제형별 QbD 적용 모델 개발 CTD 보고서

(Example QbD-Based Pharmaceutical Development CTD Report)

국제공통기술문서 -제3부 품질평가자료

K 동결건조 주사제

(K Lyophilized Injection)

식품의약품안전처장 귀하

본 보고서를 “의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 제도 도입기반 구축: 제형별 QbD 적용 모델 개발” 위탁사업의 세부사업인 “제형별 QbD 적용 모델 개발 - K 동결건조 주사제” 개발의 CTD 보고서로 제출하오니 검토 후 승인하여 주시기를 바랍니다.

2019. 12.09

대표 위탁사업 수행기관: 대구경북첨단의료산업진흥재단

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 동결건조 주사제” 개발에 QbD 접근법을 어떻게 논리적이고 체계적으로 실행하는가를 한 예로 제시하기 위한 CTD 양식의 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 (TABLE OF CONTENTS)

3.2.P. 완제의약품(DRUG PRODUCT)

3.2.P.1 완제의약품의 개요와 조성
(Description and Composition of the Drug Product)

3.2.P.2 개발경위(Pharmaceutical Development)

3.2.P.2.1 완제의약품의 조성(Components of the Drug product)

3.2.P.2.1.1 원료의약품(Drug Substance)

3.2.P.2.1.2 첨가제(Excipients)

3.2.P.2.2 완제의약품(Drug Product)

3.2.P.2.2.1 제제 개발(Formulation Development)

3.2.P.2.2.2 과다투입량(Overages)

3.2.P.2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특성(Physicochemical and Biological Properties)

3.2.P.2.3 제조공정 개발(Manufacturing Process Development)

3.2.P.2.4 용기 및 포장(Container Closure System)

3.2.P.2.5 미생물학적 특성(Microbiological Attributes)

3.2.P.2.6 적합성(Compatibility)

3.2.P.1 완제의약품의 개요와 조성
(Description and Composition of the Drug Product)

3.2.P.1.1 제형 개요 (Description of the Dosage Form)

K 동결건조 주사제는 유효성분인 DS-004 염산염을 45.6 mg/mL(DS-004로써 40.0 mg/mL)의 농도로 백색 내지 미백색의 동결건조 분말을 함유하고 있는 동결건조 주사제 이다.

3.2.P.1.2 조성 (Composition)

주성분인 DS-004 염산염이 46.5 mg/mL(DS-004로써 40.0 mg/mL)의 농도로 함유된 K 동결건조 주사제의 조성은 아래 표와 같다.

표 3.2.P.1-1: K 동결건조 주사제의 조성

원료성분	규격	배합목적	분량		분량(%w/w)
DS-004 염산염(DS-004로써)	별규	주성분	45.6(40.0)	mg/mL	51.8(45.4)
D-만니톨 D-Mannitol	KP	부형제	40.0	mg/mL	45.4
아세트산나트륨 삼수화물 Sodium acetate trihydrate	KP	부형제	2.5	mg/mL	2.8
염산 Hydrochloride acid	KP	pH 조절제	적량	mg/mL	적량
수산화나트륨 Sodium hydroxide	KP	pH 조절제	적량	mg/mL	적량
주사용수 Water for injection	KP	용제	(5.0)[1]	mL	-
총 중량			88.1	mg/mL	100
[1] 주사용수는 공정 중 제거되어 완제품에는 남아있지 않음.					

3.2.P.2 개발경위
(Pharmaceutical Development)

3.2.P.2 개발경위 (Pharmaceutical Development)

K 동결건조 주사제는 제네릭 의약품으로 유효성분인 DS-004 염산염을 45.6 mg/mL (DS-004로써 40.0 mg/mL)의 농도로 백색 내지 미백색의 동결건조 분말을 함유하고 있는 동결건조 주사제이다.

DS-004 염산염은 cell phase 특이성을 나타내며, 1차적으로 DNA 합성(S-phase)단계의 세포를 죽이며, 일정조건에 G1/S-phase 경계에서의 세포 진행을 차단한다. 따라서 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암, 전이성 췌장암, 국소 진행성 또는 전이성 방광암, 등의 다양한 고형암 치료에 적용하는 약제로 약물의 목표성능을 구현하고자 하였다.

이때 DS-004 염산염은 정맥내 주입으로 투여하며, 제네릭 의약품으로써 대조약과 동등한 제형의 동결건조 주사제로 적용하고자 하였다. 이러한 목표성능을 구현하기 위하여 성상, 함량(95~105%), 유연물질(총 유연물질 0.3% 이하), pH(2.7~3.3), 수분함량(2% 이하) 및 재현탁성(3분 이내)을 만족하도록 하였다. 이러한 제품화 요건을 바탕으로 DS-004 염산염을 함유하는 동결건조 주사제의 제제조성 처방과 제조공정에 대한 위험성을 저감하고 관리하기 위한 운전공간을 실험실 규모와 시생산 규모의 연구를 통해 도출하였다. 이를 통해 최종적으로는 K 동결건조 주사제의 핵심품질특성의 목표와 허용기준을 만족하기 위한 품질관리전략이 제시되었다.

K 동결건조 주사제의 목표품질제품프로필 (Quality Target Product Profile; QTPP)

제네릭 의약품인 K 동결건조 주사제를 개발함에 있어서 대조약과 동등한 효능과 효과를 가지기 위해 필요한 완제의약품의 목표품질제품프로필(Quality Target Product Profile; QTPP)을 설정하였으며, 이의 타당성 및 해당 요소와 관련된 완제의약품의 품질특성을 아래 표에 설명하였다.

표 3.2.P.2-1: K 동결건조 주사제의 목표품질제품프로필(QTPP) 설정

목표품질제품프로필 요소	목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
제형	동결건조 주사제	대조약과 동일한 제형으로 설계하여 의약품동등성을 확보하고자 한다.	성상
투여 경로	정맥주사(IV infusion)	대조약과의 의약품동등성을 확보하고자 한다.	주사제의 시험항목
함량	DS-004 염산염 228 mg (DS-004로써 200 mg)	대조약과의 의약품동등성을 확보하고자 한다.	함량, 유연물질
용기 포장	직접용기 포장 재질 : 바이알	동결건조 주사제에 적합한 용기이며 운반중에도 손상되지 않고 유효기간 동안 안정하게 보관할 수 있는 포장으로 선정하였다.	성상
약동학적 특성	약동학 매개 변수인 혈중농도-시간곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max}), 최고혈중농도도달시간(T_{max}) 설정을 통해 빠른 약효 발현 달성	대조약에 대한 생물학적 동등성을 확보하고자 한다.	함량
보관 안정성	15~30℃에서 최소 36 개월 이상의 유효기간 확보	성상 및 함량 감소에 따른 약효 감소 등의 문제가 발생할 수 있기 때문에 대조약과 동일한 보관조건에서 ICH 가이드라인에 따라 시험하여 최소 36개월 이상의 유효기간을 확보하고자 한다.	품질 특성
사용 안정성	생리식염주사액에 녹인 조제액이 무색투명하며, 20~25℃에서 24시간 안정해야 함(이 약의 조제액은 냉장보관하지 않음)	대조약의 사용상 주의사항과 동일하게 설정하였다.	성상, 함량, 유연물질, pH

목표품질제품프로필 요소		목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
완제의약품의 품질특성	성상	동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제	대조약의 성상을 참고로 하여 동결건조 주사제에 적합한 성상으로 설정하였다.	성상
	확인	자외흡수 분광법: 표준품과 동일한 흡수스펙트럼을 나타내야 함	대조약과의 의약품동등성을 확보하고자 한다.	확인
		액체크로마토그래프법: 검액과 표준액은 동일한 피크유지시간을 나타내야 함		
	함량	표시량에 대하여 95~105%	대조약과의 의약품동등성을 확보하고자 한다.	성상
	유연물질	유연물질 1 : 0.1% 이하	약전에 수재된 원료의약품의 유연물질 기준 및 ICH 가이드라인에 따른 안정성 시험의 결과를 참고로 하여 설정하였다.	유연물질
		유연물질 2 : 0.1% 이하		
		개개 유연물질 : 0.2% 이하		
		총 유연물질 : 0.3% 이하		
	pH	2.7~3.3	대조약과의 의약품동등성을 확보하고자 약전에 수재된 pH 기준에 따라 설정하였다.	pH
	수분함량	2% 이하	동결건조 공정 최적화를 통해 동결건조 주사제로서 적합한 품질을 확보할 수 있도록 기준을 설정하였다.	수분함량
	재현탁성	3분 이내	동결건조 주사제로서 적합한 품질을 확보할 수 있도록 기준을 설정하였다.	동결건조 주사제의 시험 항목

목표품질제품프로필 요소		목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
완제의약품의 품질특성	불용성 이물	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없음	동결건조 주사제로서 적합한 품질을 확보하기 위해 약전 기준을 참고로 하여 동결건조 주사제의 시험항목 및 기준을 설정하였다.	동결건조 주사제의 시험 항목
	불용성 미립자	10 μm 이상: 바이알 당 6000개 이하		
		25 μm 이상: 바이알 당 600개 이하		
	무균	균 발육이 없음(음성)		
	엔도톡신	0.05 EU/mg 이하		
	질량편차	판정값≤15%		
	기밀도	검체 내부에 착색이 없어야 함		

K 동결건조 주사제의 핵심품질특성(Critical Quality Attributes; CQAs)

K 동결건조 주사제의 반제품 및 완제품의 품질특성에 대한 위험성 평가를 실시하여 완제품의 목표제품품질프로필과 관련된 잠재적인 위험수준을 가지는 반제품 및 완제품의 핵심품질특성들을 평가한 결과는 아래 표와 같다.

표 3.2.P.2-2: 완제의약품의 핵심품질특성 설정 및 타당성 근거

완제의약품의 품질특성	목표	핵심품질특성 여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부	출력변수
성상	동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제	예	성상은 설정된 제조 공정 조건에 따라 동결건조 주사제가 제대로 제조되었는지를 나타내는 지표이기 때문에 품질관리 측면에서 이를 확인하는 것이 매우 중요하므로 핵심품질특성이며 타품질특성으로 대체불가능하다. 또한 성상을 확인하기 위해서 육안 관찰만을 수행하고자 하기 때문에 이를 출력변수로 고려하지 않았다.	대체불가능	아니오
확인	자외흡수 분광법: 표준품과 동일한 흡수스펙트럼을 나타내야 함 액체크로마토그래프법: 검액과 표준액은 동일한 피크유지시간을 나타내야 함	예	확인 시험은 완제의약품의 주성분의 여부를 확인하는 기준이되기 때문에 중요한 핵심품질특성이다. 이는 함량시험을 통해 주성분을 확인할 수 있으므로 이를 통해 대체 가능하다.	대체가능 (함량시험)	아니오
함량	표시량에 대하여 95~105%	예	주성분의 함량은 제품의 안전성 및 유효성에 직접적으로 영향을 미치기 때문에 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
유연물질	유연물질 1 : 0.1% 이하 유연물질 2 : 0.1% 이하 개개 유연물질 : 0.2% 이하 총 유연물질 : 0.3% 이하	예	유연물질은 안전성과 관련이 매우 높으며, 제조공정 및 보관과정에서 완제의약품의 분해를 확인하는 지표로 사용할 수 있으므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예

완제의약품의 품질특성	목표	핵심품질특성 여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부	출력 변수
pH	2.7~3.3	예	주사제로서 만족해야 하는 중요한 특성 중 하나이며, 대조약과의 이화학적 동등성을 만족하기 위해 관리되어야 하므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
수분함량	2% 이하	예	수분함량은 동결건조 주사제의 성상 및 안정성과 관련성이 높기 때문에 중요하게 관리되어야 하므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
재현탁성	3분 이내	예	사용시 동결건조 분말을 주사용수에 녹여서 쓰기 때문에 사용 편이성 및 품질관리 측면에서 이를 확인하는 것이 매우 중요하므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
불용성 이물	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없음	예	동결건조 주사제의 필수적인 품질특성으로 제품의 안전성 및 유효성에 직접적으로 영향을 미치므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	아니오
불용성 미립자	10 μm 이상: 바이알당 6000개 이하	예		대체불가능	아니오
	25 μm 이상: 바이알당 600개 이하				
무균	균 발육이 없음(음성)	예		대체불가능	아니오
엔도톡신	0.05 EU/mg 이하	예		대체불가능	아니오
질량편차	판정값≤15%	예		대체불가능	아니오
기밀도	검체 내부에 착색이 없어야 함	예		대체불가능	아니오

표 3.2.P.2-3: 반제품 및 완제품의 품질특성에 대한 핵심성 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
조액 조제 공정				
조액의 성상	완제의약품의 핵심품질특성과의 관련이 낮음	아니오	원료의약품 및 첨가제를 충분히 용해시킬 수 있는 양의 주사용수를 이용하여 조액을 제조하며, 완제의약품의 성상과 직접적인 연관성이 낮지만 조액의 성상을 통해 원료의약품 및 첨가제의 용해 상태 또는 불순물의 혼입을 간접적으로 확인할 수 있다. 따라서 조액의 성상을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
조액의 함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 함량과 매우 관련이 높음	아니오	제네릭 의약품과의 동등성을 확보하기 위해서는 정량적인 측정을 통해 정확하게 확인하는 과정이 필요하다. 따라서 조액의 함량을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
조액의 유연물질	완제의약품의 핵심품질특성 중 유연물질과 매우 관련이 높음	아니오	원료의약품은 용액 상태에서 용액의 pH에 의해 분해가 일어나기 때문에 안정성에 대한 확인이 반드시 필요하다. 따라서 조액의 유연물질을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
조액의 pH	완제의약품의 핵심품질특성 중 pH와 매우 관련이 높음	아니오	원료의약품은 pH에 따라 용해도가 달라지며, 산성 영역에서의 안정성이 낮다. 또한 pH는 조액 조제 공정을 통해 결정되며, 주사제의 중요한 특성이기 때문에 지속적인 확인이 필요하다. 따라서 조액의 pH를 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
조액의 비중	완제의약품의 핵심품질특성과의 관련이 낮음	아니오	투입물질의 점도나 비중이 높지 않으며, 제조한 조액의 비중은 정보확인용으로 측정한다. 따라서 조액의 비중을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하지 않았다.	아니오
여과/충전 공정				
충전액의 성상	완제의약품의 핵심품질특성과의 관련이 낮음	아니오	충전 공정을 수행하더라도 용액의 성상이 변화되지 않으며, 완제의약품의 성상과 직접적인 연관성이 낮다. 하지만 충전액의 성상을 통해 원료의약품 및 첨가제의 용해 상태 또는 불순물의 혼입을 간접적으로 확인할 수 있다. 따라서 충전액의 성상을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
충전액의 함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 함량과 관련이 높음	아니오	제네릭 의약품과의 동등성을 확보하기 위해서는 정량적인 측정을 통해 정확하게 확인하는 과정이 필요하다. 따라서 충전액의 함량을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
충전액의 유연물질	완제의약품의 핵심품질특성 중 유연물질과 관련이 높음	아니오	원료의약품은 용액 상태에서 용액의 pH에 의해 분해가 일어나기 때문에 안정성에 대한 확인이 필요하다. 따라서 충전액의 유연물질을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
충전액의 pH	완제의약품의 핵심품질특성 중 pH와 관련이 높음	아니오	pH는 주사제의 중요한 특성이며, pH에 따라 약물의 용해도 및 안정성이 달라지기 때문에 이에 대한 지속적인 확인이 필요하다. 따라서 충전액의 pH를 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
충전액의 불용성 이물	완제의약품의 핵심품질특성(동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	불용성이물은 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 충전액의 불용성이물을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
충전액의 불용성 미립자	완제의약품의 핵심품질특성(동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	불용성미립자는 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 충전액의 불용성미립자를 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
충전액의 무균	완제의약품의 핵심품질특성(동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	무균은 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 충전액의 무균을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
충전액의 엔도톡신	완제의약품의 핵심품질특성(동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	엔도톡신은 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 충전액의 엔도톡신을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
동결건조/밀봉 공정				
성상	완제의약품의 핵심품질특성 중 성상과 매우 관련이 높음	아니오	성상은 설정된 제조 공정 조건에 따라 동결건조 주사제가 제대로 제조되었는지를 간접적으로 확인할 수 있는 지표이다. 따라서 성상을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 함량과 매우 관련이 높음	아니오	동결건조 공정에서 주성분의 분해 등으로 인해 함량 변동이 발생할 수 있으므로 이를 정량적으로 확인하는 과정이 필요하다. 따라서 함량을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
유연물질	완제의약품의 핵심품질특성 중 유연물질과 매우 관련이 높음	아니오	원료의약품은 용액 상태에서 불안정하기 때문에 동결건조 공정이 적절하게 진행되지 않았다면 잔류 수분으로 인해 약물이 분해될 수도 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 유연물질을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
pH	완제의약품의 핵심품질특성 중 pH와 매우 관련이 높음	아니오	pH는 주사제의 중요한 특성이기 때문에 지속적인 확인이 필요하다. 따라서 pH를 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
수분함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 성상 및 수분함량과 매우 관련이 높음	아니오	원료의약품은 용액 상태에서 불안정하기 때문에 동결건조 공정이 적절하게 진행되지 않았다면 잔류 수분으로 인해 약물이 분해될 수도 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 유연물질을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
재현탁성	완제의약품의 핵심품질특성 중 재현탁성과 매우 관련이 높음	아니오	재현탁성은 동결건조 주사제를 주사용수에 용해시켜 사용하기 위해서 반드시 확인이 필요하다. 따라서 재현탁성을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
불용성 이물	완제의약품의 핵심품질특성 (동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	불용성이물은 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 불용성이물을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
불용성 미립자	완제의약품의 핵심품질특성 (동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	불용성미립자는 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 불용성미립자를 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
무균	완제의약품의 핵심품질특성(동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	무균은 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 무균을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
엔도톡신	완제의약품의 핵심품질특성(동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	엔도톡신은 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 엔도톡신을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
질량편차	완제의약품의 핵심품질특성(동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	질량편차는 일관되고 재현성 있는 안전성과 유효성을 확보하기 위해서 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 질량편차를 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
기밀도	완제의약품의 핵심품질특성(동결건조 주사제의 일반특성)과 매우 관련이 높음	아니오	기밀도는 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하는 필수적인 항목이다. 따라서 기밀도를 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다.	예

3.2.P.2.1 완제의약품의 조성 (Components of the Drug product)

3.2.P.2.1.1 원료의약품

3.2.P.2.1.1.1 일반정보

1) **일반 명칭:** DS-004

2) **화학명:** XXX

3) Chemical Abstracts Service (CAS) **등록번호:** [XXXXXX-XX-X]

4) **구조식:**

5) **분자식:** XXX

6) **분자량:** XXX.XX g/mol

상세 내용은 '제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제'를 참고한다.

3.2.P.2.1.1.2 원료의약품 특성의 위험평가

실험실 규모와 시생산 규모에서 파악된 원료의약품 특성과 이에 따라 완제의약품의 핵심품질특성에 대해 잠재적인 위험수준을 가지는 인자들을 대상으로 평가한 원료의약품의 위험성은 아래 표와 같다. 이에 대한 타당성 설정의 상세 근거는 '제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제'의 4.3항을 참조한다.

표 3.2.P.2-4:원료의약품에 대한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품의 특성									
	용해도	유연 물질	공정 불순물	입자 크기	잔류 용매	결정형	용액 안정성	흡습성	유동성	화학 안정성
성상	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음
함량	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음
pH	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음
수분함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음
재현탁성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음
동결건조 주사제의 일반특성*	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

* 동결건조 주사제의 일반특성은 불용성이물, 불용성미립자, 무균, 엔도톡신, 질량편차, 기밀도를 포함하고 있다.

3.2.P.2.1.2 첨가제 (Excipients)

3.2.P.2.1.2.1 첨가제에 대한 배합적합성 연구

일반적으로 동결건조 주사제에 사용 가능한 첨가제들을 기능에 따라 부형제, pH 조절제로 분류하여 원료의약품과의 배합적합성 평가를 수행하였다. 이에 대한 상세 내용은 '제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제'의 5.1항을 참조한다.

3.2.P.2.1.2.2 첨가제의 선정

첨가제는 배합적합성 연구에 대한 결과 및 기존의 지식과 경험을 바탕으로 첨가제를 선정하였다. 부형제로 D-만니톨과 아세트산나트륨 삼수화물을 선정하였으며, pH 조절제로는 염산/수산화나트륨을 선정하였다.

표 3.2.P.2-5:첨가제의 선정사유

분류		선정여부	선정사유
부형제	D-만니톨(Mannitol)	선정	사용하고자 하는 부형제는 모두 동결건조 주사제에서 널리 사용하고 있는 첨가제이다. 이 중에서 D-만니톨과 아세트산나트륨 삼수화물은 널리 사용되고 있는 부형제 중 하나이며, 대조약에서도 사용하고 있으므로 이를 부형제로 선정하였다.
	유당(Lactose)	미선정	
	덱스트로스(Dextrose)	미선정	
	아세트산나트륨 삼수화물 (Sodium acetate trihydrate)	선정	
	아세트산나트륨 무수물 (Anhydrous sodium acetate)	미선정	
pH 조절제	염산/수산화나트륨 (Hydrochloride acid/ Sodium hydroxide)	선정	배합적합성 평가에서 함량 및 유연물질이 유의한 변화를 나타내었다. 하지만 동결건조 조건에서는 이러한 변화가 나타나지 않았을 뿐만 아니라 다른 pH 조절제에 비해서 함량 저하와 유연물질 증가를 상대적으로 잘 억제함을 확인하였다. 따라서 동결건조 주사제에서 널리 사용되고 있는 pH 조절제 중 하나이며, 대조약에서도 사용하고 있으므로 이를 pH 조절제로 선정하였다.
	시트르산/시트르산나트륨 (Citric acid/Sodium citrate)	미선정	동결건조 주사제에 널리 사용되고 있는 pH 조절제이지만 배합적합성 평가에 대한 결과를 바탕으로 대조약에서 pH 조절제로 사용하고 있는 염산/수산화나트륨에 비해 안정성이 개선되었다고 판단하기 어렵기 때문에 이를 pH 조절제로 선정하지 않았다.
	인산/인산이수소나트륨 (Phosphoric acid/Sodium dihydrogen phosphoate)	미선정	

3.2.P.2.2 완제의약품 (Drug Product)

3.2.P.2.2.1 제제 개발 (Formulation Development)

1) 제제화 전략

원료의약품에 대해 위험성 평가를 수행한 결과를 바탕으로 이에 대한 위험수준이 저감되고 안정성이 확보되었을 뿐만 아니라 대조약과 동등한 수준의 제네릭 의약품을 개발하기 위해서 제제화 전략을 수립하였다.

K 동결건조 주사제는 제네릭 의약품이기 때문에 주성분의 함량은 대조약과 동일하며, 대조약에 준하는 수준으로 품질관리가 가능하도록 품질특성을 설정하고자 하였다. 대조약은 바이알에 충진된 동결건조분말로서 첨가제는 대부분 D-만니톨이며, 아세트산나트륨을 포함하고 있다. 조액 제조시 pH 가 높아짐에 따라 주성분의 용해도가 낮아지므로 염산과 수산화나트륨을 사용하여 pH 를 2.7~3.3 범위로 조절하였다.

주사제에 사용된 주성분은 pH 에 의존적인 용해도 특성을 가지며, 산성 영역에서 용해도가 높다. 하지만 산성 영역에서는 주성분이 분해되며, 용액 상태에서 불안정하기 때문에 액상 주사제로 개발하는 것이 제한적이다. 따라서 동결건조 공정을 이용하여 동결건조 주사제를 제조하고자 하였으며, 공정에 대한 이해를 위해 사전연구 및 최적화 연구를 수행하고자 한다.

동결건조 공정은 수행 단계에 따른 공정변수가 많을 뿐만 아니라 완제의약품에 품질특성에 미치는 영향이 크다고 판단되기 때문에 의약품 설계기반 품질고도화 및 실험계획법을 통한 과학적 실험설계를 통해 효과적인 품질 관리 방법을 도출하고자 한다.

2)제제 조성 개발

동결건조 주사제를 제조하기 위해서 사용되는 첨가제의 종류와 양이 제한적이며, 제네릭 의약품의 경우에는 일반적으로 대조약과 동일한 조성 및 분량을 사용하기 때문에 사용하는 첨가제의 양에 따른 위험 수준이 낮다. 하지만 주성분은 pH가 낮은 산성 영역에 대한 안정성이 낮기 때문에 보통 48~72시간 정도 소요되는 동결건조 공정을 수행하기 위해서는 조성물의 용액 안정성을 확보하는 것이 중요하다. 따라서 대조약과 동일한 조성 및 분량으로 제조하여 용액 안정성 평가를 수행하였으며, 이를 통해 다음과 같은 조성의 조성물을 확보하였다. 이에 대한 상세 내용은 '제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제'의 10항을 참조한다.

표 3.2.P.2-6:조성물의 조성 및 분량

성분	세부요소	상세조건	
주성분	DS-004 염산염(DS-004로써)	45.6(40.0)	mg/mL
부형제	D-만니톨	40.0	mg/mL
부형제	아세트산나트륨	2.5	mg/mL
pH 조절제	염산	적량	mg/mL
pH 조절제	수산화나트륨	적량	mg/mL
용제	주사용수	5.0	mL

3.2.P.2.2.2 과다투입량 (Overages)

해당사항 없음

3.2.P.2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특성 (Physicochemical and Biological Properties)

조액 조제 공정은 주사용수에 주성분 및 부형제를 용해시킨 후 pH 조절제를 이용하여 목표하는 범위에 맞게 pH를 조절하는 단계이다. 조액의 성상은 완제의약품의 성상과 직접적인 관련이 낮지만 성상을 통해 원료의약품의 용해 상태 및 불순물 혼입 정도를 확인할 수 있기 때문에 확인이 필요하다. 조액의 함량은 완제품의 용량, 약동학적 특성 등에 영향을 줄 수 있으며, 만약 기준에 적합하지 않으면 설정된 특성을 달성하지 못할 수도 있다. 또한 원료의약품은 산성 조건의 용액에서 안정성이 낮기 때문에 제조과정에서 약물의 분해가 일어나 완제의약품의 핵심품질특성을 만족하지 못할 수도 있으므로 중요하게 관리해야 하며, 원료의약품의 용해도가 pH 의존적이므로 조액의 pH에 대한 지속적인 확인이 필요하다.

여과/충전 공정은 제조된 조액을 제균 필터를 통해 여과한 후 이를 바이알에 충전하는 단계로 공정을 따로 수행하지 않고 동시에 연속적으로 수행하고자 하였으므로 여과액을 취하지 않고 충전액의 품질 특성에 대해서만 측정하고자 하였다. 충전액의 성상을 통해 원료의약품의 용해 상태 및 불순물 혼입 정도를 확인할 수 있다. 충전액의 함량은 여과 단계를 수행하는 과정 중 필터에 대한 주성분의 흡착을 통해 변동될 수 있으며, 이후 완제품의 용량, 약동학적 특성 등에 영향을 미쳐서 설정된 특성을 달성하지 못할 수도 있다. 충전 공정의 공정변수는 유연물질 및 pH의 변동에 직접적으로 영향을 미치지 않지만 원료의약품이 산성 영역에서의 안정성이 낮고 pH 의존적인 용해도를 가지기 때문에 이를 지속적으로 확인할 필요가 있다. 또한 충전액의 불용성이물, 불용성미립자, 무균 및 엔도톡신은 동결건조 주사제의 일반적인 특성으로 관리되어야 하며, 공정에 대한 완건성 확인을 위해 중요한 품질특성이므로 관리가 필요하다.

동결건조/밀봉 공정에서는 여과액이 충전된 바이알을 특정한 조건에서 동결건조 시킨 다음 공정이 종료되면 바이알을 동결건조기 내부에 그대로 위치시킨 후 고무마개를 일정한 압력으로 압착시켜 밀봉하고 캡핑기를 이용하여 알루미늄 캡으로 바이알을 캡핑을 하여 최종 제형으로 제조한다. 동결건조/밀봉 공정은 최종 제형으로 제조하는 마지막 공정 단계이므로 반제품의 핵심품질특성은 완제의약품의 핵심품질특성과 직접적인 관계가 있다. 따라서 완제의약품의 품질특성뿐만 아니라 동결건조 주사제의 일반특성에 대해서도 시험을 수행해야 한다.

3.2.P.2.3 제조공정 개발 (Manufacturing Process Development)

K 동결건조 주사제는 제네릭 의약품으로써 DS-004 염산염을 함유한 동결건조 주사제이다. 제제개발 단계에서 완제의약품의 핵심품질특성을 만족하기 위한 최적화된 제제 조성이 3.2.P.2.2에서 기술한 바와 같이 확보되었으며 이를 기반으로 K 동결건조 주사제를 제조하기 위한 공정을 조액조제 공정, 여과/충전 공정, 동결건조/밀봉 공정으로 최종 설계하였다. 이는 목표품질제품프로필을 바탕으로 원료의약품, 첨가제와 각 공정에 대한 물질특성 및 공정변수를 확인한 다음 각각의 단위공정이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 고려하여 설계하였다

실험실 및 시생산 규모에 대한 제조공정도는 각각 다음의 그림과 같다. 실험실 규모에서는 동결건조 주사제의 일반특성과 관련성이 높은 불용성이물, 불용성미립자, 무균, 엔도톡신을 평가하지 않았으며, 시생산 규모에서 위험성 평가를 추가적으로 진행하여 저감전략을 마련하고자 하였다.

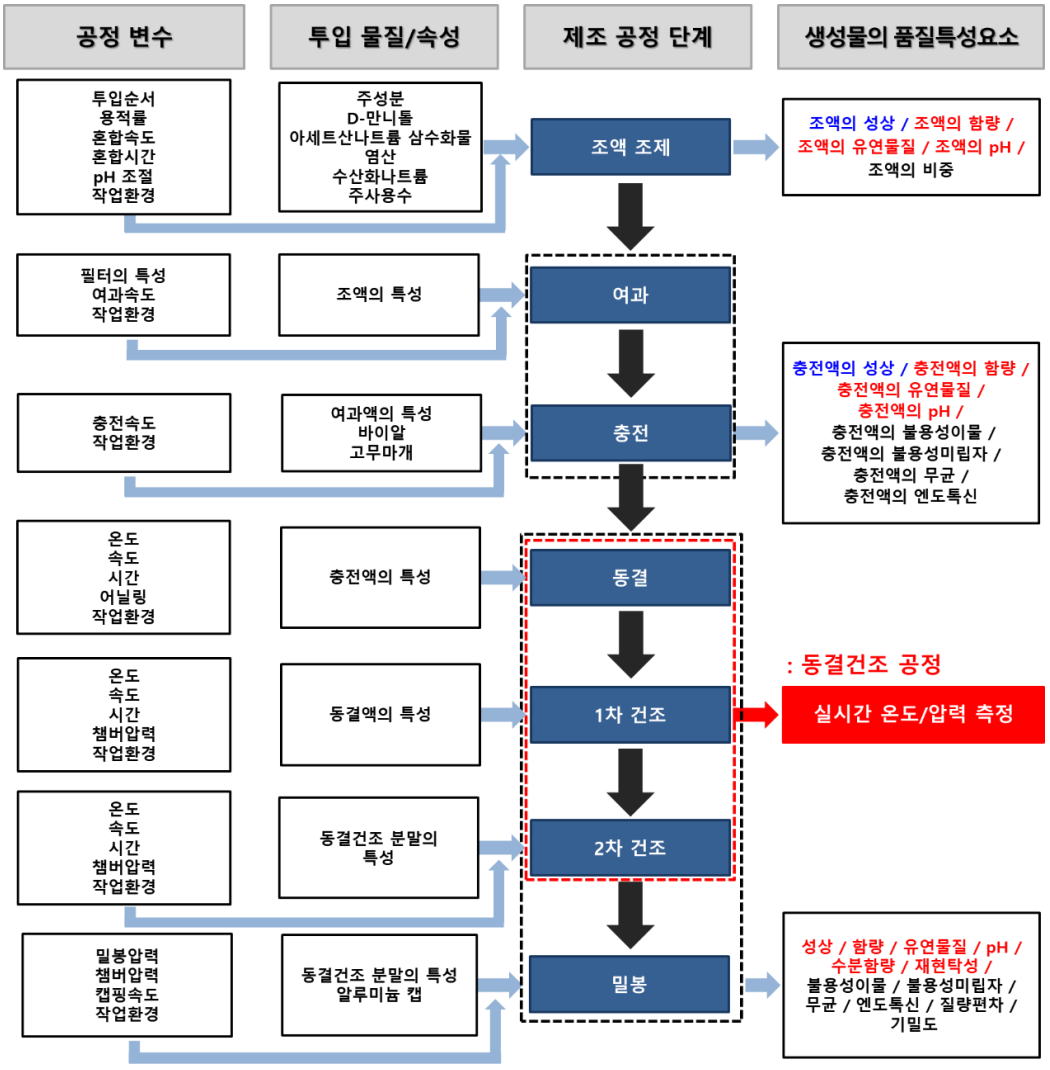


그림 3.2.P.2-1: 실험실 규모에서 K 동결건조 주사제의 제조공정도

시생산 규모에서는 실험실 규모에서 최적화된 제조공정 자료를 바탕으로 시생산 규모에서 완제의약품을 제조하기 위한 기술이전 과정에서 존재하는 위험성을 파악하고 이를 저감하기 위한 전략을 수립하였다.

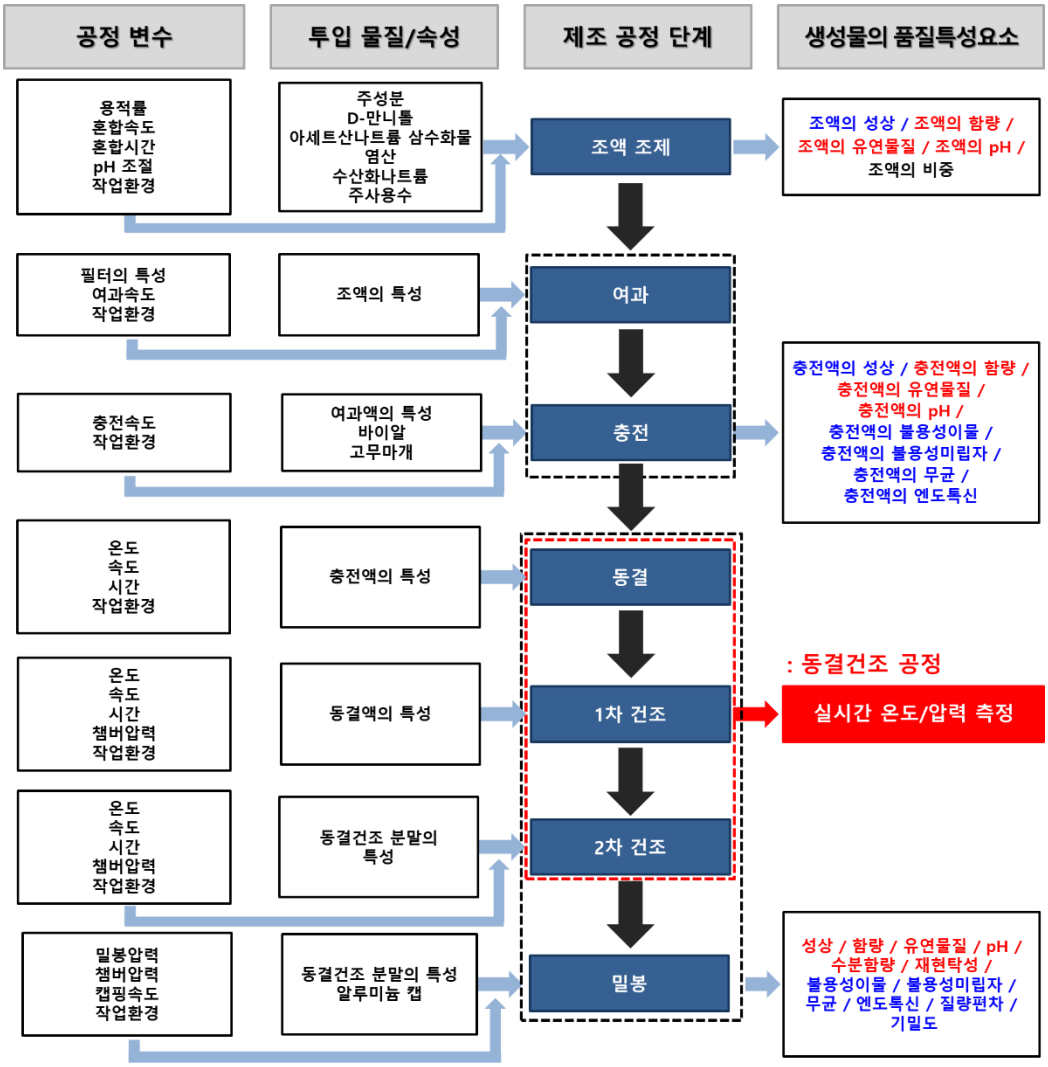


그림 3.2.P.2-2: 시생산 규모에서 K 동결건조 주사제의 제조공정도

K 동결건조 주사제의 제조공정을 최적화하기 위해 실험실 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 각 제조 단위공정들의 투입물질 속성과 공정변수, 그리고 단위공정을 통해 생성되는 반제품의 품질특성들에 대한 위험성 평가를 실시하여 제조공정의 잠재된 위험수준을 파악하였다. 위험성 평가를 통해 각 주요 제조공정에서 위험성을 가진다고 판단된 공정변수들에 대해 실험설계법을 적용하여 핵심공정변수들을 도출하였으며, 이후 최적화 연구를 통해 주요 제조공정에 대한 핵심공정변수의 설계공간 및 운전공간을 도출하였다.

실험실 규모에서 확립된 제조 공정 연구 결과를 바탕으로 생산 규모를 증대하여 시생산(pilot) 규모에서 제조규모 확대 연구를 실시하였다. 시생산 규모는 제조단위만 증가하였으며, 동일한 작동원리를 가지는 생산설비를 이용하여 제조되었다. 이를 고려하여 생산 규모의 확대에 따른 기술이전 전략 수립 및 위험성 평가를 실시하고 이를 바탕으로 제조규모의 변동에 따라 시생산 규모에서 확인이 필요한 위험인자들을 확인하였다. 또한 동결건조 주사제는 생산 규모를 확대하더라도 바이알 단위로 제조되기 때문에 공정변수 보다 장비에 따른 변수가 공정에 미치는 영향이 더 크기 때문에 이를 확인하기 위해 사전연구를 수행하여 영향성을 확인하였다. 이를 근거로 생산 규모의 확대 연구를 수행하여 실험실 규모에서 확립한 운전공간을 시생산 규모에서 검증하였다. 이를 통해 핵심공정변수의 운전영역 범위 내에서 반제품과 완제의약품의 핵심품질특성의 기준을 만족하는 완건하고 강건한 제조공정 조건 및 최적점을 확보하였다.

K 동결건조 주사제의 제조공정 개발을 위해 실시한 배치의 제조 내역과 상세 정보는 표 3.2.P.2-7에 나타내었으며, 각 규모에서의 품질관리전략과 이를 바탕으로 제조된 배치의 완제의약품 품질평가 결과를 표 3.2.P.2-8~표 3.2.9.2-11에 나타내었다.

표 3.2.P.2-7: K 동결건조 주사제 제조개발 배치 및 장비 규격에 대한 비교 요약

공정	실험실 규모 제조단위: 바이알 200 개 제조공정 개발용	시생산 규모 제조단위: 바이알 2000 개 제조규모 확대용	변경내역
조액 조제	제조용기(5 L)	제조용기(50 L)	-
여과	수동 여과기	연동펌프	-
충전	수동 액 충전기	액 충전기	-
동결건조	동결건조기 (챔버부피: 148.8 L)	동결건조기 (챔버부피: 3825 L)	-
	피라니 압력센서 및 CM 압력센서 장착	피라니 압력센서 장착	-시생산 규모에서의 동결건조기 기기 제한으로 인해 압력 기준을 피라니 압력센서로 변경하였음 -실험실 규모에서의 제조공정 연구 결과를 바탕으로 2차 건조 단계의 종결점을 변경하였음
	CM 압력센서를 통한 챔버압력 조절	피라니 압력센서를 통한 챔버압력 조절	
	격리밸브 설치 (MTM 방식 적용 가능)	격리밸브 미설치 (MTM 방식 적용 불가능)	실험실 규모에서의 제조공정 연구 결과를 바탕으로 1차 건조 및 2차 건조 단계의 종결점을 변경하였음
	무선 온도센서 적용	무선 온도센서 적용	
밀봉	수동 캡핑기	캡핑기	-

표 3.2.P.2-8: 조액 조제 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
조액 조제 공정에 투입되는 물질의 특성					
DS-004 염산염	함량: 99.2%(97.5~101.5%) pH: 2.6(2.0~3.0)		함량: 99.3%(97.5~101.5%) pH: 2.6(2.0~3.0)		DS Spec.
D-만니톨	용해 상태: 무색이며 맑음		용해 상태: 무색이며 맑음		RM Spec.
아세트산나트륨 삼수화물	용해 상태: 무색이며 맑음		용해 상태: 무색이며 맑음		RM Spec.
염산	비중: 1.188(약 1.18)		비중: 1.189(약 1.18)		RM Spec.
수산화나트륨	용해 상태: 무색이며 맑음 정량: 98.53%(95.0~101.0%)		용해 상태: 무색이며 맑음 정량: 98.61%(95.0~101.0%)		RM Spec.
투입 순서	주사용수 → DS-004 염산염 → D-만니톨 → 아세트산나트륨 삼수화물 → 염산 또는 수산화나트륨(pH 조절)		주사용수 → DS-004 염산염 → D-만니톨 → 아세트산나트륨 삼수화물 → 염산 또는 수산화나트륨(pH 조절)		-
조액 조제 공정의 공정변수					
용적률	20%	20~60%	20%	-	PAR
혼합속도	300 rpm	100~400 rpm	300 rpm	200~300 rpm	PAR
혼합시간	15분	10~20분	15분	-	PAR

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
조액의 In-process Controls					
조액의 성상	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	PAR
조액의 함량	101.0%	95~105%	100.9%	95~105%	PAR
조액의 총 유연물질	0.08%	0.3% 이하	0.07%	0.3% 이하	PAR
조액의 pH	2.89	2.7~3.3	2.95	2.7~3.3	PAR
조액의 비중	1.02	-	1.02	-	정보확인용

표 3.2.P.2-9: 여과/충전 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
여과/충전 공정에 투입되는 물질의 특성					
조액의 성상	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	PAR
조액의 함량	101.0%	95~105%	100.9%	95~105%	PAR
조액의 총 유연물질	0.08%	0.3% 이하	0.07%	0.3% 이하	PAR
조액의 pH	2.89	2.7~3.3	2.95	2.7~3.3	PAR
조액의 비중	1.02	-	1.02	-	정보확인용
여과/충전 공정의 공정변수					
필터재질	Polyethersulfone	-	Polyethersulfone	-	-
필터의 공경 크기	0.2 μm	-	0.2 μm	-	-
여과속도	수동	-	100 rpm	-	Fixed
충전속도	수동	-	30 bpm	-	Fixed
충전액의 In-process Controls					
충전액의 성상	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	PAR
충전액의 함량	100.7%	95~105%	99.9%	95~105%	PAR
충전액의 총 유연물질	0.03%	0.3% 이하	0.02%	0.3% 이하	PAR
충전액의 pH	2.83	2.7~3.3	3.00	2.7~3.3	PAR

표 3.2.P.2-10: 동결건조/밀봉 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
동결건조/밀봉 공정에 투입되는 물질의 특성					
충전액의 성상	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	PAR
충전액의 함량	100.7%	95~105%	99.9%	95~105%	PAR
충전액의 유연물질	0.03%	0.3% 이하	0.02%	0.3% 이하	PAR
충전액의 pH	2.83	2.7~3.3	3.00	2.7~3.3	PAR
동결건조 공정의 공정변수(동결)					
온도	실온 → −10℃		실온 → −10℃		PAR
	−10℃(30분 유지)		−10℃(30분 유지)		
	−10℃ → −25℃		−10℃ → −25℃		
	−25℃(30분 유지)		−25℃(30분 유지)		
	−25℃ → −45℃		−25℃ → −45℃		
속도	1℃/분		1℃/분		Fixed
시간	총 4시간 이상(−45℃에서 2시간 유지)		총 4시간 이상(−45℃에서 2시간 유지)		Fixed

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
동결건조 공정의 공정변수(1차 건조)					
온도	−45℃ → −43℃		−45℃ → −43℃		PAR
	−43℃(1시간 유지)		−43℃(1시간 유지)		
	−43℃ → −27℃		−43℃ → −27℃		
	−27℃	−29℃~−20℃	−27℃	−29℃~−20℃	
속도	0.5℃/분		0.5℃/분		Fixed
시간	총 25.65시간 이상	총 24.00~29.45시간	총 26.51시간 이상	총 24.33~27.89시간	PAT
	종결점: 1. MTM 방식을 통한 종결점 예측 2. 생성물의 온도가 −30℃ 부근에 도달한 다음 최소 15시간 후에 종결함		종결점: 생성물의 온도가 −30℃ 부근에 도달한 다음 최소 15시간 후에 종결함		
챔버압력	CM: 100 mTorr	CM: 80~170 mTorr	피라니: 120 mTorr	피라니: 100~190 mTorr	PAR
동결건조 공정의 공정변수(2차 건조)					
온도	−27℃ → 40℃		−27℃ → 40℃		PAR
	40℃		40℃(4시간 유지)		
	40℃ → 실온		40℃ → 실온		
속도	0.1℃/분		0.1℃/분		PAR
시간	총 11.17시간 이상	총 10.00~11.50시간 이상	총 15.17시간 이상	총 14.00~15.50시간 이상	PAT
	종결점: 1. 피라니 압력과 CM 압력이 일치하는 지점 2. 선반 온도와 생성물의 온도가 일치하는 지점(생성물의 온도가 40℃에 도달함)		종결점: 선반 온도와 생성물의 온도가 일치하는 지점(생성물의 온도가 40℃에 도달함) −약 4시간 소요		
챔버압력	CM: 100 mTorr(80 ~160 mTorr)		피라니: 120 mTorr(100 ~180 mTorr)		PAR

특성/변수		실험실 규모		시생산 규모		관리유형
		설정값	설정범위	설정값	설정범위	
밀봉 공정의 공정변수						
밀봉압력		수동		5,000 kg		Fixed
챔버압력		수동		760 mTorr		Fixed
캡핑속도		수동		30 bpm		Fixed
동결건조 분말의 In-process Controls						
성상		동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제	동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제	동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제	동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제	PAR
함량		100.5%	95~105%	101.3%	95~105%	PAR
유연물질	유연물질 1	0.00%	0.1% 이하	0.00%	0.1% 이하	PAR
	유연물질 2	0.00%	0.1% 이하	0.00%	0.1% 이하	PAR
	개개 유연물질	0.03%	0.2% 이하	0.03%	0.2% 이하	PAR
	총 유연물질	0.03%	0.3% 이하	0.03%	0.3% 이하	PAR
pH		2.92	2.7~3.3	3.01	2.7~3.3	PAR
수분함량		0.79%	2% 이하	0.91%	2% 이하	PAR
재현탁성		0.78분	3분 이내	1.56분	3분 이내	PAR

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
불용성이물	–	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없음	적합	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없음	PAR
불용성미립자	–	10 μm 이상: 바이알 당 6000개 이하	30개	10 μm 이상: 바이알 당 6000개 이하	PAR
	–	25 μm 이상: 바이알 당 600개 이하	0개	25 μm 이상: 바이알 당 600개 이하	
무균	–	균 발육이 없음(음성)	적합	균 발육이 없음(음성)	PAR
엔도톡신	–	0.05 EU/mg 이하	< 0.025 EU/mg	0.05 EU/mg 이하	PAR
질량편차	–	판정값≤15 %	0.5%	판정값≤15%	PAR
기밀도	–	검체 내부에 착색이 없어야 함	적합	검체 내부에 착색이 없어야 함	PAR

표 3.2.P.2-11: K 동결건조 주사제 제조개발 배치의 완제의약품 품질평가 결과 비교요약

시험	허용기준	실험실 규모	시생산 규모
성상	동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제	적합	적합
확인시험	자외흡수 분광법: 표준품과 동일한 흡수스펙트럼을 나타내야 함	적합	적합
	액체크로마토그래프법: 검액과 표준액은 동일한 피크유지시간을 나타내야 함	적합	적합
함량	표시량에 대하여 95~105%	100.7%	100.0%
유연물질	유연물질 1: 0.1% 이하	0.00%	0.00%
	유연물질 2: 0.1% 이하	0.00%	0.00%
	개개 유연물질: 0.2% 이하	0.03%	0.04%
	총 유연물질: 0.3% 이하	0.03%	0.04%
pH	2.7~3.3	2.83%	2.91
수분함량	2% 이하	0.80%	0.73%
재현탁성	3분 이내	0.86분	1.67분
불용성이물	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없음	-	적합
불용성 미립자	10 μm 이상: 바이알 당 6000개 이하	-	32개
	25 μm 이상: 바이알 당 600개 이하	-	0개
무균	균 발육이 없음(음성)	-	적합
엔도톡신	0.05 EU/mg 이하	-	<0.025 EU/mg
질량편차	판정값≤15%	-	0.5%
기밀도	검체 내부에 착색이 없어야 함	-	적합

3.2.P.2.3.1 제조공정의 초기 위험평가

K 동결건조 주사제의 제조공정 개발을 실시하기에 앞서 각 제조공정의 단계에 따른 초기 위험성 평가를 실시하여 위험수준을 파악한 결과는 아래 표와 같다. 이를 근거로 완제품의 핵심품질특성에 대한 위험성의 관리가 요구되는 제조공정을 대상으로 K 동결건조 주사제의 최적화 연구를 실시하였다. 이에 대한 타당성 설정의 상세 근거는 '제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제'의 9항을 참조한다.

표 3.2.P.2-12: 제조 공정에 대한 초기 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성	단위공정			
		조액 조제	여과	충전	동결건조/ 밀봉
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
함량	낮음	중간	중간	낮음	낮음
유연물질	낮음	높음	낮음	낮음	낮음
pH	낮음	중간	낮음	낮음	낮음
수분함량	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
재현탁성	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
동결건조 주사제의 일반특성*	낮음	중간	높음	중간	중간

*동결건조 주사제의 일반특성에는 불용성이물, 불용성미립자, 무균, 엔도톡신, 질량편차, 기밀도가 포함된다.

3.2.P.2.3.2 실험실 규모 제조공정 개발

조액 조제 공정

원료의약품의 용해도가 pH 의존적이기 때문에 투입순서에 따라서 용해되는 시간이 달라질 수 있으며, 이는 공정에 소요되는 시간에 영향을 미친다. 본 연구에서는 주성분과 첨가제의 투입순서를 결정하여 효율적으로 조액을 제조할 수 있는 공정을 확보하고자 하였다.

조액 조제시 사용되는 주사용수의 용량과 혼합속도를 달리하여 투입 순서에 따른 조액의 특성을 측정하였다. 주사용수는 전체 조액 용량의 80% 또는 90%에 해당하는 양(400 mL 또는 450 mL)을 사용하였으며, 혼합 속도는 기기 설정값을 고려하여 300 rpm으로 설정하였다. 조액 조제시 주성분을 먼저 투입하면 조액 조제에 소요되는 시간이 49.9분에서 3.7분으로 단축되며, 투입순서에 따라서 사용되는 pH 조절제의 양이 달라지는 것을 확인하였다. 또한 제조된 조액에 대한 품질 특성 평가를 수행한 결과를 통해 모든 조액이 함량과 유연물질의 기준(각각 95~105%, 총 0.3% 이하)을 만족함을 확인하였다. 조액의 비중은 완제의약품의 핵심품질특성과 직접적인 관련성은 낮지만 정보확인을 위해 측정하였으며, 이는 1.0247~1.0263 g/mL의 측정 범위를 나타내었다. 따라서 조액 조제시 투입순서가 제품의 품질 자체에는 경미한 영향을 미치지만 공정에 소요되는 시간이 달라질 수 있기 때문에 효율적인 공정 수행을 위해서는 주사용수→주성분→D-만니톨→아세트산나트륨 삼수화물→pH 조절제의 순서로 투입하여 조액을 조제하는 것이 바람직하다고 판단하였다.

표 3.2.P.2-13: 조액 조제 공정에서의 공정조건에 따른 영향 파악을 위한 실험 설계

실험 순서	투입순서					조액의 총 용량 (mL)	조제시 주사용수 용량(mL)	혼합속도 (rpm)
	1	2	3	4	5			
1	주사용수	주성분	D-만니톨	아세트산 나트륨 삼수화물	pH 조절제	500	400	300
2	주사용수	주성분	D-만니톨	아세트산 나트륨 삼수화물	pH 조절제	500	450	300
3	주사용수	주성분	아세트산 나트륨 삼수화물	D-만니톨	pH 조절제	500	450	300
4	주사용수	D-만니톨	아세트산 나트륨 삼수화물	주성분	pH 조절제	500	450	300
5	주사용수	D-만니톨	주성분	아세트산 나트륨 삼수화물	pH 조절제	500	450	300
6	주사용수	아세트산 나트륨 삼수화물	주성분	D-만니톨	pH 조절제	500	450	300
7	주사용수	아세트산 나트륨 삼수화물	만니톨	주성분	pH 조절제	500	450	300

표 3.2.P.2-14: 조액 조제 공정 중 투입 순서에 따른 측정 결과

실험 순서	용해에 소요된 시간				소비된 pH 조절제의 양 (mL)	조액의 품질특성		
	주성분 (분)	D-만니톨 (분)	아세트산 나트륨 삼수화물(분)	전체 (분)		함량 (%)	유연 물질(%)	비중 (g/mL)
1	1.5	3.2	1.2	5.9	7.0	100.9	0.07	1.0247
2	1.1	2.6	1.0	3.7	6.4	100.4	0.07	1.0263
3	1.2	2.7	1.1	5.0	6.5	100.3	0.07	1.0246
4	47.0	0.9	0.7	48.6	8.1	101.0	0.08	1.0252
5	47.1	0.9	0.7	48.7	8.0	100.5	0.07	1.0253
6	48.2	1.1	0.6	49.9	8.3	100.3	0.08	1.0264
7	46.3	1.0	0.8	48.1	7.9	100.1	0.06	1.0266

설정된 투입순서를 바탕으로 전체 조액 용량의 90%에 해당하는 주사용수를 사용하여 혼합속도(100 rpm, 200 rpm, 300 rpm, 400 rpm)와 용적률(20%, 60%)을 각각 설정하였으며, 이를 통해 혼합속도가 조액 조제 공정의 소요시간에 미치는 영향을 추가적으로 확인하였다. 육안관찰을 통해 제조된 모든 조액의 성상이 무색이며, 모든 조건에서 5분 이내로 주성분이 완전히 용해되었음을 확인하였다. 공정 효율을 고려하여 혼합속도와 용적률을 각각 300 rpm과 20%로 설정하였으며, 육안관찰을 통해 조액의 성상을 확인한 다음 공정을 종결시키므로 조액 조제 공정에 대한 완건성을 확보하기 위해서 혼합시간을 15분으로 설정하였다.

표 3.2.P.2-15: 혼합속도 및 용적률에 따라 조액 조제 공정에 소요되는 시간

혼합속도(rpm)	용적률(%)	성상	시간(분)
100	20	무색	4.2
100	60	무색	4.8
200	20	무색	3.8
200	60	무색	4.1
300	20	무색	3.2
300	60	무색	3.6
400	20	무색	2.9
400	60	무색	3.3

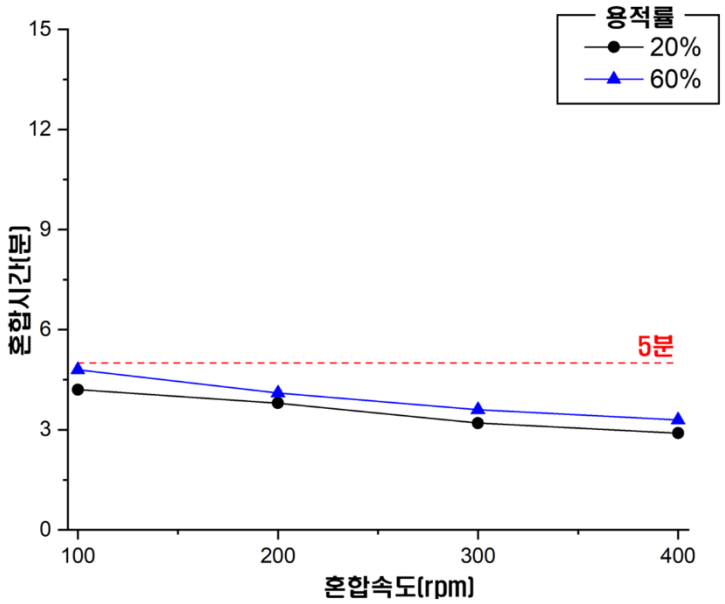


그림 3.2.P.2-3: 실험실 규모에서 혼합속도 및 용적률에 따라 조액 조제 공정에 소요되는 시간

여과/충전 공정

여과와 충전 단계를 동시에 수행하기 때문에 충전속도가 여과속도에 의존적이며, 이로 인해 여과 공정에서 사용하는 필터의 재질이 반제품의 특성에 미치는 영향이 더 클 것이라고 판단하였다. 따라서 여과 단계에서 사용하기 적합한 필터를 선정하기 위해서 필터의 재질에 따른 여과액의 특성을 측정하였으며, 이를 통해 사용하는 필터의 특성이 여과액의 성상, 함량, 유연물질, pH에 유의한 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 따라서 사용한 필터들 중에서 pH가 1~14에 해당하는 모든 용액을 여과할 수 있어서 가장 광범위한 적용 영역을 나타내며, 공정 효율을 고려하여 빠른 속도로 여과가 가능한 polyethersulfone(PES)가 필터의 재질로 가장 적합하다고 판단하였다.

표 3.2.P.2-16: 필터의 재질에 따른 품질특성 측정

여과액의 특성	필터의 재질		
	RC	PTFE	PES
여과액의 성상	무색	무색	무색
여과액의 함량(%)	101.5	101.3	102.0
여과액의 총 유연물질(%)	0.03	0.03	0.03
여과액의 pH	2.99	3.01	3.00

*RC: Regenerated cellulose, PTFE: Polytetrafluoroethylene, PES: Polyethersulfone

동결건조/밀봉 공정

위험성 평가를 통해 동결건조 공정의 공정변수들이 완제의약품의 품질특성에 유의한 영향을 미칠 가능성이 높은 것으로 판단되었기 때문에 완제의약품의 목표품질제품프로필을 충족하기 위해서는 동결건조 공정에 대한 이해가 필수적이다. 따라서 동결건조 공정에서 고위험 인자 및 중간위험 인자로 판단되는 공정변수들을 효율적으로 파악하기 위해서 최적화 연구를 수행하기 이전에 사전연구를 시행하였다. 이때 동결건조 공정은 동결건조 주사제의 제조 공정에 대한 전체 시간을 결정하는 공정이며, 가장 많은 시간이 소요되는 공정이기 때문에 동결건조 주사제의 생산효율을 위해서는 적절한 작업시간을 확보하는 것이 중요하므로 동결건조 공정에서 소요되는 최대 시간을 43~45시간 이내로 설정하였다.

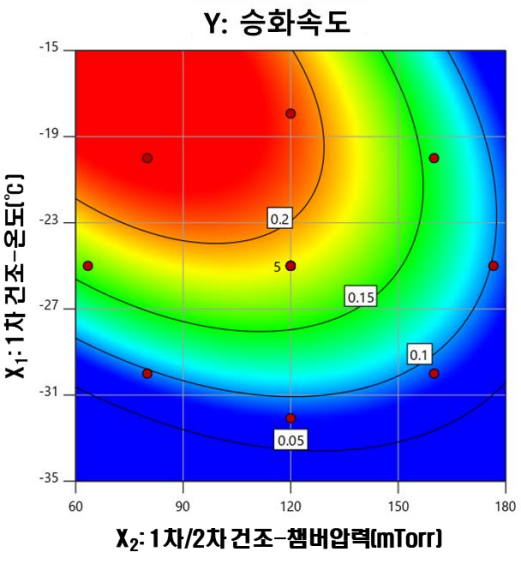
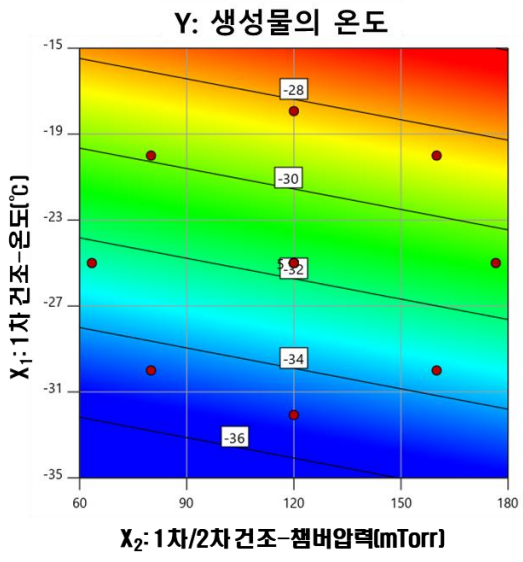
동결건조 공정에 대한 사전연구를 통해 도출된 결과 및 이에 따른 결론을 정리하여 표 3.2.P.2-17 에 나타내었으며, 이에 대한 상세한 내용은 '제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제'의 11.1.3.1 항을 참조한다.

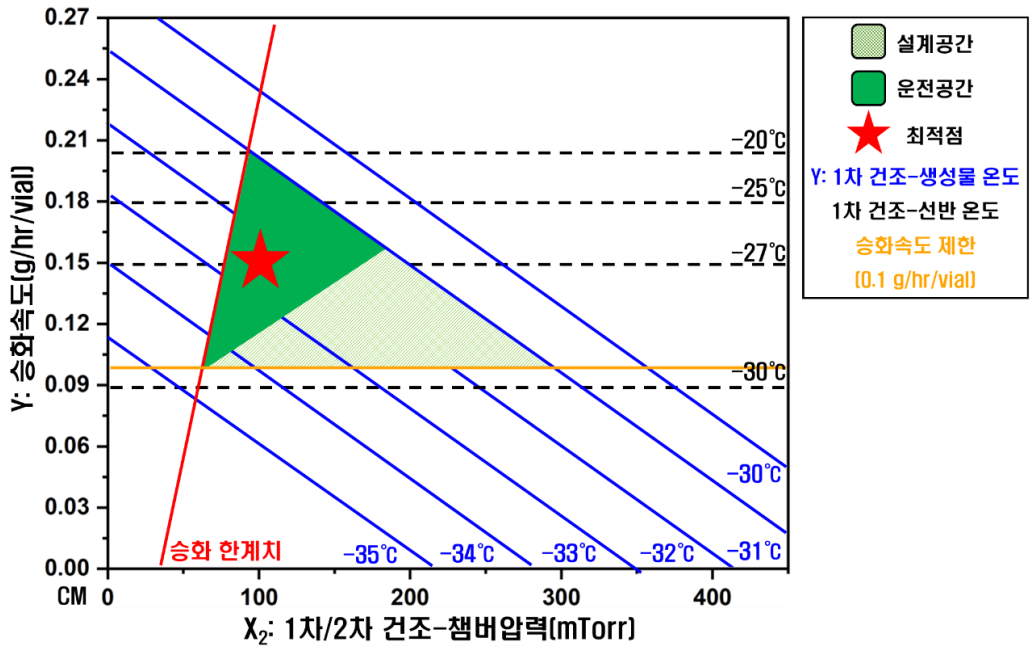
표 3.2.P.2-17: 동결건조 공정의 사전연구에 대한 요약

사전연구	실험 내용	결과	결론
01	조액을 통해 제조된 생성물의 임계온도 측정	조액의 결정피크: -21.94℃, 유리전이온도: -42.58℃, 붕괴온도: -42℃, 어닐링 기술의 적용이 불필요함	동결 단계에서의 프로파일을 확보함
02	1차 건조-온도: -43℃	동결건조 공정이 96시간 이상 소요됨(목표 시간: 43~45시간 이내)	공정시간이 비효율적이므로 이에 대한 추가 연구가 필요함
03	MTM 방식을 통한 승화한계치 확인	압력과 승화속도에 따른 승화한계치 그래프를 도출함	승화한계치의 범위 내에서 공정 효율을 높이기 위한 추가적인 연구가 필요함
04	1차 건조-온도: -10℃, -20℃	1차 건조 단계에서의 온도가 -20℃인 조건에서 제조된 동결건조 분말의 품질특성이 적합하였음/ 1차 건조 후 동결건조 분말의 수분함량이 과도하게 낮음(2% 이하)	1차 건조 단계에서의 프로파일을 확보함/ 1차 건조 단계의 종결에 대한 기준을 변경할 필요가 있음
05	1차 건조 단계에서 MTM 방식의 적용 여부 및 기준 확립	MTM 방식을 통해 도출된 예측값이 실제 공정 소요시간과 유사함/ 수분함량 20~30%일 때 1차 건조를 종결시킨 동결건조 분말이 품질특성 및 공정 소요시간의 기준을 만족함	MTM 방식을 사용하여 1차 건조에 대한 종결점 예측이 가능하며, 이때의 수분함량은 30% 이하임
06	2차 건조 온도 설정	모든 보관조건(40~60℃)에서 조액이 함량 및 유연물질에 대한 기준을 만족함	2차 건조 단계에서의 온도를 40℃로 설정함
07	수분함량별 안정성 시험	수분함량이 2~6%인 샘플에 대한 안정성 시험을 수행하였으며, 성상, 함량 및 유연물질이 모두 기준을 만족하였을 뿐만 아니라 수분함량에 대한 유의적인 변화가 나타나지 않음	동결건조 분말에 대한 수분함량의 기준을 2% 이하로 설정함

사전연구에서 도출된 결과를 통해 1차 건조 단계에서의 온도 및 1차 및 2차 건조 단계에서의 챔버압력이 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 것을 확인하였으므로 이들을 입력변수로 하여 외접 중심합성설계를 적용하였으며, 이를 바탕으로 도출된 13개의 실험점에 대해 최적화 연구를 실시하였다.
실험실 규모에서의 동결건조 장비는 격리밸브가 장착되어 있어 MTM 방식의 적용이 가능하므로 이를 통해 1차 건조 단계에서의 종결점을 예측하였으며, 이때 생성물의 온도가 −30℃ 부근에 도달함을 확인하였다. 1차 건조 단계는 생성물의 온도가 −30℃에 도달한 후 최소 15시간 이후에 종료하였다. 실험실 규모에서는 CM 압력센서를 이용하여 챔버압력을 조절하였으며, 1차 및 2차 건조 단계에서 두 가지 종류(피라니 및 CM)의 압력센서와 무선 온도센서를 통해 실시간으로 프로파일을 확인하였다. 또한 피라니 압력센서와 CM 압력센서가 동일한 압력을 나타내며, 선반 온도와 생성물의 온도가 일치하는 지점(즉, 생성물의 온도가 40℃ 부근에 도달하는 지점)에서 2차 건조 단계를 종결하였다.
밀봉 공정의 공정변수는 생성물의 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되었으므로 동결건조 공정이 종료된 후 밀봉 공정을 수행하여 완제품으로 제조한 후 핵심품질특성인 성상, 함량, 유연물질, pH, 수분함량 및 재현탁성을 평가하였다.
출력변수(Y)인 승화속도 및 생성물의 온도에 대한 결과를 바탕으로 반응표면분석을 실시하였으며, 이를 통해 등고선도를 도출하였다. 이후 1차/2차 건조−챔버압력(X2)과 승화속도(Y)에 대한 설계공간을 작성하였으며, 설계공간의 경계는 사전연구 및 최적화 연구를 통해 도출된 승화한계치, 선반 온도, 생성물의 온도를 바탕으로 설정하였다. 또한 동결건조 공정을 수행하는 동안 센서, 바이알, 선반의 차이로 인해 온도의 오차가 생길 수 있음을 고려하여 이에 대한 완건성을 확보하기 위해서 검증배치 제조를 통해 운전공간을 확보하였다. 이에 따른 실험실 규모의 설계공간 내 운전공간 및 최적점을 표 3.2.P.2−18에 나타내었으며, 상세한 내용은 ‘제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제’의 11.1.3 항을 참조한다.

표 3.2.P.2-18: 동결건조/밀봉 공정의 최적화 연구 결과

<table>
<tr><td>실험설계</td><td colspan="3">외접 중심합성설계법 (총 13 실험점)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">입력변수</td><td>항목</td><td>−1(Low)</td><td>+1(High)</td></tr>
<tr><td>1차 건조−온도(℃)</td><td>−35</td><td>−15</td></tr>
<tr><td>1차/2차 건조−챔버압력(mTorr)</td><td>80</td><td>160</td></tr>
<tr><td rowspan="10">출력변수</td><td>핵심품질특성</td><td colspan="2">허용기준</td></tr>
<tr><td>성상(육안관찰)</td><td colspan="2">동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제</td></tr>
<tr><td>함량(%)</td><td colspan="2">표시량에 대하여 95~105%</td></tr>
<tr><td rowspan="4">유연물질(%)</td><td colspan="2">1) 유연물질 1: 0.1% 이하</td></tr>
<tr><td colspan="2">2) 유연물질 2: 0.1% 이하</td></tr>
<tr><td colspan="2">3) 개개 유연물질: 0.2% 이하</td></tr>
<tr><td colspan="2">4) 총 유연물질: 0.3% 이하</td></tr>
<tr><td>pH</td><td colspan="2">2.7~3.3</td></tr>
<tr><td>수분함량</td><td colspan="2">2% 이하</td></tr>
<tr><td>재현탁성</td><td colspan="2">3분 이내</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>출력변수(Y)</td><td colspan="2">비고</td></tr>
<tr><td>승화속도</td><td colspan="2" rowspan="2">모든 실험점에서 핵심품질특성(성상 제외)이 만족함을 확인하였으므로 추가적으로 출력변수(Y)를 설정하여 반응표면분석을 실시하였음</td></tr>
<tr><td>생성물의 온도</td></tr>
<tr><td rowspan="3">반응표면 분석 결과</td><td>출력변수(Y)</td><td>결과</td><td>영향인자(주효과)</td></tr>
<tr><td>승화속도</td><td>0.08~0.22 g/hr/vial</td><td>A, B</td></tr>
<tr><td>생성물의 온도</td><td>−35.44~−26.48℃</td><td>A</td></tr>
<tr><td>등고선도</td><td colspan="2">
</td><td>
</td></tr>
</table>

설계공간	

동결건조/밀봉 공정 중 2차 건조 단계는 1차 건조 단계보다 큰 온도 변화를 나타내며, 이때 2차 건조 단계의 건조 속도가 동결건조 분말의 품질특성에 유의한 영향을 미칠 가능성이 있으므로 이에 대한 추가적인 연구를 수행하고자 하였다. 따라서 실험실 규모의 동결건조/밀봉 공정에 대한 최적화 연구를 통해 도출된 최적점의 공정 프로파일을 바탕으로 2차 건조 단계에서의 건조 속도를 0.1℃/분, 0.15℃/분, 0.2℃/분으로 각각 설정하여 동결건조 공정을 수행하였으며, 이를 통해 건조 속도의 변화에 따른 영향을 확인하고 완건성을 확보하고자 하였다. 2차 건조 단계에서 건조 속도를 0.2℃/분으로 하여 제조한 동결건조 분말은 육안으로 관찰하였을 때 성상이 부적합하였으며, 0.1℃/분 및 0.15℃/분의 속도로 설정하여 제조한 동결건조 분말의 성상이 적합하였다. 이러한 결과를 바탕으로 공정의 효율성 및 완건성을 확보하기 위하여 2차 건조 단계에서의 속도를 0.1℃/분으로 결정하였다. 상세한 내용은 '제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제'의 11.1.3.6 항을 참조한다.

3.2.P.2.3.3 시생산 규모 제조공정 개발

제조공정의 제조규모 확대에 따른 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 확인하여 위험요소를 파악하고 이에 따른 저감 전략을 마련하였다. 이를 바탕으로 K 동결건조 주사제의 실험실 규모에서 도출된 설정값(설정범위) 및 운전공간의 실험점(검증배치)을 이용하여 생산 규모의 확대 연구를 진행하였다. 생신 규모의 확대에 따른 연구를 통해 설정된 핵심품질특성은 운전공간 범위 내에서 모두 허용 기준에 적합하였으므로 시생산 규모에서 완건하고 강건한 제조규모를 확보하였다고 판단하였다. 시생산 규모 제조공정 개발과 관련된 상세한 자료는 첨부된 '제형별 QbD 적용 모델 개발: K 동결건조 주사제 보고서'를 참고한다.

<u>조액 조제 공정</u>

시생산 규모에서는 실험실 규모에서 사용한 제조용기의 기하학적인 모양을 동일하게 유지하면서 부피만 증가시킨 용기를 사용하였으며, 배치 크기를 고려하여 용적률을 20%로 설정한 다음 혼합속도(200 rpm, 300 rpm)의 변화에 따른 혼합시간을 확인하였다. 제조된 조액의 성상은 육안으로 관찰하였다. 이를 통해 제조된 모든 조액의 성상이 무색이며, 혼합속도가 200~300 rpm일 때 주성분이 5분 이내에 완전히 용해되는 것을 확인하였다. 이때 육안관찰을 통해 조액의 성상을 확인하므로 조액 조제 공정에 대한 완건성을 확보하기 위해 혼합시간을 15분으로 설정하였다.

시생산 규모에서의 제조규모 확대 연구를 통해 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 저감하기 위해 설정한 조액 조제 공정의 공정변수에 대한 설정범위 및 근거는 아래 표와 같다.

표 3.2.P.2-19: 조액 조제 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 설정 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		실험실 규모	시생산 규모		
제조용기	높이, 반경	5 L	50 L	아니오	-
	용적률	20% (20~60%)	20%	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용함
교반기	혼합속도	300 rpm (100~400 rpm)	300 rpm (200~300 rpm)	아니오	
	혼합시간	15분 (10~20분)	15분	아니오	

여과/충전 공정

시생산 규모에서도 실험실 규모와 마찬가지로 여과 공정과 충전 공정을 따로 분리하지 않고 동시에 진행하기 때문에 여과 공정에서 사용하는 필터의 재질이 이후 충전액의 품질특성에 영향을 미칠 수 있다고 판단하여 실험실 규모에서와 동일하게 polyethersulfone(PES) 필터를 사용하였다. 시생산 규모의 여과/충전 공정에 대한 연구에서는 배치 크기 용량(50 L)의 조액을 이용하여 여과 전/후의 함량을 측정하고 이를 바탕으로 필터에 대한 흡착 여부를 확인하였으며, 추가적으로 무균조작 시험을 시행하였다. 함량이 유의한 변화를 나타내지 않아 주성분의 소실이 없음이 확인되었으므로 해당 재질의 필터는 여과/충전 공정에서 사용하기 적합하다고 판단하였으며, 무균조작 시험의 평가 항목에 대한 결과도 모두 기준을 만족하였다. 또한 동결건조 주사제의 품질특성은 여과속도와 충전속도와 같은 여과/충전 공정의 공정변수 보다는 동결건조/밀봉 공정의 공정변수에 의해서 더 큰 영향을 받는다고 판단하였기 때문에 여과속도와 충전속도는 공정효율을 고려하여 통상적으로 사용하고 있는 속도인 100 rpm과 30 bpm으로 각각 설정하였다.

시생산 규모에서의 제조규모 확대 연구를 통해 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 저감하기 위해 설정한 여과/충전 공정의 공정변수에 대한 설정범위 및 근거는 아래 표와 같다.

표 3.2.P.2-20: 시생산 규모에서 여과/충전공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		실험실 규모	시생산 규모		
제균 필터	필터재질	Polyether sulfone	Polyether sulfone	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	필터의 공경 크기	0.2 μm	0.2 μm	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
여과기	여과속도	수동	100 rpm	아니오	실험실 규모에서의 결과를 근거로 이후 공정의 공정변수가 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 더 크다고 판단하여 통상적으로 사용하는 속도로 설정함
액 충전기	충전속도	수동	30 bpm	아니오	실험실 규모에서의 결과를 근거로 이후 공정의 공정변수가 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 더 크다고 판단하여 통상적으로 사용하는 속도로 설정함

동결건조/밀봉 공정

시생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따라 사용하는 장비 및 규격이 변동되어 공정효율이 달라지게 되므로 장비에 대한 승화한계치 측정이 필요하며, 동결건조 공정에 소요되는 시간에 따라 실제 생산 효율이 달라지기 때문에 시생산 규모에서의 열전달효율에 대한 연구가 필요하다. 또한 실험실 규모는 무선 온도센서 및 두 가지 종류의 압력센서를 통한 실시간 모니터링 시스템이 도입되어 있지만 시생산 규모에서는 장비의 제한으로 인해 무선 온도센서만을 이용해야 한다.

생산 규모의 확대로 인한 장비 변경에 따른 영향 및 차이를 확인하기 위해서 사전연구를 수행하였다. 이를 통해 실험실 규모 및 시생산 규모에서 사용하는 장비의 승화한계치 및 열전달효율이 유사하다는 것을 확인하였다. 이러한 내용을 바탕으로 시생산 규모에서는 실험실 규모에서 도출된 운전공간의 실험점을 이용하여 생산 규모의 확대 연구를 진행하였다. 시생산 규모에서는 피라니 압력센서를 이용하여 챔버의 압력을 제어하므로 실험실 규모에서 확인된 압력센서 데이터를 이용하여 실험실 규모의 CM 압력센서를 피라니 압력센서로 변환하였다. 시생산 규모에서의 동결건조 장비는 격리밸브가 장착되어 있지 않으므로 MTM 방식의 적용이 불가능하며, 피라니 압력센서만을 이용하여 챔버압력을 조절한다. 따라서 시생산 규모에서는 무선 온도센서를 통해 온도 프로파일을 확인하여 1차 및 2차 건조 단계의 종결점을 결정하였다. 1차 건조 단계는 생성물의 온도가 −30℃에 도달한 후 최소 15시간 이후에 종료하도록 하였으며, 2차 건조 단계는 생성물의 온도가 선반 온도인 40℃ 부근에 도달하는 시점으로 설정하였다.

실험실 규모에서와 마찬가지로 밀봉 공정에서의 공정변수가 생성물의 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되므로 동결건조 공정이 종료된 후 밀봉 공정을 수행하여 완제의약품으로 제조한 후 품질특성을 평가하였으며, 모든 실험점에서 핵심품질특성이 만족함을 확인하였다. 이를 통해 실험실 규모와 시생산 규모의 운전공간이 유사하다는 것을 확인하였으며, 동결건조 분말의 성상이 가장 좋은 실험점을 최적점으로 선정하였다.

표 3.2.P.2-21: 시생산 규모에서 동결건조/밀봉 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수			설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
			실험실 규모	시생산 규모		
동결 건조기	동결	온도	실온→-10℃	실온→-10℃	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
			-10℃ (30분 유지)	-10℃ (30분 유지)		
			-10℃→-25℃	-10℃→-25℃		
			-25℃ (30분 유지)	-25℃ (30분 유지)		
			-25℃→-45℃	-25℃→-45℃		
			-45℃ (2시간 유지)	-45℃ (2시간 유지)		
		속도	1℃/분	1℃/분	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
		시간	총 4시간 이상 (-45℃에서 2시간 유지)	총 4시간 이상 (-45℃에서 2시간 유지)	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
	1차 건조	온도	-45℃→-43℃	-45℃→-43℃	예	실험실 규모의 설정값과 시생산 규모의 최적화 연구에 대한 결과를 근거로 설정함
			-43℃ (1시간 유지)	-43℃ (1시간 유지)		
			-43℃→-27℃	-43℃→-27℃		
			-27℃ [-29℃~-20℃]	-27℃ [-29℃~-20℃]		
		속도	0.5℃/분	0.5℃/분	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
		시간	총 25.65시간 이상 [총 24.00~29.45 시간]	총 26.51시간 이상 [총 24.33~27.89 시간]	예	실험실 규모의 설정값과 시생산 규모의 최적화 연구에 대한 결과를 근거로 설정함
		챔버 압력	CM: 100 mTorr [80~170 mTorr]	피라니: 120 mTorr [100 mTorr ~190 mTorr]	예	실험실 규모의 설정값과 시생산 규모의 최적화 연구에 대한 결과를 근거로 설정함
	2차 건조	온도	-27℃ [-29℃~-20℃] →40℃	-27℃ [-29℃~-20℃] →40℃	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용
			40℃	40℃ (4시간 유지)		
			40℃→실온	40℃→실온		
		속도	0.1℃/분	0.1℃/분	아니오	실험실 규모의 설정값을 근거로 시생산 규모에 적용

공정변수			설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
			실험실 규모	시생산 규모		
동결 건조기	2차 건조	시간	총 11.17시간 이상 [총 10.00 ~11.50시간 이상]	총 15.17 시간 이상 [총 14.00 ~15.50 시간] (40℃에서 4시간 유지)	예	실험실 규모의 설정값과 시생산 규모의 최적화 연구에 대한 결과를 근거로 설정함
		챔버 압력	CM: 100 mTorr [80~170 mTorr]	피라니: 120 mTorr [100 mTorr ~190 mTorr]	아니오	실험실 규모의 설정값과 시생산 규모의 최적화 연구에 대한 결과를 근거로 설정함
	밀봉	챔버압력	–	760 mTorr	아니오	실험실 규모에서의 결과를 근거로 이후 공정의 공정 변수가 완제의약품의 품질 특성에 미치는 영향이 더 크다고 판단하여 통상적으로 사용하는 속도로 설정함
		밀봉압력	–	5,000 kg	아니오	
캡핑기		캡핑속도	–	30 bpm	아니오	

3.2.P.2.3.4 제조공정 최적화 후 위험 저감 분석

K 동결건조 주사제를 제조하기 위한 제조 공정 중에서 동결건조 공정은 완제의약품의 품질특성에 직접적으로 영향을 미치기 때문에 이에 대한 위험성을 낮추기 위해서는 관련된 공정변수를 지속적으로 관리해야 한다. 또한 무균 조작에 대한 위험성 저감 활동을 통해 공정을 관리하고 있으므로 동결건조 주사제의 일반특성과 관련된 위험성이 저감되었다. 따라서 기술이전 과정과 시생산 규모에서 도출된 자료를 바탕으로 동결건조 공정에 대한 위험 저감 분석을 수행하였다.

표 3.2.P.2-22: 동결건조 공정에 대한 위험 저감 분석

원인		핵심 품질특성	심각도		발생도			핵심관리변수 여부	관리 전략 및 검출도			위험 저감	
핵심품질특성에 영향을 미치는 물질특성 및 공정변수			심각수준	점수	공정변수/물질특성		점수		시스템 수준	검출수준	점수	RPN	저감된 위험수준
					목표값 [운전범위]	발생수준							
동결	온도	성상, 재현탁성	낮음	2	실온→-10℃	낮음	1	아니오	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	4	낮음
					-10℃ (30분 유지)								
					-10℃→-25℃								
					-25℃ (30분 유지)								
					-25℃→-45℃								
					-45℃ (2시간 유지)								
	속도	성상	낮음	2	1℃/분	낮음	1	아니오	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	4	낮음

원인		핵심 품질특성	심각도		발생도			핵심관리변수 여부	관리 전략 및 검출도			위험 저감	
핵심품질특성에 영향을 미치는 물질특성 및 공정변수			심각수준	점수	공정변수/물질특성		점수		시스템 수준	검출수준	점수	RPN	저감된 위험수준
					목표값 [운전범위]	발생수준							
동결	시간	성상, 재현탁성	낮음	2	총 4시간 이상 (−45℃에서 2시간 유지)	낮음	1	아니오	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	4	낮음
1차 건조	온도	성상, 수분함량	높음	3	−45℃→−43℃	낮음	1	예	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	6	낮음
					−43℃ (1시간 유지)								
					−43℃→−27℃								
					−27℃ [−29℃~−20℃]								
	속도	성상	높음	3	0.5℃/분	낮음	1	아니오	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	6	낮음
	시간	성상, 수분함량	낮음	2	총 26.51시간 이상 [총 24.33 ~27.89시간]	낮음	1	예	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다. 생성물의 온도가 −30℃에 도달한 후 최소 15시간 동안 온도를 유지시킨 후 종결한다.	높음	2	6	낮음
	챔버압력	성상, 수분함량	높음	3	피라니: 120 mTorr [100 mTorr ~190 mTorr]	낮음	1	예	압력센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	6	낮음

원인		핵심 품질특성	심각도		발생도			핵심관리변수 여부	관리 전략 및 검출도			위험 저감	
핵심품질특성에 영향을 미치는 물질특성 및 공정변수			심각수준	점수	공정변수/물질특성		점수		시스템 수준	검출수준	점수	RPN	저감된 위험수준
					목표값 [운전범위]	발생수준							
2차 건조	온도	성상, 수분함량	낮음	2	−27℃ [−29℃~−20℃] →40℃	낮음	1	아니오	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다	높음	2	4	낮음
					40℃ (4시간 유지)								
					40℃→실온								
	속도	성상	높음	3	0.1℃/분	낮음	1	아니오	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	6	낮음
	시간	성상, 수분함량	높음	3	총 15.17 시간 이상 [총 14.00 ~15.50 시간] (40℃에서 4시간 유지)	낮음	1	예	무선 온도센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	6	낮음
									생성물의 온도가 선반 온도(40℃)에 도달하면 종결한다(4시간 소요).				
	챔버압력	성상, 수분함량	높음	3	피라니: 120 mTorr [100 mTorr ~190 mTorr]	낮음	1	아니오	압력센서를 통하여 지속적으로 모니터링 한다.	높음	2	6	낮음

3.2.P.2.4 용기 및 포장(Container Closure System)

제품에 사용된 용기 및 포장은 동결건조 주사제에 일반적으로 사용되는 바이알 및 고무마개를 사용하였다. 바이알은 KP 규격의 투명 Glass vial(원재료 USP TYPE I CLEAR GLASS)을 사용하였으며 고무마개는 USP 규격의 Grey westar RS Sil 3 동결건조용 stopper를 사용하였다.

1차 포장용기에 사용된 구성 성분들은 일반적으로 제약산업에서 주사제 제제에 널리 사용되고 있다. 의약품에 사용할 수 있도록 품질이 확보된 제품을 사용하였으며, 이는 제조사에서 성적서를 발행함으로서 보장된다. 1차 포장용기의 규격 및 재질은 품질시험을 통해 확인하였다.

표 3.2.P.2-23: 1 차 포장용기의 재질 및 규격

1차 포장용기의 재질	규격
Glass vial	내경(12.6±0.2mm) 외경(19.9+0.2mm/19.9-0.3mm)
Silicone level 3 stopper	외경(12.9±0.1mm)
Flip off aluminium seal	내경 19.9mm 외경 21.9mm

3.2.P.2.5 미생물학적 특성(Microbiological Attributes)

제품에 사용되는 원료 및 첨가제들은 모두 injectable grade로 관리되기 때문에 엔도톡신을 비롯한 미생물학적 시험의 기준에 적합하며, 제품에 사용되는 재료들은 무균환경에서 사용되거나 제조공정 중에 멸균 단계를 거친다. 제품에 사용되는 1차 포장용기는 바이알과 고무마개로 밀봉된 밀봉바이알이며, 공기와 미생물의 침입을 막을 수 있으므로 미생물학적으로 안정하다. 제품의 제조 공정 중 2회의 여과를 통해 무균 조작을 진행하며, 이후의 공정은 isolator를 사용한 무균 GMP 기준으로 관리되는 무균환경에서 제조되기 때문에 미생물학적으로 안정하다. 또한 제조 직후에 제품에 대하여 추가적으로 실시한 무균 시험의 기준에 적합하였다.

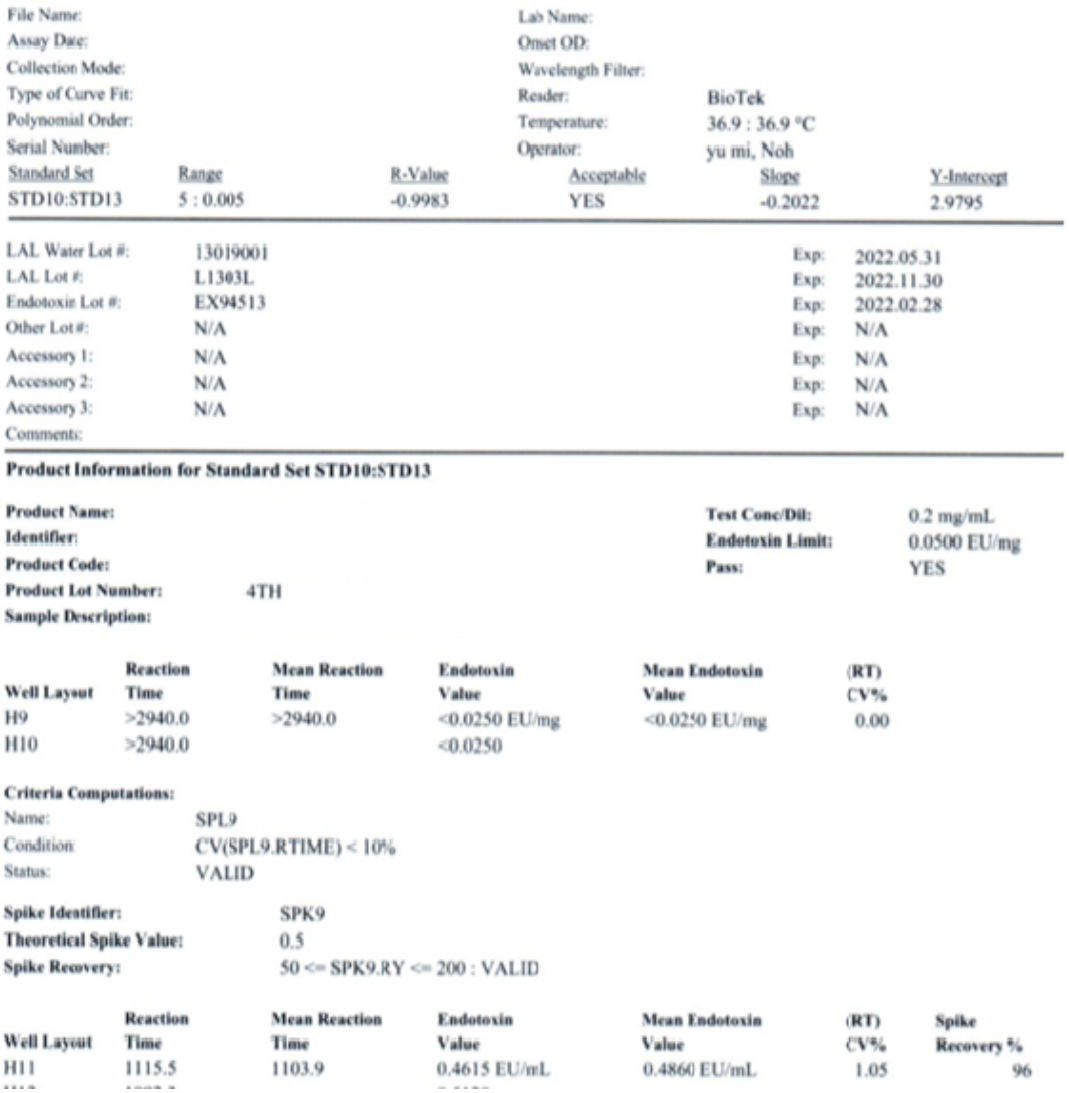
1) 기밀도 시험

제품을 제조한 직후 기밀도 측정방법에 따라 기밀도를 측정하였다. 측정 결과를 통해 검체 내부에 용액의 침투가 없음을 확인하였으므로 본 1차 포장조건에서 기밀도가 잘 유지된다고 판단하였다.

2) 엔도톡신시험

제품을 제조한 직후 엔도톡신시험을 수행하여 관리하였으며, 엔도톡신 시험에 따라 실험을 수행하였을때 결과값이 0.05 EU/mg 이하이면 적합하였다고 판단하였다.

엔도톡신시험을 수행한 결과 0.0250 EU/mg이므로 기준에 적합하다고 판단하였다.



File Name: Lab Name:
Assay Date: Onset OD:
Collection Mode: Wavelength Filter:
Type of Curve Fit: Reader: BioTek
Polynomial Order: Temperature: 36.9 : 36.9 °C
Serial Number: Operator: yu mi, Noh

Standard Set	Range	R-Value	Acceptable	Slope	Y-Intercept
STD10:STD13	5 : 0.005	-0.9983	YES	-0.2022	2.9795

LAL Water Lot #:	13019001	Exp:	2022.05.31
LAL Lot #:	L1303L	Exp:	2022.11.30
Endotoxin Lot #:	EX94513	Exp:	2022.02.28
Other Lot #:	N/A	Exp:	N/A
Accessory 1:	N/A	Exp:	N/A
Accessory 2:	N/A	Exp:	N/A
Accessory 3:	N/A	Exp:	N/A

Comments:

Product Information for Standard Set STD10:STD13

Product Name: **Test Conc/Dil:** 0.2 mg/mL
Identifier: **Endotoxin Limit:** 0.0500 EU/mg
Product Code: **Pass:** YES
Product Lot Number: 4TH
Sample Description:

Well Layout	Reaction Time	Mean Reaction Time	Endotoxin Value	Mean Endotoxin Value	(RT) CV%
H9	>2940.0	>2940.0	<0.0250 EU/mg	<0.0250 EU/mg	0.00
H10	>2940.0		<0.0250		

Criteria Computations:
Name: SPL9
Condition: CV(SPL9.RTIME) < 10%
Status: VALID

Spike Identifier: SPK9
Theoretical Spike Value: 0.5
Spike Recovery: 50 <= SPK9.RY <= 200 : VALID

Well Layout	Reaction Time	Mean Reaction Time	Endotoxin Value	Mean Endotoxin Value	(RT) CV%	Spike Recovery %
H11	1115.5	1103.9	0.4615 EU/mL	0.4860 EU/mL	1.05	96

그림 3.2.P.2-4: 엔도톡신시험 수행 결과

3) 무균 시험

제품을 제조한 직후 무균시험을 수행하여 관리하였으며, 무균시험에 따라 실험을 수행하였을 때 균 발육이 없으면 적합하다고 판단하였다.

무균 시험 방법에 따라 세균용 배지는 30~35℃, 진균용 배지는 20~35℃에서 17일간 배양 시험을 진행하였다.

무균시험을 수행한 결과를 통해 세균 및 진균 모두 기준에 적합함을 확인하였다.

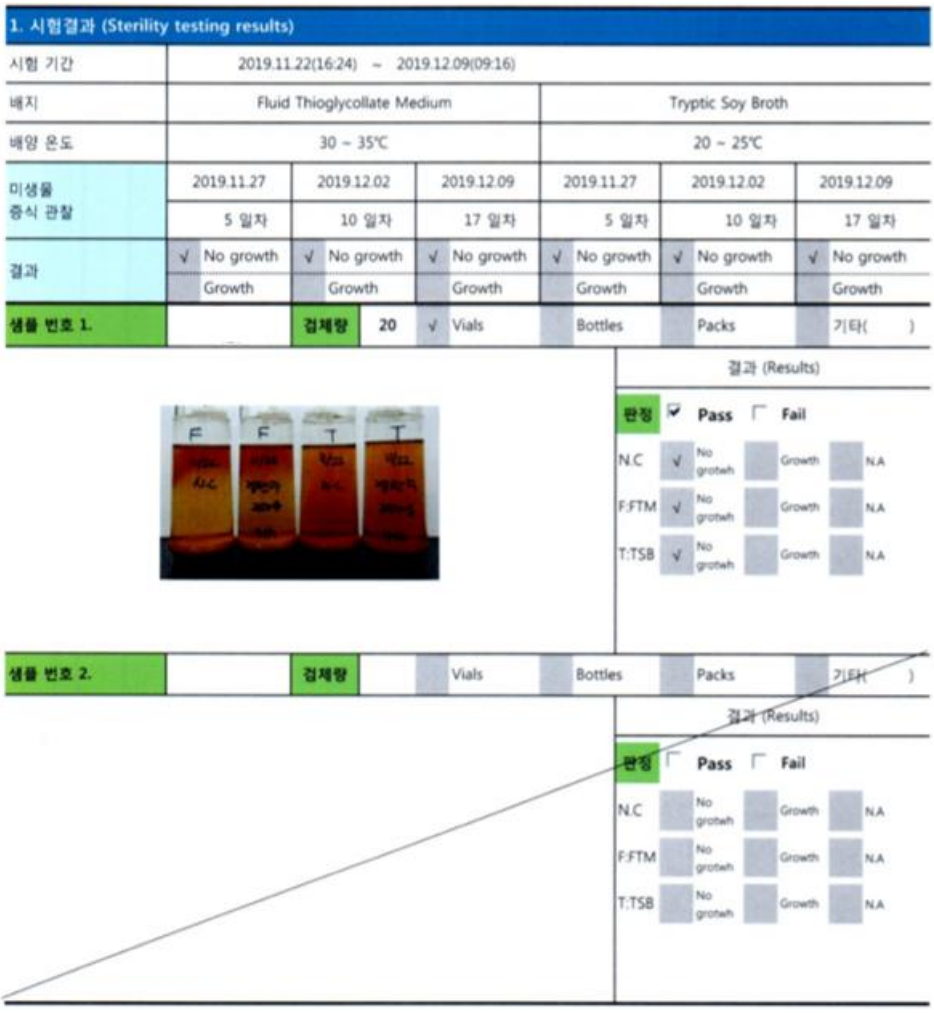


그림 3.2.P.2-5: 무균시험 수행 결과

4) 필터 밸리데이션

제품의 제조공정 중에서 무균 조작 중 제균여과에 사용되는 필터에 대해서는 밸리데이션을 진행하여 필터가 적합한지를 검증하였다.

3.2.P.2.6 적합성(Compatibility)

사용한 첨가제에 대한 적합성은 원료의약품과 첨가제에 대한 배합적합성 연구를 통해 확인하였으며, 1차 포장 용기 및 제조 공정중 사용되는 재료와의 적합성은 완제품 품질 시험에서 확인하였다.

K 동결건조주사제는 제네릭 의약품으로 동일한 재료를 사용하여 생산한 제품의 안정성 시험(가속 6개월, 장기 36개월)을 통해 적합성을 확인하였다.