제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서(공개본)

(Example QbD-based Pharmaceutical Development Report)

K 경피흡수제

(K Trandermal patch)

식품의약품안전처장 귀하

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

2020. 12. 09

위탁사업 수행기관: 대구경북첨단의료산업진흥재단

수행 총괄책임자: 김 훈 주

목차

I 서문 1

1 개요 1

2 목적 2

3 범위 2

4 구조 3

5 활용방안 및 기대효과 5

II 본문 6

1 대조약의 특성 분석 6
1.1 대조약의 정보 요약 6
1.2 용법・용량 8
1.3 적응증 22
1.3.1 작용기전 22
1.4 비임상시험 자료 요약 23
1.4.1 독성시험 자료 23
1.5 임상시험 자료 요약 27
1.5.1 약동학적 특성 27
1.5.2 임상시험 자료 29
1.5.3 대조약의 국내 허가사항 30
1.6 원료의약품의 특성 31
1.6.1 원료의약품의 명칭 및 구조 31
1.6.2 원료의약품의 일반적 특성 31
1.6.3 원료의약품의 약제학적 특성 32
1.7 대조약의 품질특성 33
1.7.1 대조약의 조성 및 분량 33
1.7.2 대조약의 물리화학적 특성 33
1.8 대조약과 관련된 특허 39
1.8.1 FDA Orange Book에 등재된 특허 목록 39
1.8.2 의약품통합정보시스템에 등재된 국내 특허 39
1.9 원료의약품 및 완전의약품의 공정서 수재 여부 40
1.9.1 원료의약품의 공정서 수재 여부 40

2 목표품질제품프로필의 설정 43

3 완제의약품의 핵심품질특성 설정 46

4 원료의약품의 특성 평가 및 위험성 평가 49
4.1 원료의약품의 특성 평가 49
4.1.1 물리화학적 특성 49
4.1.2 순도 51
4.2 원료의약품의 기준 및 시험방법 55
4.3 원료의약품에 대한 위험성 평가 59

5 첨가제 선정 및 배합적합성 69
5.1 첨가제 선정 69
5.1.1 점착제의 선정 69
5.1.2 가용화제의 선정 70
5.1.3 피부완화제의 선정 72
5.1.4 지지체 및 박리지의 선정 74
5.2 첨가제에 대한 배합적합성 평가 75
5.3 첨가제 선정을 통한 제제조성 75

6 제제화 전략 및 제조공정 설계 79
6.1 제제화 전략 79
6.2 제조공정 설계 80
6.3 제제화 및 제조 공정 설계 82
6.3.1 물질특성 및 공정변수 확인 84

7 반제품의 핵심품질특성 설정 85
7.1 반제품의 품질특성 도출 85
7.2 반제품의 핵심품질특성 설정을 위한 평가 86
7.2.1 반제품의 핵심품질특성 설정을 위한 품질기능전개 수행 87
7.3 반제품의 핵심품질특성 설정 89
7.2.1 혼합 공정 89
7.2.2 도포/건조 공정 90
7.2.4 포장 공정 93

8 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법 95
8.1 반제품의 기준 및 시험방법 95
8.2 완제의약품의 기준 및 시험방법 96

9 제제 조성과 제조 공정의 초기 위험성 평가 99
9.1 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 초기 위험성 평가 99
9.2 고장모드 및 영향분석을 이용한 위험성 평가 105
9.2.1 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 제제 조성의 위험성 평가 108
9.2.2 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 공정 변수의 위험성 평가 112
9.2.3 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성 평가 결과 122

10 제제 조성 개발 123
10.1 제제 조성 개발을 위한 스크리닝 실험 연구 123

10.1.1 스크리닝 실험계획 124
10.1.3 스크리닝 결과 요약 144
10.2 제제 조성 개발을 위한 최적화 실험 연구 146
10.2.1 인자의 선별 146
10.2.2 제제 조성의 최적화를 위한 실험계획 147
10.2.3 제제 조성의 최적화 연구에 따른 수행 결과 148
10.2.6 최적화된 제제 조성의 피부자극 시험 172
10.3 시작품 경피흡수제의 제제 개발 및 위험성 평가 174
10.3.1 시작품 경피흡수제의 제제 조성 확보 및 평가 174
10.3.2 제제 조성의 최적화 후 위험성 평가 175

11 제조 공정 개발 178
11.1 제조 공정 개발에 사용한 장비 및 초기 설정 179
11.2 혼합 공정 180
11.2.1 혼합 공정의 반제품 핵심품질특성에 대한 공정변수의 위험성 평가 180
11.2.2 혼합 공정의 최적화 연구 187
11.2.3 혼합 공정의 최적화 결과 요약 194
11.2.4 혼합 공정의 최적화 후 위험성 평가 196
11.3 도포, 건조, 절단 및 포장 공정 202
11.3.1 도포 및 건조공정에서 반제품의 핵심품질특성에 대한 공정변수의 위험성 평가 202
11.3.2 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 연구 211
11.3.3 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 결과 요약 215
11.3.4 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 후 위험성 평가 216
11.4 반제품 및 완제품의 품질특성 상관성 연구 224
11.4.1 완제품의 피부투과율에 영향을 주는 반제품의 품질특성 도출 및 상관성 연구 224
11.5 각 단위 공정 최적화 후 제조공정 완성 226
11.5.1 검증 배치 제조 및 평가 226
11.6 제조 공정 최적화 후 위험성 평가 231

12 실시간 공정분석기술 개발 및 적용 234
12.1 도포 및 건조 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 234
12.1.1 근적외선 공정분석기술의 적용을 위한 모델 밸리데이션 235
12.1.2 공정분석기술 적용 결과 242

13 품질관리전략 244
13.1 관리전략 및 위험 저감 분석 245
13.2 원료 물질(원료의약품 및 첨가제)에 대한 관리전략 252
13.3 반제품에 대한 관리전략 254
13.3.1 혼합물에 대한 관리전략 254
13.3.2 건조물에 대한 관리전략 255
13.3.3 절단 및 포장물에 대한 관리전략 256
13.4 완제의약품에 대한 관리전략 257

III 결론 258

I 서문

1 개요

본 예시모델은 설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD)의 개념 및 원리를 적용하여 의약품의 품질 목표를 미리 설정하고 제품 및 공정에 대한 이해와 공정 관리를 통한 품질관리를 근거로 하여 제네릭의약품을 체계적이고 구체적으로 개발하는 내용을 담고 있다. 이때 개발한 의약품의 명칭은 K 경피흡수제이며, 원료의약품인 DS-TD1을 18 mg 함유하고 있다.

먼저 제네릭의약품인 K 경피흡수제를 개발하기 위해서 대조약과 관련된 물리화학적 특성, 비임상시험 자료 및 임상시험 자료 등을 분석하고 이와 관련된 품질평가를 실시하여 기초 자료를 확보하였다. 의약품의 개발 목표와 가능한 범위를 함축적으로 제시하기 위해 개발하고자 하는 의약품의 안전성과 유효성을 고려하여 완제의약품의 개발전략 및 목표품질제품프로필을 설정하였다. 이러한 목표품질제품프로필을 바탕으로 완제의약품의 제품 품질을 보장하는 품질특성을 선정하고 이 중 완제의약품의 안정성, 안전성 및 유효성에 큰 영향을 미칠 우려가 있는 항목을 핵심품질특성으로 설정하였다.

또한 원료의약품의 특성을 파악하기 위해 원료의약품의 성상, 용해도, 해리상수, 광학이성, 흡습성 등의 물리화학적 특성 및 잔류용매, 공정불순물, 화학적 안정성에 대한 평가 및 문헌 조사를 실시하고 그 결과를 제시하였다. 이를 바탕으로 원료의약품에 대한 위험성 평가를 실시하였으며, 첨가제의 배합적합성 연구를 통해 첨가제를 분류 및 선정하고 이에 따른 제제화 전략 및 제조공정(안)을 마련하였다. 그리고 공정개발의 핵심 단계 및 품질관리 측면에서 중점적으로 고려해야 할 특성을 파악하기 위해서 각 단위공정에서 생성되는 반제품과 관련된 품질특성을 확인하고 각 공정단계에서 완제의약품에 영향을 줄 수 있는 품질특성을 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다. 이후 완제의약품의 핵심품질특성들에 제제조성 변수와 제조공정 변수들이 어떠한 영향을 주는지 파악하기 위해서 위험성 평가를 진행하였으며, 이에 대한 설정 근거를 제시하였다. 구체적으로 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성이 높은 인자나 변수들을 도출하기 위해서 품질기능전개(quality function deployment, QFD) 평가를 이용하여 제제 조성 또는 제조공정변수와 완제의약품의 핵심품질특성 사이의 연관성을 파악하였으며, 심각도, 발생도, 검출도를 이용하여 각 요인의 위험순위를 파악하는 고장모드 및 영향분석(failure mode & effect analysis, FMEA)을 수행하였다.

위험성 평가 결과를 통해 도출된 인자 또는 변수에 따른 영향을 확인하기 위해서 실험계획법을 바탕으로 실험을 설계하고 제제조성과 제조공정 최적화 연구를 진행하였다. 이를 바탕으로 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 제제 처방변수 및 공정변수들의 영향을 파악하였다. 제제조성 연구를 통해서는 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 주는 인자를 스크리닝하여 점착제의 양과 가용화제/주성분의 비율을 핵심물질특성으로 선정하였으며, 이를 바탕으로 제제 조성 개발을 위한 최적화 연구를 진행하여 최적화된 제제 조성을 개발하고 다차원의 설계공간을 확

립하였다.

이후 최적화된 제제 조성을 기반으로 완제의약품의 핵심품질특성을 만족시킬 수 있는 완건한 제조 공정을 개발하기 위해서 상세한 제조공정도를 작성하여 각 단위공정들의 공정변수들을 최적화하였다. K 경피흡수제를 제조하기 위한 공정은 혼합 공정, 도포 및 건조 공정, 절단 공정, 포장 공정으로 최종 설계하였다. 이때 각 단위공정에서 생성되는 반제품은 다음 단위공정에서 투입물질로서 작용하기 때문에 반제품의 특성이 각 단위공정에서 어떠한 영향을 미칠 수 있는지를 확인하는 것이 중요하므로 각 단위공정 연구에서 생성물의 품질특성에 대한 공정변수들의 영향을 이해하고자 하였다. 이에 완제의약품의 핵심품질특성과 연관성이 있는 반제품은 각 단위공정에서 제조되는 생성물 단계에서 품질에 대한 관리가 필요하므로 각 단위공정별 생성물(반제품)에 대한 공정변수들의 위험성 평가를 실시하였고, 위험수준이 중간 이상인 공정변수들에 대해서는 적절한 조치를 하여 위험수준을 저감하였다. 이를 통해 핵심품질특성에 대한 위험성을 가진다고 판단되는 혼합 공정과 도포 및 건조 공정에 대해 최적화 실험을 진행하여 핵심공정변수들과 핵심품질특성들 간의 상관관계를 파악하고 최적화된 공정조건을 도출하였다. 또한 각 단위 공정에서 생성되는 반제품의 품질특성과 완제의약품의 핵심품질특성과의 상관성 연구를 실시하였으며 이를 바탕으로 각 단위 공정에 대한 관리전략을 수립하고자 하였다.

또한 실험실 규모의 초기 연구단계에서부터 제조 공정에 대한 이해를 높이고 핵심품질특성에 대한 관리를 통해 지속적인 공정개선을 실시하고자 제조 공정의 공정분석기술을 적용하였다. 위험성 평가 결과와 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성 간 상관관계 연구 결과를 바탕으로 건조물의 두께를 관리할 수 있는 근적외선 기반의 공정분석기술을 개발하였으며, 공정분석기술 모델을 밸리데이션하고 실제 시료를 사용하여 검증함으로써 추후 K 경피흡수제의 제조 공정에 대한 활용가능성을 확인하였다.

최종적으로 제제 조성 개발 및 제조 공정 개발 단계에서 도출된 물질특성과 공정변수를 바탕으로 원료 물질, 반제품 및 완제의약품에 대하여 반드시 관리되어야 하는 특성/변수와 이의 설정값 및 설정 범위를 품질관리전략으로 제시하였다.

2 목적

‘K 경피흡수제’ 개발에 설계기반 품질고도화의 개념 및 원리를 적용하여 어떻게 체계적이고 구체적으로 제네릭의약품 개발을 실행하는가를 제시하고자 한다. 이를 통해 설계기반 품질고도화에 대한 전반적인 이해와 국내 실정에 맞는 설계기반 품질고도화 도입 및 의약품 개발에 적극적으로 적용·활용할 수 있도록 하며, 국내 산업계 및 식품의약품안전처의 허가 심사 및 실사에 실질적으로 활용하는 것을 궁극적인 목적으로 한다.

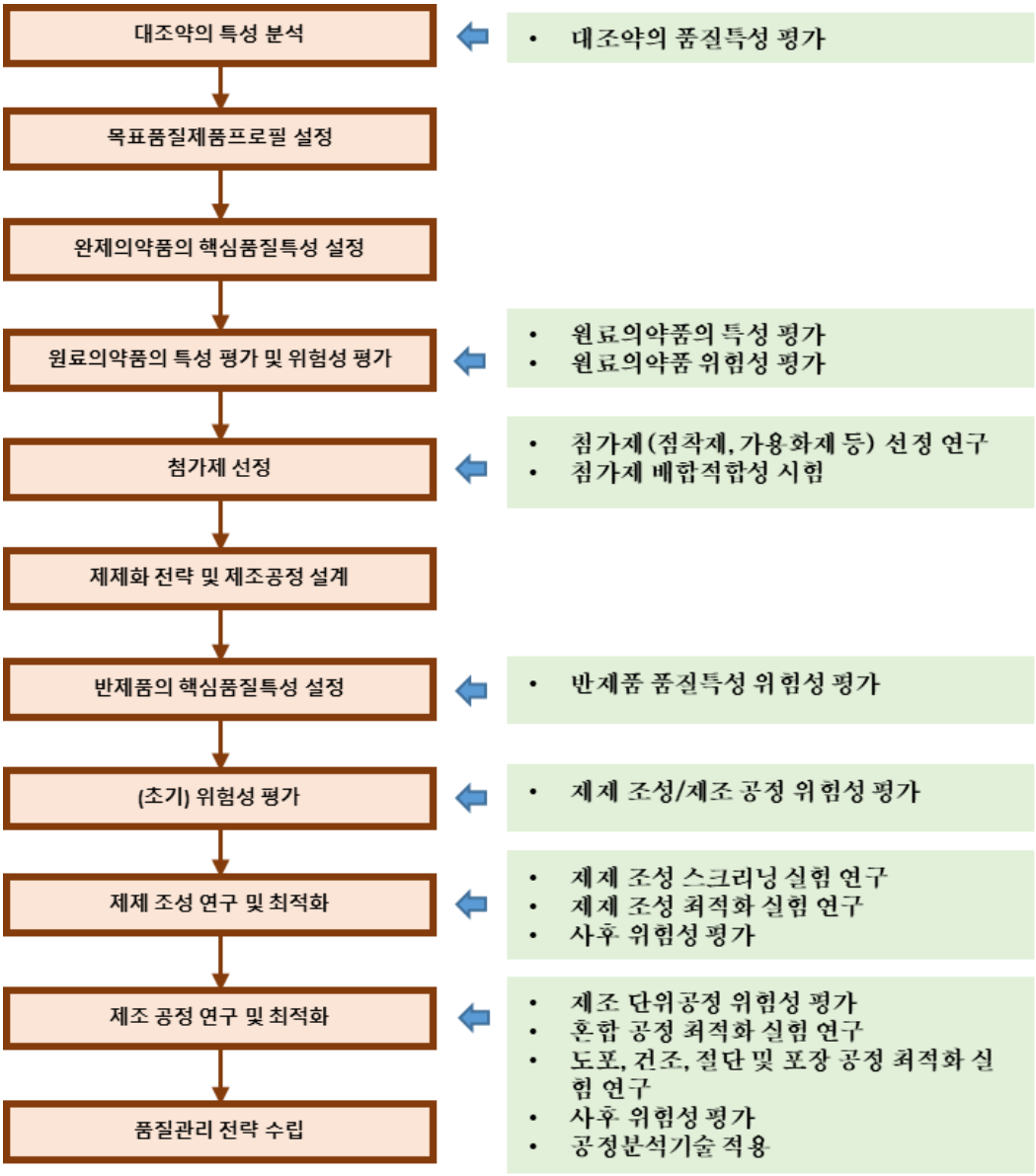
3 범위

설계기반 품질고도화 개념을 기반으로 하여 K 경피흡수제 의약품의 개발 과정을

제시하고자 한다. K 경피흡수제의 개발을 위해 대조약과 관련한 자료, 사전 지식 등에 대한 분석 및 분석평가, 완제의약품의 개발전략 및 목표품질제품프로필의 설정, 핵심품질특성의 확인, 위험성 평가, 조성물 처방 연구 및 최적화, 제조공정 연구 및 최적화, 반제품의 품질특성과 완제의약품의 핵심품질특성 사이의 상관성 연구 및 품질관리전략을 수립하였으며, 이와 관련된 지식 및 연구 결과를 상세히 설명하였다. 이는 실험실 규모에 한하여 나타내었으며 스케일 업 및 기술이전 등의 개발 활동과 관련된 내용에 대해서는 다루고 있지 않다.

4 구조

본 예시모델은 실험실 규모에서 설계기반 품질고도화 개념을 기반으로 하여 제네릭의약품을 개발하는 과정을 제시하고 있으며, 크게 “I 서문”, “II 본문”, “III 결론”으로 구성되어 있다. 본문은 “1 대조약의 특성 분석”, “2 목표품질제품프로필의 설정”, “3 완제의약품의 핵심품질특성 설정”, “4 원료의약품의 특성 평가 및 위험성 평가”, “5 첨가제 배합적합성 및 선정”, “6 제제화 전략 및 제조공정 설계”, “7 반제품의 핵심품질특성 설정”, “8 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법”, “9 초기 위험성 평가”, “10 제제 조성 개발”, “11 제조 공정 개발”, “12 실시간 공정분석기술 개발 및 적용”, “13 품질관리전략” 부분으로 이루어져 있다. 또한 설계기반 품질고도화의 개념 및 원리를 적용하여 어떻게 체계적이고 구체적으로 제네릭의약품을 개발하는가를 제시하기 위해서 각 단계를 다음의 그림과 같이 순차적으로 진행하였으며, 이에 대한 구체적인 내용은 본 예시모델에서 자세히 설명하였다.


대조약의 특성 분석
목표품질제품프로필 설정
완제의약품의 핵심품질특성 설정
원료의약품의 특성 평가 및 위험성 평가
첨가제 선정
제제화 전략 및 제조공정 설계
반제품의 핵심품질특성 설정
(초기) 위험성 평가
제제 조성 연구 및 최적화
제조 공정 연구 및 최적화
품질관리 전략 수립
• 대조약의 품질특성 평가
• 원료의약품의 특성 평가
• 원료의약품 위험성 평가
• 첨가제(점착제, 가용화제 등) 선정 연구
• 첨가제 배합적합성 시험
• 반제품 품질특성 위험성 평가
• 제제 조성/제조 공정 위험성 평가
• 제제 조성 스크리닝 실험 연구
• 제제 조성 최적화 실험 연구
• 사후 위험성 평가
• 제조 단위공정 위험성 평가
• 혼합 공정 최적화 실험 연구
• 도포, 건조, 절단 및 포장 공정 최적화 실험 연구
• 사후 위험성 평가
• 공정분석기술 적용

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 의약품 공급하고자 한다.

Ⅱ 본문

1 대조약의 특성 분석

1.1 대조약의 정보 요약

표 1-1: 대조약의 정보

분류	내용	근거 자료
주성분	DS-TD1	국내 허가정보
제형	경피흡수제	
용량	9mg (5cm^2), 18mg (10cm^2), 27mg (15cm^2)	
효능 및 효과	1. 경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료 2. 중증 알츠하이머형 치매의 대증적 치료	
제품명	XXX 패취	
24시간 당 방출량	9mg : 4.6mg/24hr 18mg : 9.5mg/24hr 27mg : 13.3mg/24hr	
첨가제	α-토코페롤, 부틸메타아크릴레이트-메틸메타아크릴레이트 중합체, 아크릴릭 공중합체, 실리콘 감압성 접착제, 디메티콘, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 필름 (지지체), 폴리에스테르 필름 (박리지)	문헌 참고
포장 및 용기	기밀용기, 30°C 이하에서 보관	국내 허가정보
원료의약품의 약전 수재 현황	BP, EP, USP	BP 2017, EP 9.0, USP40-NF35
완제의약품의 약전 수재 현황	수재 현황 없음	-
독성	- 급성독성 (oral LD_{50}) ・CD-1 mouse: 5.6 mg/kg (male), 13.8 mg/kg (female) ・CD Rat: 8.1 mg/kg (male), 13.8 mg/kg (female) ・Beagle dog: >1 and < 5 mg/kg (male) - 임상시험 이상반응 (파킨슨병을 동반하는 치매 환자 대상) ・정신계: 불면증(6.3%), 우울증(5.6%), 불안(5.2%), 초조(2.8%) ・신경계: 떨림(7.3%), 현기증(5.6%), 기면(4.2%), 운동감소증(3.8%), 운동완만증(3.5%), 톱니바퀴 경축(2.8%), 운동이상증(2.4%) ・위장관계: 복통(2.1%) ・혈관계: 고혈압(3.1%) ・전신 및 투여부위: 낙상(11.8%), 투여부위홍반(10.8%), 투여부위자극(3.1%), 가려움증(4.5%), 발진(2.4%), 피로(3.5%),	국내 허가정보 및 문헌 참고

분류	내용	근거 자료
	무력증(2.1%), 보행장애(3.8%)	
약동학적 특성	- 18mg (9.5mg/24hr, 10cm^2) 패취 경피 투여 후 약동학 파라미터 (n=51)는 아래와 같음. · AUC_{24hr}: 166 ng・h/ml · C_{max}: 8.7 ng/ml · T_{max}: 8.1 hr	문헌참고
BCS 분류	BCS Class Ⅰ	

1.2 용법・용량

1.2.1 용량

1) 경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료

시작용량: 1일 1회 이약 패취 5로 투여를 시작한다. 최소 4주 투여 후 내약성이 좋다면 권장 유효 용량인 이약 패취 10으로 증량하도록 해야 한다.

유지용량: 권장되는 1일 유지 용량은 이약 패취 10이다. 초기 용량을 최소 4주 투여한 후 내약성이 좋은 경우에 한해 증량하며, 치료적 유익성이 있는 한 이 약 패취 10의 투여를 지속한다. 이 약 패취 10을 투여하는 동안 의미있는 인지능 및/또는 기능의 저하를 보인 환자는 이 용량을 6개월 이상 투여하였고, 좋은 내약성을 보인 경우에 한해 이 약 패취 15까지 증량할 수 있다.

2) 중증 알츠하이머형 치매의 대증적 치료

1일 1회 이 약 패취 5로 투여를 시작한다. 이후 이 약 패취 10으로 증량하며, 계속하여 이 약 패취 15까지 증량하여야 한다. 현재 용량에 대해 내역성이 좋은 경우에 한해 증량하고, 이전 용량을 최소 4주 투여한 후 증량을 고려할 수 있다.

・중증 알츠하이머형 치매에 대한 유효 용량은 이 약 패취 15이다.

3) 투약의 중단

위장관계 이상반응(예, 구역, 구토, 설사, 식욕 감퇴) 및/또는 추체외로계 증상의 악화(예, 떨림)가 관찰되는 경우, 이들 이상반응이 소실될 때까지 투여를 일시 중단해야 한다. 투여가 3일 미만 동안 중단되었다면 동일한 용량 또는 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 투여가 수일 이상 중단되었다면 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하고 다시 증량한다.

투여 재개 후 이상 반응이 지속되는 경우, 이전에 내약성을 보인 용량으로 일시 감량하여 투여해야 한다.

4) 캡슐에서 전환

DS-TD1 캡슐을 투여받은 환자는 다음과 같이 패위로 전환할 수 있고, 경구용 약물을 마지막으로 투여한 다음 날부터 패취를 사용하도록 한다.

・1일 6mg 미만 용량의 경구용 DS-TD1: 이 약 패취 5

・1일 6mg~12mg 용량의 경구용 DS-TD1: 이 약 패취 10

1.2.2 투여방법

이 약은 1일 1회 1매씩 부착한다. 옷에 의해 문질러 떼어지지 않도록 등의 상부 또는 하부, 팔의 상부 또는 가슴의 털이 없으며 깨끗하고 상처 없는 건조한 부위

에 부착한다. 24시간이 지난 후에 부착되어 있는 패취를 제거한 다음 새 패취로 교체해야 한다.

이 약을 사용하기 전에 환자 및 보호자는 다음 사항을 숙지하여야 한다.

· 새로운 패취를 부착하기 전에 이전에 부착된 패취를 반드시 제거해야 한다.

· 부착된 패취는 24시간 후에 새로운 것으로 교체되어야 한다. 1회에 1매의 패취만 적용한다.

· 패취를 홍반, 자극 또는 열상이 있는 피부에 부착해서는 안된다. 패취를 연속적으로 같은 해부학적 위치에 붙일 수는 있으나 잠재적인 자극을 피하기 위해 매일 다른 부위에 붙이는 것이 권장된다. (예: 등 상부의 다른 위치)

· 한 번 부착된 부분에는 14일 동안 다시 부착하지 않는다.

· 패취를 붙일 때는 가장자리가 잘 붙도록 손바닥으로 적어도 30초간 눌러준다.

· 패취가 떨어진 경우, 하루 중 남은 시간 동안 새로운 패취를 붙인 후 다음 날 평소와 같은 시간에 교체해야 한다.

· 패취는 목욕이나 더운 날씨를 포함한 일상적인 상황에서 투여될 수 있다.

· 패취는 외부의 발열원(예: 과다한 햇빛, 사우나, 일광욕 등)에 장시간 노출 되어서는 안된다.

· 패취를 잘라 사용하지 않는다.

· 패취를 붙이거나 제거한 후에는 손을 비누로 깨끗이 씻는다. 패취를 붙인 후 손이 눈에 닿았거나 눈이 충혈되면, 즉시 충분한 물로 헹구고, 개선되지 않으면 의료 전문가와 상담해야 한다.

1.2.3 체중 50kg 미만 환자에 대한 투여

더 많은 이상 반응을 경험할 수 있으므로 용량 증량 시 주의해야 한다. 주의하여 증량하고 이상 반응 발생 (예. 심한 구역 또는 구토)에 대해 모니터하며 이러한 이상 반응이 발생했을 경우 용량의 감소를 고려한다.

1.2.4 신장애 환자에 대한 투여

용량 조정은 필요치 않다.

1.2.5 간장애 환자에 대한 투여

임상적으로 유의미한 간장애가 있는 환자들은 더 많은 이상 반응을 경험할 수 있다. 이런 환자들을 대상으로 유지용량인 이 약 패취 10보다 높은 용량으로 조정할 때는 주의해야 한다. 경구 투여제제에서 관찰된 바와 마찬가지로, 경도 내지 중증도 간장애 환자에서는 노출이 증가되므로 개별 내약성에 따라 용량 적정에 특히 주의한다. 중증 간장애환자에 대한 연구는 수행되지 않았으므로 투여하지

않는다.

1.2.6 사용상 주의사항

(1) 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 DS-TD1, 다른 카바메이트 유도체 또는 이 약의 다른 구성성분에 과민증 환자

2) 중증의 간장애 환자 (해당 환자군에서 시험된 적이 없음)

3) DS-TD1 패취제 투여 시 알레르기성 접촉피부염으로 의심되는 투여 부위 반응 병력이 있는 환자

(2) 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 체중이 50kg 미만인 환자: 더 많은 이상반응을 경험할 수 있고 이로 인해 투여가 중단될 수 있다. 이상반응에 대해 주의하여 용량을 조정하고 모니터하며 (예: 과다한 구역 또는 구토) 이런 이상반응이 발생할 경우 용량 감소를 고려한다.

(3) 이상반응

1) 이 약 패취 10을 투여받은 환자의 전반적인 이상반응 발생률은 DS-TD1 캡슐을 투여받은 환자들에서의 발생률보다 낮았다. 이 약을 투여받은 환자들에서 가장 많이 흔하게 발생한 이상반응은 구역, 구토였고, 이 약 패취 20(17.4 mg/24h)과 캡슐 투여군에서 비슷한 비율로 발생하였다. 그러나 두 이상반응 모두 이 약 패취 10을 투여받은 그룹에서 더 낮은 비율로 발생했다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역과 구토를 포함한 위장관계 반응이었으며, 특히 용량 적정 중에 보고되었다.

2) 다음은 알츠하이머형 치매 환자 2687명을 대상으로 24주-48주 동안 이 약 패취제 전 용량에 대해 수행된 무작위배정, 대조군 임상시험에서 보고된 이상반응이다. 이상반응은 빈도순으로 열거되었으며 가장 흔하게 발생한 이상반응부터 차례로 나열되었다.

대사 및 영양 장애	
흔하게	식욕 부진, 식욕 감소
흔하지 않게	탈수
정신 장애	
흔하게	불안, 우울, 불면
흔하지 않게	초조, 섬망, 환각, 공격성
신경계 장애	
흔하게	어지러움, 두통
흔하지 않게	뇌혈관 사고, 실신, 기면*, 정신운동 및 과다활동
심장 장애	
흔하지 않게	심장 부정맥 (예. 서맥, 심실위주기외수축)
위장관 장애	
매우 흔하게	구역
흔하게	구토, 설사, 소화불량, 복통
흔하지 않게	소화성 궤양, 위장관 출혈 (예. 출혈성 십이지장염)
신장 및 비뇨기계 장애	
흔하게	요실금
피부 및 피하조직 장애	
흔하지 않게	다한증
일반적 장애 및 투여 부위 상태	
흔하게	투여 부위 반응, 투여 부위 홍반**, 투여 부위 가려움증**, 투여 부위 부종**, 피로, 무력증
흔하지 않게	접촉성 피부염**, 권태
드물게	낙상
검사치	
흔하게	체중 감소
감염 및 감염증	
흔하게	요로 감염

*중국인 환자가 참여한 24주간의 대조군 임상에서 기면은 “흔하게” 보고되었다.

**일본인 환자가 참여한 24주간의 대조군 임상에서, 투여 부위 홍반, 투여 부위 부종, 투여 부위 가려움증, 접촉성 피부염은 “매우 흔하게” 보고되었다.

3) 다음은 파킨슨병을 동반하는 치매 환자들을 대상으로 24주동안 공개 라벨로 진행된 임상시험에서 보고된 이상반응이다.

	빈도	총 환자수 (N = 288), n(%)
정신계 장애		
불면증	흔하게	18(6.3)
우울증	흔하게	16(5.6)
불안	흔하게	15(5.2)
초조	흔하게	8(2.8)
신경계 장애		
떨림	흔하게	21(7.3)
현기증	흔하게	16(5.6)
기면	흔하게	12(4.2)
운동감소증	흔하게	11(3.8)
운동완만증	흔하게	10(3.5)
톱니바퀴 경축(Cogwheel rigidity)	흔하게	8(2.8)
운동이상증	흔하게	7(2.4)
위장관계 장애		
복통	흔하게	6(2.1)
혈관계 장애		
고혈압	흔하게	9(3.1)
전신 장애 및 투여부위 장애		
낙상	매우 흔하게	34(11.8)
투여 부위 홍반	매우 흔하게	31(10.8)
투여부위자극, 가려움증, 발진	흔하게	9(3.1), 13(4.5), 7(2.4)
피로	흔하게	10(3.5)
무력증	흔하게	6(2.1)
보행장애	흔하게	11(3.8)

파킨슨병을 동반한 치매 환자에게 이 약을 투여한 76주, 전향적, 공개라벨 시험에서 관찰된 추가적인 이상반응은 탈수, 체중감소, 공격성, 환시(흔하게)였다.

DS-TD1 캡슐을 투여받은 환자 중 파킨슨병을 동반한 치매환자에서 다음의 이상반응이 보고되었다: 구역, 구토(매우 흔하게), 식욕 감소, 안절부절, 파킨슨병의 악화, 서맥, 설사, 소화불량, 타액 과분비, 땀분비 증가(흔하게), 근육긴장이상, 심방세동, 방실차단(흔하지않게).

4) 시판 후 자발적 보고에서 추가적으로 관찰된 이상 약물 반응

다음과 같은 시판 후 자발적 보고에 기초한 추가적 이상 약물 반응이 나타났다. 이는 불분명한 환자군 크기에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 측정된 빈도수는 명확히 일치하지 않을 수 있다.

드물게: 고혈압, 투여부위 과민성, 가려움증, 발진, 홍반, 두드러기, 물집, 알레르기성 피부염

매우 드물게: 빈맥, 방실차단, 심방세동, 췌장염, 발작. 이 약으로 치료한 파킨슨병 환자에서 파킨슨병(악화)이 발견되었다.

빈도 불명: 간염, 안절부절, 동기능부전증후군, 간기능 검사치 이상, 알레르기성 피부염(파종성), 알츠하이머병 치매 환자에서 추체외로계 증상, 알츠하이머형 치매환자에서 떨림, 악몽

5) 경구용 DS-TD1에서 추가적으로 보고된 이상 약물 반응

흔하게: 착란

드물게: 협심증, 심근경색, 십이지장 궤양

매우 드물게: 식도 파열을 동반한 심한 구토

6) 알츠하이머형 치매 환자에 대해 DS-TD1 패취를 투여한 임상 시험에서 얻어진 정보

다음은 경증 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 24주간 DS-TD1 패취를 투여한 이중 맹검 위약군 대조 임상 시험에서 보고된 이상 반응(총 DS-TD1 패취 투여군에서의 발생률이 2% 이상)이다.

	이 약 패취 10 환자수(%)	이 약 패취 20 환자수(%)	캡슐 6mg 1일 2회 환자수(%)	위약 환자수(%)	총 DS-TD1 패취 투여군(%)
전체 환자수	291	303	294	302	594
이상반응을 보인 환자수	147(50.5)	200(66.0)	186(63.3)	139(46.0)	347(58.4)
구역	21(7.2)	64(21.1)	68(23.1)	15(5.0)	85(14.3)
구토	18(6.2)	57(18.8)	50(17.0)	10(3.3)	75(12.6)

설사	18(6.2)	31(10.2)	16(5.4)	10(3.3)	49(8.2)
체중 감소	8(2.7)	23(7.6)	16(5.4)	4(1.3)	31(5.2)
어지러움	7(2.4)	21(6.9)	21(7.5)	7(2.3)	28(4.7)
식욕 감퇴	2(0.7)	15(5.0)	12(4.1)	3(1.0)	17(2.9)
두통	10(3.4)	13(4.3)	18(6.1)	5(1.7)	23(3.9)
식욕부진	7(2.4)	12(4.0)	14(4.8)	3(1.0)	19(3.2)
우울	11(3.8)	12(4.0)	13(4.4)	4(1.3)	23(3.9)
불면	4(1.4)	12(4.0)	6(2.0)	6(2.0)	16(2.7)
복통	7(2.4)	11(3.6)	4(1.4)	2(0.7)	18(3.0)
무력증	5(1.7)	9(3.0)	17(5.8)	3(1.0)	14(2.4)
불안	9(3.1)	8(2.6)	5(1.7)	4(1.3)	17(2.9)
피로	5(1.7)	7(2.3)	2(0.7)	4(1.3)	12(2.0)

7) 중증 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 이 약 패취 15를 투여한 임상 시험에서 얻어진 정보

다음의 이상 반응은 중증 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 이 약 패취 15를 투여한 24주, 이중 맹검, 무작위 배정, 중재적 임상 시험에서 보고되었다. (이 약 패취 투여군에서 발생률이 5% 이상)

	이 약 패취 15 투여군 n(%)	이 약 패취 5 투여군 n(%)
총 피험자 수	355	359
이상반응을 보인 피험자 수	265(74.6)	263(73.3)
투여 부위 홍반	47(13.2)	42(11.7)
초조	41(11.5)	51(14.2)
요로 감염	29(8.2)	34(9.5)
낙상	27(7.6)	21(5.8)
불면증	25(7.0)	15(4.2)
구토	25(7.0)	9(2.5)
설사	23(6.5)	19(5.3)

체중 감소	23(6.5)	11(3.1)
구역	22(6.2)	10(2.8)
우울	17(4.8)	15(4.2)
식욕 감소	17(4.8)	5(1.4)
불안	16(4.5)	16(4.5)
환각	7(2.0)	16(4.5)

8) 피부자극

이중 맹검 대조군 임상 시험에서, 투여 부위 반응은 대부분 경증에서 중등도 반응이었다. 투여 중단으로 이어진 투여 부위의 피부 반응의 발생 빈도는 이약 패취 환자군에서 2.3% 이하로 관찰되었고, 중국인을 대상으로 한 임상 시험에서는 4.9% 이하, 일본인을 대상으로 한 임상 시험에서는 8.4% 이하이었다. 24주, 위약 대조 임상 시험에서 피부 자극 사례가 연구자에 의해 평가된 피부 자극 척도에 의해 독립적으로 수집되었으나 중대한 이상 반응의 기준을 만족시키지 않는 것은 이상 반응으로 취급하지 않았다. 관찰된 피부 자극은 대부분 약하거나 경증이었고 중증인 비율은 이약 패취 투여군에서 2.2% 이하, 위약 패취 투여군에서 1.0% 이하였다. 일본인 참여 임상에서의 이중 맹검 대조군 임상 시험에서는 이약 패취 투여군의 3.7% 이하였다. 48주, 활성 대조군 임상 시험에서 피부 자극은 환자 또는 보호자에 의한 이상 반응 보고로 수집되었다. 이 약 패취 15 그룹과 이 약 패취 10 그룹의 이중 맹검 기간인 초기 24주 동안 가장 흔하게 보고된 피부 자극 반응은 각각 투여 부위 홍반(5.7% vs. 4.6%), 투여 부위 가려움증(3.6% vs. 2.8%)였다. 이 약 패취 15와 이 약 패취 10 투여군 모두에서 백분율은 24주 이상에서 시간이 지남에 따라 감소하였다. : 각각 투여 부위 홍반(0.8% vs. 1.6%), 투여 부위 가려움증(0.4% vs. 1.2%). 총 48주간의 이중 맹검 투여 기간 동안 양쪽 투여군 모두에서 피험자의 1.1%가 가려움증으로 인해 투약을 중단했다. 투여 부위 반응은 대부분 경증에서 중등도였고 중증인 경우는 피험자의 2% 미만이었다. 중증 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 한 24주, 이중 맹검, 이중 위약군 중재적 임상 시험에서 피부 자극이 이상 반응으로 나타났다. 이 약 패취 15 및 이 약 패취 5 투여군에서 24주동안 가장 흔하게 보고된 피부 자극 반응은 투여 부위 홍반(13.2% vs. 11.7%), 투여 부위 가려움증(3.7% vs. 2.2%)이었다. 투여 부위 홍반은 이 약 패취 15 투여군에서 투여 부위 홍반은 대부분 경증에서 중등도였다. 자료 수집 방법의 차이로 인해 각 연구에서 보고된 피부 자극 발생률간의 직접적인 비교는 이루어지지 않았다. (“4. 일반적 주의”의 투여 부위 피부 반응 참고)

9) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 662명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 10.57%(70/662명, 81건)로 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례의 발현율은 0.45%(3/662명, 3건)로 사망, 뇌경색, 뇌혈관사고가 각 0.15%(1/662명, 1건) 조사되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다. 예상하지 못한 유해사례의 발현

율은 3.47%(23/662명, 24건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 변비 0.30%(2/662명, 2건), 손발톱진균증 0.30%(2/662명, 2건), 등통증 0.30%(2/662명, 2건) 등으로 조사되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 0.45%(3/662명, 3건)로, 피부염, 피부병변, 명치불편이 각 0.15%(1/662명, 1건) 보고되었다.

10) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것은 다음과 같다. 다만, 이로써 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

・방어기전 장애: 농양

・피부와 부속기관 장애: 스티븐스-존슨증후군

(4) 일반적 주의

1) 약물 오용 및 투약 오류로 인한 과량 투여

DS-TD1 패취의 약물 오용 및 투약 오류는 심각한 이상반응을 야기할 수 있으며 일부 사례에서 입원을 요하거나 드물게 사망에 이르는 경우도 있었다. 대부분의 약물 오용과 투약 오류는 기존에 붙인 패취를 제거하지 않고 새로운 패취를 적용하거나 한번에 여러 장의 패취를 사용하는 것과 관계가 있었다. 환자 및 보호자는 이 약의 중요한 투여 방법에 대한 교육을 반드시 받아야 한다. (용법용량 중 "2. 투여 방법"항 참조).

2) 위장관계 장애

권장 용량을 초과하는 용량 투여는 구역, 구토, 설사, 식욕부진/식욕 감퇴, 체중 감소 등의 유의한 위장관계 이상반응과 관련된다. 구역, 구토, 설사와 같은 위장관계 장애가 투여 개시 그리고/또는 용량 증량 시 나타날 수 있다. 이들은 용량 감소에 반응할 수 있다. 이외에 다른 경우는 이 약의 사용을 중지한다. 지속된 구토와 설사로 인한 탈수의 증상과 징후를 나타내는 환자에서 신속하게 발견되어 치료할 경우, 수액 정맥투여 및 용량 감소 또는 투여 중단으로 조절할 수 있다. 탈수는 심각한 결과를 초래할 수 있다.

이 약은 항상 이 약 패취 5에서 투여를 시작하고 유지 용량인 이 약 패취 10으로 증량하여야 한다. 투여가 3일 이상 중단되었다면 중증의 구토와 잠재적으로 중대한 후유증의 가능성을 줄이기 위해 가장 낮은 용량으로 투여를 재개하여야 한다.

간병인은 권장 용량을 초과하는 DS-TD1 패취 사용 시 식욕부진과 체중 감소의 가능성이 증가되고, 구역 및 구토의 발생률이 증가함을 알아야 한다. 간병인

은 이러한 이상반응이 나타나는지 모니터링하고, 발생할 시 담당의사에게 알리도록 해야 한다. 투여가 3일 이상 중단된 경우엔 담당의사와 상의하기 전까지 다음 용량을 투여해선 안 됨을 간병인에게 주지하는 것이 중요하다.

① 구역 및 구토: 비교 임상시험에서, DS-TD1 캡슐 6mg 1일 2회 투여군의 23%에서 구역이 나타난 반면, 이 약 패취 10 투여군 및 위약 투여군에서는 각각 7% 및 5%에서 나타났다. 구토는 DS-TD1 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군 17%, 이 약 패취 10 투여군 6%, 위약 투여군 3%에서 나타났다. 위약과 같이 이 약 패취 10 투여군에서 구토로 투약을 중단한 바는 없었고(0%), DS-TD1 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군에서는 2%가 중단하였다. 중증의 구토 발생률은 위약과 이 약 패취 10 투여군 모두 0%, DS-TD1 캡슐 6mg 1일 2회 투여군 1% 이었다. 이 약 패취 20 투여 군의 21%에서 구역, 19%에서 구토가 나타났고, 2%가 구토로 인해 투약을 중단하였으며, 중증의 구토는 1%에서만 발생하였다.

② 체중 감소: 비교 임상시험에서 체중이 7% 이상 감소의 발생률이 이 약 패취 10 투여 군의 8%, DS-TD1 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군의 11%, 위약 투여 군의 6%으로 나타났다. 이 약 패취 20 투여 군의 12%가 체중이 7% 이상 감소되었다. 체중감소가 약과 연관된 식욕부진, 구역, 구토, 설사와 어느 정도 관련이 되어있는지는 명확하지 않다.

③ 설사: 비교 임상시험에서 이 약 패취 10 투여 군의 6%가 설사를 보였고, DS-TD1 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군에서는 5%, 이 약 패취 20 투여 군에서는 10%, 위약 투여 군에서는 3%에서 나타났다.

④ 식욕부진/식욕감퇴: 비교 임상시험에서 이 약 패취 10 투여 군의 3%가 식욕부진 또는 식욕감소를 보였으며, DS-TD1 캡슐 6mg 1일 2회 투여 군 9%, 이 약 패취 20 투여 군 9%, 위약 투여 군 2%에서 나타났다.

⑤ 소화성 궤양/위장관 출혈: 콜린에스테라제 저해제는 콜린 활성을 증가시키므로 이로 인한 위산분비 증가가 예상될 수 있다. 따라서 활성 또는 잠재 위장관 출혈의 증상이 나타나는지 면밀히 살펴보아야 하고, 특히 궤양의 병력이 있거나 NSAIDs를 복용중인 환자들과 같이 궤양 발생의 위험이 증가된 환자들은 특별히 살펴보아야 한다. 임상시험 결과에서는 위약에 비해 소화성 위궤양이나 위장관 출혈의 유의한 발생률 증가를 보이지 않았다.

3) 마취: 이 약은 콜린에스테라제 저해제로 마취 중에 석시닐콜린형 근이완제의 효과를 증감시키는 것으로 보인다. 따라서 이 약은 마취제 투여 전 적당한 간격 동안 중단해야 한다. 이 약은 다른 콜린 양 또는 항 콜린 약물과 병용시 특별한 주의가 필요하다.

4) 심혈관: 콜린 활성을 증가시키는 약물은 심박동수(예. 서맥)에 대한 미주신경 긴장효과를 나타낼 수 있다. 이 작용 가능성은 동기능부전증후군(sick sinus syndrome) 또는 기타심실위전도이상(supraventricular cardiac conduction conditions) 환자에서 특히 중요할 수 있다. 여러 임상시험에서 이 약은 심혈관 이상반응, 심박수 또는 혈압 변화, ECG 이상의 발생율 증가와 관련이 없었다.

5) 비뇨생식기: 이 약의 임상시험들에서 밝혀진 바는 없으나 콜린 활성을 증가시키는 약물은 요로폐쇄를 일으킬 수 있다.

6) 신경계

① 발작: 콜린 활성을 증가시키는 약물은 발작을 유발할 수 있는 어느 정도의 가능성이 있다고 여겨진다. 그러나 발작의 활성은 알츠하이머병의 소견일 수도 있다.

② 추체외로 증상: 다른 콜린성 약물과 같이, DS-TD1은 추체외로증상을 악화시키거나 유도할 수 있다. DS-TD1 캡슐을 투여 받은 파킨슨병치매 환자들에서 떨림의 악화(운동완만, 운동이상증, 보행 비정상을 포함), 떨림의 발생률 및 중증도 증가가 관찰되었으며 이로 인하여 이 약의 투여를 중단한 경우도 있었다(떨림으로 인한 투여 중단율: DS-TD1군 1.7%, 위약군 0%). 동 유해사례에 대한 임상적 모니터링이 권장된다.

7) 폐: 콜린 활성을 증가시키는 다른 약물과 같이 이 약은 천식 또는 폐쇄성 폐질환이 있는 환자들에게 주의하여 사용되어야 한다.

8) 운전 및 기계조작 능력: 치매는 운전이나 기계 조작 능력을 점차적으로 저하시킬 수 있다. 또한 DS-TD1의 투여는 이러한 기능에 부정적인 영향을 미치는 이상반응을 일으킬 수 있다. 그러므로 DS-TD1으로 치료중인 치매 환자의 운전이나 기계 조작 능력은 담당의사에 의해 정기적으로 평가되어야 한다.

9) 중증의 알츠하이머병 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매, 다른 형태의 치매, 기타 다른 형태의 기억력 장애(연령과 관련된 인지력 감퇴)에 대한 이 약의 사용에 대해서는 연구되지 않았다.

10) 투여부위 피부 반응: DS-TD1 패취제 투여로 투여부위 피부반응이 발생할 수 있는데 대체로 경도 또는 중등도이다.

피부반응 자체만으로 감작되었다고 할 수는 없으나 DS-TD1 패취제의 사용으로 알레르기성 접촉성 피부염을 유발할 수 있다. 투여 부위 반응이 패취 크기보다 더 넓게 분포하고, 더 심각한 국소반응의 증거(예. 홍반, 부종, 구진, 수포의 증가)가 있고, 패취 제거 후 48시간 안에 유의성 있게 증상이 호전되지 않으면 알레르기성 접촉성피부염을 의심해 보아야 한다. 이런 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약 패취 투여 시 알레르기성 접촉성피부염으로 의심될만한 투여부위반응이 나타났음에도 불구하고 DS-TD1을 필요로 하는 환자는 알레르기 반응검사를 실시하여 음성반응을 확인한 후 세밀한 의학적 감독하에 DS-TD1 경구제로 전환해야 한다. 일부환자의 경우 DS-TD1 패취제 투여로 인해 DS-TD1 성분에 감작되어 제형과 상관없이 모든 DS-TD1 함유제제를 투여할 수 없는 경우가 있을 수 있다.

시판 후 보고에서 투여경로(경구, 경피)와 관계없이 DS-TD1 투여 후 파종성 피부 과민반응이 드물게 보고되었다. 이런 경우에는 투여를 중단하여야 한다.

따라서 이 약을 복용하는 환자 및 그 보호자에게 이러한 사실을 주지시켜야 한다.

11) 이 약은 위험 소인을 가진 환자에서 torsades de pointes 발생 위험이 되는 서맥을 유발할 수 있다. torsades de pointes 발생 위험이 큰 환자(예: 비대상성 심부전증, 최근 발생한 심근경색증, 서맥, 저칼륨혈증과 저마그네슘혈증의 소인, QT 연장 및 torsades de pointes 발생을 유발하는 것으로 알려진 약물과 병용 투여하는 환자)를 치료할 때는 주의하도록 한다. (3. 이상반응 및 5. 상호작용 참조)

(5) 상호작용

1) DS-TD1 패취에서 연구된 특정 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

2) DS-TD1은 주로 에스테라제에 의한 가수분해를 통해 대사된다. Cytochrome P450 동종효소에 의해서는 최소한의 대사가 이루어진다. 따라서, In vitro 시험에 근거하여, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 의 동종 효소계에 의해 대사되는 약물들과의 약동학적 상호작용은 발생하지 않을 것으로 예상되나, 이 약이 다른 약물의 부틸콜린 에스테라제 매개 대사를 저해할 수도 있다.

- 상호작용이 예상되므로 병용 투여를 권장하지 않음

・메토클로프라미드

추체외로계 증상이 증대될 가능성을 고려할 때, 메토클로프라미드와 이 약의 병용 투여는 권장하지 않는다.

・콜린성 시스템에 작용하는 약물

이 약의 약력학적 효과의 관점에서, 효과가 증대될 가능성이 있기 때문에 이 약은 다른 콜린유사제제와 동시에 투여해서는 안 된다. 이 약은 항콜린 작용약물(예: 옥시부티닌, 톨터로딘)의 활성을 방해할 수도 있다.

・숙사메토늄 근육 이완제

콜린에스테라제 저해제로서, 이 약은 마취 상태 동안 숙사메토늄 근육 이완제의 효과를 증대시킬 수 있다.

- 고려해야 할 상호 작용

・베타 차단제

이 약과 다양한 베타차단제(아테놀롤 포함)를 함께 사용할 때, (실신을 일으킬 수도 있는) 서맥을 유발할 수 있는 부가적인 효과가 보고되었다. 심장 선택적 베타 차단제는 가장 큰 위험과 관련될 것으로 예상되지만, 다른 베타 차단제를 사용한 환자에서도 역시 보고되었다.

・니코틴과의 상호작용

집단 약동학 분석을 통해, 하루 최대 12mg의 DS-TD1을 캡슐을 경구 투여한 알츠하이머형 치매 환자(흡연자: 75명, 비흡연자: 549명)에서 니코틴이 이 약의 경구 청소율을 23% 증가시키는 것으로 나타났다.

・일반적인 병용 투여 약물과의 상호작용

건강한 지원자들에 대한 연구에서 경구용 DS-TD1과 디곡신, 와파린, 디아제팜, 플루옥세틴 사이에서 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. DS-TD1은 와파린으로 유도된 프로트롬빈 시간 증가에 영향을 주지 않는다. DS-TD1과 디곡신 병용투여 후 심전도에 대한 부적절한 효과는 관찰되지 않았다. 이 약과 흔하게 병용 처방되는 약물들(예: 제산제, 진토제, 혈당강하제, 중추작용성 협압강하제, 칼슘채널 차단제, 수축 작용제(Inotroplc drug), 협심증 치료제, NSAIDs, 에스트로겐, 진통제, 벤조디아제핀 및 항히스타민제)과의 병용투여로 이 약의 약동학적 변화나 임상적 관련이 있는 상반응의 위험이 증가되지 않았다.

3) 치매 환자들의 연구에서, 경구용 DS-TD1과 리스페리돈의 병용 투여가 어떠한 임상적으로 연관된 이상반응을 일으키는 것이 관찰되지 않았다. 그러나 리스페리돈은 파킨슨병 치매 환자들에게 사용금기이다. DS-TD1과 항불안제(벤조디아제핀 제외), 정신병 치료제(리스페리돈 제외), 항경련제 또는 항우울약과의 병용 경험은 없다. DS-TD1과 레보도파(벤세라지드 또는 카비도파와 병용)를 병용하여 투여받는 파킨슨병 환자 치매 치료의 또 다른 연구에서 임상적으로 관련된 이상반응이 보고되지 않았다.

(6) 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성: 임신할 가능성이 있는 여성에 대한 이 약의 효과는 알려진 바가 없다.

2) 임부: 수태한 동물에서 DS-TD1 그리고/또는 대사체가 태반을 통과했으나, 사람에서는 알려지지 않았다. DS-TD1은 동물실험에서 기형발생이 없었으나, 임부에 대한 이 약의 안전성이 충분히 확립되어 있지 않으므로 이 약 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에 투여하도록 한다.

3) 수유부: DS-TD1을 랫드에 경구투여하였을 때 DS-TD1과 그 대사체의 농도가 혈장에 비해 모유에서 약 2배 더 높았다. DS-TD1이 사람 모유로 이행되는지의 여부가 밝혀지지 않았으므로 DS-TD1 투여 중에 수유를 하지 않는다.

4) 생식력: 암수 랫드에서 친세대 및 그 다음 세대의 생식력이나 번식 능력에 대한 이 약의 이상반응은 관찰되지 않았다. 사람에서의 생식능력에 대한 이 약의 효과는 알려진 바가 없다.

(7) 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 유효성 및 안전성에 대한 연구가 수행되지 않았으므로 투여가

권장되지 않는다.

(8) 고령자에 대한 투여

알츠하이머병 치매환자에 이 약 패취를 투여한 연구에서 DS-TD1의 노출에 대해 나이의 영향은 없었다.

(9) 과량투여시의 처치

1) 증상 및 징후

대부분의 우발적인 과량투여는 어떤 임상징후나 임상 증상에 영향을 끼치지 않았고 거의 대부분의 환자들이 이 약 투여를 계속했다. 이 약의 과량투여 시, 구역, 구토, 설사, 복통, 어지러움, 떨림, 두통, 기면, 서맥, 혼란 상태, 땀 분비 증가, 고혈압, 환각, 권태감이 나타났다. 콜린에스테라제 저해제가 과량투여 된 경우에는 중증 구역, 구토, 침분비, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡 저하, 허탈, 경련이 특징인 콜린성 위기를 초래할 수 있다. 근육 쇠약이 나타날 수 있으며, 호흡기 근육에 나타난다면 사망을 초래할 수도 있다. 심장활동에 대한 콜린에스테라제 저해제의 미주신경긴장효과로 인해 서맥 및/또는 실신이 나타날 수 있다. 남용 혹은 투약 실수로 인한 이 약 패취제의 과량투여가 시판 후 조사에서 보고되었고, 임상에서도 드물게 보고되었다. 이 약의 과량투여와 관련하여 치명적인 결과가 드물게 보고되었고, 이 약과의 관련성은 명확하지 않다. 과량투여의 증상과 그 결과는 환자마다 다양하게 나타나며, 과량투여 결과의 중증도는 과량투여한 양과 상관관계가 있을 것으로 예상하였으나 그렇지는 않았다.

2) 처치

패취 제거 후 DS-TD1의 혈장 반감기는 약 3.4시간이고 아세틸콜린에스테라제 억제 기간은 약 9시간이므로, 과량투여 후 무증상인 경우에도 패취를 즉시 제거하고 이후 24시간 동안 사용하지 않도록 한다. 과량투여 후 중증의 구역 및 구토를 동반한 경우에는 진토제 사용이 고려되어야 한다. 과량투여의 모든 경우와 마찬가지로 일반적인 보조방법을 활용해야 한다. 다른 이상반응 발현의 경우에는 필요에 따라 증상적 치료가 행해져야 한다. 과다한 과량투여일 경우에는 아트로핀이 사용될 수 있다. 초기용량은 아트로핀황산염 0.03mg/kg 을 정맥주사하고, 필요시에는 임상반응에 따라 증량하는 것이 권장된다. 해독제로 스코폴라민을 사용하는 것은 권장되지 않는다. 또한 이 약의 반감기는 짧기 때문에 과량 투여시 투석(혈장투석, 복막투석 또는 혈액여과)은 임상적으로 사용되지 않는다.

(10) 적용상의 주의

패취 부착력의 저하를 방지하기 위해 크림, 로션 또는 파우더를 적용한 피부에 패취를 부착해서는 안 된다.

(11) 기타

1) 발암성 및 유전자 변이

랫드와 마우스를 이용한 경구 발암성 시험에서, 최대 용량(랫드 1.1mg/kg/day, 마우스 1.6mg/kg/day)에서의 DS-TD1의 발암성은 나타나지 않았다.

마우스를 이용한 패취제 발암성 시험에서 DS-TD1 0.75mg/kg/day 용량까지의 투여는 발암성을 나타내지 않았다. 이 용량에서 평균 DS-TD1의 혈장 노출(AUC)은 임상시험에서 권장용량을 투여받은 알츠하이머병 치매 환자에서 관찰된 노출에 비해 0.3-0.4배였다.

2) 생식독성

DS-TD1 패취제로 수행된 수태 및 생식능력에 대한 시험은 수행되지 않았다. 1.1mg/kg/day 용량으로 랫드에 경구 투여된 DS-TD1은 수태 및 생식능력에 영향을 미치지 않았다.

1.3 적응증

1.3.1 작용기전

알츠하이머형 치매와 파킨슨병과 관련된 치매의 병리학적 변화는 콜린성 신경세포 경로와 관련되어 있으며, 기저 전뇌(basal forebrain)에서부터 대뇌피질(cerebral cortex)과 해마(hippocampus)에 걸친 기억, 주의, 학습 및 기타 인지과정이 매우 복합하게 얽혀있는 것으로 여겨진다. DS-TD1은 카바메이트계 콜린 분해효소 억제제로, 선택적으로 콜린 분해효소인 아세틸콜린에스테라제(Acetylcholinesterase: AChE)와 부틸콜린에스테라제(Butylcholinesterase; BuChE)를 느리게 억제하는 가역적 저해제이다. 일반적으로 알츠하이머형 치매 환자의 뇌에서는 아세틸콜린(ACh)의 합성과 대사가 감소되어 있음이 잘 알려져 있으며, 신경전달물질인 아세틸콜린은 AChE와 BuChE에 의해 가수분해되기 때문에 이 효소들을 저해하면 신경세포의 시냅스에서 ACh 축적 및 활성의 유지로 인지기능의 향상을 유도한다. DS-TD1은 AChE와 BuChE를 플라크(Plaque)와 신경세포매듭(Tangle)에서 동시에 저해함으로써 치매의 증상과 경과를 완화시킨다. 이때 DS-TD1은 AChE에 의해 바로 대사되므로 다른 약물과의 상호작용이 적은 장점을 지닌다.

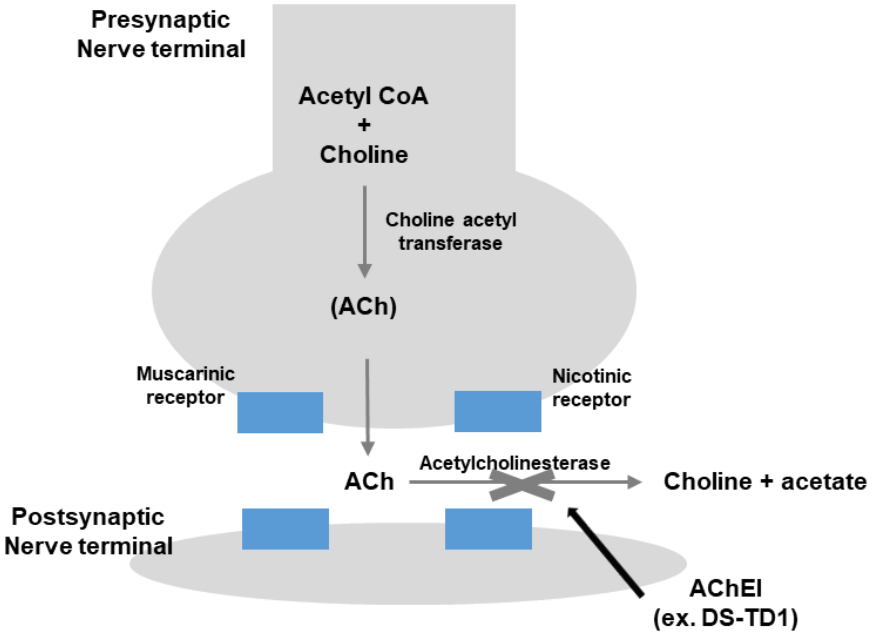


그림 1-1: 콜린 분해효소 억제제의 작용에 대한 도식

1.4 비임상시험 자료 요약

1.4.1 독성시험 자료

1) 단회투여 독성시험

DS-TD1의 경피투여를 통한 급성독성 시험은 시행되지 않았으며, 마우스, 랫트, 개에서의 단회투여 급성독성시험 결과에 대한 요약은 다음과 같다.

표 1-2: 비임상 단회투여 시 독성시험 결과

종류(species)/ 군 수(N of animal)	용량(mg/kg)/ 투여경로	관찰 기간	결과
CD-1 Mouse	0.63, 6.25, 31.25 / oral	단회	LD_{50}: 5.6 mg/kg for male, 13.8 mg/kg for female
	1.25, 3.13, 3.75 / I.V.	단회	LD_{50}: 2.8 mg/kg for male, 4.1 mg/kg for female
	0.63, 6.25, 31.25 / I.P.	단회	LD_{50}: 1.9 mg/kg for male, 1.9 mg/kg for female
CD Rat	0.63, 6.25, 31.25 / oral	단회	LD_{50}: 8.1 mg/kg for male, 13.8 mg/kg for female
	0.63, 6.25, 31.25 / I.P.	단회	LD_{50}: 4.4 mg/kg for male, 1.9 mg/kg for female
Beagle Dog	0.31, 1.25, 5.0 / oral	단회	LD_{50}: >1 and <5 mg/kg for male

2) 반복투여 독성시험

마우스, 랫트, 토끼, 미니피그에서 DS-TD1의 국소부위 경피투여에 대한 반복투여 독성시험을 실시한 결과를 요약하면 다음과 같다.

표 1-3: 비임상 반복투여 시 독성시험 결과

종류	투여기간	투여경로	개체수	투여용량	
마우스	2주	경피 (액상)	21	50 mcL of 0.25, 0.6, 0.75 mg/mL [approx. 0.4, 1.0, 1.2 (M); 0.5, 1.2, 1.5 (F) mg/kg]	1.0mg/ml/day 50 mcL 투여 시 떨림, 입모, 활동성저하 관찰됨, NOAEL~0.25 mg/ml/day
	24일	경피 (액상)	5	50 mcL of: 0 (untreated D 1-23) → 0.3 (D 24), 0 (vehicle D 1-23) → 0.4 (D 24), 0.1 (D 1-14) → 0.3 (D 15-24), 0.2 (D 1-23) → 0.4 (D 24) mg/mL	
	13주	경피 (액상)	10	50 mcL of: 0 (untr.), 0 (vehicle), 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 → 0.75† mg/mL [approx. 0, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6→1.2 mg/kg]	
랫트	1~2주	경피 (액상)	8 6	0, 0 (vehicle), 0.375, 1.125, 1.5, 3.0 mg/kg 15, 30, 50 mg/kg	50mg/kg 투여 시 타액분비, 떨림 등 부작용 관찰됨
	4주	경피 (액상)	10	0, 0 (vehicle), 5, 15, 50 mg/kg	
토끼	5일	경피 (패취)	1	0, 0.37, 0.73, 1.46, 2.92 mg/animal	경피투여 시 피부자극 외 부작용은 관찰되지 않았음
	4주	경피 (패취)	5	0, 0.77, 1.65 mg/animal	
	4주	경피 (패취)	4	0, 18 mg/animal	
미니피그	4주	경구	3	0, 0.6, 2.0, 6.0 mg/kg	경피투여 시 피부자극 외 부작용은 관찰되지 않았으나 고농도(6mg/kg, 경구투여, 4주) 투여 시 활동성저하, 타액분비, 떨림 등의 부작용 관찰됨
	1일	경피 (패취)	1	36, 72, 108, 144, 180, 216 mg/animal	
	2주	경피 (패취)	1	0, 36, 108, 216 mg/animal	
	4주	경피 (패취)	3	0, 36, 108, 216 mg/animal	
	4주	경피 (패취)	3	0, 18, 36, 72, 72 mg/animal	
	26주	경피 (패취)	4	0, 18, 36, 36 mg/animal	

3) 기형 및 생식 독성 시험

2.3 mg/kg/day까지의 용량 수준에서 임신한 랫트를 대상으로 한 경구 투여와 2.3 mg/kg/day까지의 용량 수준에서 임신한 토끼를 대상으로 한 경구 투여의 경우 DS-TD1에 대한 최기형성 가능성을 나타내지 않았다. 마찬가지로, 최대 1.1mg/kg/day의 용량 수준에서 랫트의 생식력 및 생식 능력에 대한 DS-TD1의 부작용에 대한 증거는 없었다.

4) 돌연변이 유발시험

DS-TD1은 Ames 테스트, DNA 복구 합성 유도 테스트, 생쥐의 생체 내 소핵 테스트, V79 CHO 세포의 HGPRT 테스트에서 돌연변이를 유발하지 않았다. V79 CHO 세포의 체외 염색체 이상 테스트는 간 대사 효소가 존재하고 인간 혈장에서 발견 될 가능성이있는 것보다 최소 10,000 배 더 큰 농도에서만 이상이 증가하는 것으로 나타났다.

5) 발암성 시험

랫트의 경우 최대 1.1 mg/kg/day, 마우스의 경우 1.6 mg/kg/day까지 경구 투여로 진행한 연구에서 발암성 증거가 발견되지 않았다. 이때 체 표면적에 대해 표준화된 용량 수준은 70kg의 사람에게 투여 된 DS-TD1 12mg에 해당된다.

마우스의 경우, 최소 98주 동안의 DS-TD1의 경피 투여 기간동안 최대 0.75 mg/kg/day의 용량에서 종양의 발생으로 인한 발암 가능성 또는 임의의 영향은 나타나지 않았으며, 이 용량은 36 mg DS-TD1 경피 투여 후 인체 노출의 약 1/10내지 1/3이었다.

6) 국소자극시험

DS-TD1 패취는 광독성이 없었다. 일부 피부 독성 연구에서 대조군을 포함한 실험 동물의 피부에 가벼운 자극이 DS-TD1 및 위약 패취에서 관찰되었다. 미니피그에 대한 연구에서는 동일한 피부 부위에 반복적으로 위약과 DS-TD1이 처리된 패취를 도포하면 피부 반응이 점점 심해져 안락사가 필요했으나, 도포 부위를 다른 부위로 변경하면 자극이 크게 감소했다. 이는 DS-TD1 패취가 환자에게 경미한 홍반을 유발할 가능성이 있음을 나타낸다. 농축된 액체 형태의 DS-TD1은 토끼 눈에 가벼운 가역 자극을 유발하였으므로 환자에게서 눈 자극이 발생할 가능성이 있다.

기니피그에 투여된 DS-TD1은 접촉 과민증을 유발할 가능성을 나타내지 않았다. 패취 제형으로 인한 자극은 다른 종에서 발견 된 것과 일치하며, 고용량(~60 mg/kg)으로 진행한 연구에서 고콜린성 효과로 인한 치료 관련 사망이 발생했다.

1.4.2 인지 장애 개선효과 확인

Butylcholinesterase 억제제(DS-TD1)가 베타-아밀로이드 펩타이드에 의해 인지 장애가 유도된 마우스에서 인지 장애 개선 효과가 있는지 확인한 시험결과를 다음 표에 나타내었다.

표 1-4: 인지 장애 개선 효과가 확인 시험

종류(species)/ 군 수(N of animal)	용량(mg/kg)/ 투여경로	관찰 기간	결과
마우스	0.03, 0.1, 0.3	3일	0~3일째에서 DS-TD1을 투여한 군(0.03, 0.1, 0.3 mg / kg)에서 투여 하지 않은 대조군 마우스와 비교 했을 때 인지 기능 장애가 개선됨. (P<0.001; DS-TD1 0.03, 0.1 mg/kg p<0.05; DS-TD1 0.3 mg/kg)

1.5 임상시험 자료 요약

1.5.1 약동학적 특성

1) 흡수

DS-TD1 패취의 초기 투여 이후, 0.5~1시간의 흡수 지연이 발생하며 혈중 농도는 서서히 증가하여 8시간에 최고농도에 도달하였으나 경우에 따라 10~16시간 이후에 나타날 수도 있다. 혈중 농도는 이후 서서히 감소하며, 정상상태에서의 혈중 농도범위는 혈중 최고농도의 약 60~80% 정도를 유지하였다. DS-TD1 패취 9.5 mg/24 hr 용량에서 약물의 노출정도는 경구용 캡슐 6mg를 1일 2회 복용(12 mg/일)한 경우와 유사하였으며, 피험자 간 개체변이(inter-subject variability)는 43~49%로 경구용 캡슐의 73~103%보다 훨씬 낮았다. 또한 혈중 최고농도와 최저 농도 간 차이도 경구용 캡슐에 비교하여 낮은 수치를 나타냈다. 24시간 경피 투여 시, 패취에 함유한 전체 약물량의 약 50% 정도가 방출되었다.

DS-TD1과 DS-TD1 대사체(NAP226-90)에 대한 혈중농도-시간 곡선하면적은 등 상박부, 가슴, 팔 상박부에 부착하였을 때 가장 높았으며, 복부와 허벅지에 경피투여하는 경우에는 약 20~30% 정도 낮은 수치를 나타내었다. 알츠하이머 환자를 대상으로 DS-TD1 패취를 매일 반복투여하는 동안 DS-TD1과 DS-TD1 대사체의 혈중 누적은 관찰되지 않았다. 또한 알츠하이머 환자와 파킨슨병 환자 간 약동학적 특성의 차이는 발견되지 않았다.

2) 분포

건강한 피험자들에게 임상적 상용량을 투여하였을 때 낮은 단백결합율(약 40%)을 나타내었으며, 쉽게 뇌혈관장벽(Blood-Brain Barrier)을 통과하여 1.4~2.6 시간 이후 뇌척수액에서 최고 농도에 도달하였다. 정상상태에서 겉보기 분포용적은 1.8~2.7 L/kg의 범위를 나타내었다.

3) 대사

DS-TD1은 콜린에스테라제에 의해 활발히 NAP226-90 (decarbamylated metabolite)로 가수분해된다. 생체외시험 결과, NAP226-90은 아세틸콜린에스테라제에 대한 저해효과가 10% 미만으로 현저히 감소되었다. 또한 생체외시험 및 동물시험 결과, 약물의 대사에 관여하는 대표적 효소인 사이토크롬(cytochrome) P450에 의한 대사는 거의 없었다. Metabolite-parent AUC 비율은 경피투여 시 약 0.7로 경구 투여한 경우 (약 3.5)보다 현저히 낮았고 대사체인 NAP226-90 또한 적게 생성되었으며, 이는 경피흡수로 인한 간초회통과 효과의 회피 때문으로 판단된다. 생체외시험 결과, 리브스티그민의 사람 피부에서의 대사경로는 발견되지 않았다.

4) 배설

DS-TD1은 대부분 대사체를 통해 신장으로 배설되며, 대사되지 않은 DS-TD1은 뇨에서 소량이 검출되었다. 방사성 탄소를 이용하여 DS-TD1의 배설을 추적한 결과, 신장에서의 24시간 이내에 90% 이상이 뇨로 배설되었으며 1% 미만이 변을 통해 배설되었다. 패취를 제거한 이후 DS-TD1의 혈중 소실반감기는 약 3시간이었으며, 신장에서의 청소율은 약 2.1~2.8 L/hr으로 나타났다.

5) 연령별 투여

알츠하이머 환자에서 연령에 따른 약물 노출에 대한 영향은 발견되지 않았다.

6) 성별 및 인종별 투여

DS-TD1의 경피투여 시 성별 및 인종에 따른 약동학적 특성 연구는 진행되지 않았다. 다만 DS-TD1의 경구 투여에 따른 약동학적 특성 연구에서 성별이나(남성 277명, 여성 348명) 혹은 인종(백인 575명, 흑인 34명, 황인 4명, 기타 12명)에 따른 약물의 청소율에 대한 영향은 관찰되지 않았으며 경피 투여 시에도 유사한 결과가 나타났다.

7) 체중별 투여

알츠하이머 환자에서 정상상태의 약물의 노출과 피험자 체중 간의 유의미한 연관성이 발견되었다. 체중이 적을수록 약물의 노출이 높았으며, 65 kg 체중의 피험자와 비교하여 35 kg 피험자의 약물 노출이 약 2배 높았고 100 kg 체중을 가진 피험자에서는 약 절반 가량으로 감소되었다.

8) 신장애 환자에서의 투여

신장애 환자에 대해서는 연구되지 않았으나 임상시험에서 크레아티닌의 청소율과 DS-TD1 및 DS-TD1 대사체의 정상상태 혈중 농도 간 상관성은 발견되지 않았다.

9) 간장애 환자에서의 투여

DS-TD1의 간장애 환자에 대한 경피투여에서의 영향은 연구되지 않았다. DS-TD1 3 mg 단회 경구투여의 경우에는 간장애 환자(n=10)에서 DS-TD1의 청소율이 건강한 피험자(n=10)보다 60% 정도 낮았다. 6 mg의 DS-TD1을 1일 2회 반복 투여한 경우, 경증(n=7) 및 중등증(n=3)의 간장애 환자에서 DS-TD1의 청소율은 건강한 피험자(n=10)에 비해 65% 정도 감소하였다.

10) 흡연자에서의 투여

DS-TD1을 12 mg/day까지 경구 투여한 경우, 약동학적 특성 연구에서 흡연자(n=75)의 DS-TD1 청소율은 비흡연자(n=549)에 비해 약 23% 정도 증가하였다.

11) 상호작용

DS-TD1의 경피투여에 따른 약물 상호작용은 연구되지 않았다. DS-TD1의 경구투여에 따른 약물 상호작용 연구 결과 사이토크롬 P450에 의한 대사는 거의 없었으며, 생체외시험에서 CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP2B6에 의해 대사되는 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다. 또한 건강한 피험자에 경구 투여 시 디곡신, 와파린, 디아제팜, 플루옥세틴과의 상호작용은 발견되지 않았다. CYP450에 의한 대사를 증가시키거나 억제하는 약물과의 병용투여에 대한 위험은 없을 것으로 판단된다. 625명의 환자를 대상으로 한 약동학 특성 분석 결과, 흔히 처방되는 약물들인 안타시드(n=77), 혈약강하제(n=72), 베타 차단제(n=42), 칼슘채널차단제(n=75), 당뇨병치료제(n=21), 비스테로이드 소염제(n=79), 에스트로겐(n=70), 살리실산염 진통제(n=177), 항협심증제(n=35), 항히스타민제(n=15)에 의한 DS-TD1의 약동학적 특성의 영향은 관찰되지 않았다.

1.5.2 임상시험 자료

1) 임상시험 설계

시험 설계	용량/투여경로	기간	나이	성별
Multicenter, randomized, double-blind, placebo- and active (DS-TD1 capsule)-controlled, parallel-group study.	DS-TD1 패취 10 (경피투여)	24주	73.6 (50-90세)	남성: 33.4% 여성: 66.6%
	DS-TD1 패취 20 (경피투여)			
	DS-TD1 캡슐 6 mg BID (경구투여)			
	위약			

2) 효능 측정

DS-TD1 패취의 효능은 이중지표 평가 전략을 사용하여 평가되었다. 인지 능력을 향상시키는 DS-TD1 패취의 능력은 알츠하이머병 환자의 종단적 코호트에서 광범위하게 검증된 다중 항목 도구인 ADAS-Cog(cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale)로 평가되었다. ADAS-Cog는 기억, 방향, 주의력, 추론, 언어 및 실행의 요소를 포함하여 인지 수행의 선택된 측면을 조사한다. 전반적인 임상 효과를 나타내는 DS-TD1 패취의 효능은 간병인의 의견을 반영하여 의사가 환자에 대한 포괄적인 평가를 하는 ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change)를 사용하여 평가되었다. ADCS-CGIC는 환자의 인지, 기능 및 행동 성능의 변화에 대한 임상의의 관찰에 초점을 맞춘 CIBIC-Plus보다 표준화 된 형태이다. ADAS-Cog (성능 기반인지 측정) 및 ADCS-CGIC (간병인 입력을 포

함하는 의사가 환자에 대한 종합적인 종합 평가)는 공동 1 차 효능 측정 지표였다.

일상 생활 활동을 개선하는 DS-TD1 패취의 효능은 ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living) 척도를 사용하여 평가되었다. ADCS-ADL은 개인 위생, 수유, 옷 입기, 쇼핑과 같은 가사일, 주변 환경에 적응하는 능력 유지, 재정 관련 활동 참여 등 일상 생활 활동에 대한 간병인 등급 평가이다.

3) 연구 결과

DS-TD1 패취 10, DS-TD1 패취 20, DS-TD1 캡슐 그룹의 환자들의 ADAS-Cog 평가 결과, 치료군은 은 위약 치료 환자들에 비해 통계적으로 인지에 있어 유의미한 개선을 나타냈다. 또한, DS-TD1 패취 10과 DS-TD1 캡슐 그룹의 ADCS-CGIC를 평가한 결과, 24주차에 위약과 비교했을 때 임상 전반적인 변화(인지, 행동 및 기능)에서 통계적으로 유의미한 개선을 나타냈다.

2 차 효능지표인 ADCS-ADL 평가 결과, DS-TD1 패취 10, DS-TD1 패취 20 및 DS-TD1 캡슐로 치료받은 환자는 위약을 투여받은 환자에 비해 24 주차에 일상 생활 활동이 현저하게 덜 악화되는 것으로 나타났다.

1.5.3 대조약의 국내 허가사항

식품의약품안전처의 의약품통합정보시스템에 등재된 대조약의 국내 허가사항을 조사한 결과는 아래 표와 같다.

표 1-5: 식품의약품안전처의 의약품통합정보시스템에 등재된 국내 허가사항

제품명	업체명	허가일	주성분	전문의약품	완제/원료 구분	허가/ 신고	제조/ 수입
XXX 패취 10	OOO	2007.11.20	DS-TD1	O	완제의약품	허가	수입

1.6 원료의약품의 특성

1.6.1 원료의약품의 명칭 및 구조

1) 일반 명칭: DS-TD1

2) 화학명:

3) Chemical Abstracts Service (CAS) 등록번호: OOOOOO-OO-O

4) 구조식:

5) 분자식: $C_{xx}H_{xx}N_xO_x$

6) 분자량: OOO.OO g/mol

1.6.2 원료의약품의 일반적 특성

DS-TD1은 투명한 무색 또는 노란색 또는 약한 갈색의 점성이 있는 액체이며, 물에 조금 녹고 무수 에탄올과 헵탄에 썩 잘 녹는다. 원료의약품의 여러 용매에 대한 용해도는 다음의 표와 같다.

표 1-6: 용매에 따른 용해도

용매	용해성
물	조금 녹는다
메탄올(Methanol)	썩 잘 녹는다
에틸아세트산(Ethyl Acetate)	썩 잘 녹는다
에탄올(Ethanol)	썩 잘 녹는다
디에틸에테르(Diethyl Ether)	썩 잘 녹는다

1.6.3 원료의약품의 약제학적 특성

1) 해리상수 (pK_a)

DS-TD1의 pKa 값은 8.89이며, pH에 따른 이온화 양상은 다음과 같다.

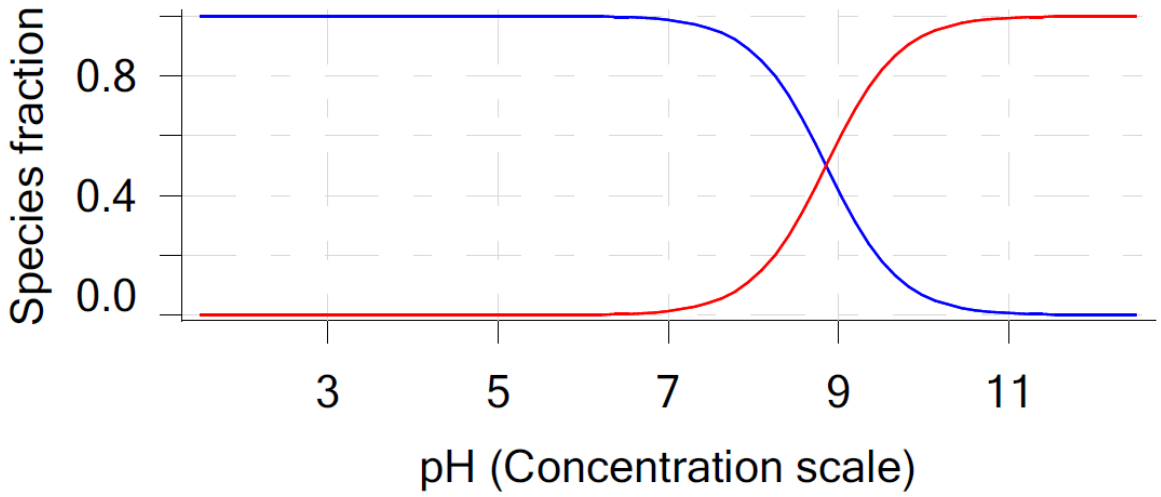


그림 1-2: DS-TD1의 pH에 따른 이온화 양상

2) 분배계수 (log P)

DS-TD1의 logP 값은 2.3이며 pH에 따른 logD 값은 다음과 같다.

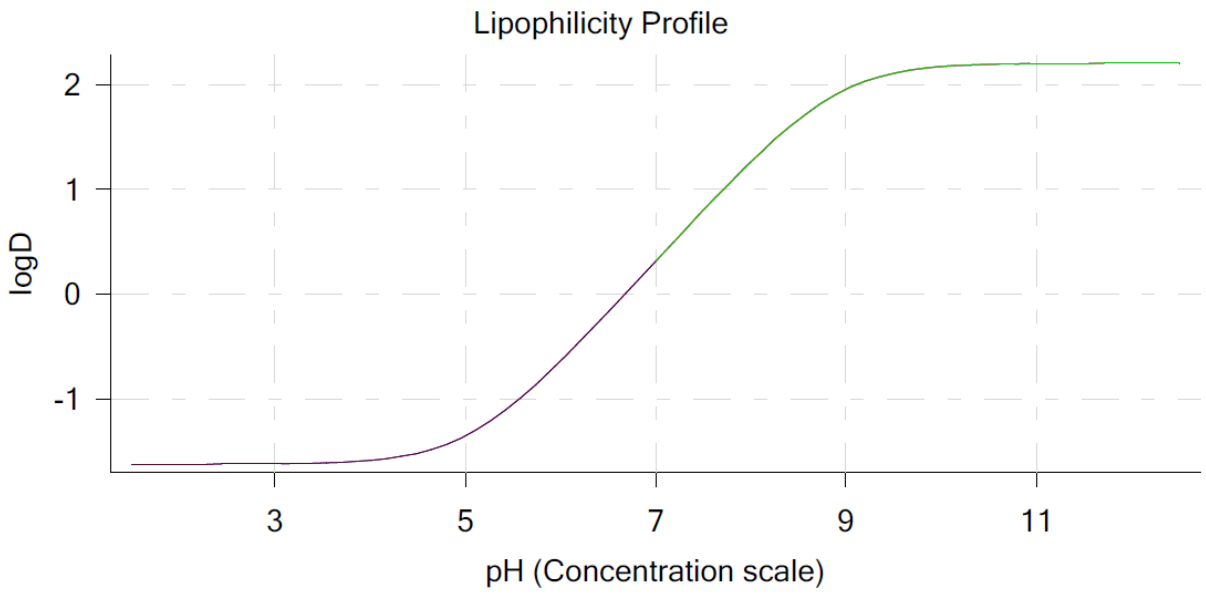


그림 1-3: pH에 따른 logD 그래프

3) 생물약제학적 분류체계(biopharmaceutical classification class, BCS class)에 따른 분류

미국 FDA에서는 BCS class를 정할 때 높은 용출률의 기준을 “pH 1에서 7.5 사이의 250 mL 또는 그 이하의 용출액에서 가장 높은 용량의 약물이 녹을 때’로 정의하고 있다. 또한 $5x10^{-6}$ cm/s 이상의 Caco-2 cell 투과도를 나타내는 약물들을 높은 투과도로 분류하고 있다. 이에 따르면 DS-TD1은 BCS Class I으로 분류된다.

4) 안정성

문헌에 따르면 DS-TD1 은 열과 산화 조건에서 불안정한 것으로 알려져 있다.

1.7 대조약의 품질특성

1.7.1 대조약의 조성 및 분량

대조약에 대한 특허(EP OOOOOOO-OO) 자료에서 DS-TD1 경피흡수 제제의 약학적 조성 및 제조방법에 대해서 간단하게 기술하고 있다. 상기 특허에서 제시하고 있는 실시예의 조성 및 분량을 바탕으로 추정한 대조약의 조성을 다음의 표에 요약하였으며 이를 참고자료로 활용하였다. 이에 따르면 대조약은 약물이 점착제층에 분산되어 있는 매트릭스(matrix) 유형의 경피흡수제로, 지지체층과 점착제에 DS-TD1이 분산되어 있는 약물층 매트릭스층, 실리콘 감압성 점착제로 구성된 점착층 및 박리지층이 적층된 구조로 이루어져 있다.

표 1-7: 대조약의 조성

경피흡수제		
분류	성분명	대조약 (mg/1매)
주성분	DS-TD1	18.0
점착제	부틸메타크릴산-메틸메타크릴레이트 중합체	29.94
점착제	아크릴공중합체	12.0
항산화제	α-토코페롤	0.09
연화제	디메티콘	0.3
점착제	실리콘 감압성 접착제	29.67
지지체	폴리에틸렌 테레프탈레이트 필름	10.0 cm^2
박리지	폴리에스테르 필름	10.0 cm^2

1.7.2 대조약의 물리화학적 특성

대조약의 물리화학적 특성을 확인하여 이를 제네릭 의약품의 개발 방향을 설정하고 목표품질제품프로필을 설정하기 위한 참고자료로 활용하였다. 시중에 유통 중

인 대조약을 사용하여 성상, 함량, 용출 등과 같은 대조약의 특성을 측정하였으며, 측정 결과를 다음의 표에 정리하였다.

표 1-8: 대조약의 특성 평가 결과

시험항목	기준	대조약
성상	이중 점착층에 원형 베이지색 보호필름과 직사각형의 박리지가 부착된 10 cm^2 크기의 패취제	이중 점착층에 원형 베이지색 보호필름과 직사각형의 박리지가 부착된 10 cm^2 크기의 패취제
함량	표시량의 90~110%	101.5%
제제균일성	판정치 15% 이하	2.54
점착력	12 mm 폭당 42.0 g 이상	352 g/12 mm

1) 대조약의 용출 및 피부투과율 특성

대조약의 기준용출 시험방법을 확인하기 위해 FDA dissolution methods database에 제시되어 있는 'DS-TD1 transdermal film'의 용출시험방법을 참고하였으며, 그 내용을 다음 표에 요약하였다.

표 1-9: FDA dissolution methods database에 제시되어 있는 대조약의 용출시험방법

제형	DS-TD1 경피흡수필름
용출장치	USP Apparatus VI (rotating cylinder)
교반속도	50 rpm
용출액 조성	0.9% 염화나트륨 액 (32 ℃)
용출액 부피	500 ml
검체채취시간(시간)	1, 2, 4, 7, 9, 12시간

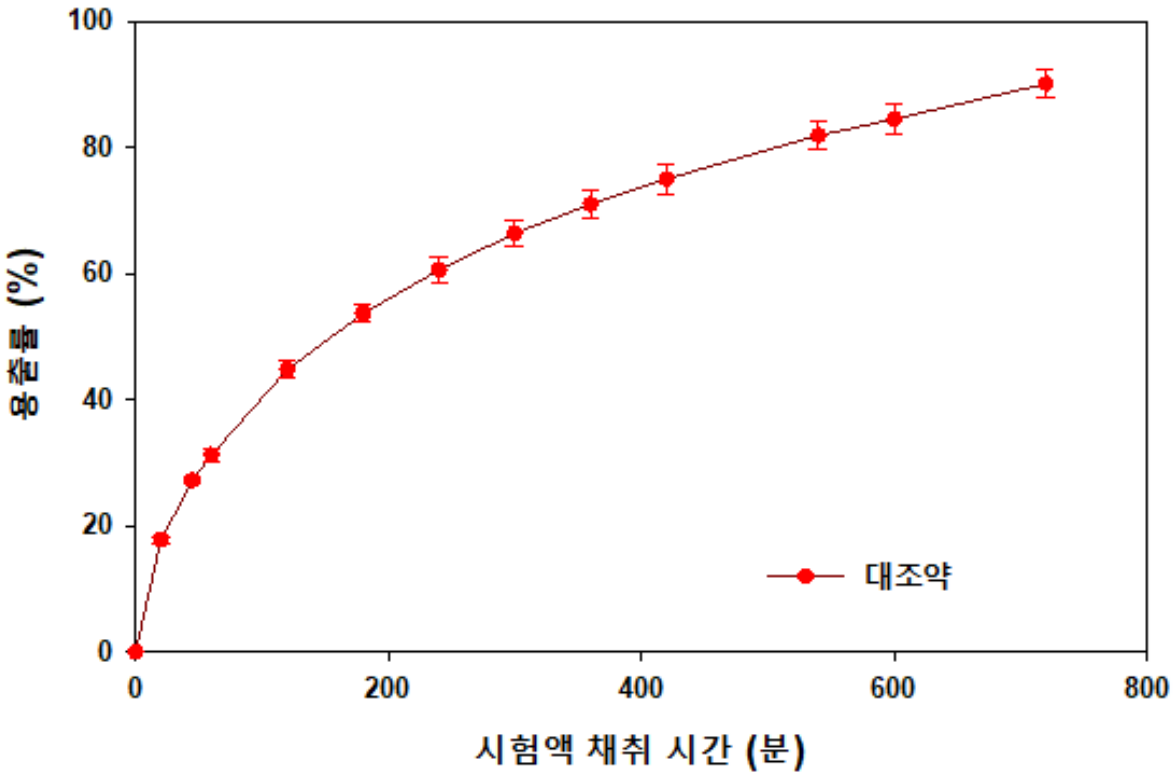


표 1-10: 대조약의 기준용출 평가 결과

평균 용출율(%) (평균 ± 표준편차)											
20 분	45 분	60 분	120 분	180 분	240 분	300 분	360 분	420 분	540 분	600 분	720 분
17.8 ±0.5	27.2 ±0.5	31.2 ±0.9	44.8 ±1.3	53.7 ±1.4	60.6 ±1.9	66.4 ±2.1	71 ±2.1	75 ±2.4	81.9 ±2.2	84.5 ±2.3	90.1 ±2.3

대조약의 용출 특성을 확인하기 위해 대조약의 용출시험방법을 참고하여 용출 시험을 수행하였다. 설정된 실험 방법으로 용출 시험을 진행한 결과는 위 그림 및 표와 같다. 일반적으로 경피흡수제의 경우에는 피부막을 통해 약물이 흡수되는 과정에서 피부투과속도가 율속단계(rate-limiting step)로 작용하는 경우가 대부분이므로 경구제와는 다르게 용출특성으로부터 생체외시험(in vitro)-생체내시험(in vivo) 간 상관관계를 확립하기가 어렵다. 따라서 경피흡수제형의 특성을 고려하여 피부를 통한 약물의 흡수과정을 포함하는 생체 내 약물의 거동을 예측하기 위해서는 피부흡수시험이 필요하며, 이를 고려하여 대조약의 추가적인 품질특성으로 프란츠셀(Frantz cell)과 인체표피를 이용한 생체외 피부투과율을 측정하였다. 이때 경구용 제제와는 달리 경피흡수제에서 생체외시험-생체내시험 간 상관관계를 확립한 사례는 없지만, 문헌에 보고된 바에 따르면 DS-TD1을 함유하는 패취의 약동학적 특성과 생체외 피부투과율 시험 간의 강한 상관관계가 존재함이

보고된 바 있다.

프란츠셀을 이용한 피부투과율 측정을 위한 시험조건은 식품의약품안전처에서 발간한 '생체외 피부흡수시험 가이드라인'과 EMA의 'Draft guideline on quality and equivalence of topical products' 가이드라인, 세계보건기구(World Health Organization, WHO), 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)에서 발간한 피부투과율 시험 가이드라인을 참고하여 설정하였다. 이때 대한민국 약전에 따르면 싱크(sink) 조건을 유지하기 위해서는 약물을 완전히 용해시키는데 필요한 시험액 양에 대하여 최소 3배 이상을 쓰도록 규정하고 있다. 이에 따르면 피부투과율 시험액으로 사용한 pH 7.4 인산완충액에서의 DS-TD1의 용해도는 약 18.69 mg/ml 로 피부투과율 시험 조건에서 싱크조건을 유지할 수 있음을 확인하였다.

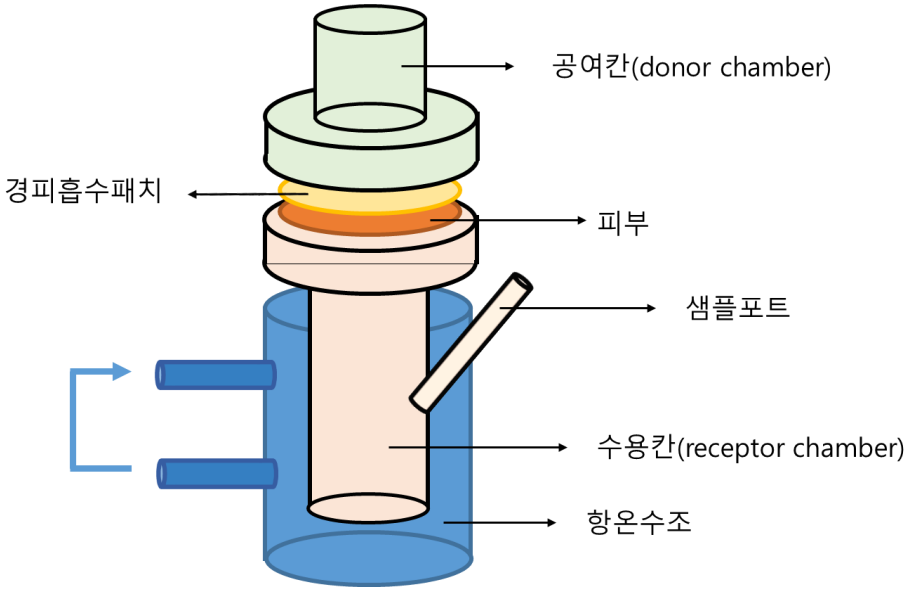


그림 1-4: 피부투과율 시험을 위한 프란츠셀(Frantz cell) 장치 모식도

표 1-11: 피부투과율 시험조건

제형	DS-TD1 경피흡수필름
장치	프란츠셀 (Franz diffusion cell)
시험액	pH 7.4 인산완충액 (phosphate-buffered saline)
피부	인체표피(Epidemis, Human cadaver skine)
교반속도	600 rpm
시험액 온도	32±0.5 ℃
시험액의 양	12.5 ml
검액 채취량/보충량	0.25 ml
검액 채취 시간	2, 4, 6, 8, 10, 24 시간

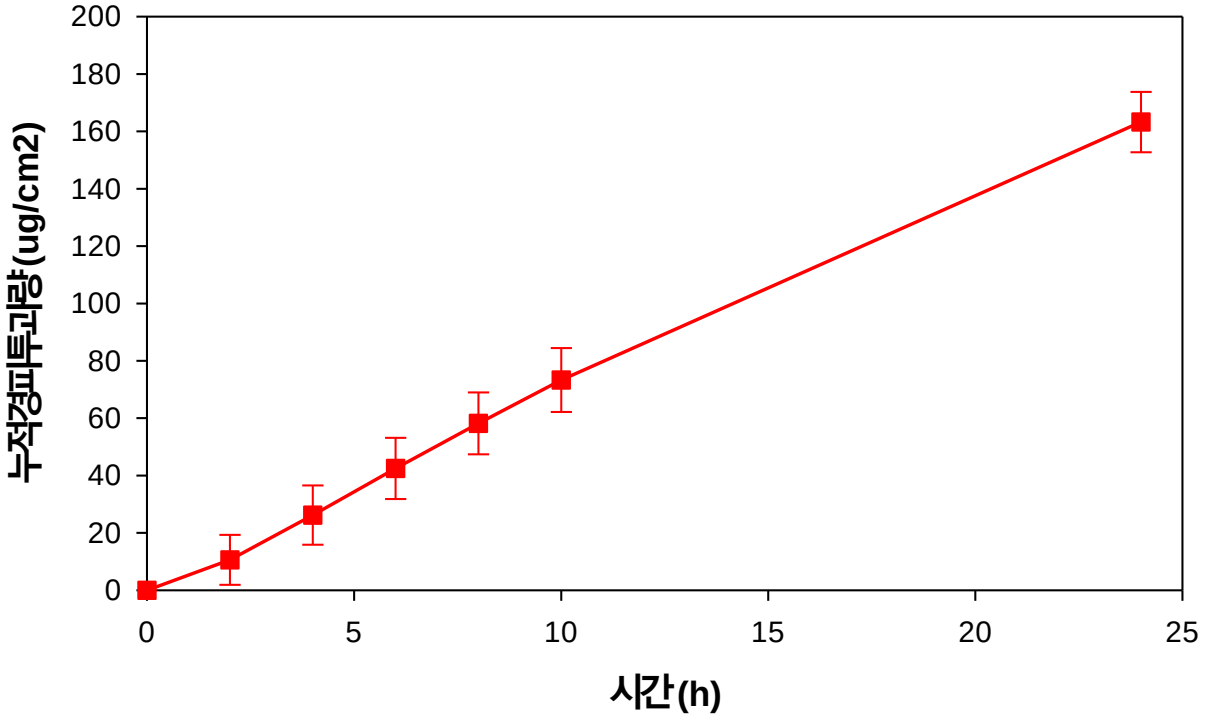


그림 1-5: 대조약의 시간별 누적경피투과량 시험 결과

대조약의 피부투과율 특성을 확인하기 위해 시험조건에 따라 투과율 시험을 진행한 결과는 위 그림과 같다. 시험결과, 누적경피투과량은 24시간 동안 시간에 따라 지속적으로 증가하였으며 이를 통해 일반적으로 매트릭스 유형의 경피흡수제에 대해 알려진 바와 같이 약물의 피부투과속도가 약물의 흡수에 큰 영향을 미칠 수 있음을 유추할 수 있다. 이때 피부투과율 시험에서 인체표피를 사용하였으므

로 인종 간, 개체 간, 또는 개체 내에서의 차이로 인한 피부투과율의 편차와 재현성을 확인하고자 같은 롯트의 대조약을 대상으로 반복시험을 실시한 결과는 아래와 같다. 서로 다른 인체표피를 사용하여 피부투과율을 시험한 결과, 아래 그림에서 나타낸 바와 같이 사용한 인체표피의 유래, 두께, 조성 등의 차이로 인해 시험결과의 편차가 발생함을 확인할 수 있었다.

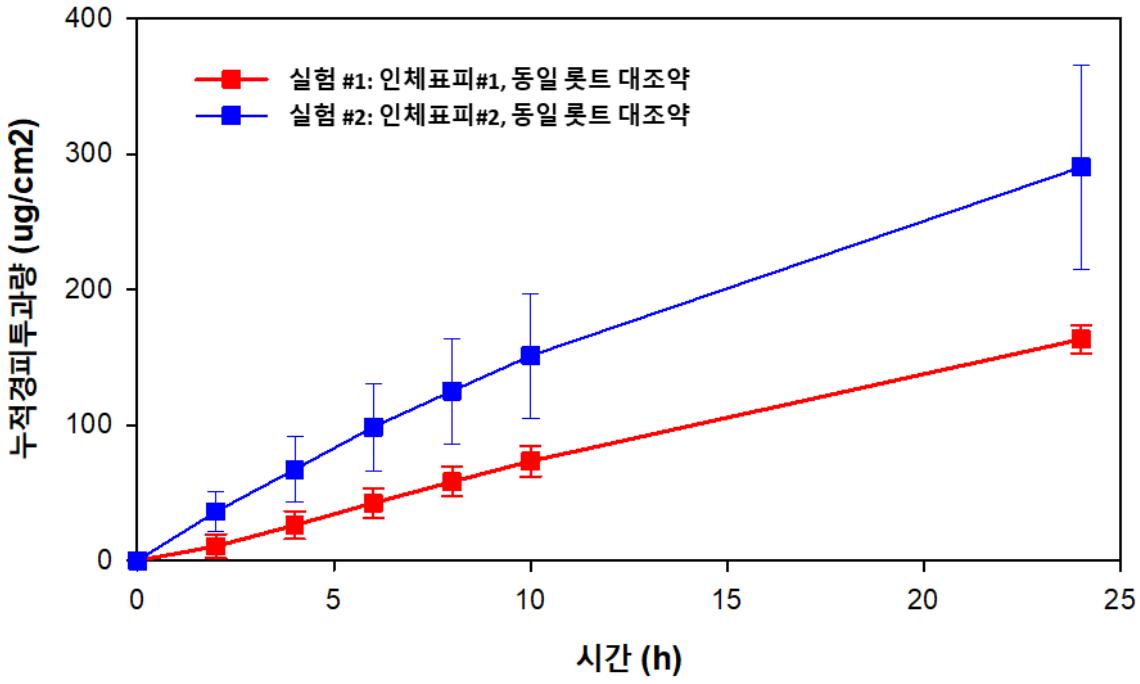


그림 1-6: 대조약의 인체표피에 따른 피부투과시험 양상 비교

따라서 이후 DS-TD1 제네릭의약품을 개발하는 과정에서 대조약과의 동등성을 확보하기 위한 생체외시험으로 피부투과율 시험을 실시하고자 하였으며, 피부투과시험의 편차를 고려하기 위해 대조약과 K 경피흡수제의 피부투과율을 동시에 시험하여 시험결과의 절대값 대신 시험약과 대조약의 비율(T/R ratio)을 사용하고자 하였다. 이때 경피흡수제에 대해 생체외시험을 통해 의약품동등성을 판단하기 위해 적용 가능한 규정은 존재하지 않으나, 피부에 국소적으로 작용하는 의약품의 경우에는 USP에서 피부투과속도의 T/R ratio를 대상으로 비모수검정을 실시하여 동등성을 판정하도록 규정하고 있다. 또한 EMA의 'Draft guideline on quality and equivalence of topical products'에 따르면 피부국소제제의 최대피부투과속도와 누적피부투과량에 대한 T/R ratio의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내일 경우 동등한 것으로 판단하도록 규정하고 있다. 따라서 이를 참고하여 K 경피흡수제의 제제조성과 제조공정 연구 과정에서 대조약과의 동등성을 확보하기 위한 생체외시험으로서 최대피부투과속도와 누적피부투과량의 대조약과의 T/R

ratio를 활용하고자 하였으며, 이때 동등성 판단기준은 불확실성을 고려하여 기존의 0.8~1.25보다 더 좁은 범위인 0.9~1.15 이내로 설정하였다.

1.8 대조약과 관련된 특허

대조약의 연구 및 개발 정보를 파악하고 추후 제품화를 진행할 때 지적재산권 부분의 법적 분쟁을 회피하기 위해서 FDA의 Orange Book 및 식품의약품안전처의 의약품통합정보시스템 등의 자료를 바탕으로 대조약과 관련된 특허를 검토하였다. 국내 물질 및 조성물 특허의 경우에는 2012년과 2019년에 존속 말료되었으므로 제네릭 의약품을 개발함에 따른 특허 분쟁은 없을 것으로 판단하였다.

1.8.1 FDA Orange Book 에 등재된 특허 목록

해당없음.

1.8.2 의약품통합정보시스템에 등재된 국내 특허

구분	출원번호 등록번호	발명의 명칭	출원인	존속만료일
조성	X0X000X00XXX X00XXX0XX0000		OOO	2019.01.08 (소멸/기각)
내용	유리 염기 또는 산 부가염 형태의 XXX 및 항산화제를 포함하는 제약 조성물.			

구분	출원번호 등록번호	발명의 명칭	출원인	존속만료일
물질, 제법	X0XXXX000XXXX X00XXXXXX0000		OOO	2012.12.23 (소멸)
내용	노인성 치매 치료용 약학적 조성물로 XXX 또는 염 화합물류가 기재되어 있음 <대표청구항> 대응되는 라세메이트로부터 XXX를 분리하고, 생성된 식(I)의 화합물을 유리염기 또는 산부가염의 형태로 회수하는 단계를 포함하는, 유리염기 또는 산부가염 형태의 식(I)의 XXX의 제조 방법.			

1.9 원료의약품 및 완전의약품의 공정서 수재 여부

1.9.1 원료의약품의 공정서 수재 여부

원료의약품인 DS-TD1 은 EP 및 USP 에 등재되어 있으므로 기준과 그 시험방법이 제시되어 있다. DS-TD1 의 EP 및 USP monograph 를 비교한 결과를 아래 표에 제시하였다. EP monograph 에서는 성상에 대한 부분을 명시하고 있기 때문에 이를 이용하여 원료의약품의 품질관리를 실시하고자 하였다.

표 1-12: DS-TD1 의 USP 및 SP 의 기준 비교

시험항목	기준	
	EP monograph	USP monograph
성상	점도가 있는 투명한 무색 또는 노란색 또는 약한 갈색의 액체	-
확인	A. 비선광도 -44.0에서 -38.0 범위 이내 B. 표준품과 동일한 적외부스펙트럼을 가진다. C. 이성질체 순도 0.3% 이하	A. 표준품과 동일한 적외부스펙트럼을 가진다. B. 검액은 표준액과 같은 유지시간에서 주 피크를 나타낸다.
함량	98.0~102.0%	98.0~102.0%
유연물질	유연물질 A: 0.3% 이하 유연물질 B: 0.15% 이하 기타 개개 유연물질: 0.10% 이하 총 유연물질: 0.5% 이하	페놀유연물질 0.3% 이하 (EP 유연물질 A) Nor유연물질 0.1% 이하 (EP 유연물질 B) 기타 개개 유연물질 0.10% 이하 총 유연물질 0.5% 이하
이성질체	이성질체 순도 0.3% 이하 (확인시험에 포함)	이성질체 순도 0.3% 이하
강연잔분 (황산회분)	0.1% 이하	0.1% 이하
수분	0.5% 이하	0.5% 이하

또한 참고 자료로 DS-TD1 의 EP 및 USP monograph 를 다음과 같이 제시하였다.

1) DS-TD1 의 EP monograph

2) DS-TD1 의 USP monograph

2 목표품질제품프로필의 설정

목표품질제품프로필(quality target product profile, QTPP)은 의약품의 안전성과 유효성을 감안하여 원하는 품질을 보증하기 위해 달성해야 할 의약품의 예측적 품질 특성을 요약하여 나타낸 것을 의미한다. 목표품질제품프로필을 설정하기 위해서는 임상적 용도, 투여 경로, 제형, 용법·용량, 제형 설계, 용기·포장, 부작용, 약동학적 특성, 식이 영향, 완제의약품의 품질특성 등을 고려해야 한다.

제네릭 의약품은 대조약과 동등한 효능·효과를 가지는 제품을 만드는 것을 1차적인 목표로 한다. 따라서 제네릭의약품의 목표품질제품프로필을 설정하기 위해서는 대조약의 제품프로필을 우선적으로 확인하고, 필요하다면 목표품질제품프로필 요소에 대한 추가 설정이 필요하다. 제네릭의약품인 K 경피흡수제를 개발함에 있어 대조약과 동등한 효능과 효과를 가지기 위해 필요한 완제의약품의 목표품질제품프로필을 설정하였으며, 이의 타당성 및 해당 요소와 관련된 완제의약품의 품질특성을 다음의 표에 설명하였다.

표 2-1: 목표품질제품프로필 및 관련 품질특성

목표품질제품프로필 요소	목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
효능, 효과	알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료	대조약과 의약품 동등성을 확보해야 한다.	함량, 용출
제형	패취제	대조약과 동일한 제형으로 설계하여 개발함으로써 의약품 동등성을 확보해야 한다.	성상
투여 경로	경피전달	대조약과 의약품 동등성을 확보해야 한다.	용출, 점착력
용법, 용량	1일 1회 투여, 9.5mg/24hr	대조약과 의약품 동등성을 확보해야 한다.	함량, 용출
용기 포장	직접용기 포장 재질: 파우치	유효기간 동안 안정하게 보관할 수 있어야 하며 운반 중에도 손상되지 않아야 한다.	성상, 유연물질, 함량, 용출
약동학적 특성	대조약과의 생물학적 동등성 확보를 위해 혈중농도-시간 곡석하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max}), 최고혈중농도도달시간(T_{max}) 설정하여 동등한 약효 발현 달성	대조약에 대한 생물학적 동등성을 확보해야 한다.	용출
보관 안정성	실온에서 최소 24개월 이상의 유효기간 확보	보관조건에 따른 안정성은 약물의 약효의 발현 및 안전성에 영향을 미치므로 대조약과 동일한	품질특성

목표품질제품프로필 요소		목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
			보관조건인 실온에서 ICH 가이드라인에 따라 시험하여 최소 24개월 이상의 유효기간과 안정성을 확보하고자 한다.	
사용 안전성		피부자극이 없어야 하며 사용기간 동안 점착력이 유지되어야 한다. 사용 후 잔류하는 약물의 양은 최소화되어야 한다.	피부자극의 정도와 점착력 및 잔류약물의 양은 대조약과 비교하여 동등 또는 동등 이상의 수준을 확보하고자 한다.	점착력
완제의약품 핵심품질특성	성상	반투명의 모서리가 둥근 사각형의 10 ㎠ 크기에 밀착필름이 부착된 패취제	대조약과의 의약품동등성 확보가 가능하도록 대조약의 성상을 참고하여 동일한 면적의 패취제로 설정하였다.	성상
	확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 피크 유지시간이 동일	대조약과의 의약품동등성을 확보할 수 있어야 하며, 주성분의 유무는 안정성 및 유효성에 영향을 줄 수 있는 중요한 품질특성이므로 이를 관리하고자 한다.	확인
	함량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	함량은 완제의약품의 유효성과 안전성에 직접적인 영향을 미치며 대조약과의 의약품 동등성을 확보하여야 하므로 중요한 품질특성으로 관리하고자 한다.	함량
	제제균일성	판정값 15.0% 이하	제제균일성은 완제의약품의 일관되고 재현성 있는 안전성 및 유효성을 보장하고 적합한 품질을 확보하기 위해 관리되어야 하므로 약전 기준에 따라 설정하였다.	제제균일성
	용출	추후 설정	용출은 생물학적 동등성, 안전성 및 유효성에 영향을 줄 수 있으며 적합한 품질을 확보하기 위해 관리되어야 한다. 하지만 경피흡수 제형의 특성상 용출보다는 경피투과속도가 대조약과의 의약품 동등성 확보에 보다 직접적인 영향을 미치므로 용출은 완제의약품의 품질관리를 위한 수단으로써 활용코자 하며, 용출규격설정 가이드라인을 바탕으로 그 기준을 추후 설정하고자 한다.	용출

목표품질제품프로필 요소		목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
	유연물질	페놀유연물질 0.40% 이하 유연물질 A: 0.30 % 이하 유연물질 B: 0.30 % 이하 총 유연물질: 1.00% 이하	유연물질은 완제의약품의 유효성 및 안정성에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 원료의약품에 대한 EP monograph의 유연물질 기준 및 ICH 가이드라인에 따른 안정성 시험 결과를 참고하여 설정하고자 한다.	유연물질
	잔류용매	의약품 잔류용매 기준 가이드라인 허용한도 이내로 관리	잔류용매는 대조약과의 의약품 동등성을 확보함에 있어서 영향을 주지 않지만 완제의약품의 안정성 및 안전성을 확보하기 위해서는 기준 및 시험방법을 반드시 충족해야 한다.	잔류용매
	점착력	평균점착력 12mm 폭당 42.0g이상	경피흡수제로서 제형의 특성을 고려하여 완제의약품으로서의 적합한 품질을 확보하고 대조약과의 의약품 동등성을 확보하기 위해 설정하였다.	경피흡수제 일반특성
	결정화	결정화형성이 없어야 함.		
	Cold flow	Cold flow로 인한 형태 변형이 없어야 함.		
	피부투과율	대조약과 비교하여 동등한 수준 (T/R Ratio 0.9 ~ 1.15 이내)		
	피부자극지수	대조약과 비교하여 동등 이하		
	미생물한도	대장균은 검출되지 않아야 함. 총호기성미생물수 (TAMC)<10^3 총진균수(TYMC)<10^2 (EP monograph 기준)	완제의약품의 안전성 확보를 위해 의약품 내에서 증식능력이 있는 생균(세균 및 진균)과 특정 미생물(대장균)에 대해서 관리되어야 한다.	미생물한도

3 완제의약품의 핵심품질특성 설정

핵심품질특성(Critical quality attributes, CQAs)은 목표로 하는 제품의 품질을 보증하기 위하여 적절한 한도, 범위 또는 분포 내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특성을 의미한다. 앞서 설정한 목표품질제품프로필과 직접적으로 관련되어 있는 성상, 확인, 용출, 함량, 제제균일성, 유연물질, 잔류용매, 경피흡수제 일반특성 및 미생물한도 시험 항목에 대한 핵심품질특성으로의 설정 여부를 결정하고 그 타당성 및 설정근거를 다음의 표에 제시하였다. 또한 타품질특성으로의 대체가능 여부와 출력변수로의 설정여부에 대해서도 제시하였다. 이때 '출력변수'는 완제의약품의 품질특성이 조성물의 분량이나 제조 공정 변수의 변동에 따른 변화가 없을 것이라 판단되면 출력변수로 설정하지 않았다.

표 3-1: 완제의약품의 핵심품질특성 설정 및 근거

완제의약품의 품질특성	목표	핵심품질특성 여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부	출력 변수
성상	반투명의 모서리가 둥근 사각형의 10 ㎠ 크기에 밀착필름이 부착된 패취제	예	성상은 완제의약품의 안정성과 밀접한 관계를 가지고 있으며, 이후 안전성 및 유효성에 크게 영향을 미칠 수 있으므로 품질관리 측면에서 중요한 핵심품질특성이다. 하지만 정량적인 수치화가 어렵기 때문에 출력변수로 고려하지 않았으며 최종 완제의약품의 육안관찰을 통해 확인하였다.	대체불가능	아니오
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 피크 유지시간이 동일	예	확인시험은 완제의약품 중 주성분의 여부를 판정하는 기준이 되기 때문에 품질관리 측면에서 중요한 핵심품질특성이다. 하지만 주성분의 입고시 이에 대한 정확한 확인 및 제조 과정에서 주성분의 투입이 정확히 이루어지면 추후 문제의 소지가 없으며, 또한 함량 시험을 통하여 주성분을 확인할 수 있다. 하지만 목표가 주성분의 여부만을 확인하는 것이기 때문에 출력변수로 고려하지 않았다.	대체가능 (함량시험)	아니오

완제의약품의 품질특성	목표	핵심품질특성 여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부	출력 변수
함량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	예	주성분의 함량은 제품의 안전성 및 유효성에 직접적으로 영향을 미치므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
제제균일성	판정값 15.0% 이하	예	제제균일성은 완제의약품의 일관되고 재현성있는 안정성 및 유효성을 확보하기 위해서 중요하며 또한 제조공정의 적합성과 완제의약품의 품질관리 측면에서 중요하기 때문에 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
용출	추후 설정	예	용출은 생물학적 동등성, 안전성 및 유효성에 영향을 줄 수 있으며 완제의약품의 적합한 품질을 확보하기 위해 품질관리 측면에서 관리되어야 하므로 핵심품질특성으로 설정하였다. 하지만 일반적인 경피흡수제의 제형 특성과 약물의 물리화학적 특성을 고려할 때 생물학적동등성 확보에 있어 용출보다 피부투과율이 더 중요한 영향을 미친다고 판단되므로 개발단계인 연구 전 과정에서 이를 고려하지는 않았다.	대체불가능	아니오
유연물질	페놀유연물질: 0.40% 이하, 유연물질 A: 0.30 % 이하 유연물질 B: 0.30 % 이하, 총 유연물질: 1.00% 이하	예	유연물질은 안전성과 관련이 매우 높으며, 제조공정 및 보관과정에서 완제의약품의 분해를 확인하는 지표로 사용할 수 있으므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
잔류용매	에틸아세테이트 5,000 ppm 이하	예	잔류용매는 완제의약품의 안전성에 영향을 미칠 수 있으며, 경피흡수제의 제조과정에서 일반적으로 유기용매가 사용되므로 잔류수준이 한도 이하로 관리되어야 한다.	대체불가능	예

완제의약품의 품질특성	목표	핵심품질특성 여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부	출력 변수
점착력	평균점착력 12mm 폭당 42.0g이상	예	경피흡수제로서 만족해야 하는 중요한 품질특성으로 제품의 안전성 및 유효성에 직접적으로 영향을 미치므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
결정화	결정화형성이 없어야 함.	예		대체불가능	아니오
Cold flow	Cold flow로 인한 형태 변형이 없어야 함.	예		대체불가능	아니오
피부투과율	대조약과 비교하여 동등한 수준 (0.9<T/R ratio<1.15)	예		대체불가능	예
피부자극지수	대조약과 비교하여 동등 이하	예		대체불가능	아니오
미생물한도	대장균은 검출되지 않아야 함. 총호기성미생물수 (TAMC)<10^3 총진균수 (TYMC)<10^2 (EP monograph 기준)	예	미생물이 한도 이상으로 존재하면 완제의약품의 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있으므로 핵심품질특성으로 설정하였다. 하지만 일반적인 경피흡수제의 시험항목이 아니므로 개발 연구 전 과정에서 이를 출력변수로 고려하지 않았다.	대체불가능	아니오

4 원료의약품의 특성 평가 및 위험성 평가

4.1 원료의약품의 특성 평가

원료의약품의 물리화학적 특성은 완제의약품의 핵심품질특성에 직접적 또는 간접적으로 영향을 미칠 수 있다. 따라서 원료의약품에 대한 특성 평가, 선정 및 관리는 설계기반 품질고도화의 적용과 목표품질제품프로필 충족을 위해서 중요한 요소 중 하나이다. 이에 사용하고자 하는 원료의약품의 물리화학적 특성 및 잔류용매, 공정불순물, 화학적 안정성을 평가하고 그 결과를 제시하였다.

4.1.1 물리화학적 특성

1)성상

원료의약품은 투명한 무색, 노란색 또는 약간 갈색을 가지는 점성이 있는 액체이다.

2)용해도

원료의약품의 다양한 용매에 대한 용해도는 아래 표와 같다.

표 4-1: 원료의약품의 용해도

용매	용해성
물	조금 녹는다
메탄올(Methanol)	썩 잘 녹는다
에틸아세트산(Ethyl Acetate)	썩 잘 녹는다
에탄올(Ethanol)	썩 잘 녹는다
디에틸에테르(Diethyl Ether)	썩 잘 녹는다

3) pH

원료의약품은 물에 잘 녹지 않지만 일정량의 DS-TD1을 0.4%(w/w) 농도로 50% 메탄올이 첨가된 용액에 용해시켜 제조한 용액의 pH는 10.07을 보인다.

4)안정성

문헌에 따르면 DS-TD1은 열과 산화 조건에서 불안정한 것으로 알려져 있다.

5) 흡습성

기존에 보고된 문헌에 의하면 DS-TD1 타르타르산염의 경우, 수분흡착분석기(dynamic vapor sorption)를 이용하여 수분의 흡탈착 등온선(isotherm)을 측정한 결과 RH 70% 이상의 조건일 경우 강한 흡습성을 보이는 것으로 알려져 있다. USP, EP 등의 약전에 규정된 바에 따르면 DS-TD1 유리염기는 약한 흡습성을 지니고 있으며, 수분흡착분석기를 이용하여 수분의 흡탈착 등온선을 측정한 결과는 아래 그림과 같고, RH 80%의 조건에서 약 2.9%의 수분을 함유하였다.

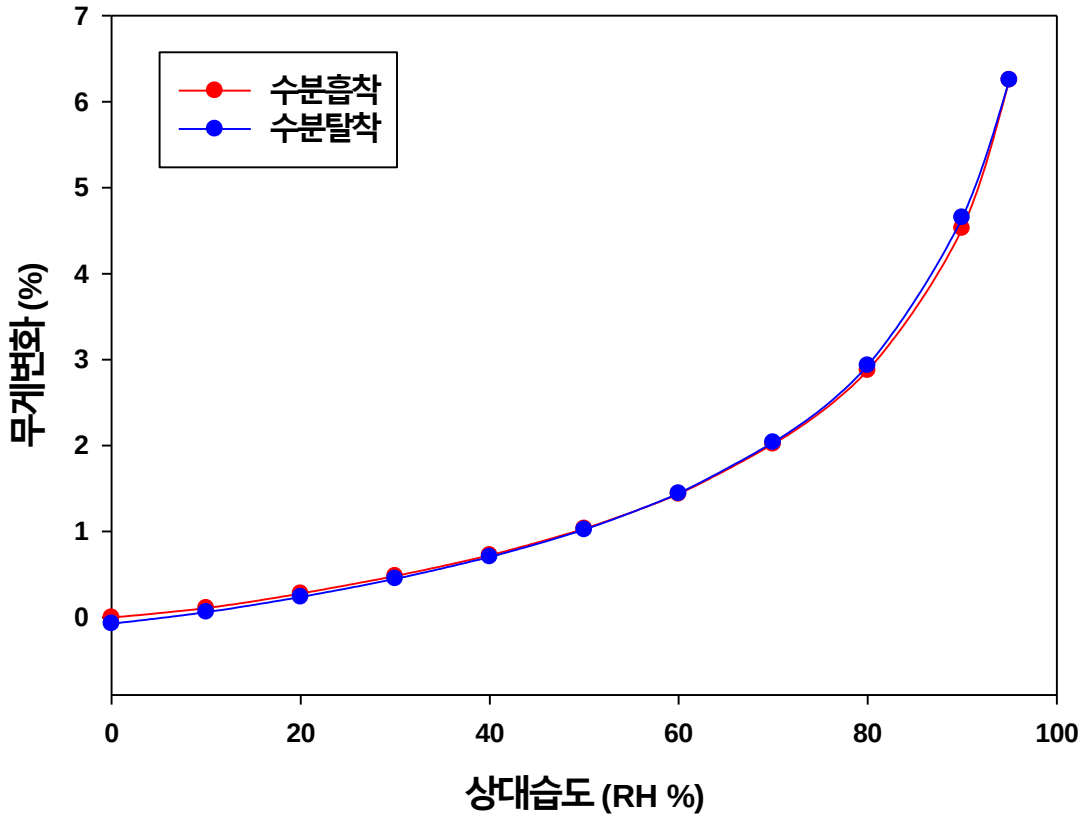


그림 4-1: 원료의약품의 수분 흡탈착 등온선 측정 결과

6) 끓는점

DS-TD1은 상온에서 액상으로 존재하며, 끓는점은 약 316±34 °C이다.

7) 광학이성

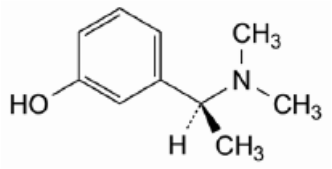
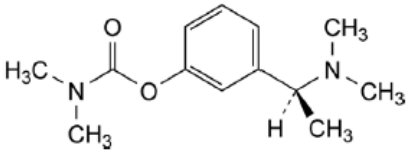
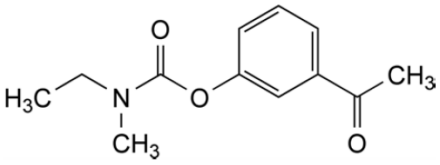
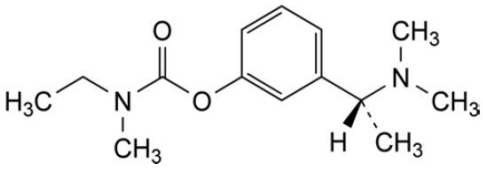
대칭탄소를 지니고 있어 광학이성을 가진다.

4.1.2 순도

1) 공정불순물

원료의약품의 합성공정 중 반응의 부산물로 유연물질이 생성되며 이때 생성되는 주요 유연물질의 구조 및 기원을 아래 표에 요약하여 나타내었다.

표 4-2: 원료의약품의 합성공정과 관련된 불순물

유연물질	구조	기원
유연물질 A 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenol(dimetol)		공정 중 기원 -EP 수재 유연물질 -허용한도: 0.3%
유연물질 B 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl dimethyl-carbamate		공정 중 기원 -EP 수재 유연물질 -허용한도: 0.15%
유연물질 C 3-acetylphenyl ethyl(methyl)carbamate		공정 중 기원 -EP 수재 유연물질 -허용한도: 0.10 %
유연물질 D 3-[(1R)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ethyl(methyl)-carbamate		공정 중 기원 -EP 수재 유연물질 -허용한도: 0.3 %

2) 잔류용매

원료의약품의 합성공정 중에 사용되거나 발생하는 용매를 다음의 표에 요약하여 나타내었다.

표 4-3: 원료의약품의 합성공정에 사용되거나 발생하는 유기용매의 종류

용매	잔류용매 기준	기원
메탄올	3,000 ppm 이하	공정에 사용됨
아세톤	5,000 ppm 이하	공정에 사용됨
에틸아세트산	5,000 ppm 이하	공정에 사용됨
아세토니트릴	410 ppm 이하	공정에 사용됨
테트라하이드로퓨란	720 ppm 이하	공정에 사용됨

3) 안정성 시험

장기보존시험(2-8 ℃) 및 가속시험(25±2 ℃, 60% RH) 조건에서 안정성 시험을 실시하여 해당 조건에서 약물의 물리화학적 특성이 설정기준에 적합하며, 분해가 진행되지 않고 안정함을 확인하였다. 또한 보관기간 동안에 유연물질의 양이 유의적으로 증가하지 않았으며, 새로운 유연물질의 생성이 관찰되지 않았다.

표 4-4: 원료의약품 장기보존시험 결과

시험항목	기준	초기	3개월	6개월	9개월	12개월	18개월	24개월	36개월
성상	점성이 있는 무색 또는 노란색 또는 약한 갈색의 액체	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합
용해도	물에는 조금 녹고, 무수에탄올과 헵탄에 썩 잘 녹는다.	적합	–	–	–	–	–	–	적합
확인	표준품과 동일한 파수에서 흡수를 나타낸다.	적합	–	–	–	–	–	–	적합
이성질체 순도	0.3% 이하	0.06%	0.08%	0.04%	0.07%	0.04%	0.09%	0.05%	0.06%
유연물질	1) 유연물질 A: 0.3% 이하 2) 유연물질 B: 0.15% 이하 3) 기타 개개 유연물질: 0.10% 이하 4) 총 유연물질: 0.5% 이하	1) 0.162% 2) 0.110% 3) ND 4) 0.376%	1) 0.173% 2) 0.104% 3) ND 4) 0.373%	1) 0.163% 2)0.098% 3)ND 4) 0.341%	1) 0.163% 2) 0.098% 3) ND 4) 0.358%	1) 0.12% 2) 0.104% 3) ND 4) 0.36%	1) 0.14% 2) 0.107% 3) ND 4) 0.39%	1) 0.11% 2) 0.090% 3) ND 4) 0.34%	1) 0.15% 2) 0.075% 3) ND 4) 0.38%
수분	0.5% 이하	0.09%	0.12%	0.14%	0.19%	0.19%	0.20%	0.14%	0.13%
황산회분	0.1% 이하	0.05%	–	–	–	–	–	–	0.04%
함량	98%~102%	101.1%	99.5%	99.2%	99.7%	99.0%	99.47%	99.77%	100.07%
잔류용매	1) 메탄올 3000 ppm 이하 2) 아세톤 5000 ppm 이하 3) 에틸아세테이트 5000 ppm 이하 4) 아세트니트릴 410 ppm 이하 5) 테트라하이드로퓨란 720 ppm 이하	1) 39 ppm 2) 42 ppm 3) 30 ppm 4) 25 ppm 5) ND	–	–	–	–	–	–	1) ND 2) ND 3) 35 ppm 4) 8 ppm 5) 18 ppm

표 4-5: 원료의약품 가속시험 결과

시험항목	기준	초기	3개월	6개월
성상	점성이 있는 무색 또는 노란색 또는 약한 갈색의 액체	적합	적합	적합
용해도	물에는 조금 녹고, 무수에탄올과 헵탄에 썩 잘 녹는다.	-	-	-
확인	표준품과 동일한 파수에서 흡수를 나타낸다.	적합	-	적합
이성질체 순도	0.3% 이하	0.036 %	0.077%	0.088%
유연물질	1) 유연물질 A: 0.3% 이하 2) 유연물질 B: 0.15% 이하 3) 기타 개개 유연물질: 0.10% 이하 4) 총 유연물질: 0.5% 이하	1) 0.108 % 2) 0.124 % 3) ND 4) 0.274 %	1) 0.118 % 2) 0.122 % 3) ND 4) 0.273	1) 0.100 % 2) 0.124 % 3) ND 4) 0.273 %
수분	0.5% 이하	0.19 %	0.23	0.28 %
황산회분	0.1% 이하	-	-	-
함량	98%~102%	99.2 %	-	99.5 %
잔류용매	1) 메탄올 3000 ppm 이하 2) 아세톤 5000 ppm 이하 3) 에틸아세테이트 5000 ppm 이하 4) 아세트니트릴 410 ppm 이하 5) 테트라하이드로퓨란 720 ppm 이하	1) ND 2) 497 ppm 3) 3907 ppm 4) ND 5) ND	-	-

4.2 원료의약품의 기준 및 시험방법

1) 원료의약품의 기준 및 시험 방법 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 않고 사전에 설계한 목표품질제품프포필을 달성하기 위해서는 원료의약품의 기준 및 시험방법을 설정하고 이를 관리할 필요가 있다. 이에 원료의약품의 성상, 확인시험, 함량, 유연물질, 수분, 황산회분 시험항목에 대해 EP monograph에 근거하여 기준 및 시험방법을 설정하였으며, 잔류용매는 원료의약품의 제조 공정에 사용된 유기용매들을 대상으로 별도 규격으로 설정하여 관리하고자 하였다. 이를 바탕으로 설정한 원료의약품의 기준 및 시험방법과 설정 근거는 다음의 표와 같다.

표 4-6: 원료의약품의 기준 및 시험방법

평가항목		기준	시험 및 분석방법	설정근거
성상		점성이 있는 무색 또는 노란색 또는 약한 갈색의 액체	육안관찰을 통해 확인한다.	Ph. Eur.
확인	비선광도	−44.0 ˚ ~−38.0 ˚	이 약 0.300g 을 가지고 에틸아세트산에 녹인 후 같은 용매로 50.0ml 이 되도록 희석한다. 이 용액을 가지고 유럽약전의 비선광도 시험법에 따라 시험한다.	Ph. Eur. 2.2.7
	적외선 흡광 광도법	표준품과 동일한 파수에서 흡수를 나타낸다.	표준품: DS-TD1 타르타르산염 0.100g 을 30ml 의 완충용액에 넣고 녹인 후, 30ml 의 1-1-dimethylethyl methyl ether 를 가해 2 분간 교반한다. 층이 분리되면 상부의 유기층을 anhydrous sodium sulfate 로 필터한 후 여과액을 감압조건과 60°C 이하의 온도에서 증발시켜 남은 잔여물을 표준품으로 사용한다. 시험법: 적외부스펙트럼 측정법에 따라 측정할 때 표준물질과 같은 파수에서 같은 흡수를 나타낸다.	Ph. Eur. 2.2.24

평가항목		기준	시험 및 분석방법	설정근거
	거울상 이성질체 순도(액체 크로마토 그래프법)	0.3% 이하 (유연물질 D)	**용액 A 조제** Disodium hydrogen phosphate dihydrate 와 sodium dihydrogen phosphate monohydrate 를 각각 1.78g/L 와 1.38g/L 가 되도록 조제한 후 인산으로 pH 6.0 이 되도록 조절한다. **검액 조제** 이 약 25.0mg 을 이동상에 녹인 후 총량이 100.0mL 이 되도록 희석한다. **표준액 A 조제** DS-TD1 유연물질 D 2.0mg 을 이동상에 녹여 200.0 mL 이 되도록 희석한다. **표준액 B 조제** DS-TD1 타르타르산염 1 mg 을 표준용액 A 에 녹여 10 mL 이 되도록 희석한다. [HPLC 분석조건] * 컬럼: silica gel AGP (4.0 X 100 mm, 5 μm) * 이동상: N,N-dimethyloctylamine 205 μL 를 아세토니트릴 20.0 mL 에 녹인 후 용액 A 로 1000 mL 이 되도록 희석한다. * 유속: 0.5mL/min * 검출기: 자외가시부흡광광도계 * 파장: 200 nm * 주입량: 20 μL	Ph. Eur.
유연물질		유연물질 A: 0.3% 이하, 유연물질 B: 0.15% 이하, 기타 개개 유연물질: 0.10% 이하, 총 유연물질: 0.5% 이하	**검액 조제** 이 약 62.5 mg을 이동상에 녹인 후 100.0 mL이 되도록 희석한다. **표준액 A 조제** 검액 1.0 mL을 이동상으로 100.0 mL이 되도록 희석한다. 이 액 1.0 mL을 이동상으로 10.0 mL이 되도록 희석한다. **표준액 B 조제** 시스템적합성 시험용 DS-TD1을 이동상에 녹여 1.0 mL이 되도록 희석한다.	Ph. Eur.

평가항목	기준	시험 및 분석방법	설정근거
		표준액 C 조제 DS-TD1 타르타르산염 50.0 mg을 이동상에 녹여 50.0 mL이 되도록 희석한다. [HPLC 분석조건] * 컬럼: octadecylsilyl silica gel (4.0 X 250 mm, 5 μm) * 이동상: disodium hydrogen phosphate dihydrate용액:메탄올 (42:58 v/v) * 유속: 1.0 mL/min * 검출기: 자외가시부흡광광도계 * 파장: 214 nm * 주입량: 20 μL	
함량	98%~102% (무수물의 경우)	유연물질 시험의 시험방법, 분석조건과 동일하나 표준액으로 표준액 C를 사용하여 분석한다.	Ph. Eur.
수분	0.5% 이하	이 약 1 g을 가지고 유럽약전의 수분시험법에 따라 시험한다.	Ph. Eur. 2.5.12
황산회분	0.1% 이하	이 약 1.0 g을 가지고 백금 도가니에 넣은 다음 유럽약전의 황산회분 시험법에 따라 시험한다.	Ph. Eur. 2.4.14
잔류용매	메탄올: 3,000 ppm 이하, 아세톤: 5,000 ppm 이하, 에틸아세테이트: 5,000 ppm 이하, 아세토니트릴: 410 ppm 이하, 테트라하이드로퓨란: 720 ppm 이하	대한민국 약전 잔류용매 시험법에 따라 시험한다.	별규

2) 원료의약품의 기준 및 시험 결과

설정한 원료의약품의 기준 및 시험방법에 근거하여 원료의약품의 성상, 확인, 함량, 유연물질, 수분, 잔류용매, 황산회분 시험을 진행하였다. 원료의약품에 대한 시험결과는 아래 표와 같으며, 이를 통해 원료의약품의 기준에 모두 적합한 것을 확인하였다.

표 4-7: 원료의약품의 기준 및 시험결과

평가항목	기준	시험 결과
성상	점성이 있는 무색 또는 노란색 또는 약한 갈색의 액체	점성이 있는 무색 또는 노란색 또는 약한 갈색의 액체
확인	A. 비선광도 −44.0 ~ −38.0 B. 표준품과 동일한 적외부스펙트럼 C. 이성질체 순도 0.3% 이하	적합
이성질체 순도	0.3 % 이하	0.06 %
유연물질	유연물질 A: 0.3% 이하 유연물질 B: 0.15% 이하 기타 개개유연물질: 0.10% 이하 총 유연물질: 0.5% 이하	유연물질 A: 0.16 % 유연물질 B: 0.11 % 기타 개개: 0.082 % 총 유연물질: 0.38 %
잔류용매	메탄올: 3,000 ppm 이하 아세톤: 5,000 ppm 이하 에틸아세테이트: 5,000 ppm 이하 아세토니트릴: 410 ppm 이하 테트라하이드로퓨란: 720 ppm 이하	메탄올: 39.1 ppm 아세톤: 42.1 ppm 에틸아세테이트: 30.9 ppm 아세토니트릴: 25.3 ppm 테트라하이드로퓨란: 미검출
수분	0.5 % 이하	0.09 %
황산회분	0.1 % 이하	0.05 %
함량	98.0 ~ 102.0 %	100.08%

4.3 원료의약품에 대한 위험성 평가

위험성 평가(risk assessment, RA)는 과학적 근거를 바탕으로 핵심품질특성에 잠재적으로 영향을 줄 수 있는 물질특성(material attributes) 및 공정변수(process parameters)를 확인하는 단계이다. 이에 원료의약품의 특성들이 함량, 제제균일성, 용출, 유연물질 등과 같은 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해서 원료의약품에 대한 위험성 평가를 실시하였으며, 설정된 위험 수준에 대한 타당성을 다음과 같이 제시하였다.

표 4-8: 원료의약품에 대한 위험성 평가를 수행한 결과

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품 특성								
	점도	화학적 안정성	피부 자극성	용해도/ 친수성	흡습성	공정불 순물	잔류용 매	광학이 성	수분
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
확인	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	중간	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출/ 피부투과율	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
잔류용매	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
경피흡수제 일반특성	중간	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

표 4-9: 원료의약품에 대한 위험성평가의 타당성 및 설정근거

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
점도	성상	낮음	원료의약품의 점도나 유변학적 특성이 점착제와의 혼화도와 완제의약품의 성상에 영향을 미칠 수 있지만 일반적인 점도 범위 내에서 그 가능성이 낮으며 육안으로 쉽게 확인이 가능하다. 따라서 원료의약품의 점도가 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 점도가 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 점도가 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	중간	원료의약품의 점도가 너무 높을 경우 혼합과 도포 과정에서 균일하게 제조되기 어려우므로 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 일반적으로 주성분보다 점착제를 더 많이 사용하게 되므로 조성물의 점도는 제제조성에 더 많은 영향을 받을 수 있으며 적정한 범위로 점도를 관리하면 이에 대한 위험성이 감소될 수 있다. 따라서 원료의약품의 점도가 함량에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	제제균일성	중간	원료의약품의 점도가 너무 높을 경우 혼합과 도포 과정에서 균일하게 제조되기 어려우므로 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 일반적으로 주성분보다 점착제를 더 많이 사용하게 되므로 조성물의 점도는 제제조성에 더 많은 영향을 받을 수 있으며 적정한 범위로 점도를 관리하면 이에 대한 위험성이 감소될 수 있다. 따라서 원료의약품의 점도가 제제균일성에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	원료의약품의 점도는 약물의 방출특성과 피부투과율에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 점도가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	원료의약품의 점도가 완제의약품의 유연물질에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 점도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	원료의약품의 점도가 완제의약품의 잔류용매에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 점도가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	중간	원료의약품의 점도와 응집성 등은 유변학적 특성과 관계가 있으며 이에 따라 완제의약품의 점착력이나 cold flow 특성이 영향을 받을 수 있다. 하지만 완제의약품의 일반적인 제제조성에서 점착제의 비율이 훨씬 크므로 완제의약품의 점착력과 cold flow는 점착제의 종류와 물성에 의해 더 많은 영향을 받으며 약물/점착제 간 비율과 혼화도에 따른 영향은 제제조성 연구단계에서 쉽게 확인이 가능하다. 따라서 원료의약품의 점도가 경피흡수제 일반특성에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
화학적 안정성	성상	낮음	원료의약품의 화학적 안정성이 낮으면 제제화 과정 및 보관 과정 중에 성상의 변화가 일어날 수 있지만 성상의 육안확인이 쉽게 가능하다. 원료의약품이 열과

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			산화 조건에서 불안정하다고 알려져있지만 실제로 성상의 변화가 일어날 확률은 낮다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 화학적 안정성이 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	중간	원료의약품의 화학적 안정성이 낮으면 분해산물이 형성되어 함량의 저하가 발생할 수 있다. 해당 약물은 안정성시험을 통해 안정함이 확인되었으나 열과 산화 조건에서 상대적으로 불안정할 수 있음이 문헌에 보고되어 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	원료의약품의 화학적 안정성에 의해 보관기간 동안 함량 저하가 발생하면 제제균일성에도 간적적인 영향을 미칠 수 있으나 원료의약품의 화학적 안정성으로 인해 완제의약품의 제제균일성에 문제가 발생할 확률과 위험성이 낮다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	원료의약품의 화학적 안정성이 떨어지면 약물의 보관과정 또는 용출액에서의 분해로 인해 용출과 피부투과율에도 간접적으로 영향을 미칠 수 있으나 이는 함량 저하와 시험조건에서 기인하는 것으며 직접적인 인과관계는 낮다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 용출/피부투과율에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	중간	원료의약품의 화학적 안정성이 떨어질 경우, 제조 또는 보관과정에서 약물이 분해되어 유연물질이 생성될 수 있다. 해당 약물의 경우 안정성 시험을 통해 안정함이 확인되었으나 열과 산화조건에 취약하다고 알려져 있으므로 완제의약품 단계에서 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	원료의약품의 화학적 안정성이 잔류용매에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	중간	주성분은 실온에서 액상으로 존재하므로 점착제에 혼합하였을 경우 점착제와의 혼합비율과 상호작용에 의해 점착성능을 떨어뜨릴 수 있다. 따라서 이에 대한 확인과 평가가 필요하므로 원료의약품의 화학적 안정

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			성이 경피흡수제 일반특성 중 점착력에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
피부자극성	성상	낮음	원료의약품의 피부자극성은 완제의약품의 성상에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 피부자극성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 피부자극성이 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 피부자극성이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품의 피부자극성은 함량에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 피부자극성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	원료의약품의 피부자극성은 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 피부자극성이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	원료의약품의 피부자극성은 용출과 피부투과율에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 피부자극성이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	원료의약품의 피부자극성은 유연물질에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 피부자극성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	원료의약품의 피부자극성은 잔류용매에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 피부자극성이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	높음	주성분에 포함된 아민 및 카보닐 작용기가 피부자극의 원인이 될 수 있으며 대조약이 홍반 및 부종 등의 피부 부작용을 일으킨다고 알려져 있다. 따라서 약물의 피부자극성이 완제의약품의 피부자극지수에 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 위험성을 높음으로 설정하였다.
용해도/친수성	성상	낮음	원료의약품의 용해도와 친수성은 성상에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도/친수성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 용해도/친수성이 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도/친수성이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품의 용해도와 친수성은 함량에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도/친수성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	원료의약품의 용해도와 친수성에 따라 점착제 등의 첨가제와 약물의 혼화도가 영향을 받을 수 있으나 제조과정에서 일반적으로 용매에 녹여 균일하게 혼합하므로 발생가능성과 위험성이 낮다. 따라서 원료의약품의 용해도/친수성이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	높음	경피흡수 패취 제형에서 약물의 용해도와 친수성(친지질화도)은 패취가 피부에 부착되어 약물이 피부는 통해 전달되는 과정에서 약물의 방출속도와 피부투과속도에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 완제의약품의 약동학적 특성과 안정성, 유효성에도 직접적인 영향을 준다. 주성분은 물에 대한 용해도는 조금 낮고 친지질화도는 피부를 통해 약물이 분패 및 흡수되기에 적절한 편이나 제네릭의약품의 특성상 대조약과의 의약품 동등성을 확보하는 것이 중요한 목표사항 중 하나이고 이를 위해서는 피부투과율의 대조약과의 동등성이 화곱되어야 하므로 원료의약품의 용해도/친수성이 용출/피부투과율에 미치는 위험성을 높음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	원료의약품의 용해도와 친수성은 유연물질에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도/친수성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	원료의약품의 용해도와 친수성에 따라 사용하는 잔류용매의 종류와 양이 변화할 수 있고 사용하는 용매의 제거 수준에 의해 잔류용매가 영향을 받을 수 있으나 해당 약물은 일반적으로 사용하는 용매에서의 용해도가 좋으므로 문제가 발생할 위험성이 낮다. 따라서 원료의약품의 용해도/친수성이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	원료의약품의 용해도와 친수성은 경피흡수제 일반특성들에 직접적인 영향을 미치지는 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도/친수성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
흡습성	성상	낮음	원료의약품의 흡습성이 높을 경우 높은 습도 조건에서 성상이 변화할 수 있으나 해당 약물의 경우 수분함량을 0.5% 이하로 관리하고 있으며 안정성시험 기간 동안 수분함량이 관리됨을 확인하였다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			로 원료의약품의 흡습성이 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품의 흡습성이 높으면 흡습에 따른 중량의 증가로 인해서 함량이 상대적으로 떨어질 수 있다. 하지만 약물의 수분함량을 0.5% 이하로 관리하고 있으며 안정성시험 기간 동안 수분함량이 관리기준 내에서 관리됨을 확인하였다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	원료의약품의 흡습성은 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	원료의약품의 흡습성에 의해 수분이 증가하여 결정형이 변화할 경우 약물의 용해도에 의해 용출 또는 피부투과율이 영향을 받을 수 있다. 하지만 약물은 상온에서 액상으로 존재하며 수분함량이 0.5% 이내로 관리되고 있으므로 이에 대한 영향이 작다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	원료의약품이 수분을 흡수하여 가수분해에 의해 약물이 분해되는 경우 유연물질이 영향을 받을 수 있으나, 수분함량이 0.5% 이내로 관리되고 있으므로 발생가능성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	원료의약품의 흡습성은 잔류용매에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	원료의약품의 흡습성은 경피흡수제 일반특성과 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
공정불순물	성상	낮음	공정불순물은 원료의약품의 합성 과정에서 반응되지 않은 물질 또는 원치 않는 반응 생성물로 성상과의 직접적이 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 성상에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 공정불순물이 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	공정불순물은 원료의약품의 합성 과정에서 반응하지

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			않은 물질 또는 원치 않는 반응 생성물이다. 공정불순물이 약물과 반응하여 다른 물질로 변환될 경우 함량의 저하가 발생할 수 있지만 안정성시험을 통해 그 위험성이 낮음이 확인되었다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	공정불순물은 원료의약품의 합성 과정에서 반응되지 않은 물질 또는 원치 않는 반응 생성물로 제제균일성과의 직접적이 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	공정불순물은 원료의약품의 합성 과정에서 반응되지 않은 물질 또는 원치 않는 반응 생성물로 용출 및 피부투과율과의 직접적이 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	공정불순물은 그 자체로 완제의약품에 포함되는 유연물질이므로 불순물의 양이 높거나 또는 불순물이 다시 약물과 반응하여 추가적인 유연물질이 생성될 경우 안전성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품의 공정불순물이 허용기준 이내에서 관리되고 있으며 안정성시험을 통해 추가적인 유연물질의 생성이 없음이 확인되었으므로 그 가능성이 낮다고 판단된다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	공정불순물은 원료의약품의 합성 과정에서 반응되지 않은 물질 또는 원치 않는 반응 생성물로 잔류용매와의 직접적이 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	공정불순물은 원료의약품의 합성 과정에서 반응되지 않은 물질 또는 원치 않는 반응 생성물로 경피흡수제 일반특성과의 직접적이 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
잔류용매	성상	낮음	원료의약품의 잔류용매는 성상에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 성상에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 잔류용매가 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	잔류용매가 허용기준 이상으로 존재하여 약물과 반응을 일으킬 경우 함량이 저하될 수 있다. 하지만 원료의약품의 잔류용매가 허용기준 이내에서 관리되고 있

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			으며, 또한 안정성시험을 통해 보관기간 동안 영향이 없음이 확인되었으므로 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	원료의약품의 잔류용매는 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	원료의약품의 잔류용매는 용출 및 피부투과율에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	잔류용매가 허용기준 이상으로 존재하여 약물과 반응을 일으킬 경우 유연물질이 발생할 수 있다. 하지만 원료의약품의 잔류용매가 허용기준 이내에서 관리되고 있으며, 또한 안정성시험을 통해 보관기간 동안 영향이 없음이 확인되었으므로 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	원료의약품의 잔류용매 제거가 충분하지 않을 경우 완제의약품의 잔류용매가 영향을 받을 수 있다. 하지만 원료의약품의 잔류용매는 기준 및 시험방법을 통해 기준 이내로 관리되고 있다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	원료의약품의 잔류용매는 경피흡수제 일반특성에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
광학이성	성상	낮음	원료의약품은 광학이성질체로 존재할 수 있으며, 각각의 광학이성질체는 약물학적 활성, 약동학적 특성, 독성, 부작용 등이 다를 수 있으므로 의약품의 유효성과 안전성에 영향을 미칠 수 있는 중요한 품질특성으로 관리되어야 한다. 따라서 원료의약품의 기준 및 시험방법을 통해 광학이성질체 순도에 대한 적절한 허용기준을 설정하였으며 이에 대해 관리되고 있음이 확인되었다. 하지만 광학이성은 그 자체로 완제의약품의 성상, 확인, 함량, 제제균일성, 용출/피부투과율, 잔류용매, 경피흡수제 일반특성에 영향을 미치지는 않는다. 또한 원료의약품의 광학이성 순도가 낮을 경우, 완제의약품의 유연물질에 영향을 미칠 수 있으나 이 또한 원료의약품 단계에서 관리되고 있음이 확인되었다. 따라서 원료의약품의 광학이성이 완제의약품의 핵심품질특성들에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	
	함량	낮음	
	제제균일성	낮음	
	용출/피부투과율	낮음	
	유연물질	낮음	
	잔류용매	낮음	

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
	경피흡수제 일반특성	낮음	
수분	성상	낮음	원료의약품의 수분은 성상에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 성상에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 수분이 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품의 수분함량이 높으면 중량에 대비하여 함량이 상대적으로 떨어질 수 있다. 하지만 약물의 수분함량을 0.5% 이하로 관리하고 있으며 안정성시험 기간 동안 수분함량이 관리기준 내에서 관리됨을 확인하였다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	원료의약품의 수분은 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	원료의약품의 수분은 용출/피부투과율에 직접적인 영향을 미치지 않으며 또한 원료의약품은 수분함량이 0.5% 이내로 관리되고 있으므로 이에 대한 영향이 작다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	원료의약품에 존재하는 수분함량이 높아 가수분해에 의해 약물이 분해되는 경우, 유연물질이 영향을 받을 수 있다. 하지만 원료의약품의 수분함량이 0.5% 이내로 관리되고 있으며 안정성시험 기간 동안 수분에 의한 영향이 관찰되지 않았으므로 발생가능성이 낮다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	원료의약품의 수분은 잔류용매에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	원료의약품의 수분은 경피흡수제 일반특성과 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.

원료의약품에 대한 위험성 평가를 진행한 결과를 통해 원료의약품의 피부자극성이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성 중 피부자극지수에 높은 위험성을 가지며, 원료의약품의 용해도/친수성이 완제의약품의 용출 및 피부투과율에 높은 위험성을 줄 수 있는 것으로 판단되었다.

위험성 평가는 일반적으로 의약품 개발 초기 단계에서 실시하며, 추가적인 실험과 새로운 지식 및 정보 수집을 진행한 후에 이 과정을 반복하여 높게 설정되어 있던 위험성을 낮출 수 있다. 따라서 추후 진행할 첨가제 선정 및 제제화 전략 수립을 통해 위험성을 가지는 원료의약품의 특성에 대해 이를 저감하는 방향으로 연구를 진행하고자 한다.

5 첨가제 선정 및 배합적합성

첨가제는 완제의약품의 품질에 영향을 미칠만한 상호작용을 나타내지 않아야 하며, 규정된 여러 가지 시험에 지장을 주어서는 안된다. 따라서 첨가제를 기능에 따라 점착제, 가용화제 및 피부완화제로 분류한 후, K 경피흡수제 개발을 위해 사용할 첨가제를 선정하기 위하여 예비시험을 수행하여 기능에 맞는 첨가제를 최종적으로 선정하고자 하였다. 최종적으로 선정된 첨가제에 대해서는 주성분과 혼합해도 되는지를 확인하기 위해서 주성분과의 배합적합성 평가를 실시하여 배합에 문제가 없음을 확인하였다.

5.1 첨가제 선정

5.1.1 점착제의 선정

일반적으로 경피흡수제를 설계하는데 있어 피부부착의 용이성과 사용성 및 이를 통한 약물의 효과적인 경피 전달을 위해서 감압성 점착제를 사용한다. 매트릭스 타입의 경피흡수제의 경우에는 점착제에 약물이 분산 및 용해, 혼화되어 있는 상태에서 약물이 점착제층을 통과하여 피부로 전달되므로 점착제의 특성이 용출, 피부투과율과 같은 완제의약품의 핵심품질특성과 안정성, 유효성에도 영향을 미칠 수 있다. 따라서 약물의 안정성, 피부자극성, 응집력, 피부부착력 등을 고려하여 일반적으로 경피흡수제의 제조에 사용이 가능한 점착제를 선택하고 이를 바탕으로 배합적합성 평가를 실시하고자 하였다. 이를 위해 고려한 점착제는 경피흡수제의 제조에 많이 사용되는 아크릴레이트 공중합체 계열과 실리콘 점착제를 선정하였으며 이들에 대한 물성을 아래 표에 나타내었다.

표 5-1: 점착제 선정을 위해 고려한 점착제의 종류 및 물성

점착제	분류	Vinyl acetate 포함여부	작용기	가교화제 유무	점도 (cp)	점착력
점착제 A	아크릴레이트 공중합체	O	-	X	6500	중간
점착제 B	아크릴레이트 공중합체	X	-	X	9500	우수
점착제 C	아크릴레이트 공중합체	O	-OH	X	18000	우수
점착제 D	아크릴레이트 공중합체	X	-COOH	X	8000	우수
점착제 E	실리콘 점착제	X	-OH	X	700	우수

DS-TD1은 아민과 카르보닐 작용기를 가지고 있어 점착제에 존재하는 다른 작용기와의 상호작용에 의해 유연물질이 발생하거나 약물이 점착제층을 확산, 투과하는 과정에서 방해 요소로 작용할 수 있다. 따라서 원료의약품과 각 점착제를 1:1 비율로 물리적으로 혼합한 후 액체크로마토그래프법(high performance liquid chromatorgraphy, HPLC)을 이용하여 유연물질을 평가하였으며, 60°C에서 일정기간(6일) 보관 후 유연물질의 결과값을 비교하여 유의적인 변화가 발생하는지를 확인하였다. 배합적합성 시험의 초기 및 6일 후의 유연물질 시험 결과를 아래 표에 나타내었으며, 작용기와 비닐아세테이트, 가교화제가 포함되어 있지 않은 점착제인 점착제 B에서 총 유연물질의 증가 양상이 가장 작음을 확인하였다.

표 5-2: 점착제에 대한 배합적합성 연구 결과

점착제	총 유연물질 (%)	
	초기	6일
점착제 A (작용기: 없음)	0.16	0.55
점착제 B (작용기: 없음)	ND	0.30
점착제 C (작용기: -OH)	0.14	0.51
점착제 D (작용기: -COOH)	0.20	1.33
점착제 E	0.07	0.37

5.1.2 가용화제의 선정

K 경피흡수제는 대조약에 대한 제네릭의약품으로 개발되므로 대조약과의 의약품 동등성을 확보할 수 있도록 방출속도와 피부투과속도에 대한 조절이 필요하며, 이를 위해 적절한 가용화제 또는 흡수촉진제를 사용하여야 한다. 이때 원료의약품은 물에 대한 용해도가 조금 녹는 수준이나, 분배계수(logP)는 2.3으로 경피투과에는 비교적 적합한 물성을 가지고 있으므로 가용화제를 사용하여 약물이 방출되는 속도를 조절함으로써 대조약과의 의약품 동등성을 확보하고자 하였다. 해당 약물의 경우 유리염기(free base)의 형태로 존재하므로 산성 조건을 유지할 수 있는 첨가제를 사용할 경우, 약물의 이온화 해리에 따른 용해도 변화를 통해 방출 속도를 조절할 수 있다. 따라서 가용화제 선정을 위해 의약품 제조에 사용이 가능한 유기산들을 사용하여 가용화제로서 적용하고자 하였으며, 이를 위해 주성분 사용량과 동일한 당량의 가용화제들을 사용하여 경피흡수 패취를 제조하고 무

모마우스 표피에서의 피부투과율을 시험하였다. 피부투과율 측정 결과, 가용화제 A와 가용화제 C가 가장 빠른 피부투과 양상을 나타내었으며 T/R ratio 또한 대조약과 가장 유사하였다. 이때 첨가제의 사용편의성과 물성, 경제성을 고려하여 경피흡수제를 제조하기에 유리한 가용화제 A를 최종 선정하였다. 하지만 유기산 계열인 가용화제 A를 과량 사용할 경우에는 약물의 이온화 경향과 방출속도는 늘어날 수 있으나 약물의 피부투과 자체를 저해할 수 있으므로 추후 제제 조성 연구 단계에서 가용화제의 적정 사용비율에 대한 최적화가 필요할 것으로 판단된다.

표 5-3: 가용화제에 따른 피부투과율 양상

가용화제	누적 경피투과량 (μg/cm²)		경피투과속도 (μg/cm²/h)	
	측정값	T/R ratio	측정값	T/R ratio
대조군 (가용화제 미포함)	956	0.51	39.8	0.50
가용화제 A	1994	1.07	82.1	1.03
가용화제 B	1255	0.67	53.5	0.67
가용화제 C	1907	1.02	79.6	1.00

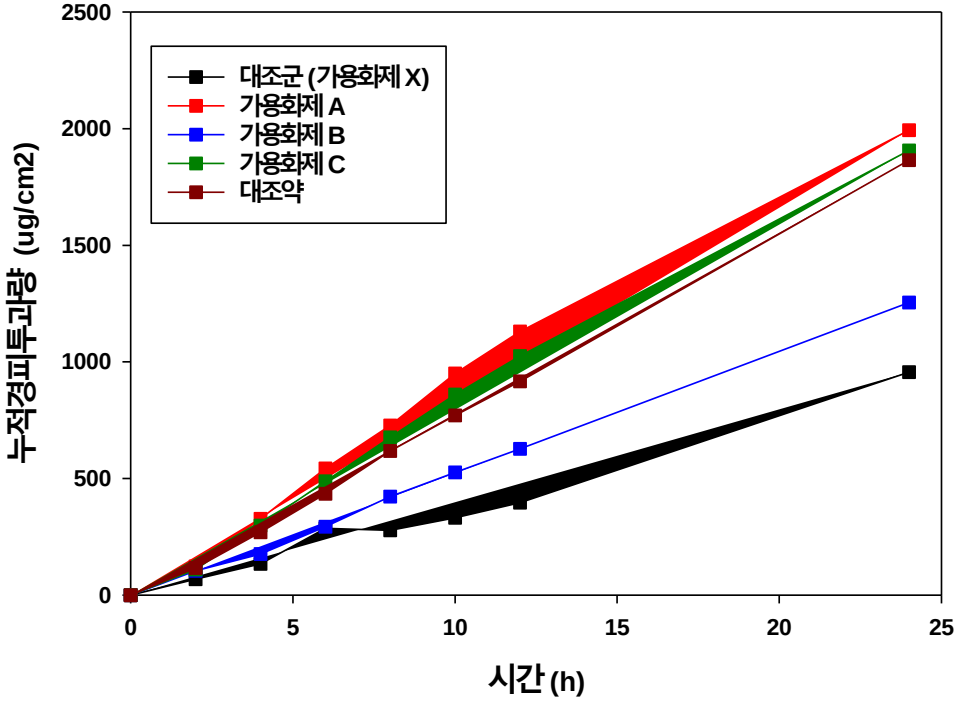


그림 5-1: 가용화제의 종류에 따른 누적경피투과량 비교

5.1.3 피부완화제의 선정

DS-TD1은 아민과 카르보닐 작용기를 가지고 있으며 이로 인해 피부자극성을 가질 수 있다. 대조약의 경우, 투여부위에서 홍반, 자극, 가려움증, 발진 등을 유발함이 보고된 바 있으므로 적절한 피부완화제를 선정하여 약물 자체가 가지는 피부자극을 완화시킬 필요가 있다. 따라서 피부완화제를 선정하기 위해 일반적으로 많이 사용되는 피부완화제 S, 피부완화제 T, 피부완화제 U를 고려하였으며, 이를 위해 주성분과 점착제, 가용화제 및 각각의 피부완화제를 사용하여 경피흡수제를 제조하고 품질특성을 평가하였다. 그 결과 피부완화제 S와 T를 사용하여 제조한 경피흡수제의 물성은 양호하였으나 피부완화제 U를 사용한 경우에는 제조한 필름 형태의 물성이 양호하지 않음을 확인하였다. 이때 제조된 경피흡수제의 피부투과율을 시험하여 각각의 피부완화제가 완제의약품의 핵심품질특성인 피부투과율에 영향을 미치는지 평가하고자 하였으며 그 결과를 아래 그림에 나타내었다. 피부완화제가 투입되지 않은 대조군과 피부완화제 S 및 T를 각각 투입하여 제조한 경피흡수제의 피부투과율을 비교한 결과, 피부완화제의 첨가에 따른 피부투과율의 변동은 거의 없음을 확인하였다. 따라서 추후 제제조성 연구 단계에서 피부자극에 대한 위험성을 고려하여 피부완화제 S와 T를 피부완화제로 최종 선정하여 사용하고자 하였다. 이때 FDA Inactive Ingredient database에서 제시한 피부완화제 S와 T의 사용가능한 최대 용량은 아래 표와 같다.

표 5-4: 피부완화제의 종류에 따른 경피흡수제에서의 사용가능한 최대 용량

피부완화제	경피흡수제에서 사용가능한 최대 용량
피부완화제 S	0.2% w/w
피부완화제 T	0.14 mg

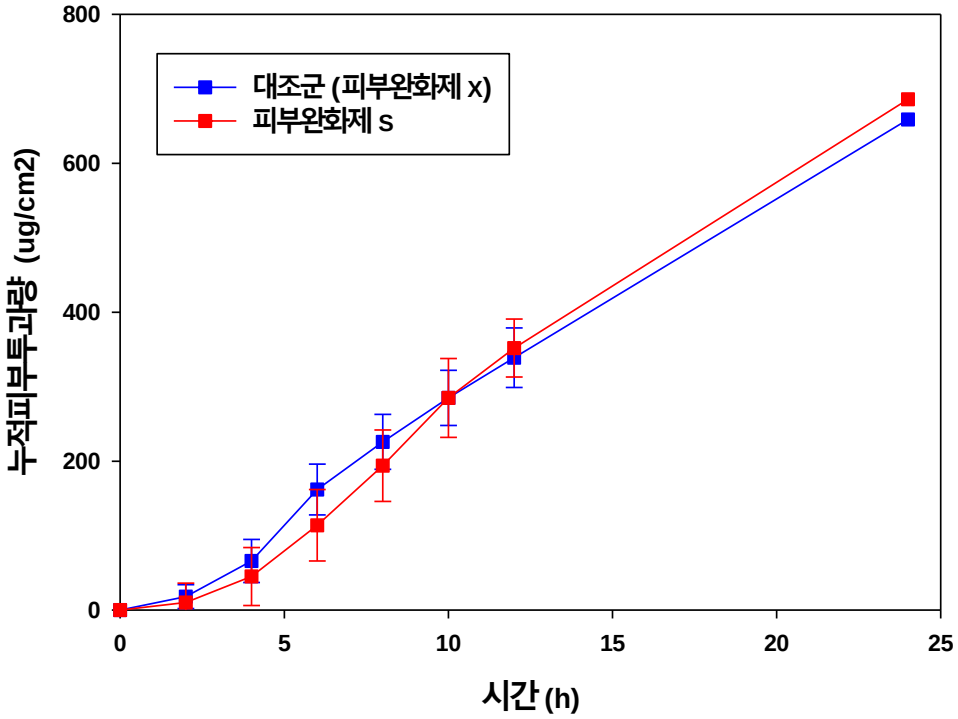


그림 5-2: 피부완화제 S의 사용에 따른 누적피부투과량 양상 비교

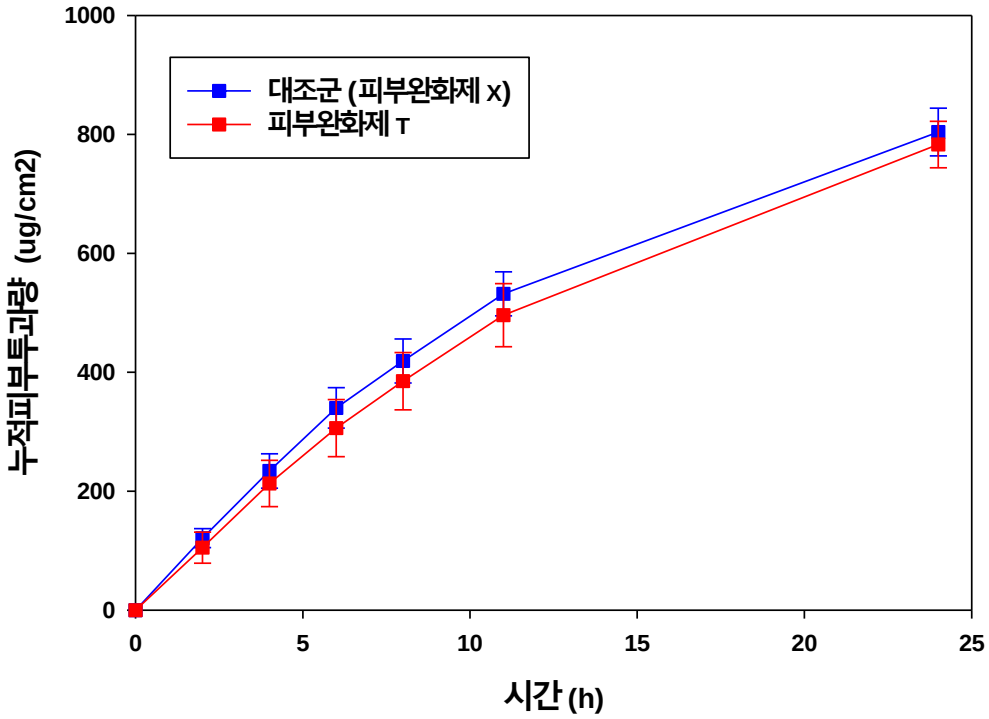


그림 5-3: 피부완화제 T의 사용에 따른 누적피부투과량 양상 비교

5.1.4 지지체 및 박리지의 선정

경피흡수제를 제조하기 위해서는 약물이 포함된 점착제층을 도포하고 지지할 수 있는 지지체(backing film)과 완제의약품이 보관되는 동안 외부인자로부터 의약품을 보호하고 사용 전 제거되는 박리지의 사용이 필요하다. 이때 대조약의 경우, 지지체로 폴리에틸렌 테레프탈레이트 필름이 사용되었으며 박리지로는 불소 고분자가 코팅된 폴리에스터(polyester film)이 사용되었다. 일반적으로 경피흡수제의 박리지로는 실리콘 고분자가 이형제로 코팅된 폴리에스터 필름을 사용하나, 대조약은 피부와의 접촉면이 실리콘 감압점착제층으로 이루어져 있으므로 박리지의 제거를 용이하게 하기 위해 불소 고분자가 코팅된 필름을 사용하고 있다. 따라서 K 경피흡수제의 경우, 대조약과 동일한 지지체와 박리지를 사용하고자 하였으며 이때 박리지의 경우에는 일반적으로 많이 사용되는 실리콘 고분자가 코팅된 폴리에스터 필름을 선정하였다.

5.2 첨가제에 대한 배합적합성 평가

최종적으로 첨가제 선정연구를 통해 선정된 첨가제들에 대해 약물과의 상호작용을 평가하기 위해 배합적합성 시험을 실시하였다. 이를 위해 원료의약품과 각 첨가제를 1:1 비율로 물리적으로 혼합한 후 90°C 조건에서 1시간 이상 방치한 후 액체크로마토그래프법을 이용하여 유연물질의 변동을 평가하였다. 배합적합성 시험 결과를 아래 표에 나타내었으며 시험결과, 첨가제에 따른 유의적인 유연물질의 증가 양상은 관찰되지 않았고 이를 통해 첨가제의 배합적합성에 문제가 없음을 확인하였다. K 경피흡수제는 제네릭의약품임을 고려하여 장기간 시험에 의한 배합적합성과 이에 따른 유연물질의 변화 양상은 추후 제제조성과 제조공정 연구가 완료된 이후 완제의약품의 안정성시험의 결과를 통해 확인하고자 하였다.

표 5-5: 배합적합성 연구를 통한 유연물질 시험 결과

분류	총 유연물질(%)	
	초기	1시간
대조군 (주성분)	0.16	0.17
점착제 B	0.17	0.21
가용화제 A	0.16	0.17
피부완화제 S	0.16	0.16
피부완화제 T	0.16	0.17

5.3 첨가제 선정을 통한 제제조성

첨가제 선정 연구와 배합적합성 시험 결과를 통해 최종 선정한 첨가제들에 대한 자세한 선정 사유는 아래 표에 나타내었다. 이를 통해 최종적으로 점착제와 가용화제 및 피부완화제 S, 피부완화제 T를 선정하였으며 최종적으로 선정된 첨가제의 조성 및 특성은 다음과 같다.

표 5-6: 첨가제의 선정사유

분류		선정여부	선정사유
점착제	점착제 A	미선정	경피흡수제에서 널리 사용하고 있는 아크릴레이트 공중합체 점착제이지만 배합적합성 평가를 통해 유연물질이 증가하는 양상을 나타내었기 때문에 이를 점착제로 선정하지 않았다.

분류		선정여부	선정사유
	점착제 B	선정	경피흡수제에서 널리 사용하고 있는 아크릴레이트 공중합체 점착제이며, 비닐아세테이트, 작용기, 가교제 등이 포함되어 있지 않아 주성분과의 상호작용이 적고 배합적합성이 우수하여 이를 첨가하여 제조한 경피흡수제에서 유연물질의 증가가 관찰되지 않았다. 또한 점착력이 우수하여 사용기간 동안 피부에 부착성이 좋으므로 이를 점착제로 선정하였다.
	점착제 C	미선정	경피흡수제에서 널리 사용하고 있는 아크릴레이트 공중합체 점착제이지만 배합적합성 평가를 통해 유연물질이 증가하는 양상을 나타내었기 때문에 이를 점착제로 선정하지 않았다.
	점착제 D	미선정	
	점착제 E	미선정	경피흡수제에서 널리 사용하고 있는 실리콘 감압점착제이며 점착력이 우수한 특성을 가지고 있어 경피흡수제로 개발하기에 용이하다. 주성분과의 배합적합성 시험에서 유연물질의 유의한 증가가 관찰되지 않았으나, 제조 시 사용할 수 있는 용매가 제한적이고 점착력이 아크릴레이트 공중합체보다는 떨어지므로 이를 점착제로 선정하지 않았다.
가용화제	가용화제 A	선정	대조약과의 동등성 확보를 위해서는 가용화제의 사용을 통한 방출 속도의 조절이 필수적이다. 가용화제의 종류에 따른 피부투과율을 확인한 결과, 가용화제 A를 사용하였을 경우 가장 빠른 피부투과율 양상을 나타내었으며 대조약과 비교하여 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 또한 취급하기에 용이하고 가격이 상대적으로 싼 장점을 가지고 있으므로 이를 가용화제로 선정하였다.
	가용화제 B	미선정	대조약과의 동등성 확보를 위해서는 가용화제의 사용을 통한 방출 속도의 조절이 필수적이다. 가용화제의 종류에 따른 피부투과율을 확인한 결과, 피부투과율의 개선이 나타나지 않았으며 과량을 사용할 경우 피부투과도가 현저히 낮아지는 단점을 가지고 있으므로 이를 가용화제로 선정하지 않았다.
	가용화제 C	미선정	대조약과의 동등성 확보를 위해서는 가용화제의 사용을 통한 방출 속도의 조절이 필수적이다. 가용화제의 종류에 따른 피부투과율을 확인한 결과, 가용화제 C를 사용하였을 경우 대조약과 비교하여 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 하지만 상대적으로 단가가 높고 흡습성을 가지고 있으며 물과 접촉하여 중합체로 쉽게 변화하는 특성이 있으므로 이를 가용화제로 선정하지 않았다.
피부완화제	피부완화제 S	선정	피부완화제 S는 피부 진정 및 완화, 보습 효과가 있어 피부자극을 줄이기 위한 완화제로 사용하기에 용이하며 예비실험을 통해 피부투과율에 영향을 미치지 않음이 확인되었다. 따라서 이를

분류		선정여부	선정사유
			피부완화제로 선정하였다.
	피부완화제 T	선정	피부완화제 T는 피부의 수분 유지와 진정 효과가 있어 피부자극을 줄이기 위한 완화제로 사용하기에 용이하며 예비실험을 통해 피부투과율에 영향을 미치지 않음이 확인되었다. 또한 산화방지의 기능을 가지고 있으므로 산화조건에 취약한 약물의 안정성 측면에서도 유리한 장점을 가진다. 따라서 이를 피부완화제로 선정하였다.
	피부완화제 U	미선정	피부완화제 U는 피부 완화 효과를 위해 널리 사용되는 피부완화제이지만, 약물과 배합하여 경피흡수제를 제조하였을 때 물성이 양호하지 않은 단점을 나타내었다. 따라서 이를 피부완화제로 선정하지 않았다.

표 5-7: K 경피흡수제의 제제 조성

K 경피흡수제	
분류	성분명
주성분	DS-TD1
점착제	점착제 B (아크릴레이트 공중합체)
가용화제	가용화제 A (유기산)
피부완화제	피부완화제 S
피부완화제	피부완화제 T

표 5-8: 최종 선정된 첨가제의 특성

분류	성분	첨가제의 특성
점착제	점착제 B	점도: 4000~15000 cps
		고형분: 35.0~38.0%
		잔존모노머(메틸아크릴레이트): 1000 ppm 이하 잔존모노머(2-에틸헥실아크릴레이트): 1000 ppm 이하 잔존모노머(테트라메틸석시노니트릴): 500 ppm 이하 잔존모노머(N-t-옥틸아크릴아미드): 500 ppm 이하
가용화제	가용화제 A	응고점: 14.5℃ 이상
		함량: 99.0~101.0%
		증발잔류물: 1.0 mg 이하

피부완화제	피부완화제 S	선광도: −0.10 ~ +0.10°
		건조감량: 0.1% 이하
		강열잔분: 0.1% 이하
		함량: 건조물로서 98.5~101.0%
	피부완화제 T	굴절률: 1.503~1.507
		비중: 0.947~0.955
		흡광도: 71.0~76.0
		함량: 96.0~102.0%

6 제제화 전략 및 제조공정 설계

6.1 제제화 전략

앞서 실시한 원료의약품에 대한 위험성 평가 결과를 바탕으로 원료의약품의 위험성을 저감하기 위한 제제화 전략을 수립하였다.

K 경피흡수제는 대조약에 대한 제네릭의약품으로서 반투명의 모서리가 둥근 사각형의 10cm^2 크기의 패취제로 개발하는 것을 목표로 하였다. DS-TD1을 경피흡수제로 개발할 경우, 경구용 고형제제에 비교하여 간 초회통과의 회피와 위장관 부작용 억제, 약물혈중 농도 조절을 통한 부작용의 억제 및 약효발현에 유리하며 환자의 약물 복용편의적 측면에서도 우수한 장점을 가진다. 또한 기존에 시판 중인 대조약에 대한 제네릭으로 개발되어야 하므로 대조약과의 의약품 동등성 확보가 필요하며 이에 따라 대조약에 준하는 수준으로 품질관리가 가능하도록 품질특성을 설정하고자 하였다. 대조약은 매트릭스형의 경피흡수제로서 4개의 층으로 이루어져 있으며, 지지체층 위에 약물이 점착제에 분산된 약물 매트릭스층과 피부부착성을 높이기 위한 별도의 실리콘 점착층, 그리고 박리지층으로 구성되어 있다. 따라서 제제 조성의 측면에서 사용되는 첨가제의 종류가 많고 제조 공정이 복잡하여 제조단가가 비싼 단점을 가진다. K 경피흡수제는 제네릭의약품으로 개발되므로 원료약품의 사용량을 줄이는 동시에 단일 약물 매트릭스층에 지지체층과 박리지층으로 이루어진 비교적 구조가 단순한 제형으로 설계하여 제조 공정과 품질의 관리가 용이하도록 제제화 전략을 수립하였다.

이를 구현하기 위해 점착제에 약물이 분산된 약물 매트릭스 단일층을 설계하고자 하였으며 이를 위해 비교적 점착력이 우수하고 약물과의 배합적합성이 우수한 아크릴레이트 공중합체 점착제를 첨가제 스크리닝 연구를 통해 선정하였다. 또한 원료의약품의 위험성 평가를 통해 파악된 약물의 용해도에 대한 위험성을 저감하기 위해 가용화제를 첨가제로 선정하였으며 점착제와 가용화제의 조성비율을 최적화함으로써 생체외 피부투과율 측면에서 대조약과의 의약품동등성을 확보할 수 있도록 완제의약품을 개발하는 것을 목표로 하였다. 이에 추가로 약물이 가지는 피부자극성에 대한 위험성을 저감하기 위해 피부완화제를 사용하고자 하였으며, 이를 통해 대조약과 비교하여 피부자극지수가 동등 이하인 완제의약품으로 개발하고자 하였다. 제제화 전략을 통해 도출된 제품 개발 방향을 토대로 추후 제제 조성과 제조공정에 대한 연구 단계에서는 과학적 실험설계와 영향 인자에 대한 상관관계 파악을 통해 목표로 하는 완제의약품의 핵심품질특성을 만족할 수 있는 강건한 의약품을 개발하고자 하였다.

표 6-1: 원료의약품의 위험성을 저감하기 위한 제제화 전략

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품 특성	문제점	제제화전략
용출/피부투과율	용해도/ 친수성	대조약과의 의약품 동등성 확보	첨가제 선정 연구를 통해 점착제와 가용화제를 선정하였으며 조성비율을 최적화함으로써 대조약과의 의약품동등성을 확보하고자 한다.
경피흡수제의 일반특성 (피부자극지수)	피부자극성	원료의약품의 높은 피부자극성	피부완화제에 대한 스크리닝 실험을 실시하여 피부자극이 낮은 피부완화제 S 및 T를 선정하였으며 최적화된 제제조성에 대해 피부자극 시험을 실시하여 피부자극성을 확인하고자 한다.

6.2 제조공정 설계

K 경피흡수제의 제조공정 설계를 위해서는 완제의약품의 목표품질제품프로필과 핵심품질특성을 충족시킬 수 있도록 각 공정에 대한 물질특성과 공정조건을 확인하여야 한다. 따라서 완제의약품의 원활한 생산과 각 단위공정이 핵심품질특성에 미치는 영향을 고려하여 K 경피흡수제의 제조 공정을 혼합 공정과 도포 및 건조 공정, 절단 공정, 포장 공정으로 설계하였다.

혼합 단계에서는 균일한 의약품의 품질을 확보하기 위해 혼합균일성의 기준을 만족하는 것이 중요하다. 경피흡수제에 혼합에는 용매가 사용되며, 이때 첨가제로 사용되는 점착제는 반고형의 상태로 고점도를 지니고 있으므로 약물과 첨가제를 용매 조건에서 균질하게 혼합하는데 문제가 발생할 수 있다. 또한 약물과 피부완화제 T는 실온에서 액상으로 존재하며 피부완화제 S는 고체분말상의 형태이므로 효과적인 혼합을 위해서는 투입순서에 대한 고려가 필요하다. 이때 DS-TD1은 물에 대한 용해도는 떨어지지만 다양한 유기용매에 쉽게 녹을 수 있으므로 혼합을 위해 사용하는 용매는 경피흡수제에서 일반적으로 널리 사용하는 에틸아세테이트를 선정하였다. 또한 고속회전이 가능한 교반기와 교반용기를 사용하여 균일한 교반이 이루어질 수 있도록 혼합물을 제조하고 최종 혼합물의 품질특성을 평가하고자 하였다.

도포 및 건조 단계에서는 혼합물을 지지체층 위에 균일하게 도포하고 고온 조건에서 용매를 휘발시켜 잔류용매를 제거하여야 한다. 실험실 규모의 연구 단계에서는 일반적으로 수동 도포기와 오븐 건조기를 사용하는 것이 일반적이나 추후 생산규모의 확대 단계에서 제조 공정의 원활한 기술이전을 위해 제조현장과 유사한 구조와 동일한 작동원리를 가지는 실험실 규모의 자동화된 설비를 사용하고자 하였다. 이를 통해 혼합물을 펌프로 이송하여 도포 및 건조공정으로 투입하고 도포날(coating knife)의 높이를 조정하여 도포두께와 목표도포중량을 확인한 이후, 2개의 온도 독립제어가 가능한 건조구역으로 도포물이 이동하면서 건조가 이루어지는 실험실 규모의 제조공정 설비를 적용하였다.

절단 및 포장 단계에서는 실험실 규모의 연구 단계임을 고려하여 수동 절단 및

포장 공정으로 제조공정을 설계하였으며 절단 및 포장 공정에 대한 공정변수의 영향은 추후 제조규모가 확대된 설비에서 평가하고자 하였다.

최종적으로 설계한 K 경피흡수제의 제조공정은 제형의 특성과 제조효율성을 고려하여 용매에 주성분과 첨가제를 용해시켜 혼합하고 이를 도포 및 건조하여 패취필름을 형성시킨 후 이를 일정한 크기로 절단하고 포장자재에 투입하여 밀봉 포장하는 공정으로 설계하였으며 이를 정리하여 아래 그림에 나타내었다.

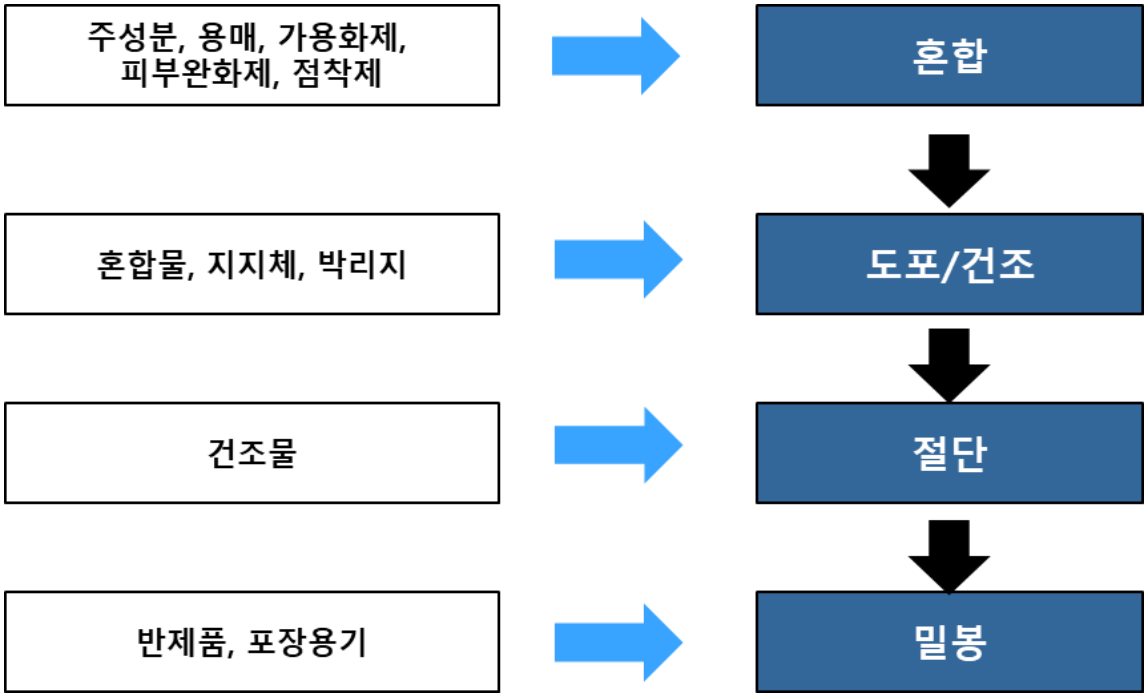


그림 6-1: K 경피흡수제의 제조 공정 모식도

6.3 제제화 및 제조 공정 설계

제조 공정 개발 단계에서는 목표품질제품프로필을 충족시킬 수 있도록 원료의약품, 첨가제와 각 공정에 대한 물질특성 및 공정변수를 확인해야 하며, 단위공정이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 고려하여 최적의 제조 공정을 설계해야 한다. 따라서 K 경피흡수제의 제조 공정은 혼합 공정과 도포 및 건조, 절단, 포장 공정으로 설계하였으며, 상세조건 및 초기 설정값에 대한 근거를 다음 표에 나타내었다.

표 6-2: K 경피흡수제의 초기 제조공정도

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		초기 설정값 및 근거
칭량	주성분	DS-TD1	18	mg	제네릭 의약품이므로 대조약과 동일한 용량의 주성분을 사용하였다.
	점착제	점착제 B	135~205	mg	점착제는 경피흡수 패취의 피부에 대한 점착력을 부여하며 약물이 점착층을 통해 전달되므로 용출 및 피부투과율에도 영향을 미친다. 이에 예비실험을 통해 점착제의 종류를 스크리닝하였으며 피부투과율을 고려하여 점착제의 초기 양을 설정하였다.
	가용화제	가용화제 A	0.5~1.5	당량비	가용화제는 점착제층에 유리염기로 존재하는 약물을 이온화하여 용해도를 높이므로 용출 및 피부투과율에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 이에 가용화제의 사용비율을 주성분 1당량에 대해 0.5~1.5당량의 수준으로 설정하였다.
	피부완화제	피부완화제 S	0.1~0.3	mg	피부완화제는 약물의 피부에 대한 피부자극을 완화하기 위해 사용된다. 피부완화제의 최대사용량 범위 내에서 예비실험을 통해 피부완화제 S의 양을 0.1~0.3 mg 수준으로 설정하였다.
	피부완화제	피부완화제 T	0.05~0.13	mg	피부완화제는 약물의 피부에 대한 피부자극을 완화하기 위해 사용된다. 피부완화제의 최대사용량 범위 내에서 예비실험을 통해 피부완화제 T의 양을 0.05~0.13 mg 수준으로 설정하였다.
	용매	에틸아세테이트	9	mg	용매에 주성분과 첨가제를 용해시켜 혼합, 도포하기 위해 사용

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		초기 설정값 및 근거
					하며 예비실험을 통해 혼합과 도포에 적절한 점도를 가질 수 있는 용매의 양으로 설정하였다.
혼합	주성분	DS-TD1	18	mg	칭량 단계에서의 칭량한 원료가 모두 투입되므로 칭량 단계의 조건과 동일하게 설정하였다.
	점착제	점착제 B	147.0~205.4	mg	
	가용화제	가용화제 A	0.5~1.5	당량비	
	피부완화제	피부완화제 S	0.1~0.3	mg	
	피부완화제	피부완화제 T	0.05~0.13	mg	
	용매	에틸아세테이트	9	mg	
	혼합탱크	교반속도	1,500~2,000	rpm	혼합공정에서 약물과 첨가제가 용매에서 적절히 교반되어 균일하게 제조될 수 있도록 교반속도를 일반적인 적용 범위 내에서 최대범위로 설정하였다.
		교반시간	40~60	분	혼합공정에서 혼합균일성을 높이기 위해 균일하게 충분히 교반될 수 있도록 교반시간을 설정하였다.
		교반온도	실온	℃	혼합공정에서 교반온도의 영향은 제한적이므로 실험실 규모의 연구 단계임을 고려하여 실온에서 혼합을 진행하였다.
		투입순서	주성분, 가용화제, 피부완화제 T, 피부완화제 S, 점착제	-	주성분, 가용화제, 피부완화제 T는 액상이므로 이를 1차로 투입하여 혼합하고, 이후 고체분말상인 피부완화제 T를 투입하여 혼합한 이후 마지막으로 점도가 높은 점착제를 투입하는 순서로 설정하였다.
도포/건조	도포 및 건조기	코터 헤드 높이	-	-	도포물을 균일하게 형성하고 함량 기준을 만족할 수 있도록 코터 헤드 높이를 설정하였다.
		도포/건조 속도	0.1~0.2	m/min	제제조성 연구 단계에서는 수동도포기를 사용하였으며, 공정연구 단계에서는 도포/건조 시간과 효율성을 고려하여 도포/건조속도를 0.1~0.2 m/min으로 설정하였다.
		건조온도	90	℃	약물의 열에 대한 안정성이 떨어질 수 있으므로 예비실험을 통해 안정성을 확보할 수 있는 범위 내에서 건조온도를 설정하였다.

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		초기 설정값 및 근거
		펌프속도	10	rpm	혼합물의 투입량과 제조배치 사이즈를 고려하여 투입속도가 충분할 수 있는 범위로 고정값을 적용하여 설정하였다.
절단	수동절단기	절단속도	–	–	실험실 규모에서는 수동으로 절단이 이루어지므로 일반적인 작업 범위 내에서 실시하였다.
포장	수동포장기	밀봉온도	150	℃	실험실 규모에서는 수동으로 절단이 이루어지므로 일반적인 작업 범위 내에서 실시하였다.

6.3.1 물질특성 및 공정변수 확인

반제품의 품질특성을 도출하고 추후 공정연구에 활용할 수 있도록 각 공정에서 확인할 수 있는 물질특성(material attributes, MA) 및 공정변수(process parameters, PP)를 도출하여 아래 표에 요약하였다.

표 6-3: 구성성분과 각 공정에 대한 물질특성 및 공정변수

구분			물질특성	공정변수	장비관련 변수
원료의약품			점도, 화학적안정성, 피부자극성, 용해도/친수성, 흡습성, 공정불순물, 잔류용매, 광학이성, 수분	–	–
첨가제			점도, 점착력, 응집성, 분자량, 용해도	–	–
단위공정	혼합	1차	원료 비중, 용해도, 점도, 약물/기제 간 혼화도	원료투입순서, 교반속도, 교반시간, 교반온도	조제탱크 크기(직경/높이), 교반 impeller 모양/크기
		2차	원료 비중, 용해도, 점도		
		3차	원료 비중, 용해도, 점도		
	도포/건조		혼합물 용해상태, 점착제 점도	도포날 높이, 도포/건조 속도, 건조온도, 건조시간, 외기습도,	도포 크기(폭/길이). 외기공급 및 배기덕트 방식/방향/효율, 건조 chamber 개수
	절단		도포/건조/합지 상태, 점착력	절단속도	절단 날의 모양/크기
	포장		포장재 재질, 크기	밀봉온도	–

7 반제품의 핵심품질특성 설정

7.1 반제품의 품질특성 도출

각 단위 공정의 생성물인 반제품은 다음 단위 공정에서 투입물질로서 작용하게 된다. 반제품은 완제의약품의 핵심품질특성과 직접적인 연관성이 있으므로 반제품에 대한 품질관리가 필요하며, 이에 각 단위 공정에 따라 생성되는 반제품의 품질특성을 확인해야 한다. 따라서 물질특성 및 공정변수 확인을 통해 요약된 결과를 바탕으로 반제품의 품질특성을 아래 표와 같이 정리하였다.

표 7-1: 반제품의 품질특성

공정	품질특성
혼합	혼합물의 성상, 혼합물의 함량, 혼합물의 혼합균일성, 혼합물의 유연물질, 혼합물의 점도, 혼합물의 pH
도포/건조	건조물의 성상, 건조물의 함량, 건조물의 함량균일성, 건조물의 잔류용매, 건조물의 유연물질, 건조물의 용출/피부투과율, 건조물의 점착력, 건조물의 수분함량, 건조물의 두께, 건조물의 질량편차
절삭	반제품의 성상, 반제품의 함량, 반제품의 함량균일성, 반제품의 질량편차, 반제품의 크기
포장	완제의 성상, 완제품의 확인, 완제품의 함량, 완제품의 제제균일성, 완제품의 용출/피부투과율, 완제품의 유연물질, 완제품의 잔류용매, 완제품의 경피흡수제 일반특성, 완제품의 미생물한도, 완제품의 기밀도

7.2 반제품의 핵심품질특성 설정을 위한 평가

각 공정 단위에서 생성된 반제품의 품질특성이 완제의약품의 핵심품질특성에 어느 정도의 영향을 주는지를 파악하기 위해서 품질기능전개(Quality function deployment, QFD)를 이용하였다. 이때 목표를 달성하기 어려운 정도에 따라서 완제의약품 핵심품질특성에 중요도 점수를 각각 부여하였으며, 반제품의 품질특성에 따라 해당 완제의약품의 핵심품질특성이 변하는 정도에 따라서 연관성 점수를 부여하였다. 이를 통해 각각의 반제품 품질특성에 대한 점수를 도출하였으며 순위를 설정하였다.

표 7-2: 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 7-3: 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.

7.2.1 반제품의 핵심품질특성 설정을 위한 품질기능전개 수행

반제품의 품질특성 도출을 통해 도출된 수많은 반제품의 품질특성 중에서 완제의약품의 핵심품질특성에 유의한 영향을 줄 것이라고 판단되는 특성들을 1차적으로 파악하기 위해서 품질기능전개를 수행하였다. 이때 각각의 반제품의 품질특성들에 대해 중요도와 연관성 점수를 부여하고 이를 각각 곱한 점수들의 총합을 각 반제품의 품질특성에 대한 점수로 하여 순위를 확인하였으며, 이에 대한 자세한 결과는 다음의 표에 나타내었다.

표 7-4: 각 단위공정에 따른 반제품들의 품질특성과 완제의약품 핵심품질특성과의 품질기능전개 평가

반제품의 품질특성		완제의약품의 핵심품질특성						점수	순위
		함량	제제 균일성	용출/피부투과	유연물질	잔류용매	일반특성		
혼합 공정	혼합물의 성상	1	1	1	1	1	1	19	26
	혼합물의 함량	9	3	3	1	1	1	61	10
	혼합물의 혼합균일성	3	9	3	1	1	1	67	5
	혼합물의 유연물질	3	3	1	9	1	1	57	12
	혼합물의 점도	3	9	1	1	1	1	57	12
	혼합물의 pH	1	1	3	3	1	1	35	23
도포/건조 공정	건조물의 성상	1	1	1	1	1	1	19	26
	건조물의 함량	9	3	3	1	1	1	61	10
	건조물의 함량균일	3	9	3	1	1	1	67	5
	건조물의 잔류용매	1	1	1	3	9	1	41	21
	건조물의 유연물질	3	3	1	9	1	1	57	12
	건조물의 용출/피부투과율	3	3	9	1	1	1	73	3
	건조물의 점착력	1	1	3	1	1	9	45	17
	건조물의 수분함량	1	1	1	1	3	1	23	25
	건조물의 두께	1	3	9	1	1	1	67	5
	건조물의 질량편차	3	9	1	1	1	1	57	12
절삭 공정	반제품의 성상	1	1	1	1	1	1	19	26
	반제품의 함량	3	3	3	1	1	1	43	18
	반제품의 함량균일	3	3	3	1	1	1	43	18
	반제품의 질량편차	3	9	3	1	1	1	67	5

	반제품의 크기	3	9	3	1	1	1	67	5
포장 공정	함량	9	9	3	1	1	1	85	1
	제제균일	9	9	3	1	1	1	85	1
	용출/피부투과율	3	3	9	1	1	1	73	3
	유연물질	3	3	1	9	1	1	57	12
	잔류용매	1	1	1	3	9	1	41	21
	일반특성	1	1	1	1	1	9	35	23
중요도		3	4	5	3	2	2		

7.3 반제품의 핵심품질특성 설정

반제품은 완제의약품에 직접적으로 영향을 줄 수도 있기 때문에 반제품에 대한 관리를 통해 완제의약품의 핵심품질특성을 관리하고자 하였다. 이를 위해 '7.1 반제품의 품질특성 도출' 에서 도출된 품질특성에 대하여 핵심품질특성 여부를 설정하였다. 또한 각 공정에 따른 반제품의 품질특성과 최종 핵심품질특성과의 연관성은 앞서 7.2.1에서 실시한 품질기능전개 결과를 바탕으로 설명하였다.

7.2.1 혼합 공정

혼합 공정에서는 주성분과 첨가제를 균질하게 혼합하는 것이 가장 중요한 목표이며, 이는 완제의약품의 함량 및 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 함량은 목표품질제품프로필 중 용량, 약동학적 특성, 약물의 방출 및 피부투과 양상에도 영향을 줄 수 있다. 또한 혼합물의 혼합균일성은 완제의약품의 함량 및 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있는 중요한 품질특성이다. 또한 경피흡수제의 점착제로 인하여 혼합물은 점도를 가지므로 혼합물의 점도는 관리하여야 할 반제품의 중요한 물리적 특성이며 이후 도포 및 건조 공정의 품질특성에 영향을 미칠 수 있다.

표 7-5: 혼합 공정 중 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
혼합물의 성상	완제의약품의 핵심품질특성 중 성상과 관련이 있음	대체할 수 없음	혼합물의 성상은 원료의약품의 용해 상태 및 첨가제와의 혼합 상태를 간접적으로 확인할 수 있는 지표이며, 목표품질제품프로필 중 완제의약품의 성상에 영향을 준다. 하지만 육안으로 쉽게 관찰이 가능하고 정량적인 판별이 어려우므로 실험실 규모의 최적화 과정에서는 혼합물의 성상을 반제품의 핵심품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오
혼합물의 함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 함량과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	혼합물의 함량은 완제의약품의 함량에 직접적으로 영향을 주며, 용량, 약동학적 특성, 방출양상에 영향을 미치므로 대조약과의 의약품 동등성을 확보하기 위해 확인되어야 한다. 따라서 혼합물의 함량을 반제품의 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
혼합물의 혼합균일성	완제의약품의 핵심품질특성 중 제제균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	혼합물이 점착제, 가용화제 등의 첨가제와 균일하게 혼합되어야 하며 특히 원료의약품과 점착제 등이 점도를 지니고 있으므로 혼합물이 불균일할 경우 반제품 및 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 혼합물의 혼합균일성을 반제품의 핵심품질특성으로 고려하였다.	예

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
혼합물의 유연물질	완제의약품의 핵심품질특성 중 유연물질과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	원료의약품이 혼합물 상태에서 분해가 일어날 경우 완제의약품의 유연물질에 영향을 미치며 이는 안전성, 유효성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 약물과 첨가제 간 배합적 합성이 확인되었고 실온 조건에서 공정이 진행되므로 혼합물의 유연물질을 반제품의 핵심품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오
혼합물의 점도	완제의약품의 핵심품질특성 중 제제균일성과 관련이 있음	대체할 수 없음	최종 혼합물의 점도는 혼합과정에서 혼합균일성에 영향을 미칠 수 있으며 이후 도포 및 건조 단계에서 제조되는 도포물과 완제품의 성상, 두께, 함량, 점착력, 용출/피부투과율에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 혼합물의 점도를 반제품의 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
혼합물의 pH	–	대체할 수 없음	혼합물의 pH는 혼합물의 용해 상태와 안정성에 대한 간접적인 지표로 활용이 가능하나 직접적인 연관성은 없으며 혼합물의 함량과 혼합균일성으로 확인이 가능하다. 따라서 혼합물의 pH를 반제품의 핵심품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오

7.2.2 도포/건조 공정

도포 및 건조 공정에서는 혼합물이 지지체에 균일하게 도포되어야 하며 사용된 용매가 휘발되어 균일한 건조물이 제조되어야 한다. 도포 및 건조 공정에서 제조한 건조물은 이후 물리적인 절단과 포장을 거쳐 완제의약품의 형태로 제조되므로 건조물의 품질특성은 완제의약품의 품질특성들에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 따라서 도포 및 건조 공정에서 생성된 건조물의 함량과 함량균일성, 잔류용매, 유연물질, 용출/피부투과율, 점착력은 완제의약품의 함량, 제제균일성, 잔류용매, 유연물질, 용출/피부투과율과 점착력에 영향을 줄 수 있으므로 관리되어야 한다. 또한 건조물의 두께는 완제의약품의 함량과 제제균일성, 용출/피부투과율에 영향을 미칠 수 있고 질량편차는 도포물의 균일성과 연관이 있으므로 도포 및 건조 공정에서 관리되어야 할 주요한 반제품의 물성이다. 이때 건조물의 함량과, 함량균일성, 잔류용매, 유연물질, 용출/피부투과율, 점착력, 질량편차는 건조물 단계에서는 시험이 불가능하므로 이후 절단 공정을 거친 반제품에 대해 평가하고자 한다.

표 7-6: 도포/건조 공정 중 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
건조물의 성상	완제의약품의 핵심품질특성 중 성상과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	도포/건조 이후 건조물의 성상은 완제의약품의 성상과 직접적인 관련이 있다. 하지만 육안으로 쉽게 관찰이 가능하고 정량적인 판별이 어려우므로 실험실 규모의 최적화 과정에서는 건조물의 성상을 반제품의 핵심품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오
건조물의 함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 함량과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	도포/건조 이후 건조물의 함량은 완제의약품의 함량에 직접적으로 영향을 주며, 용량, 약동학적 특성, 방출양상에 영향을 미칠 수 있으므로 대조약과의 의약품 동등성을 확보하기 위해 확인되어야 한다. 따라서 건조물의 함량을 반제품의 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
건조물의 함량균일성	완제의약품의 핵심품질특성 중 제제균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	도포/건조 이후 건조물의 함량균일성은 완제의약품의 제제균일성에 직접적으로 영향을 주며 약동학적 특성, 방출양상에 영향을 미칠 수 있으므로 건조물의 함량균일성을 반제품의 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
건조물의 잔류용매	완제의약품의 핵심품질특성 중 잔류용매와 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	도포 및 건조 과정에서 용매가 휘발되어 잔류용매가 제거되고 건조되어야 한다. 따라서 건조 과정에서 잔류용매가 제대로 제거되지 않을 경우 완제의약품의 잔류용매에 직접적으로 영향을 줄 수 있다. 따라서 건조물의 잔류용매를 반제품의 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
건조물의 유연물질	완제의약품의 핵심품질특성 중 유연물질과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	건조 과정에서 고온 조건에 의한 건조가 진행이 되므로 주성분의 열 안정성이 떨어질 경우 분해산물과 유연물질이 발생하여 완제의약품의 유연물질에 영향을 줄 수 있다. 배합적합성 연구를 통해 약물의 고온 조건에서의 안정성이 연구되었으나 약물은 열 안정성이 비교적 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 따라서 건조물의 유연물질을 반제품의 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
건조물의 용출/피부투과율	완제의약품의 핵심품질특성 중 용출/피부투과율과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	도포/건조 과정에서 생성된 반제품 단계에서 완제의약품의 최종 물성이 결정되므로 건조물의 용출/피부투과율은 완제의약품의 용출/피부투과율과 직접적인 영향을 미친다. 따라서 건조물의 용출/피부투과율을 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
건조물의 점착력	완제의약품의 핵심품질특성 중 점착력과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	도포/건조 과정에서 생성된 반제품 단계에서 완제의약품의 최종 물성이 결정되므로 건조물의 점착력은 완제의약품의 점착력에 직접적으로 영향을 미친다. 따라서 건조물의 점착력을 핵심품질특성으로 고려하였다.	예

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
건조물의 수분함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 잔류용매와 관련이 있음	대체할 수 있음	건조물의 수분함량은 건조과정에서 제거되는 잔류용매의 수준과 연관성을 가질 수 있으며 안정성과 관련하여 유연물질에도 영향을 미칠 수 있다. 또한 수분함량이 너무 많거나 적으면 패취필름의 점착력이나 기계적 특성에도 영향을 준다. 하지만 약물이 수분에 비교적 안정하고 건조물의 잔류용매와 유연물질로 대체가 가능하며 공정 단계에서의 적절한 관리가 쉽기 때문에 핵심품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오
건조물의 두께	완제의약품의 핵심품질특성 중 용출/피부투과율과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	건조물의 두께는 약물이 점착제층을 통해 확산전달되어 피부로 전달되는 속도에 영향을 미치므로 완제의약품의 용출 및 피부투과율에 영향을 미칠 수 있다. 또한 건조물 두께의 균일성은 완제의약품의 함량 및 제제균일성에도 영향을 줄 수 있으므로 건조물의 두께를 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
건조물의 질량편차	완제의약품의 핵심품질특성 중 제제균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	건조물의 질량편차에 따른 무게의 변동은 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있으며 함량의 변동을 야기할 수 있다. 따라서 건조물의 질량편차를 핵심품질특성으로 고려하였다.	예

7.2.3 절단 공정

절단 공정에서는 건조 공정을 거친 반제품을 일정한 크기로 절단하는 물리적인 공정이므로 절단된 반제품의 질량편차는 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 줄 수 있다. 만약 질량편차가 기준에 적합하지 않으면 함량과 제제균일성에 편차가 발생하여 설정된 약동학적 특성과 용출양상을 달성할 수 없을 가능성이 있다.

표 7-7: 절단 공정 중 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
반제품의 성상	완제의약품의 핵심품질특성 중 성상과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	절단 공정을 거쳐 최종 완제의약품의 형태로 제조되므로 반제품의 성상은 완제의약품의 성상과 직접적인 관련이 있다. 하지만 성상은 육안으로 쉽게 판별이 가능하고 정량적인 판별이 어려우므로 실험실 규모의 최적화 과정에서는 반제품의 성상을 참고치	아니오

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
			로 활용하고 핵심품질특성으로는 고려하지 않았다.	
반제품의 함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 함량과 매우 관련이 높음	대체할 수 있음	절삭 공정을 거쳐 최종 완제의약품의 형태로 제조되므로 반제품의 함량은 완제의약품의 함량에 직접적인 영향을 미친다. 하지만 실험실 규모의 연구단계에서는 수동 절단기를 사용하므로 절단 공정에 의한 완제의약품의 품질 영향을 평가하기에는 적합하지 않으므로 이를 핵심품질특성으로 고려하지 않았으며 완제품의 함량 시험을 통해 대체 가능하다.	아니오
반제품의 함량균일성	완제의약품의 핵심품질특성 중 제제균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 있음	절삭 공정을 거쳐 최종 완제의약품의 형태로 제조되므로 반제품의 함량균일성은 완제의약품의 제제균일성에 직접적인 영향을 미친다. 하지만 실험실 규모의 연구단계에서 수동 절단기를 사용하므로 절삭 공정에 의한 완제의약품의 품질 영향을 평가하기에는 적합하지 않으므로 이를 핵심품질특성으로 고려하지 않았으며 완제품의 제제균일성 시험을 통해 대체 가능하다.	아니오
반제품의 질량편차	완제의약품의 핵심품질특성 중 제제균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	절단 공정에서 반제품의 질량편차에 따른 무게의 변동은 완제의약품의 함량과 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 절단 공정에서 반제품의 질량편차에 대한 공정 중 시험과 관리를 통해 완제의약품의 품질특성에 대한 위험성의 저감이 가능하므로 이를 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
반제품의 크기	완제의약품의 특성 중 함량, 제제균일성과 관련이 있음	대체할 수 없음	절단 공정을 거쳐 최종 완제의약품의 형태로 제조되므로 반제품의 크기는 반제품의 중량, 질량편차 뿐만 아니라 완제의약품의 함량, 제제균일성과도 관련을 가진다. 하지만 실험실 규모의 최적화 단계에서는 수동 절단기를 사용하므로 반제품의 크기에 대한 영향을 살펴보기 힘드므로 실험실 규모에서는 이를 핵심품질특성으로 고려하지 않았다.	아니오

7.2.4 포장 공정

포장 공정은 절삭된 반제품을 포장자재에 충전하여 최종 제형으로 제조하는 공정 단계이다. 따라서 포장 공정과 관련된 품질특성은 그 자체로 완제의약품의 핵심품질특성이며, 경피흡수제의 일반특성에 대한 품질항목들을 포함한다.

표 7-8: 포장 공정 중 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
완제품의 함량	완제의약품의 핵심품질특성 중 함량, 제제 균일성과 매우 관련이 높음	대체할 수 없음	연구 단계의 최종 제형이며, 그 자체로서 완제의약품의 핵심품질특성이다. 따라서 완제품의 함량, 제제균일성, 용출/피부투과율, 유연물질, 잔류용매 및 경피흡수제 일반특성을 핵심품질특성으로 고려하였다.	예
완제품의 제제균일성	완제의약품의 핵심품질특성 중 함량, 제제 균일성과 매우 관련이 높음			예
완제품의 용출/피부 투과율	완제의약품의 핵심품질특성 중 용출/피부 투과율과 매우 관련이 높음			예
완제품의 유연물질	완제의약품의 핵심품질특성 중 유연물질과 매우 관련이 높음			예
완제품의 잔류용매	완제의약품의 핵심품질특성 중 잔류용매와 매우 관련이 높음			예
완제품의 경피흡수제 일반특성	완제의약품의 핵심품질특성 중 경피흡수제 일반특성과 매우 관련이 높음			예

8 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법

반제품과 완제의약품에 대한 일정한 품질관리를 위해서 기준 및 시험방법을 설정하였으며, 각 공정단계에 따른 반제품의 시험항목에 대한 기준 및 시험방법과 완제의약품의 기준 및 시험방법을 정리하였다.

8.1 반제품의 기준 및 시험방법

반제품에 대한 위험성평가를 통해 핵심품질특성으로 설정된 품질항목들에 대해 아래 표와 같이 기준 및 시험방법을 나타내었다.

표 8-1: 반제품의 기준 및 시험방법

구분	시험항목	기준	시험방법
혼합	혼합물의 함량	90.0~110.0 %	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	혼합물의 혼합균일성	상대표준편차(RSD) 5% 이하	각기 다른 세 지점(상, 중, 하)에서 검체를 취한 후 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
	혼합물의 점도	이후 공정연구를 통해 별도 설정	대한민국약전 점도측정법 제2법 회전점도계법에 따라 시험한다. (회전속도: 25 rpm, 온도 25 ℃, 스핀들: RV-6)
도포/건조	건조물의 함량	90.0~110.0 %	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	건조물의 함량균일성	상대표준편차(RSD) 5% 이하	각기 다른 세 지점(전, 중, 후)에서 검체를 취한 후 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
	건조물의 잔류용매	에틸아세테이트 5000 ppm 이하	완제의약품의 잔류용매 시험법과 동일하다.
	건조물의 유연물질	개개 유연물질 0.20% 이하 총 유연물질 1.0% 이하	완제의약품의 유연물질 시험법과 동일하다.
	건조물의 용출	이후 공정연구를 통해 별도 설정	완제의약품의 용출시험법과 동일하다.
	건조물의 피부투과율	T/R ratio 0.9~1.15	완제의약품의 피부투과율 시험법과 동일하다.
	건조물의 점착력	12mm 폭당 42.0 g 이상	대한민국약전 반창고 항의 점착력 시험법에 따라 시험한다.
	건조물의 두께	이후 공정연구를 통해 별도 설정	건조물의 두께를 두께 게이지를 사용하여 3회 반복하여 측정하고 평균을 계산하여 시험한다.
절단	반제품의 질량편차	상대표준편차(RSD) 5% 이하	반제품 검체를 무작위로 5매 이상을 취한 후 무게를 정밀하게 달아 상대표준편차를 산출한다.

8.2 완제의약품의 기준 및 시험방법

완제의약품의 기준 및 시험방법을 정리한 결과는 아래 표와 같다.

표 8-2: 완제의약품의 기준 및 시험방법

시험항목	기준	시험방법
성상	반투명의 사각형 10 cm^2 크기의 패취제	육안으로 관찰한다
확인	액체크로마토그래프법: 표준액과 검액의 주피크 유지시간은 동일하여야 한다.	액체크로마토그래피법 : 표준액 및 검액의 주피크 유지시간은 동일하여야 한다.
제제균일성	판정치 15% 이하	**표준액 조제** DS-TD 1 표준품 약 18.0 mg을 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 녹여 100 mL로 한 액을 10 mL 취해 메탄올을 넣어 100 mL로 희석한다. **검액 조제** 이 약 1매를 취해 박리지를 제거한 후 여과지에 부착하고 잘게 세절하여 메탄올 100 mL를 넣은 다음 2시간 동안 초음파 처리한다. 이 액을 실온 냉각 후 10 mL을 취해 메탄올을 넣어 100 mL로 희석하고 3000 rpm에서 10분 동안 원심분리한 상등액을 검액으로 한다. [HPLC 분석조건] * 완충용액: 인산암모늄 1.15 g을 정제수 1 L로 하고 트리에틸아민을 1 mL 넣고 인산을 넣어 pH 5.6으로 맞춘다. * 이동상: 아세토니트릴:완충용액=16:84(v/v) * 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장" 217 nm) * 컬럼: 4.6 X 250 mm, 5 μm, C18 또는 이와 동등한 컬럼 * 컬럼온도: 40°C 부근의 일정온도 * 주입량: 20 μL
함량	90.0~110.0 %	제제균일시험법과 동일

시험항목	기준	시험방법
용출	–	**표준액 조제** DS-TD1 표준품 약 18.0 mg을 부피플라스크에 넣고 용출액을 넣어 100 mL로 한다. 이 액을 10분간 초음파 진탕 처리하여 녹인 후, 1, 4, 8, 10 및 12 mL을 각각 정확하게 취해 용출액을 넣어 정확하게 각각 100.0 mL로 한 액을 표준액으로 한다. **검액 조제** 이 약 1매를 취하여 실린더에 점착면이 위쪽으로 향하도록 양면테이프 등을 이용하여 고정한 후 박리지를 제거하고 32.0±0.5 ℃로 맞춘 용출액에 넣고 용출시킨다. 시험 시작 후 규정된 시간에 용출액 2 mL 씩을 취하여 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 상등액 1 mL에 용출액 1 mL을 넣어 섞은 액을 검액으로 한다. 검액 채취시마다 미리 32.0±0.5 ℃로 가온한 용출액 2 mL씩을 넣어준다. **[용출장치 및 조건]** 용출장치: USP <724> Drug Release Apparatus 6 (Cylinder) 용출액: 0.9% 염화나트륨수용액 부피: 500.0 mL 용출온도: 32.0±0.5 ℃ **[HPLC 분석조건]** * 완충용액: 인산암모늄 1.15 g을 정제수 1 L로 하고 트리에틸아민을 1 mL 넣고 인산을 넣어 pH 5.6으로 맞춘다. * 이동상: 아세토니트릴:완충용액=16:84(v/v) * 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장” 217 nm) * 컬럼: 4.6 X 250 mm, 5㎛, C18 또는 이와 동등한 컬럼 * 컬럼온도: 40℃ 부근의 일정온도 * 주입량: 20 ㎕

시험항목	기준	시험방법
유연물질	개개 유연물질 0.2% 이하, 총 유연물질 1.0% 이하	**표준액 조제** DS-TD1 표준품 25 mg에 이동상 200 mL을 넣어 10분간 초음파 진탕 처리하여 녹인 후 이동상을 넣어 썩어 250 mL로 한다. 이액 10 mL을 이동상에 넣어 희석하여 100 mL로 한 후, 10 mL을 취하여 이동상으로 100 mL로 희석한다. **검액 조제** 이 약 5매를 세절하여 정밀하게 달아 이동상 100 mL을 넣어 실온에서 90분간 초음파 진탕처리한다. 이 액을 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 상등액을 검액으로 한다. **[HPLC 분석조건]** * 완충용액: 인산암모늄을 물에 녹이고 희석한 다음 정확하게 8.6 mg/mL의 농도로 하고 암모니아수로 pH 7.0으로 조절한다. * 이동상: 메탄올:아세토니트릴:완충용액 =15:15:70(v/v/v) * 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 215 nm) * 컬럼: 4.6 X 150 mm, 5 μm, C18 또는 이와 동등한 컬럼 * 주입량: 20 μL
잔류용매	에틸아세테이트 5000 ppm 이하	**표준액 조제** 100 mL 부피플라스크에 에틸아세테이트를 3.0 g을 넣은 다음 물로 희석한다. 이 액 1 mL을 취하여 물로 100 mL로 한 액을 1 mL 취해 헤드스페이스바이알에 넣고 물 5 mL을 넣어 표준액으로 한다. **검액 조제** 검체를 4매를 취해 박리지를 제거한 후 여과지에 부착하고 세절하여 물을 넣어 100 mL로 한다. 이 액 1 mL과 물 5 mL을 헤드스페이스바이알에 넣고 밀전하여 검액으로 한다. **[GC 분석조건]** * 검출기: 불꽃이온화검출기 * 운반가스: 헬륨 또는 질소 * 컬럼: DB-624 (30 m X 0.53 mm X 3 μm) 또는 이와 동등한 컬럼 * 주입부 온도: 250 ℃ * 검출기 온도: 300 ℃ * 오븐온도: 40 ℃에서 5분간 유지, 100 ℃까지 분당 10 ℃씩, 200 ℃까지 분당 50 ℃씩 승온 * 유량: 4.1 mL/분 * Split Ratio: 10:1
점착력	폭 12mm 당 42.0 g 이상	대한민국약전 '반창고'항의 점착력 시험에 따라 시험한다.

9 제제 조성과 제조 공정의 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 실시하여야 한다. 따라서 제제 조성, 혼합, 도포/건조, 절삭, 포장 공정의 세부 항목이 완제의약품의 핵심품질특성들에 미치는 영향에 대한 위험성 평가를 실시하고 설정근거를 제시하였다.

9.1 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 초기 위험성 평가

제제조성 및 각 단위공정들이 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 주는지를 확인하기 위해서 초기 위험성 평가를 실시하였으며, 이를 위해 품질기능전개 및 정성적 위험성 평가를 적용하였다. 우선 완제의약품의 핵심품질특성에 중요도 점수를 각각 부여한 다음 제제 조성 및 각 단위공정들에 의해서 해당 완제의약품의 핵심품질특성이 변하는 정도에 따라 연관성 점수를 부여하였다. 각 반제품의 품질특성에 대한 점수는 중요도 및 연관성 점수를 각각 곱한 점수들을 모두 합한 값이며, 산출된 점수에 따른 순위를 확인하였다. 이때 중요도 및 연관성에 관한 점수는 앞서 실시한 품질기능전개에서 정의한 표에 따라 부여하였다. 다음으로 기존의 지식과 경험을 바탕으로 위험성 평가를 실시하여 제제조성 및 각 단위공정에 대한 위험수준을 파악하였다.

표 9-1: 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성 평가 결과

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성	단위공정			
		혼합	도포/건조	절단	포장
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
확인	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	중간	중간	낮음	낮음
제제균일성	낮음	중간	높음	중간	낮음
용출/피부투과율	높음	낮음	중간	낮음	낮음
유연물질	중간	낮음	높음	낮음	낮음
잔류용매	낮음	중간	중간	낮음	낮음
경피흡수제 일반특성	높음	낮음	낮음	낮음	낮음

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

제제 조성 및 단위공정	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
제제조성	성상	낮음	사용하고자 하는 첨가제들에 대한 초기 선정평가를 통해 약물과 배합하였을 때 성상과 혼화도가 좋은

제제 조성 및 단위공정	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			첨가제들을 선정하였다. 따라서 제제조성이 완제의약품의 성상에 미치는 영향이 낮다고 판단하였다.
	확인	낮음	확인시험은 원료의약품의 유무를 판단하는 시험이며 제제조성과의 연관성이 낮으므로 위험수준 또한 낮다.
	함량	낮음	사용하고자 하는 첨가제는 주성분과의 배합적합성이 확보되어 있으며, 주성분을 용매에 녹여 투입하는 과정에서 용매에 대한 충분한 용해도가 확보되어 있으므로 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	약물을 점도를 가지는 점착제, 첨가제와 혼합하는 과정에서 약물과 첨가제의 혼합 비율과 물성이 제제균일성에 영향을 줄 수 있다. 하지만 약물과 첨가제를 용매에 녹여 혼합하므로 제제균일성에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 제제조성이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	높음	제제조성 중 점착제의 양에 따라 완제의약품의 두께가 변화하면 약물의 확산속도에 따라 용출/피부투과율에 영향을 미칠 수 있다. 또한 사용하는 가용화제의 양에 따라 약물의 방출되는 속도가 변화할 수 있으므로 매우 높은 영향을 끼칠 수 있다. K 경피흡수제는 대조약에 대한 제네릭으로 개발되어야 하므로 의약품동등성을 확보하여야 하며, 따라서 용출/피부투과율은 의약품동등성 확보를 위해 확인하여야 할 중요한 핵심품질특성 중 하나이다. 따라서 제제조성이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향을 높음으로 설정하였다.
	유연물질	중간	사용하고자 하는 첨가제와 약물 간의 배합적합성이 확보되었으나, 주성분은 열과 산화조건에서 비교적 불안정하다고 알려져 있으므로 제제조성과 첨가제 사용비율 조건에서 유연물질의 수준 확인이 필요하다. 따라서 제제조성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향을 중간으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	사용하고자 하는 용매의 종류와 양에 따라 잔류용매의 잔류 수준이 변화할 수 있으나 일반적으로 경피흡수제에 사용하는 용매는 증발속도가 빠르고 휘발성이 양호하여 건조를 통해 제거하기에 용이한 용매를 선정하므로 영향성이 낮다고 판단하였다. 따라서 제제조성이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	높음	주성분은 피부에 대한 자극성을 가지므로 피부완화제를 사용하여 피부자극성을 완화하여야 한다. 따라서 제제조성이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성 중 피부자극지수에 미치는 영향을 높음으로 설정하였다.

제제 조성 및 단위공정	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
혼합	성상	낮음	혼합 공정의 조건에 따른 완제의약품의 성상 변화 가능성은 낮으므로 이에 대한 연관성은 낮다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 원료의약품의 유무를 판단하는 시험이며 원료의 투입이 제대로 이루어진다면 제조공정과의 연관성이 낮으므로 위험수준 또한 낮다.
	함량	중간	혼합 공정의 장입률, 혼합시간, 혼합속도 등과 같은 공정 조건에 따라 약물이 균일하게 혼합되는 정도가 변화할 수 있으며 이에 따라 완제의약품의 함량이 영향을 받을 수 있다. K 경피흡수제의 경우 용매에 녹인 상태에서 혼합이 이루어지므로 함량에 대한 위험성은 상대적으로 크지 않을 것으로 판단되나 액상과 고체분말상의 약물과 첨가제가 혼합되므로 혼합 조건에 따른 함량의 확인이 필요하다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	제제균일성	중간	혼합 공정의 조건에 따라 혼합이 되는 정도가 달라질 수 있으며 이에 따라 완제의약품의 제제균일성이 영향을 받을 수 있다. K 경피흡수제의 경우 용매에 녹인 상태에서 혼합이 이루어지므로 혼합불균일의 위험성은 상대적으로 크지 않을 것으로 판단되나 혼합 조건에 따른 균일성의 확인이 필요하다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	혼합 공정의 조건에 따라 함량이 변화하여 용출/피부투과율이 간접적으로 영향을 받을 수 있으나 이에 대한 발생가능성은 낮으며 혼합 공정의 조건과 용출/피부투과율 간의 직접적인 인과관계는 낮다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	혼합 공정에 따른 완제의약품의 유연물질 변화 가능성은 낮으므로 이에 대한 연관성 또한 낮다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	중간	혼합 공정에서 사용하는 용매의 양에 따라 이후 도포 및 건조 단계에서의 잔류용매 제거 효율과 수준이 변화할 수 있다. 사용하고자 하는 용매는 휘발성이 강한 유기용매이지만 잔류용매는 의약품의 안전성과 안정성의 측면에서 관리되어야 할 품질특성이므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	혼합 공정의 조건에 따라 경피흡수제 일반특성이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 위험성을 낮음으

제제 조성 및 단위공정	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			로 설정하였다.
도포/건조	성상	낮음	투입하는 혼합물의 점도와 도포/건조 공정의 조건에 따라 건조되는 필름이 굴곡이 지거나 균일하게 도포되지 않아 성상에 문제가 발생할 가능성이 있다. 하지만 성상의 경우 제조현장에서 육안으로 쉽게 확인이 가능하고 도포 공정조건의 조정으로 해결이 가능하여 위험성이 낮다고 판단하였다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 원료의약품의 유무를 판단하는 시험이며 제조 공정과의 연관성이 낮으므로 위험수준 또한 낮다.
	함량	중간	도포 공정에서 도포속도와 도포 날(knife)의 높이, 펌프속도와 같은 공정 조건에 의해 도포되는 충진물의 양과 이에 따른 함량의 변동이 발생할 수 있다. 제조현장에서는 도포/건조물의 중량을 측정하여 목표중량에 맞게 공정 조건이 조정이 되며 공정이 진행되는 동안 지속적으로 중량에 대한 모니터링이 되어야 한다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	제제균일성	높음	도포하고자 하는 충진물의 물성과 도포 공정의 조건에 따라 단위면적 당 도포중량의 변동이 발생할 수 있으며, 이는 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 따라서 제조현장에서는 도포/건조물의 중량을 측정하여 공정이 진행되는 동안 중량편차를 지속적으로 모니터링하여야 하며, 이에 대한 관리가 필요하다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 높음으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	중간	도포와 건조 공정에서 일어나는 물리적인 변화에 의해 용출과 피부투과율이 변화할 가능성은 낮다. 하지만 도포 및 건조 공정 조건에 의해 건조물의 두께가 변화할 경우 확산에 의한 약물의 방출 속도에 영향을 줄 수 있으며 이를 확인하여야 한다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	유연물질	높음	건조 공정에서는 고온을 가하여 용매를 휘발시키므로 건조속도(시간)과 건조온도에 따라 열에 비교적 불안정하다고 알려진 약물이 분해되어 유연물질이 발생할 확률이 있다. 따라서 건조 조건에 따른 유연물질의 발생 정도에 대한 확인이 필요하며, 도포/건조 공정이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 높음으로 설정하였다.
	잔류용매	중간	건조 공정에 의해 제조에 사용한 용매가 제거되므로 건조속도(시간)과 온도에 따라 완제의약품에 잔류하는 유기용매의 수준이 변화할 수 있다. 일반적으로 경피흡수제에 사용하는 용매의 경우 증발속도가 빠

제제 조성 및 단위공정	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			른 용매를 사용할 예정이므로 제거가 용이할 것으로 판단되나 잔류용매 수준에 대한 확인이 필요하다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	도포/건조 공정의 조건에 따라 경피흡수제 일반특성이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
절단	성상	낮음	절단 공정은 건조물을 일정한 크기로 재단하여 절단하는 단순한 물리적 공정이다. 절단이 제대로 이루어지지 않으면 성상에 문제가 발생할 수 있으나 육안으로 쉽게 확인이 가능하고 발생가능성이 낮다. 따라서 절단 공정이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 원료의약품의 유무를 판단하는 시험이며 제조 공정과의 연관성이 낮으므로 위험수준 또한 낮다.
	함량	낮음	절단 공정은 건조물을 일정한 크기로 재단하여 절단하는 단순한 물리적인 공정이므로 함량에 미치는 영향이 제한적이다. 따라서 절단 공정이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	중간	실험실 규모에서는 건조물을 수동으로 절단하므로 정확하고 일정한 절단이 이루어지지 않으면 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 절단 이후 중량편차를 통해 이에 대한 영향이 쉽게 확인이 가능하나 이를 위한 공정 중 관리가 필요하며, 따라서 절단 공정이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	용출/피부투과율	낮음	절단 공정의 조건에 따라 용출/피부투과율이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	절단 공정은 단순한 물리적 과정이므로 공정 조건에 따라 유연물질이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	절단 공정은 단순한 물리적 과정이므로 공정 조건에 따라 잔류용매가 변화할 가능성은 낮다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	절단 공정은 단순한 물리적 과정이므로 공정 조건에 따라 경피흡수제 일반특성이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 도포/건조 공정이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.

제제 조성 및 단위공정	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
포장	성상	낮음	포장 공정은 절단이 완료된 반제품을 포장자재에 투입하여 단순히 포장하는 공정이므로 공정 조건에 따라 성상이 변화할 가능성이 낮다. 따라서 포장 공정이 완제의약품의 성상에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 원료의약품의 유무를 판단하는 시험이며 제조 공정과의 연관성이 낮으므로 위험수준 또한 낮다.
	함량	낮음	포장 공정은 절단이 완료된 반제품을 포장자재에 투입하여 단순히 포장하는 공정이므로 공정 조건에 따라 함량, 제제균일성, 용출/피부투과율과 같은 특성이 변화할 가능성이 낮다. 따라서 포장 공정이 완제의약품의 품질(함량, 제제균일성, 용출/피부투과율)에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	
	용출/피부투과율	낮음	
	유연물질	낮음	반제품을 포장자재에 투입한 후 열을 가하여 밀봉하는 과정에서 열에 의해 약물이 분해되어 유연물질이 발생할 가능성이 있으나, 순간적으로 열이 가해지므로 유연물질이 발생할 확률은 낮다. 따라서 포장 공정이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.
	잔류용매	낮음	포장 공정은 절단이 완료된 반제품을 포장자재에 투입하여 단순히 포장하는 공정이므로 공정 조건에 따라 잔류용매가 변화할 가능성이 낮다. 따라서 포장 공정이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.
	경피흡수제 일반특성	낮음	포장 공정은 절단이 완료된 반제품을 포장자재에 투입하여 단순히 포장하는 공정이므로 공정 조건에 따라 경피흡수제 일반특성이 변화할 가능성이 낮다. 따라서 포장 공정이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 위험을 낮음으로 설정하였다.

9.2 고장모드 및 영향분석을 이용한 위험성 평가

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 위험우선순위(risk priority number, RPN)를 이용하여 측정된 점수를 바탕으로 분류할 수 있다. 위험우선순위는 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 위험우선순위는 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 9-2: 심각도의 정의

심각도	점수	설명/근거
무시할만한 영향	1	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 무시할만한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않더라도 핵심품질특성에 위험을 초래하지 않는다.
경미한 영향	2	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 경미한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않으면 핵심품질특성에 경미한 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
중간 정도의 영향	3	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 중간 정도의 유의미한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 일부 충족하지 못하거나 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
중대한 영향	4	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 중대한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 철저하게 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 충족하지 못하거나 중대한 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.

심각한 영향	5	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 아주 심각하게 미치거나 인과관계를 가지며, 철저하게 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 전혀 충족하지 못하는 위험을 초래할 수 있다.

표 9-3: 발생도의 정의

발생도	점수	설명/근거
극히 낮은 발생률	1	목표하는 핵심품질특성의 기준을 제제 조성 및 공정특성 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 핵심품질특성의 기준을 제제 조성 및 공정특성 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 정도의 발생률	3	목표하는 핵심품질특성의 기준을 제제 조성 및 공정특성 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 핵심품질특성의 기준을 제제 조성 및 공정특성 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 핵심품질특성의 기준을 제제 조성 및 공정특성 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 9-4: 검출도의 정의

검출도	점수	설명/근거
매우 높은 검출률	1	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 매우 높거나 각 단위공정 이전에 확실히 발견된다.
높은 검출률	2	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 높거나 각 단위공정 중에 발견된다.
중간 정도의 검출률	3	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 중간 정도이거나 제조공정 중에 발견된다.

낮은 검출률	4	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 낮은 경우이거나 완제품 시험에서 발견된다.
극히 낮은 검출률	5	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 낮거나 불가능한 경우, 또는 사용자에 의해 발견된다.

9.2.1 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 제제 조성의 위험성 평가

품질기능전개를 이용하여 수행한 위험성 평가 결과를 바탕으로 도출된 위험수준이 높은 인자나 변수들에 대하여 고장모드 및 영향분석을 이용하여 다음과 같이 위험성 평가를 실시하고 근거를 설명하였다.

표 9-5: 제제 조성에 대한 위험성 평가를 실시한 결과

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
점착제	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 아크릴레이트 공중합체인 점착제는 일반적으로 경피흡수제 제조에 사용하는 점착제로 예비실험을 통해 약물과 혼합하여 제조된 패취필름의 물성과 성상이 양호함을 확인하였다. 따라서 점착제가 완제의약품의 성상에 미치는 위험성은 낮다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 점착제가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	2	4	16	낮음	약물과의 배합적합성이 확보된 점착제를 사용하고자 하였으며 약물과 점착제를 용매에 녹여 사용하므로 점착제가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	2	3	3	12	낮음	약물과의 배합적합성이 확보된 점착제를 사용하고자 하였으며 약물과 점착제를 용매에 녹여 사용하므로 점착제가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출/피부투과율	4	3	4	48	높음	점착제는 약물의 경피흡수를 위한 피부점착력을 부여하는 동시에 약물이 확산되는 매질로 작용한다. 따라서 점착제의 양과 두께에 따라 약물이 방출되는 속도가 직접적으로 영향을 받을 수 있으므로 점착제의 양이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 매우 높다.
	유연물질	3	2	4	24	중간	해당 아크릴레이트 공중합체 점착제는 작용기가 존재하지 않고 가교화제가 없어 약물과의 반응성이 최소화되었고 첨가제 선정연구를 통해 배합적합성이 확보되었다. 하지만 주성분이 열과 산화 조건에서 불안정하고 점착제의 사용비율과 조건 및 잔존하는 단량체와의 상호작용 등에 따라 유연물질이 발생할 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 점착제가 완제의약품의 유연물질에 영향을 미칠 수 있다고 판단하였으며 이에 대한 위험성은 중간이다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	잔류용매	2	2	4	16	낮음	점착제의 양과 잔류용매의 제거 및 잔류 수준과는 직접적인 연관이 없으므로 점착제가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제 일반특성	3	2	4	24	중간	점착제의 양과 사용비율에 따라 경피흡수제 일반특성 중 점착력이 직접적으로 영향을 받는다. 점착제인 아크릴레이트 공중합체는 점착력이 우수하다고 알려져 있으나 약물 및 첨가제와의 조성비율에 따라 점착력이 변화할 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 점착제가 완제의약품의 경피흡수제 일반특성 중 점착력에 영향을 미칠 수 있다고 판단하였다.
가용화제	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 가용화제는 유기산 계열의 물질로 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 가용화제가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	1	4	8	낮음	사용하고자 하는 가용화제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 상온에서 액상으로 존재하여 액상의 약물과 균일하게 혼합이 가능하다. 따라서 가용화제가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	2	1	4	8	낮음	사용하고자 하는 가용화제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 상온에서 액상으로 존재하여 액상의 약물과 균일하게 혼합이 가능하다. 따라서 가용화제가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출/피부투과율	4	3	4	48	높음	사용하고자 하는 가용화제는 유기산 계열로서 경피흡수제 약물 매트릭스층의 국소 pH에 영향을 주며 이에 따라 약물이 이온화된 해리상태로 존재하여 pH에 의존적으로 용해도와 친지질화도가 변화할 수 있다. 따라서 가용화제의 사용량에 따라 용출과 피부투과율이 영향을 받을 수 있으며 이는 대조약과의 의약품동등성 확보를 위해 관리되어야 할 중요한 핵심품질특성이다. 따라서 가용화제가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 매우 높다.
	유연물질	2	2	4	16	낮음	사용하고자 하는 가용화제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 가용화제의 사용양과 비율에 의해 약물이 분해되어 유연물질이 발생할 가능성은 낮다. 따라서 가용화제가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							은 경미하다.
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	가용화제의 양과 잔류용매 간의 직접적인 인과관계는 제한적이다. 따라서 가용화제가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제 일반특성	2	2	4	16	낮음	가용화제의 사용량에 따라 약물의 용해도가 변화하면 경피흡수제 일반특성 중 약물의 석출에 따른 결정화에 영향을 미칠 수 있으나 해당 약물은 액상으로 존재하므로 이에 대한 위험성이 낮다. 따라서 가용화제가 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 경미하다.
피부완화제 S	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 피부완화제 S는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 피부완화제 S가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 피부완화제 S는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 사용하고자 하는 용매에 쉽게 녹으므로 약물과의 혼합이 용이하다. 따라서 피부완화제 S가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	사용하고자 하는 피부완화제 S는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 사용하고자 하는 용매에 쉽게 녹으므로 약물과의 혼합이 용이하다. 따라서 피부완화제 S가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출/피부투과율	2	2	4	16	낮음	첨가제 선정 단계에서 피부완화제 S가 약물의 피부투과율에 큰 영향을 미치지 않음이 확인되었으므로 위험성이 낮다. 따라서 피부완화제 S가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	2	2	4	16	낮음	사용하고자 하는 피부완화제 S는 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 약물과 반응하여 유연물질이 발생할 가능성은 낮다. 따라서 피부완화제 S가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	피부완화제 S의 사용양과 잔류용매의 수준과의 직접적인 상관관계는 매우 낮다. 따라서 피부완화제 S가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제	3	2	5	30	중간	피부완화제 S는 피부자극을 완화시키고자

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	일반특성						하는 목적으로 일반적으로 사용되며, 주성분의 경우 피부자극성을 가지므로 이에 대한 영향의 확인이 필요하다. 피부자극의 완화 정도가 대조약과 비교하여 동등이상의 효과를 가질 수 있도록 개발하고자 하며, 따라서 피부완화제 S가 완제의약품의 경피흡수제 일반특성 중 피부자극지수에 미치는 영향은 중간이다.
피부완화제 T	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 피부완화제 T는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 피부완화제 T가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 피부완화제 T는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 실온에서 액상으로 존재하여 약물과의 혼합이 용이하다. 따라서 피부완화제 T가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	사용하고자 하는 피부완화제 T는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 실온에서 액상으로 존재하여 약물과의 혼합이 용이하다. 따라서 피부완화제 T가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출/피부투과율	2	2	4	16	낮음	첨가제 선정 단계에서 피부완화제 T가 약물의 피부투과율에 큰 영향을 미치지 않음이 확인되었으므로 위험성이 낮다. 따라서 피부완화제 T가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	2	2	4	16	낮음	사용하고자 하는 피부완화제 T는 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 약물과 반응하여 유연물질이 발생할 가능성은 낮다. 따라서 피부완화제 T가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	피부완화제 T의 사용양과 잔류용매의 수준과의 직접적인 상관관계는 매우 낮다. 따라서 피부완화제 T가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제 일반특성	3	2	5	30	중간	피부완화제 T는 피부자극을 완화시키고자 하는 목적으로 일반적으로 사용되며, 주성분의 경우 피부자극성을 가지므로 이에 대한 영향의 확인이 필요하다. 피부자극의 완화 정도가 대조약과 비교하여 동등이상의 효과를 가질 수 있도록 개발하고자 하며, 따라서 피부완화제 T가 완제의약품의 경피

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							흡수제 일반특성 중 피부자극지수에 미치는 영향은 중간이다.

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

9.2.2 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 공정 변수의 위험성 평가

1) 혼합 공정에 대한 위험성 평가

표 9-6: 혼합 공정에 대한 위험성 평가를 실시한 결과

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
투입순서	성상	2	2	2	8	낮음	투입순서에 따라 약물과 첨가제가 용매에 원활히 용해되지 않을 경우 성상에 문제가 발생할 수 있으나 충분한 용해도를 가지는 용매를 사용하고자 하였으므로 이에 대한 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 투입순서가 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 투입순서에서 약물이 제대로 투입될 경우 이에 대한 위험성이 낮다. 따라서 혼합 공정의 투입순서가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	4	2	4	32	중간	투입순서에 따라 약물과 점도를 가진 첨가제들 간의 균일한 혼합이 이루어지지 않을 경우 함량에도 문제가 발생할 수 있다. 따라서 혼합 공정의 투입순서가 완제의약품의 함량에 영향을 미친다고 판단하였다.
	제제균일성	4	3	3	36	중간	투입순서에 따라 약물과 점도를 가진 첨가제들 간의 균일한 혼합이 이루어지지 않을 경우 혼합불균일이 발생할 수 있다. 따라서 혼합 공정의 투입순서가 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미친다고 판단하였다.
	용출/피부투과율	2	2	4	16	낮음	투입순서에 따라 약물의 함량과 제제균일성에 변동이 생길 경우 용출과 피부투과율에 간접적인 영향을 미칠 수 있으나 단순한 물리적 혼합에 의해 용출과 피부투과율에 문제가 발생할 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 투입순서가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	유연물질	2	2	4	16	낮음	혼합 공정은 단순한 물리적인 혼합이므로 투입순서에 의해 유연물질이 발생할 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 투입순서가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	혼합 공정의 투입순서와 잔류용매 수준과는 직접적인 영향관계가 없다. 따라서 혼합 공정의 투입순서가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제 일반특성	3	2	3	18	낮음	혼합 공정의 투입순서에 따라 약물이 용매에 충분히 용해되지 않으면 결정화가 발생할 수 있으나 해당 약물은 액상으로 존재하므로 위험성이 낮다. 따라서 혼합 공정의 투입순서가 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 경미하다.
교반속도	성상	3	1	2	6	낮음	교반속도에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받을 수는 있으며, 완전한 용해가 이루어지지 않을 경우 성상에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 이를 육안으로 쉽게 판별이 가능하며 그 발생가능성이 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	2	3	12	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 교반속도와는 관련이 없다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	4	2	4	32	중간	혼합물은 점도를 가지므로 교반속도에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받을 수 있으며, 이는 함량과도 관련이 있다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 완제의약품의 함량에 미칠 수 있다.
	제제균일성	4	2	4	32	중간	혼합물은 점도를 가지므로 교반속도에 따라 혼합불균일이 발생할 가능성이 있다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다.
	용출/피부투과율	3	2	3	18	낮음	교반속도에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받을 수 있으나 단순한 물리적 혼합에 의해 직접적으로 용출과 피부투과율이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	3	1	3	9	낮음	혼합 공정은 단순한 물리적인 혼합에 해당하므로 교반속도의 변화에 의해 유연물질이 변동할 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	잔류용매	3	1	3	9	낮음	혼합 공정의 교반조건은 잔류용매에 영향을 미치지 않는다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제 일반특성	3	2	3	18	낮음	혼합 공정의 교반조건에 따라 약물이 용매에 충분히 용해되지 않으면 결정화가 발생할 수 있으나 해당 약물은 액상으로 존재하므로 위험성이 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 경미하다.
교반시간	성상	3	1	2	6	낮음	교반시간이 충분하지 않은 경우 혼합물의 균일성과 용해 상태에 따른 성상이 영향을 받을 수 있으나 육안으로 쉽게 식별이 가능하며 발생가능성이 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반시간이 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	2	3	12	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 교반시간과는 관련이 없다. 따라서 혼합 공정의 교반시간이 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	4	2	4	32	중간	혼합물은 점도를 가지므로 교반이 충분하지 않을 경우 혼합물의 균일성이 영향을 받을 수 있으며, 이는 함량과도 관련이 있다. 따라서 혼합 공정의 교반시간이 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있다.
	제제균일성	4	2	4	32	중간	혼합물은 점도를 가지므로 교반시간에 따라 혼합불균일이 발생할 가능성이 있다. 따라서 혼합 공정의 교반시간이 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다.
	용출/피부투과율	3	2	3	18	낮음	교반시간에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받을 수 있으나 단순한 물리적 혼합에 의해 직접적으로 용출과 피부투과율이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반시간이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	3	1	3	9	낮음	혼합 공정은 단순한 물리적인 혼합에 해당하므로 교반시간에 따라 유연물질이 변동할 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반시간이 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
	잔류용매	3	1	3	9	낮음	혼합 공정의 교반조건은 잔류용매에 영향을 미치지 않는다. 따라서 혼합 공정의 교반시간이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제 일반특성	3	2	3	18	낮음	혼합 공정의 교반조건에 따라 약물이 용매에 충분히 용해되지 않으면 결정화가 발생할 수 있으나 해당 약물은 액상으로 존재하므로 위

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							험성이 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반시간이 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 경미하다.
교반온도	성상	2	1	3	6	낮음	교반온도가 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	3	6	낮음	확인시험은 주성분의 유무를 판단하는 시험이므로 교반온도와는 관련성이 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반속도가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	3	1	3	9	낮음	교반온도가 너무 높으면 약물이 고온에서 분해되어 함량의 저하가 발생할 수 있으나 실온에서 교반을 실시하고자 하였으므로 이에 대한 위험성이 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반온도가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	3	1	3	9	낮음	교반온도에 따라 혼합물의 점도가 변화할 수 있으며 이에 따라 혼합이 균일하게 되는 정도가 달라져서 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서는 실온에서 교반을 실시하고자 하며, 실온 조건에서 이에 대한 위험성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반온도가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출/피부투과율	4	1	4	16	낮음	교반온도는 물리적인 혼합에 영향을 미치는 인자이므로 약물의 방출 양상과는 직접적인 연관이 없다. 따라서 혼합 공정의 교반온도가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	3	1	4	12	낮음	교반온도가 너무 높으면 약물이 열에 의해 분해되어 분해산물과 유연물질이 발생할 수 있으나 교반온도를 실온에서 실시하고자 하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 교반온도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	혼합 공정에서의 교반온도는 잔류용매의 수준과 직접적인 연관성이 없다. 따라서 혼합 공정의 교반온도가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	경피흡수제 일반특성은 제제조성과 연관성은 있지만 교반온도와는 직접적인 인관관계가 없다. 따라서 혼합 공정의 교반온도가 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 경미하다.
용매의 양	성상	2	1	4	8	낮음	용매의 양이 너무 많거나 적으면 도포하는 과정에서 불균일하게 도포될 수 있고 이는 성상에도 문제를 발생시킬 수 있다. 하지만 혼합물의 점도를 일정 범위 내에서 관리할 경우 문제가 발생할 확률은 낮으며 육안으로

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							쉽게 판별이 가능하다. 따라서 용매의 양이 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판별하는 시험이므로 용매의 양과는 관련이 없다. 따라서 혼합 공정의 용매의 양이 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	3	2	4	24	중간	용매의 양이 너무 많거나 적으면 혼합균일성과 도포의 균일성에 영향을 주므로 완제의약품의 함량에 위험성을 가진다. 따라서 혼합 공정의 용매의 양이 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 중간이다.
	제제균일성	4	2	4	32	중간	용매의 양이 너무 많거나 적으면 혼합균일성과 도포의 균일성에 영향을 주므로 완제의약품의 제제균일성에 위험성을 가진다. 따라서 혼합 공정의 용매의 양이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 중간이다.
	용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	용매의 양에 따라 약물이 용매에 용해되어 혼합되는 양상이 영향을 받을 수 있으나 이후 건조를 통해 용매가 제거되므로 약물의 용출/피부투과율에는 영향을 주지 않는다. 따라서 혼합 공정의 용매의 양이 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	4	1	4	16	낮음	용매의 양이 많으면 건조에 시간이 오래 걸릴 수 있으므로 열에 노출되는 시간이 길어져서 유연물질이 발생할 가능성이 있다. 하지만 사용하고자 하는 용매는 휘발성이 강하고 통상적인 범위에서 건조 시간이 짧으므로 이에 대한 위험성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 용매의 양이 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
	잔류용매	4	2	4	32	중간	용매의 양에 따라 건조에 의해 용매가 제거되는 수준이 달라질 수 있다. 사용하고자 하는 용매는 휘발이 잘 되는 성질을 가지고 있으나 잔류용매의 기준을 만족해야 하며 의약품의 안정성에도 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 혼합 공정의 용매의 양이 완제의약품의 잔류용매에 영향을 미칠 수 있다고 판단하였다.
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	용매는 건조과정에서 모두 휘발되므로 용매의 양에 따라 경피흡수제 일반특성이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 혼합 공정의 용매의 양이 완제의약품 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 경미하다.

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

2) 도포 및 건조 공정에 대한 위험성 평가

표 9-7: 도포 및 건조 공정에 대한 위험성 평가를 실시한 결과

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
도포날의 높이	성상	3	1	3	9	낮음	도포날의 높이는 도포하고자 하는 목표중량에 따라 시험코팅을 통해 조정되는 공정변수이다. 따라서 도포날의 높이는 제제 조성과 공정 조건에 따라 결정이 되며, 이때 도포날의 높이가 도포의 균일성과 두께에 영향을 미칠 수 있으나 완제의약품의 품질특성에 직접적인 영향을 주는 인자로 보기는 어렵다. 따라서 도포날의 높이가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향은 경미하다고 판단하였다.
	확인	2	1	4	8	낮음	
	함량	3	1	4	12	낮음	
	제제균일성	4	1	4	16	낮음	
	용출/피부투과율	2	1	4	8	낮음	
	유연물질	2	1	4	8	낮음	
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	
도포/건조 속도	성상	3	2	2	12	낮음	도포 및 건조 속도가 너무 빠르면 균일한 도포가 이루어지지 않으므로 성상에 문제가 생길 수 있다. 하지만 예비실험을 통해 적절한 도포 및 건조 속도를 설정하였으며 성상에 문제가 생길 경우 육안으로 쉽게 판별 가능하므로 이에 대한 위험성이 낮다고 판단하였다. 이에 따라 도포/건조 속도가 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 낮음이다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 도포/건조 속도와는 연관이 없다. 따라서 도포/건조속도가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	4	2	4	32	중간	도포 및 건조 속도는 도포물이 균일하게 도포되는 정도에 영향을 미칠 수 있으며 이는 함량에도 변동을 줄 수 있다. 따라서 도포/건조속도가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 중간이다.
	제제균일성	4	2	4	32	중간	도포 및 건조 속도는 도포 및 건조 공정을 통해 생성되는 반제품의 균일성과 연관이 있으며 따라서 함량균일성에도 영향을 준다. 따라서 이에 대한 확인이 필요하며 도포/건조속도가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 중간이다.
	용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	도포 및 건조 속도에 따라 약물의 용출 및 피부투과 양상이 변화하지는 않는다. 따라서 도포/건조속도가 완제의약품의 용출/피부투

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	4	3	4	48	높음	도포 및 건조 속도에 따라 도포물이 건조구역을 통과하여 고온에 노출되는 시간이 변화하므로 약물이 열에 민감할 경우 유연물질의 발생 정도에 영향을 준다. 원료의약품은 문헌에 따르면 열에 비교적 불안정하다고 알려져 있으므로 이에 대한 확인이 필요하며, 따라서 도포/건조속도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 높음이다.
	잔류용매	3	2	4	24	중간	사용하고자 하는 용매는 잘 휘발되는 성질을 가지고 있으나 도포 및 건조 속도에 따라 유기용매가 제거되는 수준이 영향을 받을 수 있다. 따라서 도포/건조 속도가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 중간이다.
	경피흡수제 일반특성	3	1	4	12	낮음	도포 및 건조 속도에 따라 경피흡수제의 일반특성이 변화할 가능성은 낮다. 따라서 이에 대한 영향은 경미하다.
건조온도	성상	3	2	2	12	낮음	건조온도에 따라 건조가 잘 이루어지지 않으면 최종 제조된 필름의 성상에도 문제를 일으킬 수 있다. 하지만 성상에 문제가 생길 경우 육안으로 쉽게 판별 가능하므로 이에 대한 위험성이 낮다고 판단하였다. 따라서 건조온도가 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 낮음이다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 건조온도와의 연관성이 낮으므로 이에 대한 위험성이 경미하다.
	함량	4	1	4	16	낮음	도포 단계에서 약물이 도포되는 양이 결정되므로 건조 온도에 따라 함량과 함량균일성이 변화할 가능성은 낮다. 건조온도가 너무 높으면 약물이 분해되어 함량의 저하가 발생할 수 있으나 건조시간은 일반적으로 수 분 이내이므로 이에 대한 위험성이 낮다. 따라서 건조온도가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	4	1	4	16	낮음	
	용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	건조온도는 경피흡수 패취에서 약물의 방출과 피부투과 양상에 미치는 영향이 매우 제한적이다. 따라서 건조온도가 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	4	3	4	48	높음	약물이 고온에 노출되면 분해에 의해 유연물질이 발생할 가능성이 있다. 원료의약품은 열에 비교적 불안정하다고 알려져 있으며 유연물질은 의약품의 안정성 측면에서 관리되어야 할 중요한 품질특성이므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 건조온도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 높음이다.
	잔류용매	3	2	4	24	중간	사용하고자 하는 용매는 건조 단계에서 휘발

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							되어 제거되어야 하며 온도 조건에 따라 잔류용매의 수준이 변화할 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 건조온도가 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향은 중간이다.
	경피흡수제 일반특성	3	1	4	12	낮음	건조온도는 경피흡수제 일반특성에는 영향을 미치지 않으므로 이에 대한 위험성은 경미하다.
펌프속도	성상	3	1	2	6	낮음	펌프속도에 따라 투입물질이 원활하게 공급되지 않을 경우 패취필름이 제대로 성형되지 않아 성상에도 문제를 일으킬 수 있다. 하지만 일반적인 운전조건에서 육안에 의해 쉽게 식별이 가능하며 발생가능성이 낮다. 따라서 펌프속도가 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 펌프속도와의 연관성이 없으며 따라서 이에 대한 위험성은 경미하다.
	함량	4	1	3	12	낮음	펌프속도가 너무 낮아 원료물질이 제대로 투입되지 못할 경우 도포 목표중량을 만족할 수 없으며 도포 균일성에도 문제가 생겨 함량과 제제균일성이 기준을 만족하지 못할 수 있다. 하지만 일반적인 운전조건 범위 내에서 일정량 이상으로 원료물질이 지속적으로 투입될 경우 문제가 발생할 확률은 낮으며 이를 육안으로 쉽게 식별이 가능하다. 따라서 펌프속도가 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	4	1	3	12	낮음	
	용출/피부투과율	2	1	4	8	낮음	펌프속도의 운전범위 내에서 원료물질이 원활히 투입될 경우 펌프속도는 완제의약품의 용출/피부투과율, 유연물질, 잔류용매 및 경피흡수제 일반특성에 영향을 미치지는 않는다. 따라서 이에 대한 위험성은 경미하다.
	유연물질	2	1	4	8	낮음	
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

3) 절단 공정에 대한 위험성 평가

표 9-8: 절단 공정에 대한 위험성 평가를 실시한 결과

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
절단속도	성상	3	1	3	9	낮음	절단속도가 너무 빠를 경우 정확한 절단이 이루어지지 않아 성상에 문제가 발생할 가능성이 있으나 육안으로 현장에서 쉽게 판별이 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험과 절단속도와의 연관성은 없으므로 이에 대한 위험성은 경미하다.
	함량	4	1	4	16	낮음	절단속도가 너무 빠르면 정확한 크기로의 절단이 이루어지지 않아 용량 변화에 따른 함량과 제제균일성에 영향을 줄 수 있지만, 실험실 규모의 연구 단계에서는 수동절단기를 사용하였으므로 절단속도가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	4	1	4	16	낮음	
	용출/피부투과율	2	1	4	8	낮음	
	유연물질	2	1	4	8	낮음	
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	
절단크기	성상	3	1	3	9	낮음	절단크기가 너무 작으면 절단되는 반제품의 크기 변동에 의한 용량의 변동 영향이 커지므로 함량과 제제균일성에 영향을 줄 수 있으나, 대조약과 동일한 크기로 완제의약품의 성상을 설계하였으며 일반적인 크기 범위 내에서는 영향이 작으므로 절단크기가 완제의약품의 핵심품질특성들에 미치는 영향은 경미하다고 판단하였다.
	확인	2	1	4	8	낮음	
	함량	4	1	4	16	낮음	
	제제균일성	4	1	4	16	낮음	
	용출/피부투과율	2	1	4	8	낮음	
	유연물질	2	1	4	8	낮음	
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

4) 포장 공정에 대한 위험성 평가

표 9-9: 포장 공정에 대한 위험성 평가를 실시한 결과

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
포장재 재질	성상	2	1	4	8	낮음	포장재 재질과 완제의약품의 성상 및 확인시험과는 연관성이 낮으므로 이에 대한 위험성이 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	
	함량	4	1	4	16	낮음	포장재로의 약물의 전이가 없음이 사전예비실험을 통해 확인되었으며 따라서 포장재 재질이 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	4	1	4	16	낮음	
	용출/피부투과율	2	1	4	8	낮음	용출/피부투과율이 포장재 재질에 의해 변동될 가능성은 낮으므로 포장재 재질이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	2	2	4	16	낮음	포장재는 약물과 직접 접촉하는 1차 포장용기이므로 약물과 반응성을 가질 경우 유연물질이 발생할 수 있다. K 경피흡수제의 경우 포장재는 대조약과 동일한 종류와 재질로 선정하였으므로 배합적합성은 확보되었다고 판단되므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	잔류용매는 이전 제조공정 단계에서 제거가 제대로 이루어질 경우 포장재 재질에 의해 영향을 받지 않는다. 따라서 포장재 재질이 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	포장재 재질과 경피흡수제 일반특성 간의 연관성은 낮으므로 이에 대한 위험성은 경미하다.
밀봉 온도	성상	2	1	3	6	낮음	밀봉온도가 높으면 약물이 열에 의해 분해되어 유연물질이 발생하거나 이에 따른 함량의 저하가 발생할 수 있으나 포장 과정에서 열에 약물이 직접적으로 노출되지 않으며 밀봉시간 또한 매우 짧으므로 그 발생가능성이 낮다. 그 외 다른 품질특성들에는 밀봉온도가 영향을 미치지 않으므로 이에 따라 밀봉온도가 완제의약품의 핵심품질특성들에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	
	함량	4	1	4	16	낮음	
	제제균일성	4	1	4	16	낮음	
	용출/피부투과율	2	1	4	8	낮음	
	유연물질	4	1	4	16	낮음	
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

9.2.3 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성 평가 결과

표 9-10: 고장모드 및 영향분석을 이용하여 실시한 위험성 평가에 대한 종합표

제제 조성 및 공정변수		완제의약품의 핵심품질특성							
		성상	확인	함량	제제균일성	용출/피부투과율	유연물질	잔류용매	경피흡수제 일반특성
제제 조성	점착제	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	중간	낮음	중간
	가용화제	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음
	피부완화제 S	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
	피부완화제 T	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
혼합	투입순서	낮음	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
	교반속도	낮음	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
	교반시간	낮음	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
	교반온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	용매의 양	낮음	낮음	중간	중간	낮음	낮음	중간	낮음
도포/건조	도포날의 높이	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	도포/건조 속도	낮음	낮음	중간	중간	낮음	높음	중간	낮음
	건조온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	중간	낮음
	펌프속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
절단	절단속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	절단크기	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
포장	포장재 재질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	밀봉온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

10 제제 조성 개발

초기 위험성 평가 결과를 통해 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 주는 핵심물질특성(critical material attributes, CMA)인 점착제, 가용화제 및 피부완화제 2종의 위험성을 확인하였다. 이를 바탕으로 제제 조성 개발을 위한 최적화 연구를 진행하였다.

10.1 제제 조성 개발을 위한 스크리닝 실험 연구

초기 위험성 평가에서 도출된 결과를 바탕으로 핵심물질특성인 점착제, 가용화제 및 피부완화제가 완제의약품의 핵심물질특성에 대한 위험성을 가지고 있음을 확인하였다. 이 중 고위험 인자는 점착제와 가용화제의 양이었으며, 중간위험 인자는 피부완화제 S 및 T의 양이다. 각 인자들이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 평가하기 위해 스크리닝 실험 연구를 진행하였으며, 각 핵심물질특성의 초기 설정 범위는 축적된 경험과 기존의 지식 및 첨가제 선정 연구 결과를 바탕으로 설정하여 아래 표에 제시하였다. 또한 제제조성 개발 연구를 위해 그림 6-1과 같은 공정 흐름에 따라 완제의약품을 제조하였으며, 이때 사용한 장비와 이의 고정값은 아래 표에 요약하여 제시하였다.

표 10-1: 제제조성 스크리닝 실험 연구의 인자 설계

입력변수(X)		수준(Level)	
		-1	+1
1	점착제 (mg)	136.96	205.44
2	가용화제/API 비율	0.5	1.5
3	피부완화제 S (mg)	0.1	0.3
4	피부완화제 T (mg)	0.05	0.13

표 10-2: 제제조성 개발에 사용한 장비 및 설정된 고정값

공정	사용한 장비	고정값	
혼합 공정	교반기	교반속도	1800 rpm
		교반시간	60 분
도포/건조 공정	실험실용 도포 건조기	도포/건조속도	0.1 m/min
		건조온도	90 ℃

공정	사용한 장비	고정값	
		도포날의 높이	목표중량에 맞게 조정
		펌프속도	10 rpm
절단 공정	수동절단기	–	–
포장 공정	수동포장기	밀봉온도	150 ℃

표 10-3: 제제 조성의 스크리닝 위한 출력변수

공정	품질특성
혼합	점도
도포/건조	두께
완제의약품	함량, 피부투과율, 유연물질, 점착력

10.1.1 스크리닝 실험계획

선별된 4개의 인자에 대한 스크리닝을 위해 주효과(main effect)와 2인자 상호작용(2 factor interaction) 중 일부분을 확인할 수 있는 해상도(resolution) IV의 2^{4-1} 부분요인설계(fractional factorial design)를 적용하였다. 제제 조성에 따른 반제품의 품질특성의 영향을 확인하기 위하여 출력변수로 혼합물의 점도, 건조물의 두께를 측정하였다. 또한 완제의약품을 제조하여 완제의약품의 핵심품질품성 중 제제조성 변수에 의해 위험성이 중간 이상으로 도출된 특성들에 해당하는 피부투과율, 유연물질, 점착력과 추가적으로 함량을 평가하여 출력변수로 하였다.

표 10-4: 스크리닝 연구 배치

무작위 실험순서	입력변수(X)			
	X_1	X_2	X_3	X_4
	접착제의 양 (mg)	가용화제/API 비율	피부완화제 S의 양 (mg)	피부완화제 T의 양 (mg)
1	136.96	0.5	0.3	0.13
2	136.96	1.5	0.1	0.13
3	205.44	0.5	0.1	0.13
4	205.44	0.5	0.3	0.05
5	136.96	0.5	0.1	0.05
6	205.44	1.5	0.3	0.13
7	205.44	1.5	0.1	0.05
8	136.96	1.5	0.3	0.05

10.1.2 스크리닝 실험계획에 따른 수행 결과

1) 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향 분석

제제조성 개발을 위한 스크리닝 연구에서는 완제의약품의 핵심품질특성인 함량, 피부투과율, 유연물질 및 점착력에 대한 조성변수들의 영향을 평가하였다. 제제 균일성은 혼합 단계에서 용매에 주성분 및 첨가제를 완전히 용해시키므로 평가를 생략하였으며 잔류용매는 이후 제조공정 개발 단계에서 이를 평가하고자 하였다. 또한 경피흡수제 제네릭의약품 개발에 있어 피부투과율은 대조약과의 동등성을 확보하는데 가장 중요한 품질특성 중 하나이므로 용출은 품질관리의 측면에서 제제제 조성의 최적화가 완료된 이후 평가하여 관리기준을 설정하고자 하였다. 위험성 평가 결과에 따라 확인이 필요한 경피흡수제 일반특성 중 피부자극지수는 생체시험이 필요하므로 이후 제제 조성의 최적화가 완료된 이후 이를 평가하고 위험성이 저감되었음을 확인하고자 하였다.

- 함량

스크리닝 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 함량을 측정한 결과는 아래 표에 나타내었다. 제조한 모든 조성물의 함량은 98.76~103.38%로 모든 실험점에서 함량의 기준인 90~110%를 만족하였다.

표 10-5: 완제의약품의 함량 측정 결과

무작위 실험순서	함량 (%)
1	103.28
2	103.38
3	103.10
4	98.76
5	99.90
6	101.55
7	103.19
8	103.34

함량에 대해 교호작용을 포함시켜 분산분석을 수행하였으며, 모형의 p값을 0.05 이하로 만족시키기 위해 유의하지 않은 인자에 대해 풀링(pooling)을 수행하여 분석한 결과를 아래 표와 그림에 나타내었다. 이때 풀링은 추정된 회귀모형에서 유의하지 않은 항을 제거하여 오차항의 자유도를 확보하거나 모델의 p값을 유의수준인 0.05보다 낮추어 적합한 축소모형을 구하고자 할 때 사용하는 방법이다. 또한 분석에 필요한 정규분포 가정을 만족하지 않을 경우에도 풀링을 통해 에러가 정규분포 가정을 만족시킬 수 있도록 모형을 만들 수 있다. 풀링은 고차항의 안자 중 가장 유의하지 않은 인자부터 하나씩 오차항으로 풀링하여 모형의 p값이 설정된 유의수준보다 작어 모형이 유의하고 오차항의 자유도가 충분히 확보되면서 오차가 정규분포 가정을 만족할 때까지 진행한다. 그 결과를 통해 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타나며 실험 순서에 대한 경향성이 나타나지 않으므로 모델이 적합하다고 판단하였다.

Pareto 차트와 분산분석 결과를 바탕으로 유의한 영향을 주는 주효과는 점착제의 양(A), 가용화제/주성분의 비(B), 피부완화제 T의 양(D)로 분석되었으며, 2인자 교호작용으로는 BD가 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 이때 스크리닝 연구에서는 해상도 IV의 2^{4-1} 부분요인설계를 사용하였기 때문에 실험횟수가 줄어든만큼 인자들의 효과들이 교락되어 인자들의 정보가 손실된다. 여기에서 교락이란 두 개 이상의 인자의 효과가 혼재(confounding)되어 있어 이들의 효과를 분리할 수 없는 상태를 말한다. 따라서 교락되는 인자들을 총체적으로 분석하기 위해서는 별칭구조(alias structure)를 확인해야 한다. 별칭구조에는 모든 교략효과가 열거되어 있으며, 해상도 IV의 2^{4-1} 부분요인설계 2인자 교호작용에 대해 별칭구조는 다음과 같다.

$$[AB]=AB+CD$$

$$[AC]=AC+BD$$

$$[AD]=AD+BC$$

일반적으로 별칭구조를 해석할 때에는 주효과와 2인자 교호작용을 우선순위로 하며 만약 주효과와 3인자 교호작용이 교락되어 있다면 이에 대한 효과를 주효과라고 대략적으로 판단할 수 있다. 해상도 IV는 2인자 교호작용과 다른 2인자 교호작용들이 교락되어 있는 형태가 많이 존재하여 해석이 매우 복잡하다. 예를 들어 2^{4-1} 부분요인설계에 대한 분산분석을 통해 AB항이 유의하다(p값이 0.05보다 작음)는 결과가 도출될 때 이를 단순히 AB의 효과로 인한 것이라고 판단하는 오류를 범해서는 안되며, AB와 교락되어 있는 CD를 함께 고려해야 한다. 즉, AB로 인한 효과인지 아니면 다른 2인자 교호작용인 CD로 인한 효과인지를 판단해야 하며, 이는 효과 유전이라는 관점에서 해석이 가능하다. 효과 유전에는 강한 유전(strong heredity)과 약한 유전(weak heredity)이 있다. 예를 들어 AB가 유의한 효과이고 주효과 A와 B 둘다 유의한 효과이면 강한 유전이라고 하며, AB가 유의한 효과이지만 주효과 A와 B 중 오직 한 개의 주효과만이 유의하다면 약한 유전이라고 한다. 또한 별칭구조 내에서 강한 유전의 교호작용과 약한 유전의 교호작용이 함께 존재한다면 그 효과는 별칭구조 내의 강한 유전의 교호작용에 의한 것이다. 그리고 별칭구조 내에 유의하지 않은 주효과로 구성된 교호작용과 약한 유전의 교호작용이 존재한다면 이는 약한 유전을 가지는 교호작용이라고 판단할 수 있다. 이때 약한 유전을 가지는 교호작용 중에서 주효과의 p값을 확인하여 상대적으로 영향이 더 큰(상대적으로 p값이 더 작은) 주효과가 포함된 약한 유전의 교호작용이 큰 영향을 준다고 판단할 수 있다.

이러한 효과 유전이라는 관점에서 2인자 교호작용에 대해 해석하였다. 우선 분산분석 결과를 통해 2인자 교호작용 중에서 BD가 유의한 것으로 타나났다. 이 중 BD의 별칭구조는 AC이다. 이 때 A, B, D가 유의한 주효과이기 때문에 BD는 강한 유전의 교호작용이며 AC는 약한 유전의 교호작용이다. 따라서 BD의 별칭구조 중에서 BD가 실제로 2차 교호작용으로 영향을 줄 가능성이 높다고 판단하였다.

표 10-6: 완제의약품의 함량에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	M	F-값	P-값	
Model	22.92	5	4.58	76.89	0.0129	significant
A: 점착제의 량	1.36	1	1.36	22.83	0.0411	
B: 가용화제/주성분의 비	5.15	1	5.15	86.41	0.0114	
C: 피부완화제 S의 양	0.8712	1	0.8712	14.61	0.0621	
D: 피부완화제 T의 양	4.68	1	4.68	78.52	0.0125	
BD	10.86	1	10.86	182.1	0.0054	
Residual	0.1192	2	0.0596			
Cor Total	23.04	7				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.2442	0.9948	0.9819	0.9172

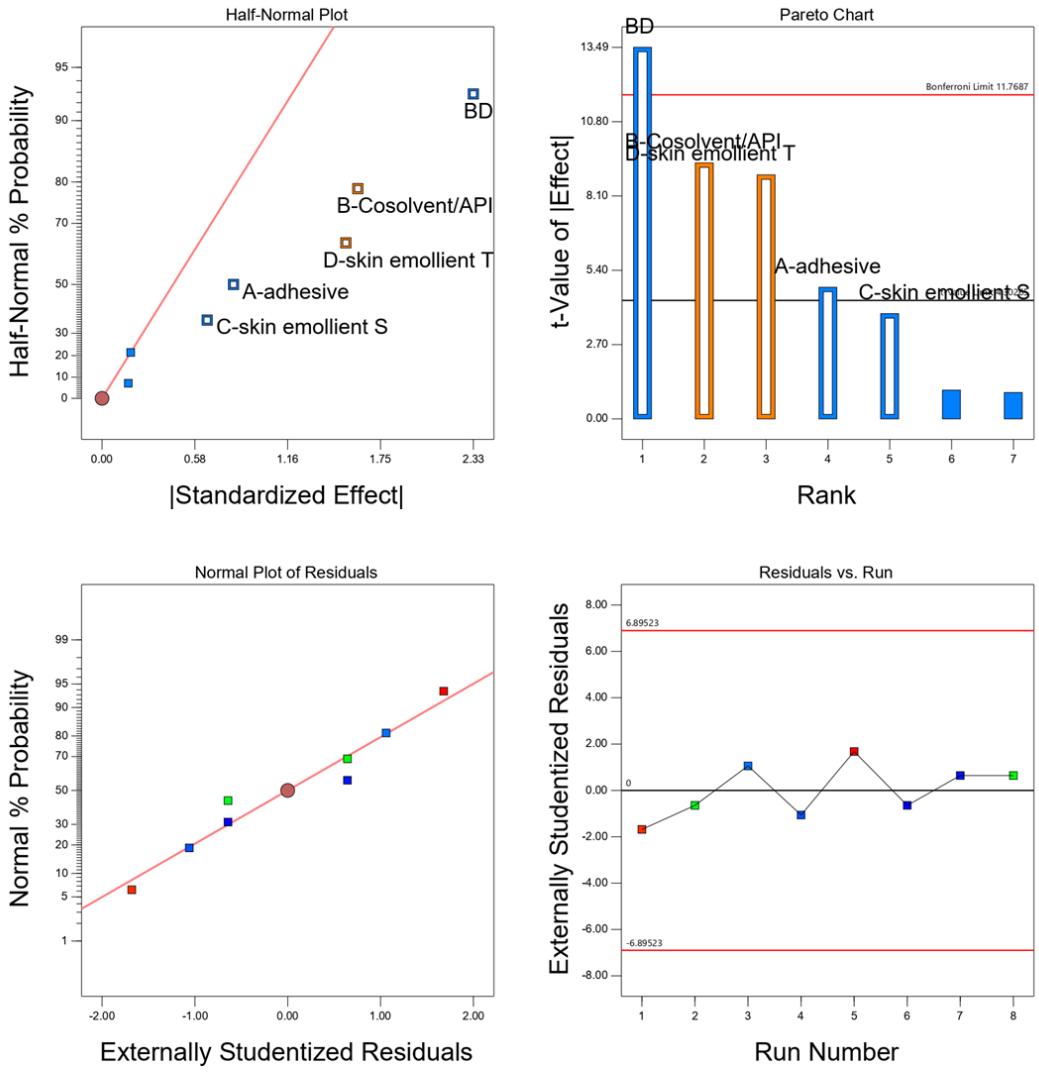


그림 10-1: 함량에 대한 제제조성 인자의 파레토(Pareto) 차트 및 표준화된 효과 분석의 잔차분석 결과

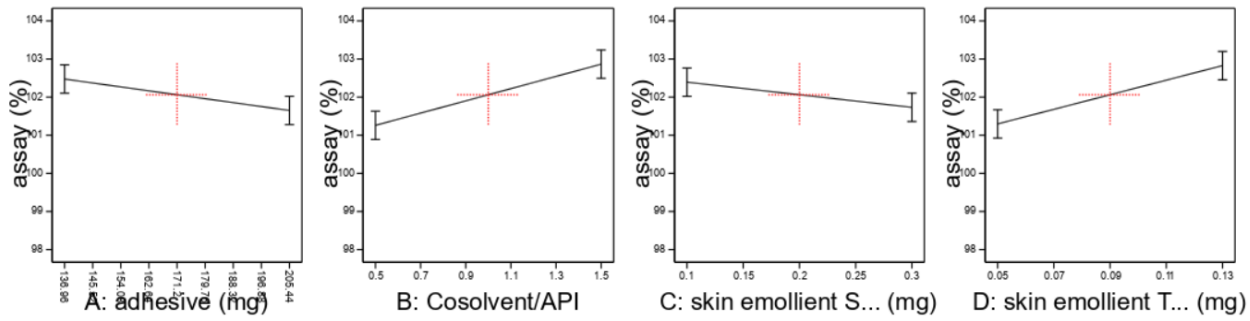


그림 10-2: 함량에 대한 제제조성 인자의 주효과도

- 피부투과율

스크리닝 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 누적 피부투과량과 최대 피부투과속도를 측정한 결과를 아래 표와 그림에 나타내었으며, 이를 대조약의 피부투과량과 속도에 대한 비율(T/R ratio)로 환산하여 평가하였다. 제조한 경피흡수 패취의 누적 피부투과량의 T/R ratio는 0.86~1.75로 나타났다. 누적 피부투과량에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과, 모형의 p값이 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험 순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 누적 피부투과량에 영향을 주는 인자는 점착제의 양, 가용화제/주성분의 비의 주효과와 점착제의 양*가용화제/주성분의 비의 2인자 교호작용으로 나타났다. 2인자 교호작용으로 유의한 AB의 별칭구조는 CD이나 피부완화제 S 및 T의 주효과는 통계적으로 유의하지 않았으므로 별칭구조 중 AB가 2차 교호 작용으로 영향을 줄 가능성이 높은 것으로 판단되었다.

표 10-7: 스크리닝 실험계획에 따른 완제의약품의 피부투과율

무작위 실험순서	누적 경피투과량 ($\mu g/cm^2$)		최대 경피투과속도 ($\mu g/cm^2/h$)	
	측정값	T/R ratio	측정값	T/R ratio
1	279.85	1.71	13.03	1.60
2	209.34	1.28	10.22	1.26
3	156.96	0.96	7.81	0.96
4	151.98	0.93	7.97	0.98
5	285.01	1.75	13.60	1.67
6	140.65	0.86	7.07	0.87
7	143.94	0.88	6.94	0.85
8	213.03	1.3	11.63	1.43

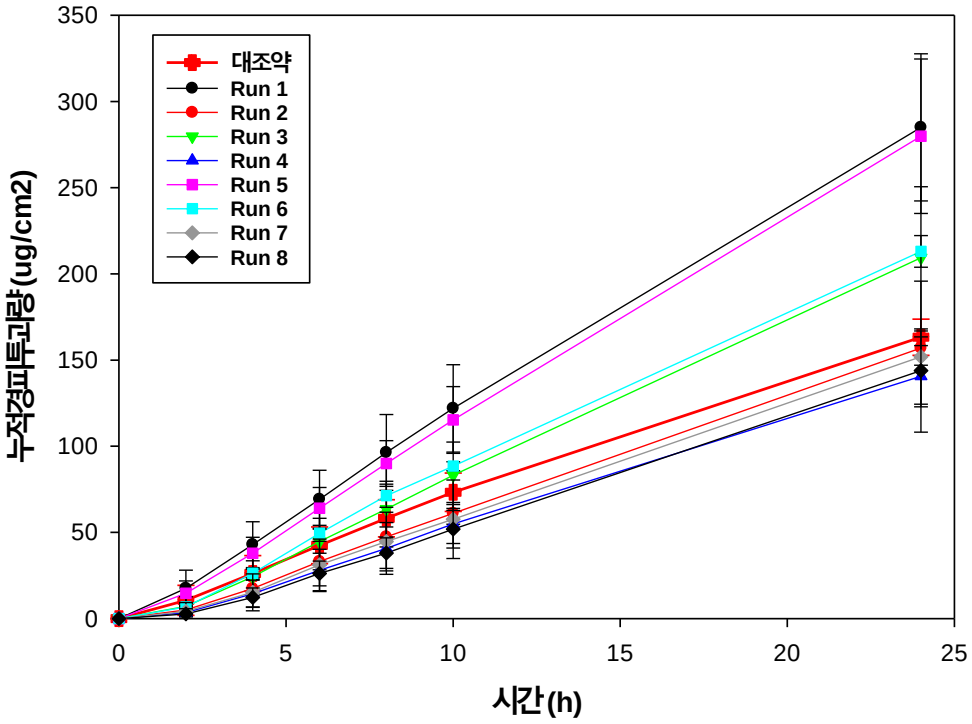


그림 10-3: 스크리닝 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취와 대조약의 누적 피부투과량

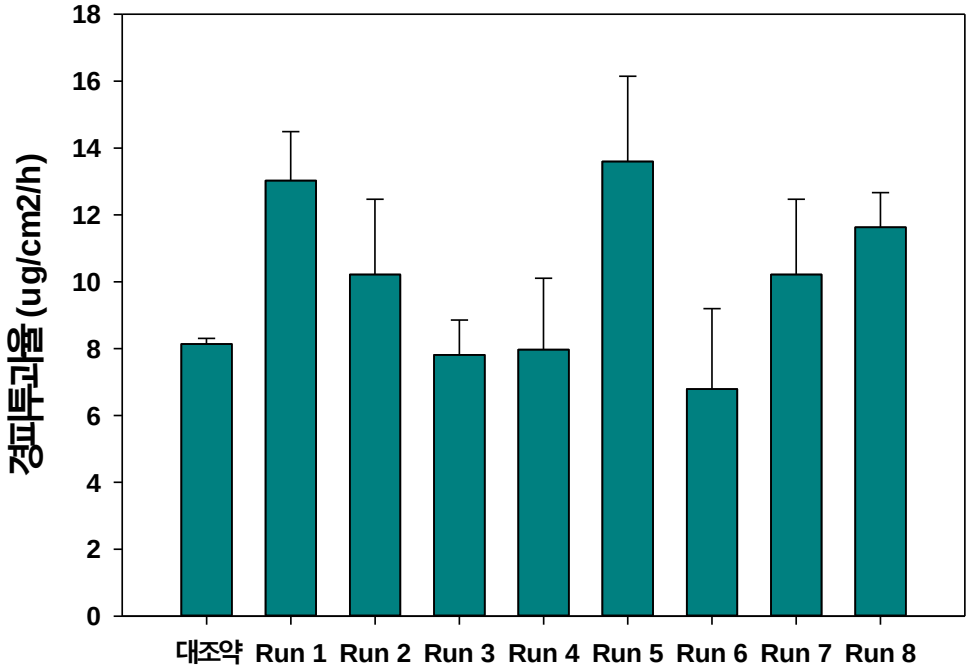


그림 10-4: 스크리닝 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취와 대조약의 피부투과속도

표 10-8: 누적 피부투과량에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	Df	M	F-값	P-값	
Model	0.9252	3	0.3084	747.67	< 0.0001	significant
A: 점착제의 량	0.726	1	0.726	1760.03	< 0.0001	
B: 가용화제/주성분의 비	0.1326	1	0.1326	321.48	< 0.0001	
AB	0.0666	1	0.0666	161.48	0.0002	
Residual	0.0017	4	0.0004			
Cor Total	0.9269	7				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0203	0.9982	0.9969	0.9929

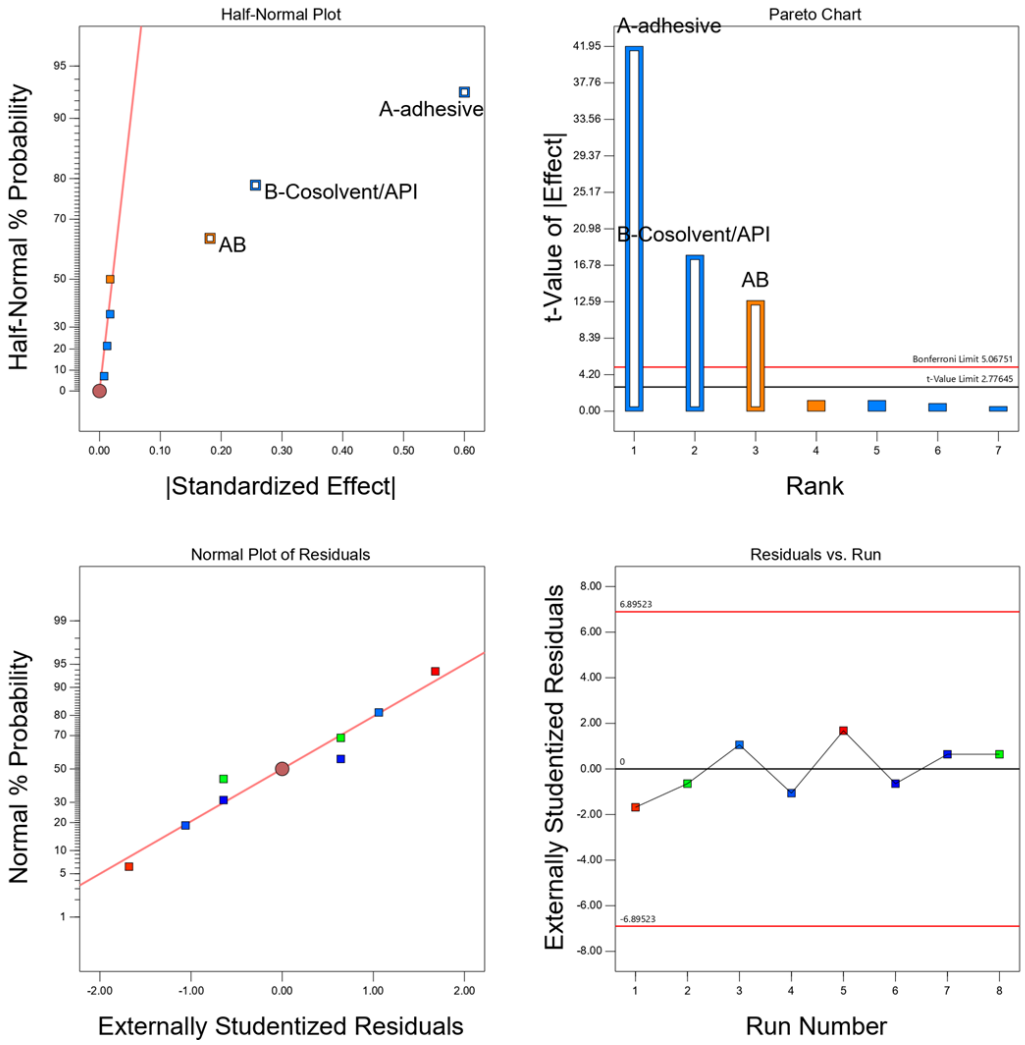


그림 10-5: 누적 피부투과량에 대한 제제조성 인자의 파레토(Pareto) 차트 및 표준화된 효과 분석의 잔차분석 결과

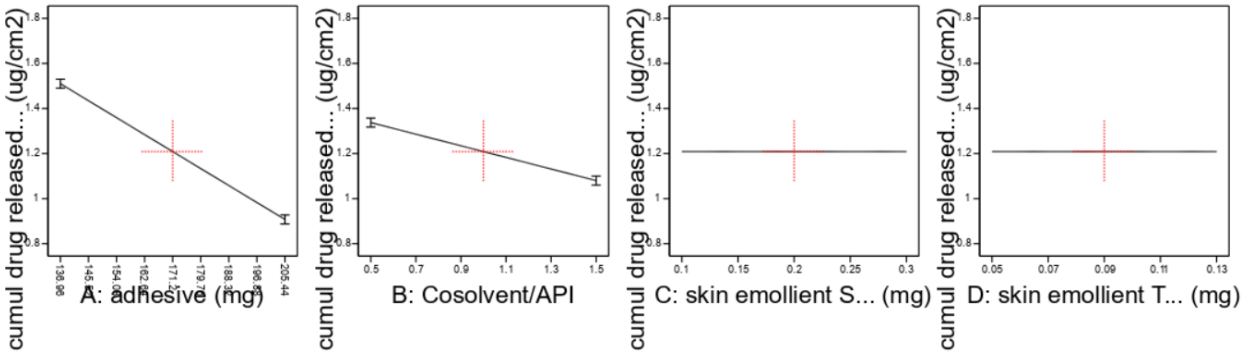


그림 10-6: 누적 피부투과량에 대한 제제조성 인자의 주효과도

또한 제조한 경피흡수 패취의 최대 피부투과속도의 T/R ratio는 0.85~1.67으로 나타났다. 피부투과속도에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과, 모형의 p값이 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험 순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 피부투과속도에 영향을 주는 인자는 누적 피부투과량의 경우와 유사하게 점착제의 양, 가용화제/주성분의 비의 주효과로 나타났다.

표 10-9: 최대 피부투과속도에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	Df	M	F-값	P-값	
Model	0.7412	2	0.3706	55.32	0.0004	significant
A: 점착제의 량	0.6613	1	0.6613	98.69	0.0002	
B: 가용화제/주성분의 비	0.08	1	0.08	11.94	0.0181	
Residual	0.0335	5	0.0067			
Cor Total	0.7748	7				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0819	0.9568	0.9395	0.8893

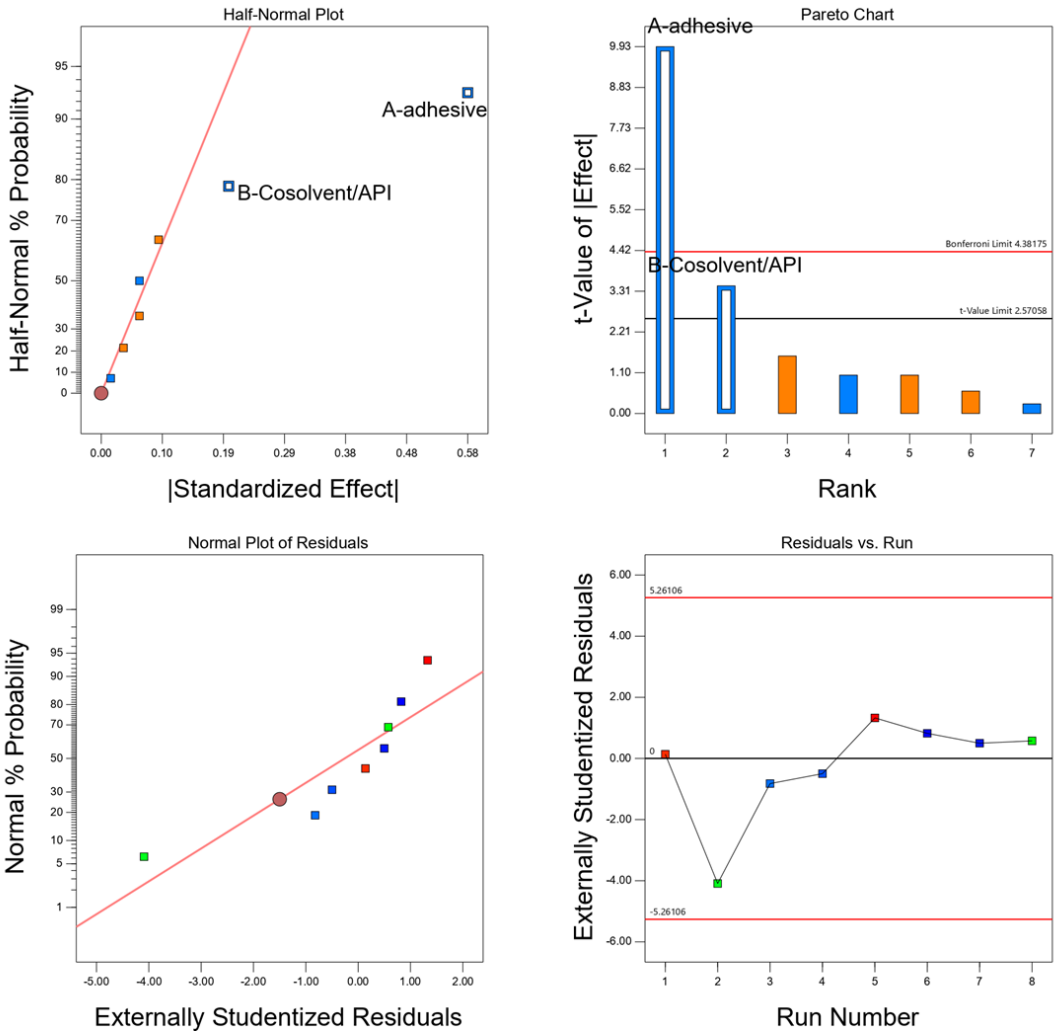


그림 10-7: 피부투과속도에 대한 제제조성 인자의 파레토(Pareto) 차트 및 표준화된 효과 분석의 잔차분석 결과

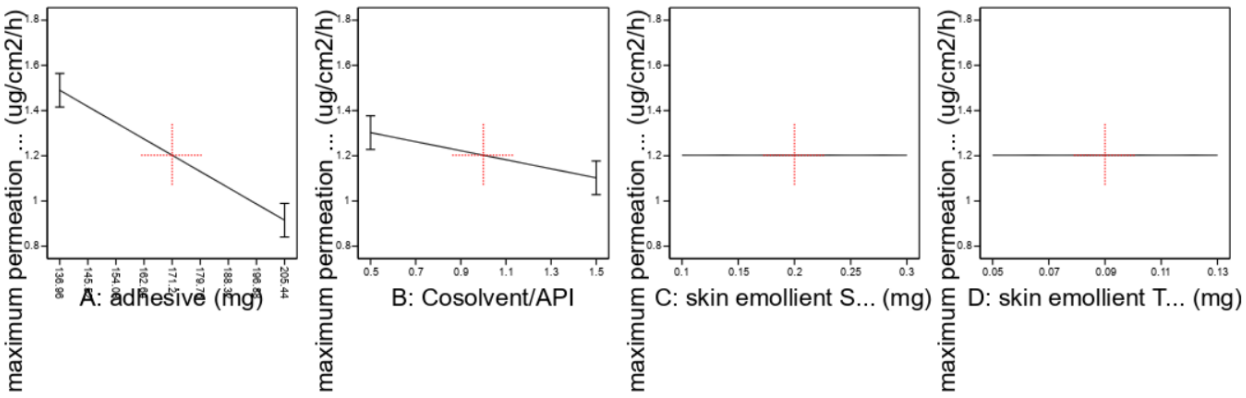


그림 10-8: 최대 피부투과속도에 대한 제제조성 인자의 주효과도

- 유연물질

스크리닝 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 유연물질을 측정한 결과를 아래 표에 나타내었다. 제조된 경피흡수 패취의 개개 유연물질은 0.03~0.06%로 모든 실험점에서 기준을 만족하였으며, 개개 유연물질에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과, 모형의 p값이 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 제조된 경피흡수 패취의 총 유연물질은 0.13~0.18%로 모든 실험점에서 기준을 만족하였으며, 총 유연물질에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 통계적으로 유의하지 않았다.

표 10-10: 완제의약품의 유연물질 측정 결과

무작위 실험순서	개개 유연물질 (%)	총 유연물질 (%)
1	0.05	0.16
2	0.04	0.15
3	0.05	0.15
4	0.06	0.17
5	0.05	0.16
6	0.03	0.13
7	0.03	0.14
8	0.06	0.18

- 점착력

스크리닝 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 점착력을 측정한 결과를 아래 표에 나타내었다. 제조한 경피흡수 패취의 점착력은 241.2~396.99g/12mm 로 점착력의 기준인 42g/12mm를 모든 실험점에서 만족하였다.

표 10-11: 완제의약품의 점착력 측정 결과

무작위 실험순서	점착력 (g/12mm)
1	361.67
2	332.43
3	249.00
4	346.67
5	241.20
6	299.14
7	327.88
8	300.70

점착력에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과, 모형의 p값이 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험 순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 점착력에 영향을 주는 인자는 가용화제/주성분의 비(B)와 피부완화제 S의 양(C)의 주효과와 BC의 2인자 교호작용으로 나타났다. 2인자 교호작용으로 유의한 BC의 별칭구조는 AD이나 점착제의 양(A)과 피부완화제 T의 양(D)의 주효과는 통계적으로 유의하지 않았으므로 별칭구조 중 BC가 2차 교호작용으로 영향을 줄 가능성이 높은 것으로 판단된다.

표 10-12: 완제의약품의 점착력에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	Df	M	F-값	P-값	
Model	13284.89	3	4428.3	114.66	0.0002	significant
B: 가용화제/주성분의 비	474.47	1	474.47	12.29	0.0248	
C: 피부완화제 S의 양	3107.48	1	3107.48	80.46	0.0009	
BC	9702.94	1	9702.94	251.23	< 0.0001	
Residual	154.49	4	38.62			
Cor Total	13439.38	7				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
6.21	0.9885	0.9799	0.9540

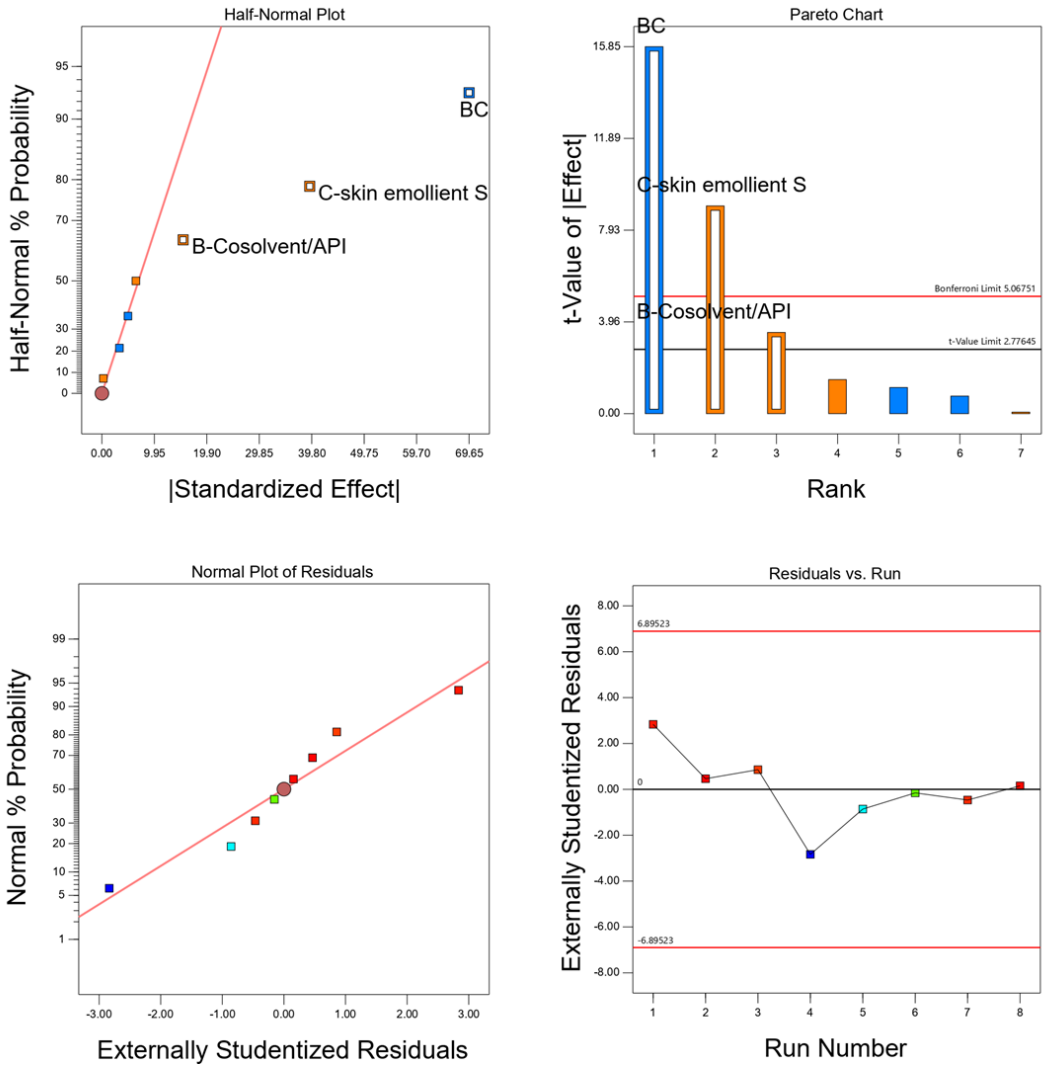


그림 10-9: 점착력에 대한 제제조성 인자의 파레토(Pareto) 차트 및 표준화된 효과 분석의 잔차분석 결과

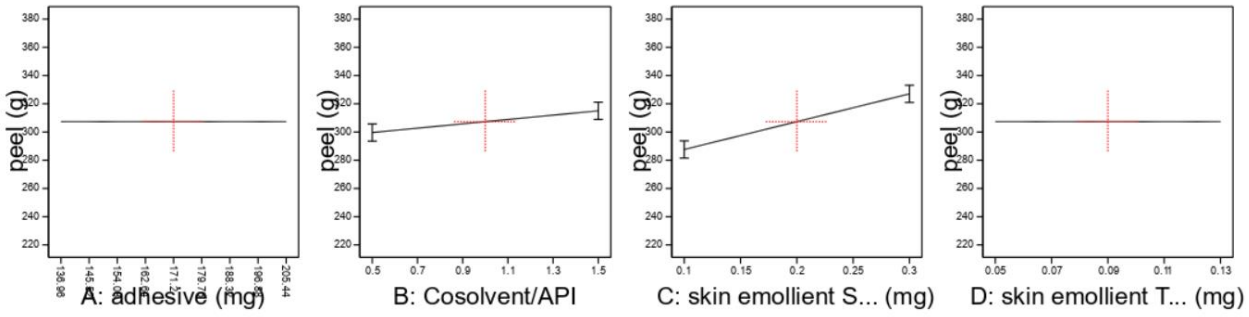


그림 10-10: 점착력에 대한 제제조성 인자의 주효과도

2) 반제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향 분석

조성물 처방에 대한 스크리닝 실험설계에 따라 제조된 반제품의 품질특성을 이해하기 위해서 혼합물의 점도와 건조물의 두께를 평가하였다.

- 혼합물의 점도

스크리닝 실험설계에 따라 제조된 혼합물에 대한 점도를 평가하기 위해서 측정한 한 결과를 결과를 아래 표에 나타내었다. 제조한 혼합물의 점도는 2,037~10,021 cp였으며, 점도에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났다. 또한 실험 순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 혼합물의 점도에 영향을 주는 인자는 가용화제/주성분의 비(B)와 피부완화제 S의 양(C)의 주효과와 BC의 2인자 교호작용으로 나타났다. 2인자 교호작용으로 유의한 BC의 별칭구조는 AD이나 점착제의 양(A)과 피부완화제 T의 양(D)의 주효과는 통계적으로 유의하지 않았으므로 별칭구조 중 BC가 2차 교호작용으로 영향을 줄 가능성이 높은 것으로 판단된다.

표 10-13: 혼합물의 점도 측정 결과

무작위 실험순서	점도 (cp)
1	8,600
2	3,244
3	3,467
4	10,021
5	3,067
6	3,867
7	3,644
8	3,733

표 10-14: 혼합물의 점도에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	Df	M	F-값	P-값	
Model	13284.89	3	4428.3	114.66	0.0002	significant
B: 가용화제/주성분의 비	474.47	1	474.47	12.29	0.0248	
C: 피부완화제 S의 양	3107.48	1	3107.48	80.46	0.0009	
BC	9702.94	1	9702.94	251.23	< 0.0001	
Residual	154.49	4	38.62			
Cor Total	13439.38	7				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
6.21	0.9885	0.9799	0.9540

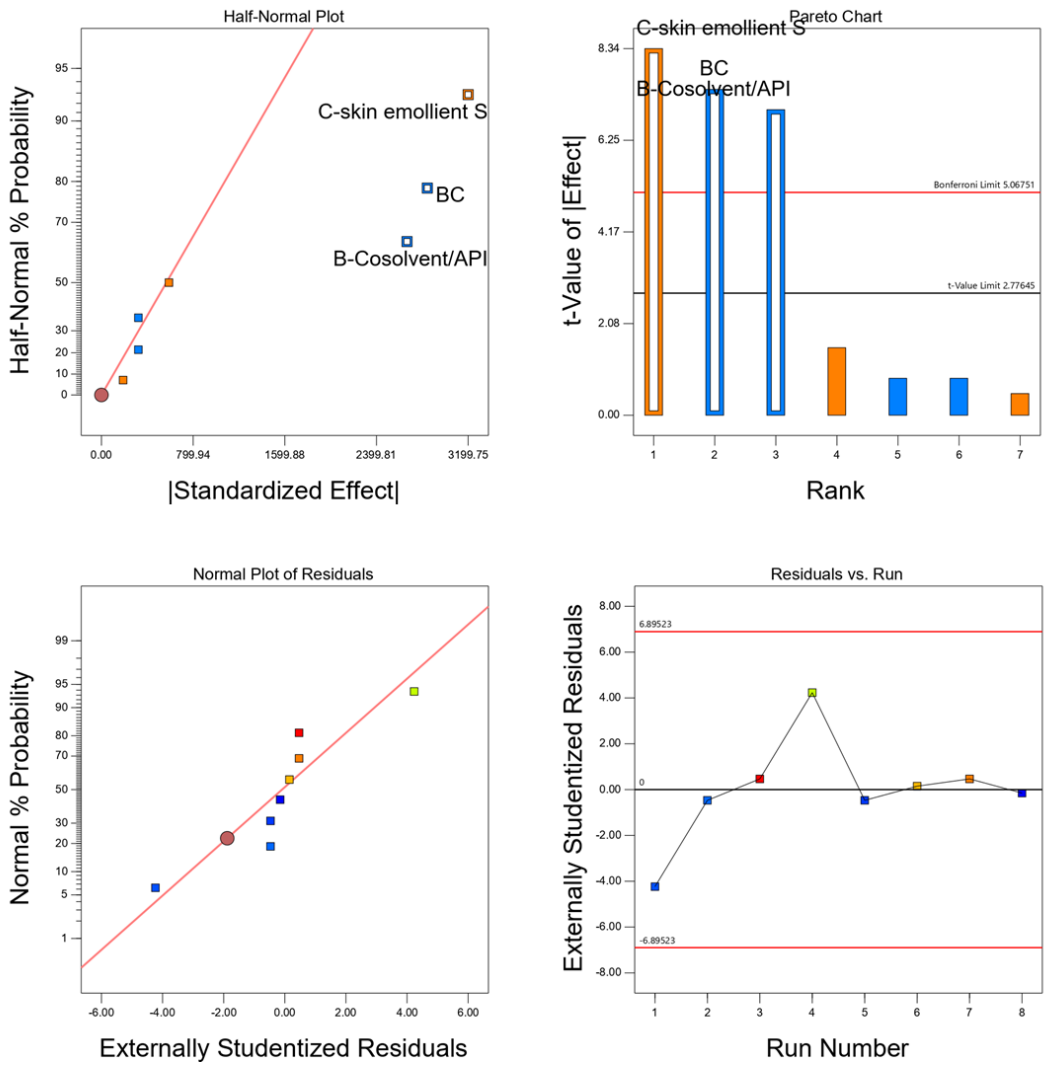


그림 10-11: 점도에 대한 제제조성 인자의 파레토(Pareto) 차트 및 표준화된 효과 분석의 잔차분석 결과

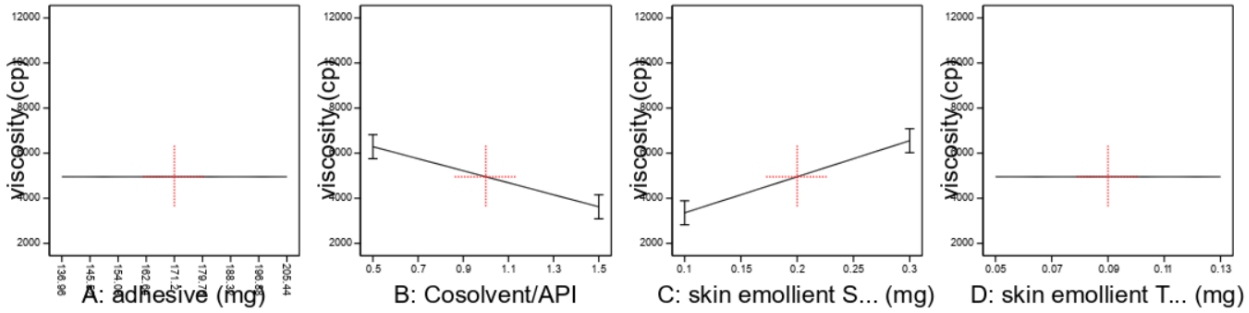


그림 10-12: 점도에 대한 제제조성 인자의 주효과도

- 건조물의 두께

스크리닝 실험설계에 따라 제조된 건조물에 대한 두께를 평가하기 위해서 측정한 한 결과를 결과를 아래 표에 나타내었다. 제조한 건조물의 두께는 67.67~97.00 μm였으며, 두께에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났다. 또한 실험 순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 이때 건조물의 두께에 영향을 주는 인자는 점착제 양(A)의 주효과로 나타났다.

표 10-15: 건조물의 두께 측정 결과

무작위 실험순서	두께 (μm)
1	70.00
2	70.67
3	97.00
4	88.00
5	69.33
6	91.67
7	93.33
8	67.67

표 10-16: 건조물의 두께에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	1065.6	1	1065.6	136.48	< 0.0001	significant
A: 점착제의 량	1065.6	1	1065.6	136.48	< 0.0001	
Residual	46.85	6	7.81			
Cor Total	1112.45	7				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
2.79	0.9579	0.9509	0.9251

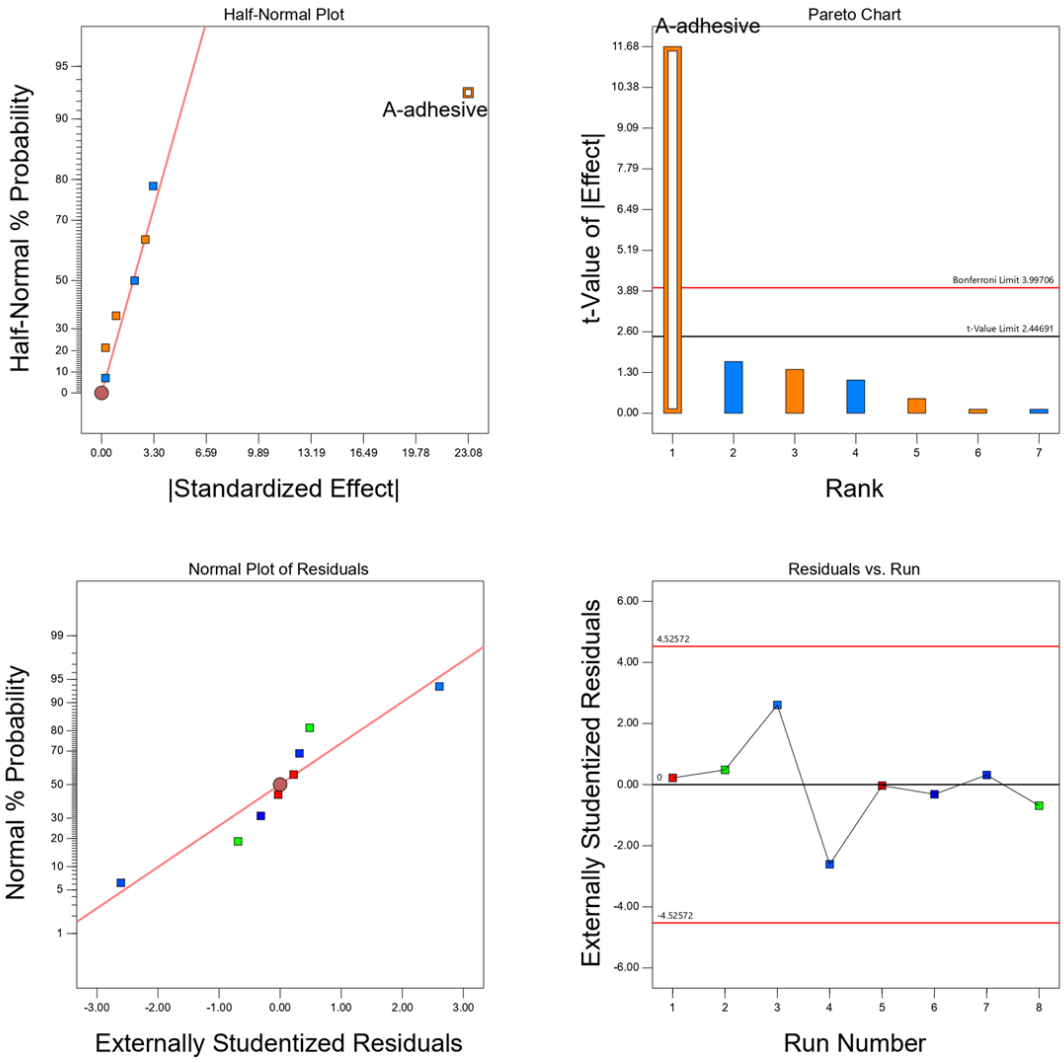


그림 10-13: 두께에 대한 제제조성 인자의 파레토(Pareto) 차트 및 표준화된 효과 분석의 잔차분석 결과

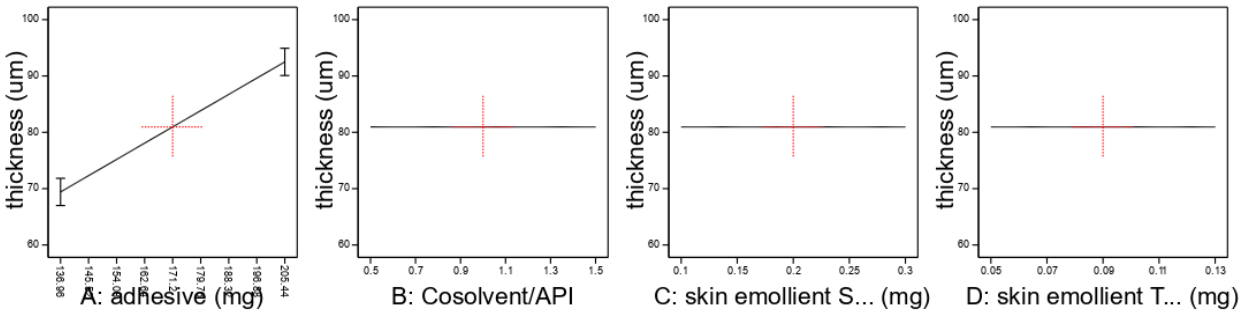


그림 10-14: 두께에 대한 제제조성 인자의 주효과도

10.1.3 스크리닝 결과 요약

제제조성에 대한 스크리닝 연구를 수행하여 점착제, 가용화제, 피부완화제 S, 피부완화제 T에 의한 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성을 평가하였다. 스크리닝 실험을 통해 측정한 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성과 실험설계법을 적용한 통계분석 결과로부터 도출된 각 품질특성들에 대한 영향인자를 정리하면 다음 표와 같다.

표 10-17: 시생산 규모 이층정제 타정 공정의 최적화 연구 결과 요약표

품질특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
완제의약품의 핵심품질특성				
함량	98.76~103.38 %	A: 점착제의 양 B: 가용화제/주성분의 비 D: 피부완화제 T의 양	BD	90.0~110.0% 이내
피부투과율 (누적투과량)	0.88~1.75	A: 점착제의 양 B: 가용화제/주성분의 비	AB	0.9~1.15
피부투과율 (투과속도)	0.85~1.67	A: 점착제의 양 B: 가용화제/주성분의 비	-	0.9~1.15
개개 유연물질	0.03~0.06 %	-	-	0.20% 이하
총 유연물질	0.13~0.18 %	-	-	1.00% 이하
점착력	241.20~361.67 g/12mm	B: 가용화제/주성분의 비 C: 피부완화제 T의 양	BC	42g/12mm 이상
반제품의 핵심품질특성				
두께	67.67~97.00 um	A: 점착제의 양	-	-
점도	3,067~10,021 cp	B: 가용화제/주성분의 비 C: 피부완화제 T의 양	BC	-

완제의약품의 함량의 경우에는 실제 제조한 경피흡수제에 대해 평가한 결과, 98.76~103.38%로 측정되었다. 이때 함량에 영향을 주는 인자로는 점착제의 양, 가용화제/주성분의 비율, 피부완화제 T의 양의 주효과와 가용화제/주성분의 비율*피부완화제 T의 양의 교호작용으로 나타났다. 따라서 함량은 모든 실험점에서 설정한 기준인 90.0~110.0% 이내를 만족하였으므로 이에 대한 위험성은 높지 않으나 추후 지속적인 확인과 관리가 필요할 것으로 판단된다.

피부투과율은 누적 피부투과량과 최대 피부투과속도의 T/R ratio가 각각 0.88~1.75, 0.85~1.67로 기준인 0.9~1.15를 만족하지 못하는 실험점들이 존재하였다. 누적 피부투과량의 경우 점착제의 양과 가용화제/주성분의 비율의 주효과와 점착제의 양*가용화제/주성분의 비의 교호작용이 유의한 영향을 주는 것으로 나타났으며 최대 피부투과속도의 경우에는 점착제의 양과 가용화제/주성분의 비율이 유

의한 영향을 나타냈다.

개개 유연물질과 총 유연물질은 각각 0.03~0.06%와 0.13~0.18%로 미리 설정한 기준인 0.20% 이하와 1.00% 이하를 모든 실험점에서 만족하였으며, 이때 분산분석모델의 p값은 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 점착력은 241.20~361.67 g/42mm 로 모든 실험점에서 설정기준을 만족하였으며 가용화제/주성분의 비율과 피부완화제 T의 양의 주효과와 가용화제/주성분의비*피부완화제 T의 양의 교호작용이 영향을 주는 것으로 나타났다. 개개 유연물질, 총 유연물질, 과 점착력의 품질특성은 모든 실험점에서 기준을 만족하였으므로 제제조성 변수의 탐색범위 내에서 적절한 관리가 가능할 것으로 판단된다.

스크리닝 실험설계를 통해 제조한 반제품의 품질특성으로 혼합물의 점도와 건조물의 두께를 측정한 결과, 점도는 3,067~10,021 cp였으며 두께는 67.67~97.00 um로 나타났다. 이때 혼합물의 점도에 영향을 주는 인자는 가용화제/주성분의 비율, 피부완화제 T의 양의 주효과와 가용화제/주성분의 비율*피부완화제 T의 양의 교호작용이었으며, 건조물의 두께에 영향을 주는 인자는 점착제의 양이었다. 스크리닝 실험설계를 통해 측정한 반제품의 핵심품질특성은 완제품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있으므로 추후 지속적인 평가를 통한 관리기준의 설정이 필요할 것으로 판단되었다.

스크리닝 실험결과를 바탕으로 평가한 결과, 완제의약품의 핵심품질특성 중 미리 설정한 기준을 만족하지 못하는 실험점이 존재하였던 누적 피부투과량과 최대 피부투과량의 품질특성에 대해서는 이에 대한 위험성을 저감할 수 있도록 제제조성 연구를 통한 최적화가 필요할 것으로 예상되었다. 따라서 이후 제제조성의 최적화 연구는 누적 피부투과량과 최대 피부투과량에 유의한 영향을 미치는 제제조성 변수인 점착제의 양과 가용화제/주성분의 비율을 대상으로 하여 실험을 진행하고자 하였다.

10.2 제제 조성 개발을 위한 최적화 실험 연구

스크리닝 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 주는 핵심물질특성은 점착제의 양과 가용화제/주성분의 비임을 확인하였으며, 이를 이용하여 제제 조성 개발을 위한 최적화 연구를 진행하였다.

10.2.1 인자의 선별

핵심물질특성인 점착제의 양과 가용화제/주성분의 비에 대한 최적화 연구를 수행하기 위한 핵심물질특성의 설정 범위 및 공정변수의 고정값은 앞서 수행된 스크리닝 연구 결과를 바탕으로 설정하였으며, 이를 아래 표에 제시하였다. 제제 개발 연구의 제조 공정 조건은 스크리닝 연구와 동일하게 적용하였다.

표 10-18: 제제 조성에 대한 최적화 연구를 위한 인자 설계

입력변수(X)		수준(Level)		
		-1	0	+1
1	점착제 (mg)	136.96	171.2	205.44
2	가용화제/API 비	0.5	1	1.5

표 10-19: 제제 조성의 최적화를 위한 고정인자

고정인자	고정값
피부완화제 S의 양	0.2 mg
피부완화제 T의 양	0.09 mg
용매의 양	9 mg

표 10-20: 제제 조성의 최적화를 위한 출력변수

공정	품질특성
혼합	점도
도포/건조	두께
완제의약품	함량, 피부투과율, 유연물질, 점착력

10.2.2 제제 조성의 최적화를 위한 실험계획

선별된 2개의 제형설계 변수를 이용하여 최적화된 제제 조성을 도출하기 위해서 중심합성설계(central composite design, CCD) 중 하나인 면 중심합성설계(central composite face centered, CCF)를 적용하여 총 13번의 실험점에 대한 실험을 실시하였다. 이에 따른 최적화 연구 배치의 실험조건은 아래 표와 같이 나타내었다.

표 10-21: 제제 조성의 최적화 연구를 위한 실험설계 표

무작위 실험순서	입력변수(X)	
	X_1	X_2
	접착제의 양 (mg)	가용화제/API 비
1	171.2	1
2	205.44	0.5
3	171.2	1
4	136.96	0.5
5	171.2	1
6	136.96	1.5
7	171.2	1
8	205.44	1.5
9	205.44	1
10	171.2	1.5
11	171.2	0.5
12	136.96	1
13	171.2	1

10.2.3 제제 조성의 최적화 연구에 따른 수행 결과

1) 완제의약품의 핵심품질특성

– 함량

최적화 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 함량을 측정한 결과는 아래 표에 나타내었다. 제조한 모든 조성물의 함량은 99.30~102.95%로 모든 실험점에서 함량의 기준인 90.0~110.0%를 만족하였다. 이때 함량에 대한 반응표면분석 결과, 모형의 p값이 통계적으로 유의하지 않았다.

표 10-22: 제제조성 최적화 실험의 함량시험 결과

무작위 실험순서	함량 (%)
1	99.45
2	102.54
3	102.95
4	100.39
5	100.41
6	102.90
7	101.17
8	102.11
9	99.30
10	99.59
11	99.65
12	99.59
13	99.35

– 피부투과율

최적화 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 피부투과율을 측정한 결과를 아래 표에 나타내었다. 이때 제조한 경피흡수 패취의 누적 피부투과량의 T/R ratio는 0.95~1.68로 나타났다. 누적 피부투과량을 대상으로 하여 분산분석을 실시하였으며 모형의 p값을 0.05 이하로 만족시키고 예측성능을 향상시키기 위해 유의하지 않은 인자에 대해서는 풀링을 수행하였다. 그 결과 반응표면분석 모

형의 p값은 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 이때 누적 피부투과량에 영향을 주는 인자는 점착제의 양, 가용화제/주성분의 비율, 점착제의 양*점착제의 양으로 나타났다.

표 10-23: 제제조성 최적화 실험의 피부투과율시험 결과

무작위 실험순서	누적 경피투과량 (μg/cm^2)		최대 경피투과속도 (μg/cm^2/h)	
	측정값 (μg/cm^2)	T/R ratio	측정값(μg/cm^2/h)	T/R ratio
대조약	290.25	-	15.64	-
1	313.09	1.08	15.24	0.97
2	295.56	1.02	13.99	0.89
3	355.27	1.22	18.97	1.21
4	329.00	1.13	18.02	1.15
5	309.68	1.07	16.19	1.04
6	409.25	1.4	17.66	1.13
7	274.78	0.95	13.38	0.86
8	292.86	1.01	16.23	1.04
9	294.31	1.02	16.33	1.04
10	291.99	1.01	16.25	1.04
11	424.32	1.46	23.45	1.5
12	293.44	1.01	16.39	1.05
13	487.22	1.68	28.10	1.8

표 10-24: 완제의약품 누적 피부투과량의 반응표면분석 결과

출처	Sum of squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	0.5663	4	0.1416	46.64	< 0.0001	significant
A: 점착제의 양	0.37	1	0.37	121.88	< 0.0001	
B: 가용화제/주성분	0.0523	1	0.0523	17.22	0.0032	
A^2	0.0803	1	0.0803	26.45	0.0009	
B^2	0.0158	1	0.0158	5.19	0.0523	
Residual	0.0243	8	0.003			
Lack of Fit	0.0128	4	0.0032	1.11	0.4615	not significant
Pure Error	0.0115	4	0.0029			
Cor Total	0.5906	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0551	0.9589	0.9383	0.8788

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
누적 경피투과량 = +7.0375 – 0.05705 * 점착제의 양 – 0.7908 * 점착제의 양 * 가용화제/주성분 + 0.0001 * 점착제의 양 * 점착제의 양 + 0.3021 * 점착제의 양 * 가용화제/주성분

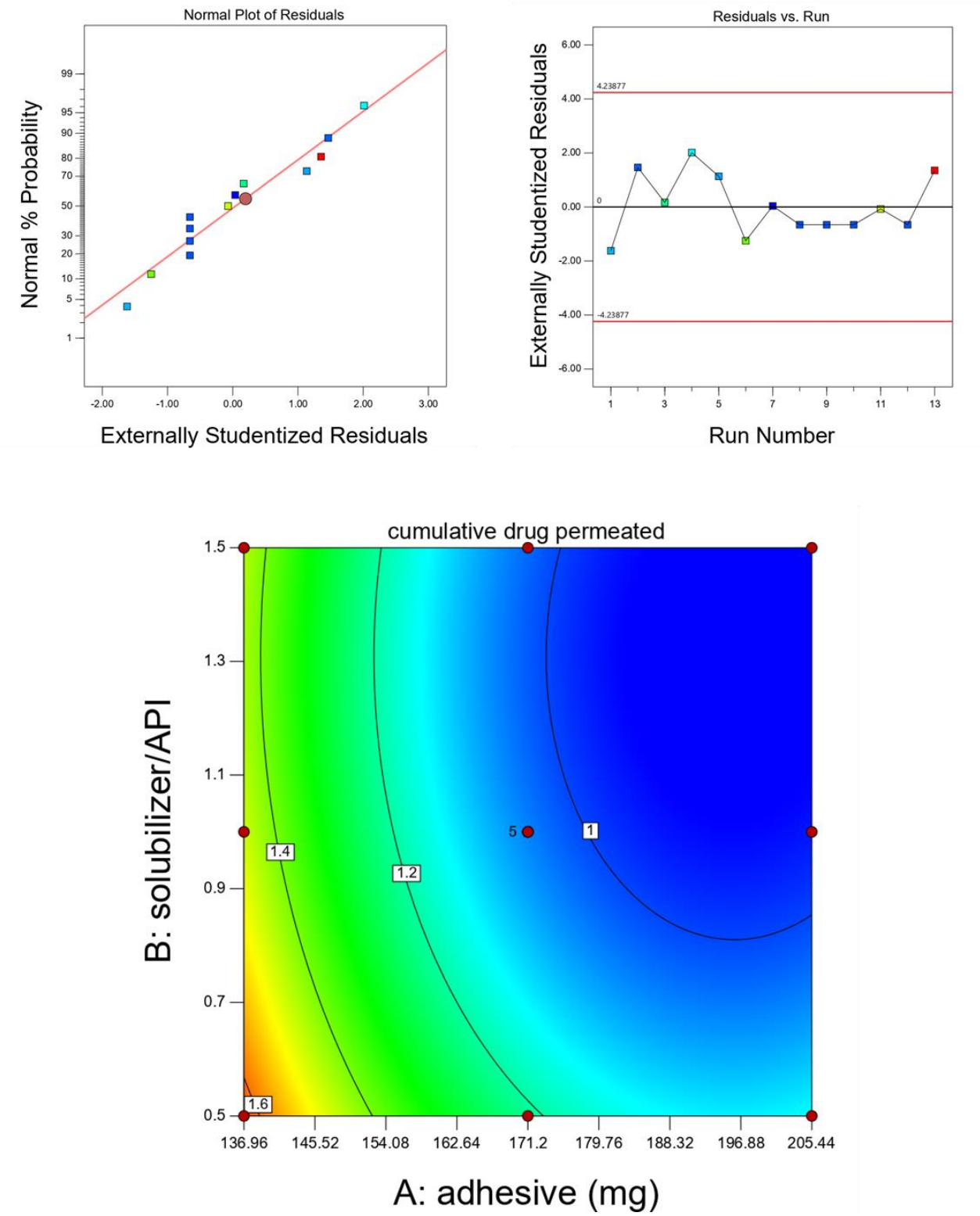


그림 10-15: 완제의약품 누적 피부투과량에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

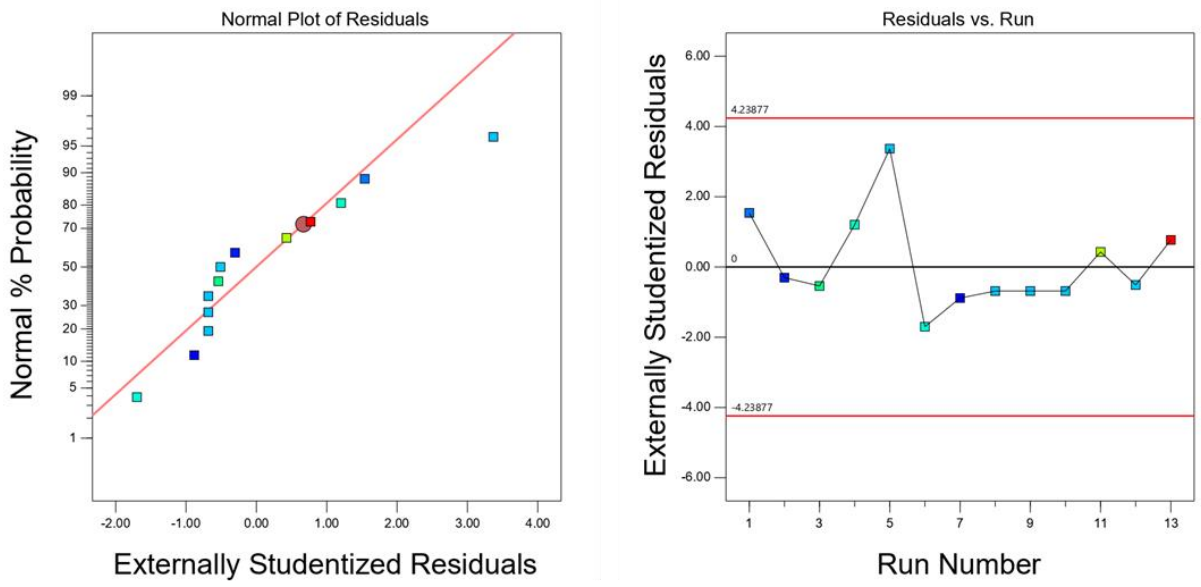
또한 최적화 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 최대 피부투과속도의 T/R ratio는 0.86~1.80으로 나타났다. 누적 피부투과량을 대상으로 하여 분산분석을 실시하였으며 모형의 p값을 0.05 이하로 만족시키고 예측성능을 향상시키기 위해 유의하지 않은 인자에 대해서는 풀링을 수행하였다. 그 결과 반응표면분석 모형의 p값은 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 이때 누적 피부투과량에 영향을 주는 인자는 점착제의 양, 가용화제/주성분의 비율, 점착제의 양*가용화제/주성분의 비율, 점착제의 양*점착제의 양으로 나타났다.

표 10-25: 완제의약품 최대 피부투과속도의 반응표면분석 결과

출처	Sum of squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	0.7554	4	0.1889	47.21	< 0.0001	significant
A: 점착제의 양	0.4873	1	0.4873	121.83	< 0.0001	
B: 가용화제/주성분	0.1504	1	0.1504	37.6	0.0003	
AB	0.0784	1	0.0784	19.6	0.0022	
A^2	0.0393	1	0.0393	9.81	0.014	
Residual	0.032	8	0.004			
Lack of Fit	0.0227	4	0.0057	2.43	0.205	not significant
Pure Error	0.0093	4	0.0023			
Cor Total	0.7874	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0632	0.9594	0.9390	0.8225

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
최대 경피투과속도 = +6.9791 – 0.0487 * 점착제의 양 – 1.7167 * 가용화제/주성분 + 0.0082 * 점착제의 양 * 가용화제/주성분 + 0.0001 * 점착제의 양 * 점착제의 양



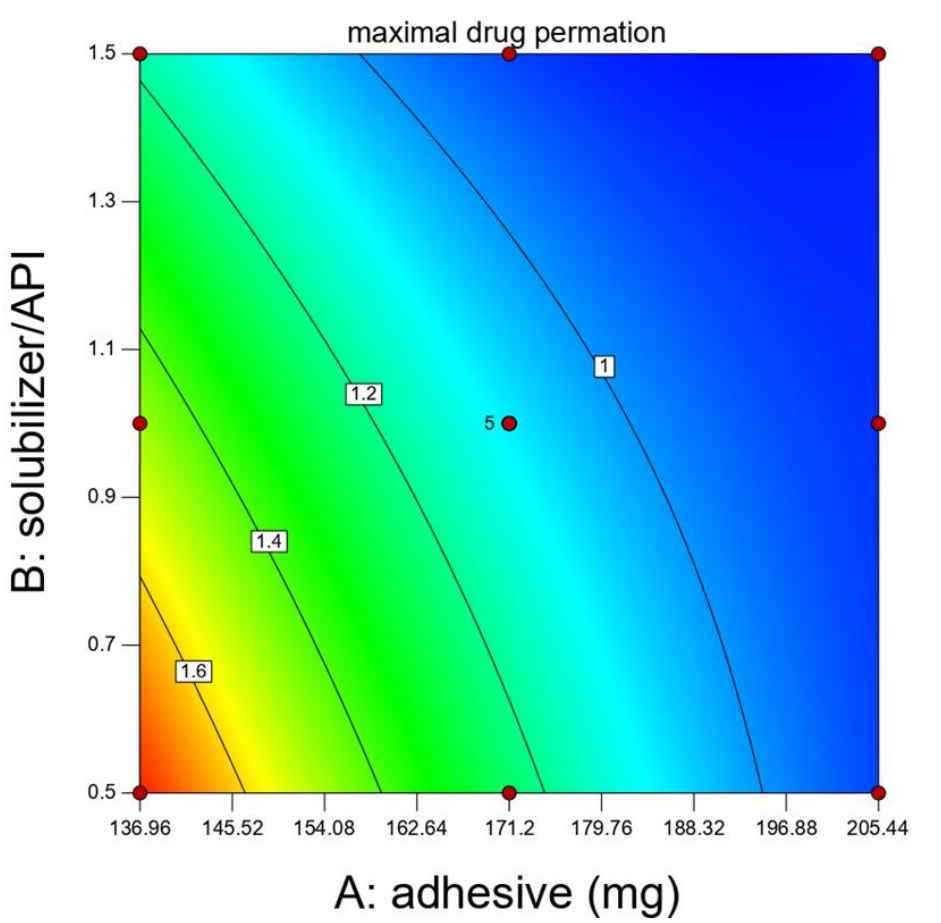


그림 10-16: 완제의약품 최대 피부투과속도에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

- 유연물질

최적화 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 유연물질을 측정한 결과를 아래 표에 나타내었다. 제조된 경피흡수 패취의 개개 유연물질은 0.03~0.04%이며, 개개 유연물질에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과, 모형의 p값이 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 제조된 경피흡수 패취의 총 유연물질은 0.12~0.14%이었으며, 총 유연물질에 대한 영향을 살펴보기 위해 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 통계적으로 유의하지 않았다. 이때 최적화 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취의 유연물질은 모든 실험점에서 기준을 만족하였다.

표 10-26: 완제의약품의 유연물질 측정 결과

무작위 실험순서	개개 유연물질 (%)	총 유연물질 (%)
1	0.04	0.14
2	0.04	0.14
3	0.04	0.14
4	0.04	0.14
5	0.04	0.14
6	0.04	0.14
7	0.03	0.12
8	0.04	0.14
9	0.04	0.14
10	0.04	0.14
11	0.04	0.14
12	0.04	0.14
13	0.04	0.14

- 점착력

최적화 실험설계에 따라 제조된 경피흡수 패취에 대한 점착력을 측정한 결과를 아래 표에 나타내었다. 제조한 경피흡수 패취의 점착력은 246.38 ~ 355.58 g/12mm 로 점착력의 기준인 42g/12mm를 모든 실험점에서 만족하였다. 점착력을 대상으로 하여 분산분석을 실시하였으며 모형의 p값을 0.05 이하로 만족시키고 예측성능을 향상시키기 위해 유의하지 않은 인자에 대해서는 풀링을 수행하였

다. 그 결과 반응표면분석 모형의 p값은 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 이때 점착력에 영향을 주는 인자는 점착제의 양, 점착제의 양*점착제의 양으로 나타났다.

표 10-27: 완제의약품의 점착력 측정 결과

무작위 실험순서	점착력 (g/12 mm)
1	352.937
2	351.200
3	345.593
4	355.580
5	340.083
6	246.380
7	350.770
8	311.093
9	333.760
10	324.697
11	292.883
12	341.443
13	259.223

표 10-28: 완제의약품 점착력의 반응표면분석 결과

출처	Sum of squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	13337.7	2	6668.85	27.43	< 0.0001	significant
A: 점착제의 양	10958.54	1	10958.54	45.08	< 0.0001	
A^2	2379.16	1	2379.16	9.79	0.0107	
Residual	2430.96	10	243.1			
Lack of Fit	1300.89	6	216.81	0.7674	0.633	not significant
Pure Error	1130.08	4	282.52			
Cor Total	15768.66	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
15.59	0.8458	0.8150	0.7250

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
점착력 = −556.07 + 9.17 * 점착제의 양 – 0.02 * 점착제의 양 * 점착제의 양

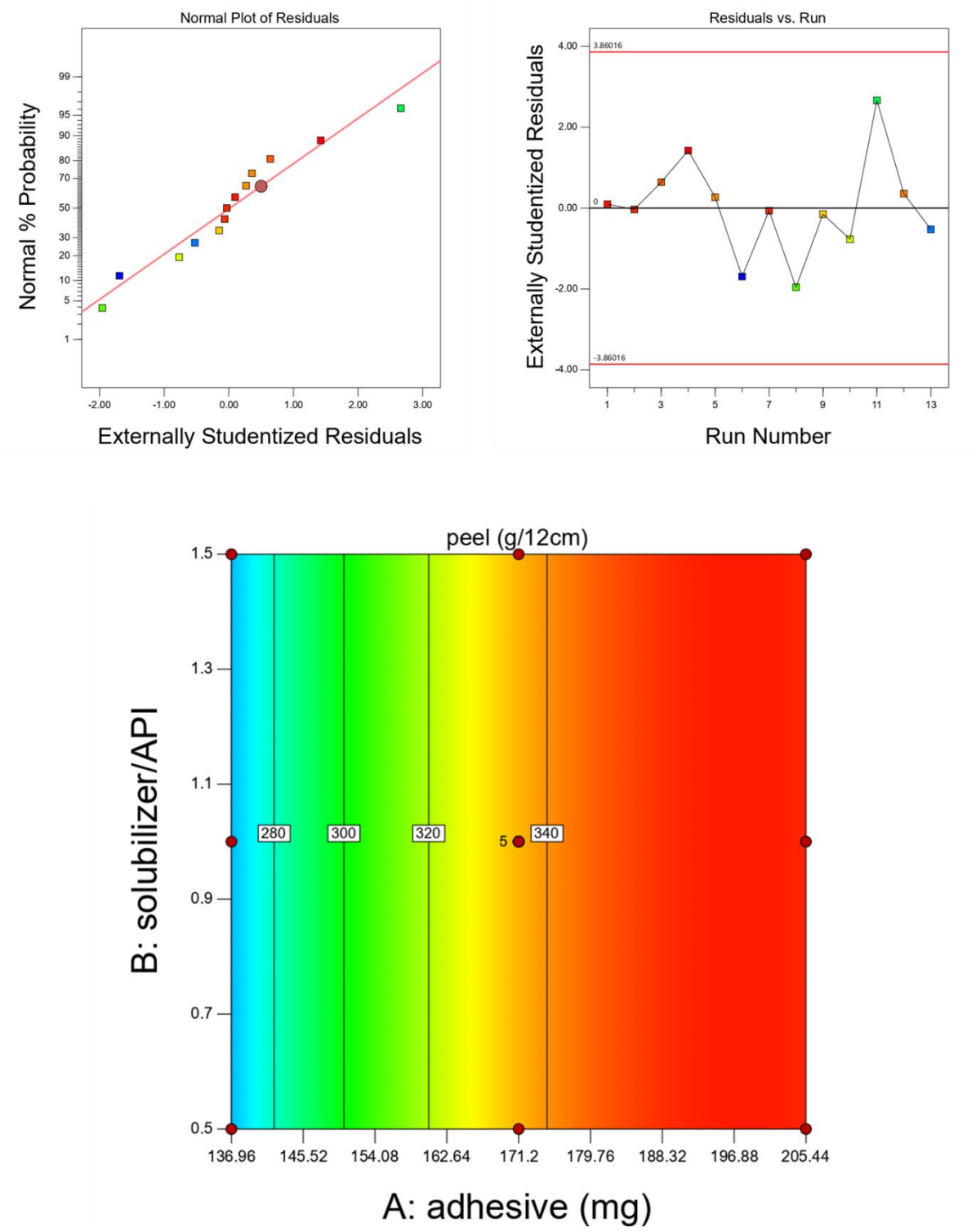


그림 10-17: 완제의약품 점착력에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

2) 반제품의 핵심품질특성

- 혼합물의 점도

최적화 실험설계에 따라 제조된 혼합물의 점도를 측정한 결과를 아래 표에 나타내었다. 이때 제조한 혼합물의 점도는 3124.5~8621.4 cp로 나타났다. 점도를 대상으로 하여 분산분석을 실시하였으며 모형의 p값을 0.05 이하로 만족시키고 예측성능을 향상시키기 위해 유의하지 않은 인자에 대해서는 풀링을 수행하였다. 그 결과 반응표면분석 모형의 p값은 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 이때 점도에 영향을 주는 인자는 점착제의 양, 점착제의 양*점착제의 양, 가용화제/주성분의 비*가용화제/주성분의 비로 나타났다.

표 10-29: 혼합물의 점도 측정 결과

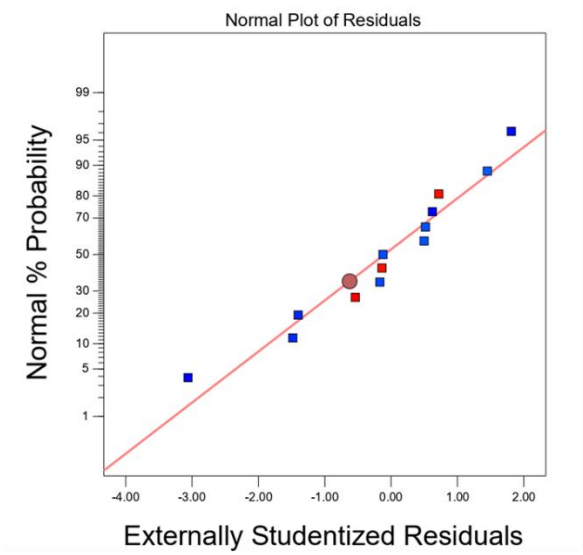
무작위 실험순서	점도 (cp)
1	8534.0
2	8621.4
3	3354.1
4	3521.4
5	3344.2
6	3142.5
7	8564.1
8	3524.7
9	3621.4
10	3568.4
11	3124.5
12	3567.0
13	3201.4

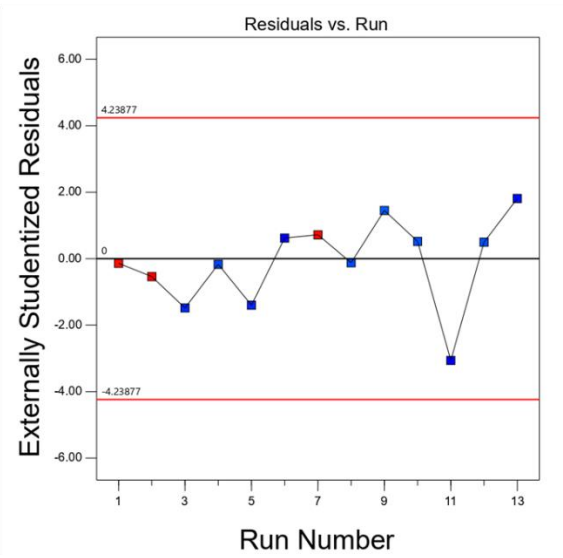
표 10-30: 혼합물 점도의 반응표면분석 결과

출처	Sum of squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	6.21E+07	4	1.55E+07	3052.34	< 0.0001	significant
A: 점착제의 양	4.40E+07	1	4.40E+07	8651.77	< 0.0001	
B: 가용화제/주성분의 비	249.61	1	249.61	0.0491	0.8302	
A^2	1.60E+07	1	1.60E+07	3148.96	< 0.0001	
B^2	36762.05	1	36762.05	7.23	0.0276	
Residual	40700.45	8	5087.56			
Lack of Fit	34076.56	4	8519.14	5.14	0.0708	not significant
Pure Error	6623.89	4	1655.97			
Cor Total	6.22E+07	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
71.33	0.9993	0.9990	0.9977

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
점도 = +49752.70 – 624.29 * 점착제의 양 + 910.07 * 가용화제/주성분의 비 + 2.05 * 점착제의 양 * 점착제의 양 – 461.48 * 가용화제/주성분의 비 * 가용화제/주성분의 비





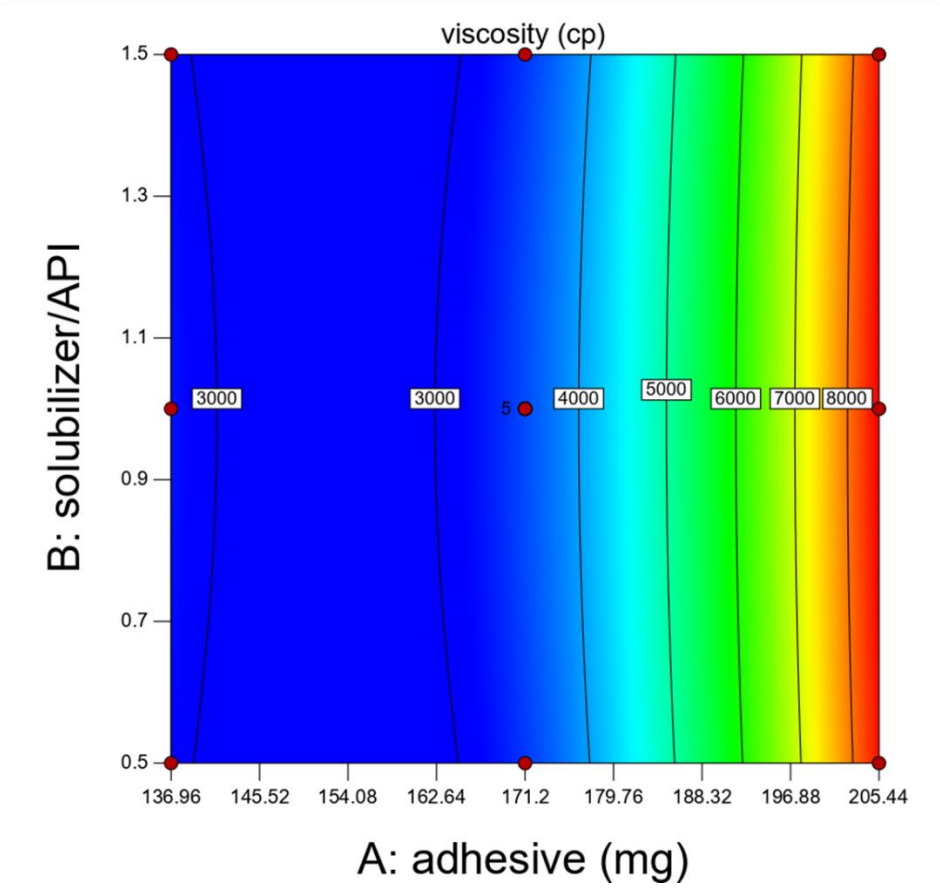


그림 10-18: 혼합물 점도에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

- 건조물의 두께

최적화 실험설계에 따라 제조된 건조물의 두께를 측정한 결과는 아래 표에 나타내었다. 이때 제조한 혼합물의 두께는 65.67~96.67um으로 나타났다. 두께를 대상으로 하여 분산분석을 실시하였으며 모형의 p값을 0.05 이하로 만족시키고 예측성능을 향상시키기 위해 유의하지 않은 인자에 대해서는 풀링을 수행하였다. 그 결과 반응표면분석 모형의 p값은 유의하였으며 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 보이지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 이때 두께에 영향을 주는 인자는 점착제의 양으로 나타났다.

표 10-31: 건조물의 두께 측정 결과

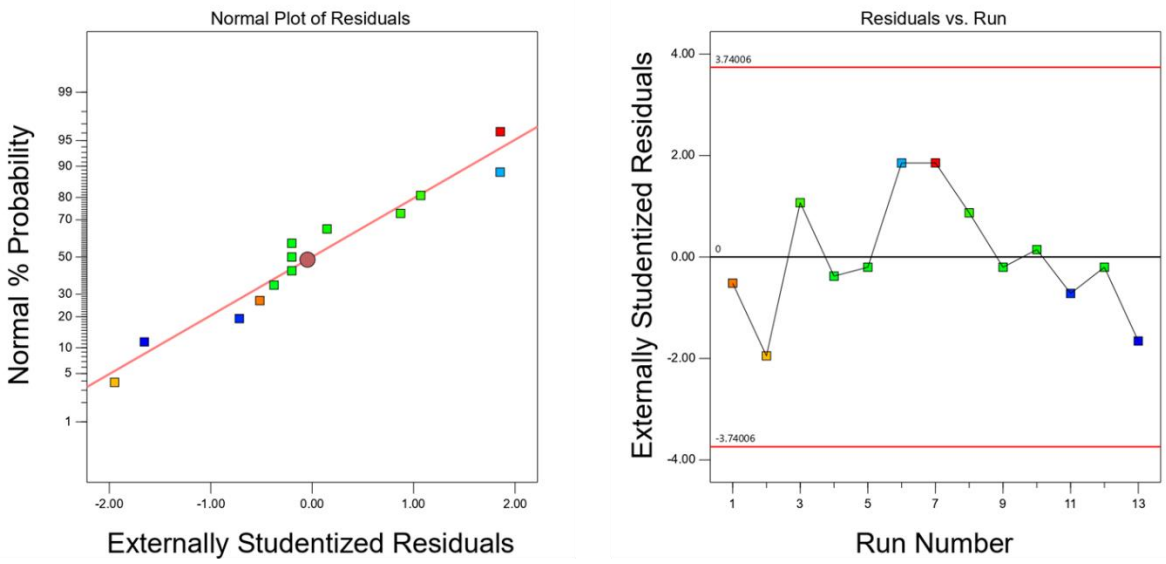
무작위 실험순서	두께 (μm)
1	93.00
2	91.00
3	83.00
4	80.33
5	80.67
6	71.00
7	96.67
8	82.67
9	80.67
10	81.33
11	67.00
12	80.67
13	65.67

표 10-32: 건조물 두께의 반응표면분석 결과

출처	Sum of squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	988.25	1	988.25	271.5	< 0.0001	significant
A: 점착제의 양	988.25	1	988.25	271.5	< 0.0001	
Residual	40.04	11	3.64			
Lack of Fit	36.57	7	5.22	6.03	0.0509	not significant
Pure Error	3.47	4	0.8667			
Cor Total	1028.29	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
1.91	0.9611	0.9575	0.9361

코드화되지 않은 단위의 회귀 방정식
두께 = + 16.88 + 0.37 * 점착제의 양



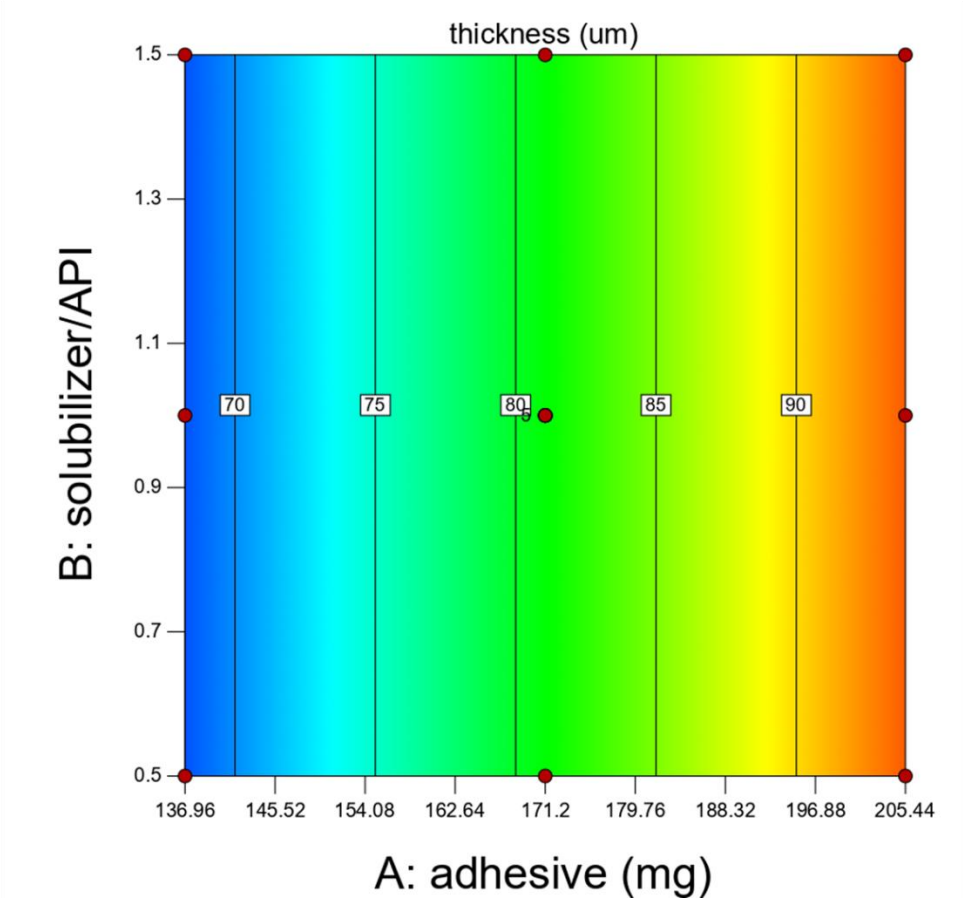


그림 10-19: 건조물 두께에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

10.2.4 제제 조성의 설계공간 도출

제제 조성에 대한 최적화 실험설계에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하고 핵심품질들을 평가하여 통계분석을 실시한 결과를 요약하면 아래 표와 같다.

표 10-33: 제제 조성의 최적화 연구 결과 요약

품질특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
완제의약품의 핵심품질특성				
함량	99.30~102.95 %	-	-	90.0~110.0% 이내
피부투과율 (누적투과량)	0.95~1.68	A: 점착제의 양 B: 가용화제/주성분의 비	A^2	0.9~1.15
피부투과율 (투과속도)	0.86~1.80	A: 점착제의 양 B: 가용화제/주성분의 비	AB, A^2	0.9~1.15
개개 유연물질	0.03~0.04 %	-	-	0.20% 이하
총 유연물질	0.12~0.14 %	-	-	1.00% 이하
점착력	246.38~355.58 g/12mm	A: 점착제의 양	A^2	42g/12mm 이상
반제품의 핵심품질특성				
두께	65.67~96.67 um	A: 점착제의 양	-	-
점도	3124.5~8621.4 cp	A: 점착제의 양	A^2 , B^2	-

완제의약품의 핵심품질특성들인 함량, 피부투과율, 유연물질, 점착력에 대한 반응표면분석을 실시하였으며 오차의 독립성, 정규성, 등분산성의 적절성을 만족하는 모형을 도출하였다. 이때 함량과 유연물질(개개, 총)의 경우에는 모형에 대한 p값이 유의하지 않았지만 모든 결과값이 미리 설정한 기준을 만족하였다. 또한 점착력에 대한 모형은 통계적으로 유의하였으며 적합성 결여에 대한 p값도 0.05 이상이기 때문에 모형이 적합하다고 판단하였으나 모든 결과값이 미리 설정한 기준을 만족하였으므로 이에 대한 위험성은 크지 않다고 판단하였다.

피부투과율의 경우에는 누적 피부투과량과 최대 피부투과속도에 대해 대조약과의 T/R ratio를 적용하여 분산분석을 실시하였으며, 각각에 대한 반응표면분석 모형은 통계적으로 유의하였고 적합성 결여에 대한 p값도 0.05 이상이기 때문에 모형이 적합하다고 판단하였다. 도출된 통계분석 모형에서 누적 피부투과량에 영향을 주는 인자는 점착제의 양, 가용화제/주성분의 비, 점착제의 양*점착제의 양이었으며, 최대 피부투과속도에 영향을 주는 인자는 점착제의 양, 가용화제/주성분의 비, 점착제의 양*가용화제/주성분의 비, 점착제의 양*점착제의 양으로 나타났다. 이때 제제 조성의 최적화 연구 결과를 통해 실험한 일부 결과값이 T/R ratio의 기준인 0.9~1.15의 범위를 만족하지 못함을 확인하였으며, 따라서 이에 대한

위험성이 존재한다고 판단하였다.

제제 조성의 최적화 연구 결과와 이를 통해 도출된 반응표면분석 모형을 이용하여 제제 조성에 대한 다차원의 설계공간을 도출하고자 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 목표기준과 범위를 아래 표와 같이 설정하였다. 이를 근거로 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 목표범위를 만족하는 영역을 점착제의 양과 가용화제/주성분의 비를 축으로 하는 중첩등고선도로 도출한 결과는 아래 그림과 같다. 이때 노란 색으로 표시된 영역은 각 핵심품질특성에 대한 기준을 모두 만족하는 영역을 의미한다.

표 10-33: 제제 조성의 설계공간 도출을 위한 기준 및 목표범위

완제의약품의 핵심품질특성	최적화 목표범위
완제의약품의 함량	90.0~110.0%
완제의약품의 피부투과율(누적 피부투과량)	T/R ratio 0.90~1.15
완제의약품의 피부투과율(최대 피부투과속도)	T/R ratio 0.90~1.15
완제의약품의 유연물질	개개 유연물질 : 0.2% 이하 총 유연물질 : 1.0% 이하
완제의약품의 점착력	42.0g/12mm 이상

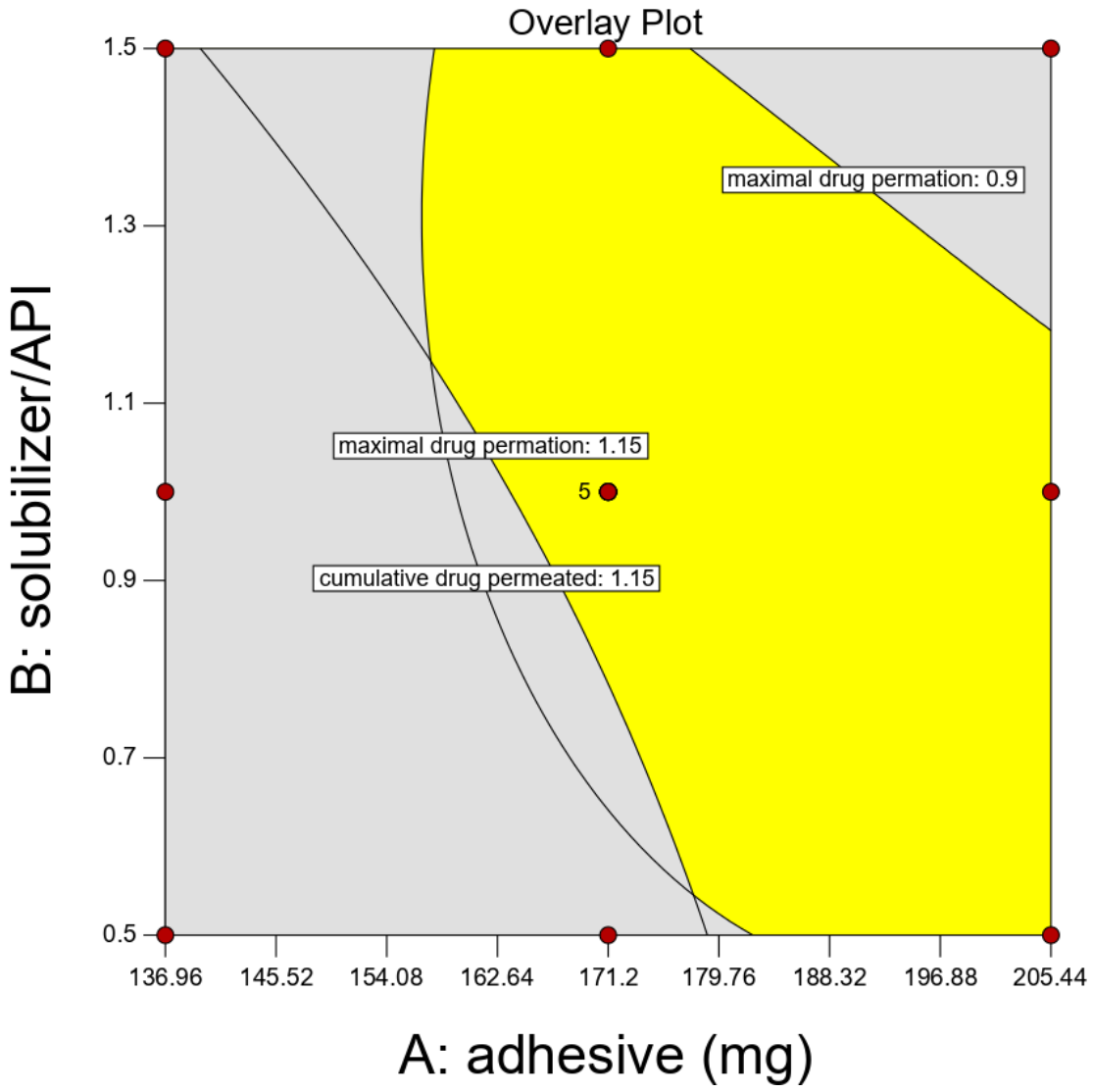


그림 10-20: 제제 조성 최적화를 위한 다차원의 설계공간 도출 결과

중첩등고선도를 통해 완제의약품의 핵심품질특성의 목표범위를 만족하는 설계공간을 도출하였으나, 설계공간 내 경계점에서는 품질특성에 대한 불확실성이 존재할 수 있으므로 이를 고려하여 보다 완건한 제제 조성의 최적 영역 설정이 필요하다. 따라서 중첩등고선도에 신뢰구간을 적용하거나 또는 Monte-Carlo 시뮬레이션을 이용하여 설계공간에서의 품질특성들에 대한 실패확률을 계산함으로써 경계점에서의 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 불확실성과 위험성을 설계공간에 반영하고자 하였다. 이를 위해 95% 신뢰구간과 Monte-Carlo 시뮬레이션을 통해 실패확률이 1% 미만인 영역을 도출한 결과를 나타내면 아래 그림 10-21 및 10-22와 같다.

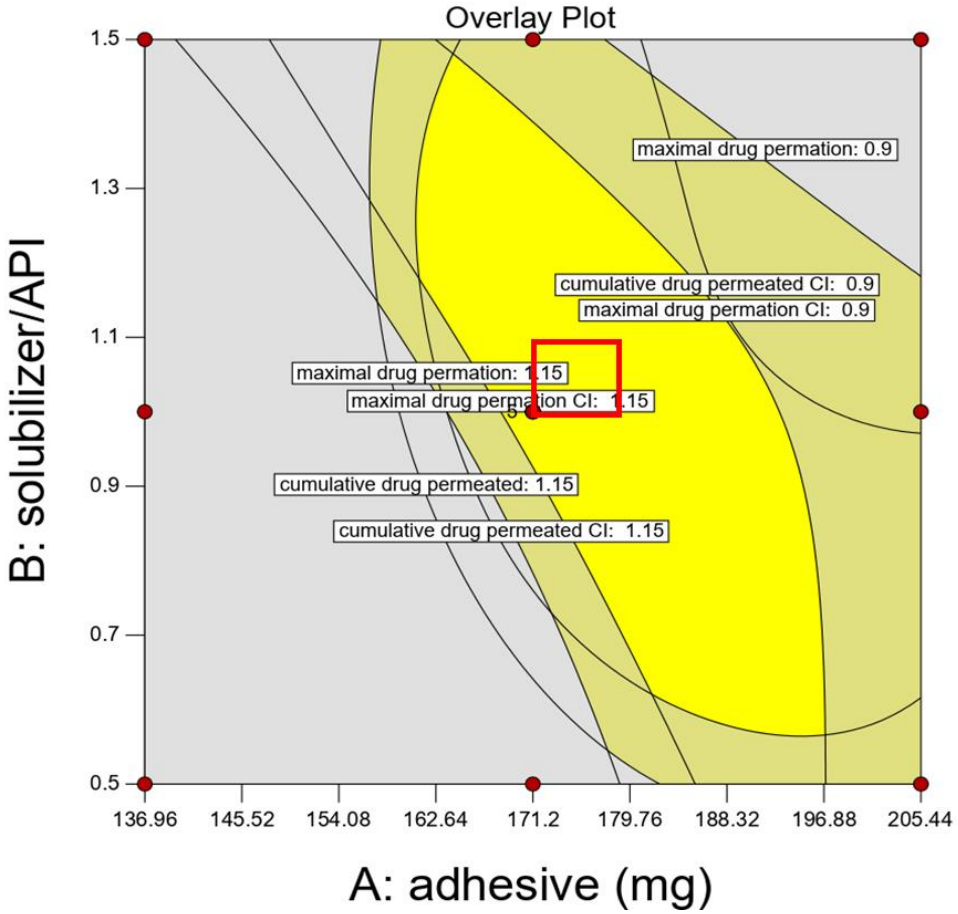


그림 10-21: 신뢰구간 95%를 적용한 제조 조성의 다차원의 설계공간 및 설계공간 내에서 신뢰성있는 결과값을 도출할 수 있는 제제 조성의 영역(Operating space, 빨간색 선으로 이루어진 내부영역)

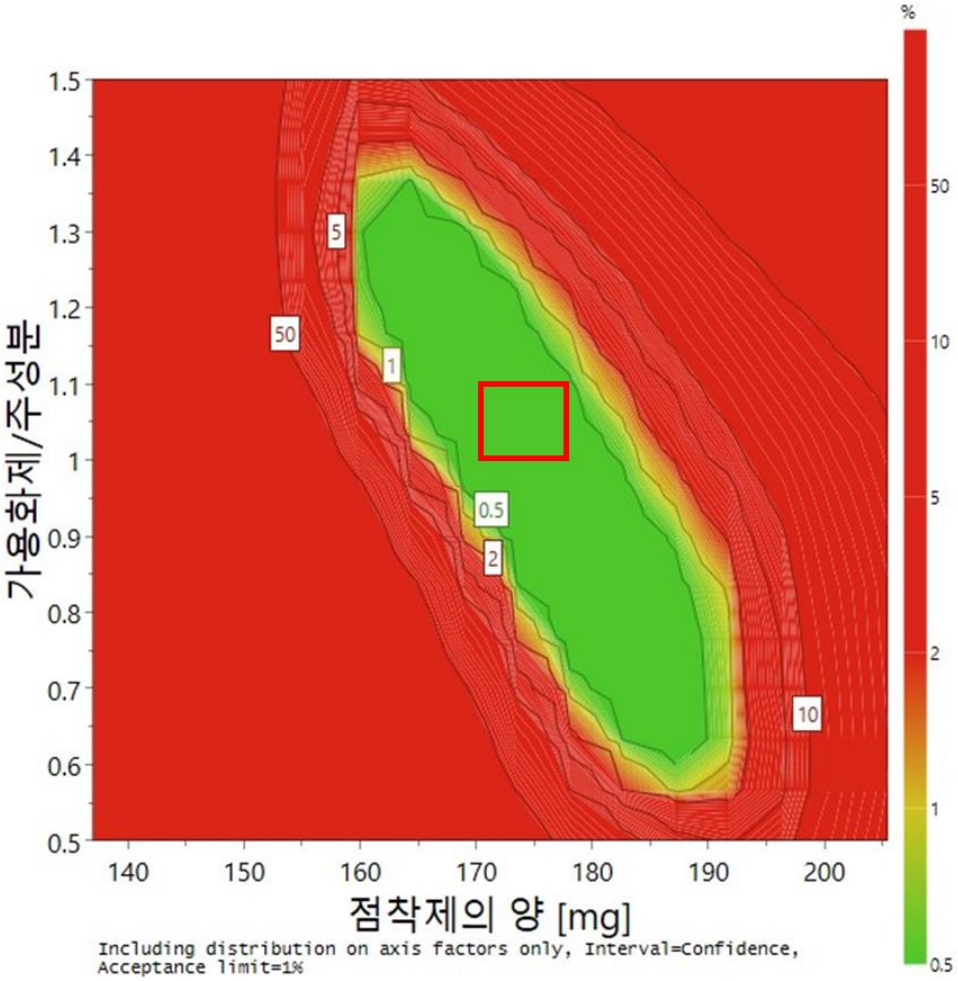


그림 10-22: Monte-carlo 시뮬레이션을 적용한 제조 조성의 다차원의 설계공간 및 설계공간 내에서 신뢰성있는 결과값을 도출할 수 있는 제제 조성의 영역(Operating space, 빨간색 선으로 이루어진 내부영역)

신뢰구간 95%를 적용한 제제 조성의 다차원의 중첩등고선도와 Monte-carlo 시뮬레이션을 통해 완제의약품의 각 핵심품질특성들에 대한 목표범위를 만족하는 완건한 설계공간을 위 그림과 같이 도출하였다. 또한 설계공간 내에서 신뢰성있는 결과값을 도출할 수 있는 제제조성의 영역을 위 그림의 사각형 영역으로 설정하였으며 구체적인 수치로 아래 표에 제시하였다. 이때 제제조성의 최적값은 제제조성의 영역 내에서 재현성이 확보되고 핵심품질특성의 목표범위를 완건성있게 보장할 수 있도록 점착제의 양은 171.2mg, 가용화제/주성분의 비율은 1.0인 조건으로 설정하였으며, 피부완화제 S 및 피부완화제 T의 양은 탐색범위의 중간값인 0.20mg, 0.09mg으로 각각 설정하였다.

표 10-34: 설계공간 내에서 신뢰성있는 결과값을 도출할 수 있는 제제 조성의 영역

입력변수(X)		수준(Level)	
		-1	+1
1	점착제 (mg)	171.2	178.0
2	가용화제/API 비	1.0	1.1

10.2.5 최적화된 제제 조성의 용출시험

완제의약품에 대한 품질관리를 실시하기 위해 제제 조성의 연구 결과에 따라 최적화된 제제 조성에 대한 기준용출 시험방법을 설정하였다. 기준용출 시험방법은 표 1-9에 요약된 바와 같이 FDA dissolution methods database 에 제시되어 있는 용출시험방법을 참고하였으며 기준용출의 시험시점과 용출기준을 설정하기 위해서 식품의약품안전처 '경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인'을 바탕으로 예비시험을 실시하였다. 설정된 시험 방법에 따라 용출시험을 진행하고 10분, 15분, 30분, 45분, 60분, 90분, 120분, 240분, 420분, 540분, 740분마다 용출액을 취하여 시험한 결과를 아래 그림에 나타내었다.

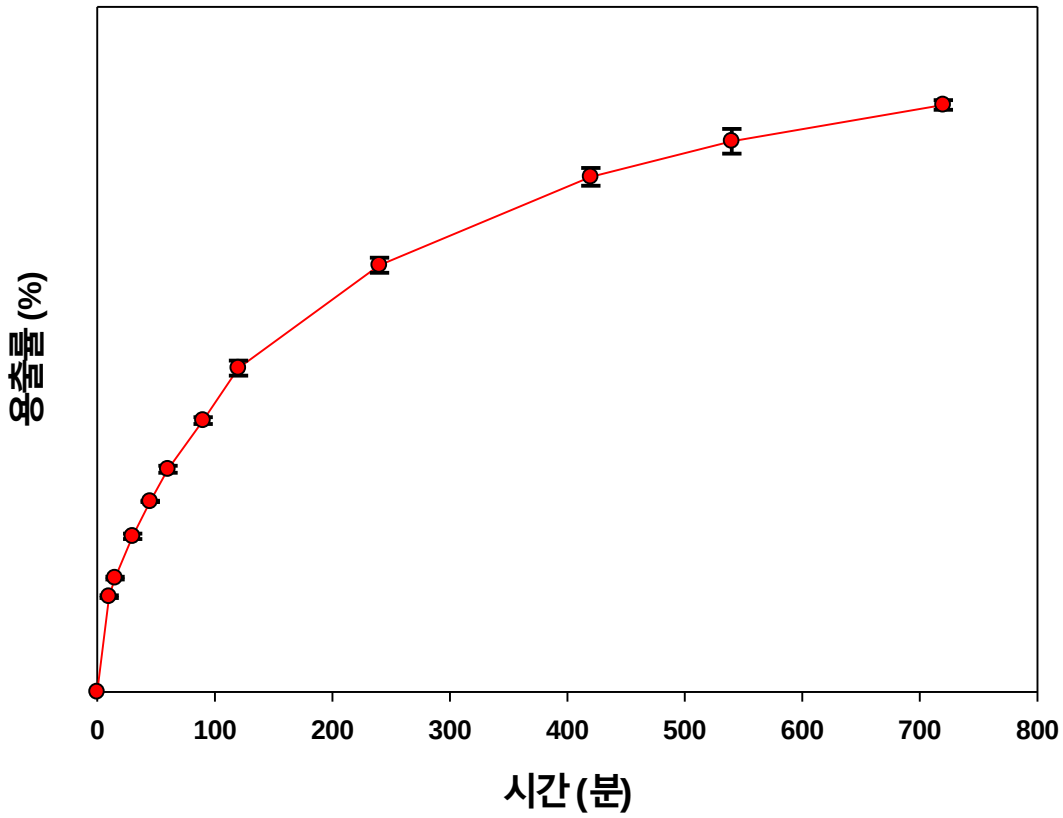


그림 10-23: 최적화된 제제조성의 기준용출 시험 결과

예비 시험 결과, 용출시험의 검체 채취 시점을 초기, 중간, 종결 시점으로 선정하여 각각 45분, 120분, 540분으로 설정하였다. 이후 3롯트에 대한 본시험을 실시하여 평균용출률을 구하였으며 이에 따라 용출기준과 시험 방법을 아래와 같이 제시하였다. 이후 K 경피흡수제의 제품 개발 과정에서 FDA dissolution methods database에 근거한 기준용출시험을 실시하며, 제제조성 및 공정변수에 따른 용출률의 변화를 지속적으로 확인하여 그 기준을 확립하고자 하였다.

표 10-35: K 경피흡수제의 기준용출 시험 방법

제형	DS-TD1 경피흡수필름
용출장치	USP Apparatus VI (rotating cylinder)
교반속도	50 rpm
용출액 조성	0.9% 염화나트륨 액
용출 온도	32 ± 0.5 ℃
용출액 부피	500 ml
용출기준	45분에 표시량의 XX~XX % 120분에 표시량의 XX~XX % 540분에 표시량의 XX~XX %

10.2.6 최적화된 제제 조성의 피부자극 시험

K 경피흡수제의 제제화 전략과 원료의약품 및 제제조성에 대한 위험성 평가를 통해 약물이 가지는 피부자극성을 개선하고자 피부완화제를 첨가제로 사용하였다. 제제 조성 최적화 연구를 통해 각 첨가제들에 대해 최적화된 제제 조성을 도출하였으나 생체외 시험을 통해서는 피부자극성에 대한 예측에 한계가 있으므로 이에 대한 위험성이 실험을 통해 확인되어야 한다. 따라서 피부자극성에 대한 위험성을 확인하고자 생체를 이용한 피부자극시험을 실시하고자 하였다. 피부자극시험은 식품의약품안전처 고시 및 '의약품 등의 독성시험기준', 동물보호법, '실험동물의 관리와 사용에 관한 지침'에 근거하여 건강한 토끼를 대상으로 경피흡수제를 경피투여한 후, 피부자극성의 유무 및 정도를 평가하고자 하였다. 이때 사용한 시험조건과 토끼의 사육조건은 아래 표와 같다.

피부자극시험을 위해 K 경피흡수제 시제품과 대조약 및 약물이 포함되지 않은 위약을 이용하였으며, 제모한 토끼의 경배부 정중선을 대칭축으로 해서 좌우 각 2부위, 합 4부위를 경피투여부위로 하였다. 투여부위 중 2부위는 비찰과부위로 하고, 나머지 2부위는 찰과부위로 하여 24시간 경피투여하였으며 패취를 제거한 후 0, 24, 48시간 동안 피부 홍반, 가피형성 및 부종형성에 대해 관찰하고 아래 피부반응 평가표에 따라 평가하였다. 피부자극성의 정도는 시간대별 비찰과 및 찰과 부위의 홍반과 가피형성 및 부종형성의 평균점수를 관찰횟수와 투여부위수의 곱으로 다시 나누어 1차 피부자극지수(Primary skin irritation index)로 산출한 후, 이를 이용하여 분류하였다. 이에 따르면 최적화된 제제 조성에 따라 제조한 K 경피흡수제의 피부자극지수는 약한 자극성으로 분류되었으며 대조약 또한 약한 자극성으로 분류되었다. 따라서 K 경피흡수제의 피부자극지수는 대조약과 비교하여 동등한 수준으로 판단된다. 이때 시험에 사용한 모든 토끼에서 일반 증상의 이상은 관찰되지 않았으며 체중은 모든 동물에서 증가하였다.

표 10-34: 토끼를 이용한 피부자극시험 조건

종 및 계통	토끼, New Zealand White, SPF
투여시 성별/동물수/주령/체중	수컷, 6마리, 16주령, 2.54~2.88 kg
투여량	경피투여 2.5 X 2.5 cm/site, 24시간
사육환경	온도: 17~23 ℃, 상대습도: 30~70%, 환기횟수: 10~15회/시간, 명암주기: 12시간/일, 조도: 150~300 Lux

표 10-35: 피부자극시험을 위한 피부반응 평가표

분류	반응	평점
홍반과 가피형성	홍반이 전혀 없음	0
	아주 가벼운 홍반 (육안으로 겨우 식별할 정도)	1
	분명한 홍반	2
	약간 심한 홍반	3
	심한 홍반(홍당무 색의 발적)과 가벼운 정도의 가피형성	4
부종형성	부종이 전혀 없음	0
	아주 가벼운 부종 (육안으로 겨우 식별할 정도)	1
	가벼운 부종 (뚜렸하게 부어 올라서 변연부가 분명히 구별될 경우)	2
	보통의 부종 (약 1mm 정도 부어 올랐을 경우)	3
	심한 부종 (1mm 이상 부어 오르고 노출부위 밖까지 확장된 상태)	4

표 10-36: 1차 피부자극지수에 따른 피부자극성 분류 기준

1차 피부자극지수 (Primary Skin Irritation Index)	구분
0.0 ~ 0.5	비자극성 (Non irritant)
0.6 ~ 2.0	약한 자극성 (slightly irritant)
2.1 ~ 5.0	중등도 자극성 (Moderately irritant)
5.1 ~ 8.0	강한 자극성 (Severly irritant)

표 10-37: 최적화된 제제 조성에 따른 K 경피흡수제의 피부자극시험 결과

구분	1차 피부자극지수
대조약	1.0 (약한 자극성)
시제품	1.0 (약한 자극성)
위약(placebo)	0 (비자극성)

10.3 시작품 경피흡수제의 제제 개발 및 위험성 평가

10.3.1 시작품 경피흡수제의 제제 조성 확보 및 평가

제제 조성 개발 연구를 통해 확립된 원료의약품 및 첨가제의 분량은 다음과 같다.

표 10-38: K 경피흡수제의 원료의약품 조성 및 분량

원료성분	세부요소	상세조건		설계공간에서 도출한 설정 범위
주성분	DS-TD1	18.00	mg	-
점착제	점착제 B	171.20	mg	171.20~178.00 mg
가용화제	가용화제 A	4.30	mg	4.30~4.73 mg
피부완화제	피부완화제 S	0.20	mg	0.10~0.30 mg
피부완화제	피부완화제 T	0.09	mg	0.05~0.13 mg

최적화된 제제 조성을 바탕으로 시작품을 제조하였으며, 이때 제조한 완제의약품에 대한 품질시험 결과를 아래 표에 나타내었다. 품질시험 결과, 완제의약품의 품질은 모두 미리 설정한 기준에 적합하였다.

표 10-39: 완제의약품의 품질시험 결과

시험항목	허용기준	시험결과
성상	반투명의 반투명의 모서리가 둥근 사각형의 10 ㎠ 크기에 밀착필름이 부착된 패취제	적합
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 피크 유지시간이 동일	적합
함량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	101.89 %
제제균일성	판정값 15.0% 이하	3.14
용출	45분에 표시량의 XX ~ XX % 120분에 표시량의 XX ~ XX % 540분에 표시량의 XX ~ XX %	45 분: 2X.1% 120 분: 4X.4% 540분: 7X.4%
유연물질	개개 유연물질 0.2% 이하 총 유연물질 1.0% 이하	개개 유연물질: 0.16% 총 유연물질: 0.46%
잔류용매	에틸아세테이트 5000 ppm 이하	에틸아세테이트: 17.85 ppm
점착력	12 mm 폭당 42.0 g 이상	529.2 g/12 mm

10.3.2 제제 조성의 최적화 후 위험성 평가

제제 조성 개발 연구를 통해 제제 조성에 대한 최적화 연구를 실시하였다. 각각의 처방변수에 대한 완제의약품의 핵심품질특성은 목표품질제품프로필을 충족하였고 이는 허용 기준에 적합하였다. 이를 통해 초기에 평가된 제제 조성과 관련되어 있는 위험성을 모두 저감시킬 수 있었다.

표 10-40: 고장모드 및 영향분석을 통한 위험성 평가 종합표

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성							
	성상	확인	함량	제제 균일성	용출/피부 투과율	유연물질	잔류용매	경피흡수제 일반특성
점착제	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
가용화제	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
피부완화제 S	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
피부완화제 T	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

표 10-41: 제제 조성에 대한 최적화 후 위험성 평가 근거

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
점착제	성상	2	1	3	6	낮음	제제 조성 개발을 통해 설정된 범위 내에서 점착제의 양이 성상, 확인, 함량, 제제균일성에 미치는 영향은 낮거나 경미함을 확인하였다.
	확인	2	1	4	8	낮음	
	함량	2	1	4	8	낮음	
	제제균일성	2	3	3	12	낮음	
	용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	점착제는 약물의 경피흡수를 위한 피부점착력을 부여하는 동시에 약물이 확산되는 매질로 작용한다. 따라서 점착제의 양과 두께에 따라 약물이 방출되는 속도가 직접적으로 영향을 받을 수 있다. 제제 조성의 최적화 연구를 통해 점착제의 양이 피부투과율에 영향을 미치는 상관관계를 파악하였으며 이를 통해 설계공간과 최적화된 영역을 확보하였다.
	유연물질	2	1	4	8	낮음	제제 조성 개발을 통해 설정된 범위 내에서 점착제의 양이 유연물질과 잔류용매에 미치는 영향은 낮거나 경미함을 확인하였다.
	잔류용매	2	2	4	16	낮음	

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	점착제의 양과 사용비율에 따라 경피흡수제 일반특성 중 점착력이 직접적으로 영향을 받는다. 제제 조성의 최적화 연구를 통해 점착제의 양이 점착제에 영향을 미치는 상관관계를 파악하였으며 이를 통해 위험성이 저감되었다.
가용화제	성상	2	1	3	6	낮음	제제 조성 개발을 통해 설정된 범위 내에서 가용화제의 양이 성상, 확인, 함량, 제제균일성에 미치는 영향은 낮거나 경미함을 확인하였다.
	확인	2	1	4	8	낮음	
	함량	2	1	4	8	낮음	
	제제균일성	2	1	4	8	낮음	
	용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 가용화제는 약물의 방출과 피부투과율에 직접적인 영향을 준다. 따라서 제제 조성의 최적화 연구를 통해 가용화제의 양과 피부투과율 간의 상관관계를 파악하였으며, 설계공간과 최적화된 영역을 확보하여 이에 대한 위험성이 저감되었다.
	유연물질	2	2	4	16	낮음	제제 조성 개발을 통해 설정된 범위 내에서 가용화제의 양이 유연물질, 잔류용매, 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 낮거나 경미함을 확인하였다.
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	경피흡수제 일반특성	2	2	4	16	낮음	
피부완화제 S	성상	2	1	3	6	낮음	제제 조성 개발을 통해 설정된 범위 내에서 피부완화제 S의 양이 성상, 확인, 함량, 제제균일성, 용출/피부투과율, 유연물질, 잔류용매에 미치는 영향은 낮거나 경미함을 확인하였다.
	확인	2	1	4	8	낮음	
	함량	3	1	4	12	낮음	
	제제균일성	3	1	3	9	낮음	
	용출/피부투과율	2	1	4	8	낮음	
	유연물질	2	1	4	8	낮음	
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	경피흡수제 일반특성	3	1	5	15	낮음	피부완화제 S는 피부자극을 완화시키고자 하는 목적으로 일반적으로 사용되며, 주성분의 경우 피부자극성을 가지므로 이에 대한 영향의 확인이 필요하다. 제제 조성 연구를 통해 도출된 최적화된 제제 조성에 대해 피부자극시험을 실시하여 대조약과 동등

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							한 수준의 피부자극성을 가짐이 확인되었으므로 이에 대한 위험이 저감되었다.
피부완화제 T	성상	2	1	3	6	낮음	제제 조성 개발을 통해 설정된 범위 내에서 피부완화제 T의 양이 성상, 확인, 함량, 제제균일성, 용출/피부투과율, 유연물질, 잔류용매에 미치는 영향은 낮거나 경미함을 확인하였다.
	확인	2	1	4	8	낮음	
	함량	3	1	4	12	낮음	
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	
	용출/피부투과율	2	2	4	16	낮음	
	유연물질	2	2	4	16	낮음	
	잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	경피흡수제 일반특성	3	1	5	15	낮음	피부완화제 S는 피부자극을 완화시키고자 하는 목적으로 일반적으로 사용되며, 주성분의 경우 피부자극성을 가지므로 이에 대한 영향의 확인이 필요하다. 제제 조성 연구를 통해 도출된 최적화된 제제 조성에 대해 피부자극시험을 실시하여 대조약과 동등한 수준의 피부자극성을 가짐이 확인되었으므로 이에 대한 위험이 저감되었다.

11 제조 공정 개발

최적화된 제제 조성을 기반으로 완제의약품의 핵심품질특성을 만족하기 위한 제조 공정을 개발하기 위해서 K 경피흡수제의 상세한 제조공정도를 작성하고 각 단위공정에서의 공정변수들을 최적화하고자 하였다. K 경피흡수제를 제조하기 위한 공정은 혼합 공정, 도포/건조 공정, 절삭 공정, 포장 공정으로 최종 설계하였으며, 각각의 단위공정에서 투입되는 물질 및 공정변수들과 생성물의 핵심품질특성을 정리하여 아래의 제조공정도에 제시하였다.

이때 각 단위 공정에서 생성되는 반제품은 다음 단위공정에서 투입물질로서 작용하기 때문에 반제품의 특성이 각 단위공정에서 어떠한 영향을 줄 수 있는지를 확인하는 것이 중요하므로 각 단위공정 연구에서 생성된 생성물의 품질특성에 대한 공정변수들의 영향을 이해하고자 하였다. 이에 완제의약품의 핵심품질특성과 연관성이 있는 반제품은 각 단위공정에서 제조되는 생성물 단계에서 품질에 대한 관리가 필요하므로 각 단위공정별 생성물에 대한 공정변수들의 위험성 평가를 실시하였으며 위험수준이 중간 이상인 공정변수들에 대해서는 적절한 조치를 하여 위험수준을 저감하였다.

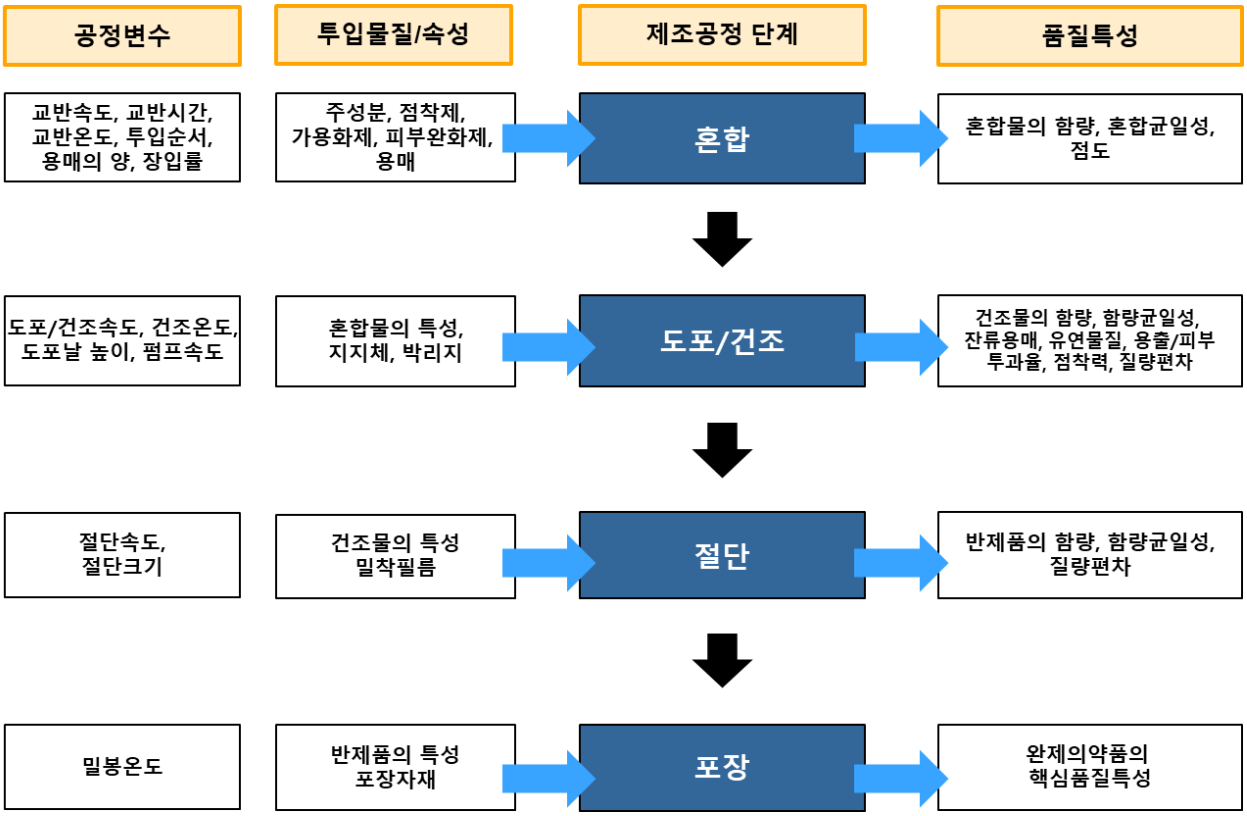


그림 11-1: K 경피흡수제의 제조공정도

11.1 제조 공정 개발에 사용한 장비 및 초기 설정

제조 공정의 최적화 개발을 위해 각 공정에서 사용한 장비는 아래 표에 제시하였다. 각 단위공정의 초기 설정값은 장비 변수에 따른 위험성을 저감하기 위해서 제제 조성 최적화 연구에서 적용하였거나 도출된 공정변수들의 설정값을 근거로 하여 초기값을 설정하였다.

표 11-1: 제조 공정의 위험성 저감을 위한 초기 설정값

공정단계	장비			장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
	장비	변수	운전가능범위	
혼합	교반기 교반용기	용적	0~100%	10~60%
		교반속도	~ 2400 rpm	1500~2100 rpm
		교반시간	–	40~80분
		교반온도	–	실온
도포 및 건조	도포 및 건조기	도포날 높이	40~1000 um	목표중량에 따라 조정
		도포/건조속도	0.01~ 0.3 m/min	0.1~0.2 m/min
		건조온도	20~120 ℃	65~105 ℃
		펌프속도	~ 100 rpm	10 rpm
절단	수동절단기	절단속도	–	수동
		절단크기	–	수동
포장	수동포장기	밀봉온도	–	150 ℃

11.2 혼합 공정

11.2.1 혼합 공정의 반제품 핵심품질특성에 대한 공정변수의 위험성 평가

혼합 공정에서는 주성분의 손실여부 확인과 약물과 첨가제가 균질하게 혼합되는지가 가장 중요한 목표이며, 혼합 공정을 통해 생성된 혼합물의 균일성은 완제의약품의 함량 및 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 함량은 목표품질제품프로필 중 용량, 약동학적 특성, 용출/피부투과율 양상에 영향을 줄 수 있으며, 만약에 함량이 기준에 적합하지 않으면 설정된 약동학적 특성을 달성하지 못할 가능성이 있다. 또한 혼합 공정을 통해 생성된 혼합물의 함량균일성은 이후 공정의 반제품 및 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 특히 경피흡수제를 제조하기 위해서는 약물과 첨가제를 용매에 용해시킨 후 교반을 통해 혼합을 실시하며, 또한 사용하는 첨가제 중 가장 많은 비율을 차지하는 점착제가 점도를 지니고 있으므로 혼합물의 점도에 따라 혼합물의 균일성이 영향을 받을 수 있다. 따라서 혼합물의 함량과 혼합균일성, 점도를 혼합 공정에서 생성된 생성물의 핵심품질특성으로 설정하여 공정변수에 따른 위험성을 평가하였다.

이때 혼합 공정의 원료투입순서는 점도를 가진 점착제를 가장 먼저 투입할 경우에는 점착제의 점도에 의해 약물이 균일하게 혼합되지 않거나 또는 혼합에 많은 시간이 소요될 수 있으므로 제조 효율성을 고려하여 점착제를 가장 마지막에 투입하고자 하였다. 또한 약물과 피부완화제 T는 실온에서 액상으로 존재하므로 가장 먼저 투입하여 용매와 혼합한 후 고체분말상인 피부완화제 S를 투입하는 순서로 혼합 공정을 설계하는 것이 타당할 것으로 판단하였다. 따라서 이러한 혼합 공정 조건을 고려하였을 때, 혼합물의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 공정변수로 장입율(%, fill level)과 교반속도, 교반시간, 교반온도, 용매의 양 및 투입순서를 선정하였으며, 이들 공정변수들에 대한 위험성 평가를 실시하고 그 근거를 아래와 같이 설명하였다.

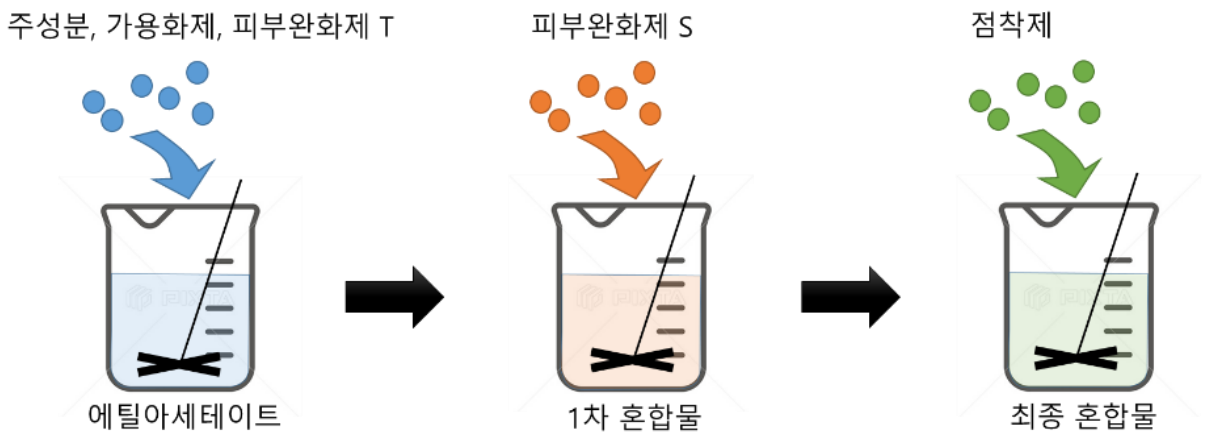


그림 11-2: 혼합 공정의 원료 투입 조건 및 순서

표 11-2: 혼합 공정에 대한 위험성 평가

영향인자	생성물의 핵심품질특성		
	혼합물의 함량	혼합물의 혼합균일성	혼합물의 점도
투입원료물질특성	낮음	낮음	낮음
장입율(%)	낮음	낮음	낮음
교반속도(1차)	낮음	낮음	낮음
교반시간(1차)	낮음	낮음	낮음
교반온도(1차)	낮음	낮음	낮음
교반속도(2차)	낮음	낮음	낮음
교반시간(2차)	낮음	낮음	낮음
교반온도(2차)	낮음	낮음	낮음
교반속도(최종)	중간	중간	낮음
교반시간(최종)	중간	중간	낮음
교반온도(최종)	낮음	낮음	낮음
용매의 양	중간	중간	중간
투입순서	낮음	낮음	낮음

표 11-3: 혼합 공정에 대한 위험수준 및 설정근거

공정단계: 혼합 공정							
공정의 생성물의 핵심품질특성: 최종 혼합물의 함량, 최종 혼합물의 함량균일성, 최종 혼합물의 점도 **관련 완제의약품의 핵심품질특성:** 함량, 제제균일성							
변수	**반제품의 핵심품질특성**	**심각도**	**발생도**	**검출도**	**RPN**	**위험수준**	**타당성 및 설정근거**
투입원료물질 특성							
원료의약품 점착제 가용화제 피부완화제S 피부완화제T 용매	최종 혼합물의 함량	3	1	3	9	낮음	주성분은 상온에서 액상으로 존재하며 용매인 에틸아세테이트에 높은 용해도를 가진다. 또한 제제조성 최적화 연구 단계에서 완제의약품의 핵심품질특성을 고려하여 첨가제의 분량이 최적화되었으므로 함량에 미치는 영향이 경미하다.

	최종 혼합물의 혼합균일성	3	2	3	18	낮음	투입원료물질 중 점착제가 점도를 가지므로 혼합과정에서 불균일한 혼합으로 인하여 혼합균일성이 영향을 받을 수 있다. 하지만 제제조성 연구 단계에서 완제의약품의 핵심품질특성을 고려하여 첨가제의 분량이 최적화되었으므로 함량균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	4	8	낮음	점착제의 점도와 유변학적 특성이 최종 혼합물의 점도에 영향을 미칠 수 있으며, 이후 공정 단계에서의 반제품과 완제의약품의 품질특성에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 제제조성 연구 단계에서 완제의약품의 핵심품질특성을 고려하여 첨가제의 분량이 최적화되었으며 혼합 시 사용하는 용매의 양에 의해 혼합물 점도의 관리가 가능하므로 이에 대한 영향은 경미하다고 판단되었다.
공정변수의 특성							
장입율(%) (용적률)	최종 혼합물의 함량	3	1	3	9	낮음	혼합용기에 투입되는 투입원료의 양과 용적률에 따라 혼합도와 주성분의 손실에 따른 함량의 변동이 발생할 수 있으나 실험실 규모의 일반적인 범위 내에서는 그 영향이 제한적이다. 따라서 혼합 공정의 장입률이 혼합물의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	혼합용기에 투입되는 원료의 양이 용기의 용적에 대비하여 너무 많거나 적을 경우 혼합에 문제가 생길 수 있다. 하지만 주성분은 액상으로 존재하여 혼합불균일의 위험이 낮고 실험실 규모의 연구 단계에서는 혼합용기의 크기가 작으므로 이에 대한 영향을 실험실 규모에서는 고려하지 않았다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	6	낮음	장입율은 단순히 혼합용기에 투입되는 용적의 차이를 의미하며, 이는 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향이 경미하다.
교반속도 (1차)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	1차 혼합과정에서는 액상의 약물과 첨가제를 용매에 녹여 용액 조제가 이루어지며 약물의 용매에 대한 용해도가 좋기 때문에 일반적인 교반속도의 범위 내에서는 함량에 문제가 생길 가능성이 낮고 그 영향이 경미하다.

	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	교반속도가 충분하지 않을 경우에는 약물과 첨가제의 균일한 혼합이 이루어지지 않아 혼합균일성에 문제가 생길 수 있다. 하지만 약물이 액상으로 존재하고 용매에 대한 용해도가 좋기 때문에 교반속도의 일반적인 범위 내에서 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	6	낮음	1차 혼합은 단순히 약물과 첨가제를 용매에 녹이는 과정이며, 이때 점도는 용매의 양과 제제 조성에 의해 결정되므로 교반속도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반시간 (1차)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	1차 혼합과정에서는 액상의 약물과 첨가제를 용매에 녹여 용액 조제가 이루어지며 약물의 용매에 대한 용해도가 좋기 때문에 교반시간이 최종 혼합물의 함량에 미치는 영향은 제한적이다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	교반속도가 충분하지 않을 경우에는 약물과 첨가제의 균일한 혼합이 이루어지지 않아 혼합균일성에 문제가 생길 수 있다. 하지만 약물이 액상으로 존재하고 용매에 대한 용해도가 좋으며 제제조성 최적화 단계에서 이를 확인하였으므로 교반시간이 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 제한적이다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	4	8	낮음	교반시간은 단순한 물리적 혼합 요소이며, 점도는 용매의 양과 제제조성에 의해 결정되므로 교반시간이 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향이 경미하다.
교반온도 (1차)	최종 혼합물의 함량	3	1	3	9	낮음	혼합 과정에서 교반온도가 너무 높을 경우 주성분이 분해되어 유연물질이 발생하여 함량이 저하될 수 있으나 실험실 규모의 제조 공정 최적화 단계에서는 실온에서 혼합을 진행하고자 하며 이때 교반온도에 의한 최종 혼합물의 함량의 영향은 위험수준이 낮음을 제제조성 연구 단계에서 확인하였다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	3	9	낮음	혼합 과정에서 교반온도가 주성분의 용해속도에 영향을 미칠 수 있으나 주성분의 용매에 대한 용해도가 충분히 확보되어 있으므로 교반온도가 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.

	최종 혼합물의 점도	2	1	3	8	낮음	일반적으로 조성물의 점도는 온도 환경에 영향을 받으므로 혼합 단계에서 교반온도가 점도에 영향을 미칠 수 있으나 이후 최종 혼합물이 실온에서 보관되므로 교반온도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반속도 (2차)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	2차 혼합과정에서는 약물이 용해된 용액에 고체 분말의 피부완화제를 투입하여 혼합하며 제제 조성에 대한 최적화 연구 과정에서 각 성분이 완전히 용해됨을 확인하였으므로 위험수준이 낮다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	교반속도가 충분하지 않을 경우에는 약물과 첨가제의 균일한 혼합이 이루어지지 않아 혼합균일성에 문제가 생길 수 있으나 제제 조성에 대한 최적화 과정에서 각 성분이 완전히 용해됨을 확인하였으므로 교반속도가 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	6	낮음	점도는 용매의 양과 제제 조성에 의해 결정되므로 교반속도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반시간 (2차)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	2차 혼합과정에서는 약물이 용해된 용액에 고체 분말의 피부완화제를 투입하여 혼합하므로 충분한 교반시간이 확보되어야 하나, 제제 조성에 대한 최적화 연구 과정에서 각 성분이 빠른 시간 내에 완전히 용해됨을 확인하였으므로 위험수준이 낮다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	교반속도가 충분하지 않을 경우에는 약물과 첨가제의 균일한 혼합이 이루어지지 않아 혼합균일성에 문제가 생길 수 있으나 제제 조성에 대한 최적화 과정에서 각 성분이 빠른 시간 내에 완전히 용해됨을 확인하였으므로 교반속도가 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	4	8	낮음	교반시간은 단순한 물리적 혼합 요소이며, 점도는 용매의 양과 제제조성에 의해 결정되므로 교반시간이 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향이 경미하다.
교반온도 (2차)	최종 혼합물의 함량	3	1	3	9	낮음	혼합 과정에서 교반온도가 너무 높을 경우 주성분이 분해되어 유연물질이 발생하여 함량이 저하될 수 있으나 실험실 규모의 제조 공정 최적화 단계에서는 실온에서

							혼합을 진행하고자 하며 이때 교반온도에 의한 최종 혼합물의 함량의 영향은 위험수준이 낮음을 제제조성 연구 단계에서 확인하였다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	3	9	낮음	혼합 과정에서 교반온도가 주성분의 용해속도에 영향을 미칠 수 있으나 주성분의 용매에 대한 용해도가 충분히 확보되어 있으므로 교반온도가 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	8	낮음	일반적으로 조성물의 점도는 온도 환경에 영향을 받으므로 혼합 단계에서 교반온도가 점도에 영향을 미칠 수 있으나 이후 최종 혼합물이 실온에서 보관되므로 교반온도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반속도 (최종)	최종 혼합물의 함량	4	2	4	32	중간	점도를 가진 점착제를 혼합 공정의 최종 단계에서 투입하며 점착제의 조성 비율이 상대적으로 크므로 최종 혼합 단계에서 교반 속도에 따라 혼합 불균일이 발생할 가능성이 있으며 이는 완제의약품의 함량과 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 제제 조성의 최적화 연구 단계에서 함량이 기준을 만족함을 확인하였으나 교반속도가 최종 혼합물의 함량에 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	4	3	3	36	중간	점도를 가진 점착제를 혼합 공정의 최종 단계에서 투입하며 점착제의 조성 비율이 상대적으로 크므로 교반 속도가 충분하지 않을 경우 혼합 불균일이 발생할 가능성이 있으며 이는 완제의약품의 함량과 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 따라서 교반속도에 따른 최종 혼합물의 혼합균일성에 대한 확인이 필요하다.
	최종 혼합물의 점도	3	1	3	9	낮음	점도는 용매의 양과 제제 조성에 의해 결정되므로 교반속도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반시간 (최종)	최종 혼합물의 함량	4	2	4	32	중간	점도를 가진 점착제를 혼합 공정의 최종 단계에서 투입하며 점착제의 조성 비율이 상대적으로 크므로 최종 혼합 단계에서 교반 시간이 충분하지 않으면 혼합 불균일이 발생할 가능성이 있으며 이는 혼합물의 함량과 완제의약품의 함량 및

							제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 최종 혼합단계에서의 교반시간에 대한 영향의 확인이 필요하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	4	3	3	36	중간	점도를 가진 점착제를 혼합 공정의 최종 단계에서 투입하며 점착제의 조성 비율이 상대적으로 크므로 최종 혼합 단계에서 교반 시간이 충분하지 않으면 혼합 불균일이 발생할 가능성이 있으므로 이에 대한 영향의 확인이 필요하다.
	최종 혼합물의 점도	3	1	3	9	낮음	점도는 용매의 양과 제제 조성에 의해 결정되므로 교반속도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반온도 (최종)	최종 혼합물의 함량	2	1	3	6	낮음	온도에 따라 혼합물 점도가 변화하므로 고점도의 점착제를 투입하는 최종 혼합단계에서 교반온도에 따른 혼합도의 차이가 발생할 수 있다. 하지만 실험실 규모의 연구 단계에서는 실온에서 교반을 실시하고자 하며 이때 해당 제조환경은 온도가 유지되므로 그 영향이 크지 않다. 따라서 최종 혼합공정의 교반온도가 최종 혼합물의 함량, 혼합균일성 및 점도에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	2	1	3	6	낮음	
	최종 혼합물의 점도	3	1	3	9	낮음	
용매의 양	최종 혼합물의 함량	3	2	4	24	중간	용매의 사용량에 따라 약물이 용해되는 정도가 달라질 수 있으며 점도 또한 영향을 받는다. 따라서 약물이 충분히 용해되지 않거나 점도에 의해 균일한 혼합이 이루어지지 않으면 최종 혼합물의 함량이 영향을 받을 수 있다. 제제 조성 연구 단계에서 함량에 대한 위험성은 확인되었으나 용매의 양 변동에 따른 함량의 영향을 확인할 필요가 있다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	2	4	24	중간	용매의 사용량에 따라 약물이 용해되는 정도가 달라질 수 있으며 점도 또한 영향을 받는다. 따라서 약물이 충분히 용해되지 않거나 점도에 의해 균일한 혼합이 이루어지지 않으면 최종 혼합물의 혼합균일성이 영향을 받을 수 있으며 이는 완제의약품의 함량과 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.
	최종 혼합물의 점도	3	3	3	27	중간	용매의 사용량에 따라 최종 혼합물의 점도가 직접적인 영향을 미친다. 최종 혼합물의 점도가 너무 낮거나 높으면 이후 도포 단계에서 균일한 도포가 이루어지지

							않아 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 또한 건조 단계에서 적절한 용매의 제거가 이루어지지 않을 경우 잔류용매에도 영향을 미친다. 따라서 용매의 사용량에 따른 최종 혼합물 점도의 영향 확인이 필요하다.
투입순서	최종 혼합물의 함량	4	1	4	16	낮음	원료의 물성과 공정의 효율성을 고려하여 혼합 단계에서의 원료물질의 투입순서를 설계하였으며 제제 조성의 최적화 연구를 통해 완제의약품 함량에 대한 기준을 충족할 수 있음을 확인하였다. 따라서 이에 대한 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	원료의 물성과 공정의 효율성을 고려하여 혼합 단계에서의 원료물질의 투입순서를 설계하였으므로 투입순서가 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	3	1	3	9	낮음	점도는 용매의 양과 제제조성에 따라 결정되므로 투입순서가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.

11.2.2 혼합 공정의 최적화 연구

혼합 공정의 반제품 핵심품질특성에 대한 공정변수들의 위험성 평가를 실시하였으며, 그 결과를 바탕으로 핵심품질특성들에 대해 중간 이상의 위험성을 가진다고 판단되는 혼합 공정의 공정변수인 최종 교반속도, 최종 교반시간, 용매의 양을 대상으로 최적화 연구를 진행하여 그 영향을 확인하고자 하였다. 이때 원료의 투입 순서는 그 자체로는 혼합물의 핵심품질특성에 미치는 영향은 경미하나, 투입 순서에 따라 혼합의 단계별로 균일한 혼합물이 제조되는 시점을 확인하고 이를 통해 혼합 효율성을 높일 필요가 있으므로 별도의 실험을 통해 그 영향을 확인하였다.

11.2.2.1 혼합 단계에 따른 균일성의 확인

혼합 공정의 투입 순서에 따라 단계별로 원료를 투입하는 과정에서 약물과 첨가제의 용해도에 따라 용매에 용해되는 시간이 달라질 수 있으며, 이에 따라 공정에 소요되는 시간과 효율성이 달라질 수 있다. 따라서 원료의 투입 순서가 그 자체로 혼합물의 핵심품질특성에 미치는 영향은 경미하나, 1차 및 2차 혼합 공정의 효율성과 완건성을 확보하기 위해 교반속도와 장입율(용적률)에 따른 혼합시간을 확인하고자 하였으며, 최종 혼합 단계에 대한 공정조건의 확인은 별도의 최적화 연구를 통해 평가하고자 하였으므로 제외하였다.

혼합 단계에 따른 균일성이 확보되는 시점의 확인을 위해 교반속도와 장입률은 제제 조성 연구 단계에서 적용하였던 공정 조건들을 참고하여 각각 1500~2100 rpm, 10~30%의 범위로 설정하였으며, 각 혼합 조건에서 최종적으로 혼합에 소

요되는 시간을 확인한 결과를 아래 표에 나타내었다. 이때 육안 관찰을 통해 제조된 모든 혼합물의 성상은 맑고 투명한 무색이었으며, 1차 혼합은 3분 이내에, 2차 혼합은 5분 이내에 모두 완료됨을 확인하였다. 따라서 1차 혼합과 2차 혼합 공정에 대한 완건성을 확보하기 위해 교반속도는 1500~2100 rpm, 장입률은 10~30%의 범위로 설정하였으며, 1차 혼합과 2차 혼합의 혼합시간은 각각 5분, 10분으로 설정하였다.

표 11-4: 교반속도 및 장입률에 따라 혼합에 소요되는 시간

단계	교반속도 (rpm)	장입률 (%)	성상	혼합시간(분)
1차 혼합	1500	10	맑고 투명한 무색	2.8
	2100	30	맑고 투명한 무색	2.1
2차 혼합	1500	10	맑고 투명한 무색	4.7
	2100	30	맑고 투명한 무색	4.0

11.2.2.2 혼합 공정의 최적화 연구

혼합 공정에 대한 위험성 평가를 통해 최종 교반속도와 교반시간, 용매의 양에 대한 위험성이 존재함을 확인하였으며, 혼합 공정의 최적화 연구를 수행하기 위하여 이들을 입력변수로 선정하여 실험설계를 진행하였다. 이때 최종 교반속도와 교반시간 및 용매의 양에 대한 설정범위는 제제 조성의 최적화 연구 단계에서 설정한 공정 조건을 고려하여 아래 표와 같은 범위로 설정하였다. 혼합 공정의 최적화 연구를 위해 3개의 선별된 인자들에 대해 2^3 완전요인설계를 적용하였으며, 중심점 1회를 추가하여 총 9번의 실험을 실시하였다. 제조한 혼합물에 대해서는 위험성 평가를 통해 혼합 조건에 의해 영향을 받을 수 있다고 판단된 혼합물의 핵심품질특성인 함량, 혼합균일성 및 점도를 평가하여 위험성을 확인하였다.

표 11-5: 혼합 공정의 최적화 연구를 위한 공정변수 설계

입력변수(X)		수준(Level)		
		-1	0	+1
1	용매의 양 (mg)	8.5	9.0	9.5
2	교반속도 (rpm)	1,500	1,800	2,100
3	교반시간 (분)	40	60	80

표 11-6: 혼합 공정의 최적화 연구를 위한 실험설계 표

무작위 실험순서	입력변수(X)		
	X_1	X_2	X_3
	용매의 양 (mg)	교반속도 (rpm)	교반시간
1	9.5	2100	40
2	9.5	1500	80
3	8.5	1500	80
4	8.5	2100	40
5	9	1800	60
6	9.5	2100	80
7	9.5	1500	40
8	8.5	1500	40
9	8.5	2100	80

11.2.2.3 혼합 공정에 대한 최적화 연구에 따른 수행 결과

혼합 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험설계 표에 따라 혼합물을 제조하였으며, 제조된 혼합물의 핵심품질특성에 대한 측정 결과를 다음의 표에 나타내었다.

표 11-7: 최종 혼합물의 품질특성에 대한 측정 결과

무작위 실험순서	최종 혼합물의 품질특성		
	함량 (%)	혼합균일성 (%, RSD)	점도 (cp)
1	99.94	0.50	6498
2	100.17	0.40	6572
3	100.92	0.40	6944
4	100.16	0.56	6952
5	99.85	0.68	6812
6	101.16	0.51	6533
7	101.65	0.57	6540
8	100.26	0.62	7013
9	102.33	0.74	6966

1) 최종 혼합물의 함량

최적화 실험설계에 따라 제조한 혼합물의 함량은 99.85~101.65%로 기준인 90.0~110.0% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 함량에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하지 않았다.

2) 혼합물의 혼합균일성

최적화 실험설계에 따라 제조한 혼합물을 상, 중, 하의 3포인트에서 샘플을 채취하고 혼합균일성을 측정한 결과, 측정값의 범위는 RSD 0.40~0.74 %였으며, 통상으로 혼합균일성이 RSD 3% 이내일 경우 균일한 것으로 판단할 수 있다. 이때 혼합균일성에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하지 않았다.

3) 혼합물의 점도

최적화 실험설계에 따라 제조한 혼합물의 점도는 6798~7013 cp로 측정되었다. 이때 혼합물의 점도에 대한 영향인자를 파악하고자 풀링을 적용하여 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향

성을 나타내지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 혼합물의 점도에 유의한 영향을 주는 인자는 용매의 양의 주효과로 나타났으며, 중심점에 대한 곡선성 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

표 11-8: 혼합물의 점도에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	3.75E+05	1	3.75E+05	298.38	< 0.0001	significant
A: 용매의 양	3.75E+05	1	3.75E+05	298.38	< 0.0001	
Residual	8796.89	7	1256.7			
Cor Total	3.84E+05	8				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
35.45	0.9771	0.9738	0.9640

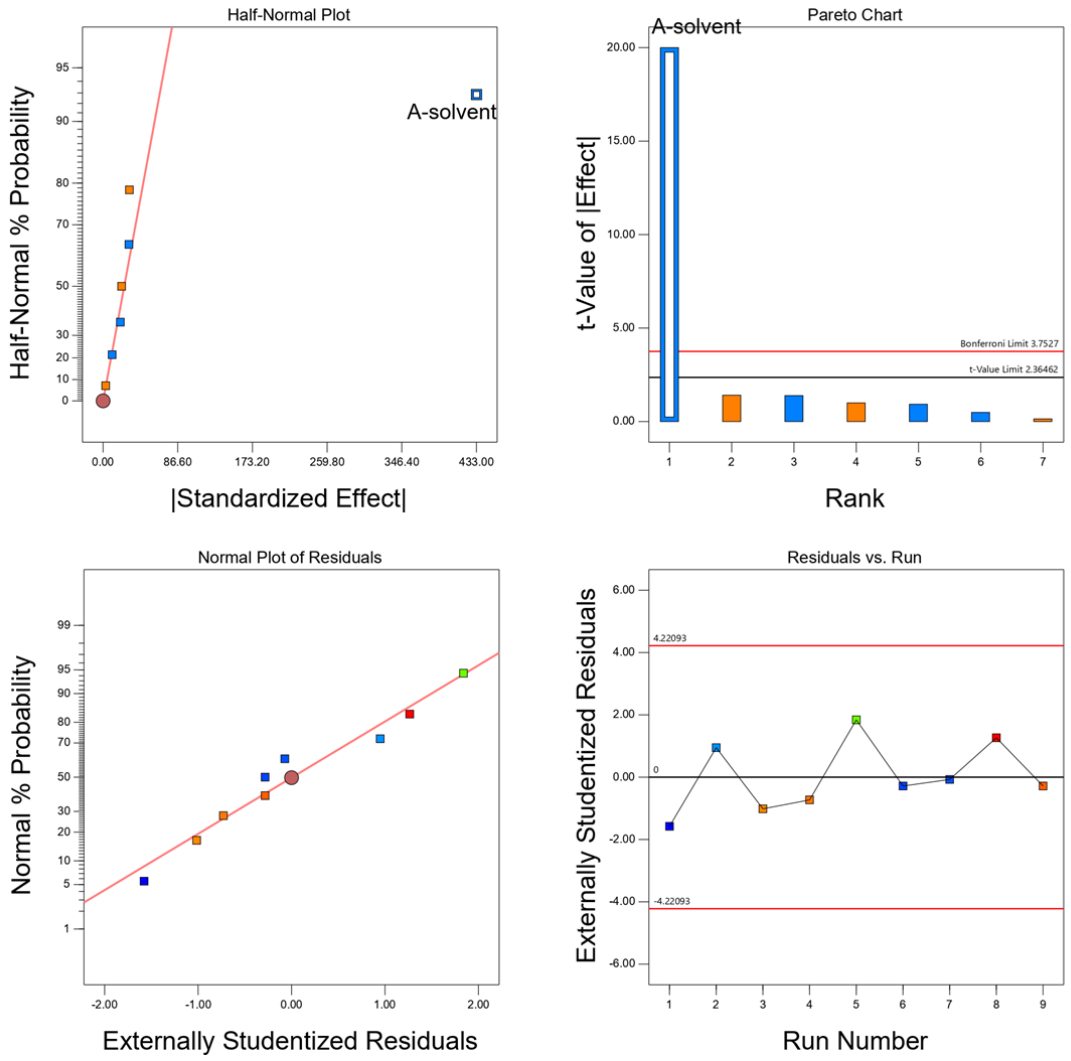


그림 11-3: 혼합물 점도에 대한 공정변수의 파레토(Pareto) 차트 및 표준화된 효과 분석의 잔차분석 결과

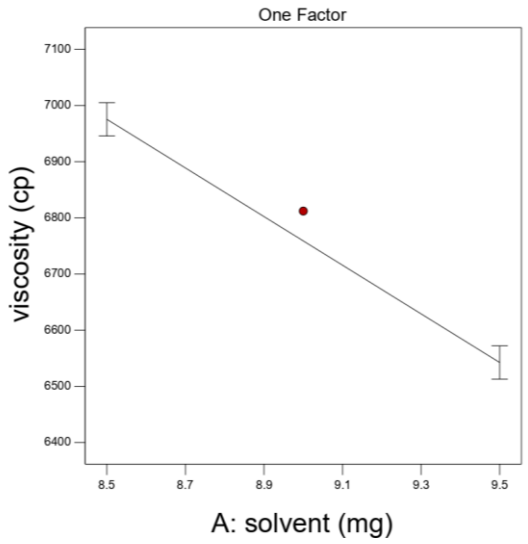
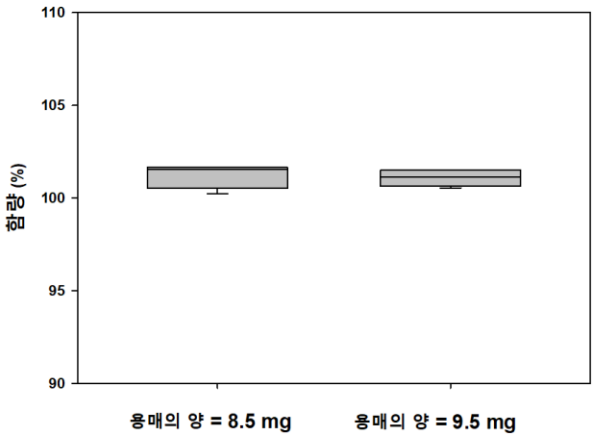


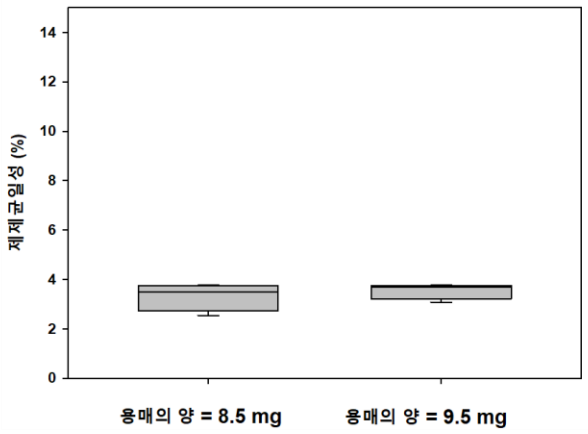
그림 11-4: 점도에 대한 공정변수 인자(용매의 양)의 주효과도

이때 혼합물의 점도는 혼합 이후의 도포 및 건조 공정에서 도포의 균일성에 영향을 미칠 수 있으며 용매의 양이 많을 경우에는 잔류용매의 제거수준에도 영향을 줄 수 있다. 분산분석 결과를 통해 용매의 양에 따라 혼합물의 점도가 변화함을 확인하였으므로 혼합물의 핵심품질특성인 점도의 변동이 완제의약품의 품질특성과 어떠한 상관관계를 가지는지를 파악하고 영향도에 따라 관리기준을 설정할 필요가 있을 것으로 판단하였다. 따라서 이를 위해 혼합 공정에서 제조한 반제품을 용매의 양에 따라 2개의 그룹으로 나누고 각각을 경피흡수제로 제조하여 완제의약품의 함량과, 제제균일성 및 잔류용매를 평가한 결과를 아래 표와 그림에 나타내었다. 용매의 양에 따라 점도가 낮은 그룹과 높은 그룹 간의 완제의약품의 품질특성의 차이가 있는지를 확인하고자 t-test 혹은 Mann-Whitney U-test를 실시한 결과, 함량(p값 0.486)과 제제균일성(p값 0.507), 잔류용매(p값 0.886)의 군집 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 따라서 공정변수의 탐색 범위 내에서 혼합물의 점도의 변화에 의한 완제의약품의 품질특성의 영향 및 이에 따른 위험성은 크지 않을 것으로 판단된다.

표 11-9: 용매의 양에 따른 혼합물과 완제의약품의 품질특성

공정변수	혼합물의 품질특성	완제품의 품질특성		
용매의 양 (mg)	점도 (cp)	함량 (%)	제제균일성 (%)	잔류용매 (ppm)
8.5	6944~7013	100.22~101.67	2.54~3.76	0~227.19
9.5	6498~6572	100.55~101.53	3.08~3.76	0~215.81





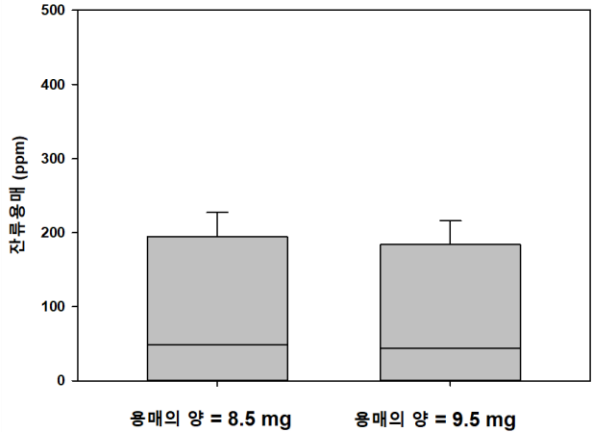


그림 11-5: 용매의 양에 따른 완제의약품의 품질특성(함량, 제제균일성, 잔류용매) 비교

11.2.3 혼합 공정의 최적화 결과 요약

혼합 공정에서 반제품의 핵심품질특성에 대한 공정변수들의 영향을 평가한 결과를 통해 설계된 최종 혼합조건의 교반속도와 교반시간 및 용매의 양 범위에서 함량과 함량균일성이 모두 기준을 만족함을 확인하였다. 또한 용매의 양에 따른 혼합물의 점도와의 상관관계를 확인하였으며, 탐색범위 내에서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 이때 용매의 양에 대한 분산분석 결과, 중심점에 따른 곡선성은 통계적으로 유의하지 않았으므로 인자들의 제곱항의 영향을 살펴보기 위한 별도의 최적화 실험설계는 실시하지 않았다. 이러한 실험자료를 근거로 하여 아래 표와 같이 혼합 공정의 최적화 결과를 요약하고 실험실 규모의 핵심공정변수들의 운전영역을 설정하였다. 이후 실험실 규모에서 시생산 규모로 제조규모가 확대되는 과정에서는 생산규모와 설비의 차이에 따른 위험성 평가를 실시하여 실험실 규모에서 파악된 핵심공정변수들의 영향을 시생산 규모에서 재평가하고, 필요할 경우 실험을 통해 공정조건을 검증하거나 추가 설정할 필요가 있을 것으로 판단된다.

표 11-10: 혼합 공정의 최적화 연구 결과 요약표

품질특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
혼합물의 핵심품질특성				
점도	6798~7013 cp	A: 용매의 양	-	-
함량	99.85~101.65%	-	-	90.0~110.0% 이내
제제균일성	0.40~0.74 %RSD	-	-	RSD 3% 이하

표 11-11: 혼합 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위	핵심공정 변수 여부	설정근거
혼합	용매의 양	8.5 ~ 9.5 mg	예	실험실 규모 최적화 실험을 근거로 설정
	1차 교반속도	1500 ~ 2100 rpm	아니오	실험실 규모 예비실험을 근거로 설정
	1차 교반시간	5분 이상	아니오	실험실 규모 예비실험을 근거로 설정
	2차 교반속도	1500 ~ 2100 rpm	아니오	실험실 규모 예비실험을 근거로 설정
	2차 교반시간	10분 이상	아니오	실험실 규모 예비실험을 근거로 설정
	최종 교반속도	1500 ~ 2100 rpm	아니오	실험실 규모 최적화 실험을 근거로 설정
	최종 교반시간	40~80 분	아니오	실험실 규모 최적화 실험을 근거로 설정
	투입순서	1차) DS-TD1, 가용화제, 피부완화제 T 2차) 피부완화제 S 3차) 점착제	아니오	사전지식, 경험을 근거로 설정

11.2.4 혼합 공정의 최적화 후 위험성 평가

혼합 공정의 최적화 연구를 바탕으로 위험성 평가와 이에 대한 근거를 아래 표와 같이 재수행하였으며, 이를 토대로 혼합 공정에서 위험성이 저감된 것을 확인하였다.

표 11-12: 혼합 공정에 대한 위험성 평가

영향인자	생성물의 핵심품질특성		
	혼합물의 함량	혼합물의 혼합균일성	혼합물의 점도
투입원료물질특성	낮음	낮음	낮음
장입율(%)	낮음	낮음	낮음
교반속도(1차)	낮음	낮음	낮음
교반시간(1차)	낮음	낮음	낮음
교반온도(1차)	낮음	낮음	낮음
교반속도(2차)	낮음	낮음	낮음
교반시간(2차)	낮음	낮음	낮음
교반온도(2차)	낮음	낮음	낮음
교반속도(최종)	낮음	낮음	낮음
교반시간(최종)	낮음	낮음	낮음
교반온도(최종)	낮음	낮음	낮음
용매의 양	낮음	낮음	낮음
투입순서	낮음	낮음	낮음

표 11-13: 혼합 공정에 대한 위험수준 및 설정근거

공정단계: 혼합 공정							
공정의 생성물의 핵심품질특성: 최종 혼합물의 함량, 최종 혼합물의 함량균일성, 최종 혼합물의 점도 관련 완제의약품의 핵심품질특성: 함량, 제제균일성							
변수	반제품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성 및 설정근거
투입원료물질 특성							

원료의약품 점착제 가용화제 피부완화제S 피부완화제T 용매	최종 혼합물의 함량	3	1	3	9	낮음	제제 조성과 혼합 공정에 대한 연구를 실시하여 최적화된 제제 조성이 혼합 공정 조건에서 혼합물의 함량과 제제균일성, 점도에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	2	3	18	낮음	
	최종 혼합물의 점도	2	1	4	8	낮음	
공정변수의 특성							
장입율(%) (용적률)	최종 혼합물의 함량	3	1	3	9	낮음	혼합용기에 투입되는 투입원료의 양과 용적률에 따라 혼합도에 차이가 날 수 있으나 실험실 규모의 연구 단계에서는 주성분의 함량에 미치는 영향은 경미함을 확인하였다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	혼합용기에 투입되는 원료의 양이 용기의 용적에 대비하여 너무 많거나 적을 경우 혼합에 문제가 생길 수 있으나 혼합 공정의 실험실 규모 연구 단계에서는 혼합균일성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	6	낮음	장입율은 단순히 혼합용기에 투입되는 용적의 차이를 의미하며, 이는 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향이 경미하다.
교반속도 (1차)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	1차 혼합과정에서는 액상의 약물과 첨가제를 용매에 녹여 용액 조제가 이루어지며 약물의 용매에 대한 용해도가 좋기 때문에 일반적인 교반속도의 범위 내에서는 함량과 혼합균일성에 문제가 생길 가능성이 낮고 그 영향이 경미하다. 또한 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 교반속도 1500~2100 rpm 이내에서 5분 이내에 균일한 혼합이 이루어짐을 확인하였다. 따라서 1차 교반속도가 최종 혼합물의 함량, 혼합균일성 및 점도에 미치는 위험성은 낮다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	6	낮음	
교반시간 (1차)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	1차 혼합과정에서는 액상의 약물과 첨가제를 용매에 녹여 용액 조제가 이루어지며 약물의 용매에 대한 용해도가 좋기 때문에 교반시간이 최종 혼합물의 함량에 미치는 영향은 제한적이다. 혼합 공정의 최적화 연구를 통해 설정된 5분
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	

	최종 혼합물의 점도	2	1	4	8	낮음	이내에 모든 혼합이 완료됨을 확인하였다. 따라서 교반시간이 최종 혼합물의 함량, 혼합균일성 및 점도에 미치는 위험성은 낮다.
교반온도 (1차)	최종 혼합물의 함량	3	1	3	9	낮음	혼합 과정에서 교반온도가 너무 높을 경우 주성분이 분해되어 유연물질이 발생할 수 있으나 실험실 규모의 제제조성 및 혼합공정 최적화 단계에서는 실온에서 혼합이 진행되었으며 이때 교반온도에 의한 최종혼합물의 함량의 영향은 위험수준이 낮음을 확인하였다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	3	9	낮음	혼합 과정에서 교반온도가 주성분의 용해속도에 영향을 미칠 수 있으나 주성분의 용매에 대한 용해도가 충분히 확보되어 있으므로 교반온도가 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	8	낮음	일반적으로 조성물의 점도는 온도 환경에 영향을 받으므로 혼합 단계에서 교반온도가 점도에 영향을 미칠 수 있으나 이후 최종 혼합물이 실온에서 보관되므로 교반온도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반속도 (2차)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	2차 혼합과정에서는 약물이 용해된 용액에 고체 분말의 피부완화제를 투입하여 혼합하며, 혼합 공정에 대한 최적화 연구 과정에서 각 성분이 1500~2100 rpm의 범위 내에서 10분 이내에 완전히 용해됨을 확인하였으므로 2차 교반속도 혼합물의 함량과 혼합균일성에 미치는 위험수준이 낮다. 점도는 용매의 양과 제제 조성에 의해 결정되므로 교반속도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	6	낮음	
교반시간 (2차)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	2차 혼합과정에서는 약물이 용해된 용액에 고체 분말의 피부완화제를 투입하여 혼합하므로 충분한 교반시간이 확보되어야 하나, 제제 조성과 혼합 공정의 최적화 연구를 통해 각 성분이 10분 이내에 완전히 용해됨을 확인하였다. 따라서 2차 교반시간이 최종 혼합물의 함량, 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다. 점도는 제제 조성에 의해 결정되므로 교반시간이 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	
	최종 혼합물의 점도	2	1	4	8	낮음	

교반온도 (2차)	최종 혼합물의 함량	3	1	3	9	낮음	혼합 과정에서 교반온도가 너무 높을 경우 주성분이 분해되어 유연물질이 발생할 수 있으나 실험실 규모의 제제조성 및 혼합공정 최적화 단계에서는 실온에서 혼합이 진행되었으며 이때 교반온도에 의한 최종혼합물의 함량의 영향은 위험수준이 낮음을 확인하였다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	3	9	낮음	혼합 과정에서 교반온도가 주성분의 용해속도에 영향을 미칠 수 있으나 주성분의 용매에 대한 용해도가 충분히 확보되어 있으므로 교반온도가 최종 혼합물의 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	8	낮음	일반적으로 조성물의 점도는 온도 환경에 영향을 받으므로 혼합 단계에서 교반온도가 점도에 영향을 미칠 수 있으나 이후 최종 혼합물이 실온에서 보관되므로 교반온도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반속도 (최종)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	점도를 가진 점착제를 혼합 공정의 최종 단계에서 투입하며 점착제의 조성 비율이 상대적으로 크므로 최종 혼합 단계에서 교반 속도에 따라 혼합 불균일이 발생할 가능성이 있으며 이는 완제의약품의 함량과 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 제제 조성 및 혼합 공정의 최적화 연구 단계에서 최종 교반속도가 1500~2100 rpm으로 설정된 범위 내에서 함량과 혼합균일성이 기준을 만족하며 또한 유의한 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 따라서 최종 교반속도가 최종 혼합물의 함량과 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	3	9	낮음	
	최종 혼합물의 점도	3	1	3	9	낮음	점도는 용매의 양과 제제 조성에 의해 결정되므로 교반속도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반시간 (최종)	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	점도를 가진 점착제를 혼합 공정의 최종 단계에서 투입하며 점착제의 조성 비율이 상대적으로 크므로 최종 혼합 단계에서 교반 시간이 충분하지 않으면 혼합 불균일이 발생할 가능성이 있으며 이는 혼합물의 함량과 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 제제 조성 및 혼합 공정의 최적화 연구 단계에서 최종 교반시간이 40~80분으로
	최종 혼합물의	3	1	3	9	낮음	

	혼합균일성						설정된 범위 내에서 함량과 혼합균일성이 기준을 만족하며 유의한 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 따라서 최종 교반시간이 최종 혼합물의 함량과 혼합균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 점도	3	1	3	9	낮음	점도는 용매의 양과 제제 조성에 의해 결정되므로 교반속도가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
교반온도 (최종)	최종 혼합물의 함량	2	1	3	6	낮음	교반온도에 따라 혼합물 점도가 영향을 받을 수 있으므로 고점도의 점착제를 투입하는 최종 혼합단계에서 교반온도에 따른 혼합도의 차이가 발생할 수 있으나 실험실 규모의 연구 단계를 고려하여 실온에서 교반을 실시하였으며 이때 해당 제조환경은 온도가 유지되므로 그 영향이 크지 않았다. 따라서 최종 혼합공정의 교반온도가 최종 혼합물의 함량, 혼합균일성 및 점도에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	2	1	3	6	낮음	
	최종 혼합물의 점도	3	1	3	9	낮음	
용매의 양	최종 혼합물의 함량	3	1	4	12	낮음	용매의 사용량에 따라 약물이 용해되는 정도가 달라질 수 있으며 점도 또한 영향을 받는다. 따라서 약물이 충분히 용해되지 않거나 점도에 의해 균일한 혼합이 이루어지지 않으면 최종 혼합물의 함량과 혼합균일성이 영향을 받을 수 있다. 또한 최종 혼합물의 점도가 너무 낮거나 높으면 이후 도포 단계에서 균일한 도포가 이루어지지 않아 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 용매의 양이 너무 많아 건조 단계에서 적절한 용매의 제거가 이루어지지 않을 경우 잔류용매에도 영향을 미친다. 하지만 제제 조성 및 혼합 공정의 최적화 연구 단계에서 용매의 양이 8.5~9.5mg인 범위 내에서는 혼합물의 함량과 혼합균일성에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 함량과 혼합균일성이 모두 기준을 만족함을 확인하였다. 또한 혼합 공정에서 생성된 혼합물의 점도 변화가 실험 범위 내에서 완제의약품의 핵심품질특성들에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 따라서 용매의 양이 최종혼합물의 함량, 혼합균일성 및 점도에 미치는 위험성은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	3	9	낮음	
	최종 혼합물의 점도	2	1	3	6	낮음	
투입순서	최종 혼합물의	4	1	4	16	낮음	원료의 물성과 공정의 효율성을 고려하여 혼합 단계에서의 원료물질의 투입순서를

	함량						설계하였으며 제제 조성과 혼합 공정의 최적화 연구를 통해 완제의약품 함량 및 혼합균일성에 대한 기준을 충족할 수 있음을 확인하였다. 따라서 이에 대한 영향은 경미하다. 점도는 용매의 양과 제제조성에 따라 결정되므로 투입순서가 최종 혼합물의 점도에 미치는 영향은 경미하다.
	최종 혼합물의 혼합균일성	3	1	4	12	낮음	
	최종 혼합물의 점도	3	1	3	9	낮음	

11.3 도포, 건조, 절단 및 포장 공정

11.3.1 도포 및 건조공정에서 반제품의 핵심품질특성에 대한 공정변수의 위험성 평가

실험실 규모의 도포 및 건조 공정에서는 혼합물을 지지체 위에 균일하게 도포한 후 열을 가하여 용매를 휘발시키면서 필름 형태의 패취를 제조하고 최종적으로 박리지와 합지하는 과정으로 이루어져 있다. 도포 및 건조 공정에서 생성되는 반제품은 이후 물리적인 절단 공정과 포장 공정을 거치면 완제의약품의 형태로 제조되므로 해당 반제품의 핵심품질특성은 최종 완제의약품의 핵심품질특성과 직접적인 연관을 가진다. 따라서 도포 및 건조 공정의 조건에 따라 완제의약품의 함량, 제제균일성, 유연물질, 잔류용매, 용출/피부투과율과 같은 핵심품질특성이 영향을 받을 수 있으므로 이에 대한 평가가 필요하다. 또한 도포 및 건조 공정에서 제조한 건조물의 두께와 질량편차는 완제의약품의 함량, 제제균일성, 용출/피부투과율의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있으므로 중요하게 관리되어야 한다. 이를 바탕으로 도포 및 건조 공정에서 반제품의 핵심품질특성으로 건조물의 함량, 함량균일성, 용출/피부투과율, 유연물질, 잔류용매를 고려하였으며 이에 추가로 건조물의 두께와 질량편차를 평가하였다. 도포 및 건조 공정 이후 단계인 절단과 포장 공정은 실험실 규모의 연구 단계에서는 수동 설비를 적용하였으므로 실험실 규모의 최적화 연구 단계에서는 도포 및 건조 이후 절단과 포장까지 진행하여 완제의약품의 형태로 제조한 후 핵심품질특성들을 확인하여야 한다. 따라서 절단 및 포장 공정의 위험성 평가 또한 도포 및 건조 공정과 함께 실시하였다.

도포 및 건조 공정에서는 먼저 혼합물을 펌프로 이송하여 도포기로 투입하며 도포날의 높이를 조절하여 도포물이 목표중량에 도달할 수 있도록 조건을 설정한다. 이후 도포된 반제품은 컨베이어 이송기를 통해 건조 구역으로 이동하여 용매가 휘발되면서 건조가 이루어되므로 도포와 건조는 동일한 속도로 진행된다. 이때 실험실 규모 설비의 건조 구역은 온도의 독립된 제어가 가능한 2개의 구역으로 나누어져 있으며, 구역 간의 온도가 급격하게 차이날 경우에는 표면의 경화 또는 기포 형성 등의 경피흡수제 성상에 문제가 발생할 수 있으므로 0~10 ℃ 정도의 온도 차이가 나도록 서서히 건조 온도를 상승시킨다. 따라서 도포 및 건조 조건에서 건조물의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 공정변수로는 펌프속도, 도포날 높이, 도포/건조 속도 및 건조온도를 고려할 수 있다. 이후 절단과 포장 공정에서는 수동절단기와 포장기를 사용하여 규정된 크기로 패취필름을 절단하고 포장자재에 투입하여 밀봉한다. 이때 절단속도와 절단크기 및 포장자재를 밀봉하기 위한 밀봉온도가 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화를 위해 이들 공정변수들에 대한 위험성 평가를 실시하였으며 그 근거를 아래 표에 설명하였다.

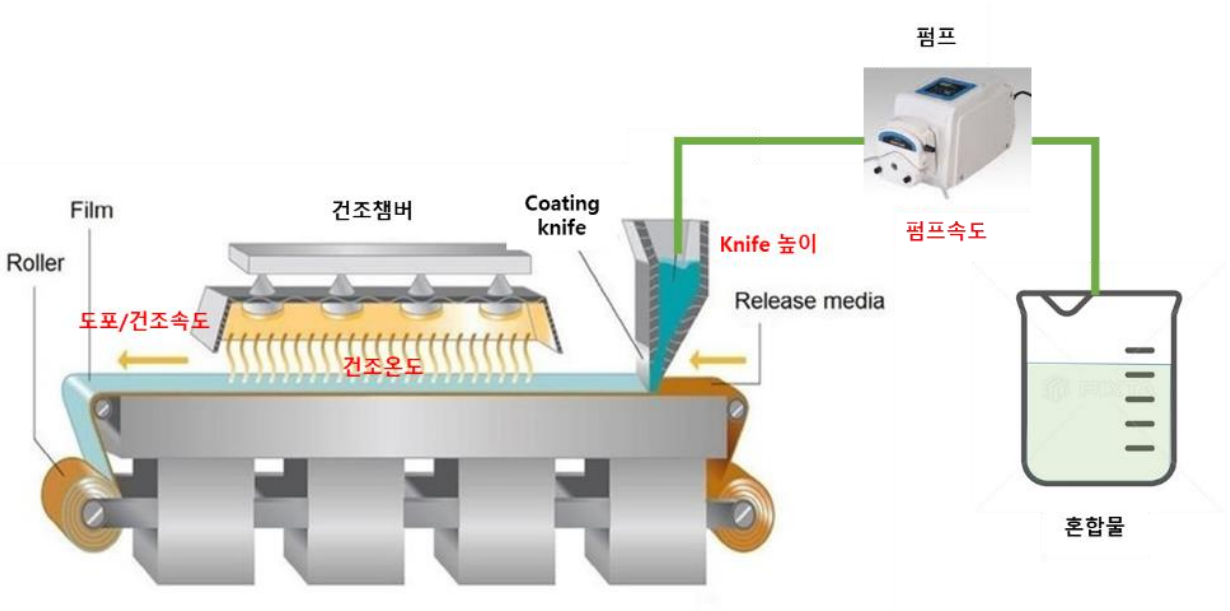


그림 11-6: 도포 및 건조 공정의 모식도

1) 도포 및 건조 공정

표 11-14: 도포 및 건조 공정에 대한 위험성 평가

생성물의 핵심품질특성	영향인자				
	투입원료 물질특성	도포날 높이	펌프속도	도포/건조 속도	건조온도
건조물의 함량 및 함량균일성	낮음	낮음	낮음	중간	낮음
건조물의 잔류용매	낮음	낮음	낮음	중간	중간
건조물의 유연물질	낮음	낮음	낮음	높음	높음
건조물의 용출/피부투과율	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
건조물의 두께	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
건조물의 질량편차	낮음	낮음	낮음	중간	낮음

표 11-15: 도포 및 건조 공정에 대한 위험수준 및 설정근거

공정단계: 도포 및 건조 공정							
공정의 생성물의 핵심품질특성: 건조물의 함량 및 함량균일성, 건조물의 잔류용매, 건조물의 유연물질, 건조물의 용출/피부투과율, 건조물의 두께, 건조물의 질량편차 **관련 완제의약품의 핵심품질특성:** 함량, 제제균일성, 유연물질, 용출/피부투과율, 잔류용매							
변수	반제품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성 및 설정근거
투입원료물질 특성							
혼합물 지지체	건조물의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	혼합물의 함량 및 혼합균일성이 도포물의 함량 및 함량균일성에 영향을 미칠 수 있으나 이전의 혼합 공정에서 이에 대한 관리가 이루어질 경우 혼합물의 특성이 건조물의 함량 및 함량균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 잔류용매	4	1	4	16	낮음	혼합물의 특성이 도포물의 잔류용매에 미치는 영향은 제한적이나 사용하는 용매의 양에 따라 건조 후 도포물에 존재하는 잔류용매의 수준이 영향을 받을 수 있다. 하지만 혼합 공정의 최적화 연구를 통해 용매의 양이 8.5~9.5 mg의 범위일 경우 잔류용매에 대한 위험성이 크지 않음을 확인하였다. 따라서 투입물질의 특성이 건조물의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 유연물질	3	1	4	12	낮음	혼합물의 특성이 이전의 혼합공정에서 관리가 이루어질 경우 건조물의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 용출/피부투과율	4	1	4	16	낮음	사용하는 용매의 양에 따라 패취필름의 두께와 공극률이 변화할 수 있으며 이는 도포물의 용출과 피부투과율에도 영향을 미칠 수 있으나 그 발생가능성과 변동폭이 낮으므로 혼합물의 특성이 건조물의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 제한적이다.
	건조물의 두께	4	1	3	12	낮음	
	건조물의 질량편차	3	1	4	12	낮음	혼합물의 점도에 의해 필름이 균일하게 도포되는 정도가 영향을 받을 수 있으나 이전의 혼합 공정에서 이에 대한 관리가 이루어질 경우 혼합물의 특성이 건조물의 질량편차에 미치는 영향은 경미하다.
공정변수의 특성							

도포날의 높이	건조물의 함량 및 함량균일성	3	1	3	9	낮음	도포 과정에서 도포날의 높이는 단위면적당 약물도포량과 도포 두께에 직접적으로 영향을 미치므로 도포물의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 제조과정에서 시험코팅을 통해 목표 함량과 중량에 도달하도록 도포날의 높이 조정이 이루어지므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	건조물의 잔류용매	2	1	4	8	낮음	도포 과정에서 도포날의 높이는 단순히 단위면적당 도포되는 혼합물의 양을 조절하는 공정변수이다. 도포물의 두께가 두꺼우면 잔류용매가 휘발되는 속도에 영향을 미칠 수 있으나 도포물의 두께는 제제조성과 용매의 사용량에 의해 결정이 되므로 도포날의 높이가 직접적으로 영향을 미치지는 않는다. 따라서 도포날의 높이가 건조물의 잔류용매에 미치는 영향은 낮음이다.
	건조물의 유연물질	2	1	4	8	낮음	도포날의 높이는 도포물의 양을 조정하기 위한 물리적인 변수이므로 유연물질에 영향을 주지 않는다. 따라서 도포날의 높이가 건조물의 유연물질에 미치는 위험성은 경미하다.
	건조물의 용출/피부투과율	4	1	4	16	낮음	도포날의 높이는 제제 조성과 용매의 양에 의해 결정되므로 도포날의 높이가 용출/피부투과율에 미치는 영향과 직접적인 관련성은 낮다. 따라서 도포날의 높이가 건조물의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 두께	3	2	3	18	낮음	도포날의 높이에 따라 건조물의 두께가 변화하며 두께 변동은 약물의 확산에 따른 방출 속도에 영향을 줄 수 있다. 하지만 도포날의 높이와 이에 따른 건조물의 두께는 제제 조성에 의해 결정되며 도포날의 높이는 목표 중량 조절을 위해 조정되는 변수이므로 직접적인 영향변수로 보기 어렵다. 따라서 도포날의 높이가 건조물의 두께에 미치는 위험성은 낮다.
	건조물의 질량편차	3	2	3	18	낮음	도포날의 높이가 맞지 않으면 도포가 균일하게 이루어지지 않아 질량편차가 발생할 수 있다. 하지만 시험코팅을 통해 목표중량과 질량편차의 확인이 현장에서 이루어지면서 도포날의 높이 조정이 이루어지므로 문제가 발생할 확률은 낮다. 따라서 도포날의 높이가 건조물의

							질량편차에 미치는 위험성은 낮다.
펌프속도	건조물의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	펌프속도가 너무 높거나 낮으면 혼합물의 투입이 원활하지 않아 도포가 균일하게 이루어지지 않을 수 있으며 이는 함량 및 함량균일성에도 영향을 미친다. 하지만 일반적인 적용 범위 내에서 문제가 발생할 확률은 낮으며 육안으로 혼합물의 공급상태에 대한 확인이 쉽게 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	건조물의 잔류용매	2	1	4	8	낮음	펌프속도는 건조물의 잔류용매 수준에 직접적인 인과관계를 가지지 않는다. 따라서 펌프속도가 건조물의 잔류용매에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 유연물질	2	1	4	8	낮음	펌프속도는 단순히 혼합물을 도포 및 건조 설비로 공급하는 양을 조절하는 인자이므로 약물의 분해와 이로 인한 유연물질의 발생에 영향을 미치지 않는다. 따라서 펌프속도가 건조물의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 용출/피부투과율	4	1	3	16	낮음	건조물의 물성은 펌프속도에 영향을 받지 않으므로 약물의 용출과 피부투과율에는 연관성을 가지지 않는다. 따라서 펌프속도가 건조물의 용출과 피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 두께	2	3	3	18	낮음	펌프속도가 충분하지 않으면 혼합물이 원활히 투입되지 않아 도포물의 두께가 미리 설정한 기준보다 얇게 도포될 수 있으나 이에 대한 확인이 시험코팅과 육안으로 쉽게 확인이 가능하므로 일반적인 적용범위 내에서는 위험성이 낮다. 따라서 펌프속도가 건조물의 두께에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 질량편차	3	2	3	18	낮음	펌프속도가 너무 낮거나 높으면 혼합물의 도포 및 건조기로의 투입량이 변화하여 균일한 도포가 어려울 수 있다. 하지만 이에 대한 확인이 시험코팅과 육안으로 쉽게 확인이 가능하므로 문제가 발생할 확률은 낮다. 따라서 펌프속도가 건조물의 질량편차에 미치는 영향은 경미하다.
도포 및 건조 속도	건조물의 함량 및 함량균일성	4	2	4	32	중간	도포 및 건조속도가 적절하지 않거나 너무 빠른 경우, 도포물이 균일하게 도포되지 않거나 또는 시간에 따른 도포중량의 변동이 발생하여 함량과 함량균일성에도

							영향을 줄 수 있다. 따라서 도포 및 건조 속도에 따른 함량과 함량균일성의 확인이 필요하다.
	건조물의 잔류용매	4	2	4	32	중간	도포 및 건조 속도가 너무 빠른 경우에는 건조구역을 통과하는 시간이 충분히 확보되지 않아 용매가 완전히 제거되지 않을 수 있다. 사용하고자 하는 에틸아세테이트 용매의 경우 휘발성이 높아 제거가 용이하지만 잔류용매는 의약품의 안정성에 영향을 주는 중요한 품질특성이므로 건조 속도에 따른 잔류용매의 수준 확인이 필요하다.
	건조물의 유연물질	4	3	4	48	높음	건조속도에 따라 반제품이 고온에 노출되는 시간이 달라진다. 제제조성 연구를 통해 완제의약품이 유연물질에 대한 기준을 만족함을 확인하였지만 약물이 비교적 열에 불안정할 수 있음을 고려하면 건조속도가 유연물질에 미치는 영향에 대한 확인이 필요하며, 따라서 도포 및 건조 속도가 건조물의 유연물질에 미치는 영향은 높음이다.
	건조물의 용출/피부투과율	4	1	4	16	낮음	도포 및 건조 속도에 따라 함량의 변동이 발생할 경우에는 약물의 용출 및 피부투과율에도 영향을 미칠 수 있지만 질량편차에 따른 간접적인 변동이므로 그 영향이 제한적이며 일반적인 도포 및 건조 속도 범위 내에서 용출 및 피부투과율이 변화할 만큼의 함량 변화가 발생할 가능성은 낮다. 따라서 도포 및 건조속도가 건조물의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 두께	3	2	2	12	낮음	도포 및 건조 속도가 매우 빠르면 도포물이 균일하게 도포되지 않거나 빠른 용매의 건조로 인해 건조물의 두께가 변화할 수 있으나, 이 경우 성상에도 문제가 함께 발생하게 되므로 이를 육안으로 쉽게 확인이 가능하다. 일반적인 도포 및 건조속도의 적용 범위 내에서는 두께에 대한 영향이 제한적이며, 따라서 도포 및 건조속도가 건조물의 두께에 미치는 위험성은 경미하다.
	건조물의 질량편차	3	3	3	27	중간	도포 및 건조 속도는 건조물의 질량편차에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 완제의약품의 함량과 제제균일성에도 위험성을 가진다. 따라서 도포 및 건조 속도가 건조물의

							질량편차에 미치는 영향에 대한 확인이 필요하다.
건조온도	건조물의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	건조온도는 도포물의 건조 조건과 관련이 있으며 함량 및 함량균일성에 미치는 영향은 매우 제한적이다. 따라서 건조온도가 건조물의 함량 및 함량균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 잔류용매	4	2	4	32	중간	건조온도에 따라 도포물의 잔류용매 제거 수준이 변동할 수 있다. 건조온도가 너무 낮으면 잔류용매가 충분히 제거되지 않을 수 있으며 경우에 따라 도포물의 두께가 두꺼우면 필름 내부의 잔류용매 확산과 휘발이 어려울 수도 있다. 따라서 건조온도에 따른 잔류용매 수준의 영향 확인이 필요하다.
	건조물의 유연물질	4	3	4	48	높음	건조 온도가 너무 높으면 열에 의해 약물이 분해되어 유연물질이 발생할 수 있다. 건조가 진행되는 동안 약물이 고온에 노출되는 시간이 비교적 짧으나 해당 원료의약품이 열에 비교적 불안정하다고 알려져 있으므로 건조온도가 건조물의 유연물질에 미치는 위험성이 높다.
	건조물의 용출/피부투과율	4	1	4	16	낮음	건조온도에 의해 약물이 방출되는 속도나 피부투과율이 변화할 확률은 낮다. 따라서 건조온도가 건조물의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 두께	3	2	3	18	낮음	건조물의 두께는 제제조성에 의해 결정되므로 건조온도가 건조물의 두께에 미치는 영향은 제한적이다.
	건조물의 질량편차	2	1	3	6	낮음	패취필름의 건조가 균일하지 않으면 수분함유량에 의해 질량편차가 발생할 수 있으나 일반적인 건조 온도 범위 내에서 건조온도에 의해 질량편차가 발생할 가능성은 매우 낮다. 따라서 건조온도가 건조물의 질량편차에 미치는 영향은 경미하다.

2) 절단 공정

표 11-16: 절단 공정에 대한 위험성 평가

생성물의 핵심품질특성	영향인자		
	투입원료질특성	절단속도	절단크기
반제품의 함량 및 함량균일성	낮음	낮음	낮음
반제품의 질량편차	낮음	낮음	낮음

표 11-17: 절단 공정에 대한 위험수준 및 설정근거

공정단계: 도포 및 건조 공정							
공정의 생성물의 핵심품질특성: 반제품의 함량 및 함량균일성, 반제품의 질량편차 **관련 완제의약품의 핵심품질특성:** 함량, 제제균일성							
변수	반제품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성 및 설정근거
투입원료물질 특성							
건조물 박리지	반제품의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	건조물은 물리적인 절단 공정을 거쳐 완제의약품의 형태로 제조된다. 따라서 이전의 건조 단계에서 생성한 건조물의 품질특성에 대한 관리가 제대로 이루어질 경우 투입원료의 물성이 반제품의 품질특성에 변동을 야기하지는 않으므로 이에 대한 위험성은 경미하다.
	반제품의 질량편차	2	1	4	8	낮음	
공정변수의 특성							
절단속도	반제품의 함량 및 함량균일성	2	1	4	8	낮음	절단 공정은 건조된 패취필름을 일정한 크기로 절단하는 공정이므로 절단속도에 따라 함량과 함량균일성, 질량편차가 변화하지는 않는다. 또한 실험실 규모의 연구 단계에서는 수동 절단을 실시하고자 하였으므로 절단 속도에 대한 위험성은 경미하다.
	반제품의 질량편차	2	2	4	16	낮음	
절단크기	반제품의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	절단크기가 잘못 설정될 경우, 함량이 의도한 용량보다 크거나 작아지므로 의약품의 유효성과 안정성에 큰 영향을 줄 수 있다. 또한 경피흡수 패취의 크기가

	반제품의 질량편차	3	1	4	12	낮음	매우 작을 경우 절단크기의 오차나 변동에 의해 함량과 함량균일성, 질량편차의 변동폭이 상대적으로 클 수 있다. 하지만 실험실 규모의 연구 단계에서는 수동 절단을 실시하고자 하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.

3) 포장 공정

표 11-18: 포장 공정에 대한 위험성 평가

생성물의 핵심품질특성	영향인자	
	투입원료질특성	밀봉온도
완제품의 함량 및 제제균일성	낮음	낮음
완제품의 유연물질	낮음	낮음
완제품의 용출/피부투과율	낮음	낮음
완제품의 잔류용매	낮음	낮음
완제품의 경피흡수제 일반특성	낮음	낮음

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

표 11-19: 절단 공정에 대한 위험수준 및 설정근거

공정단계: 도포 및 건조 공정							
공정의 생성물의 핵심품질특성: 완제의약품의 함량, 완제의약품의 제제균일성, 완제의약품의 유연물질, 완제의약품의 용출/피부투과율, 완제의약품의 잔류용매, 완제의약품의 경피흡수제 일반특성							
변수	핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성 및 설정근거
투입원료물질 특성							
절단 반제품	완제품의 함량 및 제제균일성	3	1	4	12	낮음	포장공정은 절단된 반제품을 포장자재에 투입하여 밀봉하는 공정이며 생성물은 완제의약품의 형태이다. 이때 절단된 반제품의 품질에 대한 관리가 이루어지는 경우, 단순 포장공정에서 문제가 발생할 가능성은 낮다. 따라서 절단 반제품의 특성이 완제품의 함량, 제제균일성,
	완제품의 유연물질	3	1	4	12	낮음	
	완제품의 용출/피부투	3	1	4	12	낮음	

	과율						유연물질, 용출/피부투과율, 잔류용매, 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 경피하다.
	완제품의 잔류용매	3	1	4	12	낮음	
	완제품의 경피흡수제 일반특성	3	1	4	12	낮음	
공정변수의 특성							
밀봉온도	완제품의 함량 및 제제균일성	2	1	4	8	낮음	포장공정은 최종 의약품의 형태로 포장하는 과정이며, 밀봉온도에 따라 함량과 제제균일성, 유연물질, 용출/피부투과율, 잔류용매, 경피흡수제 일반특성이 영향을 받을 가능성은 낮으므로 밀봉온도가 완제품의 품질특성들에 미치는 영향은 경미하다.
	완제품의 유연물질	3	1	4	12	낮음	
	완제품의 용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	
	완제품의 잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	완제품의 경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	

11.3.2 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 연구

도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 반제품 핵심품질특성에 대한 공정변수들의 위험성 평가를 실시하였으며, 그 결과를 바탕으로 핵심품질특성들에 대해 중간 이상의 위험성을 가진다고 판단되는 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 공정변수인 도포 및 건조 속도와 건조온도를 대상으로 최적화 연구를 진행하여 그 영향을 확인하고자 하였다. 이때 건조온도의 경우 2개의 건조구역에 대한 독립된 설정이 가능하나 급격한 온도 상승으로 인해 발생할 수 있는 성상의 문제를 고려하여 두 번째 구역의 건조온도는 첫번째 구역의 온도보다 10 ℃ 상승하도록 설정하고자 하였다. 이에 따라 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 연구를 수행하기 위한 입력변수는 도포/건조 속도와 건조온도(첫번째 구역)의 2개 인자들로 선정하였으며, 선정된 공정변수들을 대상으로 2^2 완전요인설계에 중심점 1회를 추가하여 총 5번의 실험을 실시하였다. 제조한 반제품의 핵심품질특성으로는 건조물의 두께와 질량편차를 고려하였으며, 도포와 건조 이후 완제의약품의 최종 품질특성들이 결정되므로 절단과 포장공정을 진행하여 제조한 완제의약품을 대상으로 함량, 제제균일성, 피부투과율, 유연물질 및 잔류용매를 평가하여 제조 공정의 위험성을 확인하고자 하였다.

표 11-20: 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 연구를 위한 공정변수 설계

입력변수(X)		수준(Level)		
		-1	0	+1
1	도포 및 건조 속도 (m/min)	0.10	0.15	0.20
2	건조온도 (°C)	65	80	95

표 11-21: 도포, 건조, 절단 및 포장 공정 공정의 최적화 연구를 위한 실험설계 표

무작위 실험순서	입력변수(X)	
	X_1	X_2
	도포 및 건조 속도 (m/min)	건조온도 (°C)
1	0.1	95
2	0.1	65
3	0.2	95
4	0.15	80
5	0.2	65

11.3.2.1 도포, 건조, 절단 및 포장 공정에 대한 최적화 연구에 따른 수행 결과

1) 완제의약품의 핵심품질특성

도포, 건조, 절단 밎 포장 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험설계 표에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하였으며, 제조된 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 측정 결과를 다음의 표에 나타내었다.

표 11-22: 완제의약품의 품질특성에 대한 측정 결과

무작위 실험순서	최종 혼합물의 품질특성						
	함량 (%)	제제균일성 (판정치%)	누적피부투과량 T/R ratio (ug/cm^2)	최대피부투과속도 T/R ratio (ug/cm2/h)	개개유연물질 (%)	총유연물질 (%)	잔류용매 (ppm)
1	100.82	3.70	1.00	1.02	0.08	0.16	0
2	101.09	3.41	1.02	1.01	0.08	0.15	92.3
3	101.27	3.51	1.00	0.98	0.08	0.15	0
4	100.80	3.75	1.00	1.02	0.08	0.16	158.7
5	101.50	3.15	1.01	1.02	0.08	0.15	221.5

- 완제의약품의 함량 및 제제균일성

최적화 실험설계에 따라 제조한 완제의약품의 함량과 제제균일성은 각각 100.80~101.50%와 3.15~3.75%로 기준인 90.0~110.0% 이내와 판정치 15.0 % 이내를 모든 조건에서 만족하였다. 이때 함량과 제제균일성에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하지 않았다. 또한 중심점 조건에서의 곡선성 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

- 완제의약품의 피부투과율

최적화 실험설계에 따라 제조한 완제의약품의 피부투과율을 측정하고 대조약에 대한 T/R ratio로 환산한 결과, 누적 피부투과량과 최대 피부투과속도는 각각 1.00~1.02, 0.98~1.02로 기준인 0.9~1.15 이내를 모든 조건에서 만족하였다. 이때 누적 피부투과량과 최대 피부투과속도에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하지 않았다. 또한 중심점 조건에서의 곡선성 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

- 완제의약품의 유연물질

최적화 실험설계에 따라 제조한 완제의약품의 개개유연물질과 총유연물질은 각각 0.08%와 0.15~0.16%로 기준인 0.2%이내와 1.0% 이내를 모든 조건에서 만족하였다. 이때 개개유연물질과 총유연물질에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하지 않았다. 또한 중심점 조건에서의 곡선성 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

- 완제의약품의 잔류용매

최적화 실험설계에 따라 제조한 완제의약품의 잔류용매는 0~221.5 ppm으로 기준인 5000 ppm 이하를 만족하였다. 이때 잔류용매에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하지 않았다. 또한 중심점 조건에

서의 곡선성 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

2) 반제품의 핵심품질특성

도포, 건조, 절단 밎 포장 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험설계 표에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하였으며, 제조된 반제품의 핵심품질특성에 대한 측정 결과를 다음의 표에 나타내었다.

표 11-23: 반제품의 품질특성에 대한 측정 결과

무작위 실험순서	반제품의 품질특성	
	건조물의 두께 (um)	반제품의 질량편차 (RSD%)
1	84.85	0.29
2	85.10	0.28
3	85.05	0.28
4	84.97	0.28
5	85.15	0.24

- 건조물의 두께

최적화 실험설계에 따라 제조한 반제품의 두께는 84.85~85.15 um으로 측정되었다. 이때 두께에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하지 않았다. 또한 중심점 조건에서의 곡선성 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

- 반제품의 질량편차

최적화 실험설계에 따라 제조한 반제품의 질량편차는 0.24~0.29 %RSD으로 측정되었다. 일반적으로 질량편차의 경우 3% 이내일 경우 균일하게 제조된 것으로 규정할 수 있으므로 반제품의 질량편차에 대한 위험성은 크지 않은 것으로 판단된다. 이때 질량편차에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p값이 유의하지 않았다. 또한 중심점 조건에서의 곡선성 효과는 통계적으로 유의하지 않았다.

11.3.3 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 결과 요약

도포, 건조, 절단 및 포장 공정에서 반제품의 핵심품질특성에 대한 공정변수들의 영향을 평가한 결과를 통해 핵심공정변수들의 설정 범위 내에서 반제품 및 완제의약품의 품질특성들이 모두 기준을 만족함을 확인하였다. 각 핵심품성들에 대한 모형의 p값은 모두 통계적으로 유의하지 않았으며, 이를 통해 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 공정변수들이 핵심품질특성에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 이때 핵심공정변수로 설정한 도포 및 건조 속도와 건조온도는 실험실 규모의 설비 운전범위를 고려하여 허용가능한 충분히 넓은 범위로 설정하였으므로, 실험실 규모의 연구 단계에서는 핵심공정변수들의 탐색범위 내에서 제조공정이 완건한 특성을 가지는 것으로 판단된다. 이러한 실험자료를 근거로 하여 아래 표와 같이 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 결과를 요약하고 실험실 규모의 핵심공정변수들의 운전영역을 설정하였다. 이후 실험실 규모에서 시생산 규모로 제조규모가 확대되는 과정에서는 생산규모와 설비의 차이에 따른 위험성 평가를 실시하여 실험실 규모에서 파악된 핵심공정변수들의 영향을 시생산 규모에서 재평가하고, 필요할 경우에는 실험을 통해 공정조건을 검증하거나 설비의 변동에 따른 새로운 핵심공정변수의 추가 설정이 필요할 수 있을 것으로 판단된다.

표 11-24: 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 연구 결과 요약표

품질특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
반제품의 핵심품질특성				
두께	84.85~85.15 um	-	-	-
질량편차	0.24~0.29 %RSD	-	-	RSD 3% 이내
완제의약품의 핵심품질특성				
함량	100.80~101.50%	-	-	90.0~110.0% 이내
제제균일성	3.15~3.75%	-	-	판정치 15.0% 이내
피부투과율-누적피부투과량	1.00~1.02	-	-	0.9~1.15
피부투과율-최대피부투과속도	0.98~1.02	-	-	0.9~1.15
개개유연물질	0.08%	-	-	0.2% 이내
총유연물질	0.15~0.16%	-	-	1.0% 이내
잔류용매	0~221.5 ppm	-	-	5000 ppm 이하

표 11-25: 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위	핵심공정 변수 여부	설정근거
도포 및 건조	도포날 높이	-	아니오	도포 목표중량에 따라 조정하는 변수임
	펌프속도	10 rpm	아니오	실험실 규모 예비실험을 근거로 설정
	도포/건조속도	0.1~0.2 m/min	아니오	실험실 규모의 최적화 실험을 근거로 설정
	건조온도(1차)	65~95 ℃	아니오	실험실 규모의 최적화 실험을 근거로 설정
	건조온도(2차)	75~105 ℃ (1차건조온도+10 ℃)	아니오	실험실 규모의 최적화 실험을 근거로 설정
절단	절단속도	-	아니오	실험실 단계의 수동공정이므로 고려하지 않았음 (추후 시생산단계에서 고려)
	절단크기	-	아니오	실험실 단계의 수동공정이므로 고려하지 않았음 (추후 시생산단계에서 고려)
포장	밀봉온도	-	아니오	실험실 단계의 수동공정이므로 고려하지 않았음 (추후 시생산단계에서 고려)

11.3.4 도포, 건조, 절단 및 포장 공정의 최적화 후 위험성 평가

최적화 연구를 바탕으로 위험성 평가를 아래 표와 같이 재수행하였으며, 이를 토대로 도포, 건조, 절단 및 포장 공정에서 위험성이 저감된 것을 확인하였다.

1) 도포 및 건조 공정

표 11-26: 도포 및 건조 공정에 대한 위험성 평가

생성물의 핵심품질특성	영향인자				
	투입원료 물질특성	도포날 높이	펌프속도	도포/건조 속도	건조온도
건조물의 함량 및 함량균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
건조물의 잔류용매	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
건조물의 유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
건조물의 용출/피부투과율	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
건조물의 두께	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
건조물의 질량편차	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

표 11-27: 도포 및 건조 공정에 대한 위험수준 및 설정근거

공정단계: 도포 및 건조 공정							
공정의 생성물의 핵심품질특성: 건조물의 함량 및 함량균일성, 건조물의 잔류용매, 건조물의 유연물질, 건조물의 용출/피부투과율, 건조물의 두께, 건조물의 질량편차 관련 완제의약품의 핵심품질특성: 함량, 제제균일성, 유연물질, 용출/피부투과율, 잔류용매							
변수	반제품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성 및 설정근거
투입원료물질 특성							
혼합물 지지체	건조물의 함량 및 함량균일성	2	1	4	8	낮음	혼합물의 물질특성이 건조물의 핵심품질특성(함량, 함량균일성, 잔류용매, 유연물질, 용출/피부투과율, 두께, 질량편차)에 영향을 미칠 수 있으나 혼합물의 품질특성에 대해 관리가 가능하며, 도포 및 건조 공정에 대한 최적화 연구를 통해 이에 대한 위험성이 낮음을 확인하였다.
	건조물의 잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	건조물의 유연물질	3	1	4	12	낮음	
	건조물의 용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	
	건조물의 두께	3	1	3	9	낮음	
	건조물의 질량편차	3	1	4	12	낮음	

공정변수의 특성							
도포날의 높이	건조물의 함량 및 함량균일성	3	1	3	9	낮음	도포 과정에서 도포날의 높이는 제조과정에서 시험코팅을 통해 목표 함량과 중량에 도달하도록 조정이 이루어진다. 이때 도포날의 높이는 도포량과 두께, 질량편차에 영향을 줄 수 있으나 도포물의 제제조성에 따라 결정되는 변수이며 실험실 규모의 도포 및 건조 공정을 통해 도포날의 높이가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다.
	건조물의 잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	건조물의 유연물질	2	1	4	8	낮음	
	건조물의 용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	
	건조물의 두께	3	1	3	9	낮음	
	건조물의 질량편차	3	1	3	9	낮음	
펌프속도	건조물의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	펌프속도가 너무 높거나 낮으면 혼합물의 투입이 원활하지 않아 도포가 균일하게 이루어지지 않을 수 있으며 이는 함량 및 함량균일성 및 질량편차에도 영향을 미친다. 하지만 이는 육안으로 쉽게 확인이 가능하여 현장에서 조정이 가능하며, 실험실 규모의 도포 및 건조 공정에서 10 rpm으로 고정하여 적용하였을 때 펌프속도가 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치지 않음을 확인하였다.
	건조물의 잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	건조물의 유연물질	2	1	4	8	낮음	
	건조물의 용출/피부투과율	3	1	3	9	낮음	
	건조물의 두께	2	2	3	12	낮음	
	건조물의 질량편차	3	1	3	9	낮음	
도포 및 건조 속도	건조물의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	도포 및 건조속도가 적절하지 않거나 너무 빠른 경우, 도포물이 균일하게 도포되지 않거나 시간에 따른 도포중량의 변동이 발생하여 함량과 함량균일성에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 도포 및 건조 공정의 최적화 연구 결과 도포 및 건조 속도가 0.1~0.2 m/min인 범위 내에서는 함량 및 함량균일성에 대한 위험이 없음을 확인하였다.
	건조물의 잔류용매	3	1	4	12	낮음	도포 및 건조 속도가 너무 빠른 경우에는 건조구역을 통과하는 시간이 충분하지 않아 용매가 충분히 제거되지 않을 수 있다. 하지만 사용하고자 하는

							에틸아세테이트 용매의 경우 휘발성이 높아 제거가 용이하며 실험실 규모의 도포 및 건조 공정 최적화 연구를 통해 도포 및 건조 속도가 0.1~0.2 m/min인 범위 내에서는 잔류용매가 쉽게 제거되어 기준을 충족함을 확인하였다.
	건조물의 유연물질	2	1	4	8	낮음	건조속도에 따라 반제품이 고온에 노출되는 시간이 달라지므로 약물이 분해되어 유연물질이 발생할 수 있다. 하지만 실험실 규모의 도포 및 건조공정 최적화 연구에서 도포 및 건조 속도가 0.1~0.2 m/min인 범위 내에서는 유연물질의 발생량에 영향을 주지 않음을 확인하였다.
	건조물의 용출/피부투과율	2	1	4	8	낮음	도포 및 건조 속도에 따라 건조물의 용출/피분투과율과 두께가 영향을 받지 않음을 실험실 규모의 도포 및 건조 공정 최적화 연구를 통해 확인하였다.
	건조물의 두께	3	2	2	12	낮음	
	건조물의 질량편차	2	2	3	12	낮음	도포 및 건조 속도는 건조물의 질량편차에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 완제의약품의 함량과 제제균일성에도 위험성을 가진다. 하지만 실험실 규모의 도포 및 건조공정 최적화 연구에서 도포 및 건조 속도가 0.1~0.2 m/min인 범위 내에서 건조물의 질량은 균일함을 확인하였다.
건조온도	건조물의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	건조온도는 도포물의 건조 조건과 관련이 있으며 함량 및 함량균일성에 미치는 영향은 매우 제한적이다. 따라서 건조온도가 건조물의 함량 및 함량균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	건조물의 잔류용매	3	1	4	12	낮음	건조온도에 따라 도포물의 잔류용매 제거 수준이 변동할 수 있다. 하지만 실험실 규모의 도포 및 건조 공정 최적화 연구를 통해 건조온도가 65~95 ℃(1차 건조온도 기준)인 범위 내에서 잔류용매는 쉽게 제거되어 기준을 만족함을 확인하였으므로 위험성이 낮다.
	건조물의 유연물질	2	2	4	16	낮음	건조 온도가 너무 높으면 열에 의해 약물이 분해되어 유연물질이 발생할 수 있다. 하지만 실험실 규모의 도포 및 건조 공정 최적화 연구를 통해 건조온도가 65~95 ℃(1차 건조온도 기준)인 범위 내에서는 유연물질의 발생량이 최소화되고

							기준을 만족함을 확인하였으므로 위험성이 낮다.
	건조물의 용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	건조온도에 의해 건조물의 용출/피부투과율, 두께 및 질량편차가 영향을 받을 가능성은 낮다. 이를 실험실 규모의 도포 및 건조 공정 최적화 연구를 통해 확인하였으므로 이에 대한 위험성은 경미하다.
	건조물의 두께	3	1	3	9	낮음	
	건조물의 질량편차	2	1	3	6	낮음	

2) 절단 공정

표 11-28: 절단 공정에 대한 위험성 평가

생성물의 핵심품질특성	영향인자		
	투입원료질특성	절단속도	절단크기
반제품의 함량 및 함량균일성	낮음	낮음	낮음
반제품의 질량편차	낮음	낮음	낮음

표 11-29: 절단 공정에 대한 위험수준 및 설정근거

공정단계: 도포 및 건조 공정							
공정의 생성물의 핵심품질특성: 반제품의 함량 및 함량균일성, 반제품의 질량편차 **관련 완제의약품의 핵심품질특성:** 함량, 제제균일성							
변수	반제품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성 및 설정근거
투입원료물질 특성							
건조물 박리지	반제품의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	건조물은 물리적인 절단 공정을 거쳐 완제의약품의 형태로 제조된다. 따라서 이전의 건조 단계에서 생성한 건조물의 품질특성에 대한 관리가 제대로 이루어질 경우 투입원료의 물성이 반제품의 품질특성에 변동을 야기하지는 않으며 이를 실험실 규모의 최적화 연구를 통해 확인하였므로 이에 대한 위험성은 경미하다.
	반제품의 질량편차	2	1	4	8	낮음	
공정변수의 특성							
절단속도	반제품의 함량 및 함량균일성	2	1	4	8	낮음	절단 공정은 건조된 패취필름을 일정한 크기로 절단하는 공정이므로 절단속도에 따라 함량과 함량균일성, 질량편차가 변화하지는 않는다. 또한 실험실 규모의 연구 단계에서 수동 절단을 실시하여 이에 대한 위험성이 없음을 확인하였다.
	반제품의 질량편차	2	2	4	16	낮음	
절단크기	반제품의 함량 및 함량균일성	3	1	4	12	낮음	절단크기가 잘못 설정될 경우, 함량이 의도한 용량보다 크거나 작아지므로 의약품의 유효성과 안정성에 큰 영향을 줄 수 있다. 또한 경피흡수 패취의 크기가

	반제품의 질량편차	3	1	4	12	낮음	매우 작을 경우 절단크기의 오차나 변동에 의해 함량과 함량균일성, 질량편차의 변동폭이 상대적으로 클 수 있다. 하지만 실험실 규모의 연구 단계에서는 수동 절단을 실시하였으므로 이에 대한 위험성이 없음이 확인하였다.

3) 포장 공정

표 11-30: 포장 공정에 대한 위험성 평가

생성물의 핵심품질특성	영향인자	
	투입원료질특성	밀봉온도
완제품의 함량 및 제제균일성	낮음	낮음
완제품의 유연물질	낮음	낮음
완제품의 용출/피부투과율	낮음	낮음
완제품의 잔류용매	낮음	낮음
완제품의 경피흡수제 일반특성	낮음	낮음

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

표 11-31: 절단 공정에 대한 위험수준 및 설정근거

공정단계: 도포 및 건조 공정							
공정의 생성물의 핵심품질특성: 완제의약품의 함량, 완제의약품의 제제균일성, 완제의약품의 유연물질, 완제의약품의 용출/피부투과율, 완제의약품의 잔류용매, 완제의약품의 경피흡수제 일반특성							
변수	핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성 및 설정근거
투입원료물질 특성							
절단 반제품	완제품의 함량 및 제제균일성	2	1	4	8	낮음	포장공정은 절단된 반제품을 포장자재에 투입하여 밀봉하는 공정이며 생성물은 완제의약품의 형태이다. 이때 절단된 반제품의 품질에 대한 관리가 이루어지는 경우, 단순 포장공정에서 문제가 발생할 가능성은 낮다. 따라서 절단 반제품의 특성이 완제품의 함량, 제제균일성,
	완제품의 유연물질	2	1	4	8	낮음	
	완제품의 용출/피부투	2	1	4	8	낮음	

	과율						유연물질, 용출/피부투과율, 잔류용매, 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 경피하다.
	완제품의 잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	완제품의 경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	
공정변수의 특성							
밀봉온도	완제품의 함량 및 제제균일성	2	1	4	8	낮음	포장공정은 최종 의약품의 형태로 포장하는 과정이며, 밀봉온도에 따라 함량과 제제균일성, 유연물질, 용출/피부투과율, 잔류용매, 경피흡수제 일반특성이 영향을 받을 가능성은 낮으며 이를 실험실 규모의 포장공정에 대한 최적화 연구를 통해 확인하였다.
	완제품의 유연물질	3	1	4	12	낮음	
	완제품의 용출/피부투과율	3	1	4	12	낮음	
	완제품의 잔류용매	2	1	4	8	낮음	
	완제품의 경피흡수제 일반특성	2	1	4	8	낮음	

11.4 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.

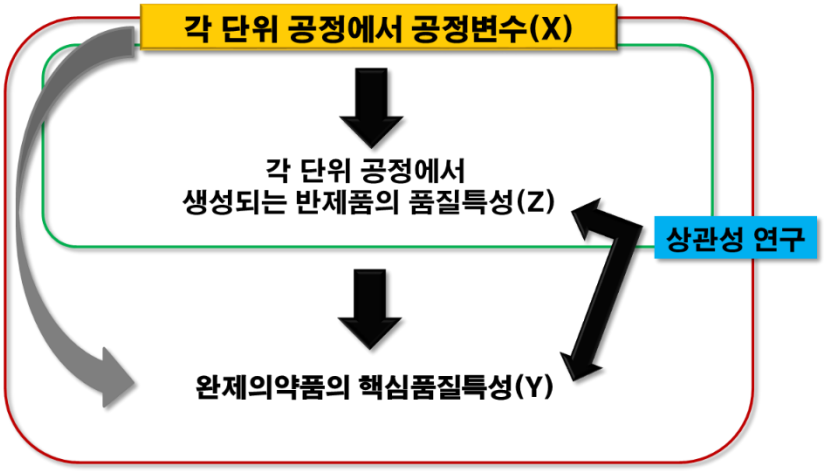


그림 11-7: 상관성 연구의 개요

11.4.1 완제품의 피부투과율에 영향을 주는 반제품의 품질특성 도출 및 상관성 연구

완제의약품의 피부투과율은 K 경피흡수제가 목표로 하는 목표품질제품프로필의 특성과 제네릭의약품으로서의 대조약과의 동등성을 확보하기 위해 만족해야 할 중요한 핵심품질특성 중 하나이다. K 경피흡수제의 제제조성 및 공정인자들에 의해 완제의약품의 피부투과율이 변화할 수 있으며, 이때 각 제조공정에서 생성되는 반제품의 품질특성과 완제의약품의 피부투과율과의 상관관계를 파악하기 위해 제제조성 및 제조공정 최적화 연구에서 측정한 실험결과들을 대상으로 통계분석을 실시하고 반제품 핵심품질특성과 피부투과율 간 상관계수를 산출하였다. 그 결과, 반제품의 품질특성 중 건조물의 두께가 피부투과율과 유의한 상관관계(p값 <0.05)을 가짐을 확인할 수 있었으며 그 결과를 정리하면 아래 그림과 같다. 이때 건조물의 두께가 두꺼울수록 누적 피부투과량과 최대 피부투과속도는 감소하였다. 이는 생체외 피부투과시험에서 약물이 피부층을 투과하여 전달되기 위해서

는 먼저 약물이 확산에 의해 점착제층을 통과하여 피부표면으로 전이되어야 하기 때문으로 점착제층의 두께가 증가할수록 약물의 확산속도는 감소한다. 제제조성과 제조공정의 최적화 연구 과정에서 건조물의 두께는 영향을 주는 인자는 제제조성 변수 중 점착제의 양이었으며, 제조공정 변수에 의한 영향은 확인되지 않았다. 따라서 점착제의 양이 제제조성 연구를 통해 최적화되어 고정되었으므로 이에 의한 피부투과율에 대한 변동 가능성은 크기 않을 것으로 판단되나 반제품의 핵심품질특성 관리와 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성 저감을 위해서는 건조물의 두께에 대한 기준의 설정과 모니터링이 필요할 것으로 예상된다. 따라서 실험실 규모의 연구결과를 통해 건조물의 두께에 대한 관리기준을 80~90 um로 설정하고자 하였다.

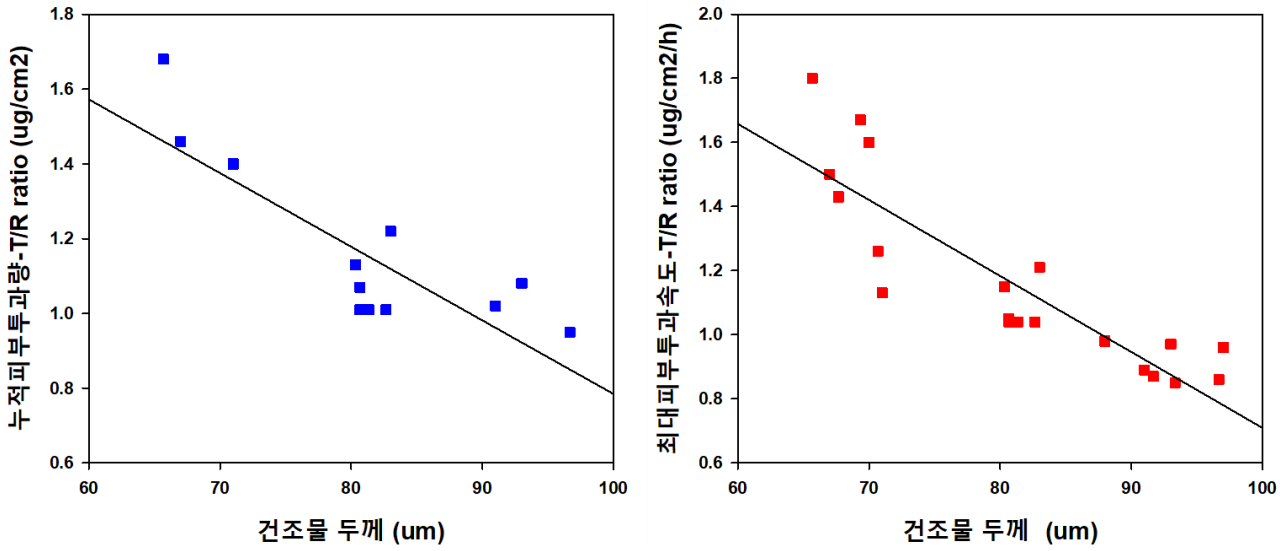


그림 11-8: 건조물 두께와 피부투과율과의 상관성

11.5 각 단위 공정 최적화 후 제조공정 완성

11.5.1 검증 배치 제조 및 평가

공정 개발 단계에서 확보한 공정 조건의 범위 및 고정값은 다음과 같다.

표 11-32: K 경피흡수제의 제조공정

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		초기 설정값 및 근거
칭량	주성분	DS-TD1	18.00	mg	제네릭 의약품이므로 대조약과 동일한 용량의 주성분을 사용하였다.
	점착제	점착제 B	171.20	mg	원료의약품 및 첨가제의 조성은 제제 조성 개발 연구를 통해 도출된 설계공간 내에서 최적값으로 설정하였다.
	가용화제	가용화제 A	4.30	mg	
	피부완화제	피부완화제 S	0.20	mg	
	피부완화제	피부완화제 T	0.09	mg	
	용매	에틸아세테이트	9.0	mg	혼합 공정의 최적화 연구를 통해 용매의 양은 8.5~9.5 mg의 범위 내에서 혼합물의 핵심품질특성을 만족하는 설계공간을 도출하였다. 이를 고려하여 용매의 양은 설계공간의 불확실성이 가장 작다고 판단되는 중값값에 해당하는 9.0 mg으로 설정하였다.
혼합	주성분	DS-TD1	18.00	mg	칭량 단계에서의 칭량한 원료가 모두 투입되므로 칭량 단계의 조건과 동일하게 설정하였다.
	점착제	점착제 B	171.20	mg	
	가용화제	가용화제 A	4.30	mg	
	피부완화제	피부완화제 S	0.20	mg	
	피부완화제	피부완화제 T	0.09	mg	
	용매	에틸아세테이트	9.0	mg	
	교반기	1차 교반속도	1800	rpm	실험실 규모의 사전 예비실험을 실시하여 교반속도가 1500~2100 rpm인 범위 내에서 3분 이내에 혼합이 완료됨을 확인하였으며 교반속도는 중간값인 1800 rpm으로 설정하였다.
		1차 교반시간	5	분	실험실 규모의 사전 예비실험을

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		초기 설정값 및 근거
					실시하여 교반속도가 1500~2000 rpm인 범위 내에서 3분 이내에 혼합이 완료됨을 확인하였으며 완건성을 확보하기 위해 교반시간을 5분으로 설정하였다.
		2차 교반속도	1800	rpm	실험실 규모의 사전 예비실험을 실시하여 교반속도가 1500~2100 rpm인 범위 내에서 5분 이내에 혼합이 완료됨을 확인하였으며 교반속도는 중간값인 1800 rpm으로 설정하였다.
		2차 교반시간	10	분	실험실 규모의 사전 예비실험을 실시하여 교반속도가 1500~2100 rpm인 범위 내에서 5분 이내에 혼합이 완료됨을 확인하였으며 완건성을 확보하기 위해 교반시간을 10분으로 설정하였다.
		최종 교반속도	1800	rpm	실험실 규모의 혼합 공정 최적화 연구를 통해 교반속도가 1500~2100 rpm인 범위 내에서 혼합물의 핵심품질특성들이 기준을 만족함을 확인하였으며 교반속도를 중간값인 1800 rpm으로 설정하였다.
		최종 교반시간	60	분	실험실 규모의 혼합 공정 최적화 연구를 통해 교반시간이 40~80분인 범위 내에서 혼합물의 핵심품질특성들이 기준을 만족함을 확인하였으며 교반속도를 중간값인 60분으로 설정하였다.
		교반온도	실온	–	실험실 규모의 최적화 연구 과정에서 실온에서 교반을 실시하였으며 실온 조건에서 완제의약품의 핵심품질특성이 기준을 만족함을 확인하였다.
		장입률	10~60	%	실험실 규모의 사전 예비실험과 최적화 연구를 통해 1차, 2차, 최종 혼합에 사용한 장입률은 10~60% 범위이었으며 탐색범위 내에서 완제의약품의 품질특성에 영향이 없음을 확인하였다.
		투입순서	주성분, 가용화제, 피부완화제 T, 피부완화제	–	주성분, 가용화제, 피부완화제 T는 액상이므로 이를 1차로 투입하여 혼합하고, 이후 고체분말상인 피부완화제 T를 투입하여 혼합한 이후 마지막으로 점도가 높

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		초기 설정값 및 근거
			S, 점착제		은 점착제를 투입하는 순서로 설정하였으며 제조공정의 최적화 연구를 통해 혼합물의 핵심품질 특성들이 기준을 만족함을 확인하였다.
도포/건조	도포 및 건조기	코터 헤드 높이	–	–	도포물을 균일하게 형성하고 함량 기준을 만족할 수 있도록 코터 헤드 높이를 설정하였다.
		도포/건조 속도	0.2	m/min	도포 및 건조 공정의 최적화 연구를 통해 도포/건조 속도가 0.1~0.2 m/min인 범위 내에서 완제의약품의 핵심품질특성들이 기준을 만족함을 확인하였으며 도포 및 건조 공정의 효율성을 높이기 위해 속도를 0.2 m/min으로 설정하였다.
		건조온도	80 (1차) 90 (2차)	℃	도포 및 건조 공정의 최적화 연구를 통해 1차 건조온도가 65~95 ℃이고 2차 건조온도는 1차 건조온도+10℃인 범위에서 완제의약품의 핵심품질특성들이 기준을 만족함을 확인하였으며, 건조 공정의 완건성을 확보하기 위해 중간값인 80℃(1차), 90℃(2차)로 건조온도를 설정하였다.
		펌프속도	10	rpm	도포 및 건조 공정에서 원료물질이 충분히 공급될 수 있는 조건으로 설정하였으며 도포 및 건조공정의 최적화 연구에서 문제가 없음을 확인하였다.
절단	수동절단기	절단속도	–	–	실험실 규모에서는 수동으로 절단이 이루어지므로 일반적인 작업 범위 내에서 실시하였다.
포장	수동포장기	밀봉온도	150	℃	실험실 규모에서는 수동으로 포장이 진행되며 밀봉온도는 조절이 불가능하므로 150℃로 밀봉온도를 고정하였다.

K 경피흡수제를 제조하기 위해 각 공정별로 사용한 장비는 다음과 같다.

표 11-33: 각 공정에서 사용한 장비

공정 단계		장비
혼합 공정		교반기 및 교반용기
도포 및 건조 공정	도포 공정	실험실용 자동 도포 및 건조기
	건조 공정	
절단 공정		수동절단기
포장 공정		수동포장기

최적화된 제제 처방과 제조 공정조건에서 제조한 반제품의 특성을 평가한 결과는 다음과 같다.

표 11-34: 반제품의 품질특성

공정단계	반제품의 품질특성	평가 결과
혼합 공정	혼합물의 함량	99.85 %
	혼합물의 혼합균일성	0.68 %RSD
	혼합물의 점도	6812 cp
도포 및 건조 공정	건조물의 두께	84.97 um
절단 및 포장 공정	반제품(절단)의 질량편차	0.28 %RSD

최적화된 제제 처방과 제조 공정조건에서 제조한 완제의약품의 품질시험결과는 다음과 같다.

표 11-35: 완제의약품의 품질특성

시험항목	허용기준	시험결과
성상	반투명의 반투명의 모서리가 둥근 사각형의 10 ㎠ 크기에 밀착필름이 부착된 패취제	적합
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 피크 유지시간이 동일	적합
함량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	99.00 %
제제균일성	판정값 15.0% 이하	3.98
용출	45분에 표시량의 XX ~ XX % 120분에 표시량의 XX ~ XX % 540분에 표시량의 XX ~ XX %	45 분: 2X.5% 120 분: 4X.2% 540분: 7X.8%
유연물질	개개 유연물질 0.2% 이하 총 유연물질 1.0% 이하	개개 유연물질: 0.06% 총 유연물질: 0.29%
잔류용매	에틸아세테이트 5000 ppm 이하	에틸아세테이트: 8.33 ppm
점착력	12 mm 폭당 42.0 g 이상	592.9 g/12 mm

11.6 제조 공정 최적화 후 위험성 평가

사전 지식 및 과학적 근거에 기반하여 실시한 초기 위험성 평가를 통해서 각 단위공정이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하였다. 이후 각 단위공정에서 생성되는 반제품의 품질특성에 대한 위험성 평가를 근거로 하여 반제품의 품질특성과 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 각 단위공정의 공정변수를 최적화하였다. 제제 조성과 제조 공정 개발 연구를 통해서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 제조 공정에 대한 위험수준이 저감되었으며, 그 결과를 아래 표에 나타내었다.

표 11-36: 제조 공정에 대한 최적화 후 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정			
	혼합 공정	도포 및 건조 공정	절단 공정	포장 공정
함량	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음
용출/피부투과율	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음
잔류용매	낮음	낮음	낮음	낮음
경피흡수제 일반특성	낮음	낮음	낮음	낮음

* 경피흡수제 일반특성은 점착력, 결정화, cold flow 및 피부자극지수를 포함한다.

표 11-37: 제조 공정에 대한 최적화 후 위험성 평가 및 타당성

단위 공정	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
혼합 공정	함량	혼합 공정 연구에서 실시한 모든 실험점에 대한 함량 평가를 수행하였으며, 모두 기준인 90.0~110.0%에 적합하였다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 함량에 미치는 영향이 경미함을 확인하였기 때문에 위험수준이 중간에서 낮음으로 저감되었다.
	제제균일성	혼합 공정 연구에서 실시한 모든 실험점에 대한 혼합균일성 평가를 수행하였으며, 혼합균일성은 모든 실험점에서 RSD 3% 이내임을 확인하였다. 일반적으로 혼합균일성이 상대표준편차 기준으로 3% 이내일 경우 균일하다고 판단할 수 있으므로 혼합 공정이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미함을 확인하였으며 위험수준은 중간에서 낮음으로 저감되었다.
	용출/피부투과	위험성 평가 결과를 통해 혼합 공정의 조건이 약물의 용출과

단위 공정	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
	율	피부투과율에 미치는 영향은 경미하다고 판단하였으며, 제제 조성과 제조 공정의 최적화 연구에서 용출/피부투과율에 대한 위험성은 저감되었음을 확인하였으므로 혼합 공정이 완제의약품의 용출/피부투과율에 미치는 영향은 경미하다..
	유연물질	혼합 공정에서 물리적인 교반에 의해 분해산물이 발생할 확률은 낮으며 제제 조성과 제조 공정의 최적화 연구에서도 유연물질은 기준 이내에서 잘 관리됨을 확인하였다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향이 경미하여 위험수준이 낮음을 확인하였다.
	잔류용매	초기 위험성 평가에서 혼합 공정의 조건은 완제의약품의 잔류용매에 영향을 미치지 않는다고 판단하였다. 또한 혼합 공정에서 사용하는 유기용매의 양이 실험범위 내에서 최종 완제의약품의 잔류용매 수준에 영향을 미치지 않음을 혼합 공정의 최적화 연구를 통해 확인하였다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 잔류용매에 미치는 영향이 경미하여 위험수준이 낮음을 확인하였다.
	경피흡수제 일반특성	혼합 공정의 조건이 점착력, 결정화, cold flow, 피부자극지수 등과 같은 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향은 낮다. 경피흡수제 일반특성은 제제 조성에 영향을 많이 받으나 제제 조성에 대한 최적화 연구를 통해 이에 대한 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 따라서 혼합 공정이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향이 경미하여 위험수준이 낮음을 확인하였다.
도포 및 건조 공정	함량	도포 및 건조 공정에 대한 최적화 연구를 통해 제조한 완제의약품의 함량 평가 결과, 모든 실험 조건에서 기준인 90.0~110.0% 이내를 만족하였으며 함량에 대한 완건성을 확인하였다. 따라서 도포 및 건조 공정이 완제의약품의 함량에 미치는 영향이 경미함을 확인하였으며 위험수준은 중간에서 낮음으로 저감되었다.
	제제균일성	도포 및 건조 공정에 대한 최적화 연구를 통해 제조한 완제의약품의 제제균일성 평가 결과, 모든 실험 조건에서 기준인 판정치 15% 이내를 만족하였으며 이를 통해 제제균일성에 대한 완건성을 확인하였다. 따라서 도포 및 건조 공정이 완제의약품의 함량에 미치는 영향이 경미하여 위험수준이 높음에서 낮음으로 저감되었다.
	용출/피부투과율	도포 및 건조 공정에 대한 최적화 연구를 통해 탐색한 실험범위 내에서 피부투과율이 대조약과 동등한 수준임을 확인하였으며, 이를 통해 목표값을 만족하는 결과를 얻을 수 있었다. 따라서 도포 및 건조 공정에 대한 용출과 피부투과율의 완건성을 확보하였으므로 위험수준이 중간에서 낮음으로 저감되었다.
	유연물질	주성분은 열에 비교적 불안정하다고 알려져 있으나 도포 및 건조 공정에서 실험한 건조속도와 건조온도의 범위 내에서 유연물질이 기준을 만족하며 충분히 관리가 가능함을 확인하였다. 따라서 도포 및 건조 공정에 대한 유연물질의 완건성을 확보하였으므로 위험수준이 높음에서 낮음으로 저감되었다.
	잔류용매	도포 및 건조 공정에 대한 최적화 연구를 통해 제조한 완제의약품의

단위 공정	완제의약품의 핵심품질특성	타당성
		잔류용매는 모든 실험 조건에서 기준인 5000 ppm 이내를 만족하였으며 따라서 설계공간의 범위 내에서 관리가 가능함을 확인하였다. 따라서 도포 및 건조 공정의 위험수준은 중간에서 낮음으로 저감되었다.
	경피흡수제 일반특성	초기 위험성 평가에서 도포 및 건조 공정의 조건은 경피흡수제 일반특성과는 연관성이 낮다고 판단하였으며, 제제조성의 최적화 연구를 통해 경피흡수제의 일반특성들이 기준을 만족할 수 있으며 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 따라서 도포 및 건조 공정이 완제의약품의 경피흡수제 일반특성에 미치는 영향이 경미하여 위험수준이 낮음을 확인하였다.
절단 공정	함량	절단 공정은 실험실 규모에서는 수동절단기를 사용하였으므로 공정변수의 영향을 파악하기에는 적합하지 않으나, 초기 위험성 평가에서 절단공정의 공정변수들은 완제의약품의 품질특성들에 미치는 영향이 경미하다고 판단되었다. 제조공정의 최적화 연구 과정에서 수동으로 절단을 진행하여 제조한 완제의약품의 핵심품질특성들은 모두 기준을 만족하였으며 따라서 절단 공정이 완제의약품의 품질특성들에 미치는 위험수준이 낮음을 확인하였다. 추후 생산규모 확대 과정에서 지속적인 절단 공정의 영향의 확인 필요하다.
	제제균일성	
	용출/피부투과율	
	유연물질	
	잔류용매	
	경피흡수제 일반특성	
포장 공정	함량	포장 공정은 실험실 규모에서는 수동포장기를 사용하였으며 밀봉온도는 150 ℃로 고정하여 적용하였다. 초기 위험성 평가에서 포장공정의 공정변수들은 완제의약품의 품질특성들에 미치는 영향이 경미하다고 판단되었으며, 제조공정의 최적화 연구 과정에서 수동으로 포장을 진행하여 제조한 완제의약품의 핵심품질특성들은 모두 기준을 만족하였다. 따라서 포장 공정이 완제의약품의 품질특성들에 미치는 위험수준이 낮음을 확인하였다. 추후 생산규모 확대 과정에서 지속적인 포장 공정의 영향의 확인 필요하다.
	제제균일성	
	용출/피부투과율	
	유연물질	
	잔류용매	
	경피흡수제 일반특성	

12 실시간 공정분석기술 개발 및 적용

12.1 도포 및 건조 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술

K 경피흡수제를 제조하기 위해서는 원료의약품과 첨가제를 용매에 녹여 혼합한 후, 혼합물을 지지체에 도포하여 필름으로 제조하고 건조를 실시한다. 이때 도포 및 건조를 통해 제조한 건조물은 이후 물리적인 절단과 포장을 거쳐 완제의약품으로 제조되므로 완제의약품의 핵심품질특성은 도포 및 건조 단계에서 최종적으로 결정된다. K 경피흡수제의 제조 공정에 대한 위험성 평가와 최적화 연구를 통해 실험실 규모에서 완건한 제조공정이 개발되었으나 도포 및 건조 공정에 대한 이해와 지속적인 공정의 개선을 위해서는 공정분석기술을 적용하여 반제품과 완제의약품의 핵심품질특성을 관리할 필요가 있다. 반제품과 완제의약품의 핵심품질특성 간 상관성 연구를 통해 건조물의 두께가 완제의약품의 피부투과율에 영향을 미칠 수 있음을 확인하였으므로 도포 및 건조 공정에서 잠재된 위험성을 저감하기 위해 공정분석기술을 적용하여 건조물의 두께를 관리하고자 하였다. 이를 위해 근적외선(Near-infrared, NIR) 분광기기를 이용한 공정분석기술을 개발하고자 하였으며, 실험실 규모의 설비에서는 설비 공간의 제한으로 인해 실시간 적용이 불가능함을 고려하여 at-line 분석법으로 공정분석기술의 적용가능성을 확인하였다.

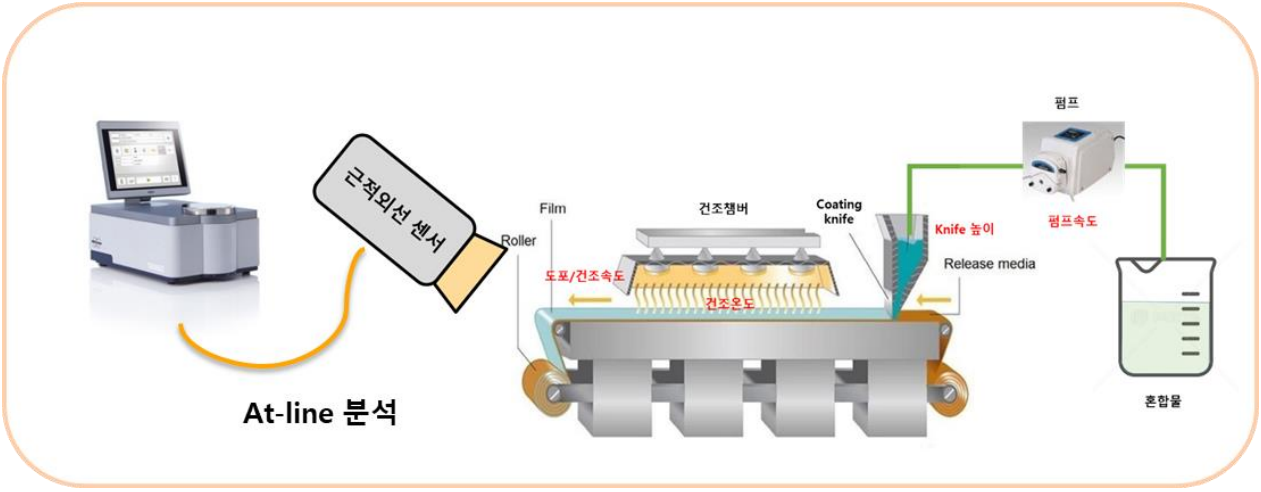


그림 12-1: 도포 및 건조 공정의 필름 두께 관리를 위한 근적외선 기반의 공정분석기술 적용 모식도

12.1.1 근적외선 공정분석기술의 적용을 위한 모델 밸리데이션

12.1.1.1 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 12-1: 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

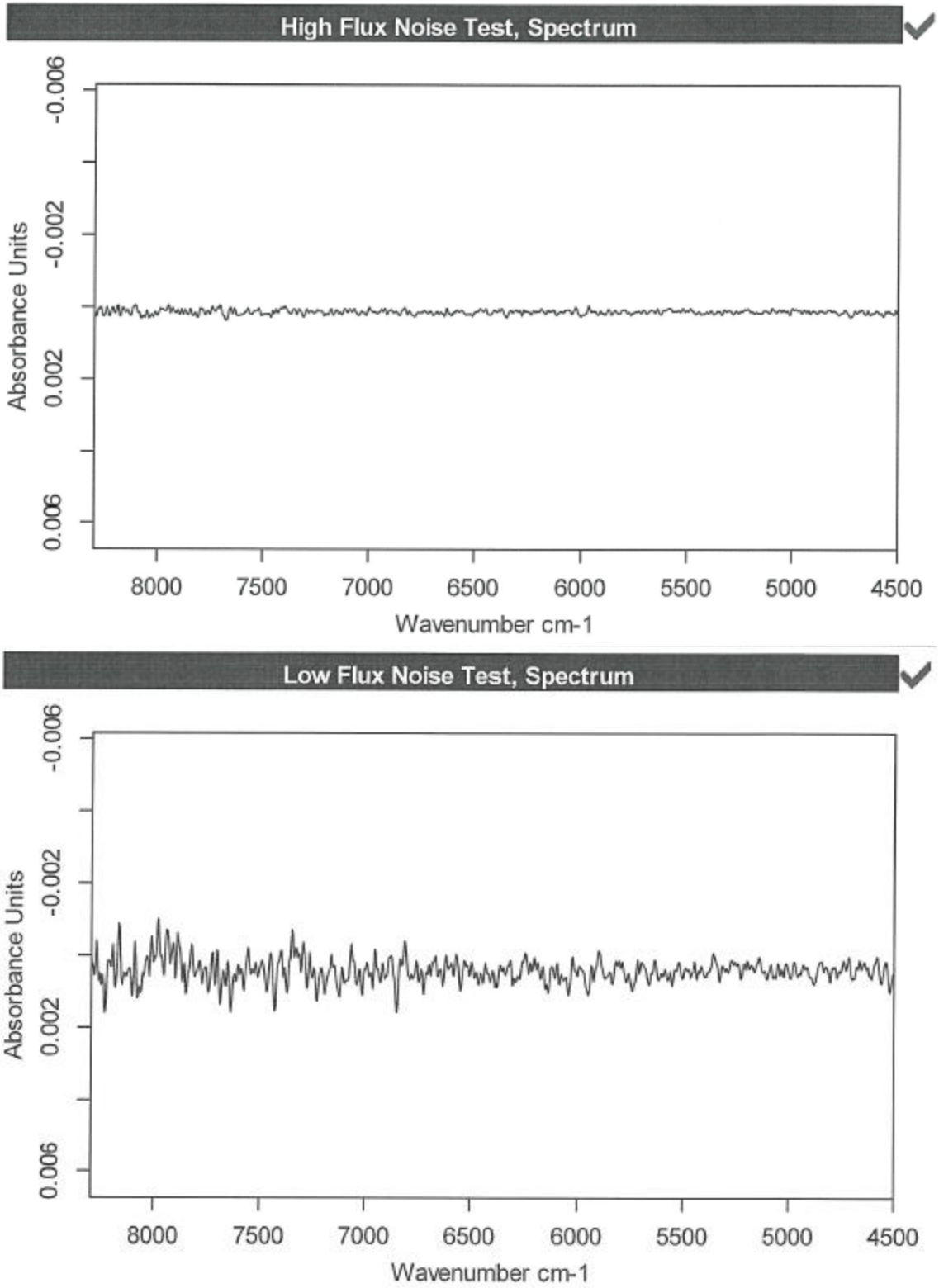


그림 12-2: 근적외선 분광기기의 Photometric noise test 결과

2) Photometric linearity test

표 12-2: 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

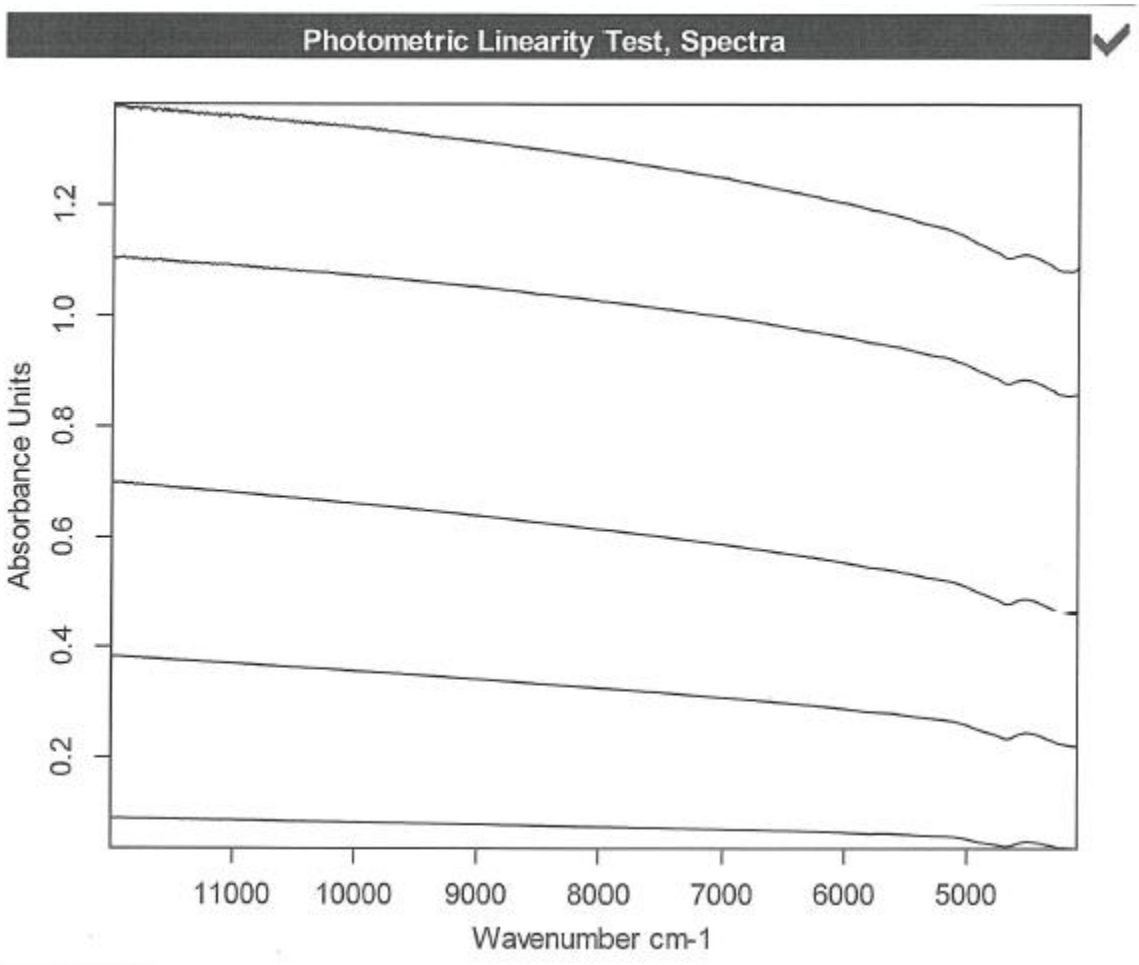


그림 12-3: 근적외선 분광기기의 Photometric linearity test 결과

3) Wavelength uncertainty test

표 12-3: 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

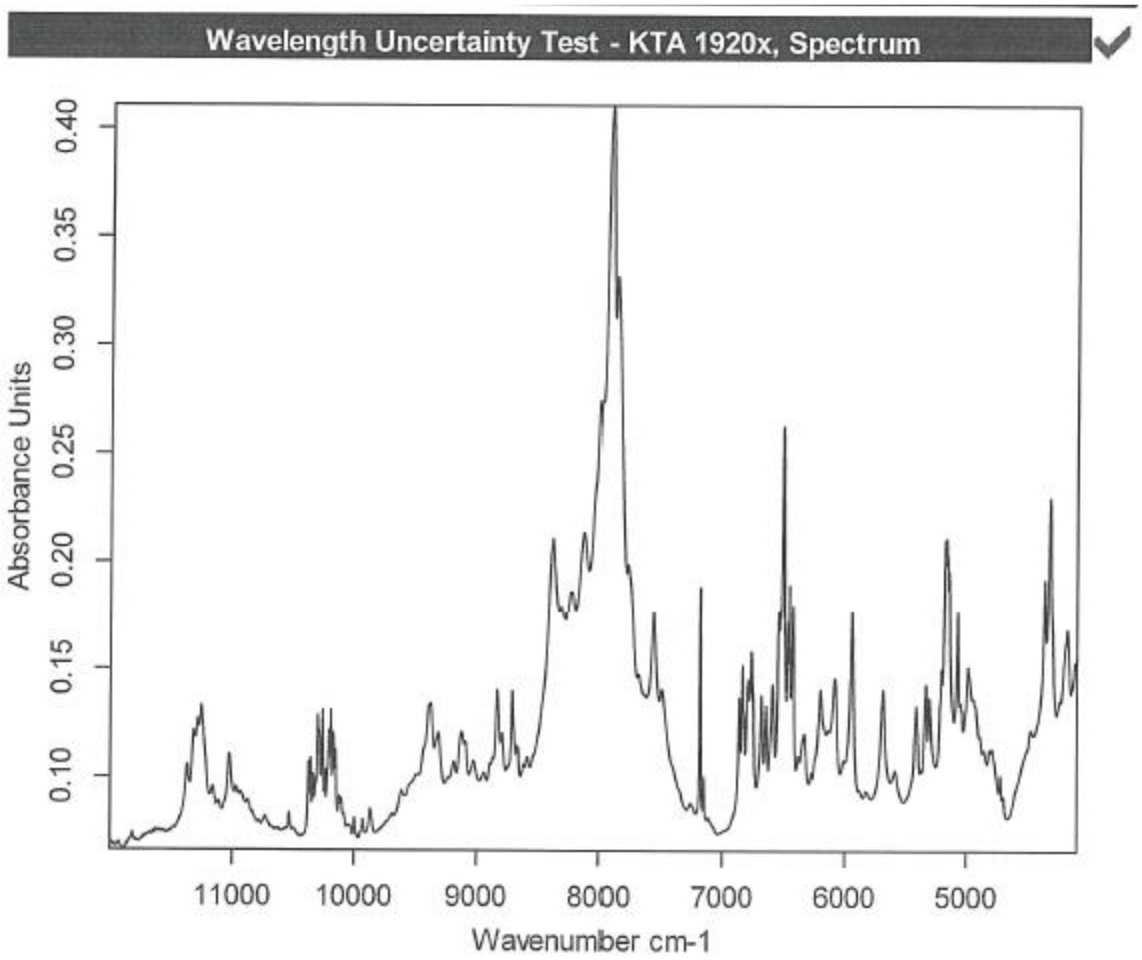


그림 12-4: 근적외선 분광기기의 wavelength uncertainty test 결과

4) Reproducibility test

표 12-4: Reproducibility 테스트 결과

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

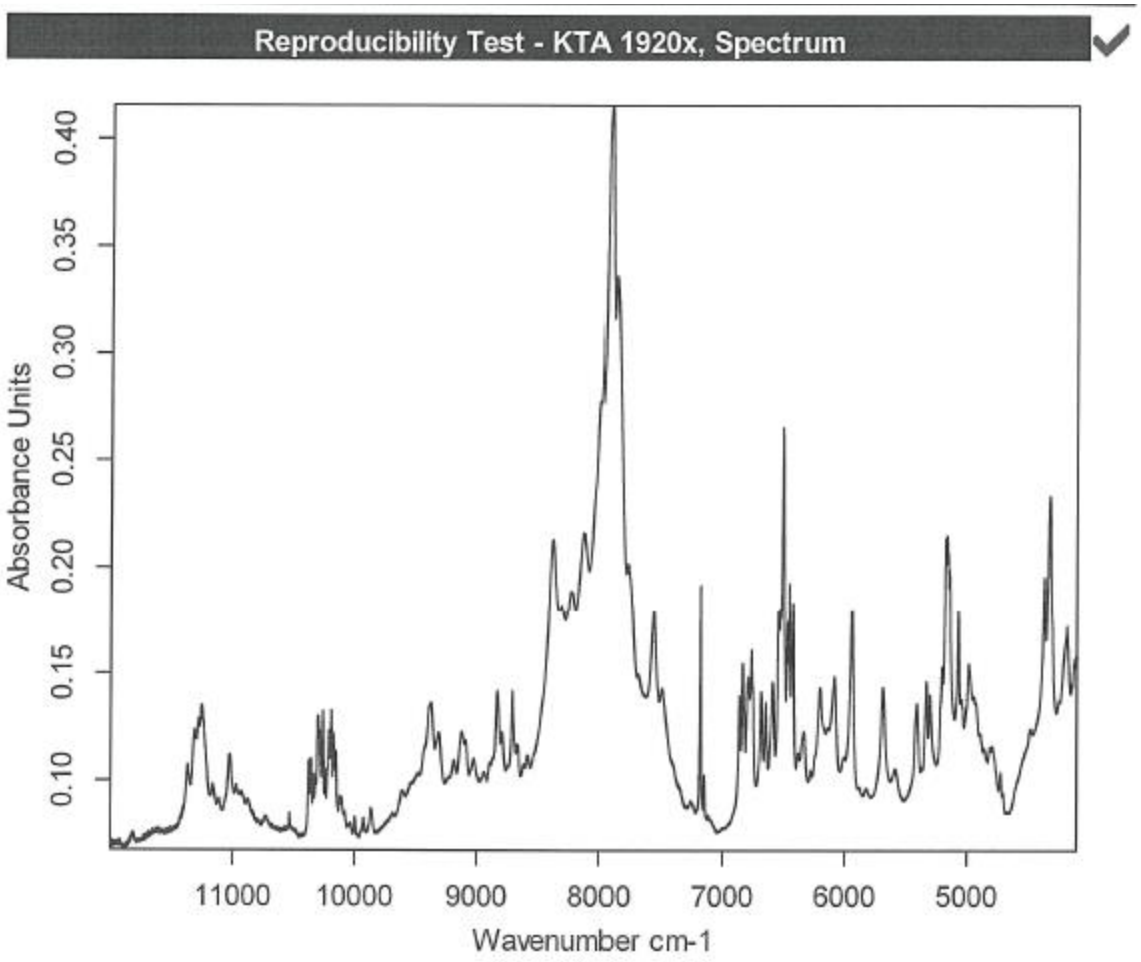


그림 12-5: 근적외선 분광기기의 Reproducibility test 결과

12.1.1.2 근적외선 스펙트럼의 특이성 검증

근적외선 스펙트럼의 건조물 두께에 대한 특이성을 확인하고자 K 경피흡수제의 제제조성 비율을 동일하게 유지하고 도포량을 달리하여 두께가 서로 다른 시료를 제조한 후 근적외선 스펙트럼을 측정하였다. 이들 스펙트럼의 측정 결과로부터 두께에 따른 근적외선 스펙트럼 흡광영역대의 특이성을 다음 그림과 같이 확인하였다.

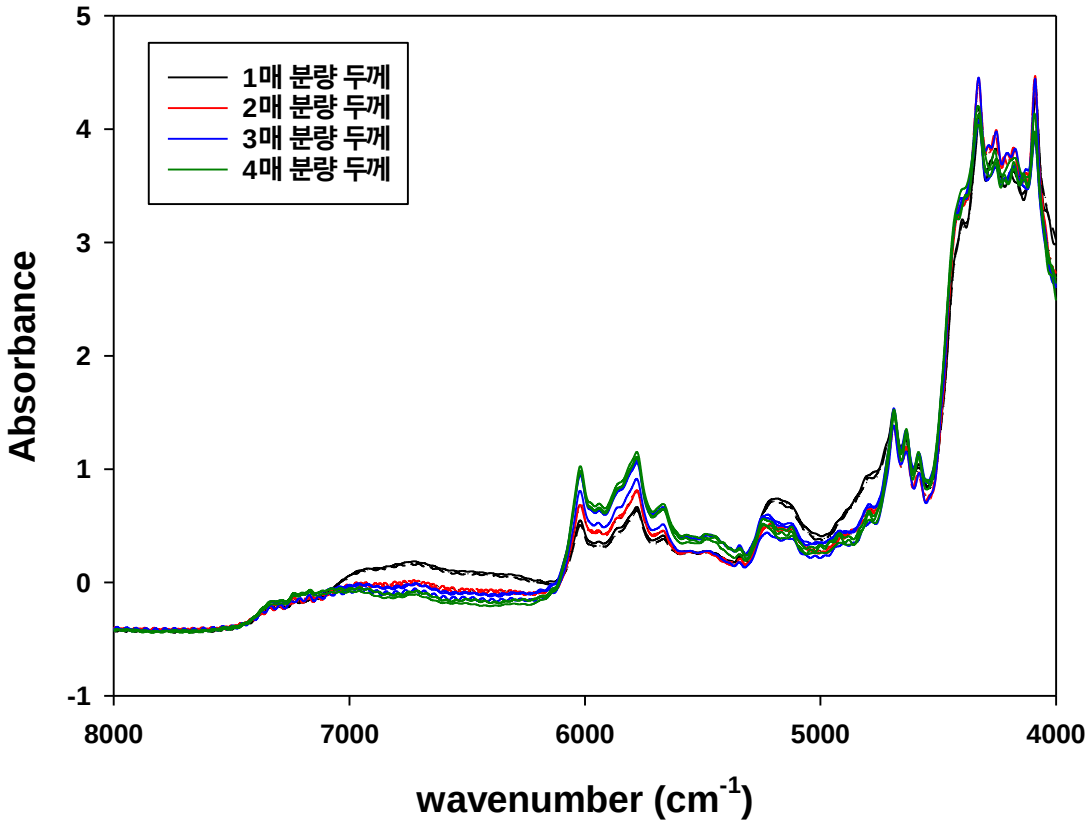


그림 12-6: 건조물의 두께에 대한 근적외선 스펙트럼의 특이성

12.1.1.3 정확성 검증

도포 및 건조 공정에서 검체를 채취하여 at-line으로 근적외선 스펙트럼을 측정하고 at-line으로 건조물의 두께를 시험하기 위해서는 공정분석기술 모델의 개발이 필요하다. 모델 개발을 위해 도포 및 건조 공정으로부터 다양한 범위의 두께를 가지는 건조물 시료를 채취하였다. 채취한 시료는 아래 표와 같은 조건으로 근적외선 스펙트럼을 측정하였으며, 스펙트럼 측정값과 두께 간의 회귀모델식을 개발하기 위해서 화학계량법(chemometrics)의 일종인 부분자승법(partial least squares)을 적용하였다. 모델의 정확성 검증을 위해 채취한 시료는 모델 검량을

위한 시료와 검증을 위한 시료로 나누었으며 검량 시료를 사용하여 모델을 개발하고 이를 검증 시료에 적용하여 모델의 예측값과 실제값의 오차를 통해 정확성을 평가하였다. 이때 모델의 오차는 검량오차(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)로 각각 계산하였으며 그 결과는 아래 표와 같다.

표 12-5: 건조물 두께에 대한 정량 모델 개발 조건

주요항목	모델 검량	모델 예측검증
검체샘플	9개 시료 (두께 67.67~97.00 um)	36개 시료 (두께 67.67~97.00 um)
스펙트럼 측정조건	파장영역: 6210~5438 cm^{-1} Resolution: 4 cm^{-1} Number of coadded scan: 64 측정모드: 확산반사법 (reflectance)	
스펙트럼 전처리	SNV + mean centering	
회귀분석모델	부분자승법 (PLS)	
검량 factor	교차밸리데이션(Cross-validation)을 적용하여 RMSECV를 최소화하는 factor를 선정함: 3개	

표 12-6: 건조물 두께 모델의 정확성 검증 결과

항목	오차	오차결과 (um)
정확성	RMSEC	2.62
	RMSECV	7.89
	RMSEP	4.42

12.1.1.4 정밀성 검증

두께를 알고 있는 시료에 대해 각 3회씩 반복하여 근적외선 스펙트럼을 측정하고 검량모델로부터 획득한 예측값을 계산하여 정밀성을 평가한 결과는 아래 표와 같다.

표 12-7: 건조물 두께 모델의 정밀성 검증 결과

실제값 (um)	예측값 (um)	정확성 (%)
67.67	65.37	96.60
	66.02	97.56
	64.48	95.29
84.67	81.50	96.26
	87.36	103.18
	84.26	99.52
97.00	96.60	99.59
	96.37	99.35
	97.60	100.62
평균		98.66
표준편차		2.47
정밀성(반복성, %RSD)		2.51

12.1.2 공정분석기술 적용 결과

근적외선 분광기기를 사용하여 건조물의 두께를 측정하기 위한 공정분석기술 모델을 개발하고 검증을 실시하였으며, 이를 통해 개발된 공정분석기술 모델을 이용하여 at-line으로 건조물의 두께를 측정하였다. 이때 사용한 시료는 모델의 개발에 사용되지 않은 새로운 시료였으며, 이들을 대상으로 근적외선을 사용한 공정분석기술 모델을 적용하여 예측한 두께 측정값과 실측값을 비교하여 나타내면 아래 그림과 같다. 근적외선 분광스펙트럼을 at-line으로 측정하는 과정에서 시료에 투사된 빛의 산란과 간섭으로 인해 예측값과 실측값 사이의 평균오차는 약 5 um 정도로 계산되었으나, 예측값과 실측값 사이에 상관관계가 존재하여 실시간 두께 관리와 경향성의 파악이 가능할 것으로 판단된다. 실험실 규모에서는 설비 공간의 제약으로 실시간 적용이 불가능하였으나 추후 시생산 또는 실생산 단계에서 실시간으로 공정분석기술을 적용할 경우 건조물의 두께 뿐만 아니라 도포의 균일성 또한 관리가 가능하므로 이를 통해 도포 및 건조 공정의 위험성에 대한 실시간 관리가 가능할 것으로 기대된다.

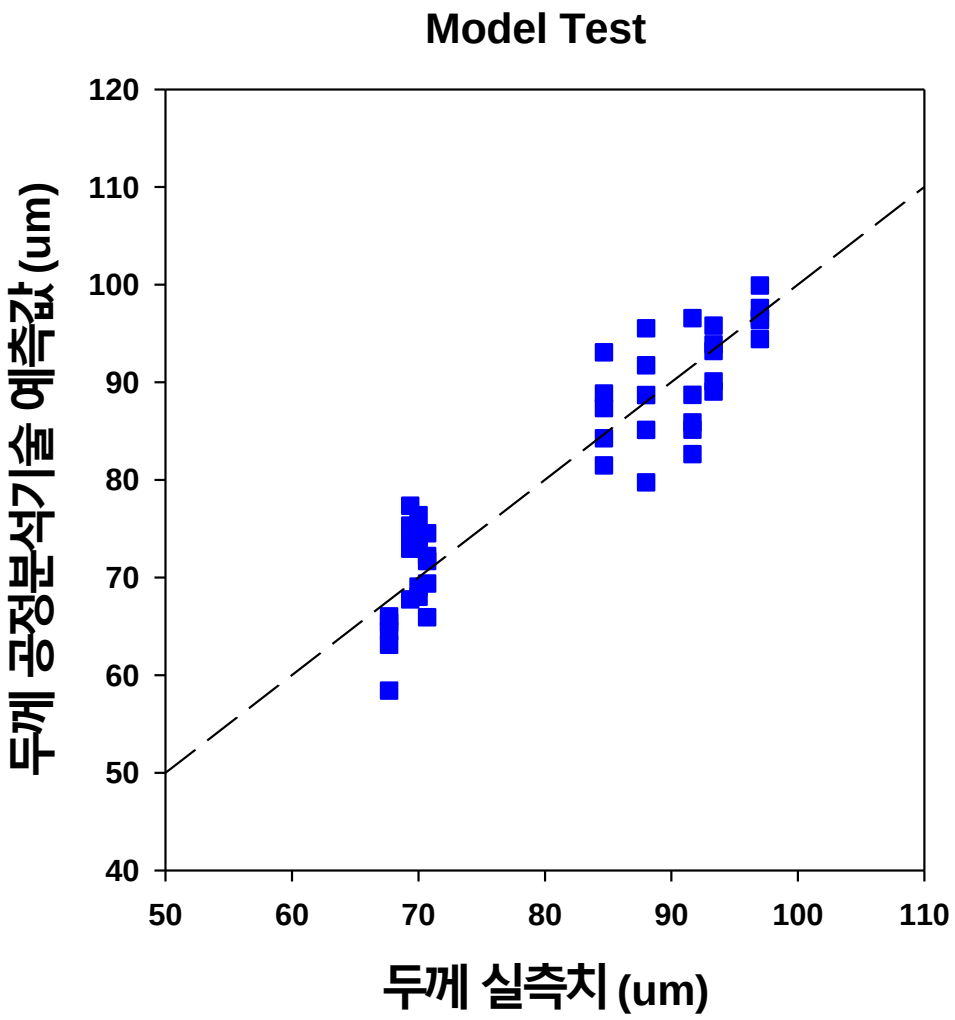


그림 12-7: 건조물 두께에 대한 공정분석기술 적용 결과

13 품질관리전략

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.

13.1 관리전략 및 위험 저감 분석

K 경피흡수제에 대한 위험 저감 분석을 바탕으로 관리전략을 확립하기 위해서 제제 조성 및 제조공정에 대한 초기 위험성 평가 및 최적화 연구를 바탕으로 도출된 위험성 평가의 결과를 다음의 표에 나타내었다.

표 13-1: 제제 조성 및 제조공정 최적화 전후 위험성 평가를 실시한 결과

단계	변수	잠재적 위험	잠재적 위험 영향	잠재적원인	심각도	발생도	검출도	RPN	권고조치	심각도	발생도	검출도	RPN	평가 근거
제제조성	점착제 B	T/R ratio, 유연물질 및 점착력	용출/피부투과율	1. 점착제의 양에 따른 약물의 방출 및 피부투과속도의 변동 2. 점착제의 사용량과 비율에 따른 약물과의 상호작용 3. 최종 패취필름에서의 점착제 사용비율에 따른 유변학적 특성 변화 및 점착력의 변동	4	3	4	48	점착제 B의 양에 대한 최적화가 필요함.	4	2	2	16	스크리닝 및 최적화 연구를 통해 설정한 점착제의 사용량 범위와 최적조건에서 피부투과율의 대조약과의 동등성이 확보되었으며, 유연물질과 점착력이 기준을 만족하였으므로 위험성이 저위험으로 저감됨.
			유연물질		3	2	4	24		3	1	2	6	
			점착력		3	2	4	24		3	1	2	6	
	가용화제 A	용해도	용출/피부투과율	가용화제 사용량에 따른 약물의 용해도 및 친지질화도의 변동	4	3	4	48	가용화제 A의 양에 대한 최적화가 필요함.	4	2	2	16	제제 조성 개발을 통해 설정된 범위와 최적조건에서 피부투과율의 대조약과의 동등성이 확보되었으므로 위험성이 저위험으로 낮아짐.

단계	변수	잠재적 위험	잠재적 위험 영향	잠재적원인	심각도	발생도	검출도	RPN	권고조치	심각도	발생도	검출도	RPN	평가 근거
	피부완화제 S	피부자극성	피부자극지수	충분하지 않은 피부완화제 사용량에 따른 높은 피부에의 자극성	3	2	5	24	피부완화제 S의 양에 대한 최적화와 피부자극지수의 확인이 필요함.	3	1	4	12	제제 조성 개발을 통해 피부완화제의 양을 최적화하고 동물을 이용한 피부자극지수를 시험하여 대조약과 비교하여 동등한 수준임을 확인하였으므로 위험성이 저감되었음.
	피부완화제 T	피부자극성	피부자극지수	충분하지 않은 피부완화제 사용량에 따른 높은 피부에의 자극성	3	2	5	24	피부완화제 T의 양에 대한 최적화와 피부자극지수의 확인이 필요함.	3	1	4	12	
혼합 공정	투입순서	혼합물의 함량 및 혼합 균일성	함량	투입순서에 따른 약물과 각 첨가제의 용해도 차이로 인한 주성분의 불충분한 용해 및 불균일	4	2	4	32	약물과 첨가제의 물성을 고려하여 투입순서를 설계하고 각 혼합 단계에서 균일한 혼합의 확인과 최적화가 필요함.	4	1	2	8	약물과 첨가제의 물성을 고려하여 특성에 맞게 최적화된 투입순서를 설계하였으며, 각 혼합단계에서의 제조효율성과 완건성을 확보하기 위한 제조 공정 연구를 통해 혼합 공정을 최적화하였으므로 위험성이 저위험으로 낮아짐.
			제제균일성		4	3	3	36		4	1	2	8	

단계	변수	잠재적 위험	잠재적 위험 영향	잠재적원인	심각도	발생도	검출도	RPN	권고조치	심각도	발생도	검출도	RPN	평가 근거
	교반속도	혼합물의 함량 및 혼합 균일성	함량	주성분 및 첨가제를 완전히 용해시키는데 충분하지 않은 교반속도 (rpm)	4	2	4	32	교반속도에 대한 최적화가 필요함.	4	1	2	8	제조 공정 연구를 통해 1차, 2차 혼합에서 교반속도가 1500 ~ 2100 rpm인 범위에서 각 성분이 각각 5분, 10분 이내에 용해됨을 확인하였으며, 최종 교반속도가 1500 ~ 2100 rpm인 범위 내에서 혼합물의 함량과 혼합균일성이 기준을 만족함을 확인하였으므로 위험성이 저위험으로 낮아짐.
			제제균일성		4	2	4	32		4	1	2	8	
	교반시간	혼합물의 함량 및 혼합 균일성	함량	주성분 및 첨가제를완전히 용해시키는데 충분하지 않은 교반시간	4	2	4	32	교반시간에 대한 최적화가 필요함.	4	1	2	8	제조 공정 연구를 1차, 2차 혼합 조건에서 각각 5분, 10분 이내에 약물과 첨가제가

단계	변수	잠재적 위험	잠재적 위험 영향	잠재적원인	심각도	발생도	검출도	RPN	권고조치	심각도	발생도	검출도	RPN	평가 근거
			제제균일성		4	2	4	32		4	1	2	8	완전히 용해됨을 확인하였으며, 최종 교반시간이 40~80분인 범위 내에서 혼합물의 함량과 혼합균일성이 기준을 만족함을 확인였으므로 위험성이 저위험으로 낮아짐.
	용매의 양	혼합물의 점도, 약물과 첨가제의 용해도, 패취필름의 질량편차	함량	1. 혼합물의 적절하지 않은 점도로 인한 도포의 불균일 및 질량편차 2. 충분하지 않은 용매의 양으로 인한 주성분의 불충분한 용해	3	2	4	24	용매의 양에 대한 최적화가 필요함.	4	1	2	8	제조 공정 연구를 통해 용매의 양이 8.5~9.5 mg인 범위에서 반제품 및 완제의약품의 함량과 제제균일성이 기준을 만족함을 확인하였음. 또한 실험 범위 내에서 용매의 양에 따른 잔류용매의 수준 변화가 없음을 확인하였으므로 위험성이 저위험으로 낮아짐.
			제제균일성		4	2	4	32		4	1	2	8	
		잔류용매	잔류용매	과다한 용매사용으로 인한 잔류용매의 불충분한 건조	4	2	4	32		4	1	2	8	

단계	변수	잠재적 위험	잠재적 위험 영향	잠재적원인	심각도	발생도	검출도	RPN	권고조치	심각도	발생도	검출도	RPN	평가 근거
도포 및 건조 공정	도포 및 건조 속도	함량, 제제균일성, 유연물질, 잔류용매, 질량편차	함량	적절하지 못한 도포 속도로 인한 불균일한 혼합물의 도포	4	2	4	32	도포 및 건조 속도에 대한 최적화가 필요함	3	1	2	6	제조 공정 연구를 통해 실험실 규모의 설비를 적용할 경우 도포 및 건조 속도가 0.1~0.2 m/min인 범위에서 함량, 제제균일성, 유연물질, 잔류용매에 영향을 미치지 않으며 모두 기준을 만족하였음을 확인하였으므로 위험성이 저감되었음.
			제제균일성		4	2	4	32		3	1	2	6	
		유연물질	유연물질	느린 이동속도로 인해 약물의 고온에 오래 노출되어 분해산물과 유연물질이 발생	4	3	4	48		4	1	2	8	
		잔류용매	잔류용매	빠른 이동속도로 인한 불충분한 잔류용매의 건조	3	2	4	24		3	1	2	6	
	건조온도	유연물질	유연물질	높은 건조 온도로 약물이 고온에 노출되어 분해산물과 유연물질이 발생	4	3	4	48	건조온도에 대한 최적화가 필요함.	4	1	2	8	제조 공정 연구를 통해 건조온도의 설정 범위 내에서 유연물질과 잔류용매가 영향을 받지 않으며, 모두 기준을 만족함을 확인하였으므로 위험성이 저위험으로 저감되었음.
		잔류용매	잔류용매	낮은 건조온도로 인한 잔류용매의 불충분한 건조 및 제거	3	2	4	24		3	1	2	6	

K 경피흡수제를 제조하기 위해서는 완제의약품의 품질특성에 직접적으로 영향을 미치는 제제 조성 및 공정 변수를 지속적으로 관리하여 위험성을 낮춰야 한다. 따라서 실험실 규모에서 도출된 자료를 바탕으로 위험 저감 분석을 다음의 표와 같이 수행하였으며, 이후 원료의약품과 첨가제의 품질특성과 각 단위공정을 지속적으로 관리하기 위한 품질관리전략을 수립하였다.

표 13-2: 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	발생수준							
제제 조성	점착제 B	용출/ 피부투과율, 유연물질, 점착력	높음	4	171.20 mg	낮음	1	예	기록을 함으로써 관리한다.	높음	2	8	낮음
	가용화제 A	용출/ 피부투과율	높음	4	4.30 mg	낮음	1	예	기록을 함으로써 관리한다.	높음	2	8	낮음
	피부완화제 S	피부자극 지수	높음	3	0.20 mg	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	중간	3	9	낮음
	피부완화제 T	피부자극 지수	높음	3	0.09 mg	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	중간	3	9	낮음
혼합 공정	투입순서	함량, 제제균일성	높음	3	주성분과 가용화제 A, 피부완화제 T (1차), 피부완화제 S (2차), 점착제 (최종) 순으로 투입	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다	높음	2	6	낮음
	교반속도	함량, 제제균일성	높음	4	1800 rpm	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다	높음	2	8	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	발생수준							
	교반시간	함량, 제제균일성	높음	4	5분 (1차), 10분 (2차), 60분 (최종)	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다	높음	2	8	낮음
	용매의 양	점도, 용해도, 질량편차, 함량, 제제균일성, 잔류용매	높음	4	9.0 mg	낮음	1	예	기록을 함으로써 관리한다.	높음	2	8	낮음
도포 및 건조 공정	도포 및 건조 속도	잘량편차, 함량, 제제균일성, 유연물질, 잔류용매	높음	3	0.2 m/min	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다. 패취 두께는 근적외선 공정 분석기술을 적용하여 at-line으로 모니터링 된다.	높음	2	6	낮음
	건조 온도	유연물질, 잔류용매	높음	4	80 ℃ (1차), 90 ℃ (2차)	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	2	8	낮음

13.2 원료 물질(원료의약품 및 첨가제)에 대한 관리전략

원료의약품과 첨가제의 주요한 품질특성에 대한 지속적인 품질관리를 위해서 원료의약품과 첨가제에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 다음과 같이 제시하였다.

표 13-3: 원료 물질에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
DS-TD1			
성상	적합	점도가 있는 투명한 무색 또는 노란색 또는 연한 갈색의 액체	DS spec.
확인시험	적합	A. 비선광도 -44.0 ~ -38.0 B. 표준품과 동일한 적외부스펙트럼 C. 이성질체 순도 0.3% 이하	DS spec.
이성질체 순도	0.06 %	0.3 % 이하	DS spec.
유연물질	유연물질 A: 0.16 % 유연물질 B: 0.11 % 기타 개개: 0.082 % 총 유연물질: 0.38 %	유연물질 A: 0.3% 이하 유연물질 B: 0.15% 이하 기타 개개유연물질: 0.10% 이하 총 유연물질: 0.5% 이하	DS spec.
잔류용매	메탄올: 39.1 ppm 아세톤: 42.1 ppm 에틸아세테이트: 30.9 ppm 아세토니트릴: 25.3 ppm 테트라하이드로퓨란: 미검출	메탄올: 3,000 ppm 이하 아세톤: 5,000 ppm 이하 에틸아세테이트: 5,000 ppm 이하 아세토니트릴: 410 ppm 이하 테트라하이드로퓨란: 720 ppm 이하	DS spec.
수분	0.09 %	0.5 % 이하	DS spec.
황산회분	0.05 %	0.1 % 이하	DS spec.
함량	100.08%	98.0 % to 102.0 %	DS spec.
가용화제			
응고점	15.3 ℃	14.5 ℃ 이상	RM spec.
함량	100.07 %	99.0~101.0% 이내	RM spec.
증발잔류물	0.80 mg	1.0 mg 이하	RM spec.
피부완화제 S			
건조감량	0.068%	0.1% 이하	RM spec.
강열잔분	0.029%	0.1% 이하	RM spec.
함량	100.51%	98.5 ~ 101.0% (건조물)	RM spec.
피부완화제 T			
비중	0.953	0.947~0.955	RM spec.

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
흡광도	72.65	71.0~76.0	RM spec.
함량	101.17%	96.0~102.0%	RM spec.
점착제			
점도	11700 cps	4000~15000 cps	RM spec.
고형분	36.63%	35.0~38.0 %	RM spec.
잔존모노머 A	606.90 ppm	1000 ppm 이하	RM spec.
잔존모노머 B	243.66 ppm	1000 ppm 이하	RM spec.
잔존모노머 C	129.51 ppm	500 ppm 이하	RM spec.
잔존모노머 D	52.43 ppm	500 ppm 이하	RM spec.

* DS Spec.: drug substance specification ** RM Spec: raw material specification

13.3 반제품에 대한 관리전략

13.3.1 혼합물에 대한 관리전략

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

표 13-4: 혼합 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
혼합 공정에 투입되는 물질의 특성			
함량	100.08%	98.0 ~102.0 %	DS Spec.
유연물질	유연물질 A: 0.16 % 유연물질 B: 0.11 % 기타 개개: 0.082 % 총 유연물질: 0.38 %	유연물질 A: 0.3% 이하 유연물질 B: 0.15% 이하 기타 개개유연물질: 0.10% 이하 총 유연물질: 0.5% 이하	DS Spec.
혼합 공정의 공정변수			
용매의 양	9.0 mg	8.5~9.5 mg	PAR
1차 교반속도	1800 rpm	1500~2100 rpm	-
1차 교반시간	5분	5분 이상	-
2차 교반속도	1800 rpm	1500~2100 rpm	-
2차 교반시간	10분	10분 이상	-
최종 교반속도	1800 rpm	1500~2100 rpm	PAR
최종 교반시간	60분	40~80분	PAR
용적률(%)	10~60%	10~60%	-
혼합물의 In-process Controls			
혼합물의 함량	99.85 % 이내	90.0~110.0% 이내	PAR
혼합물의 혼합균일성	상대표준편차 0.68%	상대표준편차(RSD) 5% 이내	PAR
혼합물의 점도	6812 cp	3000 ~ 9000 cp	IPC

* PAR: proven acceptable range, ** IPC: in-process control

13.3.2 건조물에 대한 관리전략

도포 및 건조 공정의 최적화를 통하여 도포 및 건조 공정과 건조물에 대한 품질 관리전략을 수립하였으며, 이를 다음과 같이 제시하였다.

표 13-5: 도포 및 건조 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
도포/건조 공정에 투입되는 물질의 특성			
혼합물의 점도	6812 cp	3000 ~ 9000 cp	IPC
도포/건조 공정의 공정변수			
도포날 높이	건조물 질량에 맞추어 조정	건조물 질량에 맞추어 조정	IPC
도프/건조 속도	0.2 m/min	0.1~0.2 m/min	PAR
건조온도	1차 건조온도: 80 ℃ 2차 건조온도: 90 ℃	1차 건조온도: 65~95 ℃ 2차 건조온도: 1차 건조온도 + 10 ℃	PAR
펌프속도	10 rpm	10 rpm	fixed
건조물의 In-process Controls			
건조물의 함량	99.0%	90.0~110.0% 이내	PAR
건조물의 잔류용매	8.33 ppm	에틸아세테이트 5000 ppm 이내	PAR
건조물의 유연물질	개개 유연물질 0.06%, 총 유연물질 0.29%	개개 유연물질 0.2% 이내, 총 유연물질 1.0% 이내	PAR
건조물의 용출	45분에 표시량의 2X.5 % 120분에 표시량의 4X.2 % 540분에 표시량의 7X.8 %	45분에 표시량의 XX ~ XX % 120분에 표시량의 XX ~ XX % 540분에 표시량의 XX ~ XX %	PAR
건조물의 점착력	592.9 g/12mm	12 mm 폭당 42.0 g 이상	PAR
건조물의 두께	84.97 um	70~80 um	PAT

* PAT: process analytical technology

13.3.3 절단 및 포장물에 대한 관리전략

절단 및 포장공정의 최적화를 통하여 절단 및 포장 공정과 절단 및 포장물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 다음과 같이 제시하였다.

표 13-6: 절단 및 포장 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
절단 및 포장 공정에 투입되는 물질의 특성			
건조물의 함량	99.0%	90.0~110.0% 이내	PAR
건조물의 두께	84.97 um	70~80 um	PAT
절단 및 포장 공정의 공정변수			
절단속도	–	–	–
절단크기	–	–	–
밀봉온도	150 ℃	150 ℃	fixed
건조물의 In-process Controls			
반제품의 질량편차	0.28%	상대표준편차(RSD) 3% 이내	PAR

13.4 완제의약품에 대한 관리전략

제제 조성과 제조 공정 개발의 최적화 및 품질관리전략 수립에 따른 완제의약품의 최종 시험항목과 허용기준을 다음과 같이 설정하였다.

표 13-7: 완제의약품에 대한 품질관리전략

시험항목	허용기준
성상	반투명의 반투명의 모서리가 둥근 사각형의 10 ㎠ 크기에 밀착필름이 부착된 패취제
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 피크 유지시간이 동일
함량	표시량의 90.0 ~ 110.0%
제제균일성	판정값 15.0% 이하
용출	45분에 표시량의 XX ~ XX % 120분에 표시량의 XX ~ XX % 540분에 표시량의 XX ~ XX %
유연물질	개개 유연물질 0.2% 이하 총 유연물질 1.0% 이하
잔류용매	에틸아세테이트 5000 ppm 이하
점착력	12 mm 폭당 42.0 g 이상

Ⅲ 결론

본 예시모델에서는 DS-TD1을 18 mg 함유하고 있는 제네릭의약품으로서 K 경피흡수제를 개발하는데 있어 설계기반 품질고도화의 개념 및 원리를 적용하여 어떻게 체계적이고 구체적으로 의약품 개발을 실행하는가를 상세한 과정과 함께 설명하였다.

설계기반품질고도화의 개념과 원칙의 적용한 K 경피흡수제 개발을 위해 임상적 적용 의도에 부합한 목표품질제품프로필의 설정, 완제품 및 반제품의 핵심품질특성의 확인, 제제화 및 제조공정의 설계와 개발에서 도출된 핵심물질특성과 핵심공정변수의 설계공간을 제시하고 그 타당성을 입증하여, 최적의 제제 및 공정이 개발되었다.

각 제제화 및 제조공정 단계의 위험평가 활동의 예로서 다양한 도구를 이용하고, 위험평가 활동에서 산출된 결과를 제시하여, 위험 수준이 어떻게 허용 가능한 위험 수준으로 감소하였는지를 보여주었다.

전체 최적 공정조건이 검증배치를 통해 반제품 및 완제품의 모든 핵심품질특성의 목표 및 허용 기준을 만족하는지 여부와 전체 공정 단계의 위험저감을 확인함으로써 공정개발을 완료하였다.

마지막으로 제제 및 공정의 이해와 품질위험관리를 바탕으로 K 경피흡수제의 공정분석기술을 개발하고, 핵심품질특성의 목표와 허용기준을 만족하기 위한 원료의약품 및 첨가제 특성의 품질관리전략, 각 제제화 및 제조공정 단계의 품질관리전략을 수립하여 제시하였다.