 %	0.5% 이하
	질량편차	0.55 %	RSD 3% 이하
	두께	5.22 mm	정보참고용

표 11-3: 시생산 규모 검증 배치의 완제의약품 품질특성에 대한 시험결과

완제의약품의 품질특성		시험결과
시험항목	허용기준	
성상	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제
확인	표준품의 주피크와 유지시간이 동일	표준품의 주피크와 유지시간이 동일
함량	95.0~105.0 %	DS-TC1: 99.4 % DS-TC2: 104.6 %
제제균일성	판정치 15 % 이내	DS-TC1: 1.3 % DS-TC2: 3.0 %
용출	45분에 75 % 이상	94.0 %
방출	2시간: 10~30 % 8시간: 40~60 % 20시간: 80 % 이상	2시간: 23.3 % 8시간: 55.7 % 20시간: 88.1 %
유연물질	DS-TC1: RC A 0.50 % 이하 RC B 0.50 % 이하 RC C 0.50 % 이하 RC D 0.50 % 이하 개개 미지유연물질 0.20 % 이하 총 유연물질 3.0 % 이하 DS-TC2: Imp A 0.1 % 이하 Imp B 1.5 % 이하 Imp D 0.5 % 이하 Imp F 1.0 % 이하 총 유연물질 4 % 이하	DS-TC1: RC A 미검출 RC B 미검출 RC C 미검출 RC D 미검출 개개 미지유연물질 미검출 총 유연물질 미검출 DS-TC2: Imp A 0.02 % Imp B 0.31 % Imp D 0.01 % Imp F 0.12 % 총 유연물질 0.49 %
잔류용매	에탄올 5000 ppm 이하	에탄올 4735 ppm

11.1 시생산 규모에서 각 단위 공정에 대한 제조공정 완성

시생산 규모에서 확립된 원료의약품 및 첨가제의 분량과 제조공정 최적화 단계에서 확보한 각 단계별 공정 조건의 범위 및 설정근거를 최종적으로 정리하면 아래와 같다.

표 11-4: 시생산 규모에서의 K 복합 정제의 제조공정 및 설정값

공정		성분 및 기기	세부요소	상세조건	설정값 및 근거
칭량		주성분	DS-TC1	95.0 mg	실험실 규모에서 최적화 연구를 통해 도출된 최적값을 설정하였으며, 시생산 규모에서 이를 검증하였다.
		부형제	미결정셀룰로오스	130.0 mg	
		결합제	히드록시프로필셀룰로오스	25.0 mg	
		서방화기제	히프로멜로오스	207.5 mg	
		서방화기제	카보머, 호모폴리머 타입 A	30.0 mg	
		유동화제	콜로이드성 이산화규소	2.5 mg	
		활택제	스테아르산마그네슘	10.0 mg	
		주성분	DS-TC2	16.0 mg	
		부형제	유당수화물	109.3 mg	
		부형제	전호화전분	54.7 mg	
		결합제	포비돈 K30	6.0 mg	
		붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	13.0 mg	
		활택제	푸마르산스테아릴나트륨	1.0 mg	
서방출층 과립화	혼합	고전단 과립기	Impeller 속도	125 rpm (110~140 rpm)	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 impeller 속도를 환산하여 시생산 규모에서 이를 검증하였다. 이에 추가로 NIR을 적용하여 혼합도를 관리하였다.
			혼합시간	2분	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 시생산 규모에서 이를 검증하였다. 이에 추가로 NIR을 적용하여 혼합도를 관리하였다.
	연합	고전단 과립기	Impeller 속도	125 rpm (110~140 rpm)	실험실 규모에서 도출된 설계공간을 바탕으로 tip 속도를 이용하여 impeller 속도를 환산하여 시생산 규모에 적용하였다. 시생산 규모에서 운전공간의 검증을 위한 연구를 수행하여 impeller 속도 110~140 rpm 범위에서 운전공간

					을 확보하였으며, 최적값은 중간조건인 125 rpm으로 설정하였다.
			Chopper 속도	2000 rpm	실험실 규모에서 확립된 공정조건으로 설정하였으며 시생산 규모에서 이를 검증하였다.
			연합시간	4분 (3~5분)	실험실 규모에서 도출된 설계공간을 바탕으로 시생산 규모에서 운전공간의 검증을 위한 연구를 수행하여 연합시간 3~5분 범위에서 운전공간을 확보하였으며, 최적값은 중간조건인 4분으로 설정하였다.
	건조	사판건조기	건조온도	50 ℃	실험실 규모에서 도출된 설계공간을 바탕으로 시생산 규모에서 이를 검증하였다.
			건조시간	180분	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 시생산 규모에서 건조감량을 기준 이내로 관리하기 위한 건조시간을 시생산 규모에서 검증하였다.
	정립	오실레이터	체 크기	1.0 mm (16 mesh)	실험실 규모에서 체의 크기가 20 mesh로 설정되었으나, 시생산 규모에서 체의 크기에 대한 추가적인 연구를 수행하여 최적값을 1.0mm (16 mesh)로 설정하였다.
서방출층 활택		더블콘 혼합기	장입률	50 %	실험실 규모에서 확립된 공정조건으로 설정하였다.
			활택속도	8 rpm	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 시생산 규모에서 프루드수 (Froude number)를 적용하여 공정조건을 환산하였으며 이를 시생산 규모에서 검증하였다.
			활택시간	5분	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 혼합용기의 회전 수를 바탕으로 시생산 규모의 활택시간을 환산하였으며 이를 시생산 규모에서 검증하였다.
속방출층 과립화		유동층 과립기	급기유량	130 m^3/hr (120~140 m^3/hr)	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 급기유량을 환산하여 시생산 규모에 적용하였다. 시생산 규모에서 운전공간의 검증을 위한 연구를 수행하여 급기유량 120~140 m^3/hr의 범위에서 운전공간을 확보하였으며, 최적값은 중간조건인 130 m^3/hr으로 설정하였다.
			제품온도	31 ℃ (29~33 ℃)	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 동일한 제품온도 조건을 시생산 규모에 적용하였다. 시생산 규모에서 운전공간의 검증을 위한 연구를 수행하여 제품온도 29~33 ℃ 의 범위에서 운전공간을 확보하였으며, 최적값은 중간조건인 31 ℃ 으로 설정하였다.
			결합액 투입량	17.5 g/min (15~20g/min)	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 동일한 결합액 투입량을 환산하

				여 시생산 규모에 적용하였다. 시생산 규모에서 운전공간의 검증을 위한 연구를 수행하여 결합액 투입량 15~20g/min의 범위에서 운전공간을 확보하였으며, 최적값은 중간조건인 17.5g/min으로 설정하였다.
		Atomization 압력	0.5 bar	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 시생산 규모의 위험성 저감연구를 통해 0.5 bar로 고정하였다.
		건조시간	10분 내외	건조감량 4% 이내의 기준을 적용하여 시생산 규모의 건조시간을 관리하였으며 추가적으로 NIR을 적용하여 건조감량을 실시간으로 관리하였다.
속방출층 활택	더블콘 혼합기	장입률	50 %	실험실 규모에서 확립된 공정조건으로 설정하였다.
		활택속도	9 rpm	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 시생산 규모에서 프루드수 (Froude number)를 적용하여 공정조건을 환산하였으며 이를 시생산 규모에서 검증하였다.
		활택시간	5분	실험실 규모에서 확립된 공정조건을 바탕으로 혼합용기의 회전 수를 바탕으로 시생산 규모의 활택시간을 환산하였으며 이를 시생산 규모에서 검증하였다.
이층정제 타정	로터리 타정기	1차 타정압	3 kN	실험실 규모에서 확립된 공정조건으로 설정하였다.
		2차 타정압	30 kN (25~30 kN)	실험실 규모의 결과를 바탕으로 시생산 규모의 사전 예비실험 결과와 공정변수, 반제품 및 완제품의 핵심품질특성 간 상관성을 고려하여 2차 타정압의 범위를 25~30 kN로 설정하였으며, 시생산 규모의 최적화 연구를 통해 이를 검증하였다.
		타정속도	25 rpm (15~25 rpm)	실험실 규모의 결과를 바탕으로 시생산 규모의 사전 예비실험 결과와 해당 설비의 특성 및 생산성을 고려하여 타정속도의 범위를 15~25rpm으로 설정하였으며 시생산 규모의 최적화 연구를 통해 이를 검증하였다.
		1차 feeder 속도	55 rpm (33~55 rpm)	시생산 규모의 사전 예비실험 결과와 해당 설비의 특성을 고려하여 시생산 규모의 설정값을 적용하고 이를 검증하였다.
		1차 feeder 속도	55 rpm (33~55 rpm)	시생산 규모의 사전 예비실험 결과와 해당 설비의 특성을 고려하여 시생산 규모의 설정값을 적용하고 이를 검증하였다.

12 품질관리전략의 수립

품질관리전략은 제품 및 공정에 대한 이해를 바탕으로 공정 성능과 제품 품질이 일정하게 유지될 수 있도록 하기 위하여 관리 방안을 설정하는 것을 의미한다. 품질관리전략에는 원료의약품, 첨가제와 관련된 공정변수와 물질특성, 시설과 장비의 운전 조건, 공정 중 관리(in-process control), 완제의약품의 기준 및 시험 방법, 모니터링 및 관리 주기와 같은 사항이 포함될 수 있다.

품질관리전략 단계에서는 앞서 진행한 제제 조성 개발 단계에서 설정된 물질특성과 공정변수를 바탕으로 원료 물질, 반제품 및 완제의약품에 대하여 반드시 관리되어야 할 특성/변수와 그 설정값 및 설정 범위를 제시하였다. 이때 제조공정 연구 중 위험수준이 높다고 판단하였던 공정변수는 설정 범위와 실제 작업 범위를 포함하여 작성하였으며, 위험수준이 중간이라고 판단하였던 공정변수는 이에 대해 실험을 수행한 결과를 추가하여 작성하였다.

12.1 관리전략 및 위험 저감 분석

기술이전 과정과 시생산 규모에서 도출된 자료를 바탕으로 위험저감분석을 실시하였으며 이후 원료의약품과 첨가제의 품질특성과 각 단위공정을 지속적으로 관리하기 위한 품질관리전략을 수립하였다.

표 12-1: 위험 저감 분석

원인		핵심 품질특성	심각도		발생도			핵심관리변수 여부	관리 전략 및 검출도			위험 저감	
핵심품질특성에 영향을 미치는 물질특성 및 공정변수			심각 수준	점수	공정변수/물질특성		점수		시스템 수준	검출 수준	점수	RPN	저감된 위험 수준
					목표값	발생 수준							
서방출 과립화 (혼합)	Impeller 속도	함량, 제제균일성	낮음	2	125 rpm	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	1	2	낮음
서방출 과립화 (혼합)	혼합시간	함량, 제제균일성	낮음	2	2분	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	높음	1	2	낮음
서방출 과립화 (연합)	Impeller 속도	함량, 제제균일성, 방출	높음	3	125 rpm (110~140 rpm)	높음	2	예	지속적으로 모니터링 된다.	높음	1	6	낮음
서방출 과립화 (연합)	Chopper 속도	함량, 제제균일성, 방출	낮음	2	2,000 rpm	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	낮음	1	2	낮음

원인		핵심 품질특성	심각도		발생도			핵심관리변수 여부	관리 전략 및 검출도			위험 저감	
핵심품질특성에 영향을 미치는 물질특성 및 공정변수			심각 수준	점수	공정변수/물질특성		점수		시스템 수준	검출 수준	점수	RPN	저감된 위험 수준
					목표값	발생 수준							
서방출 과립화 (연합)	연합시간	함량, 제제균일성, 방출	높음	3	4분 (3~5분)	높음	2	예	기록을 함으로써 관리한다.	낮음	1	6	낮음
서방출 과립화 (건조)	건조온도	제제균일성, 방출	낮음	2	50 ℃	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	1	2	낮음
서방출 과립화 (건조)	건조시간	제제균일성, 방출	낮음	2	180 분	높음	2	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	높음	1	4	낮음
서방출 과립화 (정립)	체 크기	함량, 제제균일성, 방출	높음	3	16 mesh (1.0 mm)	높음	2	예	기록을 함으로써 관리한다.	낮음	1	6	낮음
서방출 활택	혼합시간	함량, 제제균일성	낮음	2	8 rpm	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	높음	1	2	낮음
서방출 활택	혼합속도	함량, 제제균일성	낮음	2	5 분	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	1	2	낮음

원인		핵심 품질특성	심각도		발생도			핵심관리변수 여부	관리 전략 및 검출도			위험 저감	
핵심품질특성에 영향을 미치는 물질특성 및 공정변수			심각 수준	점수	공정변수/물질특성		점수		시스템 수준	검출 수준	점수	RPN	저감된 위험 수준
					목표값	발생 수준							
속방출 과립화	급기유량	함량, 용출	높음	3	130 m^3/hr (120~140 m^3/hr)	높음	2	예	지속적으로 모니터링 된다.	높음	1	6	낮음
속방출 과립화	제품온도	함량, 용출	높음	3	31 ℃ (29~33 ℃)	높음	2	예	지속적으로 모니터링 된다.	높음	1	6	낮음
속방출 과립화	결합액투입량	함량, 용출	높음	3	17.5 g/min (15~20 g/min)	높음	2	예	지속적으로 모니터링 된다.	높음	1	6	낮음
속방출 과립화	건조시간	제제균일성, 용출	낮음	2	180 분	높음	2	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	높음	1	4	낮음
속방출 활택	혼합시간	함량, 제제균일성, 용출	낮음	2	9 rpm	높음	2	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	높음	1	4	낮음
속방출 활택	혼합속도	함량, 제제균일성, 용출	낮음	2	5 분	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	1	2	낮음

12.2 원료 물질 특성의 품질관리 전략

제조규모 확대에 따른 시생산 규모의 최적화 연구를 통해 도출된 자료를 바탕으로 원료의약품과 첨가제의 핵심품질특성을 지속적으로 관리하기 위한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 12-2: 원료 물질에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
DS-TC1			
입도분포	D50: 13 μm D90: 47 μm	D50: NMT 25 μm D90: 40~100 μm	DS specification
건조감량	0.10 %	0.20% 이하	DS specification
유연물질	개개유연물질: 미검출 총유연물질; 미검출	개개유연물질: 0.10% 이하 총유연물질: 0.50% 이하	DS specification
함량	100.3 %	98.0~102.0%	DS specification
겉보기밀도	0.310 g/mL	0.4 g/mL 이하	DS specification
DS-TC2			
결정형	Form I	Form I	DS specification
입도분포	D50: 3.94 μm D90: 13.43 μm	D50: 5 μm 이하 D90: 15 μm 이하	DS specification
수분	0.01%	0.5% 이하	DS specification
유연물질	Ethyl DS-TC2: 0.004 % Desethyl DS-TC2: 0.07 % N2-Ethyl DS-TC2: 0.01 % 기타개별유연물질: 0.017 % 총유연물질 0.15 %	Ethyl DS-TC2: 0.2 % 이하 Desethyl DS-TC2: 0.3 % 이하 N2-Ethyl DS-TC2: 0. 2% 이하 기타개별유연물질: 0.1 % 이하 총유연물질 0.6 % 이하	DS specification
함량	100.1%	98.0~101.5%	DS specification
잔류용매	에탄올: 미검출 아세톤: 182 ppm 시클로헥산: 5 ppm 메탄올: 미검출 디메틸포름아미드: 미검출 디클로로메탄: 미검출	에탄올 5000 ppm 이하 아세톤 5000 ppm 이하 시클로헥산 3880 ppm 이하 메탄올 3000 ppm 이하 디메틸포름아미드 880 ppm 이하 디클로로메탄 60 0ppm 이하	DS specification
미결정셀룰로오스			
입도분포	d10: 21 μm d50: 70 μm d90: 146 μm	d10: 10~35 μm d50: 40~85 μm d90: 90~180 μm	RM specification
건조감량	3.2%	7.0 % 이하	RM specification
겉보기밀도	0.30 g/mL	0.25~0.31 g/mL	RM specification
히드록시프로필셀룰로오스			

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
pH	5.0~7.5	5.0~7.5	RM specification
건조감량	5.0% 이하	5.0% 이하	RM specification
점도	6.0~10.0 mPa.s	6.0~10.0 mPa.s	RM specification
히프로멜로오스			
점도	76384 mPa.s	75,000~140,000 mPa.s	RM specification
건조감량	2.0%	5.0% 이하	RM specification
카보머, 호모폴리머 타입 A			
점도	6960 cp	4,000~11,000 cp	RM specification
건조감량	0.4%	2.0% 이하	RM specification
콜로이드성 이산화규소			
건조감량	2.5% 이하	2.5% 이하	RM specification
pH	3.5~5.5	3.5~5.5	RM specification
스테아르산마그네슘			
수분	2.1%	6.0% 이하	RM specification
겉보기밀도	0.167 g/mL	0.14~0.18 g/mL	RM specification
입도 (200 mesh 잔류량)	0.1%	2.0% 이하	RM specification
유당수화물			
입도	57 % (입자크기<45 μm)	50~65% (입자크기<45 μm)	RM specification
수분	5.0%	4.5~5.5%	RM specification
건조감량	0.1%	0.5% 이하	RM specification
전호화전분			
겉보기밀도	0.83 g/mL	0.80~1.05 g/mL	RM specification
건조감량	9.11%	14.0% 이하	RM specification
입도	95.2 % (100mesh 통과량)	90.0~100.0 % (100mesh 통과량)	RM specification

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
포비돈 K-30			
수분	1.2%	5.0% 이하	RM specification
pH	4.2	3.0~5.0	RM specification
K-value	29.5	27.0~32.4	RM specification
카르복시메틸셀룰로오스칼슘			
건조감량	1.6%	10% 이하	RM specification
푸마르산스테아릴나트륨			
수분	1.1%	5.0% 이하	RM specification

12.3 반제품에 대한 관리전략

12.3.1 서방출층 과립물에 대한 관리전략

시생산 규모의 서방출층 과립화 공정에 대한 최적화 연구를 통해 제조공정 및 반제품에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 12-3: 서방출층 과립화 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
투입되는 물질의 특성						
DS-TC1의 함량	99.1 %	98.0~102.0 %	100.3 %	98.0~102.0 %	98.0~102.0 %	DS spec.
DS-TC1의 겉보기밀도	0.16~0.28 g/mL	0.4 g/mL 이하	0.310 g/mL	0.4 g/mL 이하	0.4 g/mL 이하	DS spec.
공정변수 - 혼합						
부피	1 L	-	60 L	-	300 L	-
장입률	150 g (50 %)	100~150 g	50 %	50 %	50 %	
Impeller 속도	600 rpm	600~800 rpm	125 rpm	110~140 rpm	80~100 rpm	-
혼합시간	2분	2분	2분	2분	2분	-
공정변수-연합/제립						
결합액의 투입속도	한 번에 투입	한 번에 투입	한 번에 투입	한 번에 투입	한 번에 투입	-

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
Impeller 속도	600 rpm	600~800 rpm	125 rpm	110~140 rpm	80~100 rpm	PAR
Chopper 속도	2,000 rpm	1,500~2,000 rpm	2,000 rpm	2000 rpm	2,000 rpm	–
연합/제립 시간	2분	2~5분	4분	3~5분	4분	PAR
공정변수-건조						
건조온도	50 ℃	45~55 ℃	50 ℃	50 ℃	50 ℃	–
건조시간	90분	90~180분	180분	180분	180분	–
공정변수-정립						
체의 크기	0.85 mm	0.85 mm	1.0 mm	0.7~1.0 mm	1.0 mm	PAR
In-process Controls						
정립물의 함량	99.5 %	95.0~105.0 %	97.2 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR
정립물의 함량균일성	1.23 %	RSD<5.0 %	1.1 %	RSD<5.0 %	RSD<5.0 %	PAR
정립물의 건조감량	2.02 %	3 % 이하	2.62 %	3 % 이하	3 % 이하	PAR
정립물의 겉보기밀도	0.33 g/mL	0.28~0.60 g/mL	0.332 g/mL	0.28~0.60 g/mL	0.28~0.60 g/mL	정보 확인용
정립물의 흐름성	1.20	1.34 이하	1.30	1.34 이하	1.34 이하	PAR
정립물의 입도 (20 mesh 잔류량)	10.8 %	15 % 이하	0.16 %	15 % 이하	15 % 이하	정보 확인용

12.3.2 서방출층 혼합물의 품질관리 전략

시생산 규모의 서방출층 혼합 공정에 대한 최적화 연구를 통해 제조공정 및 반제품에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 12-4: 서방출층 혼합 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
투입되는 물질의 특성						
정립물의 함량	99.5 %	95.0~105.0 %	97.2 %	95.0~105. 0%	95.0~105.0 %	PAR
정립물의 함량균일성	1.23 %	RSD<5.0 %	1.1 %	RSD<5.0 %	RSD<5.0 %	PAR
정립물의 건조감량	2.02 %	3 % 이하	2.62 %	3 % 이하	3 % 이하	PAR
정립물의 흐름성	1.20	1.34 이하	1.30	1.34 이하	1.34 이하	PAR
공정변수						
장입률	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %	
혼합속도	15 rpm	10~20 rpm	8 rpm	8 rpm	5~8 rpm	–
혼합시간	5분	3~7분	5분	5분	5분	–
In-process Controls						

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
혼합물의 함량	96.2~96.8 %	95.0~105.0 %	96.6 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR
혼합물의 함량균일성	0.56 %	RSD<5.0 %	0.8 %	RSD<5.0 %	RSD<5.0 %	PAR
혼합물의 흐름성	1.17	1.34 이하	1.19	1.34 이하	1.34 이하	PAR

12.3.3 속방출층 과립물의 품질관리 전략

시생산 규모의 속방출층 과립화 공정에 대한 최적화 연구를 통해 제조공정 및 반제품에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 12-5: 속방출층 과립화 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
투입되는 물질의 특성						
DS-TC2	결정형: Form-I 함량: 101.2 %(98.0~102.0 %)		결정형: Form-I 함량: 99.7 % (98.0~102.0 %)		결정형: Form-I 함량: 98.0~102.0 %	DS spec.
공정변수						
급기유량	0.58 m^3/hr	0.58~0.63 m^3/hr	130 m^3/hr	120~140 m^3/hr	250~300 m^3/hr	PAR
제품온도	33 ℃	29~33 ℃	31 ℃	29~33 ℃	29~33 ℃	PAR
결합액 투입량	4.5 g/min	4.5~5.5 g/min	17.5 g/min	15~20 g/min	40~60 g/min	PAR
Atomization 압력	0.7 bar	0.5~0.7 bar	0.5 bar	0.5 bar	0.5 bar	-
건조시간	건조감량으로 조정	건조감량 4 % 이하	건조감량으로 조정	건조감량 4 % 이하	건조감량 4 % 이하	-
In-process Controls						
과립물의 함량	96.6~97.8 %	95.0~105.0 %	96.7 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
과립물의 건조감량	3.76 %	4 % 이하	2.8 %	4 % 이하	4 % 이하	PAR
과립물의 겉보기밀도	0.341~0.350 g/mL	0.33 g/mL 이상	0.533 g/mL	0.33 g/mL 이상	0.33 g/mL 이상	정보 확인용
과립물의 흐름성	16.9	20 이하	18.2	20 % 이하	20 % 이하	PAR
과립물의 입도분포 (d50)	104.7 μm	90~110 μm	103.0 μm	80~120 μm	80~120 μm	정보 확인용

12.3.4 속방출층 혼합물의 품질관리 전략

시생산 규모의 속방출층 혼합 공정에 대한 최적화 연구를 통해 제조공정 및 반제품에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 12-6: 속방출층 혼합 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
투입되는 물질의 특성						
과립물의 함량	96.6~97.8 %	95.0~105.0 %	96.7 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR
과립물의 건조감량	3.76 %	4 % 이하	2.8 %	4 % 이하	4 % 이하	PAR
공정변수						
장입률	50 %	40~50 %	50 %	50 %	50 %	–
혼합속도	10 rpm	5~15 rpm	9 rpm	9 rpm	5~8 rpm	–
혼합시간	5분	3~7분	5분	5분	5분~7분	–
In-process Controls						
혼합물의 함량	–	95.0~105.0 %	97.6 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR
혼합물의 함량균일성	3.73 %	판정치 15 % 이내	1.1 %	판정치 15 % 이내	판정치 15 % 이내	PAR
혼합물의 흐름성	15.1~18.4	20 이하	18.2	20 이하	20 이하	PAR

12.3.5 이층정제 나정의 품질관리 전략

시생산 규모의 이층정제 타정 공정에 대한 최적화 연구를 통해 제조공정 및 반제품에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 12-7: 이층정제 타정 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
투입되는 물질의 특성						
서방출층 혼합물의 함량	96.2~96.8 %	95.0~105.0 %	96.6 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR
서방출층 혼합물의 함량균일성	0.56 %	RSD<5.0 %	0.8 %	RSD<5.0 %	RSD<5.0 %	PAR
서방출층 혼합물의 흐름성	1.17	1.34 이하	1.30	1.34 이하	1.34 이하	PAR
속방출층 혼합물의 함량	–	95.0~105.0 %	97.6 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR
속방출층 혼합물의 함량균일성	3.73 %	판정치 15 % 이내	1.1 %	판정치 15 % 이내	판정치 15 % 이내	PAR
속방출층 혼합물의 흐름성	15.1~18.4	20 이하	18.2	20 이하	20 이하	PAR
공정변수						
타정속도 (turret)	8 rpm	8~12 rpm	25 rpm	15~25 rpm	15~25 rpm	PAR
1차 feeder 속도	25 rpm	20~25 rpm	55 rpm	33~55 rpm	33~55 rpm	–

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
2차 feeder 속도	40 rpm	35~45 rpm	55 rpm	33~55 rpm	33~55 rpm	–
1차 타정압	4 kN	3~5 kN	3 kN	3 kN	3 kN	–
2차 타정압	18 kN	13~18 kN	30 kN	25~30 kN	25~30 kN	PAR
In-process Controls						
나정의 경도	184.6 N	100~200 N	242 N	230 N 이상	230 N 이상	PAR
나정의 마손도	0.11 %	0.5 % 이하	0.13 %	0.5 % 이하	0.5 % 이하	PAR
나정의 질량편차	1.04 %	RSD 3 % 이내	0.55 %	RSD 3 % 이내	RSD 3 % 이내	PAR
나정의 두께	–	–	5.2 mm	5.0~5.4 mm	5.0~5.4 mm	정보확인용
나정의 함량 (서방출)	98.6~100.1 %	95.0~105.0 %	99.4 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR
나정의 함량 (속방출)	95.9~99.6 %	95.0~105.0 %	104.6 %	95.0~105.0 %	95.0~105.0 %	PAR
나정의 제제균일성 (서방출)	7.7 %	판정치 15% 이내	1.3 %	판정치 15 % 이내	판정치 15 % 이내	PAR
나정의 제제균일성 (속방출)	4.4 %	판정치 15% 이내	3.0 %	판정치 15 % 이내	판정치 15 % 이내	PAR
나정의 방출 (2시간)	21.8 %	10~30 %	23.3 %	10~30 %	10~30 %	PAR
나정의 방출 (2시간)	54.1 %	40~60 %	55.7 %	40~60 %	40~60 %	PAR
나정의 방출 (2시간)	86.1%	80 % 이상	88.1 %	80 % 이상	80 % 이상	PAR

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		상업용 생산 규모	관리유형
	설정값	설정범위(운전범위)	설정값	설정범위	예상되는 설정값 및 설정범위	
나정의 용출 (45분)	92.2~95.3 %	75 % 이상	94.0 %	75 % 이상	75 % 이상	PAR

12.4 완제의약품에 대한 관리 전략

품질관리전략 수립에 따른 완제의약품의 최종 시험항목과 허용기준을 다음과 같이 설정하였다.

표 12-8: 완제의약품에 대한 품질관리전략

시험항목	허용기준
성상	흰색 내지 연한 노란색의 타원형 이층정제
확인시험	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액은 동일한 피크 유지시간을 나타냄
제제균일성	판정치 15 % 이하
방출 (DS-TC1)	2시간: 10~30 % 8시간: 40~60 % 20시간: 80 % 이상
용출 (DS-TC2)	45분에 75 % 이상
유연물질	<u>DS-TC1</u> DS-TC1 RC A 0.50 % 이하 DS-TC1 RC B 0.50 % 이하 DS-TC1 RC C 0.50 % 이하 DS-TC1 RC D 0.50 % 이하 개개 미지유연물질 0.20 % 이하 총 유연물질 3.0 % 이하 <u>DS-TC2</u> RRT 0.4 0.2 %이하, RRT 0.5 0.3 % 이하, RRT 2.0 0.2 % 이하, 기타 0.1% 이하, 총 유연물질 0.6 % 이하
함량	95.0~105.0 %
잔류용매	에탄올 5000 ppm 이하

III 결론

본 예시모델에서는 가용성 약물의 서방출층과 난용성 약물의 속방출층으로 구성된 경구용 이층정인 K 복합 정제의 개발과정에서 실험실 규모로부터 시생산 규모로 제조규모가 확대될 시 고려하여야 할 설계기반 품질고도화의 개념과 원리를 다루고 있다. 이를 위해 기존 실험실 규모에서 도출한 제품에 대한 위험성 저감 전략과 제조규모 확대 시 발생할 수 있는 위험요소들 및 시생산 규모에서 새롭게 파악된 제품에 대한 관련 정보들을 의약품 개발 전주기에 걸친 지속적 공정개선의 관점에서 체계적으로 파악하고자 하였으며, 이 과정에서 설계기반 품질고도화의 원리를 어떻게 과학적이고 구체적으로 적용할 것인가를 상세한 과정으로 설명하였다.

구체적으로는 기존 실험실 규모의 실험 결과와 이론적 지식, 사전경험 등을 토대로 하여 실험실 규모에서 시생산 규모로 제조공정이 기술이전되는 단계에서 제조규모의 변동에 따라 발생할 수 있는 원료물질과 반제품, 제조공정 및 완제품의 영향을 위험성 평가를 통해 파악하고자 하였으며, 이를 통해 완제품의 목표품질제품프로필을 충족할 수 있는 시생산 규모의 기술이전 전략을 수립하였다. 이 과정에서 제조규모의 확대에 따라 추가적인 위험성의 확인이 필요하다고 판단되는 핵심인자들에 대해서는 시생산 규모에서의 사전 위험성 저감 연구를 수행하여 의약품 개발 단계에 따른 공정 개선과 제품의 이해도 향상이 이루어질 수 있도록 하였다. 또한 기존 실험실 규모에서 제조공정의 핵심공정변수들에 대해 확립된 설계공간을 시생산 규모에 적용하여 생산규모 확대에 따른 검증 및 최적화를 실시하였으며, 이를 통해 완제품의 핵심품질특성에 대한 완건성을 확인하였다. 이에 추가로 최종의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 핵심품질특성과 제조공정의 핵심공정변수들에 대한 상관성을 파악하였으며, 이들 간의 상관관계로부터 최종의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성 저감을 위한 반제품의 관리 기준을 제시하고자 하였다. 특히 실시간으로 관리가 필요한 품질특성들에 대해서는 공정분석기술을 적용하여 제품의 품질에 대한 효율적인 관리가 가능하도록 최적화하였다. 시생산 규모의 최적화를 통해 시생산 규모에서 파악된 위험인자들의 위험 수준이 어떻게 허용 가능한 수준으로 감소하였는지를 단계별 위험성 평가를 통해 제시하였으며, 최종적으로는 원료물질, 반제품 및 완제의약품에 대해 반드시 관리되어야 하는 특성들과 변수들에 대한 시생산 규모에서의 품질관리전략을 수립함으로써 제조공정의 규모 확대를 완료하였다.

위에서 서술한 바와 같이 본 예시모델에서는 K 복합 정제의 실험실 규모에서 시생산 규모로 생산규모가 확대되는 과정에서의 설계기반 품질고도화의 적용에 대한 내용을 담고 있다. 추후 상업생산 단계로 제조규모가 확대되기 위해서는 실험실 규모와 시생산 규모에서 개발된 자료를 바탕으로 제조 단위 증대에 따른 영향을 종합적으로 검토하고 위험성을 평가하여 관리전략을 최종 확립하는 단계를 거쳐야 한다. 또한 본 생산 규모에 대한 공정의 적합성 검증과 제조공정의 밸리데이션 등의 과정이 필요하다. 따라서 본 예시모델에서 도출한

연구 결과를 바탕으로 향후 규모의 확대에 따른 영향을 확인하고 최종적인 생산배치에서 설계기반 품질고도화의 과정을 적용하는 실행안에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.