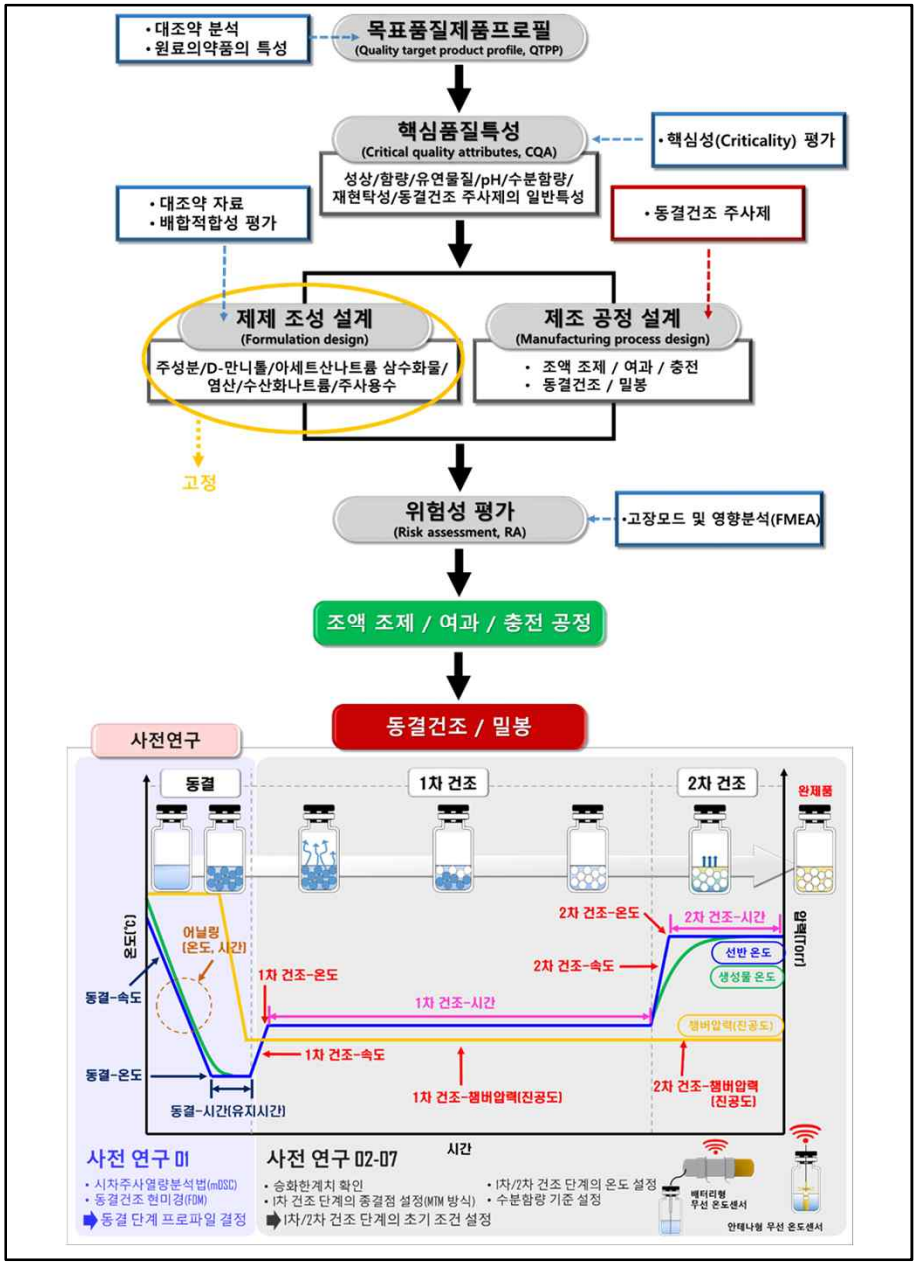
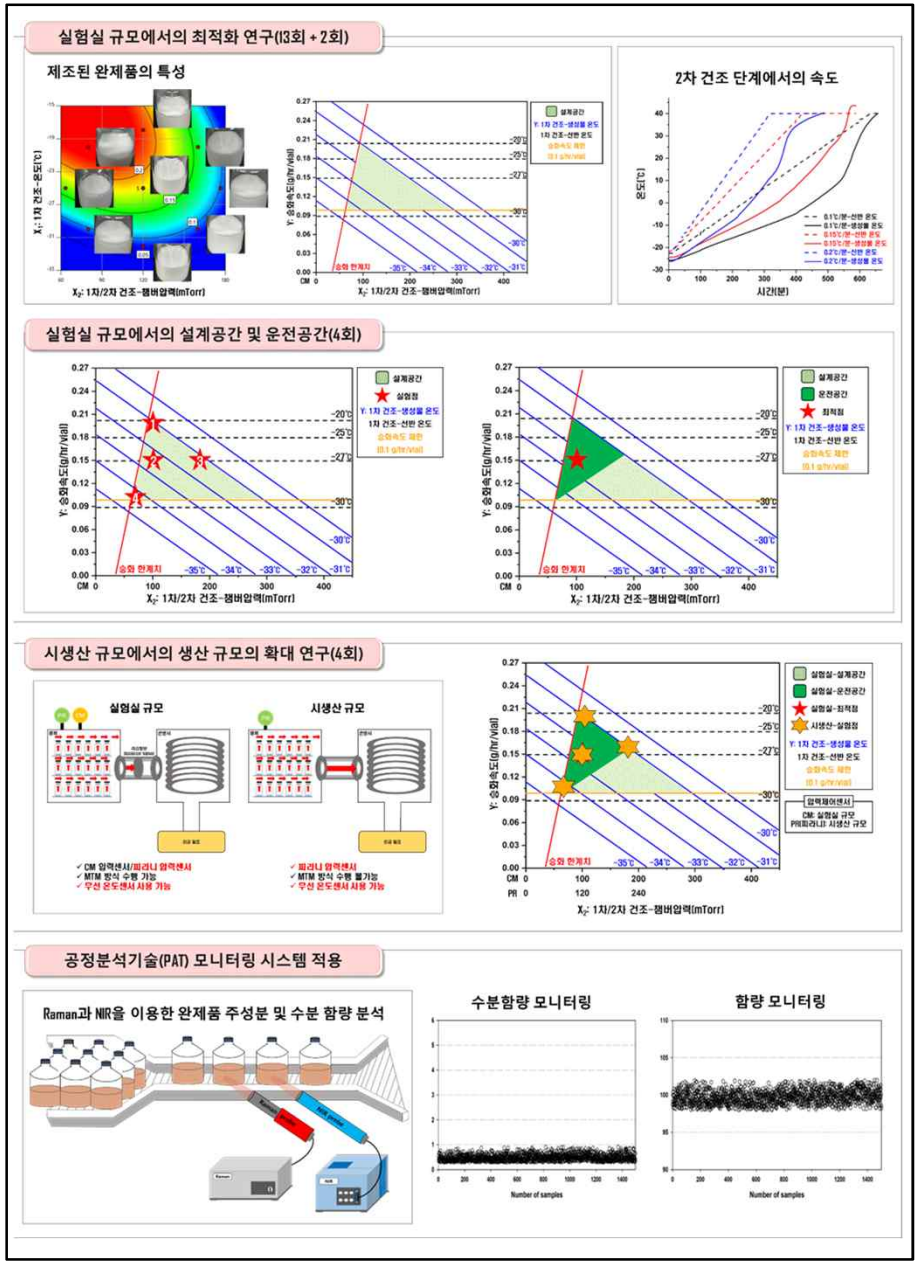
QbD 예시모델 개발 결과
-K 동결건조 주사제

2020. 10. 16.

부산대학교
김 민 수

K 동결건조 주사제 예시 모델의 개발 흐름도





1. 대조약의 특성 분석

대조약 정보 요약

분류	내용
주성분	DS-004 염산염
제형	동결건조 주사제(백색 내지 미백색의 주사용 동결건조 분말이 충전된 바이알)
용량	200 mg
효능 및 효과	- 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 - 단독 투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료 - 국소진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료에 사용 - 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 방광암에 사용
제품명	XXX(200 mg)
첨가제	D-만니톨, 아세트산나트륨 수화물, 수산화나트륨, 염산
포장 및 용기	바이알, 카톤포장
원료의약품의 약전 수재 현황	USP, EP
완제의약품의 약전 수재 현황	수재 현황 없음
독성	- 전임상평가 - 임상시험시 이상반응(Grade 3~4 독성%)
BCS 분류	알려진 사항 없음
⋮	⋮

원료의약품의 특성

명칭 및 구조

- 일반 명칭 : DS-004
- 화학명 : XXX
- Chemical Abstracts Service (CAS) 등록번호 : [XXX-XX-X]
- 구조식 :
- 분자식 : XXX
- 분자량 : XXX.XX g/mol

일반적 특성

: 성상, 용해도, 결정형

약제학적 특성

: pK_a 해리 상수, log P,
생물약제학적 분류체계에 따른 분류
용액 상태에서의 안정성

1. 대조약의 특성 분석

대조약의 품질 특성

대조약의 조성 및 분량

분류	성분명	대조약 200 mg
주성분	DS-004 염산염(DS-004로써)	228 mg(200 mg)
부형제	D-만니톨	200 mg
부형제	아세트산나트륨	12.5 mg
pH조절제	염산, 수산화나트륨	적량

대조약의 물리화학적 특성

항목	기준	대조약
성상	동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말이 무색 투명한 바이알에 충전된 주사제	적합
확인	1) 자외흡수 분광법: 표준품과 동일한 흡수스펙트럼을 나타내야 함	1) 동일한 흡수스펙트럼
	2) 액체크로마토그래프법: 검액과 표준액은 동일한 피크유지시간을 나타내야 함	2) 주피크 유지시간과 동일
pH	2.7~3.3	2.7~3.3
유연물질	1) 유연물질 1: 0.1% 이하	<0.1%
	2) 유연물질 2: 0.1% 이하	<0.1%
	3) 개개 유연물질: 0.2% 이하	<0.2%
	4) 총 유연물질: 0.3% 이하	<0.3%
함량	표시량의 95~105%	95~105%
수분함량	N/A	0.93%
재현탁성	N/A	3분 10초

원료의약품 및 완제의약품의 공정서 수재 여부

원료의약품의 공정서 수재 여부

원료의약품인 DS-004 염산염은 USP 및 EP에 등재되어 기준과 시험방법이 제시되어 있다.

2. 목표품질제품프로필의 설정

목표품질제품프로필(quality target product profile, QTPP)

제네릭 의약품인 K 동결건조 주사제를 개발함에 있어 대조약과 동등한 효능과 효과를 가지기 위해 필요한 완제의약품의 목표품질제품프로필을 설정하였으며, 이의 타당성 및 해당 요소와 관련된 완제의약품의 품질특성을 설명하였다.

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-시간 곡선하면적(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 보관 조건에서 ICH 가이드라인에 따라 시험하여 최소 36개월 이상의 유효기간을 확보하고자 한다.	품질 특성
사용 안정성	생리식염주사액에 녹인 조제액이 무색 투명하며, 20~25℃에서 24시간 안정해야 함 (이 약의 조제액은 냉장보관하지 않음)	대조약의 사용상 주의사항과 동일하게 설정하였다.	성상, 함량, 유연물질, pH

2. 목표품질제품프로필의 설정

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 흡수 스펙트럼을 나타내야 함 액체크로마토그래프법: 검액과 표준액은 동일한 피크유지시간을 나타내야 함	대조약과의 의약품동등성을 확보하고자 한다.	확인
	함량	표시량에 대하여 95~105%	대조약과의 의약품동등성을 확보하고자 한다.	성상
	유연물질	유연물질 1: 0.1% 이하 유연물질 2: 0.1% 이하 개개 유연물질: 0.2% 이하 총 유연물질: 0.3% 이하	약전에 수재된 원료의약품의 유연물질 기준 및 ICH 가이드라인에 따른 안정성 시험의 결과를 참고로 하여 설정하였다.	유연물질
	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
완제의약품의 품질특성	재현탁성	3분 이내	동결건조 주사제로서 적합한 품질을 확보할 수 있도록 기준을 설정하였다.	동결건조 주사제의 시험 항목
	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.	
	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		

3. 완제의약품의 핵심품질특성 설정

핵심품질특성(critical quality attributes, CQAs)

- 앞서 설정한 목표품질제품프로필과 직접적으로 관련되어 있는 항목에 대한 핵심품질특성으로의 설정 여부를 결정한 후 이에 대한 타당성 및 설정근거를 제시하였다.
- '출력변수'는 완제의약품의 품질특성이 조성물의 분량 및 제조 공정변수에 의해 변동이 생길 수 있는지에 대한 여부를 의미하며, 실제로 조성물의 분량이나 제조 공정변수의 변동에 따른 변화가 없을 것이라고 판단되면 출력변수로 설정하지 않았다.

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 타 품질특성으로 대체불가능하다. 또한 성상을 확인하기 위해서 육안 관찰만을 수행하고자 하기 때문에 이를 출력변수로 고려하지 않았다.	대체불가능	아니오
확인	자외흡수 분광법: 표준품과 동일한 흡수 스펙트럼을 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

3. 완제의약품의 핵심품질특성 설정

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 분말을주사용수에 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: 바이알 당 6000개 이하 25 μm 이상: 바이알 당 600개 이하	예		대체불가능	아니오
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

4. 원료의약품의 특성 평가 및 위험성 평가

원료의약품에 대한 위험성 평가(risk assessment, RA)

원료의약품의 특성들이 성상, 함량, 유연물질, pH, 수분함량, 재현탁성, 동결건조 주사제의 일반특성과 같은 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해서 원료의약품에 대한 위험성 평가를 실시하였으며, 설정된 위험수준에 대한 타당성을 제시하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품의 특성									
	용해도	유연물질	공정불순물	입자크기	잔류용매	결정형	용액안정성	흡습성	유동성	화학안정성
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	낮읍	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 일반특성에는 불용성이물, 불용성미립자, 무균, 엔도톡신, 질량편차, 기밀도가 포함된다.**

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	타당성/설정근거
용해도	성상	용액의 pH가 증가할수록 약물의 용해도가 감소하는 경향이 있기 때문에 pH의 변화에 따라 약물의 침전이 발생될 수 있으므로 위험성이 존재한다.
	함량	
	유연물질	원료의약품의 용해도에 따라서 용매(주사용수)에 용해될 수 있는 약물의 양이 달라지며, 이에 따라서 용액의 pH가 변화되기 때문에 이에 따른 위험성이 존재한다.
	⋮	⋮

5. 첨가제 배합적합성 및 선정

배합적합성 연구

일반적으로 동결건조 주사제에 사용 가능한 첨가제들을 기능에 따라 부형제, pH 조절제로 분류하여 원료의약품과의 배합적합성 평가를 수행하였다.

- 배합적합성 연구를 위한 첨가제의 분류 및 비율

분류			혼합비율(w/w)
부형제	분말 시료	D-만니톨(Mannitol)	1 : 1
		유당(Lactose)	1 : 1
		덱스트로스(Dextrose)	1 : 1
		아세트산나트륨 삼수화물 (Sodium acetate trihydrate)	1 : 1
		아세트산나트륨 무수물 (Anhydrous sodium acetate)	1 : 1
pH 조절제	액상 시료	염산/수산화나트륨 (Hydrochloride acid/Sodium hydroxide)	1 : 적량
		시트르산/시트르산나트륨 (Citric acid/Sodium citrate)	1 : 적량
		인산/인산이수소나트륨 (Phosphoric acid/ Sodium dihydrogen phosphoate)	1 : 적량

- **부형제** : 동해방지제, 케이킹제, 증량제 등의 목적으로 사용하였다.

분류	성상			함량(%)			유연물질(%)		
	개시	2주	4주	개시	2주	4주	개시	2주	4주
D-만니톨	적합	적합	적합	99.81	99.92	99.80	0.04	0.02	0.02
유당	적합	적합	적합	100.01	99.95	99.97	0.04	0.02	0.02
덱스트로스	적합	적합	적합	99.93	99.91	99.89	0.04	0.02	0.02
아세트산나트륨 삼수화물	적합	적합	적합	98.99	99.92	99.93	0.04	0.04	0.04
아세트산나트륨 무수물	적합	적합	적합	99.73	99.84	99.72	0.03	0.02	0.02

- **pH 조절제** : 대조약과 동일하게 pH 2.7~3.3 범위 내로 조액의 pH를 조정하기 위해 사용하였다.

분류	성상			함량(%)			유연물질(%)		
	개시	2주	4주	개시	2주	4주	개시	2주	4주
염산/ 수산화나트륨	적합	적합	적합	99.81	99.92	99.80	0.04	0.02	0.02
시트르산/ 시트르산나트륨	적합	적합	적합	100.01	99.95	99.97	0.04	0.02	0.02
인산/ 인산이수소나트륨	적합	적합	적합	99.93	99.91	99.89	0.04	0.02	0.02

5. 첨가제 배합적합성 및 선정

첨가제 선정

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 pH조절제에 비해서 함량 저하와 유연물질 증가를 상대적으로 잘 억제함을 확인하였다. 따라서 동결건조 주사제에서 널리 사용되고 있는 pH조절제 중 하나이며, 대조약에서도 사용하고 있으므로 이를 pH조절제로 선정하였다.
시트르산/시트르산나트륨 (Citric acid/Sodium citrate)	미선정	동결건조 주사제에 널리 사용되고 있는 pH조절제이지만 배합적합성 평가에 대한 결과를 바탕으로 대조약에서 pH조절제로 사용하고 있는 염산/수산화나트륨에 비해 안정성이 개선되었다고 판단하기 어렵기 때문에 이를 pH조절제로 선정하지 않았다.
인산/인산이수소나트륨 (Phosphoric acid/Sodium dihydrogen phosphoate)	미선정	

첨가제 선정을 통한 제제 조성 결정

K 동결건조 주사제	
분류	**성분명**
주성분	DS-004 염산염
부형제	D-만니톨
부형제	아세트산나트륨 삼수화물
pH 조절제	염산
pH 조절제	수산화나트륨
용제	주사용수

6. 제제화 전략 및 제조공정 설계

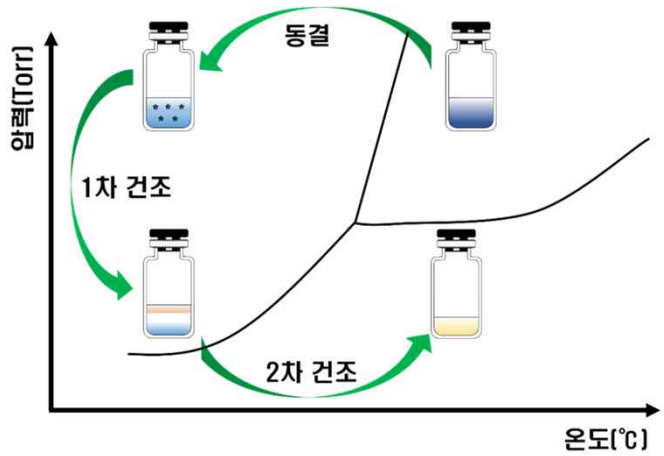
제제화 전략

동결건조 주사제

- 주성분이 pH에 의존적인 용해도 특성을 가지며, 산성영역에서 용해도가 높다.
- 산성 영역에서 주성분이 분해되며, 용액 상태에서 불안정하기 때문에 액상 주사제로 개발하는 것이 제한적이다.

→ 동결건조 공정을 통한 **동결건조 주사제 제조**가 필요하다.
: 주성분의 안정성을 확보할 수 있는 공정 설정이 필수적이다.

- 제네릭 의약품이므로 주성분의 함량은 대조약과 동일, 대조약에 준하는 수준으로 품질관리가 가능하도록 품질특성을 설정하고자 한다.
- 동결건조 공정은 수행 단계에 따른 공정변수가 많을 뿐만 아니라 완제의약품에 품질특성에 미치는 영향이 크기 때문에 공정에 대한 이해를 위해 사전연구 및 최적화 연구를 수행하고자 한다.



제제화 및 제조공정 설계

물질특성 및 공정변수 확인

구분		물질특성	공정변수	
원료의약품		용해도, 유연물질, 공정불순물, 입자 크기, 잔류용매, 결정형, 용액 안정성, 흡습성, 유동성, 화학안정성	-	
첨가제		용해 상태, 건조감량, 함량, 비중, 엔도톡신, 미생물 한도	-	
단위 공정	조액 조제	원료의약품 및 첨가제의 특성	용적률, 혼합속도, 혼합시간, pH 조절, 작업환경	
	여과/ 충전	조액의 특성 (성상, 함량, 유연물질, pH, 비중)	여과	필터의 특성, 여과속도, 작업환경
			충전	충전속도, 작업환경
	동결 건조/ 밀봉	충전액의 특성 (성상, 함량, 유연물질, pH, 불용성이물, 불용성미립자, 무균, 엔도톡신)	동결	온도, 속도, 시간, 어닐링, 작업환경
			1차 건조	온도, 속도, 시간, 챔버압력, 작업환경
			2차 건조	온도, 속도, 시간, 챔버압력, 작업환경
			밀봉	밀봉압력, 챔버압력, 캡핑속도, 작업환경

6. 제제화 전략 및 제조공정 설계

초기 제제 조성 및 제조 공정의 설정

공정	성분 및 기기	세부요소		상세조건		초기 설정값 및 근거
칭량	주성분	DS-004 염산염 (DS-004로써)		45.6 (40.0)	mg/mL	제네릭 의약품이므로 대조약과 동일한 용량의 주성분을 사용하였다.
	부형제	D-만니톨		40.0	mg/mL	제네릭 의약품이므로 대조약과 동일한 용량의 부형제를 사용하였다.
	부형제	아세트산나트륨 삼수화물		2.5	mg/mL	
	pH조절제	염산		적량	mg/mL	pH조절을 위해 적절한 양을 사용하였다.
	pH조절제	수산화나트륨		적량	mg/mL	
	용제	주사용수		5.0	mL	동결건조 공정을 통해 주사용수를 모두 제거해야 하므로 주성분 및 첨가제를 충분히 용해시킬 수 있는 최소량을 사용하였다.
조액 조제	주성분	DS-004 염산염 (DS-004로써)		45.6 (40.0)	mg/mL	칭량 공정에서 설정된 값과 동일하게 투입하였다.
	부형제	D-만니톨		40.0	mg/mL	
	부형제	아세트산나트륨 삼수화물		2.5	mg/mL	
	pH조절제	염산		적량	mg/mL	
	pH조절제	수산화나트륨		적량	mg/mL	
	용제	주사용수		5.0	mL	
	교반기	혼합속도		100~400	rpm	용제에 주성분 및 첨가제를 충분히 용해시킬 수 있는 작업 범위로 혼합속도를 설정하였다.
		혼합시간		15	분 이내	용제에 주성분 및 첨가제를 충분히 용해시킬 수 있는 작업 범위로 혼합시간을 설정하였다.
여과/충전	조액 조제 공정의 조액					
	제균 필터	여과	필터의 공경 크기	0.2	μm	일반적으로 제균을 위한 목적으로 사용하는 크기로 필터의 공경 크기를 설정하였다.
	여과기		여과속도	수동		실험실 규모에서 수동으로 수행하였다.
	액 충전기	충전	충전속도	수동		

공정	성분 및 기기	세부요소		상세조건		초기 설정값 및 근거
동결건조/밀봉	여과/충전 공정의 충전액					
	동결건조기	동결	온도	추후 설정		동결건조 공정에 대한 사전 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하고자 한다.
			속도	1	℃/분	기기 한계치 내에서 공정 효율을 고려하여 최대치로 설정하였다.
			시간	추후 설정		동결건조 공정에 대한 사전 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하고자 한다.
			어닐링	추후 설정		동결건조 공정에 대한 사전 연구를 통해 적용여부를 파악한 후 이를 바탕으로 설정하고자 한다.
		1차 건조	온도	추후 설정		동결건조 공정에 대한 사전 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하고자 한다.
			속도	0.5	℃/분	공정 효율을 고려하여 일반적인 설정 값으로 설정하였다.
			시간	추후 설정		사용하고자 하는 동결건조기의 장비 규격 및 동결건조 공정에 대한 사전 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하고자 한다.
			챔버압력	≥40	mTorr	
		2차 건조	온도	추후 설정		동결건조 공정에 대한 사전 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하고자 한다.
			속도	0.1	℃/분	공정 효율을 고려하여 일반적인 설정 값으로 설정하였다.
			시간	추후 설정		동결건조 공정에 대한 사전 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하고자 한다.
			챔버압력	≥40	mTorr	
	캡핑기	밀봉	밀봉압력	수동		실험실 규모에서 수동으로 밀봉 단계를 수행하고자 하였다.
			챔버압력	수동		
			캡핑속도	수동		

7. 반제품의 핵심품질특성 설정

반제품의 품질특성 도출

반제품은 각 단위공정을 통해 도출되는 생성물이며, 이후의 단위공정에서 투입물질로 작용한다.

→ 완제의약품의 핵심품질특성과 직접적으로 연관성이 있다.

공정	품질특성
조액 조제	조액의 성상, 조액의 함량, 조액의 유연물질, 조액의 pH, 조액의 비중
여과 /충전	충전액의 성상, 충전액의 함량, 충전액의 유연물질, 충전액의 pH, 충전액의 불용성이물, 충전액의 불용성미립자, 충전액의 무균, 충전액의 엔도톡신
동결건조 /밀봉	성상, 함량, 유연물질, pH, 수분함량, 재현탁성, 불용성이물, 불용성미립자, 무균, 엔도톡신, 질량편차, 기밀도

- 반제품에 대한 관리를 통해 완제의약품의 핵심품질특성을 관리하고자 하였다.

→ 도출된 반제품의 품질특성에 대하여 핵심품질특성 여부를 설정하였다.

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
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 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 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 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

8. 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법

반제품의 기준 및 시험방법

구분	항목	기준	시험방법
조액 조제	조액의 성상	무색의 투명한 액	검체를 놓고 흰색을 배경으로 하여 육안으로 확인한다.
	조액의 함량	95~105%	1) 표준액의 조제 - DS-004 염산염의 농도가 0.1 mg/mL이 되도록 물을 이용하여 용액을 제조한다. 2) 검액의 조제 - DS-004 염산염 20 mg을 200 mL 부피플라스크에 넣고 물로 표선을 맞춘다. 3) 시스템 적합성 용액의 조제 4) 분석 조건
	조액의 유연물질	유연물질 1: 0.1% 이하 유연물질 2: 0.1% 이하 개개 유연물질: 0.2% 이하 총 유연물질: 0.3% 이하	1) 표준액의 조제 - DS-004 염산염과 유연물질 1의 농도가 2.0 μg/mL이 되도록 물을 이용하여 각각 용액을 제조한다. 2) 검액의 조제 - DS-004 염산염 50 mg을 25 mL 부피플라스크에 넣고 물로 표선을 맞춘다. 3) 시스템 적합성 용액의 조제 4) 분석 조건
	조액의 pH	2.7~3.3	pH 측정기를 사용하여 pH를 측정한다.
⋮	⋮	⋮	⋮

완제품의 기준 및 시험방법

구분	기준	시험방법
성상 (육안)	동결건조된 백색 내지 미백색의 덩어리 또는 분말상을 함유하는 바이알에 충전된 주사제	검체를 놓고 흰색을 배경으로 하여 육안으로 확인한다.
함량	95~105%	1) 표준액의 조제 - DS-004 염산염의 농도가 0.1 mg/mL이 되도록 물을 이용하여 용액을 제조한다. 2) 검액의 조제 - DS-004 염산염 20 mg을 200 mL 부피플라스크에 넣고 물로 표선을 맞춘다. 3) 시스템 적합성 용액의 조제 4) 분석 조건
수분함량	2% 이하	검체를 가지고 칼피셔법을 이용하여 수분함량을 측정한다.
재현탁성	3분 이내	주사용수 5 mL을 주입한 후 롤러믹서를 이용하여 완전히 용해되는데 걸리는 시간을 측정한다.
⋮	⋮	⋮

9. 초기 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성에 대한 초기 위험성 평가

완제의약품의 품질관리 측면에서 중점적으로 고려해야 하는 핵심품질특성에 대해 제제 조성과 각 단위공정 또는 이들의 세부 요소들이 미칠 수 있는 영향 및 그 정도를 파악하기 위하여 위험성 평가를 실시하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	제제조성	단위공정			
		조액조제	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.

9. 초기 위험성 평가

위험성 평가 개요

<완제의약품>

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

제제 조성 및 공정변수			완제의약품의 핵심품질특성						
			성상	함량	유연물질	pH	수분함량	재현탁성	동결건조 주사제의 일반특성
제제 조성	D만니톨		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	아세트산나트륨 삼수화물		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	염산/수산화나트륨		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	주사용수		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
조액 조제 공정	투입순서		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	용적률		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	혼합속도		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	혼합시간		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	pH조절		낮음	중간	높음	중간	낮음	낮음	낮음
	작업환경		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
여과 공정	필터의 특성		낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
	여과속도		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
	작업환경		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
충전 공정	충전속도		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
	작업환경		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
동결건조/밀봉 공정	동결	온도	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음
		속도	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음
		시간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
		어닐링	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음
	1차 건조	온도	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
		속도	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
		시간	높음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음
		챔버압력	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	2차 건조	온도	중간	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음
		속도	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
		시간	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음
		챔버압력	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	밀봉	밀봉압력	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
		챔버압력	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
		캡핑속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	작업환경		낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간

10. 제제 조성 개발

조성물 최적화 연구

- 동결건조 주사제를 제조하기 위해서 사용되는 첨가제의 종류와 양이 제한적이다.
- 제네릭 의약품의 경우에는 일반적으로 대조약과 동일한 조성 및 분량을 사용한다.

→ 사용하는 첨가제의 양에 따른 위험 수준이 낮다.

- 주성분이 pH가 낮은 산성 영역에 대한 안정성이 낮다.
- 동결건조 공정은 일반적으로 48~72시간 정도 소요된다.

→ 조성물의 용액 안정성을 확보하는 것이 중요하다.

<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 삼수화물	2.5	mg/mL
pH 조절제	염산	적량	mg/mL
pH 조절제	수산화나트륨	적량	mg/mL
용제	주사용수	5.0	mL

- 조액에 대한 용액 안정성 평가를 수행하여 시간이 경과함에 따른 조액의 품질특성을 측정하였다.

시험 항목		실온에서의 보관 시간			
		개시시	24시간	48시간	72시간
함량(%)		100.4	101.4	100.4	101.1
유연물질(%)	유연물질1	0.00	0.00	0.00	0.00
	유연물질2	0.00	0.00	0.00	0.00
	개개 유연물질	0.05	0.04	0.04	0.04
	총 유연물질	0.07	0.06	0.08	0.08

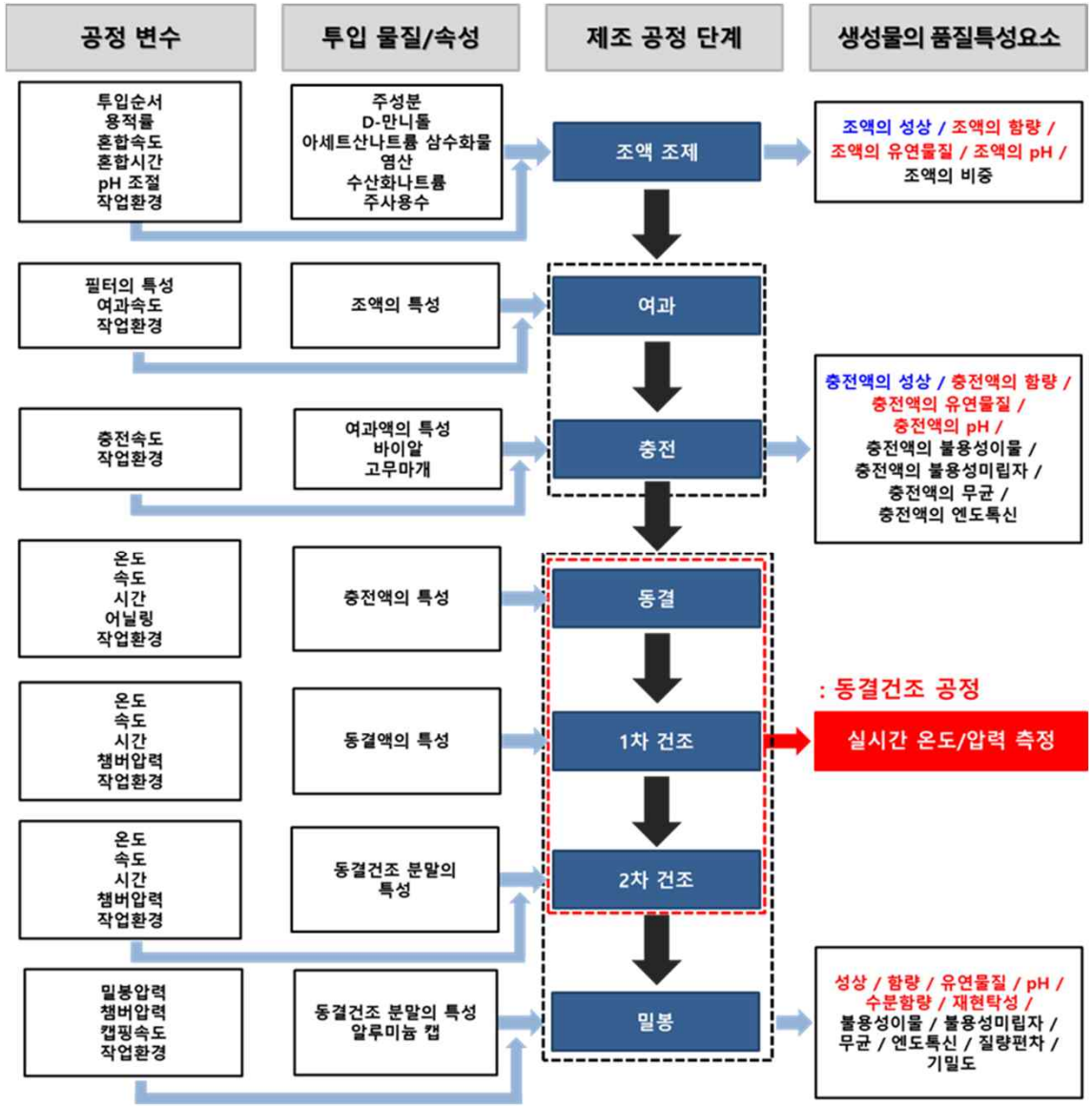
→ 조액의 함량(95~105%)과 유연물질(총 유연물질 0.3% 이하)에 대한 기준을 만족하였다.

→ 72시간 이후에도 제조된 조액의 총 유연물질이 0.08% 이하로 매우 낮게 나타났다.

⇒ 개시시 대비 변동성이 거의 나타나지 않았기 때문에 안정성이 확보되어 있다고 판단하였다.

11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

실험실 규모에서 K 동결건조 주사제의 제조공정도



11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

조액 조제 공정

조액 조제 공정의 변수 확인

- 원료의약품의 용해도가 pH 의존적이기 때문에 투입순서에 따라서 용해되는 시간이 달라질 수 있다.

→ 주성분과 첨가제의 투입순서를 결정하여 <u>효율적으로 조액을 제조할 수 있는 공정을 확보하고자 하였다.</u>

공정조건에 따른 영향 파악

: 용해에 소요된 시간 및 조액의 품질특성(함량, 유연물질, 비중) 측정

주사용수	전체 조액 용량의 80% 또는 90%
혼합속도	300 rpm

- 주성분을 먼저 투입하면 조액 조제에 소요되는 시간이 49.9분에서 3.7분으로 단축된다.
- 투입순서가 제품의 품질 자체에는 경미한 영향을 미침을 확인하였다.

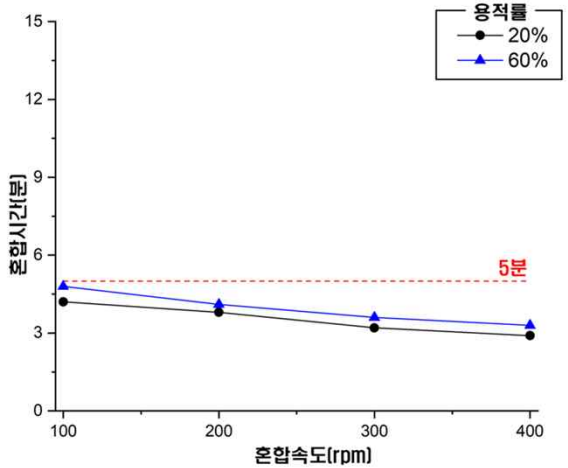
⇒ 효율적인 공정 수행을 위해 투입순서를 다음과 같이 설정하였다.

: 주사용수→주성분→D-만니톨→아세트산나트륨 삼수화물 →pH 조절제

혼합속도/용적률에 따른 영향 파악

: 소요시간 및 조액의 성상 확인

주사용수	전체 조액 용량의 90%
용적률	20, 60%
혼합속도	300 rpm (기기 설정값)



- 모든 조액의 성상이 무색이며, 모든 조건에서 5분 이내로 주성분이 완전히 용해되었다.

⇒ <u>공정 효율을 고려하여</u> **혼합속도와 용적률을 각각 300 rpm과 20%로 설정하였다.**

⇒ <u>조액 조제 공정에 대한 완건성을 확보하기 위해서</u> **혼합시간을 15분으로 설정하였다.**

11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

여과/충전 공정

여과/충전 공정의 변수 확인

- 여과와 충전 단계를 동시에 수행하기 때문에 충전속도가 여과속도에 의존적이다.
- 여과 공정에서 사용하는 필터의 재질이 반제품의 특성에 미치는 영향이 더 클 것이라고 판단하였다.

필터의 재질에 따른 영향 파악

: 여과액의 성상, 함량, 유연물질, pH 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

- 필터의 특성이 여과액의 품질특성에 유의한 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

⇒ 가장 광범위한 적용 영역을 나타내며, 빠른 속도로 여과가 가능한 **polyethersulfone(PES)**가 필터의 재질로 가장 적합하다고 판단하였다.

조액 조제 및 여과/충전 공정에 대한 제조 공정 연구 후 위험성 평가

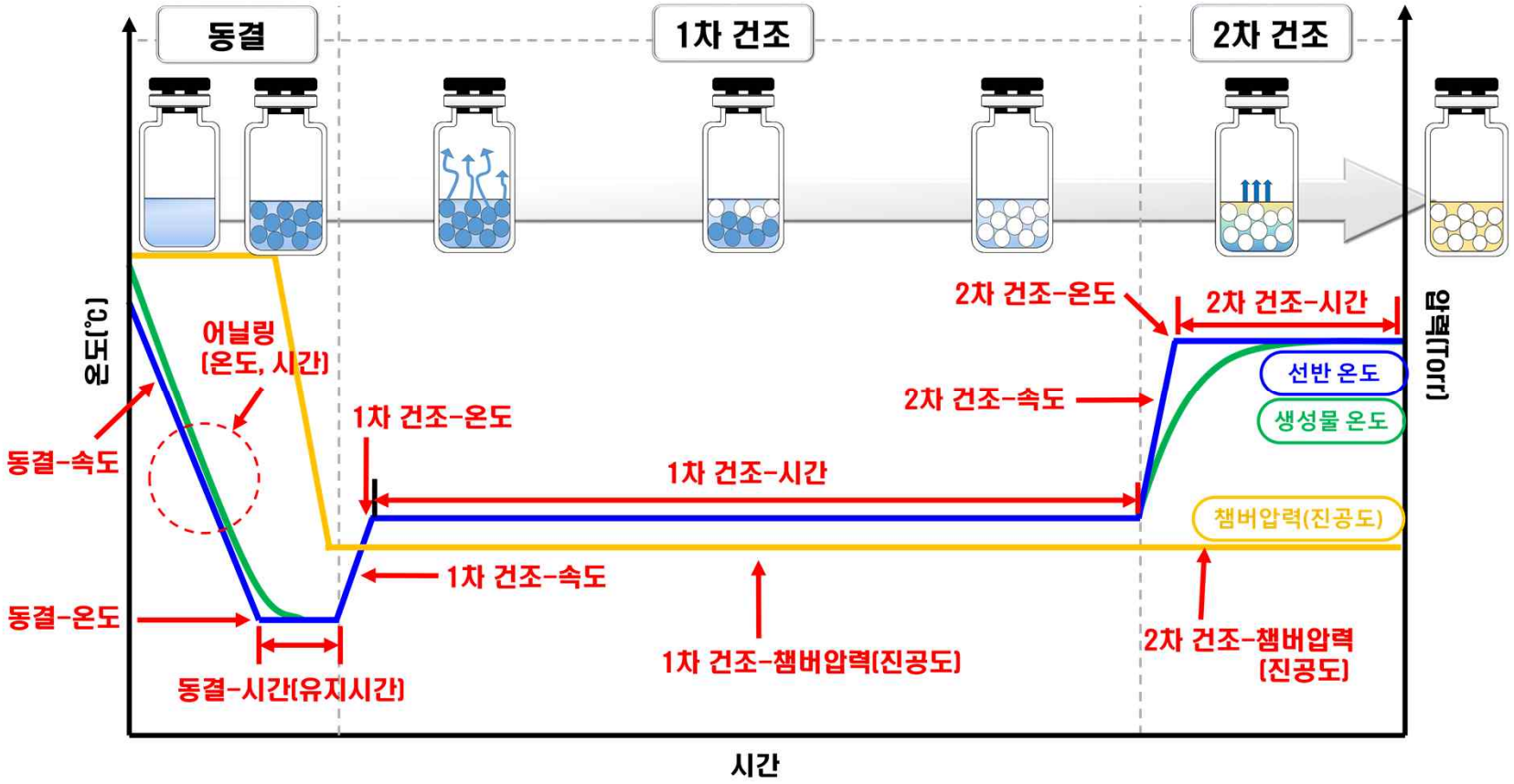
반제품의 핵심품질특성	투입물질의 특성	조액 조제 공정				
		공정변수				
		투입순서	용적률	혼합속도	혼합시간	pH 조절
조액의 성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
조액의 함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
조액의 유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
조액의pH	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

반제품의 핵심품질특성	투입물질의 특성	여과 공정		충전 공정
		공정변수		
		필터의 특성	여과속도	충전속도
충전액의 성상	낮음	낮음	낮음	낮음
충전액의 함량	낮음	중간	낮음	낮음
충전액의 유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음
충전액의 pH	낮음	낮음	낮음	낮음

11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조/밀봉 공정

- 동결건조 공정에서 고위험 인자 및 중간위험 인자로 판단되는 공정변수들을 효율적으로 파악하기 위해서 최적화 연구를 수행하기 이전에 사전연구를 시행하고자 하였다.
- 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 중요하다.
  : 동결건조 공정에서 소요되는 최대 시간을 43~45시간 이내로 설정하였다.



11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

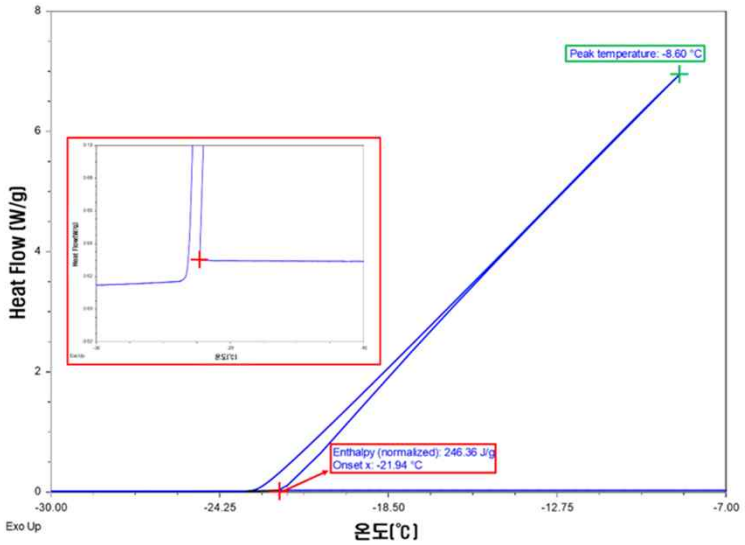
동결건조 공정에 대한 사전연구 01

- 온도는 반제품 및 완제의약품의 품질특성에 유의한 영향을 미칠 수 있는 고위험 인자이므로 동결건조 공정에서의 핵심공정변수이다.

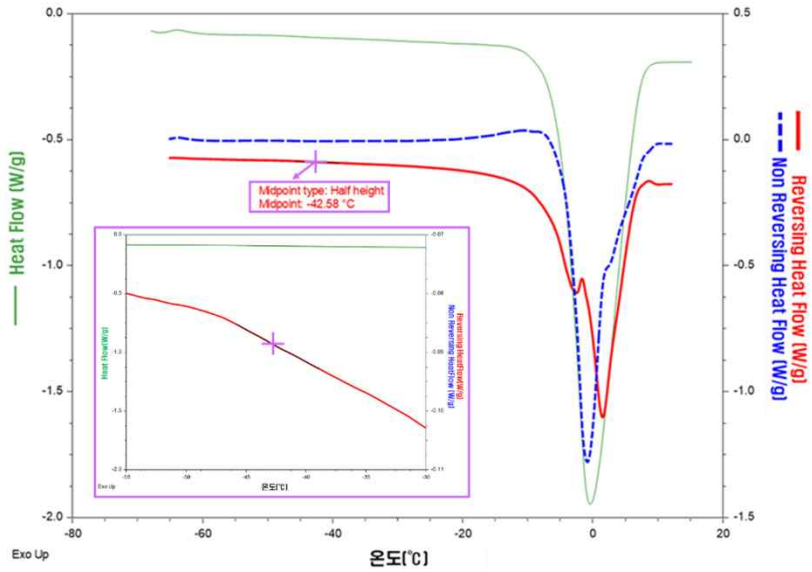
→ 동결건조 공정 중 동결 단계에서의 온도 프로파일을 설정하고자 하였다.

1) 시차주사열량분석법

- 온도 변조 시차주사열량계(Modulated differential scanning calorimetry, MDSC)



조액의 결정피크 : -21.94℃



유리전이온도 : -42.58℃

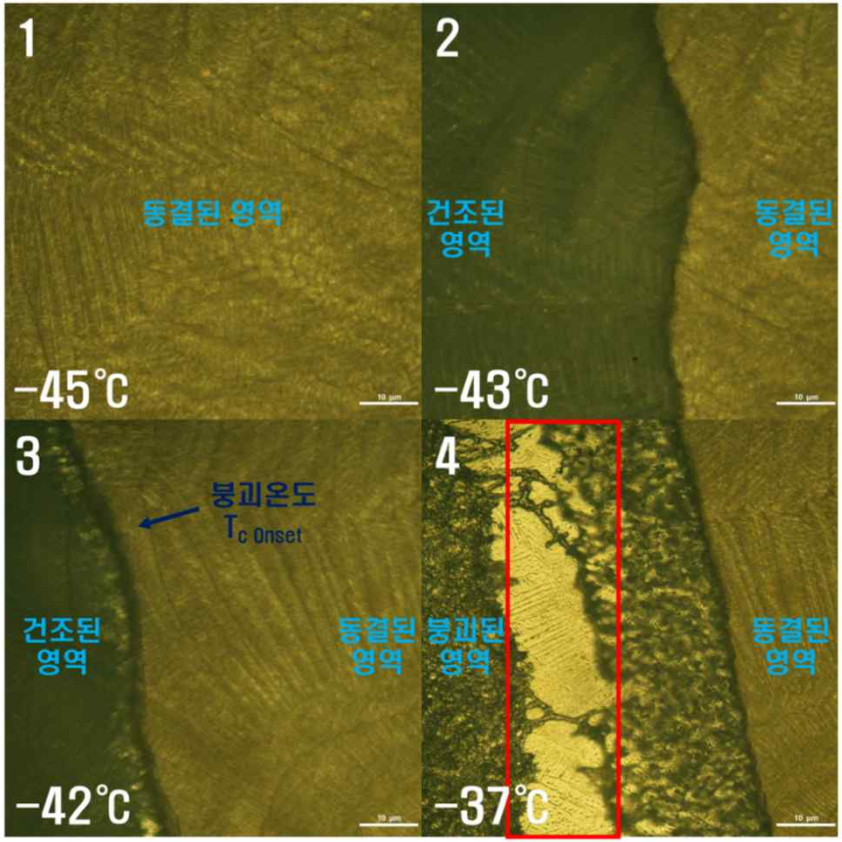
- 전체 바이알을 균일하게 동결시켜 핵 생성을 일정하게 이루기 위해서,
  1) 조액이 완전히 동결되는 -21.94℃ 보다 높은 온도인 -10℃에서 온도를 30분간 유지시킨다.
  2) 핵 생성 이후 온도인 -25℃에서 온도를 30분 동안 유지시킨다.

→ 동결 온도를 유리전이온도 보다 낮은 온도인 -45℃로 설정하였다.

11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

2) 동결건조 현미경

붕괴온도 측정



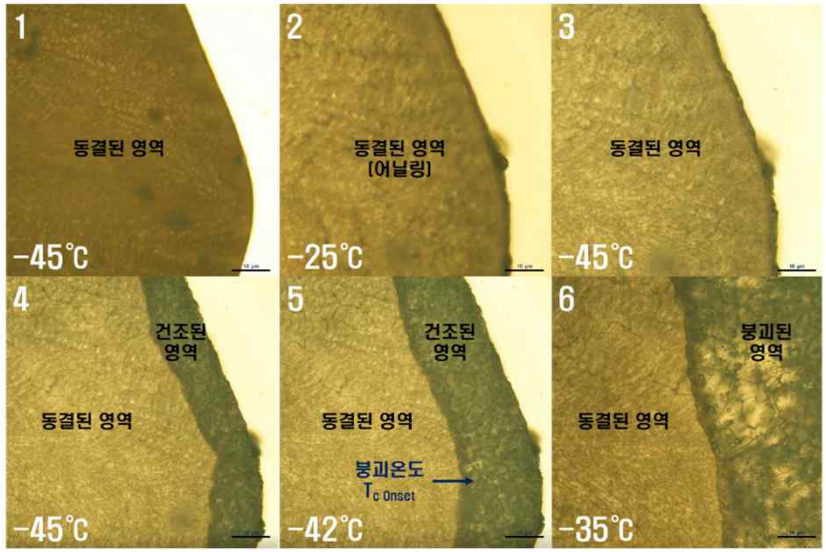
붕괴온도(Tc_{Onset}) : -42℃

시료가 완전히 붕괴되는 시점에서의 온도 : -37℃

어닐링 수행 여부 결정

: 20℃/분의 속도로 -45℃까지 온도를 하강시켜 시료를 냉각시킨 다음 5분 동안 온도를 유지시켰다.

20℃/분의 속도로 온도를 -25℃까지 다시 높인 다음 안정한 상태가 될 때까지 10분 간 온도를 유지시킨 후 시료를 재동결하였다(**어닐링 기술 적용**).



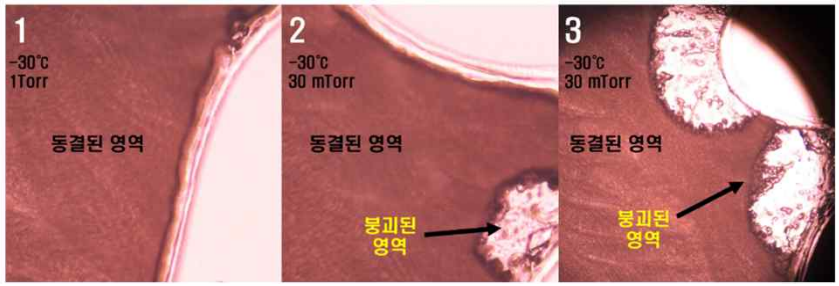
→ 어닐링 기술의 적용 여부에 상관없이 조액의 붕괴 온도가 동일하게 -42℃로 관찰되었다.

⇒ 추후 동결건조 공정에서 **어닐링 기술을 적용하지 않아도 된다고 판단하였다.**

11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

붕괴온도 이상의 온도에서 시료의 성상 확인

: -42℃ 보다 높은 온도(-30℃)에서 동결 단계를 수행하여 성상을 관찰하였다.



→ 승화가 일어나도록 진공 상태를 형성시키기 위해서 압력을 가하는 순간 동결된 시료가 붕괴됨을 확인하였다.

⇒ **붕괴온도 보다 낮은 온도에서 동결 단계를 수행하는 것이 옳다**고 판단하였다.

동결건조 공정 중 동결 단계에서의 온도 프로파일 확보

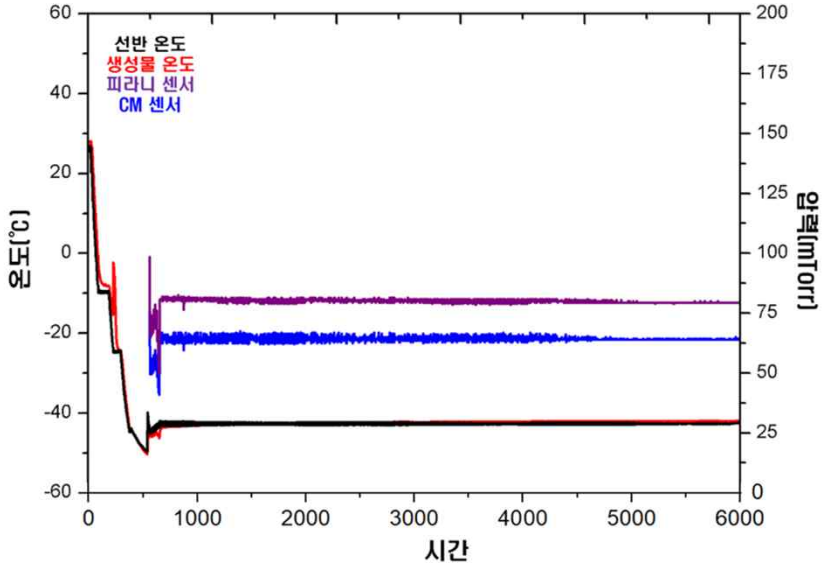
변수	동결 단계					
	1	2	3	4	5	6
온도(℃)	-10	-10	-25	-25	-45	-45
시간(분)	30	30	15	30	20	120
H/R*	R	H	R	H	R	H

*H:유지, R:냉각

동결건조 공정에 대한 사전연구 02

1차 건조 단계에서 설정된 온도가 동결건조 공정에 미치는 영향 확인

: 붕괴온도 보다 낮은 온도인 -43℃에서 1차 건조를 수행하였다.



→ **동결건조 공정이 96시간 이상 소요됨**을 확인하였다.

⇒ **1차 건조 단계에서의 온도 설정에 대한 추가적인 연구가 필요하다.**

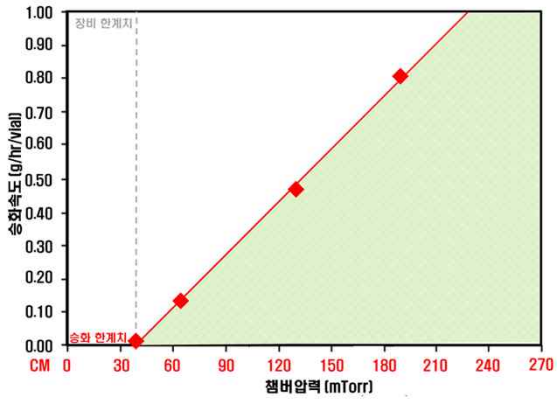
11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조 공정에 대한 사전연구 03

MTM 방식을 통한 승화한계치 확인

: 건조 단계를 효율적으로 수행하기 위해서 동결건조 장비의 승화한계치(특정 압력에서 승화속도가 최대가 되는 지점)를 확인하고자 하였다.

챔버압력 (mTorr)	승화속도 (g/hr/vial)
40	0.02
65	0.11
130	0.42
200	0.81



- 승화한계치의 바깥쪽 영역에서는 질식 유동으로 인해 건조 단계에서의 건조 효율이 낮아진다.

→ 승화한계치를 초과하지 않는 영역(연두색 영역)에서 동결건조 공정을 수행하는 것이 적합하다

⇒ 승화한계치의 범위 내에서 공정효율을 높이기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

동결건조 공정에 대한 사전연구 04

공정효율을 상승시키기 위해서 1차 건조 단계에서의 온도 재설정

: 1차 건조 단계에서의 온도를 각각 -10℃ 와 -20℃로 설정하였다.

1차 건조 온도		공정 소요시간	동결건조 분말의 품질특성					
			성상	함량(%)	총 유연물질 (%)	pH	수분함량 (%)	재현탁성 (분)
(1)	-10℃	31시간	부적합	98.4	0.06	2.85	0.99	0.70
(2)	-20℃	57시간	적합	98.5	0.02	2.93	0.40	0.76

*** 1차 건조 단계의 종결 : 피라니/CM 압력센서를 통해 측정된 압력이 일치하는 시점**

→ 1차 건조 단계에서의 온도가 -20℃인 조건에서 제조된 동결건조 분말의 품질특성이 적합하였다.

→ 1차 건조 후 동결건조 분말의 수분함량이 과도하게 낮게 측정되었다(2% 이하).

⇒ (2)에서의 프로파일을 바탕으로 공정 소요시간을 단축시킬 수 있는 연구가 이후의 연구 단계에서 필요하다.

⇒ 1차 건조 단계에서의 종결점을 결정하는 기준에 대한 변경이 필요하다.

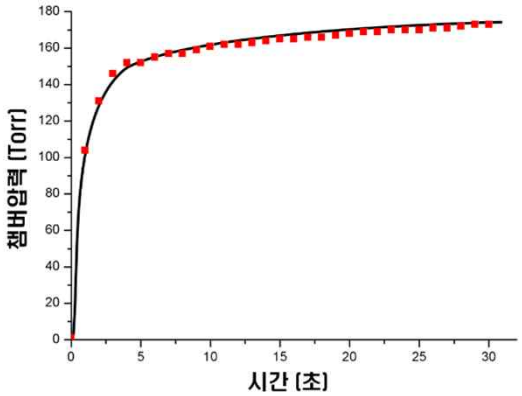
11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조 공정에 대한 사전연구 05

1차 건조 단계에서 MTM 방식의 적용 여부 및 기준 확립

1) MTM 방식의 정확성 확인

: MTM 방식을 이용하여 수분함량이 목표값에 도달하는 시간을 예측한다. 이후, 실제 해당하는 시간에 도달하였을 때 1차 건조를 종결하여 목표값과 동일한지 확인한다.



예측값	수분함량		
	20%	30%	40%
승화속도(g/hr/vial)	0.13		
예측된 1차 건조 시간(시간)	29.72	25.88	22.05

- 예측된 1차 건조 시간 및 해당 시점에서 측정된 무게를 바탕으로 계산된 수분함량은 목표로 하는 수분함량과 유사함을 확인하였다.

→ **MTM 방식을 통해 도출된 예측값이 실제 공정 소요시간과 유사함**을 확인하였다(MTM 방식 적용 가능)

2) MTM 방식을 통해 제조된 동결건조 분말의 품질특성 평가

: MTM 방식을 이용하여 수분함량이 각각 20%, 30%, 40%인 시점에서 1차 건조 단계를 종결시킨 다음 동일한 조건에서 2차 건조 단계를 수행하여 동결건조 분말을 제조하였다.

수분함량		실제 소요된 시간		동결건조 분말의 품질특성					
		1차 건조	전체	성상	함량 (%)	총 유연물질 (%)	pH	수분함량 (%)	재현탁성 (분)
(1)	20%	30.05	43.90	적합	98.5	0.03	2.87	0.47	0.85
(2)	30%	25.94	39.42	적합	101.1	0.03	2.98	0.24	0.72
(3)	40%	22.00	37.30	부적합	99.8	0.04	3.01	0.52	0.78

*** 일반적으로 1차 건조에서 목표로 하는 수분함량의 범위는 사용하고자 하는 조액에 따라 달라지며 보통 10-40%의 넓은 범위에서 설정이 가능하다.**

→ 수분함량이 20~30%일 때 1차 건조를 종결시킨 동결건조 분말이 품질특성 및 공정 소요시간의 기준을 만족하였다.

→ 수분함량이 40%인 시점에서 1차 건조 단계를 종료하는 것은 부적합하며, 적어도 수분함량이 30% 이하가 되는 시점에서 종료해야 한다.

⇒ 동결건조 공정에서 1차 건조 단계는 MTM 방식을 적용하여 수분함량이 30%라고 예측되는 시점에서 종료하는 것이 적합하다고 판단하였다.

11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조 공정에 대한 사전연구 06

2차 건조 단계에서의 온도 설정

시험항목	조액		
	초기	장기보관조건 (40℃, 4개월)	가속보관조건 (60℃, 1개월)
함량(%)	101.4	102.2	101.7
총 유연물질(%)	0.06	0.09	0.08

- 조액은 모든 보관조건에서 함량과 유연물질이 유의한 변화를 나타내지 않았다.

  : 조액이 60℃의 온도에서도 안정성이 확보되어 있음을 확인하였다.

→ 2차 건조 단계는 일반적으로 실온과 가깝게 온도(30-40℃)를 설정하여 공정을 수행하며, 동결건조 공정을 수행한 이후 밀봉 공정을 수행하기 위해서 온도를 다시 내려야한다.

⇒ 2차 건조 단계에서의 온도를 40℃로 설정하였다.

동결건조 공정에 대한 사전연구 07

수분함량에 대한 기준 설정

: 수분함량(2%, 4%, 6%)에 따른 안정성 평가를 수행하였다.

수분함량	성상			함량(%)			유연물질(%)		
	개시	2주	4주	개시	2주	4주	개시	2주	4주
2%	적합	적합	적합	100.2	101.8	100.6	0.06	0.04	0.03
4%	적합	적합	적합	100.2	101.0	99.9	0.03	0.04	0.03
6%	적합	적합	적합	100.6	101.2	100.0	0.03	0.04	0.03

→ 수분함량이 2~6%인 경우에는 40℃에서 4주 동안 보관하더라도 성상, 함량 및 유연물질이 모두 기준을 만족하였다.

→ 동일한 조건에서 수분함량에 대한 유의적인 변화가 없음을 확인하였다.

⇒ 동결건조 분말에 대한 수분함량의 기준을 2% 이하로 설정하였다.

11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조/밀봉 공정-사전연구

- 사전연구를 통해 도출된 동결 및 1차 건조 단계의 프로파일

변수	동결 단계					
	1	2	3	4	5	6
온도(℃)	-10	-10	-25	-25	-45	-45
시간(분)	30	30	15	30	20	120
H/R*	R	H	R	H	R	H

변수	1차 건조 단계		
	1	2	3
온도(℃)	-45	-43	-43
시간(분)	30	4	60
챔버압력(mTorr)	챔버압력에 대한 설정이 필요함		
H/R*	H	R	H

*H:유지, R:냉각 또는 승온

11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조/밀봉 공정의 최적화 연구를 위한 사전연구 후 위험성 평가

동결건조/밀봉 공정은 생성물의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 고위험 인자들이 많기 때문에 이에 대한 사전연구를 실시하였으며, 이를 통해 도출된 결과를 바탕으로 위험성 평가를 재실시하여 이후 최적화 연구를 설계하고자 하였다.

생성물의 핵심품질 특성	동결건조/밀봉 공정															
	투입물질의 특성	공정변수														
		동결 단계				1차 건조 단계				2차 건조 단계				밀봉 단계		
		온도	속도	시간	어닐링	온도	속도	시간	챔버압력	온도	속도	시간	챔버압력	밀봉압력	챔버압력	캡핑속도
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	중간	중간	중간	낮음	중간	낮음	중간	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
pH	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
수분함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	중간	낮음	중간	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
재현탁성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조/밀봉 공정에 대한 최적화 연구

- 제제 조성에 대한 최적화 연구 및 사전 연구에서 사용한 공정변수들의 설정값을 근거로 하여 각 공정에서 사용한 장비 및 이들에 대한 초기 설정값을 설정하였다.

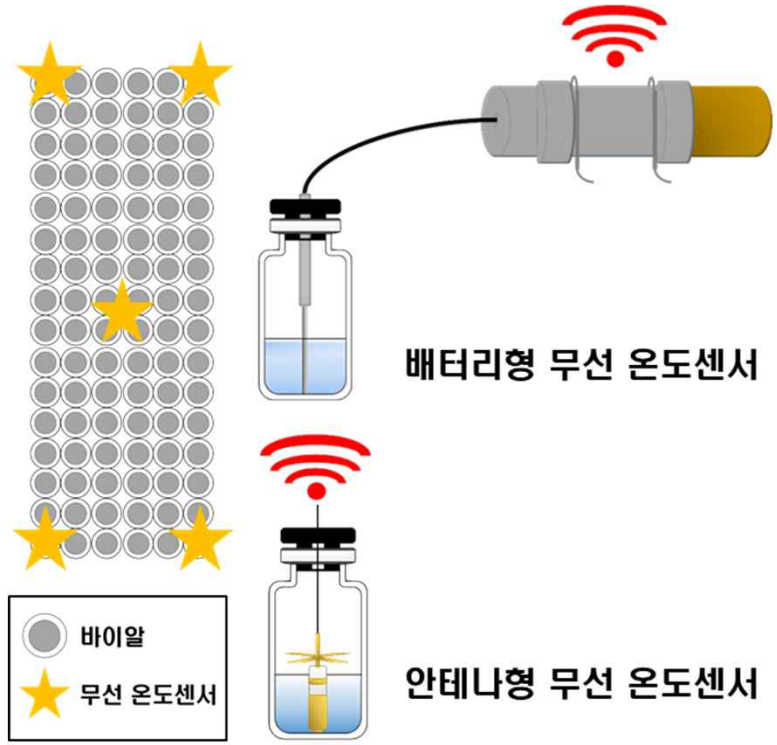
공정	장비				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기 설정값
	장비명	변수		운전가능범위	
조액 조제 공정	교반기	혼합속도		0~1,000 rpm	300 rpm (100~400 rpm)
		혼합시간		N/A	
여과/ 충전 공정	제균 필터	여과	필터재질	-	Polyether sulfone
			필터의 공경 크기	0.2 μm	0.2 μm
	여과기		여과속도	-	수동
	액 충전기	충전	충전속도	-	수동
동결건조/ 밀봉 공정	동결 건조기	1차 건조	온도	-45~80℃	-43~-20℃
			속도	≤1℃/분	≤0.5℃/분
			시간	-	MTM 방식을 통한 예측
			챔버압력	≤1000 mTorr	≤200 mTorr
		2차 건조	온도	-45~80℃	40℃
			속도	≤1℃/분	≤0.2℃/분
			시간	-	피라니 압력센서와 CM 압력센서를 실시간으로 모니터링하여 종결점을 결정하며, 무선 온도센서를 통해 온도 프로파일 확인함
			챔버압력	≤1000 mTorr	≤200 mTorr
		밀봉	밀봉압력	-	수동
			챔버압력	-	수동
	캡핑기		캡핑속도	-	수동

동결건조/밀봉 공정에서의 온도 프로파일 확보를 위한 설계

- 생성물의 온도는 조액의 동결 상태 및 건조 상태를 확인할 수 있는 지표이다.

→ 온도센서를 이용하여 공정 중 실시간으로 온도 프로파일을 확보하고자 하였다.

→ 중심 바이알의 온도센서와 가장자리 바이알에 위치시킨 온도센서 중에서 온도 변화가 가장 느리게 나타나는 온도센서의 데이터를 이용하여 온도 프로파일을 확인하였다.



11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조/밀봉 공정의 공정변수 설계

: 외접 중심합성설계 적용(총 13번)

<요인 설계>

입력변수(X)			-1	+1
1	A	1차 건조-온도(℃)	-30	-20
2	B	1차/2차 건조-챔버압력(mTorr)	80	160

<최적화 연구를 위한 동결건조 공정의 프로파일>

변수	동결 단계					
	1	2	3	4	5	6
온도(℃)	-10	-10	-25	-25	-45	-45
시간(분)	30	30	15	30	20	120
H/R*	R	H	R	H	R	H

변수	1차 건조 단계				
	1	2	3	4	5
온도(℃)	-45	-43	-43	X_1	
시간(분)	30	4	60	$\left[\frac{((X_1℃)-(-43℃))}{(0.5℃/분)}\right]^{**}$	MTM**
속도(℃/분)	0.5				
챔버압력(mTorr)	X_2				
H/R*	H	R	H	R	H

변수	2차 건조 단계	
	1	2
온도(℃)	40	40
시간(분)	$\left[\frac{((40℃)-(X_1℃))}{(0.1℃/분)}\right]^{**}$	PR/CM***
속도(℃/분)	0.1	
챔버압력(mTorr)	X_2	
H/R*	R	H

*H:유지, R:냉각 또는 승온 **입력변수인 X_1의 값을 이용하여 시간을 계산함

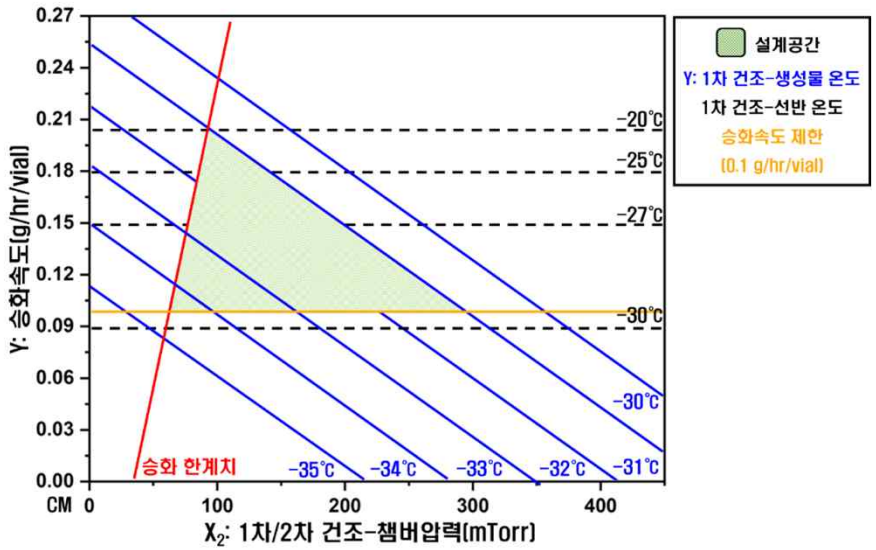
**MTM 방식을 적용하여 예측된 시간을 따름 ***피라니/CM 압력센서를 실시간으로 모니터링 함

- **승화속도가 0.1 g/hr/vial 보다 낮은 경우**에는 동결건조 공정에서 총 소요된 시간이 목표로 설정된 시간(최대 43~45시간 이내) 보다 더 많이 소요된다.

  → 공정의 효율성 측면에서 적합하지 않다고 판단하였다.

- 제조된 동결건조 분말의 품질특성은 성상을 제외하고는 각각의 품질특성에 대한 기준을 모두 만족하였다.

실험실 규모의 동결건조/밀봉 공정에서 도출된 설계공간

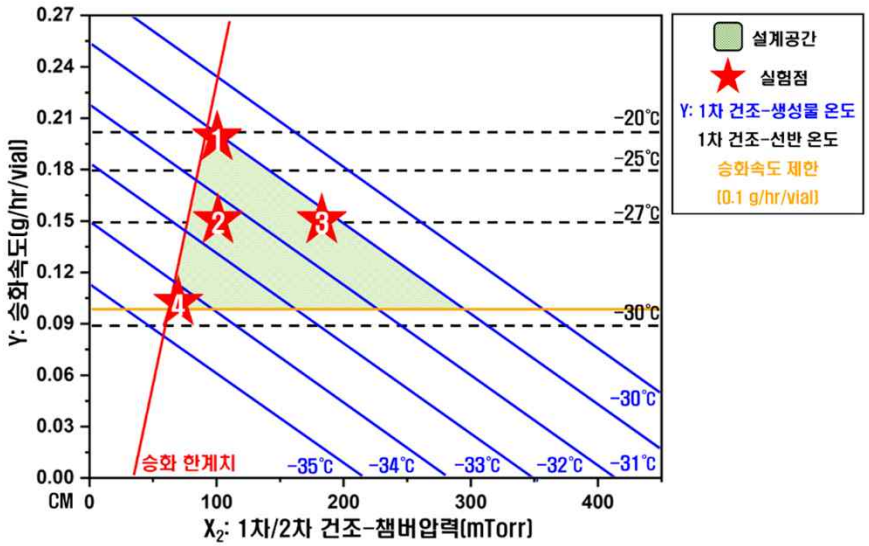


11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조/밀봉 공정의 설계공간에 대한 검증배치 제조

: 동결건조 공정을 수행하는 동안 센서, 바이알, 선반의 차이로 인해 온도의 오차가 생길 수 있음을 고려하여 이에 대한 **완건성을 확보**하고자 하였다.

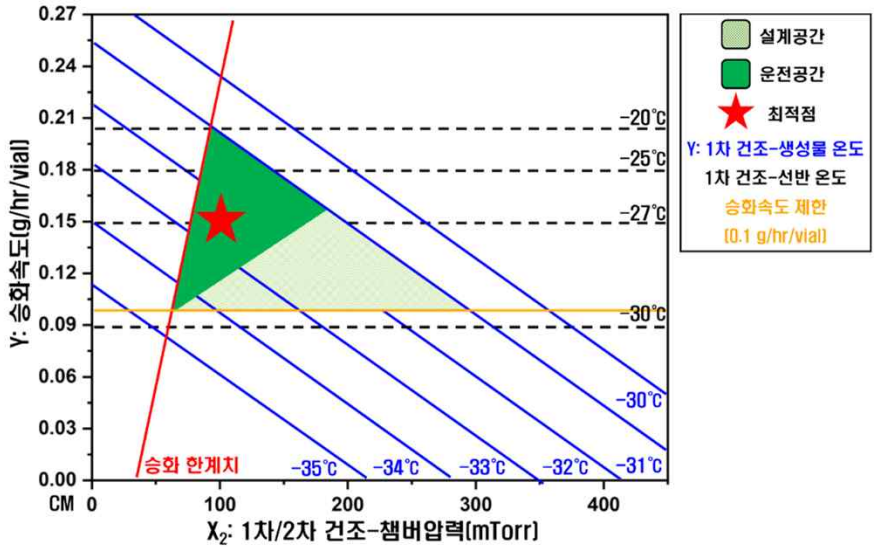
검증배치	공정 변수	
	A: 1차 건조-온도 (℃)	B: 1차/2차 건조-챔버압력 (mTorr)
01	-20	100
02	-27	100
03	-27	170
04	-29	80



- 동결건조 공정에서 총 소요된 시간은 38.27~43.93시간이였으며, 이는 목표로 설정한 공정 소요시간(최대 43~45시간 이내)을 만족하였다..
- 제조된 동결건조 분말의 모든 품질특성은 각각의 품질 특성에 대한 기준을 모두 만족하였다.

실험실 규모에서 동결건조/밀봉 공정의 설계공간 및 운전공간

: 성상이 가장 좋은 지점을 최적점으로 설정하였다.



11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

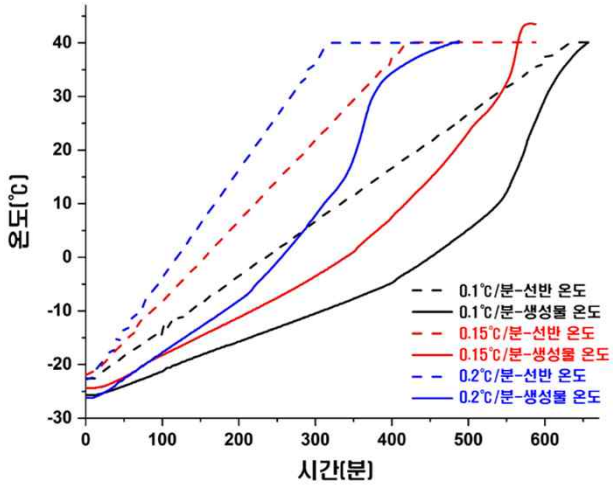
동결건조/밀봉 공정에서의 건조 속도 연구

- 2차 건조 단계는 1차 건조 단계보다 큰 온도 변화를 나타낸다.

→ 2차 건조 단계의 건조 속도가 동결건조 분말의 품질특성에 유의한 영향을 미칠 가능성이 있다.

→ **건조 속도 : 0.1℃/분, 0.15℃/분, 0.2℃/분으로 설정**

⇒ 건조 속도의 변화에 따른 영향을 확인하고 완건성을 확보하고자 하였다.



- 동결건조 공정에서 총 소요된 시간은 38.10~40.55시간이였으며, 이는 목표로 설정한 공정 소요시간(최대 43~45시간 이내)을 만족하였다.
- 제조된 동결건조 분말의 품질특성은 성상을 제외하고는 각각의 품질 특성에 대한 기준을 모두 만족하였다(0.2℃/분 : 부적합).

→ **공정의 효율성 및 완건성을 확보하기 위하여 2차 건조 단계에서의 속도를 0.1℃/분으로 결정하였다**

실험실 규모에서 도출된 동결건조/밀봉 공정의 최적점에 대한 동결건조 공정 프로파일

변수	동결 단계					
	1	2	3	4	5	6
온도(℃)	-10	-10	-25	-25	-45	-45
시간(분)	30	30	15	30	20	120
H/R*	R	H	R	H	R	H

변수	1차 건조 단계				
	1	2	3	4	5
온도(℃)	-45	-43	-43	-27	-27
시간(분)	30	4	60	32	1474**
속도(℃/분)	0.5				
챔버압력(mTorr)	100				
H/R*	H	R	H	R	H

변수	2차 건조 단계	
	1	2
온도(℃)	40	40
시간(분)	670	48***
속도(℃/분)	0.1	
챔버압력(mTorr)	100	
H/R*	R	H

*H:유지, R:냉각 또는 승온 **MTM 방식을 적용하여 예측된 시간을 따름
***피라니 CM 압력센서를 실시간으로 모니터링 함

11. 제조 공정 개발-실험실 규모에서의 제조 공정 연구

실험실 규모에서 각 단위공정에 대한 최적화 후 제조공정 완성

공정	성분 및 기기	세부요소		상세조건	
칭량	주성분	DS-004 염산염 (DS-004로써)		45.6 (40.0)	mg/mL
	부형제	D-만니톨		40.0	mg/mL
	부형제	아세트산나트륨 삼수화물		2.5	mg/mL
	pH 조절제	염산		적량	mg/mL
	pH 조절제	수산화나트륨		적량	mg/mL
	용제	주사용수		5.0	mL
조액 조제	주성분	DS-004 염산염 (DS-004로써)		45.6 (40.0)	mg/mL
	부형제	D-만니톨		40.0	mg/mL
	부형제	아세트산나트륨 삼수화물		2.5	mg/mL
	pH 조절제	염산		적량	mg/mL
	pH 조절제	수산화나트륨		적량	mg/mL
	용제	주사용수		5.0	mL
	제조용기	용적률		20	%
	교반기	혼합속도		300	rpm
		혼합시간		15	분
여과/ 충전	조액 조제 공정의 조액			-	
	제균 필터	여과	필터재질	Polyether sulfone	
			필터의 공경 크기	0.2	μm
	여과기		여과속도	수동	
	액 충전기	충전	충전속도	수동	

공정	성분 및 기기		세부요소	상세조건	
동결 건조/ 밀봉	여과/충전 공정의 충전액			-	
	동결 건조기	동결	온도	실온→-10	℃
				-10 (30분 유지)	
				-10→-25	
				-25 (30분 유지)	
				-25→-45	
				-45 (2시간 유지)	
			속도	1	℃/분
			시간	총 4시간 이상 (-45℃에서 2시간 유지)	
		1차 건조	온도	-45→-43	℃
				-43 (1시간 유지)	
				-43→-27	
				-27 [-29~-20]	
			속도	0.5	℃/분
			시간	총 25.65시간 이상 [총 24.00~29.45시간]	
			챔버압력	CM:100 (80~170)	mTorr
		2차 건조	온도	-27 [-29~-20] →40	℃
				40	
				40→실온	
			속도	0.1	℃/분
			시간	총 11.17시간 이상 [총 10.00~11.50시간 이상]	
			챔버압력	CM:100 (80~170)	mTorr
		밀봉	밀봉압력	수동	
			챔버압력	수동	
	캡핑기		캡핑속도	수동	

11. 제조 공정 개발–실험실 규모에서의 제조 공정 연구

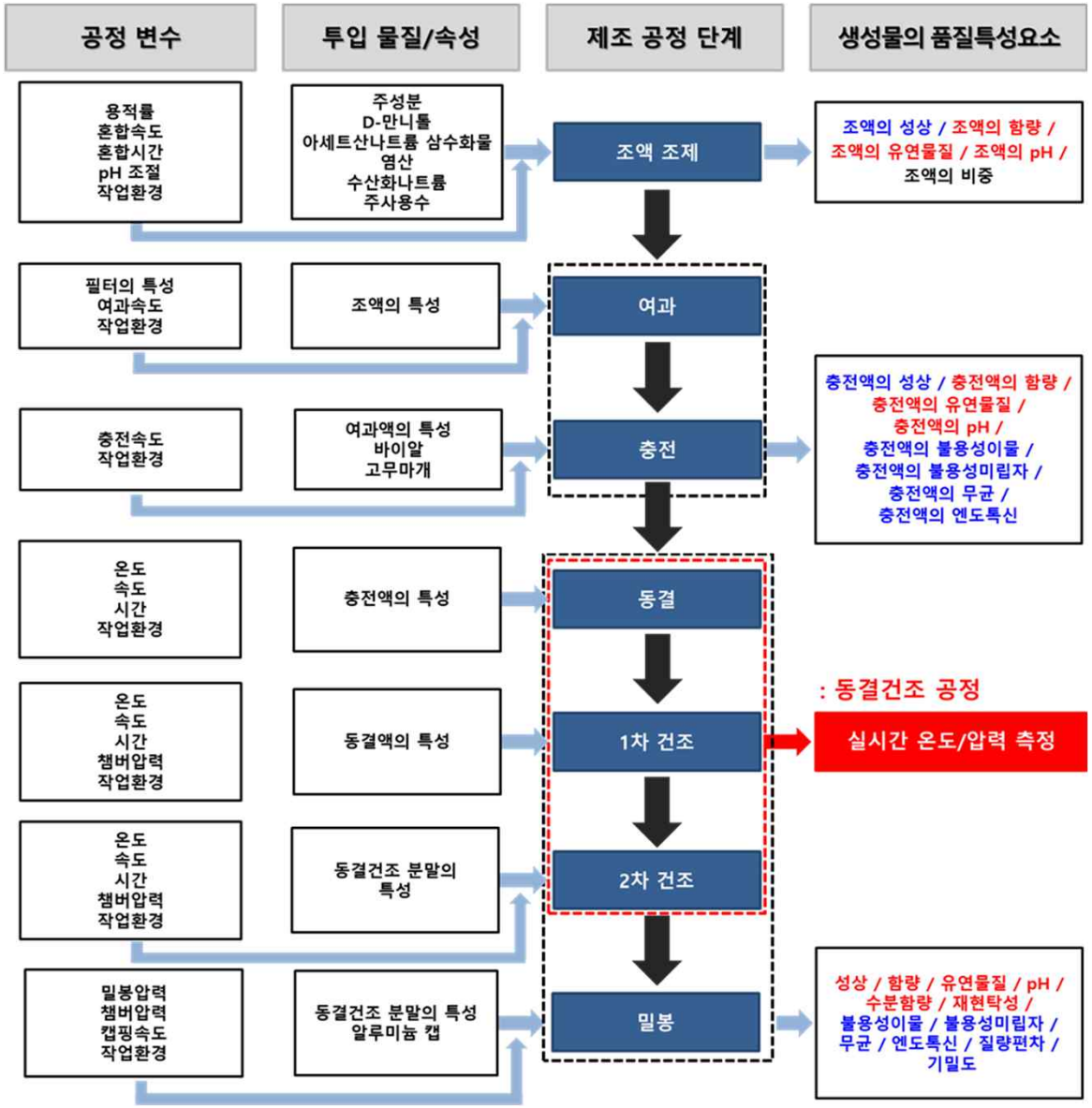
실험실 규모에서 제조 공정의 최적화 후 위험성 평가

실험실 규모에서의 제조 공정 개발을 통해 사전 연구 및 각 단위공정에 대한 최적화 연구를 실시하였다. 완제의약품의 핵심품질특성이 목표품질제품프로필을 충족하는 범위(설정값)를 도출하였으며, 이는 허용 기준에 적합하였다. 이를 통해 초기에 평가된 단위공정과 관련되어 있는 위험성을 모두 저감시킬 수 있었다.

완제의약품의 핵심품질특성	제제조성	단위공정			
		조액조제	여과	충전	동결건조/밀봉
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
pH	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
수분함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
재현탁성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

시생산 규모에서 K 동결건조 주사제의 제조공정도



11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가

실험실에서 확립한 제제 조성 및 각 단위공정의 공정 조건이 시생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따른 위험성을 확인하였다.

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

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

구분	위험요소	위험수준	품질특성
여과/충전 공정	동결건조 주사제의 일반특성을 만족하기 위해서 시생산 제조소의 제조환경(무균조작)에 대한 설정이 필요하다.	높음 (무균여부)	동결건조 주사제의 일반특성
동결건조/밀봉 공정	생산 규모가 확대됨에 따라 사용하는 동결건조기 장비가 달라지게 되며, 이에 따라 승화효율이 변동될 수 있다. 이는 1차 및 2차 건조 단계의 공정변수에 영향을 미쳐 추후 완제의약품의 품질특성에 영향을 미칠 가능성이 높기 때문에 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.	높음	성상, 수분함량
		중간	함량, 유연물질, pH, 재현탁성
	주사제의 일반특성을 만족하기 위해서 시생산 제조소의 제조환경(무균조작)에 대한 설정이 필요하다.	높음 (무균여부)	동결건조 주사제의 일반특성

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 (1)

- 동결건조/밀봉 공정

실험실 규모					시생산 규모				
장비 및 공정 조건				설정값 [운전범위]	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수		운전가능범위		장비	변수		운전가능범위	
동결건조기	동결	온도	-45~80℃	실온→-10℃	동결건조기	동결	온도	-45~80℃	실온→-10℃
				-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	0~1℃/분	1℃/분			속도	0~1℃/분	1℃/분
		시간	-	총 4시간 이상 (-45℃에서 2시간 유지)			시간	-	총 4시간 이상 (-45℃에서 2시간 유지)
	1차 건조	온도	-45~80℃	-45℃→-43℃		1차 건조	온도	-45~80℃	-45℃→-43℃
				-43℃ (1시간 유지)					-43℃ (1시간 유지)
				-43℃→-27℃					-43℃→-27℃
				-27℃ [-29℃~-20℃]					-27℃ [-29℃~-20℃]
		속도	0~1℃/분	0.5℃/분			속도	0~1℃/분	0.5℃/분
		시간	-	총25.65시간 이상 [총24.00~29.45시간]			시간	-	무선 온도센서를 통한 프로파일 확인 →**종결점**:생성물 온도가 -30℃ 부근에 도달한 다음 최소 15시간 후에 종결함
				MTM방식을 통한 종결점 예측					
				압력센서 및 무선 온도센서를 통한 프로파일 확인 →**종결점**:생성물 온도가-30℃ 부근에 도달한 다음 최소 15시간 후에 종결함					
		챔버 압력	CM: 40~1000mTorr	CM: 100mTorr [80~170mTorr]			챔버 압력	피라니: 40~1000 mTorr	100~190mTorr (CM압력을 피라니 압력으로 변환)

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 (2)

실험실 규모					시생산 규모				
장비 및 공정 조건				설정값 [운전범위]	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수		운전가능범위		장비	변수		운전가능범위	
동결 건조기	2차 건조	온도	-45~80℃	-27℃ [-29℃~-20℃] →40℃	동결 건조기	2차 건조	온도	-45~80℃	-27℃→40℃
				40℃					40℃ (4시간 유지)
				40℃→실온					40℃→실온
		속도	0~1℃/분	0.1℃/분			속도	0~1℃/분	0.1℃/분
		시간	-	총11.17시간 이상 [총10.00~11.50시간]			시간	-	무선 온도센서를 통한 프로파일 확인 → **종결점**: 선반 온도와 생성물의 온도 일치 (생성물 온도가 40℃에 도달함
				압력센서 및 무선 온도센서를 통한 프로파일 확인 → **종결점**:1. 피라니 압력과 CM 압력 일치 2. 선반 온도와 생성물의 온도 일치 (생성물 온도가 40℃에 도달함)					
		챔버 압력	CM: 40~1000mTorr	CM: 80~170mTorr			챔버 압력	피라니: 40~1000 mTorr	100~190mTorr (CM압력을 피라니 압력으로 변환)
	밀봉	밀봉 압력	수동	수동		밀봉	밀봉 압력	5,000 kg	5,000 kg
		챔버 압력					챔버 압력	760 mTorr	760 mTorr
캡핑기		캡핑 속도	수동	수동	캡핑기		캡핑 속도	0~50 bpm	50 bpm

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

생산 규모 확대에 따른 위험성 저감 전략

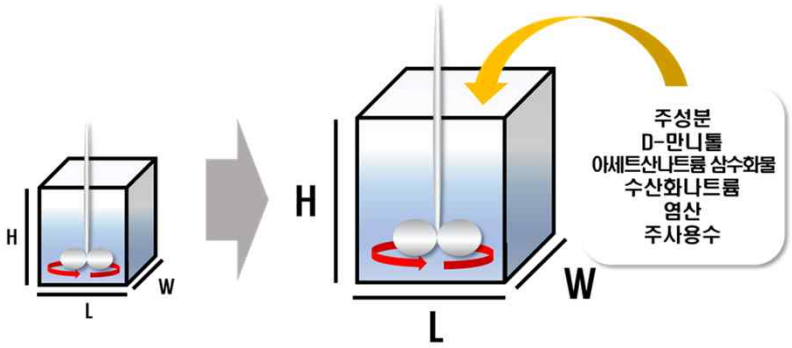
- 동결건조/밀봉 공정

위험요소	저감 전략
사용하고자 하는 동결건조기의 규격에 따라 승화한계치가 달라지며, 이로 인해 공정 효율이 변동될 수 있기 때문에 확인이 필요하다.	시생산 규모의 동결건조/밀봉 장비에 대한 승화한계치를 확인한다.
생산 규모가 확대됨에 따라 동결건조/밀봉 공정에서의 열전달효율이 달라지며, 이로 인해 생성물의 온도가 달라질 수 있기 때문에 확인이 필요하다.	실험실 규모에서 도출된 제품의 온도 프로파일을 바탕으로 시생산 규모에서는 무선 온도센서를 이용하여 선반 온도와 생성물의 온도를 실시간으로 확인한다.
생산 규모가 확대됨에 따라 동결건조 장비가 달라지게 되며, 시생산 규모에서는 실험실 규모와는 다르게 피라니 압력센서를 이용하여 압력을 확인하기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.	
동결건조 주사제의 일반특성을 만족하기 위해서 시생산 제조소의 제조환경(무균조작)에 대한 설정이 필요하다.	무균 공정에 따른 위험성 평가를 실시하며, 이에 따른 저감 전략을 마련한다.

시험장치 및 시험방법
11. 동결건조 공정에 대한 사전연구에서 제시된 승화한계치 측정방법을 적용한다.
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

조액 조제 공정



실험실 규모 시생산 규모

- 실험실 규모에서 사용한 제조용기의 기하학적인 모양을 동일하게 유지하면서 부피만 증가시킨 용기를 사용하였다.

공정조건에 따른 영향 파악

: 혼합 시간 확인

용적률	20%
혼합속도	200 rpm, 300 rpm

- 혼합속도가 200~300 rpm일 때 주성분이 5분 이내에 완전히 용해되는 것을 확인하였다.

⇒ 육안관찰을 통해 조액의 성상을 확인하므로 조액 조제 공정에 대한 완건성을 확보하기 위해 **혼합시간을 15분으로 설정하였다.**

여과/충전 공정

- 여과와 충전 단계를 동시에 수행하므로 여과 공정에서 사용하는 필터의 재질이 충전액의 품질특성에 영향을 미칠 수 있다고 판단하였다.

→ 실험실 규모에서와 동일하게 **polyethersulfone(PES) 필터**를 사용하였다.

필터에 대한 흡착시험 수행결과

구분	평균함량(%)	표준편차(%)	상대표준편차(%)
여과 전	102.4	0.12	0.12
여과 후	102.1	0.88	0.86

필터에 대한 흡착시험 수행결과

평가 항목	기준	평가 결과
불용성이물	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없음	적합
불용성미립자	10 μm 이상: 바이알 당 6000개 이하	31개
	25 μm 이상: 바이알 당 600개 이하	0개
무균	균 발육이 없음(음성)	적합
엔도톡신	0.05 EU/mg 이하	<0.021 EU/mg

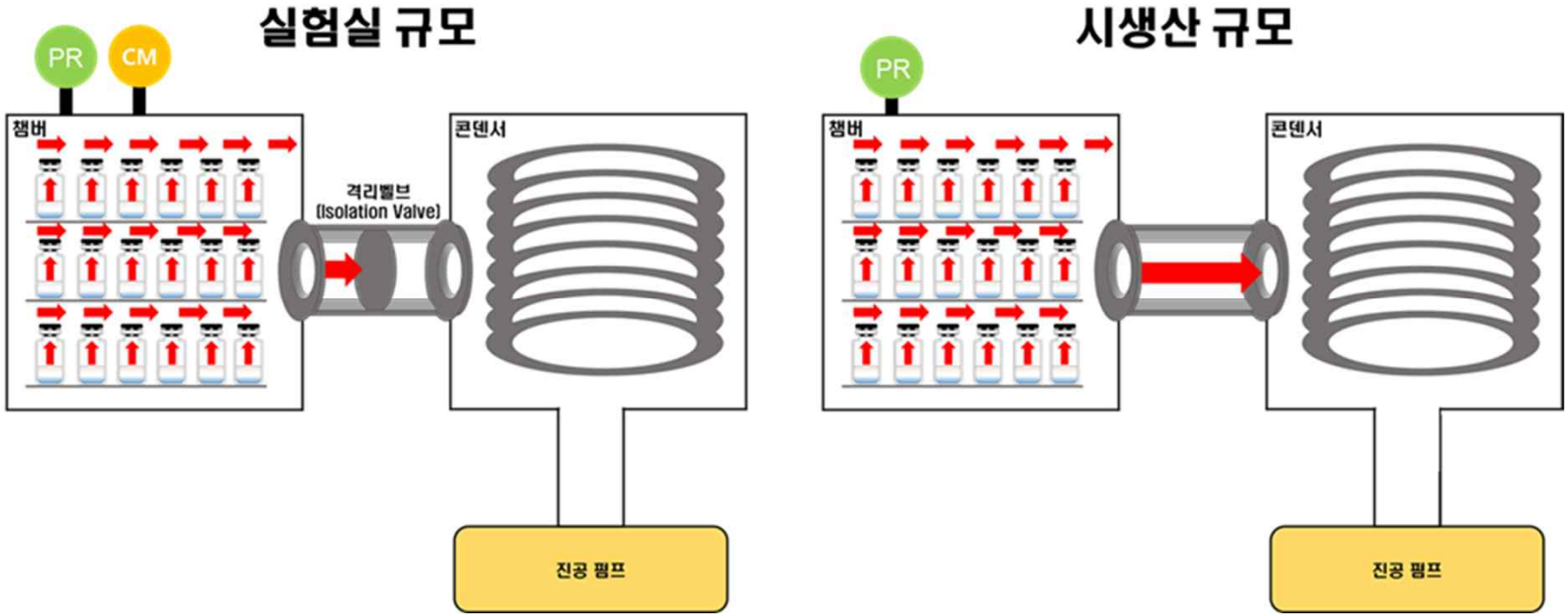
- 필터의 특성이 여과액의 품질특성에 유의한 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

⇒ 여과속도와 충전속도는 공정효율을 고려하여 통상적으로 사용하고 있는 속도인 **100 rpm과 30 bpm으로 각각 설정하였다.**

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조/밀봉 공정

- 동결건조 주사제는 생산 규모를 확대하더라도 바이알 단위로 제조되기 때문에 공정변수 보다 장비에 따른 변수(승화한계치 및 열전달효율과)가 공정의 소요시간에 미치는 영향이 더 크다고 판단하였다.



구분	실험실 규모	시생산 규모
압력센서	피라니 압력센서, CM 압력센서	피라니 압력센서
챔버압력 조절	CM 압력센서	피라니 압력센서
격리밸브	설치(MTM 방식 적용 가능)	미설치(MTM 방식 적용 불가능)
무선 온도센서 장치	적용가능	적용가능

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

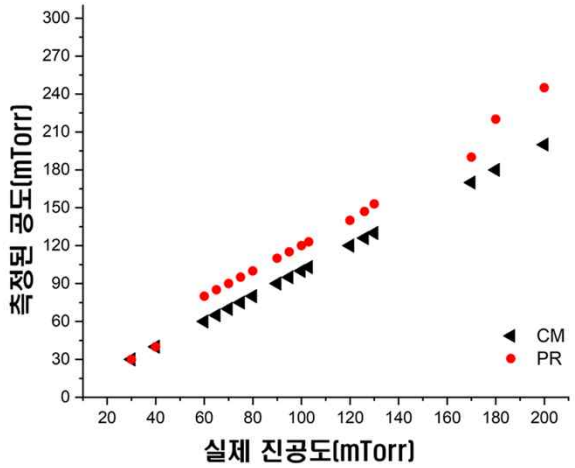
동결건조 공정에 대한 사전연구 01

시생산 규모에서의 장비에 대한 승화한계치 확인

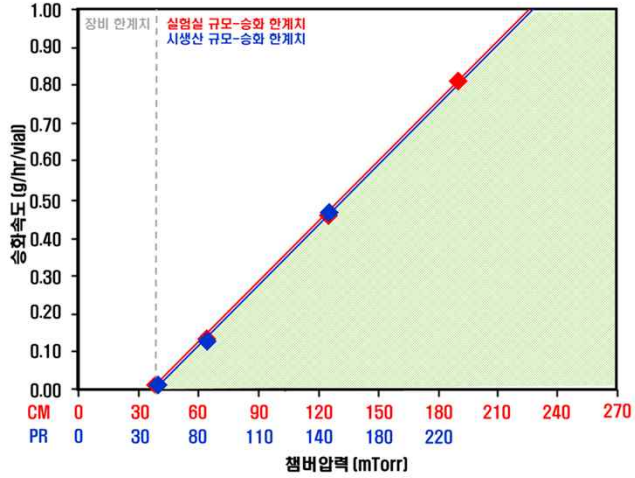
: 바이알의 무게를 측정을 통해 승화속도를 확인한다.

- 시생산 규모에서는 피라니 압력센서를 사용한다.

→ 챔버의 압력을 설정하기 위해서 **피라니 압력센서와 CM 압력센서 간의 압력 차이를 확인한 다음 이를 변환하는 과정이 필요하다.**



실험	CM 압력센서(실험실 규모)	환산된 피라니 압력센서(시생산 규모)
1	40	40
2	65	85
3	130	153



실험실 규모		시생산 규모	
CM 압력센서 (mTorr)	승화속도 (g/hr/vial)	피라니 압력센서 (mTorr)	승화속도 (g/hr/vial)
40	0.02	40	0.03
65	0.11	85	0.09
130	0.42	153	0.43

→ 시생산 규모에서 사용하고자 하는 동결건조 장비의 승화한계치에 대한 직선의 기울기가 실험실 규모에서 사용된 동결건조 장비와 동일하다.

⇒ **실험실 규모와 시생산 규모의 동결건조 장비는 승화 한계치가 유사하다.**

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조 공정에 대한 사전연구 02

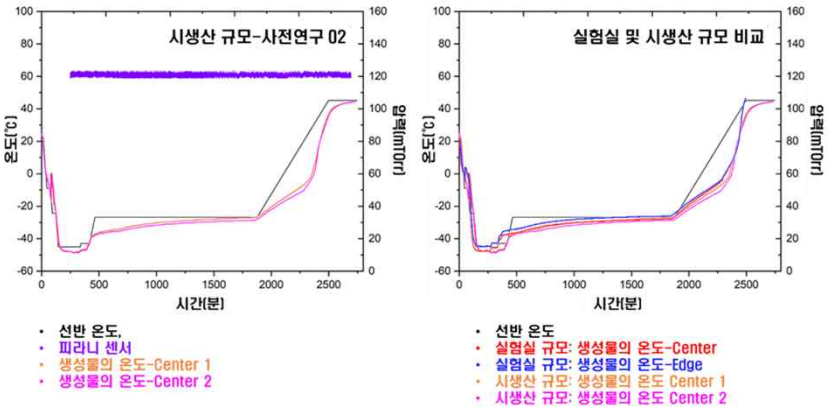
시생산 규모에서의 장비에 대한 열전달계수 확인

- 일반적으로 열전달효율은 MTM 방식 또는 TDLAS를 통해 열전달계수 측정하여 확인한다.

  → 장비의 한계로 인해 생성물의 온도를 측정하여 간접적으로 동결건조 장비의 열전달효율을 파악하고자 하였다.

- **무선 온도센서를 이용하여 생성물의 온도를 실시간으로 파악하였다.**

  → 무선 온도센서를 통해 생성물의 온도와 선반 온도가 같아지는 지점을 확인하여 1차 및 2차 건조 단계를 종결하였다.



구분	동결건조 공정에서 소요된 시간		1차 건조 단계에서 생성물의 평균 온도(℃)
	1차 건조	전체	
실험실 규모	26.67	40.55	-30.52
시생산 규모	26.51	45.15	-29.92

- 실험실 및 시생산 규모에서 생성물의 온도 프로파일이 유사한 경향성을 나타내었다.

- 실험실 규모 및 시생산 규모의 1차 건조 단계를 수행하는 동안 측정된 생성물의 평균 온도가 유사하였다.

- 실험실 규모에서와 동일하게 생성물의 온도가 -30℃에 도달한 다음 최소 15시간 이후에 1차 건조 단계를 종료하였다.

- 시생산 규모에서 동결건조 공정을 수행하기 위해 소요되는 시간은 총 45.15시간으로 실험실 규모에서 보다 약 4시간 정도 더 소요되었다.

  : 2차 건조 단계를 종결하기 위해 생성물의 온도를 선반 온도와 동일해지는 시점(40℃)까지 도달시키기 위해서 약 4시간 정도가 더 소요된다.

⇒ 실험실 규모와 시생산 규모의 동결건조 장비는 열전달효율이 유사하다고 판단하였다.

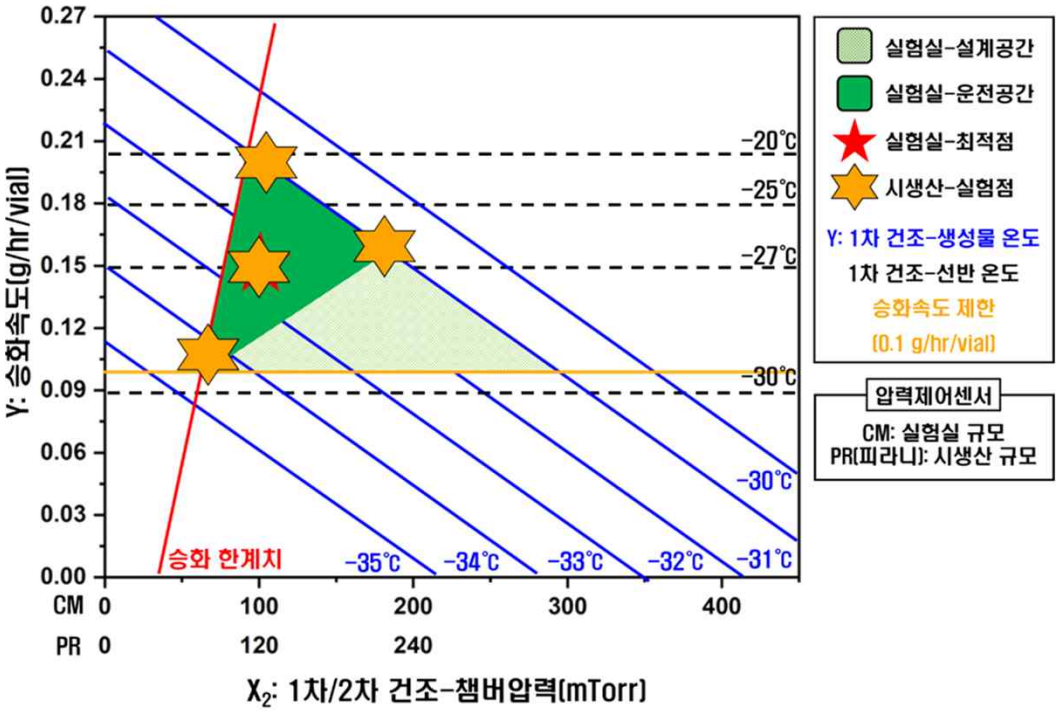
11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

동결건조/밀봉 공정에 대한 생산 규모의 확대 연구

- 실험실 규모 및 시생산 규모에서 사용하는 장비의 승화한계치 및 열전달효율이 유사하다.

  → **실험실 규모에서 도출된 운전공간의 실험점(검증배치 1~4)을 이용하여 생산 규모의 확대 연구를 진행하였다.**

- 실험실 규모의 CM 압력센서를 피라니 압력센서로 변환하여 압력을 설정하였다.
- 1차 건조 및 2차 건조 단계의 종결점을 결정하기 위해서 무선 온도센서를 사용하였다.



생산 규모의 확대 연구를 위한 실험설계

실험순서	입력변수(X)	
	X_1	X_2
	A: 1차 건조 -온도(℃)	B: 1차/2차 건조 -챔버압력(mTorr)*
01	-20	120
02	-27	120
03	-27	190
04	-29	100

*챔버압력은 피라니 압력센서를 기준으로 변환된 수치임

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

생산 규모의 확대 연구를 위한 동결건조 프로파일

변수	동결 단계					
	1	2	3	4	5	6
온도(℃)	-10	-10	-25	-25	-45	-45
시간(분)	30	30	15	30	20	120
H/R*	R	H	R	H	R	H

변수	1차 건조 단계				
	1	2	3	4	5
온도(℃)	-45	-43	-43	X_1	
시간(분)	30	4	60	$\left[\frac{((X_1℃)-(-43℃))}{(0.5℃/분)}\right]^{**}$	무선 온도센서***
속도(℃/분)	0.5				
챔버압력(mTorr)	X_2				
H/R*	H	R	H	R	H

변수	2차 건조 단계	
	1	2
온도(℃)	40	40
시간(분)	$\left[\frac{((40℃)-(X_1℃))}{(0.1℃/분)}\right]^{**}$	무선 온도센서***
속도(℃/분)	0.1	
챔버압력(mTorr)	X_2	
H/R*	R	H

*H-유지, R-냉각 또는 승온

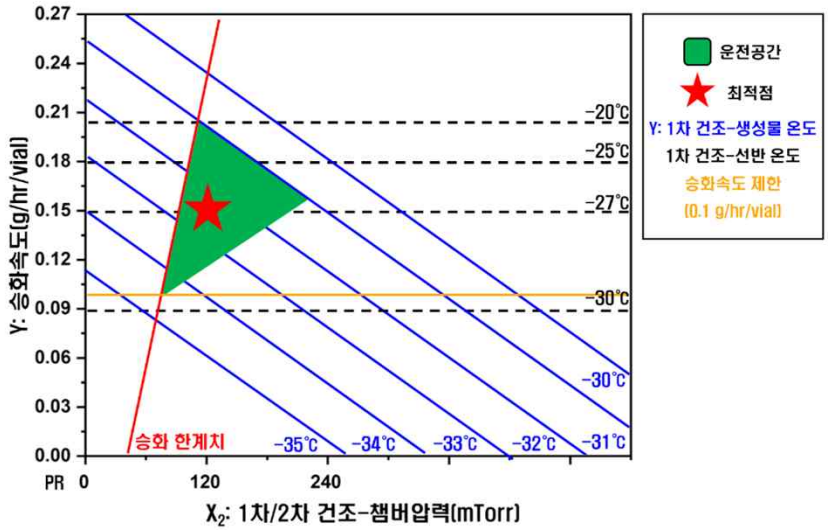
**입력변수인 X_1의 값을 이용하여 시간을 계산함

***무선 온도센서를 이용하여 종결점을 결정함

- 동결건조 공정에서 총 소요된 시간은 43.32~45.30 시간이였으며, 이는 목표로 설정한 공정 소요시간(최대 43~45시간 이내)을 만족하였다.
- 제조된 동결건조 분말의 모든 품질특성은 각각의 품질 특성에 대한 기준을 모두 만족하였다.
- 2차 건조 단계에서 생성물의 온도가 선반 온도인 40℃ 부근에 도달하기 위해서 약 4시간 정도 소요됨을 확인하였다.

시생산 규모의 동결건조/밀봉 공정에 대한 운전공간

- **실험실 규모와 시생산 규모의 운전공간이 유사하였다.**
- 동결건조 분말의 성상이 가장 좋은 실험점을 최적점으로 선정하였다.



11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

시생산 규모에서 도출된 동결건조/밀봉 공정의 최적점에 대한 동결건조 공정 프로파일

변수	동결 단계					
	1	2	3	4	5	6
온도(℃)	-10	-10	-25	-25	-45	-45
시간(분)	30	30	15	30	20	120
H/R*	R	H	R	H	R	H

변수	1차 건조 단계				
	1	2	3	4	5
온도(℃)	-45	-43	-43	-27	-27
시간(분)	30	4	60	32	1465
속도(℃/분)	0.5				
챔버압력(mTorr)	120				
H/R*	H	R	H	R	H

변수	2차 건조 단계	
	1	2
온도(℃)	40	40
시간(분)	670	240
속도(℃/분)	0.1	
챔버압력(mTorr)	120	
H/R*	R	H

*H:유지,R:냉각 또는 승온

시생산 규모에서 확립된 원료의약품 및 첨가제의 분량

: K 동결건조 주사제의 조성 및 분량

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

11. 제조 공정 개발-시생산 규모에서의 제조 공정 연구

시생산 규모에서 각 단위공정에 대한 연구 후 확보한 제조공정도

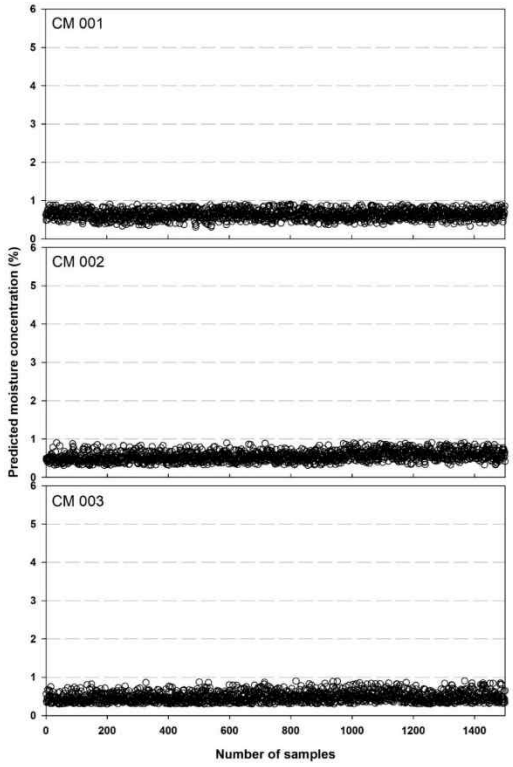
공정	성분 및 기기	세부요소		상세조건	
칭량	주성분	DS-004 염산염 (DS-004로써)		45.6 (40.0)	mg/mL
	부형제	D-만니톨		40.0	mg/mL
	부형제	아세트산나트륨 삼수화물		2.5	mg/mL
	pH 조절제	염산		적량	mg/mL
	pH 조절제	수산화나트륨		적량	mg/mL
	용제	주사용수		5.0	mL
조액 조제	주성분	DS-004 염산염 (DS-004로써)		45.6 (40.0)	mg/mL
	부형제	D-만니톨		40.0	mg/mL
	부형제	아세트산나트륨 삼수화물		2.5	mg/mL
	pH 조절제	염산		적량	mg/mL
	pH 조절제	수산화나트륨		적량	mg/mL
	용제	주사용수		5.0	mL
	제조용기	용적률		20	%
	교반기	혼합속도		300	rpm
		혼합시간		15	분
여과/ 충전	조액 조제 공정의 조액			-	
	제균 필터	여과	필터재질	Polyether sulfone	
			필터의 공경 크기	0.2	μm
	여과기		여과속도	100	rpm
	액 충전기	충전	충전속도	30	rpm

공정	성분 및 기기		세부요소	상세조건	
동결 건조/ 밀봉	여과/충전 공정의 충전액			-	
	동결 건조기	동결	온도	실온→-10	℃
				-10 (30분 유지)	
				-10→-25	
				-25 (30분 유지)	
				-25→-45	
				-45 (2시간 유지)	
			속도	1	℃/분
			시간	총 4시간 이상 (-45℃에서 2시간 유지)	
		1차 건조	온도	-45→-43	℃
				-43 (1시간 유지)	
				-43→-27	
				-27 [-29~-20]	
			속도	0.5	℃/분
			시간	총 25.65시간 이상 [총 24.33~27.89시간]	
			챔버압력	피라니:120 (100~190)	mTorr
		2차 건조	온도	-27 [-29~-20]→40	℃
				40 (4시간 유지)	
				40→실온	
			속도	0.1	℃/분
			시간	총 15.17시간 이상 [총 14.00~15.50시간 이상] (40℃ 에서 4시간 유지)	
			챔버압력	피라니:120 (100~190)	mTorr
		밀봉	밀봉압력	5,000	kg
			챔버압력	760	mTorr
	캡핑기		캡핑속도	30	bpm

12. 실시간 공정분석기술 개발 및 적용

시생산 규모에서의 공정분석기술(PAT) 적용

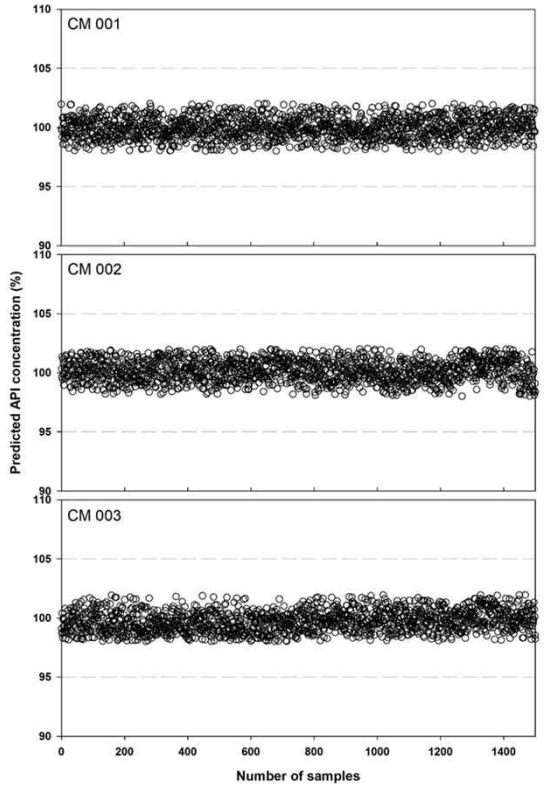
수분함량 온라인 모니터링



- 3배치 모두 0.3%에서 0.9%내에서 안정적인 수분함량 값을 나타내고 있다.

→ 근적외분광법을 이용하여 3배치의 수분함량에 대한 전수검사를 수행하여 신뢰성이 높은 결과값을 도출하였다.

주성분 함량 온라인 모니터링



- 3배치 모두 95%에서 105%내에서 안정적인 주성분 함량값을 나타내고 있다.

→ 라만분광법을 이용하여 3배치의 주성분 함량에 대한 전수검사를 수행하여 신뢰성이 높은 결과값을 도출하였다.

13. 품질관리전략

동결건조/밀봉 공정에 대한 품질관리전략 (1)

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
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

13. 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
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
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 유연물질1	0.00%	0.1% 이하	0.00%	0.1% 이하	PAR
유연물질 유연물질2	0.00%	0.1% 이하	0.00%	0.1% 이하	PAR
유연물질 개개 유연물질	0.03%	0.2% 이하	0.03%	0.2% 이하	PAR
유연물질 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
불용성이물	-	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없음	적합	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없음	PAR
불용성미립자	-	10㎛이상:바이알 당6000개 이하	30개	10㎛이상:바이알 당6000개 이하	PAR
	-	25㎛이상:바이알 당600개 이하	0개	25㎛이상:바이알 당600개 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

경청 해주셔서 감사합니다.

식품의약품안전처