제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서(공개본)

(Example QbD-based Pharmaceutical Development Report)

K 정제-A

(K Tablets-A)

식품의약품안전처장 귀하

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

2022. 11. 30

위탁사업 수행기관: 대구경북첨단의료산업진흥재단

면책고지(Disclaimer)

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

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

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

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

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

목차

I 서문 1

1 개요 1

2 목적 3

3 범위 3

4 구조 3

5 활용방안 및 기대효과 4

II 본문 5

1 K 정제-A의 개요 5

2 목표품질제품프로필의 설정 및 확인 7

3 완제의약품의 핵심품질특성 설정 9

4 완제의약품의 개발경위 12
4.1 원료의약품의 특성 평가 및 위험성 평가 12
4.1.1 원료의약품의 특성 평가 12
4.1.1.1 물리화학적 특성 12
4.1.1.2 순도 18
4.1.2 원료의약품의 기준 및 시험방법 19
4.1.2.1 원료의약품에 대한 기준 및 시험방법의 설정 19
4.1.2.2 원료의약품의 기준 및 시험방법에 따른 시험결과 22
4.1.3 원료의약품에 대한 위험성 평가 24
4.2 첨가제 배합적합성 및 선정 28
4.2.1 첨가제에 대한 배합적합성 평가 28
4.2.2 첨가제의 선정 30
4.2.3 첨가제 선정을 통한 제제 조성 32
4.3 제제화 전략 및 제조 공정 설계 34
4.4 실험실 규모에서의 연구 36
4.4.1 실험실 규모에서의 초기 위험성 평가 37
4.4.2 실험실 규모에서의 스크리닝 연구 40
4.4.3 실험실 규모에서의 제제 조성 연구 42
4.4.4 제제 조성에 대한 연구 후 위험성 평가 43
4.4.5 실험실 규모에서의 제조 공정 연구 44
4.4.5.1 전혼합 공정 45

4.4.5.2 과립화 공정 46
4.4.5.3 후혼합 공정 48
4.4.5.4 타정 공정 49
4.4.5.5 코팅 공정 51
4.4.5.6 포장 및 용기 52
4.4.6 제조 공정에 대한 연구 후 위험성 평가 53
4.4.7 실험실 규모에서의 연구 후 제조 공정 완성 54
4.4.8 실험실 규모에서의 연구 후 위험성 평가 56
4.5 시생산 규모에서의 연구 57
4.5.1 시생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 기술이전 전략 수립 58
4.5.1.1 시생산 규모에서의 제조 공정 설계 58
4.5.1.2 시생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가 61
4.5.1.3 시생산 규모에서의 기술이전 전략 수립 63
4.5.1.4 시생산 규모에서의 핵심공정변수를 도출하기 위한 위험성 평가 수행 70
4.5.1.5 시생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 잠재적인 영향을 미치는 공정변수 파악 97
4.5.1.6 시생산 규모에서의 초기 위험성 평가 98
4.5.2. 시생산 규모에서의 제조 공정 연구 101
4.5.2.1 전혼합 공정 102
4.5.2.2 과립화 공정 103
4.5.2.3 후혼합 공정 105
4.5.2.4 타정 공정 106
4.5.2.5 코팅 공정 108
4.5.3 시생산 규모에서의 연구 후 제조 공정 완성 110
4.5.4 시생산 규모에서의 연구 후 위험성 평가 113

5 실생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 기술이전 전략 수립 114
5.1 실생산 규모에서의 제조공정 설계 114
5.2 실생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가 116
5.3 실생산 규모에서의 기술이전 전략 수립 118
5.3.1 전혼합 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 118
5.3.2 과립화 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 119
5.3.3 후혼합 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 121
5.3.4 타정 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 122
5.3.5 코팅 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략 123
5.4 실생산 규모에서의 핵심공정변수를 도출하기 위한 위험성 평가 수행 124
5.4.1 전혼합 공정 124
5.4.2 과립화 공정 128
5.4.3 후혼합 공정 134
5.4.4 타정 공정 136
5.4.5 코팅 공정 138
5.5 실생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 잠재적인 영향을 미치는 공정변수 파

악 142

6 반제품의 핵심품질특성 설정 143
6.1 반제품의 품질특성 도출 143
6.2 반제품의 핵심품질특성 설정을 위한 평가 144
6.2.1 전혼합 공정 144
6.2.2 과립화 공정 145
6.2.3 후혼합 공정 147
6.2.4 타정 공정 148
6.2.5 코팅 공정 149

7 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법 150
7.1 반제품의 기준 및 시험방법 150
7.2 완제의약품의 기준 및 시험방법 152

8 실생산 규모에서의 제조공정 연구 154
8.1 실생산 규모에서의 초기 위험성 평가 155
8.2 실생산 규모에서의 전혼합 공정 164
8.3 실생산 규모에서의 과립화 공정 165
8.3.1 생산 규모 확대에 따른 과립화 공정의 공정변수 변환 165
8.3.2 과립화 공정의 연구를 위한 실험설계 167
8.3.3 과립화 공정의 연구에 따른 실험수행 및 통계분석 결과 168
8.4 실생산 규모에서의 후혼합 공정 173
8.5 실생산 규모에서의 타정 공정 174
8.5.1 생산 규모 확대에 따른 타정 공정의 공정변수 변환 174
8.5.2 타정 공정의 연구를 위한 실험설계 176
8.5.3 타정 공정의 연구에 따른 실험수행 및 통계분석 결과 177
8.6 실생산 규모에서의 코팅 공정 184
8.6.1 생산 규모 확대에 따른 코팅 공정의 공정변수 변환 184
8.6.2 코팅 공정의 연구를 위한 실험설계 185
8.6.3 코팅 공정의 연구에 따른 실험수행 및 평가 결과 185
8.7 실생산 규모에서의 연구 후 제조 공정 완성 186
8.8 실생산 규모의 제조공정 최적화 후 위험성 평가 190

9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용 195
9.1 근적외선분광법(near-infrared spectroscopy, NIR)의 적용 목적 195
9.2 전혼합 공정에서 근적외선분광법의 적용 및 평가 198
9.2.1 전혼합 공정에서의 정량 모델 수립 및 밸리데이션 수행 198
9.2.2 시생산 규모의 전혼합 공정에서 근적외선분광법을 적용한 연구 수행 202
9.2.3 실생산 규모의 전혼합 공정에서 근적외선분광법을 적용한 연구 수행 206
9.3 후혼합 공정에서 근적외선분광법의 적용 및 평가 207
9.3.1 후혼합 공정에서의 정량 모델 수립 및 밸리데이션 수행 207

9.3.2 시생산 규모의 후혼합 공정에서 근적외선분광법을 적용한 연구 수행 211
9.3.3 실생산 규모의 후혼합 공정에서 근적외선분광법을 적용한 연구 수행 213

10 품질관리전략 수립 214
10.1 관리전략 및 위험 저감 분석 215
10.2 원료 물질(원료의약품 및 첨가제)에 대한 관리전략 218
10.3 반제품에 대한 관리전략 220
10.3.1 전혼합 공정에 대한 관리전략 220
10.3.2 과립화 공정에 대한 관리전략 222
10.3.3 후혼합 공정에 대한 관리전략 224
10.3.4 타정 공정에 대한 관리전략 226
10.3.5 코팅 공정에 대한 관리전략 228
10.4 완제의약품에 대한 관리전략 230

III 결론 231

IV 부록 232

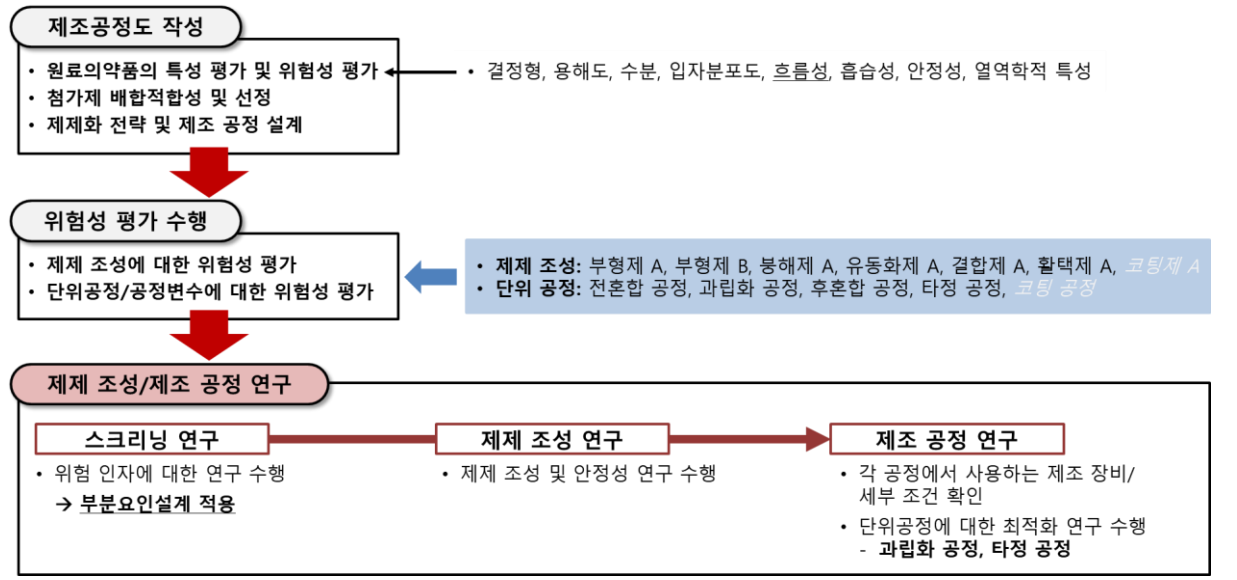
I 서문

1 개요

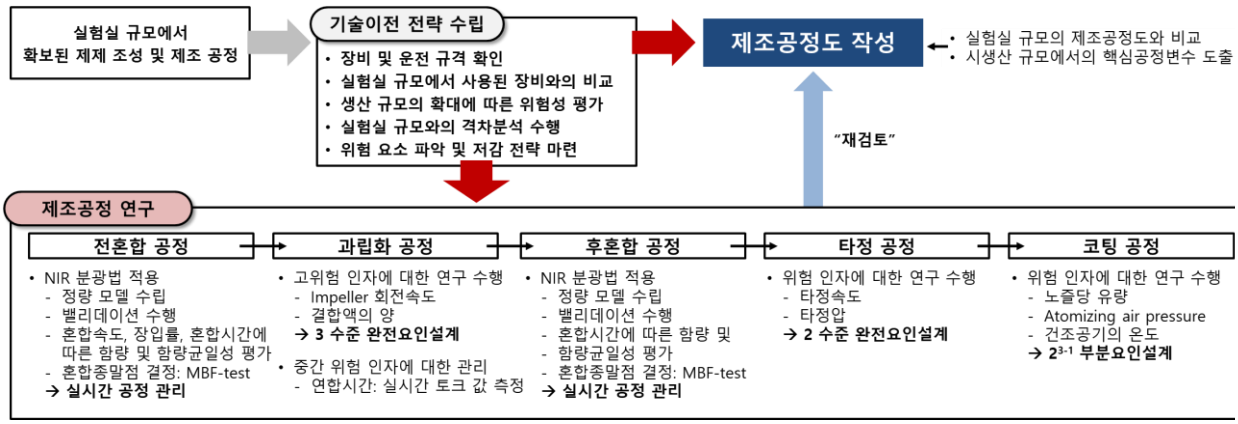
본 예시모델은 설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD)의 개념 및 원리를 적용하여 품질 목표를 미리 설정한 다음 제품 및 공정에 대한 이해를 바탕으로 품질 위험관리를 수행하고 이에 따른 실생산 규모에서의 연구를 통해 정제를 체계적이고 구체적으로 개발하는 내용을 포함하고 있다. 개발하고자 하는 의약품의 명칭은 K 정제-A이며, 주성분을 5 mg 함유하고 있다. 본 예시모델은 생산 규모에서 설계기반 품질고도화의 원리와 개념, 절차를 적용하고 실험실 및 시생산 규모에서 실행한 제제 조성 및 제조 공정에 대한 개발 결과를 실생산 규모로 이행하고자 할 때 생산 규모 확대에 따른 위험을 어떻게 과학적이고 체계적인 방법으로 평가하고 관리할 것인가를 제시하고자 하였다.

목표품질제품프로필, 완제의약품 및 반제품의 핵심품질특성은 실험실과 시생산 규모에서 설정한 내용을 고려하여 실생산 규모에 적합하도록 목표를 설정 및 확인하였다. 실험실 및 시생산 규모에서의 제조 장비와 비교하여 전혼합, 과립화, 후혼합, 타정, 코팅 공정으로 이루어진 제조공정도를 도출하였다. 실생산 규모로 확대됨에 따른 위험성 평가를 수행하고 위험을 저감하기 위한 기술이전 전략을 수립하였다. 실생산 규모의 각 단위공정에 대한 핵심공정변수 및 핵심품질특성에 대한 위험성 평가를 바탕으로 제조 공정 연구를 수행하였다. 실생산 규모에서의 제조 공정 연구는 실험실 및 시생산 규모에서의 연구를 통해 확보된 과학적 연구 자료 및 이론적 지식/사전경험을 바탕으로 수행되었으며, 특히 전혼합 및 후혼합 공정은 공정분석기술을 이용한 모니터링 시스템을 구축하여 실시간으로 관리하고자 하였다. 최종적으로 실생산 규모에서 목표 품질특성을 만족할 수 있는 완건한 제조 공정을 확보하였으며, 이를 바탕으로 원료의약품, 반제품, 완제의약품에 대한 품질관리전략을 수립하였다.

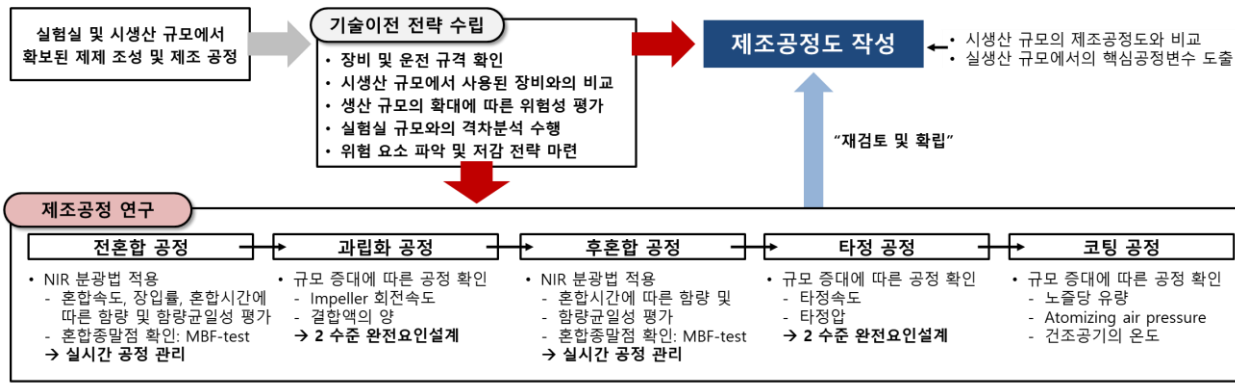
실험실 규모



시생산 규모



실생산 규모



2 목적

본 예시모델은 “K 정제−A”를 실생산 규모에서 개발하기 위해 설계기반 품질고도화의 개념 및 원리를 적용하여 어떻게 체계적이고 구체적으로 의약품 개발을 실행하는가를 제시하기 위해 수행하였다. 본 사업의 궁극적인 목적은 제시된 예시모델을 통해 설계기반 품질고도화에 대한 전반적인 이해와 국내 실정에 맞는 설계기반 품질고도화의 도입 및 의약품 개발에 적극적으로 적용 및 활용하는 것이다.

3 범위

본 예시모델은 설계기반 품질고도화의 개념을 기반으로 하여 실험실 및 시생산 규모에서 확립된 연구내용을 바탕으로 실생산 규모에서의 개발 과정을 제시하고자 한다. K 정제−A를 개발하기 위해 실험실 및 시생산 규모에서의 연구 결과를 바탕으로 실생산 규모에서의 목표품질제품프로필 설정, 완제의약품 및 반제품의 핵심품질특성 확인, 기술이전 전략에 따른 위험성 평가, 제조 공정 설계 및 연구, 공정분석기술의 적용, 품질관리전략의 수립, 제조공정 밸리데이션뿐만 아니라 이와 관련된 지식 및 연구 결과를 포함하고 있다. 본 예시모델에서는 설계기반 품질고도화의 적용에 필요한 통계학적 방법, 실험계획법의 순서 및 단계에 따른 실험설계, 실험 결과 분석 및 설계공간 도출과 관련된 지식을 포함하고 있다. 다만 완건한 관리전략 수립을 위한 지속적 공정 검증과 관련된 연구 내용은 다루고 있지 않다.

4 구조

본 예시모델에서는 실생산 규모에서 설계기반 품질고도화 개념을 기반으로 하여 의약품을 개발하는 과정을 제시하고 있으며, 크게 “I. 서문”, “II 본문”, “III 결론”으로 구성되어 있다. 본문은 “1. K 정제−A의 개요”, “2. 목표품질제품프로필의 설정 및 확인”, “3. 완제의약품의 핵심품질특성 설정”, “4. 완제의약품의 개발경위”, “5. 실생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 기술이전 전략 수립”, “6. 반제품의 핵심품질특성 설정”, “7. 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법”, “8. 실생산 규모에서의 제조 공정 연구”, “9. 실시간 공정분석기술 개발 및 적용”, “10. 품질관리전략 수립” 부분으로 구성되어 있다.

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 품질평가에 대한 규제 조화 및 우수한 품질이 확보된 의약품을 공급하고자 한다.

II 본문

1 K 정제-A 의 개요

당뇨병은 생체 호르몬인 인슐린의 분비량이 부족하거나 이들이 정상적으로 기능하지 못하는 대사질환으로 혈액 내의 포도당이 세포 속으로 들어가 에너지원으로 이용되지 못하여 혈당이 비정상적으로 올라가는 고혈당을 특징으로 한다. 당뇨병은 기전에 따라 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병으로 구분된다. 제1형 당뇨병은 췌장의 베타세포가 파괴되어 베타세포에서 분비되어야 할 인슐린이 전혀 분비되지 못하는 것이 원인이 되어 발생하는 질환으로 국내 당뇨병 환자의 2% 미만을 차지한다. 제2형 당뇨병은 인슐린이 분비되고 있지만 인슐린 수용체의 민감성이 저하되는 등의 다양한 요인들로 인해 인슐린 저항성에 문제가 발생하는 것이 특징적이다. 국내 당뇨병 환자의 대부분은 제2형 당뇨병으로 구분되며, 제2형 당뇨병은 유전적 요인과 비만, 노화, 식생활, 운동 부족, 감염증 등과 같은 다양한 환경적 요인에 의해 발생할 수 있다.

신약인 K 정제-A는 주성분을 포함하고 있는 필름코팅정으로 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 능력을 향상시키기 위해 복용한다. 주성분은 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)의 억제제로써 췌장 인슐린의 분비를 촉진하고 췌장 글루카곤 분비를 억제하는 GLP-1, GIP와 같은 인크레틴 호르몬들의 신속한 분해를 억제하여 체내의 상승된 혈중 내 포도당 조절능력을 향상시킨다. 주성분은 DPP-4 효소에 대한 결합성이 높아 상대적으로 적은 용량으로도 우수한 혈당강하 효과를 나타내며, 다른 약물의 대사에 미치는 영향이 적기 때문에 여러 약물을 복용해야 하는 만성질환 환자에 대한 복약 편의성과 순응도가 높은 제품으로 개발할 수 있다.

본 연구에서는 실험실 및 시생산 규모에서 개발된 제제 조성 및 제조 공정을 바탕으로 실생산 규모에서 K 정제-A를 개발하고자 하였다. K 정제-A의 개발을 위해 실험실 규모에서 원료의약품에 대한 위험성 평가와 첨가제 배합적합성 평가를 실시하였다. 이를 바탕으로 습식과립법을 적용하여 원료의약품이 완제의약품의 품질특성에 미칠 수 있는 잠재적인 위험성을 저감하기 위한 제제화 전략을 수립하였으며, 전혼합, 과립화, 후혼합, 타정, 코팅 공정으로 제조 공정을 설계하였다. 초기 위험성 평가를 토대로 완제의약품의 품질특성에 영향을 미칠 수 있는 인자를 선별하여 스크리닝 연구, 제제 조성 연구, 제조 공정 연구를 수행함으로써 실험실 규모에서 최적화된 제제 조성 및 제조 공정을 확보하였다. 다음으로 시생산 규모로의 생산 규모 확대를 위해서 제조 공정에 대한 격차분석을 바탕으로 위험 요소를 확인하고 저감전략을 마련하였으며, 위험성 평가를 통해 품질특성에 영향을 미칠 수 있는 핵심인자를 선별하였다. 이후 시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 수행하여 최적화된 공정 조건을 확보하였다. 최종적으로 실험실 및 시생산 규모에서의 개발 결과를 토대로 실생산 규모에 적합하도록 목표품질제품프로필, 완제의약품 및 반제품의 핵심품질특성을 설정 및 확인하였다. 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략을 고려하여 제조 공정 연구를 연구를 수행하여 실생산 규모에서 완건한 공정 조건을 확보하고 각 단위공정에 대한 품질관리 전략을 제시하였다.

표 1-1: K 정제-A 의 정보

분류	내용	근거자료
제형	필름코팅정	-
용법, 용량	1일 1회 5 mg 투여(주성분으로써)	
효능 및 효과	DPP-4 억제제로써 췌장 글루카곤 분비 및 인크레틴 호르몬들의 신속한 분해를 억제하여 체내에 상승된 혈중 포도당 조절능력을 향상	
포장 및 용기	기밀용기, PTP (press through package) 포장	
독성	1) 유전독성 - 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(AMES) 시험, 체외염색체 이상 시험, 마우스에서 평가한 체내소핵시험에서 변이원성 및 염색체 이상이 유발되지 않았음 2) 생식발생독성 - 랫트에 대한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수컷의 생식능에 대한 무독성량은 100 mg/kg/day이며, 암컷은 300 mg/kg/day임. 이는 인체 최대권장용량 노출 대비 수컷에서는 약 300배, 암컷에서는 약 950배에 해당하는 용량임 - 랫트와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 250, 1000 mg/kg 용량까지 투여 시 태아에 기형이나 변이가 나타나지 않음 - 암수 랫트를 대상으로 5, 30, 100 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였을 때 암수 모두에서 어떠한 종양의 발생도 관찰되지 않음	비임상 시험 자료 참고
약동학적 특성	1) ADME - 흡수: 공복 시 5 mg을 단회 경구 투여하였을 때 약 4 시간 후에 최고혈중농도에 도달하였으며, 반복 투여시 첫 투여 후 48 시간 경과 후에 항정상태에 도달하였음 - 분포: 투여 후 광범위하게 분포하며, 마우스, 랫트, 개, 사람의 헤파린 처리 혈장에서 혈장 결합률은 각각 63%, 25%, 43%, 46%로 나타났으며, 이는 평가된 범위(100~1000 ng/mL)에서 농도와 무관함 - 대사: 간 마이크로솜 또는 간 세포를 이용한 생체외 시험에서 대사 안정성이 확인되었으며, 주요 CYP3A4에 의해 대사되었음 - 배설: 5 mg을 단회 경구 투여 시 평균 소실 반감기($t_{1/2}$)는 약 32.5 시간이었음. [^{14}C]-주성분 5 mg을 단회 경구 투여 시 74.9~93.9%가 뇨와 변을 통해 회수되었으며, 주요 배설체는 주성분의 모체임 2) 특수환자군 - 간기능 저하 환자 및 신기능 저하 환자에 대하여 주성분 5 mg을 단회 경구 투여 시 임상적으로 유의한 영향을 미치는 수준의 약동학적 특성이 나타나지 않았음	비임상 및 임상 시험 자료 참고
BCS 분류	BCS Class I	-

2 목표품질제품프로필의 설정 및 확인

목표품질제품프로필(quality target product profile, QTPP)은 제품의 원하는 품질을 보장하기 위해 달성되어야 하는 의약품의 예측적 품질특성을 의미하며, 이는 의약품의 안전성 및 유효성을 고려하여 설정해야 한다. 신약인 K 정제-A에 대한 전임상시험 및 임상시험의 결과, 실험실 및 시생산 규모에서의 연구 결과를 반영하여 의약품의 제형, 효능효과, 투여 경로, 용법용량, 용기 포장, 보관 안정성, 완제의약품의 품질특성을 포함하는 목표품질제품프로필을 설정하였으며, 타당성과 설정근거를 함께 작성하였다. 이후 실생산 규모에서의 연구 결과를 바탕으로 목표품질제품프로필을 최종 확인하고 다음의 표 2-1에 나타내었다.

표 2-1: 목표품질제품프로필 및 관련 품질특성

목표품질제품프로필 요소		목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
제형		필름코팅정	투약의 용이성과 환자의 복약 순응도가 높은 필름코팅정으로 설정하였다.	성상, 용출
효능효과		당뇨병 치료제	DPP-4 억제제로써 췌장 글루카곤 분비를 억제하고 췌장 인슐린 분비를 촉진하는 인크레틴 호르몬의 신속한 분해를 억제하여 체내에 상승된 혈중 포도당 조절능력을 향상시킨다.	함량, 용출
투여 경로		경구	적응증 및 임상 시험을 바탕으로 투약 용이성과 환자의 복약 순응도가 높은 경구 투여로 설정하였다.	붕해, 용출
용법용량		1일 1회 5 mg 투여 (주성분으로써)	임상 시험을 바탕으로 적응증에 대해 치료효과를 나타낼 수 있는 적합한 용법용량으로 설정하였다.	함량, 용출
용기 포장		기밀용기, PTP (press through package) 포장	유효기간 동안 안정하고 운반 중 의약품이 손상되지 않는 용기 포장으로 선정하였다.	성상, 함량, 용출, 유연물질
보관 안정성		실온에서 최소 24개월 이상의 유효기간 확보	함량 저하 및 유연물질 발생으로 인해 약효 감소와 같은 문제가 발생할 수 있기 때문에 최소 24개월 이상의 유효기간을 확보하고자 한다.	품질특성
완제의약품 품질특성	성상	분홍색의 원형 필름코팅정	색상의 변화, 마손으로 인한 외관 형태의 변화와 같은 성상의 변동을 통해 완제의약품의 품질 이상을 간접적으로 확인할 수 있다. 성상의 변화는 환자의 복약순응도에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이를 고려하여 목표를 설정하였다.	성상
	확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.	완제의약품 중 주성분의 함유 여부는 완제의약품의 유효성에 중요한 영향을 미치기 때문에 관리되어야 한다.	확인

목표품질제품프로필 요소		목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
	함량	95.0~105.0%	완제의약품의 함량이 기준을 만족하지 못하면 안전성 또는 유효성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이를 고려하여 목표를 설정하였다.	함량
	제제 균일성	제제균일성 시험에 적합 : 판정값 15% 이하	제제균일성은 완제의약품의 일관되고 재현성 있는 안정성 및 유효성을 확보하기 위해 중요한 품질특성이므로 약전 기준을 참고하여 목표를 설정하였다.	제제균일성
	붕해	30분 이내에 완전히 붕해	붕해는 완제의약품의 용출 양상에 영향을 미치고 이는 유효성과 직접적으로 관련이 있기 때문에 관리되어야 하는 중요한 품질특성이므로 약전 기준을 참고하여 목표를 설정하였다.	붕해, 용출
	용출	30분에 85% 이상의 용출률	용출은 완제의약품의 유효성에 직접적으로 영향을 미치기 때문에 관리되어야 하는 품질특성이다. 용출 목표는 완제의약품의 유효성 및 속방성 제형임을 고려하여 설정하였다.	붕해, 용출
	유연 물질	개별 유연물질: 0.3% 이하 총 유연물질: 2.0% 이하	유연물질은 완제의약품의 유효성 및 안정성에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 이를 고려하여 목표를 설정하였다.	유연물질
	미생물 한도	총 호기성 미생물 수 : 1000 cfu/g 이하 총 진균수 : 100 cfu/g 이하 특정미생물 불검출	증식능력을 가진 생균과 특정미생물은 완제의약품의 안전성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 미생물한도는 관리되어야 하는 품질특성이다. 미생물한도 목표는 약전 기준을 참고하여 목표를 설정하였다.	미생물한도

3 완제의약품의 핵심품질특성 설정

핵심품질특성(critical quality attributes, CQAs)은 목표품질제품프로필을 달성하기 위해 만족해야 하는 완제의약품의 물리화학적, 생물학적, 미생물학적 특성을 의미하며, 이들은 제품의 품질을 보장하기 위해서 적절한 한도 또는 범위 이내에 있어야 한다. K 정제-A의 품질특성(성상, 확인, 함량, 제제균일성, 붕해, 용출, 유연물질, 미생물한도)에 대한 핵심성을 파악한 다음 이들을 핵심품질특성으로 설정하기 위해서 타당성/설정근거, 타품질특성으로 대체가능 여부, 출력변수인지의 여부를 확인하였다. 완제의약품의 품질특성이 제제 조성 또는 단위공정의 공정 변수가 변동됨에 따라 정량적인 변화가 일어난다면 출력변수로 설정하였다. K 정제-A의 핵심품질특성은 각 제조규모에서 의약품을 개발하는 과정 동안 지속적으로 확인 및 수정하였으며, 최종적으로 설정된 항목 및 이에 대한 근거를 다음의 표 3-1에 나타내었다.

표 3-1: 완제의약품의 핵심품질특성 설정 및 근거

완제의약품의 품질특성	목표	핵심품질특성여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부	출력변수
성상	분홍색의 원형 필름코팅정	예	제조 및 보관 중 색상의 변화, 마손으로 인한 외관 형태의 변화와 같은 성상의 변동을 통해 완제의약품의 품질 이상을 간접적으로 확인할 수 있다. 또한 성상은 환자의 복약순응도에 영향을 미칠 수 있기 때문에 품질관리 측면에서 중요한 핵심품질특성이며 타품질특성으로 대체 불가능하다. 이는 정량적인 수치로 표현하기 어렵기 때문에 출력변수로 고려하지 않았다.	대체불가능	아니오
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.	예	확인은 주성분의 함유 여부를 판정하는 기준이 되기 때문에 품질관리 측면에서 중요한 품질특성이다. 확인은 함량시험으로 대체할 수 있는 항목이기 때문에 출력변수로 고려하지 않았다.	대체가능 (함량시험)	아니오

완제의약품의 품질특성	목표	핵심품질특성여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부	출력변수
함량	95.0~105.0%	예	함량은 안전성 및 유효성에 직접적으로 영향을 미치는 중요한 품질특성이다. 또한 제제 조성 및 공정변수에 의해 영향을 받을 수 있기 때문에 의약품 개발 과정에서 필수적으로 평가되어야 하는 항목이다. 따라서 함량을 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
제제균일성	제제균일성 시험에 적합 : 판정값 15% 이하	예	제제균일성은 완제의약품의 일관되고 재현성 있는 품질확보를 위해서 중요한 품질특성이다. K정제-A는 총 중량 대비 주성분의 비율이 매우 적기 때문에 제제균일성을 확보하는 것이 매우 중요하다. 따라서 제제균일성을 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
붕해	30분 이내에 완전히 붕해	예	완제의약품의 붕해에 따라 용출 양상이 변동될 수 있으며, 완제의약품의 유효성과 직접적으로 관련되어 있기 때문에 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
용출	30분에 85% 이상의 용출률	예	용출은 주성분의 흡수속도에 영향을 미치며, 완제의약품의 유효성과 직접적으로 관련되어 있기 때문에 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예
유연물질	개별 유연물질: 0.3% 이하 총 유연물질: 2.0% 이하	예	유연물질은 허용한도를 초과하면 독성 및 약리작용에 영향을 주어 부작용을 초래할 수 있으며, 유연물질로 인해 주성분의 함량을 감소될 수 있다. 또한 제조 공정 및 보관 과정에서 원료의약품의 분해를 확인할 수 있으므로 핵심품질특성으로 설정하였다.	대체불가능	예

완제의약품의 품질특성	목표	핵심품질 특성여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부	출력 변수
미생물한도	총 호기성 미생물 수 : 1000 cfu/g 이하 총 진균수 : 100 cfu/g 이하 특정미생물 불검출	예	미생물이 한도 이상으로 존재하면 완제의약품의 안전성에 영향을 미칠 수 있으므로 핵심품질특성으로 설정하였다. 하지만 제제 조성 또는 제조 공정 보다 작업환경에 의한 영향이 더 큰 품질특성이며, 제조환경은 GMP 기준에 따라 관리되고 있기 때문에 최종적으로 제조공정이 확립된 이후에 평가할 예정이다.	대체불가능	아니오

4 완제의약품의 개발경위

K 정제-A를 개발하기 위해서 실험실 및 시생산 규모에서 수행된 연구 결과를 정리하였다. 해당 내용을 바탕으로 실생산 규모에서의 연구에 대한 기술이전 전략을 마련한 다음 규모확대에 따른 최적화 연구를 수행하고자 한다.

4.1 원료의약품의 특성 평가 및 위험성 평가

원료의약품의 특성이 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 완제의약품에서 사용하고자 하는 원료의약품을 이용하여 특성 평가를 수행해야 한다. 이후 수행된 연구 결과를 바탕으로 위험성 평가를 수행하여 위험수준을 파악한 다음 이를 고려하여 제제화 전략 및 제조 공정을 설계한다.

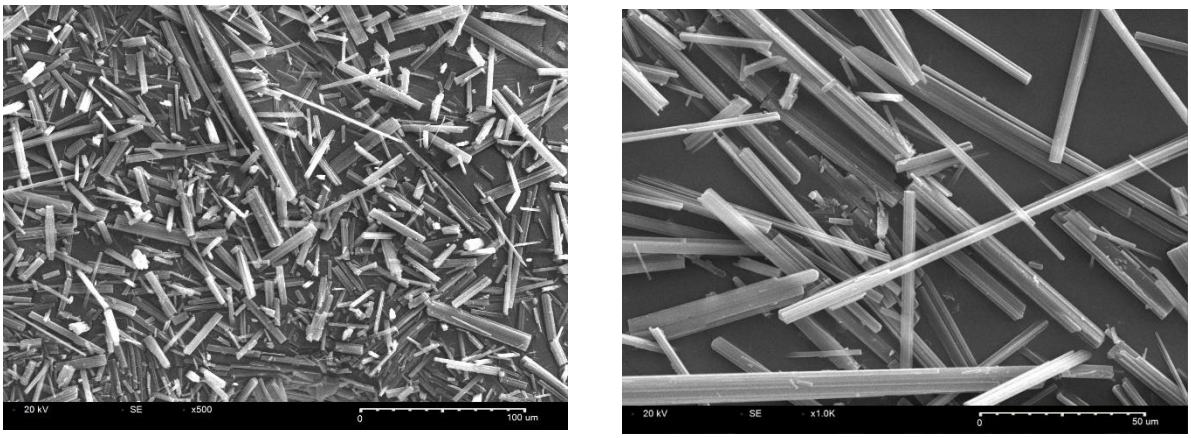
4.1.1 원료의약품의 특성 평가

기존의 지식과 과학적 근거를 바탕으로 완제의약품의 품질특성에 영향을 미칠 가능성이 있다고 판단되거나 제품 개발을 위해 확인해야 할 필요가 있는 원료의약품의 특성들을 평가하였다.

4.1.1.1 물리화학적 특성

1) 성상

원료의약품은 백색 또는 미황색의 분말이며, 주사전자현미경(scanning electron microscopy, SEM)을 이용하여 성상을 관찰하였다. 이를 통해 원료의약품이 침상의 결정형을 나타냄을 확인하였다.



500배 확대 관찰 1000배 확대 관찰

그림 4-1: 원료의약품에 대한 주사전자현미경 관찰 결과

2) 결정형

원료의약품은 결정상에서 다형성을 나타내며, 이는 분말 X선 회절측정법(powder X-ray diffractometry, PXRD)을 통해 구별할 수 있다. 본 연구에서 사용하고자 하는 원료의약품을 이용하여 분석한 결과는 다음과 같으며, 이는 가장 안정한 결정형인 Form-I의 X선 회절패턴과 일치하였다.

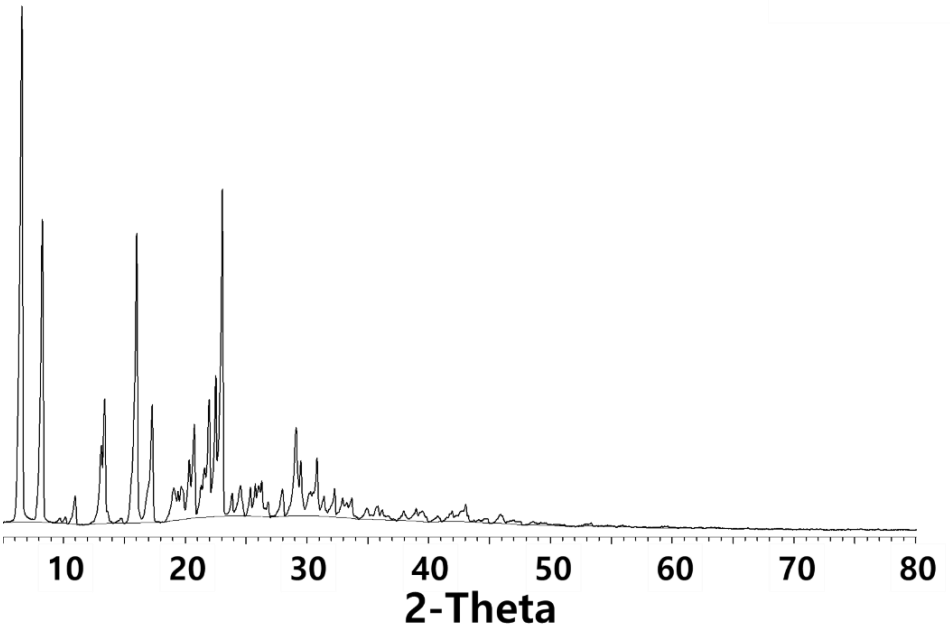


그림 4-2: 원료의약품에 대한 분말 X 선 회절패턴

3) 용해도

원료의약품은 물과 디메틸아세트아미드에 녹고(soluble), 메탄올에는 조금 녹으며(sparingly soluble), 에탄올에는 매우 녹기 어려우며, 디에틸 에테르에는 거의 녹지 않는다. 용매에 따른 원료의약품의 용해도를 다음의 표에 요약하여 나타내었다.

표 4-1: 용매에 따른 원료의약품의 용해도

용매	용해성
물	녹는다
디메틸아세트아미드	녹는다
메탄올	조금 녹는다
에탄올	매우 녹기 어렵다
디에틸 에테르	거의 녹지 않는다

또한 원료의약품은 온도가 25℃일 때 생리학적 pH 범위에서 pH에 따른 용해도 차이가 거의 없는 것으로 확인되었다. 다양한 pH 완충 용액에서 원료의약품의 용해도는 다음의 표와 같다.

표 4-2: 다양한 pH 완충 용액에서 원료의약품의 용해도

완충 용액의 pH	원료의약품을 1 g 녹이기 위해 필요한 용매의 양(mL)	용해성
pH 1.0	12.5	녹는다
pH 3.0	22.3	녹는다
pH 5.0	15.2	녹는다
pH 7.0	19.6	녹는다
pH 9.0	15.6	녹는다

4) 수분

일정량의 원료의약품을 이용하여 대한민국약전 일반시험법의 수분측정법(칼피셔법) 중 전량적정법에 따라 평가하였을 때 원료의약품의 수분함량은 0.9%이다.

5) 입도분포

레이저를 이용한 입자 분포도 측정 장치로 원료의약품의 입도분포를 측정하였을 때 d(0.9)은 20 μm이다.

6) 흐름성

원료의약품의 겉보기밀도와 탭밀도를 측정한 값을 바탕으로 카르지수를 계산하였으며, 카르지수에 따른 흐름 특성을 참고하였을 때 원료의약품의 흐름성이 좋지 않음을 확인하였다.

표 4-3: 원료의약품의 밀도 및 흐름성

겉보기밀도(g/mL)	탭밀도(g/mL)	카르지수*	흐름 특성
0.139	0.223	37.67	Very poor

*카르지수 = 100×(1-겉보기밀도/탭밀도)

7) 흡습성

원료의약품의 흡습성을 확인하기 위해서 시간 경과에 따른 질량 변화율을 관찰하였다. 원료의약품을 상대습도가 80%이며 온도가 25℃인 조건에서 24시간 동안 보관하였다. 원료의약품은 상대습도가 80%일 때 무게가 0.1% 증가하였다. 유럽약전의 기준에 따라 흡습성이 0.2% 미만이므로 원료의약품은 흡습성이 없는 것으로 판단하였다.

8) 안정성

원료의약품의 안정성을 확인하기 위해서 일정량의 원료의약품을 가혹조건(열-60℃, 습도-25℃/97% RH)에서 3개월 동안 보관하였으며, 특정 시점에서 특성평가를 수행하였다. 원료의약품의 물리화학적 특성은 보관 기간 동안 기준에 적합하고 유의미한 변화를 나타내지 않았다. 안정성 시험을 수행한 결과는 다음의 표와 같다.

표 4-4: 가혹조건에서 안정성을 평가한 결과(열-60℃)

시험항목	기준		초기	1개월	2개월	3개월
성상	백색 또는 미황색의 분말		적합	적합	적합	적합
함량	98.0~102.0%		99.9%	99.5%	99.7%	99.8%
수분함량	2.0% 이하		1.4%	1.3%	1.3%	1.3%
융점	195~202℃		198℃	198℃	198℃	198℃
pH	2.5~4.5		3.7	3.6	3.6	3.6
비선광도	-93.0~-85.0°		-90.6°	-90.9°	-90.9°	-90.6°
유연물질	유연물질 1	0.1% 이하	ND	ND	ND	ND
	유연물질 2	0.1% 이하	ND	ND	ND	ND
	유연물질 3	0.1% 이하	ND	ND	ND	ND
	총 유연물질	1.0% 이하	0.14%	0.15%	0.14%	0.19%
잔류용매	메탄올	0.3% 이하	0.01%	ND	ND	ND
	에탄올	0.5% 이하	ND	ND	ND	ND
	아세톤	0.5% 이하	0.03%	ND	ND	0.02%
	2-프로판올	0.5% 이하	0.05%	ND	ND	0.05%
	디클로로메탄	0.05% 이하	ND	ND	ND	ND
	헥산	0.02% 이하	ND	ND	ND	ND
	아세트산에틸	0.5% 이하	ND	ND	ND	ND
	테트라히드로푸란	0.07% 이하	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

표 4-5: 가혹조건에서 안정성을 평가한 결과 (습도-25℃/97%RH)

시험항목	기준		초기	1개월	2개월	3개월
성상	백색 또는 미황색의 분말		적합	적합	적합	적합
함량	98.0~102.0%		99.9%	99.1%	99.7%	100.2%
수분함량	2.0% 이하		1.4%	1.4%	1.3%	1.5%
융점	195~202℃		198℃	197℃	198℃	197℃
pH	2.5~4.5		3.7	3.7	3.6	3.6
비선광도	-93.0~-85.0°		-90.6°	-91.2°	-90.5°	-90.9°
유연물질	유연물질 1	0.1% 이하	ND	ND	ND	ND
	유연물질 2	0.1% 이하	ND	ND	ND	ND
	유연물질 3	0.1% 이하	ND	ND	ND	ND
	총 유연물질	1.0% 이하	0.14%	0.15%	0.15%	0.17%
잔류용매	메탄올	0.3% 이하	0.01%	ND	ND	ND
	에탄올	0.5% 이하	ND	ND	ND	ND
	아세톤	0.5% 이하	0.03%	ND	ND	0.02%
	2-프로판올	0.5% 이하	0.05%	ND	ND	0.04%
	디클로로메탄	0.05% 이하	ND	ND	ND	ND
	헥산	0.02% 이하	ND	ND	ND	ND
	아세트산에틸	0.5% 이하	ND	ND	ND	ND
	테트라히드로푸란	0.07% 이하	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

각각 pH 1.0~9.0이 되도록 원료의약품 수용액을 조제한 다음 실온에서 보관하여 용액안정성을 평가하였다. pH가 3.0~9.0인 용액에서는 보관 기간 동안 함량이 기준에 적합하고 유의미한 변화가 나타나지 않았으므로 해당 pH에서는 원료의약품의 안정성이 확보되어 있음을 확인하였다. pH가 1.0인 용액은 시간이 경과함에 따라 함량이 감소하였으므로 해당 pH에서는 원료의약품이 불안정함을 확인하였다. 하지만 설계된 완제의약품은 속방성 제형으로 30분 이내에 붕해되어 85% 이상의 용출률을 나타내기 때문에 이러한 특성이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향은 제한적이라고 판단하였으며, 자세한 결과는 다음의 표에 나타내었다.

표 4-6: 용액안정성 시험 수행 결과

용액의 pH	함량(%)			
	초기	6시간	1일	2일
pH 1.0	100.0	99.1	96.4	93.3
pH 3.0	100.0	100.2	99.9	99.8
pH 5.0	100.0	100.1	100.0	100.0
pH 7.0	100.0	100.0	99.9	99.6
pH 9.0	100.0	99.9	99.5	99.3

9) 열역학적 특성

시차주사열량측정법(differential scanning calorimetry, DSC)에 따라 분석한 결과를 통해 흡열성 피크(endothermic peak)가 약 198℃ 부근에서 관찰되는 것을 확인하였다.

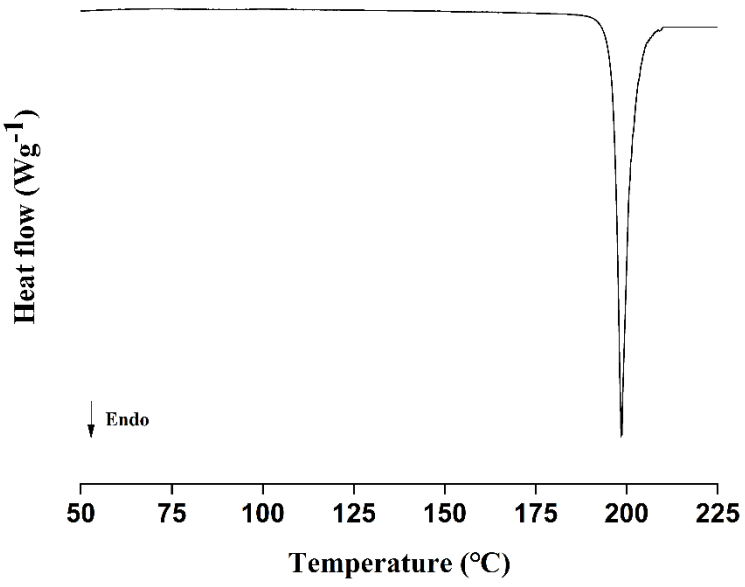


그림 4-3: 원료의약품의 시차주사열량계 곡선

4.1.1.2 순도

1) 공정 불순물

원료의약품의 합성 공정 중 부산물로 유연물질이 생성된다. 이때 생성되는 각 유연물질의 정보를 다음의 표에 요약하여 나타내었다.

표 4-7: 원료의약품의 합성 공정과 관련된 불순물

구분	기원
유연물질 1	공정관련 유연물질
유연물질 2	공정관련 유연물질
유연물질 3	공정관련 유연물질

2) 잔류용매

원료의약품을 합성하는 과정에서 사용되거나 발생하는 용매를 다음의 표에 요약하여 나타내었다.

표 4-8: 원료의약품의 합성 공정에 사용되거나 발생하는 용매

구분	잔류용매의 분류 및 제한농도		기원
	분류*	제한농도(ppm)	
메탄올	분류 2	3,000	공정에 사용됨
에탄올	분류 3	5,000	공정에 사용됨
아세톤	분류 3	5,000	공정에 사용됨
2-프로판올	분류 3	5,000	공정에 사용됨
디클로로메탄	분류 2	600	공정에 사용됨
헥산	분류 2	290	공정에 사용됨
아세트산에틸	분류 3	5,000	공정에 사용됨
테트라히드로푸란	분류 2	720	공정에 사용됨

*식품의약품안전처의 의약품 잔류용매 기준 가이드라인에 따라 분류하였음

4.1.2 원료의약품의 기준 및 시험방법

4.1.2.1 원료의약품에 대한 기준 및 시험방법의 설정

원료의약품의 품질은 완제의약품의 품질특성에 직접적 또는 간접적으로 영향을 미치기 때문에 원료의약품의 기준 및 시험방법을 설정하고 이에 따라 적정한 수준으로 관리할 필요가 있다. 원료의약품의 기준 및 시험방법과 설정근거를 다음의 표에 나타내었다.

표 4-9: 원료의약품의 기준 및 시험방법

평가항목		기준	시험 및 분석방법	설정근거
성상		백색 또는 미황색의 분말	육안관찰을 통해 확인한다.	별규
확인	자외부흡수 스펙트럼	265~269 nm에서 최대흡수파장을 나타내야 함	원료의약품의 수용액(1→100,000)을 가지고 대한민국약전의 일반시험법 중 자외가시부흡광도측정법에 따라 측정한다.	별규
	적외부흡수 스펙트럼	표준품과 동일한 스펙트럼을 나타내야 함	원료의약품 및 표준품을 가지고 대한민국약전의 일반시험법 중 적외부흡수스펙트럼측정법에 따라 측정한다.	별규
함량		98.0~102.0%	원료의약품 및 표준품을 정밀하게 달아 메탄올에 녹이고 정용한 다음 각각 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 가지고 다음 조건으로 대한민국약전의 일반시험법 중 액체크로마토그래프법에 따라 시험한다. * 분석 조건 - 컬럼 - 이동상 - 검출기 - 유속 - 컬럼 온도	별규
수분함량		2.0% 이하	대한민국약전 일반시험법의 수분측정법 중 전량적정법에 따라 시험한다.	별규
융점		195~202℃	미국약전 융점측정법-장치2에 따라 시험한다.	별규
pH		2.5~4.5	원료의약품을 물에 녹여 검액을 조제한다. 이 용액을 가지고 대한민국약전의 pH 측정법에 따라 시험한다.	별규
비선광도		-93.0~-85.0°	원료의약품을 물에 녹여 검액을 조제한다. 이 용액을 가지고 대한민국약전의 선광도 측정법에 따라 시험한다.	별규
강열잔분		0.3% 이하	대한민국약전 일반시험법의 강열잔분시험법에 따라 시험한다.	별규
중금속		20 ppm 이하	원료의약품을 달아 대한민국약전 일반시험법 중 중금속시험법의 제2법에 따라 조작하여 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 넣는다.	별규

평가항목		기준	시험 및 분석방법	설정근거
팔라듐		10 ppm 이하	1) 표준액의 조제 팔라듐 표준액을 정확하게 취하여 용량플라스크에 넣고 희석액으로 표선을 맞춘다. 이후 이 액을 0.1, 1.0, 2.0 mL를 정확하게 취하여 각각 50 mL 용량플라스크에 넣고 희석액으로 표선을 맞추어 표준액으로 한다. 2) 검액의 조제 원료의약품을 정밀하게 달아 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 마이크로웨이브 분해 튜브에 넣고 일정량의 희석액을 넣은 후 뚜껑을 닫는다. 마이크로웨이브 분해 시스템에 튜브를 넣고 일정한 조건에서 녹인다. 분해가 완료되면 마이크로웨이브에서 검체를 꺼내어 각각 50 mL 눈금 분해 튜브에 희석액을 사용해 정량적으로 옮긴 후 정용하여 검액으로 한다. 3) 분석 조건 유도결합플라즈마-발광광도법을 이용하여 분석을 수행한다. - Auxiliary gas flow - Power - Nebulizer flow	별규
비소		2 ppm 이하	원료의약품을 달아 대한민국약전 일반시험법 중 비소시험법의 제5법에 따라 시험한다.	별규
유연물질	개별 유연물질	0.1% 이하	원료의약품을 정밀하게 달아 메탄올에 녹인 다음 정용하여 검액으로 한다. 이를 이용하여 다음 조건에 따라 시험한다. * 분석 조건 - 컬럼 - 이동상 - 검출기 - 유속 - 컬럼 온도 - 주입량	별규
	유연물질 1	0.1% 이하		
	유연물질 2	0.1% 이하		
	유연물질 3	0.1% 이하		
	총 유연물질	1.0% 이하		
잔류용매	메탄올	0.3% 이하	1) 표준액의 조제 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 헥산을 정확하게 취하여 용량플라스크에 넣고 디메틸아세트아미드로 정용한다. 이 용액 및 메탄올, 아세트산에틸, 에탄올, 아세톤, 2-프로판올을 각각 정확하게 취하여 용량플라스크에 넣고 디메틸아세트아미드로 정용한다. 이 용액을정확하게 취하여 용량플라스크에 넣고 디메틸아세트아미드로 정용하여 표준액으로 한다. 2) 검액의 조제 원료의약품을 정밀하게 달아 디메틸아세트아미드에 녹인 다음 정용하여 검액으로 한다. 3) 분석 조건 - 컬럼	별규
	에탄올	0.5% 이하		
	아세톤	0.5% 이하		
	2-프로판올	0.5% 이하		
	디클로로메탄	0.05% 이하		
	헥산	0.02% 이하		
	아세트산에틸	0.5% 이하		

평가항목		기준	시험 및 분석방법	설정근거
	테트라 히드로푸란	0.07% 이하	- 검출기 온도 - 주입구 온도 - 유속 - 컬럼온도 - 주입량 - 운반 기체	
미생물 한도	총호기성 미생물 수	1,000 cfu/g 이하	대한민국약전의 일반시험법 중 미생물한도 시험에 따라 시험한다.	별규
	총진균수	100 cfu/g 이하		
	대장균	불검출		
	녹농균	불검출		
	황색포도 구균	불검출		
	살모넬라	불검출		

4.1.2.2 원료의약품의 기준 및 시험방법에 따른 시험결과

원료의약품의 기준 및 시험방법에 따라 원료의약품에 대한 평가를 진행하였다. 원료의약품에 대한 시험결과는 다음의 표와 같으며, 이는 원료의약품의 기준을 모두 만족함을 확인하였다.

표 4-10: 원료의약품의 기준 및 시험결과

평가항목		기준	시험 결과
성상		백색 또는 미황색의 분말	적합
확인시험	자외부흡수스펙트럼	265~269 nm에서 최대흡수파장을 나타내야 함	267 nm
	근적외선 분광 분석법	표준품과 동일한 스펙트럼을 나타내야 함	표준액과 동일
함량		98.0~102.0%	99.2%
수분함량		2.0% 이하	0.9%
융점		195~202℃	202℃
pH		2.5~4.5	3.6
비선광도		-93.0~-85.0°	-90.2°
강열잔분		0.3% 이하	0.06%
중금속		20 ppm 이하	적합
팔라듐		10 ppm 이하	2 ppm
비소		2 ppm 이하	적합
유연물질	개별 유연물질	0.1% 이하	최대 0.09%
	유연물질 1	0.1% 이하	0.01% 이하
	유연물질 2	0.1% 이하	0.01% 이하
	유연물질 3	0.1% 이하	0.01% 이하
	총 유연물질	1.0% 이하	0.22%
잔류용매	메탄올	0.3% 이하	0.01% 이하
	에탄올	0.5% 이하	0.01% 이하
	아세톤	0.5% 이하	0.02% 이하
	2-프로판올	0.5% 이하	0.02% 이하
	디클로로메탄	0.05% 이하	0.001% 이하
	헥산	0.02% 이하	0.001% 이하
	아세트산에틸	0.5% 이하	0.01% 이하
	테트라히드로푸란	0.07% 이하	0.001% 이하

평가항목		기준	시험 결과
미생물	총호기성미생물 수	1,000 cfu/g 이하	1 cfu/g 미만
	총진균수	100 cfu/g 이하	1 cfu/g 미만
	대장균	불검출	불검출
	녹농균	불검출	불검출
	황색포도구균	불검출	불검출
	살모넬라	불검출	불검출

4.1.3 원료의약품에 대한 위험성 평가

위험성 평가(risk assessment, RA)는 기존의 지식과 과학적 근거를 바탕으로 완제의약품의 핵심품질특성에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 요인 및 이의 위험수준을 파악하는 단계이다. 확보된 원료의약품의 특성을 바탕으로 위험성 평가를 수행하여 완제의약품의 핵심품질특성에 미칠 수 있는 영향을 확인하였으며, 이에 대한 자세한 내용은 다음의 표와 같다.

표 4-11: 원료의약품의 특성에 대해 위험성 평가를 수행한 결과

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품의 특성							
	결정형	용해도	수분	입도분포	흐름성	흡습성	안정성	열역학적 특성
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음
붕해	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
결정형	성상	낮음	일반적으로 원료의약품의 결정형에 따라 물리화학적 특성이 달라질 수 있으며, 이는 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 원료의약품은 결정다형이 존재하지만 열역학적으로 안정성이 확보된 결정형의 원료의약품을 사용하므로 공정에 의해 영향을 받을 가능성이 낮기 때문에 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	낮음	원료의약품의 결정형 차이로 인한 열역학적 안정성이 달라지면 공정에 의해 약물이 분해될 수 있으며 이로 인해 함량 변동이 발생할 수 있다. 또한 결정형에 따라 흐름성이 달라진다면 약물의 함량이 변동될 수 있다. 하지만 원료의약품은 열역학적 안정성이 확보되어 있으며 일정한 품질로 관리된다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	낮음	결정형에 따른 약물입자의 형태 차이로 인해 흐름성에 영향을 주어 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 연구에 사용하고자 하는 원료의약품은 입도관리를 통해 일정하게 관리된다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
	붕해	낮음	일반적으로 원료의약품의 결정형에 따라 용해도 및 용해속도와 같은 물리화학적 특성이 달라질 수 있으며, 이는 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 원료의약품은 결정다형이 존재하지만 열역학적으로 안정성이 확보된 결정형의 원료의약품을 사용하기 때문에 완제의약품의 핵심품질특성인 용출 및 붕해에 미치는 영향은 경미하다.
	용출	낮음	
	유연물질	낮음	일반적으로 원료의약품의 결정형에 따라 안정성과 같은 물리화학적 특성이 달라질 수 있기 때문에 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 원료의약품은 결정다형이 존재하지만 열역학적으로 안정성이 확보된 결정형의 원료의약품을 사용하기 때문에 완제의약품의 핵심품질특성인 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
용해도	성상	낮음	원료의약품의 용해도는 경구투여용 제형의 약물 흡수에 영향을 미치지만 성상, 함량, 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지 않기 때문에 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	
	제제균일성	낮음	
	붕해	낮음	원료의약품의 용해도에 따라 약물의 용해속도가 달라지기 때문에 완제의약품의 용출 및 붕해에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품은 BCS Class I에 속하는 약물로써 물에 대한 용해도가 충분하므로 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 핵심품질특성인 용출 및 붕해에 미치는 위험은 제한적이다.
	용출	낮음	
	유연물질	낮음	원료의약품의 용해도는 경구투여용 제형의 약물 흡수에 영향을 미치지만 유연물질에 직접적인 영향을 미치지 않기 때문에 위험성을 낮음으로 설정하였다.
수분	성상	낮음	원료의약품의 수분함량은 2.0% 이내로 관리하고 있으며, 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 제한적이다. 이에 따라 원료의약품의 수분이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품의 수분함량이 높으면 원료의약품의 중량 당 함량이 상대적으로 떨어져 완제의약품의 함량에 영향을 줄 수 있다. 하지만 원료의약품의 수분은 2.0% 이내로 관리하고 있기 때문에 원료의약품의 수분이 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	낮음	원료의약품의 수분함량이 높으면 원료의약품의 흐름성과 같은 물리적 특성에 영향을 줄 수 있어 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품의 수분함량은 2.0% 이내로 관리하고 있기 때문에 원료의약품의 수분이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
	붕해	낮음	원료의약품의 수분함량은 2.0% 이내로 관리하고 있으며, 이는 용해속도 및 용출에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 수분이 완제의약품의 용출 및 붕해에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	낮음	
	유연물질	낮음	원료의약품은 수분함량의 정도에 따라 가수분해되어 유연물질이 발생할 수 있으며 이는 완제의약품의 유연물질에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 열역학적으로 안정성이 확보된 결정형의 원료의약품을 사용하기 때문에 수분이 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
입도분포	성상	낮음	원료의약품의 입도분포에 따라 혼합균일성이 달라질 수 있지만 원료의약품의 입도는 적합한 기준으로 일정하게 관리되고 있으므로 원료의약품의 입도분포가 완제의약품의 성상, 함량 및 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	낮음	
	제제균일성	낮음	
	붕해	낮음	원료의약품의 입도분포에 따라 용해속도가 달라져 용출 및 붕해에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품은 BCS Class I에 속하는 약물이며, 원료의약품의 입도는 일정하게 관리되고 있으므로 원료의약품의 입도분포가 완제의약품의 용출 및 붕해에 미치는 영향은 경미하다.
	용출	낮음	
	유연물질	낮음	원료의약품의 입도분포는 안정성과 관련된 완제의약품의 유연물질에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 입도분포가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
흐름성	성상	낮음	원료의약품의 흐름성은 물리적인 특성이며 완제의약품의 성상에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	중간	원료의약품의 흐름성이 좋지 않으면 혼합불균일이 발생할 수 있으며 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 원료의약품은 흐름성이 좋지 않으며 뭉쳐지는 특성을 갖고 있기 때문에 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 미치는 영향을 중간으로 설정하였다.
	제제균일성	중간	
	붕해	낮음	원료의약품의 흐름성은 물리적인 특성이며 이는 용해도, 용해속도에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 용출 및 붕해에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	낮음	
	유연물질	낮음	원료의약품의 흐름성은 물리적인 특성이며 안정성과 관련된 유연물질의 발생에는 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
흡습성	성상	낮음	원료의약품의 흡습성은 완제의약품의 중량뿐만 아니라 함량 및 안정성에도 영향을 주어 유연물질의 발생을 일으킬 수 있으며, 이는 타정 장애에 따른 물리적 성상의 변화를 야기할 수 있다. 또한 혼합물의 흐름성에 영향을 주어 혼합불균일이 발생할 수 있다. 하지만 원료의약품은 비흡습성을 나타내기 때문에 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다.
	함량	낮음	
	제제균일성	낮음	
	붕해	낮음	
	용출	낮음	
	유연물질	낮음	
안정성	성상	낮음	원료의약품과 완제의약품의 안정성은 밀접한 관련이 있기 때문에 완제의약품의 성상 변화, 함량 저하, 유연물질의 발생 등을 야기할 수 있다. 하지만 원료의약품은 안정성이 확보되어 있으므로 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	낮음	
	제제균일성	낮음	
	붕해	낮음	
	용출	낮음	
	유연물질	낮음	
열역학적 특성	성상	낮음	원료의약품의 열역학적 특성을 통해서 결정형을 확인할 수 있으며, 이에 따라 원료의약품의 물리화학적 특성이 다를 수 있기 때문에 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 줄 수 있다. 또한 융점이 낮으면 타정 장애가 발생하여 완제의약품의 품질특성에 영향을 줄 수 있다. 하지만 열역학적으로 안정성이 확보된 결정형의 원료의약품을 사용하기 때문에 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	낮음	
	제제균일성	낮음	
	붕해	낮음	
	용출	낮음	
	유연물질	낮음	

4.2 첨가제 배합적합성 및 선정

첨가제는 제제 조성 중 주성분 이외의 물질로 완제의약품의 유용성을 높이기 위해 사용한다. 이는 원료의약품과 상호작용하지 않고 안정성이 확보되어 있으며 치료효과에는 영향을 주지 않아야 한다. 첨가제를 선정할 때에는 첨가제의 사용목적 뿐만 아니라 원료의약품과의 배합적합성을 고려해야 한다.

4.2.1 첨가제에 대한 배합적합성 평가

K 정제-A를 개발하기 위해 첨가제를 기능에 따라 부형제, 붕해제, 유동화제, 결합제, 활택제, 코팅제로 분류한 다음 원료의약품과의 배합적합성 평가를 실시하였다. 첨가제에 대한 배합적합성 평가를 수행하기 위해 사용 가능한 첨가제들을 원료의약품과 1:1 비율로 물리적으로 혼합하였다. 이때 부형제는 전체 제제 조성 중 많은 비율로 사용되므로 이를 고려하여 원료의약품 대 부형제의 비율을 1:10으로 조절하였으며, 활택제는 원료의약품 대 활택제의 비율을 10:1로 조절하여 혼합하였다. 이후 가속조건(40℃, 75% RH) 및 가혹조건(60℃)에서 일정기간 동안 보관한 후 설정한 시점에 도달하였을 때 완제의약품의 기준 및 시험방법에 따라 유연물질 시험을 실시하였으며, 초기 유연물질 결과값과 비교하여 유의적인 변화가 발생하는지를 확인하였다.

표 4-12: 배합적합성 연구를 위한 첨가제의 분류

구분					
부형제	**붕해제**	**유동화제**	**결합제**	**활택제**	**코팅제**
부형제 A 부형제 B 부형제 C 부형제 D	붕해제 A 붕해제 B	유동화제 A	결합제 A 결합제 B	활택제 A 활택제 B	코팅제 A 코팅제 B

배합적합성 연구 결과를 통해 모든 첨가제(부형제, 붕해제, 유동화제, 결합제, 활택제, 코팅제)가 유연물질 기준을 만족하였음을 확인하였으며, 이를 바탕으로 원료의약품이 평가된 모든 첨가제에 대해 배합적합성을 확보하고 있다고 판단하였다.

표 4-13: 배합적합성 연구의 결과

분류			초기	가속조건	가혹조건	
				1개월	1주	2주
부형제	부형제 A	총 유연물질(%)	0.05	0.22	ND	ND
		개별 유연물질(%)	0.05	0.22	ND	ND
	부형제 B	총 유연물질(%)	0.10	0.25	ND	ND
		개별 유연물질(%)	0.05	0.15	ND	ND
	부형제 C	총 유연물질(%)	0.05	ND	ND	ND
		개별 유연물질(%)	0.05	ND	ND	ND
	부형제 D	총 유연물질(%)	0.12	0.30	ND	ND
		개별 유연물질(%)	0.07	0.25	ND	ND
붕해제	붕해제 A	총 유연물질(%)	0.05	ND	ND	ND
		개별 유연물질(%)	0.05	ND	ND	ND
	붕해제 B	총 유연물질(%)	ND	ND	ND	ND
		개별 유연물질(%)	ND	ND	ND	ND
유동화제	유동화제 A	총 유연물질(%)	0.05	0.06	ND	ND
		개별 유연물질(%)	0.05	0.06	ND	ND
결합제	결합제 A	총 유연물질(%)	0.05	ND	ND	ND
		개별 유연물질(%)	0.05	ND	ND	ND
	결합제 B	총 유연물질(%)	ND	ND	ND	ND
		개별 유연물질(%)	ND	ND	ND	ND
활택제	활택제 A	총 유연물질(%)	ND	ND	ND	0.04
		개별 유연물질(%)	ND	ND	ND	0.02
	활택제 B	총 유연물질(%)	0.03	ND	0.32	0,44
		개별 유연물질(%)	0.05	ND	0.62	0.79
코팅제	코팅제 A	총 유연물질(%)	ND	0.05	ND	0.06
		개별 유연물질(%)	ND	0.05	ND	0.06
	코팅제 B	총 유연물질(%)	0.08	0.06	0.62	0.37
		개별 유연물질(%)	0.08	0.06	0.62	0.37

ND: not detected

4.2.2 첨가제의 선정

K 정제-A의 제제 조성에서 첨가제는 첨가제 배합적합성 평가의 결과를 고려하여 기존 지식과 경험을 바탕으로 선정하였다. 부형제로는 정제 및 습식과립화에 일반적으로 이용되는 부형제 A와 부형제 B, 붕해제로는 붕해제 A, 유동화제로는 유동화제 A, 결합제로는 결합제 A, 활택제로는 활택제 A, 코팅제로는 코팅제 A를 선정하였다. 자세한 선정사유는 다음의 표에 나타내었다.

표 4-14: 첨가제의 선정 및 선정사유

분류		선정여부	선정사유
부형제	부형제 A	선정	정제 및 습식과립화에 사용되는 일반적인 부형제이다. 첨가제 배합적합성 평가를 통해 유연물질의 양이 기준을 만족하였으며, 이는 주성분과의 배합적합성이 확보되었음을 의미한다. 따라서 부형제 A를 부형제로 선정하였다.
	부형제 B	선정	정제 및 습식과립화에 사용되는 일반적인 부형제이다. 첨가제 배합적합성 평가를 통해 유연물질의 양이 기준을 만족하였으며, 이는 주성분과의 배합적합성이 확보되었음을 의미한다. 따라서 부형제 B를 부형제로 선정하였다.
	부형제 C	미선정	정제에 사용되는 일반적인 부형제이다. 첨가제 배합적합성 평가를 통해 유연물질의 양이 기준을 만족하였으며, 이는 주성분과의 배합적합성이 확보되었음을 의미한다. 하지만 부형제 C를 이용한 습식과립법에서는 물리적 구조가 변하여 압축성이 떨어지기 때문에 부형제로 선정하지 않았다.
	부형제 D	미선정	정제에 사용되는 일반적인 부형제이다. 첨가제 배합적합성 평가를 통해 유연물질의 양이 기준을 만족하였으며, 이는 주성분과의 배합적합성이 확보되었음을 의미한다. 하지만 부형제 D를 이용한 습식과립법에서는 물리적 구조가 변하여 압축성이 떨어지기 때문에 부형제로 선정하지 않았다.
붕해제	붕해제 A	선정	일반적으로 붕해제로 널리 사용되고 있는 첨가제들이며, 첨가제 배합적합성 평가를 바탕으로 유연물질의 양이 기준을 만족함을 통해 주성분과의 배합적합성을 확보하였음을 확인하였다. 특히 붕해제 A는 붕해제 B에 비해 붕해능과 압축성이 좋으므로 이를 붕해제로 선정하였다.
	붕해제 B	미선정	
유동화제	유동화제 A	선정	정제에서 일반적으로 널리 사용되고 있는 첨가제이며, 첨가제 배합적합성 평가를 바탕으로 유연물질의 양이 기준을 만족함을 통해 주성분과의 배합적합성을 확보하였음을 확인하였다. 따라서 유동화제 A를 유동화제로 선정하였다.
결합제	결합제 A	선정	일반적으로 결합제로 널리 사용되고 있는 첨가제들이며, 첨가제 배합적합성 평가를 바탕으로 유연물질의 양이 기준을 만족함을 통해 주성분과의 배합적합성을 확보하였음을 확인하였다. 또한 결합제 A가 결합제 B보다 습식과립법에서 사용하기에 더 적합하므로 이를 결합제로 선정하였다.
	결합제 B	미선정	

분류		선정여부	선정사유
활택제	활택제 A	선정	정제에서 일반적으로 널리 사용되고 있는 활택제이며, 첨가제 배합적합성 평가를 통해 활택제 A만 유연물질의 양이 기준을 만족하였다. 이는 활택제 A가 주성분과의 배합적합성이 확보되었음을 의미한다. 또한 활택제 A는 동일한 양을 사용하였을 때 활택력이 활택제 B보다 우수하므로 이를 활택제로 선정하였다.
	활택제 B	미선정	
코팅제	코팅제 A	선정	일반적으로 사용되는 코팅제이다. 첨가제 배합적합성 평가를 통해 유연물질의 양이 기준을 만족하였으며, 이는 주성분과의 배합적합성이 확보되었음을 의미한다. 하지만 이 중에서 코팅제 A는 가혹조건에서 상대적으로 안정하였기 때문에 코팅제로 선정하였다.
	코팅제 B	미선정	

4.2.3 첨가제 선정을 통한 제제 조성

첨가제에 대한 배합적합성 연구 및 선정 과정을 통해 최종적으로 확보된 제제 조성은 다음과 같다.

표 4-15: K 정제-A 의 제제 조성

K 정제-A	
분류	**성분명**
주성분	주성분
부형제	부형제 A
	부형제 B
붕해제	붕해제 A
유동화제	유동화제 A
결합제	결합제 A
활택제	활택제 A
코팅제	코팅제 A

사전에 설계한 목표품질제품프로필을 달성하고 완제의약품의 핵심품질특성을 만족하기 위해서는 원료의약품뿐만 아니라 첨가제도 일정한 수준으로 관리할 필요가 있으므로 최종 선정된 첨가제의 특성을 확인하였다.

표 4-16: 최종 선정된 첨가제의 특성

분류	성분	첨가제의 특성	
부형제	부형제 A	함량	99.9%
		건조감량	0.09%
		중금속	5 mg/kg 미만
		비선광도	+140.4°
		총 유연물질	0.9%
		입도분포	100호체 잔류율: 28% 200호체 잔류율: 87%
	부형제 B	건조감량	8.48%
		중금속	20 ppm 이하
		pH	6.0

분류	성분	첨가제의 특성	
		강열잔분	0.2%
		입도분포	100호체 통과율: 94.7% 270호체 통과율: 38.0%
붕해제	붕해제 A	건조감량	0.9%
		중금속	10 ppm 이하
		pH	6.5
		강열잔분	0.17%
		입도분포	d(0.5): 56.8 μm d(0.9): 163.9 μm
유동화제	유동화제 A	함량	100.0%
		건조감량	0.8%
		pH	3.5
		강열잔분	1.8%
결합제	결합제 A	건조감량	2.0%
		pH	6.8
		강열잔분	0.1%
		입도분포	30호체 통과율: 96.9% 20호체 이상 잔류율: 0.1% 30호체 이상 잔류율: 3.1%
활택제	활택제 A	건조감량	2.6%
		중금속	10 ppm
		겉보기밀도	180 g/L
		입도분포	200호체 잔류율: 0.1%
코팅제	코팅제 A	성상	빨간색 분말
		회분 함량	27.76%
		분산성	적합

4.3 제제화 전략 및 제조 공정 설계

K 정제-A의 주성분은 전체 제제 조성에서 적은 비율을 차지하고 좋지 않은 흐름성과 높은 응집성을 가지고 있기 때문에 습식과립화를 적용한 공정을 통해서 이와 같은 물리적 특성을 개선하고자 한다.

표 4-17: 원료의약품의 위험성을 저감하기 위한 제제화 전략

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품에 대한 위험성 평가			
	위험수준	원료의약품의 특성	문제점	제제화 전략
함량	중간	흐름성	원료의약품의 좋지 않은 흐름성과 높은 응집성	고전단혼합기를 이용한 습식과립법으로 과립을 제조하여 원료의약품의 물성을 개선한다.
제제균일성	중간			

K 정제-A는 주성분의 양이 5 mg으로 전체 제제 조성에서 5% 이하의 비율을 차지하기 때문에 균일성이 확보된 완제의약품을 제조하기 위해서 배산 혼합을 수행하는 전혼합 공정이 필요하다. 또한 원료의약품의 좋지 않은 물리적 특성을 개선하기 위해 과립화 공정을 수행하고자 한다. 이후 과립과 활택제를 혼합하는 후혼합 공정을 실시하고 타정 공정을 통해 나정을 제조한 후 코팅 공정을 거쳐 최종 완제의약품을 제조하고자 한다. K 정제-A의 개발을 위한 공정흐름도는 다음의 그림과 같다.

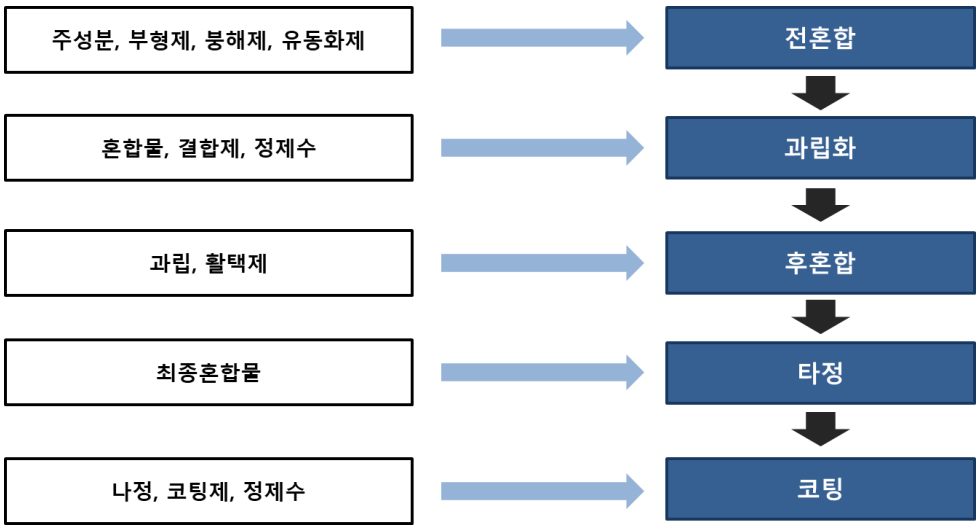


그림 4-4: K 정제-A 의 제제 개발을 위한 공정 흐름도

제제 조성 및 제조 공정 연구를 수행하기 전에 제제 조성 및 각 단위공정에 대한 물질특성(material attributes, MA)과 공정변수(process parameters, PP)를 도출하였으며, 이와 관련된 반제품의 품질특성을 확인하였다.

표 4-18: 구성성분과 각 공정에 대한 물질특성, 공정변수, 반제품의 품질특성

구분		물질특성	공정변수	반제품의 품질특성
원료의약품		결정형, 용해도, 수분, 입도분포, 흐름성, 흡습성, 안정성, 열역학적 특성	-	-
첨가제		건조감량, 입도분포	-	-
단위공정	전혼합	원료의약품 및 첨가제의 특성	혼합속도, 혼합시간, 장입률, 혼합기 체의 구멍 크기	혼합물의 함량, 혼합물의 함량균일성
	과립화	혼합물의 특성	Impeller 회전속도, Chopper 회전속도, 장입률, 결합액의 양, 결합액의 주입속도, 연합시간, 건조온도, 건조시간, 건조공기의 유량, 정립기 회전속도, 정립기 체의 구멍 크기	과립의 함량, 과립의 함량균일성, 과립의 겉보기밀도, 과립의 탭밀도, 과립의 흐름성, 과립의 입도분포, 과립의 건조감량
	후혼합	과립의 특성	혼합속도, 혼합시간, 장입률	최종혼합물의 함량 최종혼합물의 함량균일성
	타정	최종혼합물의 특성	타정속도, Feeder 속도, 타정압, 예압	나정의 성상, 나정의 함량, 나정의 함량균일성, 나정의 경도, 나정의 마손도, 나정의 붕해, 나정의 용출
	코팅	나정의 특성	코팅팬의 속도, Cabinet pressure, 노즐당 유량, Atomizing air pressure, Pattern air pressure, 코팅온도, 건조공기의 온도, 건조공기의 유량	성상, 함량, 제제균일성, 붕해, 용출, 유연물질

4.4 실험실 규모에서의 연구

K 정제-A를 개발하기 위해 원료의약품에 대한 특성 평가 및 위험성 평가를 수행하였으며, 첨가제에 대한 배합적합성 연구를 실시하여 첨가제를 선정하였다. 이를 바탕으로 위험수준을 저감하기 위한 제제화 전략 및 제조 공정을 설계하였다. 이후 제제 조성 및 단위공정에 대한 위험성 평가를 실시하고 위험수준이 높은 인자에 대하여 스크리닝 연구를 수행한 다음 제제 조성 및 제조 공정에 대한 최적화 연구를 각각 수행하였다. 실험실 규모에서 수행한 연구에 대한 개요는 다음과 같다.

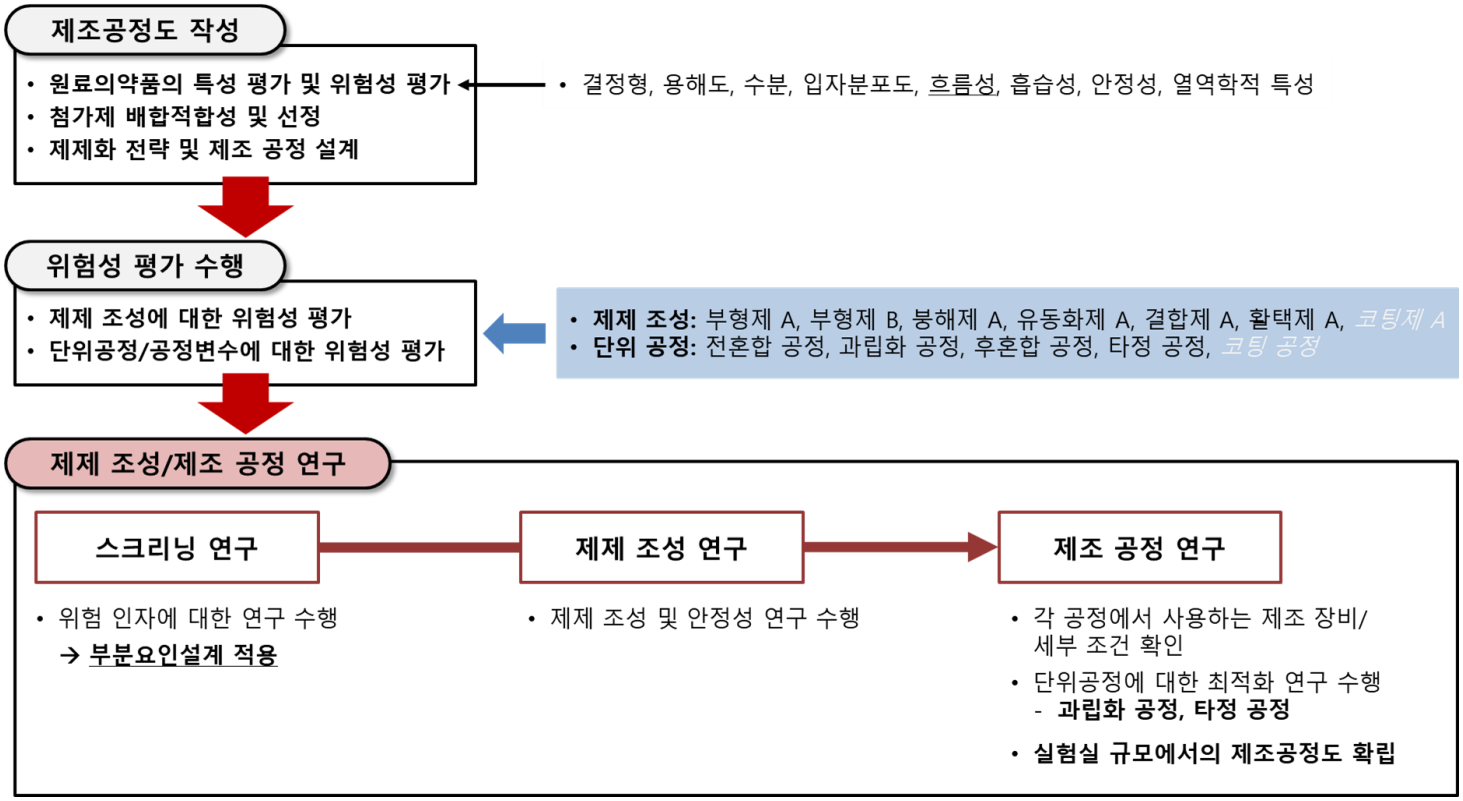


그림 4-5: 실험실 규모에서의 연구에 대한 개요

4.4.1 실험실 규모에서의 초기 위험성 평가

실험실 규모에서 제제 조성 및 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 파악하고자 위험성 평가를 실시하였다. 실험실 규모에서는 전혼합 공정, 과립화 공정-정립 단계, 후혼합 공정은 수동으로 단위공정을 진행하고자 하며, 단발타정기를 이용하여 타정 공정을 수행하고자 하였다. 이를 고려하여 실험실 규모에서의 각 단위공정에 대한 공정변수의 명칭을 조정한 다음 위험성 평가를 수행하였으며, 수동으로 수행되는 단위공정의 공정변수가 미치는 영향은 시생산 규모로 생산 규모 확대를 위한 기술이전 과정에서 재설정할 예정이므로 위험수준을 낮음으로 설정하였다.

표 4-19: 실험실 규모에서 실시한 초기 위험성 평가

제제 조성 및 공정변수		완제의약품의 핵심품질특성					
		성상	함량	제제균일성	붕해	용출	유연물질
제제 조성	부형제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	부형제 B	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	붕해제 A	낮음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
	유동화제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	결합제 A	중간	낮음	낮음	높음	높음	낮음
	활택제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	코팅제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
전혼합	혼합속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	혼합시간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	체의 구멍 크기*	낮음	높음	높음	낮음	낮음	낮음
과립화	Impeller 회전속도	낮음	중간	높음	높음	높음	낮음
	Chopper 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	결합액의 양	낮음	중간	높음	높음	높음	낮음
	결합액의 주입속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	연합시간	낮음	중간	중간	중간	중간	낮음
	건조온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조시간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 유량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립속도*	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	체의 구멍 크기*	낮음	낮음	높음	높음	높음	낮음

제제 조성 및 공정변수		완제의약품의 핵심품질특성					
		성상	함량	제제균일성	붕해	용출	유연물질
후혼합	혼합속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	혼합시간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
타정	타정속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Feeder 속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	타정압	중간	낮음	낮음	높음	높음	낮음
	예압	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
코팅	코팅팬의 속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Cabinet pressure	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	노즐당 유량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Atomizing air pressure	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Pattern air pressure	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	코팅온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 유량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

*실험실 규모에서 장비를 사용하지 않고 수동으로 진행하였으므로 이를 고려하여 변수의 명칭을 조정하였음(전혼합 공정: 혼합기 체의 구멍 크기→체의 구멍 크기, 과립화 공정: 정립기 회전속도→정립속도, 정립기 체의 구멍 크기→체의 구멍 크기).

실험실 규모에서의 초기 위험성 평가를 바탕으로 핵심공정변수, 반제품의 핵심품질특성, 완제의약품의 핵심품질특성 사이의 상관관계를 파악하고 어골도(fishbone diagram)를 작성하였다.

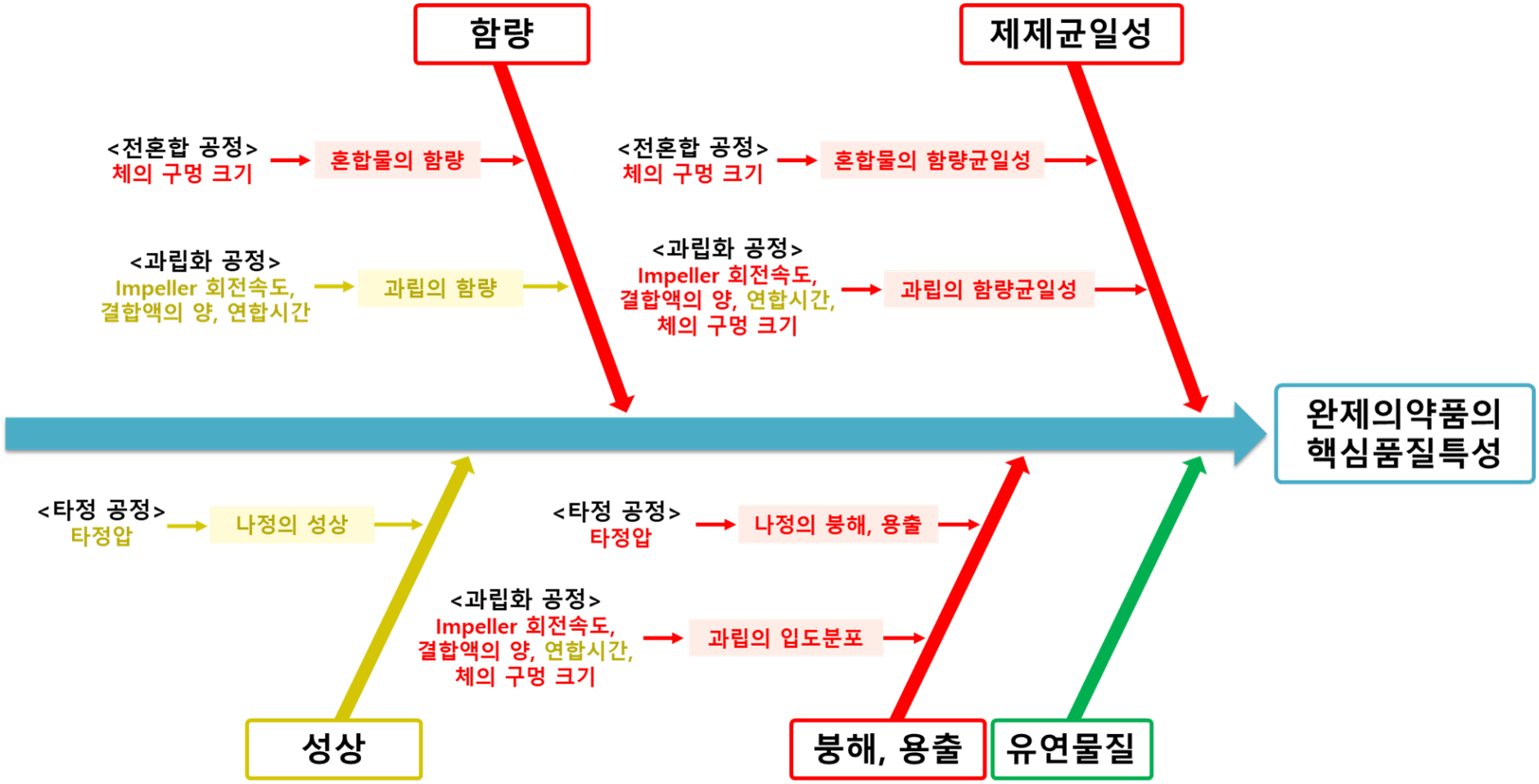


그림 4-6: 실험실 규모의 K 정제-A 에 대한 어골도(빨간색: 위험수준 '높음', 노란색: 위험수준 '중간', 초록색: 위험수준 '낮음')

4.4.2 실험실 규모에서의 스크리닝 연구

초기 위험성 평가 결과를 바탕으로 위험수준이 높다고 판단되는 인자는 붕해제 A, 결합제 A, 체의 구멍 크기(전혼합 공정), 결합액의 양, Impeller 회전속도, 체의 구멍 크기(과립화 공정), 타정압이다. 스크리닝 연구는 이러한 제제 조성 및 공정변수들이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 확인하고 이후 단계에서 공정변수의 범위를 설정하기 위해서 수행하였다. 스크리닝 연구에서는 2 수준 부분요인설계(fractional factorial design)를 적용하여 총 19번의 실험점을 생성하였으며, 이에 따라 공정을 수행하고 제조된 과립 및 나정의 품질특성을 측정하였다. 측정된 품질특성 결과를 이용하여 통계분석을 실시하고 입력변수들의 변동이 미치는 영향을 파악하였다. 스크리닝 연구에 대한 개요는 다음과 같다.

표 4-20: 스크리닝 연구를 위한 실험설계 및 개요

실험설계	**2 수준 부분요인설계(총 19회, 2^{7-3}+중심점 3회)**				
입력변수	**항목**		**-1(Low)**	**0**	**+1(High)**
	제제 조성	붕해제 A (mg) (A)	4	7	10
		결합제 A(mg) (B)	2.1	4.2	6.3
	전혼합 공정	체의 구멍 크기(mm) (C)	0.5	1.0	1.5
	과립화 공정	Impeller 회전속도(rpm) (D)	100	200	300
		결합액의 양(mg) (E)	36	48	60
		체의 구멍 크기(mm) (F)	0.6	1.2	1.7
	타정 공정	타정압(kN) (G)	4	8	12

고정변수	**항목**		**고정값**
	제제조성	부형제 A	XX mg
		부형제 B	XX mg
		유동화제 A	XX mg
		활택제 A	XX mg
	전혼합 공정	혼합속도, 혼합시간, 장입률	수동으로 진행하여 해당사항 없음
	과립화 공정	Chopper 회전속도	1500 rpm
		장입률	50%
		결합액의 주입속도	1분 이내로 투입
		연합시간	5분
		건조온도	70℃
		건조시간	건조감량으로 관리(2.0% 이하)
		건조공기의 유량*	-

		정립속도	수동으로 진행하여 해당사항 없음
	후혼합 공정	혼합속도, 혼합시간, 장입률	수동으로 진행하여 해당사항 없음
	타정 공정	타정속도, Feeder 속도, 예압	단발타정기를 사용하여 해당사항 없음

	반제품의 품질특성	허용기준	측정값의 범위	분석 결과
출력변수	과립의 함량	95.0~105.0%	98.1~99.8%	*not significant*
	과립의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하	1.1~2.2%	*not significant*
	과립의 건조감량	2.0% 이하	0.9~1.5%	*not significant*
	나정의 성상	흰색, 원형	적합	–
	나정의 경도	6 kp 이상	6.3~16.5 kp	D, E, F, G
	나정의 마손도	0.3% 이하	0.06~0.22%	D E, F, G
	나정의 붕해	10분 이내	1~6분	A, D, E, F, G
	나정의 용출	30분에 85% 이상	90~100%	A, D, E, F, G
	나정의 유연물질	총 유연물질: 2.0% 이하	0.07~0.11%	*not significant*

- 스크리닝 연구의 실험설계를 바탕으로 제조된 과립은 핵심품질특성의 기준을 모두 만족하였다.
  - 통계분석을 통해 입력변수들이 과립의 품질특성에 유의한 영향을 미치지 않음을 확인하였다.
- 제조된 나정의 경도, 마손도, 붕해, 용출은 모형의 p값이 유의하였기 때문에 입력변수의 변동에 따라 유의한 영향을 받는다고 판단하였다.
  - 평가된 품질특성이 기준을 모두 만족하였기 때문에 최종적으로 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 경미할 것으로 판단하였다.
  - 스크리닝 연구를 통해 제조 공정과 관련된 입력변수가 제제 조성과 관련된 입력변수(결합액의 양 제외)보다 반제품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 더 크다는 것을 확인하였다.
  - 결합액의 양은 제조 공정 규모에 따라 변동될 수 있는 변수이기 때문에 이후 제조 공정 연구에서 추가적으로 영향을 평가하고자 하였다.

→ 스크리닝 연구에서 수행된 제제 조성의 범위 내에서는 제제 조성이 변동되더라도 품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였으며, 이를 바탕으로 위험수준이 낮다고 판단하였다.

→ 이후의 연구에서 입력변수의 범위는 스크리닝 연구에서 수행된 결과를 고려하여 설정하였다.

*원료의약품의 특성 평가 및 배합적합성 평가를 바탕으로 원료의약품이 수분에 의한 위험성이 없으며, 통상적으로 관리하는 일정한 건조 감량 이하로 건조 조건을 설정하였다. 이때 건조공기의 유량은 유동층건조기를 이용하여 과립을 건조할 때 과립을 적절하게 부유시킬 수 있는 정도로 설정하였다.

4.4.3 실험실 규모에서의 제제 조성 연구

스크리닝 연구를 통해 제제 조성이 변동되더라도 반제품의 핵심품질특성이 모든 기준을 만족하였기 때문에 최종적으로 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 경미할 것으로 판단하였다. 따라서 제제 조성 연구에서는 앞서 설정된 조건들을 바탕으로 제조된 완제의약품을 평가한 다음 제제 조성을 확립하고자 하였다.

표 4-21: K 정제-A 의 제제 조성

원료성분	세부요소	상세조건		비고
주성분	주성분	6.869	mg	주성분으로써 5 mg에 해당하는 양
부형제	부형제 A	XX	mg	-
	부형제 B	XX	mg	-
붕해제	붕해제 A	7.0	mg	4~10 mg
유동화제	유동화제 A	XX	mg	-
결합제	결합제 A	2.1	mg	2.1~6.3 mg
활택제	활택제 A	XX	mg	-
코팅제	코팅제 A	XX	mg	-

확립된 제제 조성을 바탕으로 완제의약품을 제조하여 안정성 시험을 추가적으로 수행하였다. 시간이 경과하더라도 품질특성들이 모든 기준을 만족하였으며, 보관조건에 따른 유의미한 변화가 없었으므로 제제 조성에 대한 안정성이 확보되었다고 판단하였다.

표 4-22: 제제 조성에 대한 안정성 시험의 결과

구분	조건		
	초기	가속조건: 3개월	가혹조건: 2주
성상	적합	적합	적합
함량(%)	100.1	98.5	100.3
붕해(분)	5.5	4.7	5.3
용출(%)	98.5	97.9	98.6
총 유연물질(%)	0.27	0.63	0.35

4.4.4 제제 조성에 대한 연구 후 위험성 평가

제제 조성에 대한 연구를 토대로 K 정제-A를 개발하기 위한 조성물을 확보하였다. 각각의 제제 조성이 변동되더라도 완제의약품의 핵심품질특성이 목표품질제품프로필을 만족하는 설정값 또는 범위를 도출하였으며, 이는 기준에 적합하였다. 이에 따라 제제 조성에 대한 위험성이 저감된 것을 확인하였으며, 위험성 평가의 결과를 다음의 표에 나타내었다.

표 4-23: 제제 조성에 대한 연구 후 위험성 평가 결과

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성						
	부형제 A	부형제 B	붕해제 A	유동화제 A	결합제 A	활택제 A	코팅제 A
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
붕해	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

4.4.5 실험실 규모에서의 제조 공정 연구

제조 공정 연구를 수행하기 위해 실험실 규모에서 사용하는 장비 및 이의 특성, 스크리닝 연구 및 제제 조성 연구의 결과를 고려하여 제조공정도를 작성하였다.

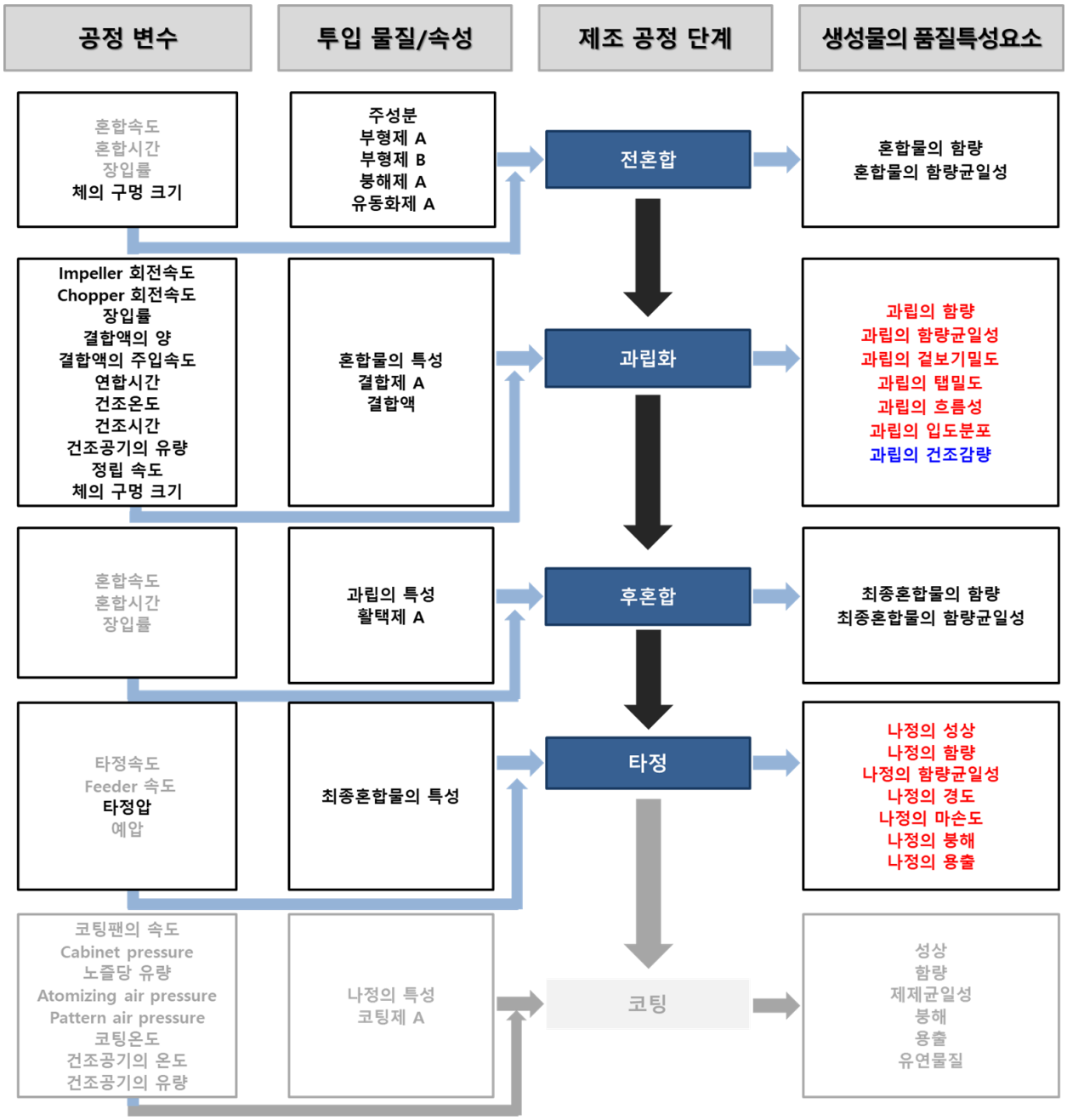


그림 4-7: 실험실 규모에서 K 정제-A 의 제조공정도

4.4.5.1 전혼합 공정

실험실 규모에서 전혼합 공정은 장비를 사용하지 않고 수동으로 진행하였기 때문에 장비와 관련된 공정변수인 혼합속도, 혼합시간, 장입률이 품질특성에 미치는 영향을 평가하는 것이 제한적이였다. 또한 스크리닝 연구를 통해 전혼합 공정 중 체의 구멍 크기가 변동되더라도 품질특성에 미치는 영향이 미비하며, 과립의 함량 및 과립의 함량균일성이 기준을 충분히 만족함을 확인하였다. 이를 고려하여 실험실 규모에서는 전혼합 공정에 대한 평가를 진행하지 않고자 하며, 일부 변수들은 이후의 시생산 및 실생산 규모에서 확인하고자 하였다.

4.4.5.2 과립화 공정

과립화 공정에 대한 위험성 평가 결과를 바탕으로 Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간, 체의 구멍 크기가 과립 및 나정의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있다고 판단하였다. 이들 중에서 체의 구멍 크기는 과립의 입도분포와 연관성이 높고 다음 공정인 타정 공정에 영향을 미칠 수도 있기 때문에 과립화 공정에 해당하는 변수이지만 타정 공정에서 타정압과 함께 고려하여 최적화 연구를 수행하고자 하였다. 이와 같은 이유로 과립화 공정에서 체의 구멍 크기는 1.0 mm로 고정하였으며, 나머지 인자들에 대한 최적화 연구를 수행하기 위해 Box-behnken 법을 적용하여 총 17번의 실험점을 생성하였다. 또한 과립화 공정에서 제조된 과립의 특성이 타정 공정에 미치는 영향을 추가적으로 확인하기 위해서 타정 공정을 수행하였으며, 이때 타정압은 스크리닝 연구의 범위를 참고하여 설정하였다. 실험설계에 따라 공정을 수행하고 제조된 과립 및 나정의 품질특성을 측정하여 통계분석을 실시하였다. 실험실 규모에서 과립화 공정의 최적화 연구에 대한 개요는 다음과 같다.

표 4-24: 실험실 규모에서 과립화 공정의 최적화 연구를 위한 실험설계 및 개요

<table>
<tr><td>실험설계</td><td colspan="6">Box-behnken 법(총 17회, 중심점 5회 포함)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">입력변수</td><td colspan="3">항목</td><td>-1(Low)</td><td>0</td><td>+1(High)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Impeller 회전속도(rpm) (A)</td><td>100</td><td>200</td><td>300</td></tr>
<tr><td colspan="3">결합액의 양(mg/T) (B)</td><td>36</td><td>48</td><td>60</td></tr>
<tr><td colspan="3">연합시간(분) (C)</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td></tr>
<tr><td rowspan="12">고정변수</td><td colspan="2">항목</td><td colspan="4">고정값</td></tr>
<tr><td rowspan="2">전혼합 공정</td><td>혼합속도, 혼합시간, 장입률</td><td colspan="4">수동으로 진행하여 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td>체의 구멍 크기</td><td colspan="4">1.0 mm</td></tr>
<tr><td rowspan="7">과립화 공정</td><td>Chopper 회전속도</td><td colspan="4">800 rpm</td></tr>
<tr><td>장입률</td><td colspan="4">35%</td></tr>
<tr><td>결합액의 주입속도</td><td colspan="4">1분 이내로 주입 완료</td></tr>
<tr><td>건조온도</td><td colspan="4">70℃</td></tr>
<tr><td>건조시간</td><td colspan="4">건조감량으로 관리(2.0% 이하)</td></tr>
<tr><td>건조공기의 유량</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td>체의 구멍 크기</td><td colspan="4">1.0 mm</td></tr>
<tr><td>후혼합 공정</td><td>혼합속도, 혼합시간, 장입률</td><td colspan="4">수동으로 진행하여 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td rowspan="2">타정 공정</td><td>타정속도, Feeder 속도, 예압</td><td colspan="4">단발타정기를 사용하여 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td>타정압</td><td colspan="4">12 kN</td></tr>
<tr><td rowspan="2">출력변수</td><td colspan="2">반제품의 품질특성</td><td colspan="2">허용기준</td><td>측정값의 범위</td><td>분석 결과</td></tr>
<tr><td colspan="2">과립의 함량</td><td colspan="2">95.0~105.0%</td><td>97.5~99.3%</td><td>not significant</td></tr>
</table>

	과립의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하	0.18~0.28%	*not significant*
	과립의 겉보기밀도	정보확인용	0.40~0.54 g/mL	A, B
	과립의 탭밀도	정보확인용	0.51~0.65 g/mL	A, B
	과립의 흐름성	정보확인용	33~39°	A, B
	과립의 입도분포	정보확인용	9.22~13.02 μm	A, B
	나정의 성상	흰색, 원형	적합	*not significant*
	나정의 함량	95.0~105.0%	97.3~98.3%	*not significant*
	나정의 함량균일성	판정값 15% 이하	3.3~4.3%	*not significant*
	나정의 경도	6 kp 이상	11.1~12.3 kp	*not significant*
	나정의 마손도	0.3% 이하	0.07~0.15%	*not significant*
	나정의 붕해	10분 이내	2.28~3.32분	A, B
	나정의 용출(10분)	30분에 85% 이상	91~99%	A, B
	나정의 용출(15분)		94~100%	A, B
	나정의 용출(30분)		96~103%	A, B

- 과립화 공정의 최적화 연구에서 Impeller 회전속도와 결합액의 양이 과립의 물리적 특성(겉보기밀도, 탭도, 흐름성, 입도분포) 및 나정의 용출에 유의한 영향을 미치는 것을 확인하였다.
  - 하지만 설계된 공정변수들의 범위에서 제조된 과립과 나정은 핵심품질특성 기준을 모두 만족하였다.
- 연합시간은 설정된 범위 내에서 과립 및 나정의 품질특성에 미치는 영향이 미미함을 확인하였다.

→ 실험실 규모에서 Impeller 회전속도는 200 rpm(운전범위: 100~300 rpm), 결합액의 양은 48 mg/T(운전범위: 36~60 mg/T), 연합시간은 5분(운전범위: 3~7분)을 최적값으로 설정하였다.

4.4.5.3 후혼합 공정

실험실 규모에서 후혼합 공정은 장비를 사용하지 않고 수동으로 진행하였기 때문에 장비와 관련된 공정변수인 혼합속도, 혼합시간, 장입률이 품질특성에 미치는 영향을 평가하는 것이 제한적이였다. 또한 후혼합 공정은 과립과 활택제를 혼합하는 과정으로 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 제한적일 것으로 판단되며, 과립화 공정의 최적화 연구에서 통상적인 조건으로 후혼합 공정을 수행한 후 타정 공정을 걸쳐 나정을 제조하였을 때 나정의 함량 및 함량균일성이 기준을 충분히 만족함을 확인하였다. 이를 고려하여 실험실 규모에서는 후혼합 공정에 대한 평가를 진행하지 않고자 하며, 일부 변수들은 이후의 시생산 및 실생산 규모에서 확인하고자 하였다.

4.4.5.4 타정 공정

타정 공정에 대한 위험성 평가를 바탕으로 타정압이 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 인자임을 확인하였다. 타정 공정의 최적화 연구에서 반제품인 과립의 물리적 특성(입도분포)이 품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해서 정립 단계의 체의 구멍 크기를 입력변수로 추가하여 연구를 수행하였다. 최적화 연구를 수행하기 위해 3수준 완전요인설계를 적용하여 총 12번의 실험점을 생성하였다. 타정 공정에서는 최적화된 과립화 공정의 조건에서 건조물을 제조한 다음 실험설계에 따라서 정립 단계를 거친 후 이를 활택제와 혼합하고 나정을 제조하였다. 제조된 나정의 품질특성을 측정한 후 통계분석을 실시하여 입력변수들의 변동이 미치는 영향을 파악하였다. 실험실 규모에서 타정 공정의 최적화 연구에 대한 개요는 다음과 같다.

표 4-25: 실험실 규모에서 타정 공정의 최적화 연구를 위한 실험설계 및 개요

<table>
<tr><td>실험설계</td><td colspan="8">3수준 완전요인설계(총 12회)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">입력변수</td><td colspan="3">항목</td><td colspan="5">수준(Levels)</td></tr>
<tr><td>연속형 변수</td><td>타정 공정</td><td>타정압(kN) (A)</td><td>8</td><td colspan="2">12</td><td colspan="2">16</td></tr>
<tr><td>범주형 변수</td><td>과립화 공정</td><td>체의 구멍 크기(mm) (B)</td><td>0.85</td><td>1.0</td><td>1.4</td><td>1.7</td></tr>
<tr><td rowspan="12">고정변수</td><td colspan="3">항목</td><td colspan="5">고정값</td></tr>
<tr><td rowspan="2">전혼합 공정</td><td colspan="2">혼합속도, 혼합시간, 장입률</td><td colspan="5">수동으로 진행하여 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">체의 구멍 크기</td><td colspan="5">1.0 mm</td></tr>
<tr><td rowspan="8">과립화 공정</td><td colspan="2">Impeller 회전속도</td><td colspan="5">200 rpm</td></tr>
<tr><td colspan="2">결합액의 양</td><td colspan="5">48 mg/T</td></tr>
<tr><td colspan="2">연합시간</td><td colspan="5">5분</td></tr>
<tr><td colspan="2">Chopper 회전속도</td><td colspan="5">800 rpm</td></tr>
<tr><td colspan="2">장입률</td><td colspan="5">35%</td></tr>
<tr><td colspan="2">결합액의 주입속도</td><td colspan="5">1분 이내로 주입 완료</td></tr>
<tr><td colspan="2">건조온도</td><td colspan="5">70℃</td></tr>
<tr><td colspan="2">건조시간</td><td colspan="5">건조감량으로 관리(2.0% 이하)</td></tr>
<tr><td colspan="2">건조공기의 유량</td><td colspan="5">-</td></tr>
<tr><td>후혼합 공정</td><td colspan="2">혼합속도, 혼합시간, 장입률</td><td colspan="5">수동으로 진행하여 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td>타정 공정</td><td colspan="2">타정속도, Feeder 속도, 예압</td><td colspan="5">단발타정기를 사용하여 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td rowspan="5">출력변수</td><td colspan="2">반제품의 품질특성</td><td colspan="2">허용기준</td><td colspan="2">측정값의 범위</td><td colspan="2">분석 결과</td></tr>
<tr><td colspan="2">나정의 성상</td><td colspan="2">흰색, 원형</td><td colspan="2">적합</td><td colspan="2">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">나정의 함량</td><td colspan="2">95.0~105.5%</td><td colspan="2">97.9~99.3%</td><td colspan="2">not significant</td></tr>
<tr><td colspan="2">나정의 함량균일성</td><td colspan="2">판정값 15% 이하</td><td colspan="2">3.5~4.6%</td><td colspan="2">not significant</td></tr>
<tr><td colspan="2">나정의 경도</td><td colspan="2">6 kp 이상</td><td colspan="2">11.3~12.9 kp</td><td colspan="2">A, B</td></tr>
</table>

	나정의 마손도	0.3% 이하	0.09~0.18%	*not significant*
	나정의 붕해	10분 이내	2.55~4.23분	A, B
	나정의 용출(10분)	30분에 85% 이상	96~98%	A
	나정의 용출(15분)		97~101%	*not significant*
	나정의 용출(30분)		99~102%	*not significant*

- 나정의 경도, 붕해, 용출(10분)은 p값이 유의하였기 때문에 공정변수의 변동에 따라 영향을 받는다고 판단하였다.
  - 하지만 설계된 공정변수들의 범위에서 나정은 핵심품질특성 기준을 모두 만족하였다.

  → 설정된 범위의 입도분포를 가지는 과립은 타정압이 변동되더라도 이후 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단하였다.

  → 실험실 규모에서 (과립화 공정) 체의 구멍 크기는 운전범위: 0.85~1.7 mm, 타정압은 운전범위: 8~16 kN으로 설정하였다.

- **추가적으로 최종혼합물의 특성이 나정의 품질특성에 미치는 영향을 평가하였다.**
  - 최적화된 공정 조건에서 과립을 제조한 다음 활택제를 투입하여 후혼합 공정을 수행하였다. 이때 혼합횟수를 100, 500, 1000회로 달리하여 최종혼합물을 제조하였으며, 이후 최적화된 타정압에서 타정 공정을 수행하였다.
  - 제조된 나정의 함량 및 용출을 평가하였을 때 활택횟수에 따라 함량 및 용출이 유의미하게 변화되지 않았으므로 과립의 과활택으로 인한 최종혼합물의 특성 차이가 완제의약품에 미치는 영향은 경미한 것으로 판단하였다.

구분	활택횟수		
	100회	500회	1000회
함량(%)	100.3	99.8	100.2
용출(%)	98.7	97.7	98.5

4.4.5.5 코팅 공정

코팅 공정은 나정에 코팅기제를 뿌려 필름코팅정을 제조하는 과정으로 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 품질특성에 미치는 영향이 제한적일 것으로 판단하였다. 또한 제제 조성 연구에서 확립된 제제 조성을 이용하여 통상적인 조건으로 코팅 공정을 수행한 후 안정성 시험을 실시하였을 때 코팅정의 품질특성이 기준을 모두 만족하는 것을 확인하였다. 이를 고려하여 실험실 규모에서는 코팅 공정에 대한 평가를 진행하지 않고자 하며, 공정변수가 미치는 영향은 이후의 시생산 및 실생산 규모에서 확인하고자 하였다. 추가적으로 제조 공정에 대한 최적화 연구를 통해 도출된 최적 조건에서 나정과 코팅정을 제조한 다음 이를 가속(40℃, 75% RH) 및 가혹조건(60℃)에서 일정기간 동안 보관한 다음 품질특성을 평가하였다. 다음의 표와 같이 나정과 코팅정의 품질특성이 모두 기준에 적합하며 코팅 유무에 따른 품질특성의 차이가 없음을 확인하였다. 따라서 이후 공정연구에서는 코팅정을 대신하여 나정을 평가하여 효율적으로 연구를 수행하고자 하였다.

표 4-26: 나정과 코팅정에 대한 안정성 평가 결과

구분	초기		가속조건: 3개월		가혹조건: 2주	
	나정	코팅정	나정	코팅정	나정	코팅정
성상	적합	적합	적합	적합	적합	적합
함량(%)	99.3	100.1	98.7	98.5	99.9	100.3
붕해(분)	3.2	5.5	2.5	4.7	3.3	5.3
용출(%)	97.1	98.5	97.3	97.9	97.9	98.6
총 유연물질(%)	0.24	0.27	0.68	0.63	0.33	0.35

4.4.5.6 포장 및 용기

완제의약품의 포장 및 용기는 주위 환경으로 인한 파괴, 변질, 인습 등으로부터 완제의약품을 보호하기에 적합한 종류로 선정해야 한다. 경구용 고형제제인 K 정제-A의 포장 및 용기를 선정하기 위해서 고밀도폴리에틸렌(high-density polyethylene, HDPE) 병 및 PTP 포장을 이용하여 코팅정을 포장하였으며, PTP 포장의 재질로 Triplex (PVC/PVDC/PE의 3층 구조), Triplex + Alu pillow bag (2차 포장), Alu-Alu를 사용하였다. 이들을 가혹조건(60℃, 95% RH)에서 일정기간 동안 보관한 다음 함량 및 유연물질을 평가하였다. 평가 결과를 통해 Alu-Alu 포장이 가장 안정함을 확인하였으므로 이를 포장 용기로 선정하였다.

표 4-27: 포장 용기에 따른 안정성 평가 결과

구분	초기	포장 용기			
		HDPE 병	Triplex	Triplex + Alu pillow bag	Alu-Alu
함량(%)	102.0	100.0	87.7	101.3	100.9
개별 유연물질(%)	0.07	0.82	1.42	0.49	0.47
총 유연물질(%)	0.17	1.23	2.98	0.77	0.74

4.4.6 제조 공정에 대한 연구 후 위험성 평가

제조 공정에 대한 연구를 토대로 K 정제-A를 개발하기 위한 공정조건을 확보하였다. 각각의 제조 공정이 변동되더라도 완제의약품의 핵심품질특성이 목표품질제품프로필을 만족하는 설정값 또는 범위를 도출하였으며, 이는 기준에 적합하였다. 이에 따라 제조 공정에 대한 위험성이 저감된 것을 확인하였으며, 위험성 평가의 결과를 다음의 표에 나타내었다.

표 4-28: 제조 공정에 대한 연구 후 위험성 평가 결과

완제의약품의 핵심품질특성	단위공정				
	전혼합	과립화	후혼합	타정	코팅
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
붕해	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

4.4.7 실험실 규모에서의 연구 후 제조 공정 완성

실험실 규모에서의 연구를 토대로 확보한 제조공정도는 다음과 같다.

표 4-29: K 정제-A 의 제조공정도(실험실 규모)

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
칭량	주성분	주성분	6.869	mg	스크리닝 연구, 제제 조성 연구, 과립화 공정에 대한 최적화 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
	부형제	부형제 A	XX	mg	
		부형제 B	XX	mg	
	붕해제	붕해제 A	7.0	mg	
	유동화제	유동화제 A	XX	mg	
	결합제	결합제 A	2.1	mg	
	활택제	활택제 A	XX	mg	
	용매	정제수(결합액)	48.0	mg	
전혼합	주성분	주성분	6.869	mg	스크리닝 연구 및 제제 조성 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
	부형제	부형제 A	XX	mg	
		부형제 B	XX	mg	
	붕해제	붕해제 A	7.0	mg	
	유동화제	유동화제 A	XX	mg	
	수동	혼합속도	해당사항 없음		실험실 규모에서 수동으로 전혼합 공정을 수행하였으므로 해당 공정변수가 미치는 영향은 이후의 시생산 규모에서 평가하고자 한다.
		혼합시간	해당사항 없음		
		장입률	해당사항 없음		
		체의 구멍 크기	1.0	mm	스크리닝 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
과립화	전혼합 공정의 혼합물		-		-
	결합제	결합제 A	2.1	mg	스크리닝 연구 및 제제 조성 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
	용매	정제수	48	mg	스크리닝 연구 및 과립화 공정에 대한 최적화 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
	고전단 혼합기	Impeller 회전속도	200	rpm	스크리닝 연구 및 과립화 공정에 대한 최적화 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
		Chopper 회전속도	800	rpm	제조장비의 규격 및 운전가능범위를 고려하여 적절한 설정값으로 설정하였다.
		장입률	35	%	
		결합액의 주입속도	1분 이내로 주입 완료		제조장비의 규격 및 투입되는 결합액의 양을 고려하여 설정하였다.
		연합시간	5	분	과립화 공정에 대한 최적화 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
	유동층 건조기	건조온도	70	℃	주성분은 열에 대한 안정성이 확보되어 있으므로 통상적인 조건으로 설정하였으며, 공정 중 건조감량을 평가하여 관리하였다.
		건조시간	건조감량으로 관리 (2.0% 이하)		
		건조공기의 유량	-		
	수동	정립 속도	해당사항 없음		과립화 공정 및 타정 공정에 대한 최적화 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
		체의 구멍 크기	1.0	mm	
후혼합	과립화 공정의 과립		-		-
	활택제	활택제 A	XX	mg	스크리닝 연구 및 제제 조성 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
	수동	혼합속도	해당사항 없음		실험실 규모에서 수동으로 후혼합 공정을 수행하였으므로 해당 공정변수가 미치는 영향은 이후의 시생산 규모에서 평가하고자 한다.
		혼합시간	해당사항 없음		
		장입률	해당사항 없음		
타정	후혼합 공정의 최종혼합물		-		-
	단발타정기	타정압	12	kN	스크리닝 연구 및 타정 공정에 대한 최적화 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
		타정속도	해당사항 없음		단발타정기를 이용하여 타정 공정을 수행하였으로 해당 공정변수가 미치는 영향은 이후의 시생산 규모에서 평가하고자 한다.
		Feeder 속도	해당사항 없음		
		예압	해당사항 없음		

4.4.8 실험실 규모에서의 연구 후 위험성 평가

실험실 규모에서의 연구를 토대로 K 정제-A의 조성물 및 공정 조건이 변동되더라도 완제의약품의 핵심품질특성이 목표품질제품프로필을 만족하는 설정값 또는 범위를 도출하였다. 이에 따라 제제 조성 및 제조 공정에 대한 위험이 저감된 것을 최종적으로 확인하였으며, 위험성 평가의 결과를 다음 표에 나타내었다.

표 4-30: 실험실 규모에서의 연구 후 실시한 위험성 평가의 결과

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성	단위공정				
		전혼합	과립화	후혼합	타정	코팅
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
붕해	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

4.5 시생산 규모에서의 연구

시생산 규모에서 완제의약품을 제조하기 위해 실험실 규모에서 최적화된 제제 조성 및 제조 공정을 바탕으로 기술이전 전략을 수립하고 이를 바탕으로 시생산 규모에서의 제조공정도를 작성하였다. 이후 생산 규모의 확대에 따른 위험을 저감하기 위한 제조 공정 연구를 수행하고 작성된 제조공정도를 재검토하여 시생산 규모에서의 제조공정을 확립하였다. 시생산 규모에서 수행한 연구에 대한 개요는 다음과 같다.

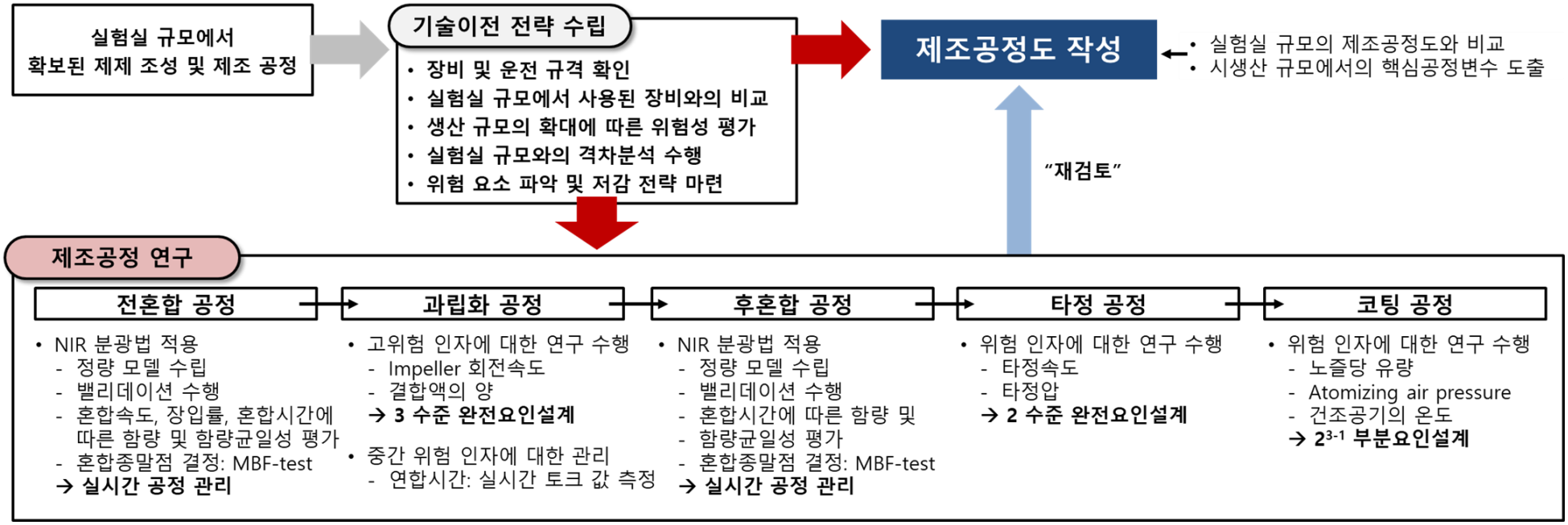


그림 4-8: 시생산 규모에서의 연구에 대한 개요

4.5.1 시생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 기술이전 전략 수립

실험실 규모에서 최적화된 제제 조성 및 제조 공정을 바탕으로 시생산 규모에서 완제의약품을 제조하기 위해 제조공정 흐름도를 작성하였으며, 이를 바탕으로 생산 규모 확대에 따른 위험성을 파악하였다. 이후 각 공정에 대한 위험수준을 저감하기 위한 저감전략을 수립하고 생산 규모 확대를 위한 연구를 수행하였다.

4.5.1.1 시생산 규모에서의 제조 공정 설계

실험실 규모(연구소)와 시생산 규모(제조소)간 기술이전을 위해 다음과 같은 체크리스트를 작성하여 진행하였다.

표 4-31: 기술이전에 따른 체크리스트

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

실험실 및 시생산 규모에서 사용되는 제조 설비의 작동원리가 상이하여 위험성 평가를 재수행한 다음 시생산 규모의 공정변수에 대한 최적화 연구를 수행하고 이를 검증하고자 하였다.

표 4-32: 시생산 규모로의 생산 규모 확대에 따른 제조장비 비교

단위 공정	제조 장비		작동 원리	품질에 미치는 영향분석 등 고찰
	실험실 규모	시생산 규모		
전혼합 공정	수동	혼합기	상이	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하기 때문에 단위공정에 대한 위험성 평가가 수행되어야 하며, 이를 바탕으로 전혼합 공정의 공정변수에 대한 연구가 필요하다.
과립화 공정	고전단혼합기	고전단혼합기	상이	실험실 및 시생산 규모에서 사용된 제조 장비의 작동원리가 상이하기 때문에 장비에 대한 격차분석을 수행해야 한다. 또한 시생산 규모에서 단위공정에 대한 위험성 평가가 수행되어야 하며, 이를 바탕으로 과립화 공정의 공정변수에 대한 연구가 필요하다.
	유동층 건조기	유동층 건조기	상이	
	수동	정립기	상이	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하기 때문에 단위공정에 대한 위험성 평가가 수행되어야 한다. 이때 실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 정립 단계에서 체의 구멍 크기가 품질특성에 영향을 미치는 것을 확인하였지만 생산 규모에 독립적인 변수이기 때문에 규모 확대에 따른 영향이 제한적이다. 따라서 실험실 규모에서 확보된 최적값 및 범위 내에서 공정을 수행하고 이에 따른 영향을 확인하고자 한다.
후혼합 공정	수동	혼합기	상이	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하기 때문에 단위공정에 대한 위험성 평가가 수행되어야 하며, 이를 바탕으로 후혼합 공정의 공정변수에 대한 연구가 필요하다.
타정 공정	단발타정기	로타리 타정기	상이	실험실 및 시생산 규모에서 사용된 제조 장비의 작동원리가 상이하기 때문에 장비에 대한 격차분석을 수행해야 한다. 또한 시생산 규모에서 단위공정에 대한 위험성 평가가 수행되어야 하며, 이를 바탕으로 타정 공정의 공정변수에 대한 연구가 필요하다.
코팅 공정	-	코팅기	상이	시생산 규모에서는 코팅기를 사용하여 코팅 공정을 수행하고자 하기 때문에 단위공정에 대한 위험성 평가가 수행되어야 하며, 이를 바탕으로 코팅 공정의 공정변수에 대한 연구가 필요하다.

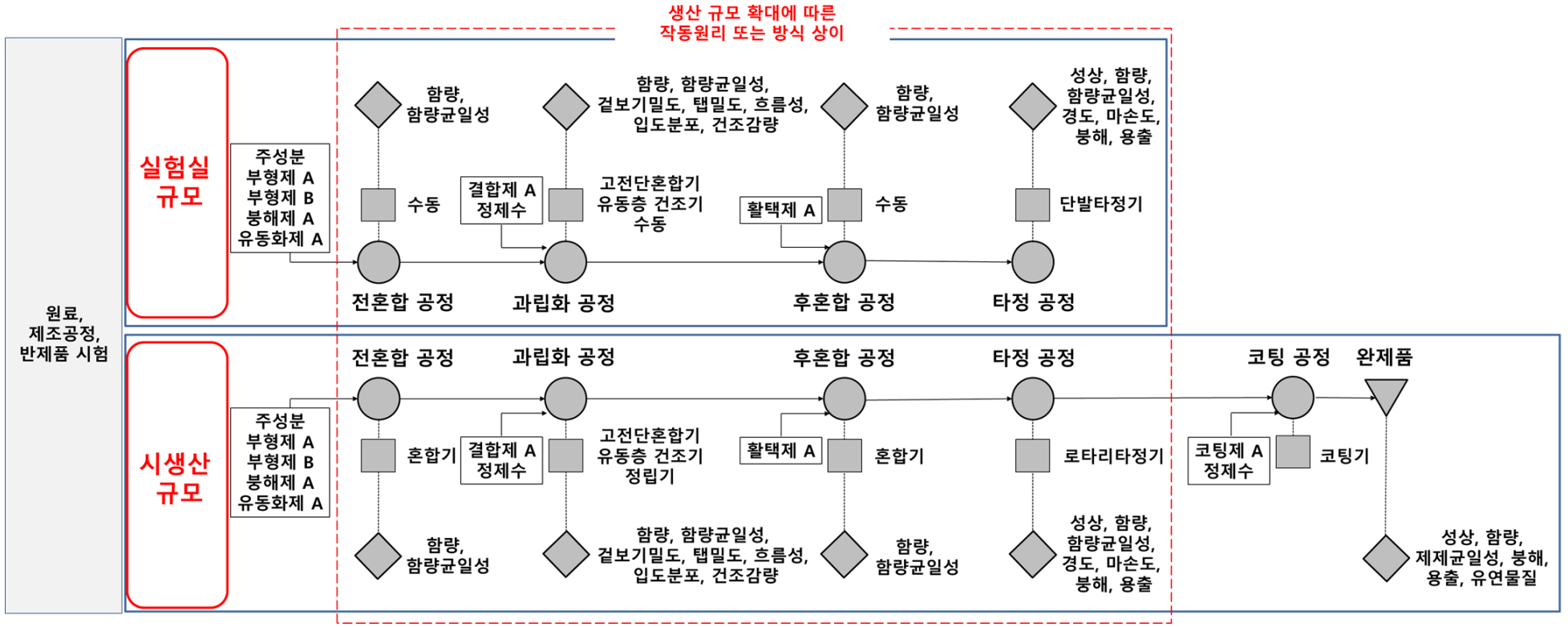


그림 4-9: 실험실 및 시생산 규모에서 K 정제-A 의 제조공정 흐름도

4.5.1.2 시생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가

실험실 규모에서의 연구를 바탕으로 연구소와 제조소의 제조장비 및 시험장비를 비교하였으며, 실험실 규모에서 확보한 제제 조성 및 각 단위공정의 공정 조건이 시생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따른 위험성을 확인하였다.

표 4-33: 시생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성	시생산 규모에서의 단위공정				
		전혼합	과립화	후혼합	타정	코팅
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	중간
함량	낮음	높음	중간	중간	중간	낮음
제제균일성	낮음	높음	높음	중간	중간	낮음
붕해	낮음	낮음	높음	낮음	중간	낮음
용출	낮음	낮음	높음	낮음	중간	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

제제 조성 및 단위공정	위험요소	영향성	품질특성
제제 조성	실험실 규모에서 확보된 제제 조성과 동일한 분량을 사용하여 시생산 규모에서 생산하고자 한다.	낮음	완제의약품의 핵심품질특성
전혼합 공정	생산 규모가 확대됨에 따라 전혼합 공정은 혼합기를 사용하여 수행한다. 따라서 제조 장비의 사용에 따라 혼합속도, 혼합시간, 장입률과 같은 공정변수들에 대한 연구가 필요하다.	높음	함량, 제제균일성
과립화 공정	실험실 규모에서의 연구를 통해 과립화 공정은 과립의 품질특성과 밀접한 관련이 있음을 확인하였으며, 생산 규모가 확대됨에 따라 작동 원리가 상이한 제조 장비를 사용하므로 공정변수의 범위를 도출하고 이의 영향을 파악하기 위한 연구가 필요하다.	높음	함량, 제제균일성, 붕해, 용출
후혼합 공정	생산 규모가 확대됨에 따라 후혼합 공정은 혼합기를 사용하여 수행한다. 실험실 규모에서의 연구를 통해 후혼합 공정의 공정변수가 품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였지만 제조 장비가 사용되었기 때문에 통상적인 조건에서 공정변수들에 대한 확인이 필요하다.	중간	함량, 제제균일성

제제 조성 및 단위공정	위험요소	영향성	품질특성
타정 공정	생산 규모가 확대됨에 따라 실험실 규모에서 단발 타정기로 수행하였던 타정 공정은 시생산 규모에서 로타리 타정기를 사용하여 수행한다. 작동 방식이 변경됨에 따라 타정 공정의 주요한 인자인 타정압에 대한 연구가 필요하다. 또한 제조 장비의 특성에 따라 품질특성에 영향을 미칠 수 있으며, 공정 효율과도 연관성이 있는 타정속도에 대한 연구가 필요하다.	중간	성상, 함량, 제제균일성, 붕해, 용출
코팅 공정	기존의 경험과 지식을 바탕으로 코팅 공정의 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적이다고 판단하였다. 하지만 최종 완제의약품을 제조하는 단위공정이므로 생산 규모가 확대됨에 따라 코팅 공정의 공정변수의 설정 범위를 도출하고 이에 따른 영향을 파악하기 위한 연구가 필요하다.	중간	성상

4.5.1.3 시생산 규모에서의 기술이전 전략 수립

시생산 규모로의 생산 규모 확대에 따른 위험성 평가를 바탕으로 각 단위공정별 기술이전 전략을 수립하였으며, 시생산 규모에서 연구가 필요하다고 판단되는 공정변수들을 정리하여 다음의 그림에 나타내었다.



그림 4-10: 시생산 규모로의 생산 규모 확대에 따른 단위공정별 기술이전 전략 요약

4.5.1.3.1 전혼합 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

전혼합 공정은 제제 중 원료의약품이 적은 비율로 사용되어 혼합불균일이 발생하는 것을 극복하기 위해 배산혼합을 수행하는 단계이다. 시생산 규모에서는 혼합기를 사용하여 공정을 수행하기 때문에 이와 관련된 공정변수들에 대하여 연구를 수행하여야 한다. 이를 위해 장비의 공정변수를 파악하고 격차 분석을 수행하였으며, 사전 경험 및 지식을 바탕으로 공정변수의 초기 설정값을 설정하였다. 추가적으로 전혼합 공정에서의 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 제시하였다.

표 4-34: 생산 규모의 확대에 따른 전혼합 공정의 격차분석

실험실 규모				시생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
수동	혼합시간		해당사항 없음	혼합기	혼합시간	N/A (조절가능함)	아니오	10분 (PAT 분석)
	혼합속도		해당사항 없음		혼합속도	3~25 rpm	아니오	12~18 rpm
	장입률		해당사항 없음		장입률	-	아니오	35%, 70%
	체의 구멍 크기		0.5, 1, 1.5 mm		체의 구멍 크기	0.425 mm, 0.85 mm	예	0.85 mm (20 mesh)

표 4-35: 전혼합 공정의 생산 규모 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모가 확대됨에 따라 장입률에 따른 혼합속도에 대한 확인이 필요하다.	공정분석기술을 적용하여 혼합물의 함량 및 함량균일성을 실시간으로 평가하고 혼합종말점을 설정한다.

시험장치 및 시험방법
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.
근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 혼합물의 함량 및 함량균일성을 확인한다.

4.5.1.3.2 과립화 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

과립화 공정에서는 생산 규모가 확대됨에 따라 장비 구조의 차이에 의해 작동 원리가 상이한 제조 장비를 사용하므로 공정변수의 범위를 도출하고 이의 영향을 파악하기 위한 연구가 필요하다. 이를 위해 장비의 공정변수를 파악하고 격차 분석을 수행하였으며, 실험실 규모의 최적 조건에서 제조된 과립의 특성과 동일한 과립을 제조할 수 있는 조건으로 초기 설정값을 설정하였다. 추가적으로 과립 공정에서의 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 제시하였다.

표 4-36: 생산 규모의 확대에 따른 과립화 공정의 격차분석

실험실 규모				시생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
고전단 혼합기	Impeller 회전속도	0~1500rpm	200 rpm	고전단 혼합기	Impeller 회전속도	0~95 rpm	아니오	20~40 rpm
	Chopper 회전속도	0~2200 rpm	800 rpm		Chopper 회전속도	300~3000 rpm	아니오	1500 rpm
	장입률	-	35%		장입률	-	아니오	50%
	결합액의 주입속도	-	1분 이내로 주입 완료		결합액의 주입속도	-	아니오	4분 내외로 주입 완료
	연합시간	-	5분		연합시간	-	아니오	7분
유동층 건조기	건조온도	20~80℃	70℃	유동층 건조기	건조온도	20~80℃	예	70℃
	건조시간	-	건조감량 관리		건조시간	-	아니오	건조감량 관리
	건조공기의 유량	-	-		건조공기의 유량	0~750 m^3/h	아니오	650 m^3/h
수동	정립 속도		해당사항 없음	정립기	정립기 회전속도	400~2000 rpm	아니오	1200 rpm
	정립기 체의 구멍 크기		1.0 mm		정립기 체의 구멍 크기	1.5 mm	예	1.5 mm

표 4-37: 과립화 공정의 생산 규모 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모가 확대됨에 따라 반제품 및 완제의약품에 영향을 미칠 수 있는 공정변수인 Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간에 대한 연구가 필요하다.	시생산 규모에서는 실험실 규모에서 생성된 과립과 동일한 특성의 과립을 제조할 수 있는 설정범위를 도출한 후 Impeller 회전속도 및 결합액의 양에 따른 최적화 연구를 수행하여 최적값을 설정한다.
	연합시간은 실시간으로 토크 값을 이용하여 관리한다.
생산 규모가 확대됨에 따라 건조시간에 대한 확인이 필요하다.	실시간으로 건조감량에 대한 공정 중 시험을 수행하여 건조감량을 2.0% 이내로 관리한다.
시험장치 및 시험방법	
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.	

4.5.1.3.3 후혼합 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

후혼합 공정은 제조된 과립을 혼합하는 혼합 단계와 활택제를 투입한 후 활택하는 활택 단계로 이루어져 있다. 시생산 규모에서는 혼합기를 사용하여 공정을 수행하기 때문에 이와 관련된 공정변수들에 대하여 연구를 수행해야 한다. 이를 위해 장비의 공정변수를 파악하고 격차 분석을 수행하였으며, 사전 경험 및 지식을 바탕으로 공정변수의 초기 설정값을 설정하였다. 추가적으로 후혼합 공정에서의 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 제시하였다.

표 4-38: 생산 규모의 확대에 따른 후혼합 공정의 격차분석

실험실 규모				시생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
수동	혼합속도		해당사항 없음	혼합기	혼합속도	1~15 rpm	아니오	15 rpm
	혼합시간		해당사항 없음		혼합시간	N/A (조절가능함)	아니오	10분(혼합) 3분(활택)
	장입률		해당사항 없음		장입률	-	아니오	70%

표 4-39: 후혼합 공정의 생산 규모 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
통상적인 공정 조건으로 공정을 수행하지만 생산규모 확대에 따라 혼합기를 적용하기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.	공정분석기술을 적용하여 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 실시간으로 평가하고 혼합종말점을 설정한다.

시험장치 및 시험방법
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.
근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 확인한다.

4.5.1.3.4 타정 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

타정 공정은 생산 규모가 확대됨에 따라 단발타정기에서 로타리 타정기로 장비를 변경하여 수행된다. 로타리 타정기는 고속으로 터렛이 회전하여 생산 효율성이 증가하지만 이에 따라 작동 방식이 변경되므로 타정속도와 타정압에 대한 연구가 필요하다. 이를 위해 장비의 공정변수를 파악하고 격차 분석을 수행하였으며, 실험실 규모의 최적 조건에서 제조된 나정의 특성과 동일한 나정을 제조할 수 있는 조건으로 초기 설정값을 설정하였다. 추가적으로 타정 공정에서의 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 제시하였다.

표 4-40: 생산 규모의 확대에 따른 타정 공정의 격차분석

실험실 규모				시생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
단발 타정기	타정속도		해당사항 없음	로타리 타정기	타정속도	10~100 rpm	아니오	30~50 rpm
	Feeder 속도		해당사항 없음		Feeder 속도	5~140 rpm	아니오	20~60 rpm
	타정압	0~80 kN	12 kN		타정압	0~80 kN	아니오	6~11 kN
	예압		해당사항 없음		예압	0~10 kN	아니오	2 kN

표 4-41: 타정 공정의 생산 규모 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모가 확대됨에 따라 타정속도 및 타정압에 대한 확인이 필요하다.	타정속도와 타정압에 대한 연구를 통해 반제품 및 완제의약품의 품질특성을 만족할 수 있는 최적값을 도출한다.
시험장치 및 시험방법	
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.	

4.5.1.3.5 코팅 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 코팅 공정의 공정변수가 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 파악하고 있으며, 실험실 규모의 연구를 통해 코팅 공정을 수행하더라도 품질특성이 유의하게 변동되지 않음을 확인하였다. 하지만 최종 완제의약품을 제조하는 단위공정이므로 생산 규모가 확대됨에 따라 코팅 공정의 공정변수의 설정 범위를 도출하고 이에 따른 영향을 파악하기 위한 연구가 필요하다. 이를 위해 장비의 공정변수를 파악하고 격차 분석을 수행하였으며, 사전 경험 및 지식을 바탕으로 공정변수의 초기 설정값을 설정하였다. 추가적으로 코팅 공정에서의 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 제시하였다.

표 4-42: 생산 규모의 확대에 따른 코팅 공정의 격차분석

실험실 규모				시생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
-	코팅팬의 속도			코팅기	코팅팬의 속도	2~17 rpm	아니오	단계 1: 5 rpm 단계 2: 8 rpm
	Cabinet pressure				Cabinet pressure	-250~-50 Pa	아니오	-100 Pa
	노즐당 유량				노즐당 유량	15~300 g/min	아니오	50~70 g/min
	Atomizing air pressure				Atomizing air pressure	0.5~4.0 bar	예	1.6~2.0 bar
	Pattern air pressure				Pattern air pressure	0.5~4.0 bar	예	1.6 bar
	코팅온도				코팅온도	20~80℃	예	65℃
	건조공기의 온도				건조공기의 온도	20~80℃	예	60~70℃
	건조공기의 유량				건조공기의 유량	750~2,500 m^3/h	아니오	1000 m^3/h

표 4-43: 코팅 공정의 생산 규모 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모와 제조 설비가 확대됨에 따라 설정된 공정변수들에 대한 확인이 필요하다.	노즐당 유량, Atomizing air pressure, 건조공기의 온도에 대한 연구를 통해 반제품 및 완제의약품의 품질특성을 만족할 수 있는 최적값을 도출한다.

시험장치 및 시험방법
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.

4.5.1.4 시생산 규모에서의 핵심공정변수를 도출하기 위한 위험성 평가 수행

시생산 규모에서의 핵심공정변수를 도출하기 위해 실험실 규모에서의 결과와 시생산 규모로의 생산 규모 확대에 따른 위험성 평가를 바탕으로 시생산 규모에서 각 공정변수와 완제의약품의 핵심품질특성 및 반제품의 특성과의 연관성을 파악한 후 해당 변수에 대한 핵심공정변수 여부를 도출하였다.

4.5.1.4.1 전혼합 공정

시생산 규모의 전혼합 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 4-44: 전혼합 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	혼합물의 함량	혼합속도	연관성이 있다.	높음	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하기 때문에 제조 장비의 사용에 따른 위험성이 존재한다. 혼합속도 및 혼합시간이 충분하지 않거나 장입률이 적절하지 않아 혼합불균일이 발생한다면 혼합물의 함량에 영향을 미칠 수 있으며, 완제의약품의 함량에도 영향을 미칠 수 있다. 또한 주성분이 전체 제제 조성에 대비 5% 이하로 분량이 매우 작기 때문에 이에 대한 확인이 필수적이다. 따라서 해당 공정변수에 대한 연구가 필요하다.
		혼합시간	연관성이 있다.	중간	예	
		장입률	연관성이 있다.	높음	예	

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		혼합기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	낮음	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 체의 구멍 크기가 0.5~1.5 mm 일 때 혼합물의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 또한 시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하지만 혼합기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이다. 따라서 시생산 규모에서는 제조 장비의 특성과 실험실 규모에서의 설정 범위를 고려하여 혼합기 체의 구멍 크기를 0.85 mm로 설정하였으며, 이는 실험실 규모에서 수행한 범위 내에 속하므로 위험성이 낮다고 판단하였다.
제제균일성	혼합물의 함량균일성	혼합속도	연관성이 있다.	높음	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하기 때문에 제조 장비의 사용에 따른 위험성이 존재한다. 혼합속도 및 혼합시간이 충분하지 않거나 장입률이 적절하지 않아 혼합불균일이 발생한다면 혼합물의 함량균일성에 영향을 미칠 수 있으며, 완제의약품의 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 또한 주성분이 전체 제제 조성에 대비 5% 이하로 분량이 매우 작기 때문에 이에 대한 확인이 필수적이다. 따라서 해당 공정변수에 대한 연구가 필요하다.
		혼합시간	연관성이 있다.	중간	예	
		장입률	연관성이 있다.	높음	예	

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		혼합기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	**낮음**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 체의 구멍 크기가 0.5~1.5 mm 일 때 혼합물의 함량균일성이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 또한 시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하지만 혼합기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이다. 따라서 시생산 규모에서는 제조 장비의 특성과 실험실 규모에서의 설정 범위를 고려하여 혼합기 체의 구멍 크기를 0.85 mm로 설정하였으며, 이는 실험실 규모에서 수행한 범위 내에 속하므로 위험성이 낮다고 판단하였다.

4.5.1.4.2 과립화 공정

시생산 규모의 과립화 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 4-45: 과립화 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	과립의 함량	Impeller 회전속도	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 Impeller 회전속도가 100~300 rpm일 때 과립의 함량이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 시생산 규모에서는 실험실 규모와 작동원리가 다른 장비를 사용하기 때문에 이에 따른 위험성이 존재하므로 확인이 필요하다.
		Chopper 회전속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 Chopper 회전속도를 800 rpm으로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 생산 규모가 확대되더라도 Chopper 회전속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		장입률	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 장입률을 35%로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 생산 규모가 확대되더라도 장입률이 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		결합액의 양	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 결합액의 양이 36~60 mg/T일 때 과립의 함량이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 투입되는 전체 결합액의 양이 변동될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		결합액의 주입속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 결합액의 주입속도를 1분 내외로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 결합액의 주입속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		연합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 연합시간이 3~7분일 때 과립의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 또한 연합시간은 과립의 밀도 및 입도분포와 같은 물리적 특성에 영향을 미치며, 균질한 과립의 형성과도 관련있기 때문에 관리되어야 하는 공정변수이다. 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 연합시간이 변경될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		건조온도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	유동층 건조기를 이용하여 과립을 제조하면 건조 조건에 따라 과립의 특성이 달라지기 때문에 이는 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성이 높다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 제조된 과립의 강도가 높지 않았으며, 건조 조건들을 변경하더라도 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다. 또한 과립의 건조감량을 실시간으로 분석하여 관리하기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		건조시간	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	
		건조공기의 유량	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	
		정립기 회전속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하지만 정립기 회전속도는 물리적 혼합요소이기 때문에 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되며, 제조 장비에 따른 최적값으로 공정을 수행하기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		정립기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	**낮음**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 체의 구멍 크기가 0.85~1.7 mm일 때 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하지만 정립기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이다. 따라서 시생산 규모에서는 제조 장비의 특성과 실험실 규모에서의 설정 범

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						위를 고려하여 정립기 체의 구멍 크기를 1.5 mm로 설정하였으며, 이는 실험실 규모에서 수행한 범위 내에 속하므로 위험성이 낮다고 판단하였다.
제제균일성	과립의 함량균일성	Impeller 회전속도	연관성이 있다.	높음	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 Impeller 회전속도가 100~300 rpm일 때 과립의 함량균일성이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 시생산 규모에서는 실험실 규모와 작동원리가 다른 장비를 사용하기 때문에 이에 따른 위험성이 존재하므로 확인이 필요하다.
		Chopper 회전속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 Chopper 회전속도를 800 rpm으로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 Chopper 회전속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		장입률	연관성이 낮다.	낮음	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 장입률을 35%로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 장입률이 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		결합액의 양	연관성이 있다.	**높음**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 결합액의 양이 36~60 mg/T일 때 과립의 함량균일성이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 투입되는 전체 결합액의 양이 변동될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		결합액의 주입속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 결합액의 주입속도를 1분 내외로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 결합액의 주입속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		연합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 연합시간이 3~7분일 때 과립의 함량균일성이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 또한 연합시간은 과립의 밀도 및 입도분포와 같은 물리적 특성에 영향을 미치며, 균질한 과립의 형성과도 관련있기 때문에 관리되어야 하는 공정변수이다. 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 연합시간이 변경될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		건조온도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	유동층 건조기를 이용하여 과립을 제조하면 건조 조건에 따라 과립의 특성이 달라지기 때문에 이는 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성이 높다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 제조된 과립의 강도가 높지 않았으며, 건조 조건들을 변경하더라도 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다. 또한 과립의 건조감량을 실시간으로 분석하여 관리하기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		건조시간	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	
		건조공기의 유량	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	
		정립기 회전속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하지만 정립기 회전속도는 물리적 혼합요소이기 때문에 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되며, 제조 장비에 따른 최적값으로 공정을 수행하기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		정립기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	**낮음**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 체의 구멍 크기가 0.85~1.7 mm일 때 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하지만 정립기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이다. 따라서 시생산 규모에서는 제조 장비의 특성과 실험실 규모에서의 설정 범위를 고려하여 정립기 체의 구멍 크기

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						를 1.5 mm로 설정하였으며, 이는 실험실 규모에서 수행한 범위 내에 속하므로 위험성이 낮다고 판단하였다.
붕해	과립의 입도분포	Impeller 회전속도	연관성이 있다.	**높음**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 Impeller 회전속도가 100~300 rpm일 때 과립의 입도분포, 붕해, 용출이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 시생산 규모에서는 실험실 규모와 작동원리가 다른 장비를 사용하기 때문에 이에 따른 위험성이 존재하므로 확인이 필요하다.
		Chopper 회전속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 Chopper 회전속도를 800 rpm으로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 Chopper 회전속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		장입률	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 장입률을 35%로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 장입률이 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		결합액의 양	연관성이 있다.	**높음**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 결합액의 양이 36~60 mg/T일 때 과립의 입도분포, 붕해, 용출이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 투입되는 전체 결합액의 양이 변동될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		결합액의 주입속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 결합액의 주입속도를 1분 내외로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 결합액의 주입속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		연합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 연합시간이 3~7분일 때 과립의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 또한 연합시간은 과립의 밀도 및 입도분포와 같은 물리적 특성에 영향을 미치며, 균질한 과립의 형성과도 관련있기 때문에 관리되어야 하는 공정변수이다. 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 연합시간이 변경될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		건조온도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	유동층 건조기를 이용하여 과립을 제조하면 건조 조건에 따라 과립의 특성이 달라지기 때문에 이는 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성이 높다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 제조된 과립의 강도가 높지 않았으며, 건조 조건들을 변경하더라도 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다. 또한 과립의 건조감량을 실시간으로 분석하여 관리하기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		건조시간	연관성이 낮다.	낮음	아니오	
		건조공기의 유량	연관성이 낮다.	낮음	아니오	
		정립기 회전속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하지만 정립기 회전속도는 물리적 혼합요소이기 때문에 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되며, 제조 장비에 따른 최적값으로 공정을 수행하기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		정립기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	낮음	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 체의 구멍 크기가 0.85~1.7 mm일 때 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하지만 정립기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이다. 따라서 시생산 규모에서는 제조 장비의 특성과 실험실 규모에서의 설정 범위를 고려하여 정립기 체의 구멍 크기

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						를 1.5 mm로 설정하였으며, 이는 실험실 규모에서 수행한 범위 내에 속하므로 위험성이 낮다고 판단하였다.
용출	과립의 입도분포	Impeller 회전속도	연관성이 있다.	**높음**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 Impeller 회전속도가 100~300 rpm일 때 과립의 입도분포, 붕해, 용출이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 시생산 규모에서는 실험실 규모와 작동원리가 다른 장비를 사용하기 때문에 이에 따른 위험성이 존재하므로 확인이 필요하다.
		Chopper 회전속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 Chopper 회전속도를 800 rpm으로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 Chopper 회전속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		장입률	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 장입률을 35%로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 장입률이 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		결합액의 양	연관성이 있다.	**높음**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 결합액의 양이 36~60 mg/T일 때 과립의 입도분포, 붕해, 용출이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 투입되는 전체 결합액의 양이 변동될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		결합액의 주입속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 결합액의 주입속도를 1분 내외로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 결합액의 주입속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		연합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 연합시간이 3~7분일 때 과립의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 또한 연합시간은 과립의 밀도 및 입도분포와 같은 물리적 특성에 영향을 미치며, 균질한 과립의 형성과도 관련있기 때문에 관리되어야 하는 공정변수이다. 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 연합시간이 변경될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		건조온도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	유동층 건조기를 이용하여 과립을 제조하면 건조 조건에 따라 과립의 특성이 달라지기 때문에 이는 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성이 높다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 제조된 과립의 강도가 높지 않았으며, 건조 조건들을 변경하더라도 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다. 또한 과립의 건조감량을 실시간으로 분석하여 관리하기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		건조시간	연관성이 낮다.	낮음	아니오	
		건조공기의 유량	연관성이 낮다.	낮음	아니오	
		정립기 회전속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하지만 정립기 회전속도는 물리적 혼합요소이기 때문에 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되며, 제조 장비에 따른 최적값으로 공정을 수행하기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		정립기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	낮음	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 체의 구멍 크기가 0.85~1.7 mm일 때 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 정립기를 사용하지만 정립기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이다. 따라서 시생산 규모에서는 제조 장비의 특성과 실험실 규모에서의 설정 범위를 고려하여 정립기 체의 구멍 크기

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						를 1.5 mm로 설정하였으며, 이는 실험실 규모에서 수행한 범위 내에 속하므로 위험성이 낮다고 판단하였다.

4.5.1.4.3 후혼합 공정

시생산 규모의 후혼합 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 4-46: 후혼합 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	최종혼합물의 함량	혼합속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하기 때문에 제조 장비의 사용에 따른 위험성이 존재한다. 하지만 후혼합 공정은 단순히 혼합 및 활택 단계로 이루어져 있으므로 혼합속도 및 장입률이 최종혼합물의 함량에 미치는 영향은 제한적이며, 통상적인 조건에서 수행되기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		장입률				
		혼합시간	연관성이 있다.	중간	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하기 때문에 제조 장비의 사용에 따른 위험성이 존재한다. 통상적인 조건에서 수행되지만 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 혼합시간이 변경될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
제제균일성	최종혼합물의 함량균일성	혼합속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하기 때문에 제조 장비의 사용에 따른 위험성이 존재한다. 하지만 후혼합 공정은 단순히 혼합 및

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		장입률				활택 단계로 이루어져 있으므로 혼합 속도 및 장입률이 최종혼합물의 함량 균일성에 미치는 영향은 제한적이며, 통상적인 조건에서 수행되기 때문에 위험성이 낮다고 판단하였다.
		혼합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 혼합기를 사용하기 때문에 제조 장비의 사용에 따른 위험성이 존재한다. 통상적인 조건에서 수행되지만 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 혼합시간이 변경될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.

4.5.1.4.4 타정 공정

시생산 규모의 타정 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 4-47: 타정 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
성상	나정의 성상	타정속도	연관성이 있다.	중간	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 타정속도에 따라 캡핑 또는 라미네이팅과 같은 타정장애가 발생하여 나정의 성상에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 적절한 타정속도의 범위를 설정하기 위한 연구가 필요하다.
		Feeder 속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. Feeder 속도에 따라 최종혼합물이 과활택되어 완제의약품에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과활택이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
		타정압	연관성이 있다.	중간	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 타정압이 8~16 kN일 때 나정의 성상이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 하지만 생산 규모 확대에 따라 로타리 타정기를 이용하여 타정 공정을 수행하기 때문에 제조 장비 변경에

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						따른 영향을 파악하기 위해 타정압에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		예압	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 과립의 타정성과 나정의 균일성이 적합함을 확인하였으므로 이에 따른 영향이 매우 낮을 것으로 판단되어 최소한으로 설정하여 진행한다. 따라서 예압이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향은 경미하기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
함량	나정의 함량	타정속도	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 타정속도에 따라 질량편차가 발생하여 나정의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 적절한 타정속도의 범위를 설정하기 위한 연구가 필요하다.
		Feeder 속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. Feeder 속도에 따라 최종혼합물이 과활택되어 완제의약품에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과활택이 완제의약품의 품질

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
		타정압	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 타정압이 8~16 kN일 때 나정의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 타정압이 나정의 함량에 직접적으로 미치는 영향은 경미하기 때문에 생산규모의 확대에 따른 위험성은 낮다.
		예압	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 과립의 타정성과 나정의 균일성이 적합함을 확인하였으므로 이에 따른 영향이 매우 낮을 것으로 판단되어 최소한으로 설정하여 진행한다. 따라서 예압이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향은 경미하기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
제제균일성	나정의 함량균일성	타정속도	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 타정속도에 따라 질량편차가 발생하여 나정의 함량균일성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 적절한 타정속도의 범위를 설정하기 위한 연구가 필요하다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		Feeder 속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. Feeder 속도에 따라 최종혼합물이 과활택되어 완제의약품에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과활택이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
		타정압	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 타정압이 8~16 kN일 때 나정의 함량균일성이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 타정압이 나정의 함량균일성에 직접적으로 미치는 영향은 경미하기 때문에 생산규모의 확대에 따른 위험성은 낮다.
		예압	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 과립의 타정성과 나정의 균일성이 적합함을 확인하였으므로 이에 따른 영향이 매우 낮을 것으로 판단되어 최소한으로 설정하여 진행한다. 따라서 예압이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향은 경미하기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
붕해	나정의 붕해	타정속도	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 타정속도에 따라 압축시간이 달라져 나정의 물리적 특성이 달라질 수 있으며, 이는 나정의 붕해에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 적절한 타정속도의 범위를 설정하기 위한 연구가 필요하다.
		Feeder 속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. Feeder 속도에 따라 최종혼합물이 과활택되어 완제의약품에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과활택이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
		타정압	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 타정압이 8~16 kN일 때 나정의 붕해가 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 하지만 생산 규모 확대에 따라 로타리 타정기를 이용하여 타정 공정을 수행하기 때문에 제조 장비 변경에 따른 영향을 파악하기 위해 타정압에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		예압	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						재한다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 과립의 타정성과 나정의 균일성이 적합함을 확인하였으므로 이에 따른 영향이 매우 낮을 것으로 판단되어 최소한으로 설정하여 진행한다. 따라서 예압이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향은 경미하기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
용출	나정의 용출	타정속도	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 타정속도에 따라 압축시간이 달라져 나정의 물리적 특성이 달라질 수 있으며, 이는 나정의 용출에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 적절한 타정속도의 범위를 설정하기 위한 연구가 필요하다.
		Feeder 속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. Feeder 속도에 따라 최종혼합물이 과활택되어 완제의약품에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 실험실 규모에서 과활택이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		타정압	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 타정압이 8~16 kN일 때 나정의 용출이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 하지만 생산 규모 확대에 따라 로타리 타정기를 이용하여 타정 공정을 수행하기 때문에 제조 장비 변경에 따른 영향을 파악하기 위해 타정압에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		예압	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서는 실험실 규모와 달리 로타리 타정기를 사용하기 때문에 제조 장비의 변경에 따른 위험성이 존재한다. 하지만 실험실 규모에서의 공정 연구를 통해 과립의 타정성과 나정의 균일성이 적합함을 확인하였으므로 이에 따른 영향이 매우 낮을 것으로 판단되어 최소한으로 설정하여 진행한다. 따라서 예압이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향은 경미하기 때문에 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.

4.5.1.4.5 코팅 공정

시생산 규모의 코팅 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 4-48: 코팅 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
성상	성상	코팅팬의 속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	실험실 규모에서 안정성 평가를 위해 통상적인 조건으로 공정을 수행하였을 때 품질특성이 기준을 만족함을 확인하였으며, 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 코팅 공정이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되므로 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
		Cabinet pressure	연관성이 낮다.	낮음	아니오	
		노즐당 유량	연관성이 있다.	중간	예	실험실 규모에서 안정성 평가를 위해 통상적인 조건으로 공정을 수행하였을 때 품질특성이 기준을 만족함을 확인하였다. 하지만 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 노즐당 유량이 변화된다면 완제의약품의 성상에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		Atomizing air pressure	연관성이 있다.	중간	예	실험실 규모에서 안정성 평가를 위해 통상적인 조건으로 공정을 수행하였을 때 품질특성이 기준을 만족함을 확인하였다. 하지만 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 Atomizing air pressure가 변화된다면 코팅액의 droplet에 영향을 주어

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						완제의약품의 성상에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		Pattern air pressure	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서 안정성 평가를 위해 통상적인 조건으로 공정을 수행하였을 때 품질특성이 기준을 만족함을 확인하였으며, 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 코팅 공정이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되므로 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.
		코팅온도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	
		건조공기의 온도	연관성이 있다.	**중간**	예	실험실 규모에서 안정성 평가를 위해 통상적인 조건으로 공정을 수행하였을 때 품질특성이 기준을 만족함을 확인하였다. 하지만 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 건조공기의 온도가 변화된다면 코팅피막에 영향을 주어 완제의약품의 성상에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		건조공기의 유량	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	실험실 규모에서 안정성 평가를 위해 통상적인 조건으로 공정을 수행하였을 때 품질특성이 기준을 만족함을 확인하였으며, 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 코팅 공정이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되므로 이에 대한 위험성은 낮다고 판단하였다.

4.5.1.5 시생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 잠재적인 영향을 미치는 공정변수 파악

단위공정의 핵심공정변수 도출을 위해 수행한 위험성 평가를 토대로 시생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 잠재적인 영향을 미칠 수 있다고 판단되는 공정변수들을 제시하였다.

표 4-49: 시생산 규모에서의 잠재적 핵심공정변수 파악

완제의약품의 핵심품질특성	단위공정 1 : 전혼합 공정	단위공정 2 : 과립화 공정	단위공정 3 : 후혼합 공정	단위공정 4 : 타정 공정	단위공정 5 : 코팅 공정
성상	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음	타정속도, 타정압	노즐당 유량, Atomizing air pressure, 건조공기의 온도
함량	혼합속도, 혼합시간, 장입률	Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간	혼합시간	타정속도	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음
제제균일성	혼합속도, 혼합시간, 장입률	Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간	혼합시간	타정속도	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음
용출	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음	Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음	타정속도, 타정압	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음
붕해	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음	Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음	타정속도, 타정압	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음

4.5.1.6 시생산 규모에서의 초기 위험성 평가

생산 규모 확대에 따른 위험성 평가와 핵심인자 도출을 위한 위험성 평가를 바탕으로 시생산 규모에서 제제 조성 및 단위공정의 공정변수들이 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하고자 위험성 평가를 수행하였다. 시생산 규모에서 실시한 위험성 평가의 결과는 다음과 같으며, 위험수준이 '중간' 이상인 인자들에 대해서는 추가적인 연구를 수행하고자 하였다.

표 4-50: 시생산 규모에서 실시한 초기 위험성 평가

제제 조성 및 공정변수		완제의약품의 핵심품질특성					
		성상	함량	제제균일성	붕해	용출	유연물질
제제 조성	부형제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	부형제 B	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	붕해제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	유동화제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	결합제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	활택제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	코팅제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
전혼합	혼합속도	낮음	높음	높음	낮음	낮음	낮음
	혼합시간	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	높음	높음	낮음	낮음	낮음
	혼합기 체의 구멍 크기	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
과립화	Impeller 회전속도	낮음	중간	높음	높음	높음	낮음
	Chopper 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	결합액의 양	낮음	중간	높음	높음	높음	낮음
	결합액의 주입속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	연합시간	낮음	중간	중간	중간	중간	낮음
	건조온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조시간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 유량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기 체의 구멍 크기	낮음	낮음	낮음	높음	높음	낮음

제제 조성 및 공정변수		완제의약품의 핵심품질특성					
		성상	함량	제제균일성	붕해	용출	유연물질
후혼합	혼합속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	혼합시간	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
타정	타정속도	중간	중간	중간	중간	중간	낮음
	Feeder 속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	타정압	중간	낮음	낮음	중간	중간	낮음
	예압	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
코팅	코팅팬의 속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Cabinet pressure	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	노즐당 유량	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Atomizing air pressure	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Pattern air pressure	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	코팅온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 온도	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 유량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

시생산 규모에서의 초기 위험성 평가를 바탕으로 핵심공정변수, 반제품의 핵심품질특성, 완제의약품의 핵심품질특성 사이의 상관관계를 파악하고 어골도(fishbone diagram)를 작성하였다.

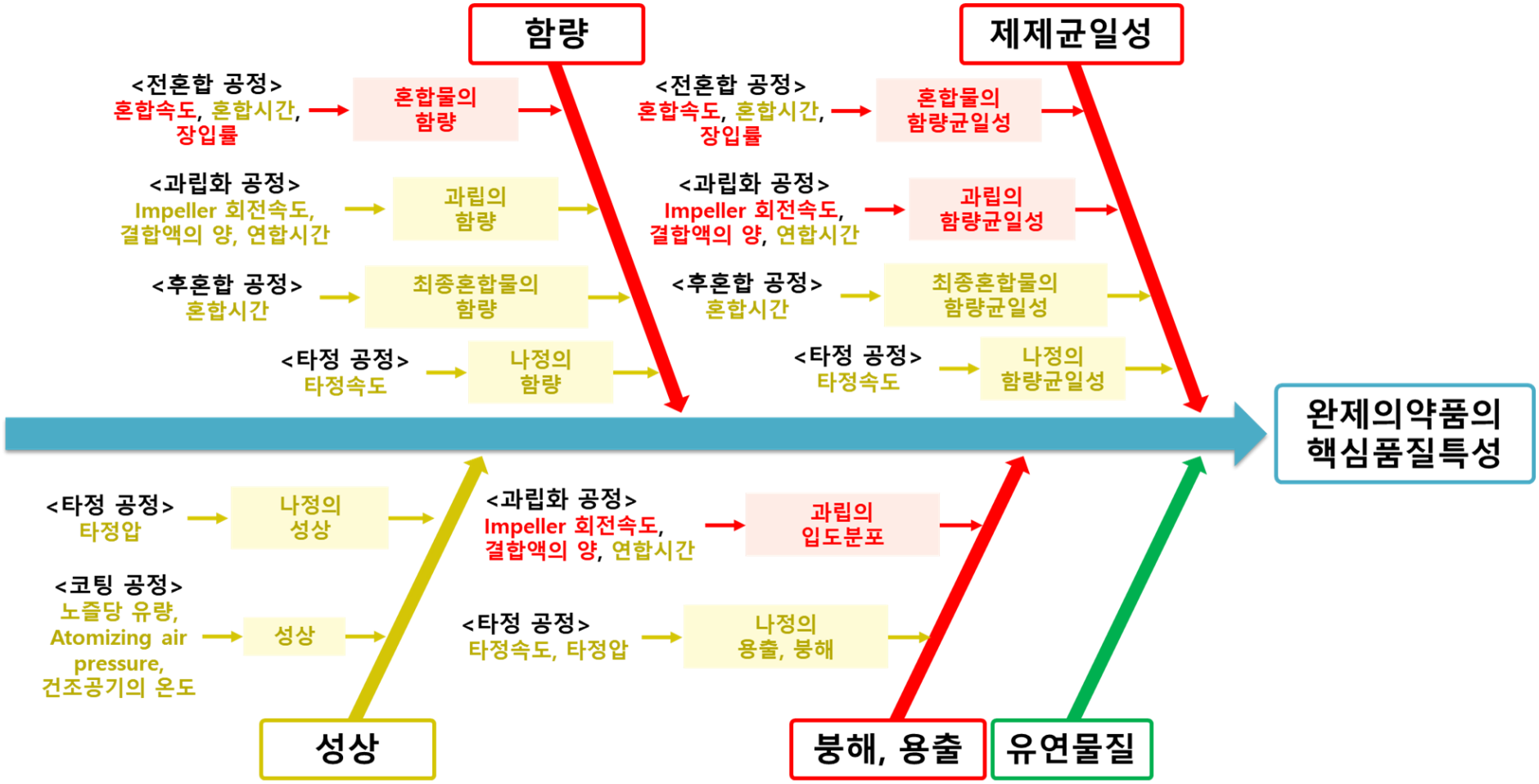


그림 4-11: 시생산 규모의 K 정제-A 에 대한 어골도(빨간색: 위험수준 '높음', 노란색: 위험수준 '중간', 초록색: 위험수준 '낮음')

4.5.2 시생산 규모에서의 제조 공정 연구

시생산 규모로의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략을 바탕으로 시생산 규모의 제조공정도를 작성하였다.

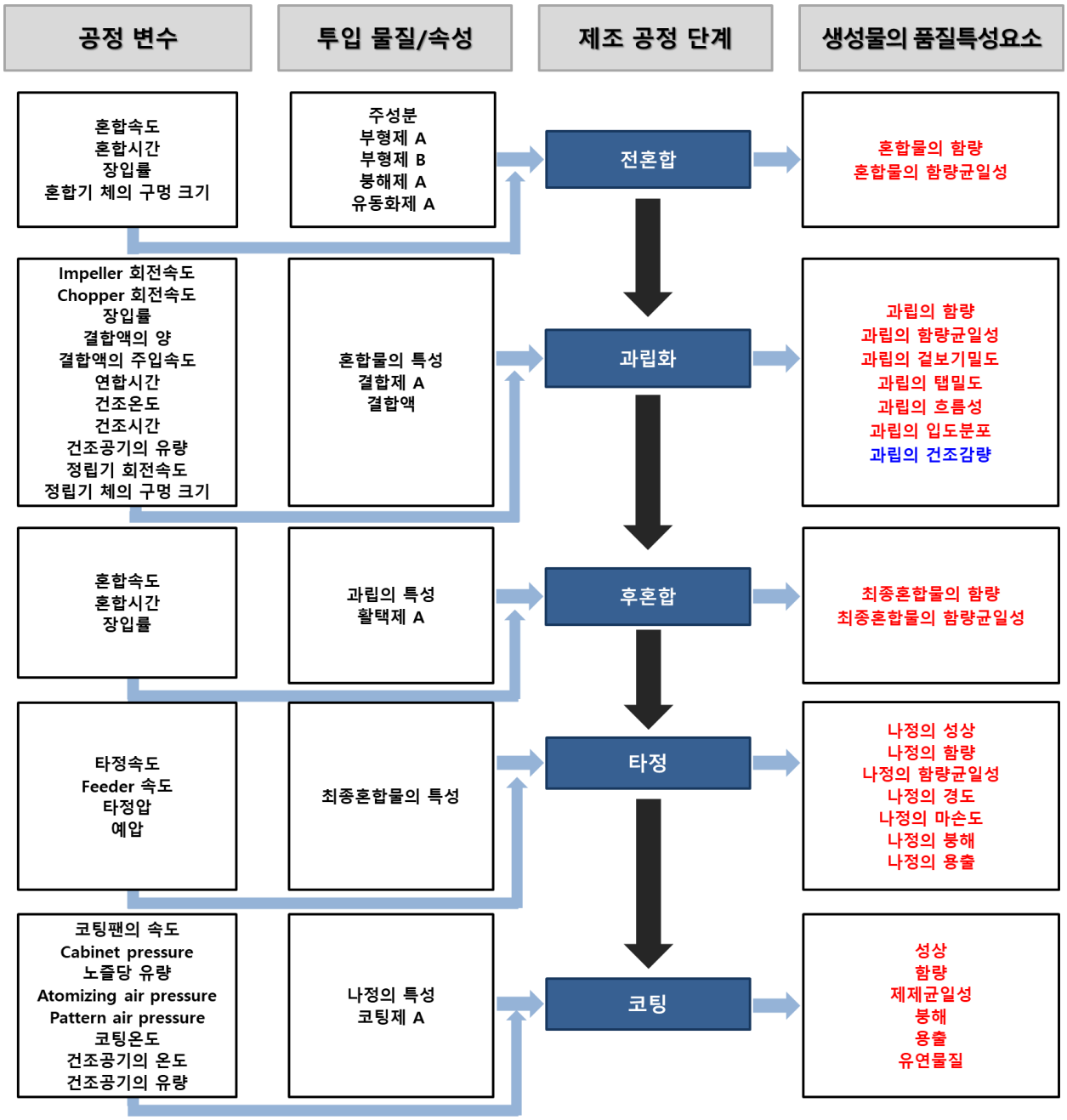


그림 4-12: 시생산 규모에서 K 정제-A 의 제조공정도

4.5.2.1 전혼합 공정

전혼합 공정은 원료의약품이 적은 비율로 사용되는 제제의 혼합균일성을 확보하고 완제의약품의 함량과 제제균일성 기준을 만족하기 위해서 수행된다. 시생산 규모에서는 혼합기의 사용에 따른 영향을 확인하기 위해서 혼합시간, 혼합속도, 장입률에 대한 연구를 수행하였다. 장입률은 생산 규모를 고려하여 35% 및 70%로 설정하였으며, 혼합속도는 제조 장비의 규격과 사전 지식 및 경험을 바탕으로 12~18 rpm으로 변환하였다. 체의 구멍 크기는 제조 장비에 따른 변수이며, 실험실 규모에서의 연구를 통해 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 미비함을 확인하였다. 시생산 규모에서는 0.425 mm와 0.85 mm 크기의 체를 사용할 수 있으며, 이 중 실험실 규모에서 연구된 범위 내에 해당하는 0.85 mm로 체의 구멍 크기를 고정하여 연구를 수행하였다. 또한 전혼합 공정에 대한 연구에서는 공정을 완건하게 관리하기 위해 실시간 공정 분석기술을 적용하여 혼합속도 및 장입률에 따른 혼합물의 함량 및 함량균일성을 시간에 따라 평가하고 혼합종말점을 확인하고자 하였다. 이를 통해 혼합물의 함량균일성은 혼합 시작 후 5분 시점에서부터 혼합물의 균일성이 모두 확보되며, 10분 시점에서 혼합물의 함량과 함량균일성이 기준에 적합함을 확인하였다. 따라서 근적외선분광법을 이용하여 전혼합 공정의 평가 및 관리가 가능하며, 공정의 완건한 관리를 위해 혼합 공정의 종말점을 10분으로 설정하였다. 이와 관련된 자세한 내용은 '9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용'에 제시하였다.

4.5.2.2 과립화 공정

과립화 공정에서는 실험실 규모에서 사용한 장비와 작동원리가 다른 제조 장비를 사용하기 때문에 이에 대한 영향 평가가 필요하다. 과립화 공정의 Impeller 회전속도와 결합액의 양이 품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해 3 수준 완전요인설계를 적용하여 실험 설계를 수행하였으며, 총 13번의 실험점을 생성하였다. 해당 변수의 수준은 실험실 규모에서 제조된 과립의 물리적 특성과 동일한 과립을 제조할 수 있는 조건을 고려하여 설정하였다. 이에 따라 Impeller 회전속도는 20~40 rpm으로 변환하였으며, 결합액의 양은 제조량이 증가하더라도 동일한 비율을 유지하기 위해 40~56 mg/T로 설정하였다. 도출된 실험점에 따라 과립을 제조한 다음 통상적인 조건에서 후혼합 및 타정 공정을 추가적으로 진행하여 나정을 제조하였으며, 제조된 과립 및 나정의 품질특성을 측정하여 통계분석을 실시하였다. 공정변수 중 연합시간은 실험실 규모에서 설정된 범위 내에서는 품질특성에 미치는 영향이 미비하였지만 규모가 확대됨에 따라 시간이 변동될 수도 있기 때문에 실시간으로 토크 값을 측정하여 최적값을 설정하고 이를 관리하고자 하였다. 시생산 규모에서 과립화 공정의 최적화 연구에 대한 개요는 다음과 같다.

표 4-51: 시생산 규모에서 과립화 공정의 최적화 연구를 위한 실험설계 및 개요

<table>
<tr><td>실험설계</td><td colspan="5">3 수준 완전요인설계 (총 13회, 중심점 5회 포함)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">입력변수</td><td colspan="2">항목</td><td>-1(Low)</td><td>0</td><td>+1(High)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Impeller 회전속도(rpm) (A)</td><td>20</td><td>30</td><td>40</td></tr>
<tr><td colspan="2">결합액의 양(mg/T) (B)</td><td>40</td><td>48</td><td>56</td></tr>
<tr><td rowspan="12">고정변수</td><td colspan="3">항목</td><td colspan="2">고정값</td></tr>
<tr><td rowspan="8">과립화 공정</td><td colspan="2">Chopper 회전속도</td><td colspan="2">1500 rpm</td></tr>
<tr><td colspan="2">장입률</td><td colspan="2">50%</td></tr>
<tr><td colspan="2">결합액의 주입속도</td><td colspan="2">4분 내외로 주입 완료</td></tr>
<tr><td colspan="2">연합시간</td><td colspan="2">실시간 토크 값으로 관리</td></tr>
<tr><td colspan="2">건조온도</td><td colspan="2">70℃</td></tr>
<tr><td colspan="2">건조시간</td><td colspan="2">건조감량으로 관리(2.0% 이하)</td></tr>
<tr><td colspan="2">건조공기의 유량</td><td colspan="2">650 m^3/h</td></tr>
<tr><td colspan="2">정립기 회전속도</td><td colspan="2">1200 rpm</td></tr>
<tr><td colspan="2">정립기 체의 구멍 크기</td><td colspan="2">1.5 mm</td></tr>
<tr><td rowspan="4">타정 공정</td><td colspan="2">타정속도</td><td colspan="2">40 rpm</td></tr>
<tr><td colspan="2">Feeder 속도</td><td colspan="2">40 rpm</td></tr>
<tr><td colspan="2">타정압</td><td colspan="2">8.5 kN</td></tr>
<tr><td colspan="2">예압</td><td colspan="2">2 kN</td></tr>
<tr><td>출력변수</td><td colspan="2">반제품의 품질특성</td><td>허용기준</td><td>측정값의 범위</td><td>분석 결과</td></tr>
</table>

	과립의 함량	95.0~105.0%	97.4~99.3%	*not significant*
	과립의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하	0.19~0.28%	*not significant*
	과립의 겉보기밀도	정보확인용	0.42~0.52 g/mL	A, B
	과립의 탭밀도	정보확인용	0.53~0.64 g/mL	A, B
	과립의 흐름성	정보확인용	34~38°	A, B
	과립의 입도분포	정보확인용	10.99~11.74 μm	A, B
	나정의 성상	흰색, 원형	적합	-
	나정의 함량	95.0~105.0%	97.4~98.5%	*not significant*
	나정의 함량균일성	판정값 15% 이하	3.5~4.3%	*not significant*
	나정의 경도	6 kp 이상	11.4~11.9 kp	*not significant*
	나정의 마손도	0.3% 이하	0.07~0.13%	*not significant*
	나정의 붕해	10분 이내	2.35~3.28분	*not significant*
	나정의 용출(10분)	30분에 85% 이상	97.7~99.2%	*not significant*
	나정의 용출(15분)		99.1~100.4%	*not significant*
	나정의 용출(30분)		100.1~101.1%	*not significant*

- 제조공정 연구에서 설계된 공정변수들의 범위에서 제조된 과립과 나정은 핵심품질특성 기준을 모두 만족하였다.
  - 과립의 물리적 특성(겉보기밀도, 탭밀도, 흐름성, 입도분포)은 모형의 p값이 유의하였기 때문에 공정변수의 변동에 따라 영향을 받는다고 판단하였다.
  - 하지만 이러한 과립을 이용하여 통상적인 공정 조건에서 타정 공정을 추가적으로 수행하였을 때 나정의 핵심품질특성이 기준을 모두 만족하였다.
  - 과립의 이러한 물성 차이는 타정 공정을 통해 극복할 수 있는 수준이며, 이후 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단하였다.

→ 시생산 규모에서 Impeller 회전속도는 30 rpm(운전범위: 20~40 rpm), 결합액의 양은 48 mg/T(운전범위: 40~56 mg/T)을 최적값으로 설정하였다.

→ 또한 연합시간은 실시간으로 토크 값을 측정하여 7분으로 설정하였으며, 이후에도 토크 값을 실시간으로 측정하여 관리하고자 하였다.

4.5.2.3 후혼합 공정

후혼합 공정은 과립을 혼합하는 혼합 단계와 활택제를 투입한 후 활택하는 활택 단계로 이루어져 있다. 실험실 규모에서의 연구를 통해 후혼합 공정의 공정변수가 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 미비함을 확인하였지만 시생산 규모에서 혼합기의 사용에 따른 영향을 확인하기 위해서 혼합시간에 대한 연구를 수행하였다. 공정변수 중 장입률은 생산 규모를 고려하여 70%로 설정하였으며, 혼합속도는 제조 장비의 규격과 사전 지식 및 경험을 바탕으로 15 rpm으로 고정하였다. 따라서 후혼합 공정에 대한 연구에서는 공정을 완건하게 관리하기 위해서 실시간 공정 분석기술을 적용하여 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 시간에 따라 평가하고 혼합종말점을 확인하고자 하였다. 이를 통해 최종혼합물의 함량균일성이 혼합(과립) 단계에서는 시작과 동시에 기준치를 만족하며, 활택 단계에서는 활택제를 투입하고 약 1분 이후의 시점에서부터 기준치를 만족함을 확인하였다. 따라서 근적외선분광법을 이용하여 후혼합 공정의 평가 및 관리가 가능하며, 공정의 완건한 관리를 위해 혼합(과립) 단계는 10분, 활택 단계는 3분으로 혼합종말점을 설정하였다. 이와 관련된 자세한 내용은 '9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용'에 제시하였다.

4.5.2.4 타정 공정

타정 공정은 생산 규모와 효율을 고려하여 로타리 타정기로 변경하여 공정을 수행하기 때문에 이에 대한 영향 평가가 필요하다. 타정 공정의 타정속도와 타정압이 품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해 2 수준 완전요인설계를 적용하여 실험 설계를 수행하였으며, 총 5번의 실험점을 생성하였다. 해당 변수의 수준은 실험실 규모에서 제조된 나정의 경도와 동일한 나정을 제조할 수 있는 조건 및 과립화 공정의 연구에서 수행된 조건을 고려하여 설정하였다. 이에 따라 타정속도는 30~50 rpm으로 변환하였으며, 타정압은 6~11 kN으로 설정하였다. 각 단위공정에 대한 연구를 통해 도출된 최적점에서 혼합물, 과립, 최종혼합물을 제조한 다음 도출된 실험점에 따라 나정을 제조하였으며, 제조된 나정의 품질특성을 측정하여 통계분석을 실시하였다. 공정변수 중 Feeder 속도는 타정속도에 의존적으로 변동되는 변수이므로 타정속도의 수준을 고려하여 적합한 속도 범위로 설정하였다. 또한 실험실 규모에 대한 연구를 통해 과립의 타정성이 우수하고 나정의 균일성이 기준을 만족함을 확인하였으므로 예압이 품질특성에 미치는 영향이 매우 낮을 것으로 판단되어 고정값을 최소한으로 설정하였다. 시생산 규모에서 타정 공정의 최적화 연구에 대한 개요는 다음과 같다.

표 4-52: 시생산 규모에서 타정 공정의 연구를 위한 실험설계 및 요약

실험설계	**2 수준 완전요인설계 (총 5회, 중심점 1회 포함)**				
입력변수	**항목**		**-1(Low)**	**0**	**+1(High)**
	타정속도(rpm) (A)		30	40	50
	타정압(kN) (B)		6	8.5	11
고정변수	**항목**		**고정값**		
	타정 공정	Feeder 속도	20~60 rpm		
		예압	2 kN		
출력변수	**반제품의 품질특성**	**허용기준**	**측정값의 범위**	**분석 결과**	
	나정의 성상	흰색, 원형	적합	-	
	나정의 함량	95.0~105.0%	98.7~100.4%	*not significant*	
	나정의 함량균일성	판정값 15% 이하	0.8~1.0%	*not significant*	
	나정의 경도	6 kp 이상	10.2~15.3 kp	B	
	나정의 마손도	0.3% 이하	0.07~0.14%	*not significant*	
	나정의 붕해	8분 이내	2.15~5.83분	B	
	나정의 용출(10분)	30분에 85% 이상	96.7~99.1%	*not significant*	
	나정의 용출(15분)		99.2~101.0%	*not significant*	
	나정의 용출(30분)		99.4~100.9%	*not significant*	

- 제조공정 연구에서 설계된 공정변수들의 범위에서 제조된 나정은 핵심품질특성 기준을 모두 만족하였다.
  - 동일한 과립을 이용하여 타정 공정에 대한 연구를 수행하였을 때 나정의 경도 및 붕해는 모형의 p값이 유의하였기 때문에 타정압에 따라 영향을 받는다고 판단하였다.
  - 하지만 나정의 경도와 붕해가 타정압에 영향을 받더라도 나정의 용출은 모형의 p값이 유의하지 않고 일정 수준 이상의 용출률을 나타내었기 때문에 타정압이 미치는 영향이 경미할 것이라고 판단하였다.

  → 시생산 규모에서 타정속도는 40 rpm(운전범위: 30~50 rpm), 타정압은 8.5 kN(운전범위: 6~11 kN)을 최적값으로 설정하였다.

4.5.2.5 코팅 공정

코팅 공정에서는 시생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가함에 따른 영향을 평가하고자 하였다. 코팅 공정의 노즐당 유량, Atomizing air pressure, 건조공기의 온도가 품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해 2^{3-1} 부분요인설계를 적용하여 실험 설계를 수행하였으며, 총 5번의 실험점을 생성하였다. 해당 변수의 수준은 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 실험실 규모의 연구에서 수행된 조건을 고려하여 설정하였다. 이에 따라 노즐당 유량은 50~70 g/min, Atomizing air pressure은 1.6~2.0 bar, 건조공기의 온도는 60~70℃로 설정하였다. 각 단위공정에 대한 연구를 통해 도출된 최적점에서 혼합물, 과립, 최종혼합물, 나정을 제조한 다음 도출된 실험점에 따라 코팅정을 제조하였으며, 제조된 코팅정의 품질특성을 측정하여 통계분석을 실시하였다. 이외의 공정변수는 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 판단되므로 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 고정값을 설정하였다. 시생산 규모에서 코팅 공정의 최적화 연구에 대한 개요는 다음과 같다.

표 4-53: 시생산 규모에서 코팅 공정의 연구를 위한 실험설계 및 요약

실험설계	**2^{3-1} 부분요인설계 (총 5회, 중심점 1회 포함)**			
입력변수	**항목**	**-1(Low)**	**0**	**+1(High)**
	노즐당 유량(g/min) (A)	50	60	70
	Atomizing air pressure (bar) (B)	1.6	1.8	2.0
	건조공기의 온도(℃) (C)	60	65	70
고정변수	**항목**	**설정값**		
	코팅팬의 속도	단계1: 5 rpm/단계2: 8 rpm		
	Cabinet pressure	-100 Pa		
	Pattern air pressure	1.6 bar		
	코팅온도	65℃		
	건조공기의 유량	1,000 m^3/h		
출력변수	**완제의약품의 품질특성**	**허용기준**	**측정값의 범위**	**분석 결과**
	완제의약품의 성상	분홍색, 원형	적합	-
	완제의약품의 함량	95.0~105.0%	97.3~98.3%	*not significant*
	완제의약품의 질량편차	판정값 15% 이하	1.22~1.50%	*not significant*
	완제의약품의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하	0.5~1.6%	*not significant*
	완제의약품의 붕해	30분 이내	5.40~6.50분	*not significant*
	완제의약품의 용출	30분에 85% 이상	99.4~101.2%	*not significant*
	완제의약품의 유연물질	총 유연물질: 2.0% 이하	0.15~0.21%	*not significant*

- 제조공정 연구에서 설계된 공정변수들의 범위에서 제조된 코팅정은 핵심품질특성 기준을 모두 만족하였다. 모형의 p값이 유의하지 않았기 때문에 해당 조건에서 공정을 수행하였을 때 품질특성에 미치는 영향이 미비할 것이라고 판단하였다.

  → 시생산 규모에서 노즐당 유량은 60 g/min(운전범위: 50~70 g/min), Atomizing air pressure은 1.8 bar(운전범위: 1.6~2.0 bar), 건조공기의 온도는 65℃(운전범위: 60~70℃)을 최적값으로 설정하였다.

4.5.3 시생산 규모에서의 연구 후 제조 공정 완성

시생산 규모에서의 연구를 토대로 확보한 제조공정도는 다음과 같다.

표 4-54: K 정제-A 의 제조공정도(시생산 규모)

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
칭량	주성분	주성분	6.869	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	부형제	부형제 A	XX	mg	
		부형제 B	XX	mg	
	붕해제	붕해제 A	7.0	mg	
	유동화제	유동화제 A	XX	mg	
	결합제	결합제 A	2.1	mg	
	활택제	활택제 A	XX	mg	
	코팅제	코팅제 A	XX	mg	
	용매	정제수(결합액)	48.0	mg	
전혼합	주성분	주성분	6.869	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	부형제	부형제 A	XX	mg	
		부형제 B	XX	mg	
	붕해제	붕해제 A	7.0	mg	
	유동화제	유동화제 A	XX	mg	
	혼합기	혼합속도	15	rpm	근적외선분광법을 적용한 전혼합 공정에 대한 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
		혼합시간	10	분	
		장입률	35	%	
		체의 구멍 크기	0.85	mm	실험실 규모에서의 연구를 바탕으로 제조 장비의 규격을 고려하여 0.85 mm를 최적값으로 설정하였다.
과립화	전혼합 공정의 혼합물		-		-
	결합제	결합제 A	2.1	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	용매	정제수	48	mg	시생산 규모에서의 연구를 토대로 결합액의 양이 40~56 mg/T인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 48

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
					mg/T를 최적값으로 설정하였다.
	고전단 혼합기	Impeller 회전속도	30	rpm	시생산 규모에서의 연구를 토대로 Impeller 속도가 20~40 rpm인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 30 rpm을 최적값으로 설정하였다.
		Chopper 회전속도	1500	rpm	제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 적절한 값으로 설정하였다.
		장입률	50	%	
		결합액의 주입속도	4분 내외로 주입 완료		
		연합시간	7	분	시생산 규모에서의 연구를 통해 실시간으로 토크 값을 측정하여 토크 값이 일정해지는 시점을 확인하였으며, 이에 따라 7분을 최적값으로 설정하였다.
	유동층 건조기	건조온도	70	℃	통상적인 조건을 바탕으로 건조감량을 실시간으로 측정하여 2.0% 이하가 되는 시점을 고정값으로 설정하였다.
		건조시간	건조감량 2.0% 이하		
		건조공기의 유량	650	m^3/h	
	정립기	회전속도	1200	rpm	제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 설정하였다
		체의 구멍 크기	1.5	mm	실험실 규모에서 확립된 공정조건과 제조 장비의 규격을 고려하여 설정하였다.
후혼합	과립화 공정의 과립		-		-
	활택제	활택제 A	XX	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	혼합기	혼합속도	15	rpm	근적외선분광법을 적용한 후혼합 공정에 대한 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
		혼합시간	10(혼합) 3(활택)	분	
		장입률	70	%	
타정	후혼합 공정의 최종혼합물		-		-
	로타리 타정기	타정속도	40	rpm	시생산 규모에서의 연구를 토대로 타정속도가 30~50 rpm인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 40 rpm을 최적값으로 설정하였다.
		Feeder 속도	40	rpm	타정속도 및 통상적인 조건을

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
					고려하여 적절한 속도로 설정하였다.
		타정압	8.5	kN	시생산 규모에서의 연구를 토대로 타정압이 6~11 kN인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 8.5 kN을 최적값으로 설정하였다.
		예압	2	kN	반제품의 특성 및 제조 장비의 규격을 고려하여 적절한 값으로 설정하였다.
코팅	타정 공정의 나정		-		-
	코팅제	코팅제 A	XX	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 확인된 양으로 설정하였다.
	코팅기	코팅팬의 속도	단계 1: 5 rpm 단계 2: 7 rpm		제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 설정하였다.
		Cabinet pressure	-100	Pa	
		노즐당 유량	60	g/min	시생산 규모에서의 연구를 토대로 노즐당 유량이 50~70 g/min인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 60 g/min을 최적값으로 설정하였다.
		Atomizing air pressure	1.8	bar	시생산 규모에서의 연구를 토대로 Atomizing air pressure가 1.6~2.0 bar인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 1.8 bar를 최적값으로 설정하였다.
		Pattern air pressure	1.6	bar	제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 설정하였다.
		코팅온도	65	℃	
		건조공기의 온도	65	℃	시생산 규모에서의 연구를 토대로 건조공기의 온도가 60~70℃인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 65℃를 최적값으로 설정하였다.
		건조공기의 유량	1000	m^3/h	제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 설정하였다.

4.5.4 시생산 규모에서의 연구 후 위험성 평가

시생산 규모에서의 연구를 토대로 K 정제-A의 조성물 및 공정 조건이 변동되더라도 완제의약품의 핵심품질특성이 목표품질제품프로필을 만족하는 설정값 또는 범위를 도출하였다. 이에 따라 제제 조성 및 제조 공정에 대한 위험이 저감된 것을 최종적으로 확인하였으며, 위험성 평가의 결과를 다음 표에 나타내었다.

표 4-55: 시생산 규모에서의 연구 후 실시한 위험성 평가의 결과

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성	단위공정				
		전혼합	과립화	후혼합	타정	코팅
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
붕해	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

5 실생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 기술이전 전략 수립

시생산 규모에서 최적화된 제제 조성 및 제조공정을 바탕으로 실생산 규모에서 완제의약품을 제조하기 위해 생산 규모 확대에 따른 제조공정 및 제조 장비를 비교하고 관련된 위험성을 파악하였다. 이후 각 공정에 대한 위험수준을 저감하기 위한 저감전략을 수립하고 생산 규모 확대를 위한 연구를 수행하였다.

5.1 실생산 규모에서의 제조공정 설계

시생산 규모와 실생산 규모간 기술이전을 위해 다음과 같은 체크리스트를 작성하여 진행하였다.

표 5-1: 기술이전에 따른 체크리스트

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

시생산에서 실생산으로 생산 규모가 확대되더라도 동일한 작동원리 및 디자인을 가지는 제조설비를 사용하였기 때문에 이들이 완제의약품의 품질에 미치는 영향은 제한적이라고 판단하였다. 시생산 규모의 제조 공정 연구에서 확보한 범위를 바탕으로 공학 원리 기반의 이론적 모델을 적용하여 공정변수의 범위를 변환하며, 이를 검증하고자 한다.

표 5-2: 실생산 규모로의 생산 규모 확대에 따른 제조장비 비교

단위 공정	제조 장비		제조 장비	품질에 미치는 영향분석 등 고찰
	시생산 규모	실생산 규모		
전혼합 공정	혼합기	혼합기	동일	시생산 및 실생산 규모에서 동일한 제조 장비를 적용하였기 때문에 장비의 공정변수가 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다. 하지만 제조량의 증가에 따라 투입되는 물질의 양이 증가하여 장입률이 달라지므로 이에 따른 확인이 필요하다.
과립화 공정	고전단혼합기	고전단혼합기	동일	시생산 및 실생산 규모에서 작동원리가 동일한 제조 장비를 적용하였기 때문에 장비의 공정변수가 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다. 하지만 과립화 공정은 품질특성에 유의한 영향을 미칠 수 있는 단위 공정이기 때문에 생산 규모에 의존적인 변수들에 대해 이론적 모델을 적용하여 공정 변수의 범위를 변환하고 이에 따른 영향을 확인하고자 한다.
	유동층 건조기	유동층 건조기	동일	
	정립기	정립기	동일	
후혼합 공정	혼합기	혼합기	동일	시생산 및 실생산 규모에서 동일한 제조 장비를 적용하였기 때문에 장비의 공정변수가 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다. 또한 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 후혼합 공정이 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 파악하였으며, 실험실 및 시생산 규모에서의 공정연구를 통해서도 확인하였기 때문에 통상적인 조건에서 공정을 수행하고자 한다. 하지만 생산 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하였으므로 혼합시간에 대해서는 확인이 필요하다.
타정 공정	로타리 타정기	로타리 타정기	동일	시생산 및 실생산 규모에서 작동원리가 동일한 제조 장비를 적용하였기 때문에 장비의 공정변수가 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다. 하지만 제조량의 증가를 고려하여 공정변수를 변환했을 때 품질특성이 변동될 수도 있기 때문에 생산 규모에 의존적인 변수들에 대해 이론적 모델을 적용하여 공정 변수의 범위를 변환하고 이에 따른 영향을 확인하고자 한다.
코팅 공정	코팅기	코팅기	동일	시생산 및 실생산 규모에서 작동원리가 동일한 제조 장비를 적용하였기 때문에 장비의 공정변수가 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다. 또한 기존의 지식과 제조 경험을 바탕으로 코팅 공정이 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 파악하였으며, 시생산 규모에서의 연구를 통해서도 확인하였기 때문에 통상적인 조건에서 공정을 수행하고자 한다.

5.2 실생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가

시생산 규모에서의 연구를 바탕으로 제조소의 제조장비 및 시험장비를 비교하였으며, 시생산 규모에서 확보한 각 단위공정의 공정 조건이 실생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따른 위험성을 확인하였다.

표 5-3: 실생산 규모로의 생산 규모의 확대에 따른 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성	실생산 규모에서의 단위공정				
		전혼합	과립화	후혼합	타정	코팅
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	중간	중간	중간	낮음	낮음
제제균일성	낮음	중간	중간	중간	중간	낮음
붕해	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

제제 조성 및 단위공정	위험요소	영향성	품질특성
제제 조성	실험실 규모에서 확보된 제제 조성과 동일한 분량을 사용하여 실생산 규모에서 생산하고자 한다.	낮음	완제의약품의 핵심품질특성
전혼합 공정	시생산 규모에서 사용한 장비와 동일한 장비를 사용하여 실생산 규모를 수행하고자 한다. 제조량의 증가에 따라 투입되는 물질의 양이 증가하여 장입률이 달라진다. 장입률은 혼합물의 함량 및 함량균일성에 영향을 미칠 수 있으며, 이로 인해 완제의약품의 품질특성이 변동될 수 있기 때문에 공정조건에 대한 확인이 필요하다.	중간	함량, 제제균일성
과립화 공정	시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 세부 규격은 다른 장비를 사용하여 실생산 규모를 수행하고자 한다. 실험실 및 시생산 규모에서의 연구를 통해 과립화 공정의 공정변수가 품질특성에 미치는 영향을 확인하였다. 생산 규모가 확대됨에 따라 공정변수의 범위를 변환하기 위해 이론적 모델을 적용하고 이의 영향을 파악하기 위한 연구가 필요하다.	중간	함량, 제제균일성
후혼합 공정	시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 세부 규격은 다른 장비를 사용하여 실생산 규모를 수행하고자 한다. 실험실 및 시생산 규모에서의 연구를 통해 후혼합 공정의 공정	중간	함량, 제제균일성

제제 조성 및 단위공정	위험요소	영향성	품질특성
	변수가 품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다. 하지만 제조량의 증가에 따른 영향을 파악하기 위해 통상적인 조건에서 확인이 필요하다.		
타정 공정	시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 세부 규격은 다른 장비를 사용하여 실생산 규모를 수행하고자 한다. 실험실 및 시생산 규모에서의 연구를 통해 타정 공정의 공정변수가 품질특성에 미치는 영향을 확인하였다. 생산 규모가 확대됨에 따라 공정변수의 범위를 변환하기 위해 이론적 모델을 적용하고 이의 영향을 파악하기 위한 연구가 필요하다.	중간	제제균일성
코팅 공정	시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 세부 규격은 다른 장비를 사용하여 실생산 규모를 수행하고자 한다. 코팅 공정은 기존의 지식과 제조 경험, 시생산 규모에서의 연구를 바탕으로 품질특성에 미치는 영향이 경미하다고 파악하였다. 하지만 제조량의 증가에 따른 영향을 파악하기 위해 통상적인 조건에서 확인이 필요하다.	낮음	완제의약품의 핵심품질특성

5.3 실생산 규모에서의 기술이전 전략 수립

실생산 규모로의 생산 규모 확대에 따른 위험성 평가를 바탕으로 단위공정별 기술이전 전략을 수립하여 위험수준을 저감하고자 하였다.

5.3.1 전혼합 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

실생산 규모에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 동일한 장비를 사용하여 전혼합 공정을 수행하고자 하였다. 각 규모의 제조 장비에 대한 격차 분석을 수행하고 이에 따른 위험 요소를 파악하여 위험수준의 저감전략을 제시하였다.

표 5-4: 생산 규모의 확대에 따른 전혼합 공정의 격차분석

시생산 규모				실생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
혼합기	혼합시간	N/A (조절가능함)	10분 (PAT 분석)	혼합기	혼합시간	N/A (조절가능함)	아니오	10분 (PAT 분석)
	혼합속도	3~25 rpm	15 rpm		혼합속도	3~25 rpm	아니오	15 rpm
	장입률	-	35%		장입률	-	아니오	70%
	체의 구멍 크기	0.425 mm, 0.85 mm	0.85 mm (20 mesh)		체의 구멍 크기	0.425 mm, 0.85 mm	예	0.85 mm (20 mesh)

표 5-5: 전혼합 공정에 대한 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
제조량의 증가에 따른 장입률의 변동이 미치는 영향을 확인해야 한다.	공정분석기술을 적용하여 혼합물의 함량 및 함량균일성을 실시간으로 평가하고 혼합종말점을 설정한다.
시험장치 및 시험방법	
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.	
근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 혼합물의 함량 및 함량균일성을 확인한다.	

5.3.2 과립화 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

실생산 규모에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 규모 증대로 인해 세부 규격이 다른 장비를 사용하여 과립화 공정을 수행하고자 하였다. 각 규모의 제조 장비에 대한 격차 분석을 수행하고 이에 따른 위험 요소를 파악하여 위험수준의 저감전략을 제시하였다.

표 5-6: 생산 규모의 확대에 따른 과립화 공정의 격차분석

시생산 규모				실생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
고전단 혼합기	Impeller 회전속도	0~95 rpm	30 rpm	고전단 혼합기	Impeller 회전속도	0~60 rpm	아니오	17~21 rpm
	Chopper 회전속도	300~3000 rpm	1500 rpm		Chopper 회전속도	300~3000 rpm	아니오	1500 rpm
	장입률	-	50%		장입률	-	아니오	50%
	결합액의 주입속도	-	4분 내외로 주입완료		결합액의 주입속도	-	아니오	4분 내외로 주입완료
	연합시간	-	7분		연합시간	-	아니오	7분
유동층 건조기	건조온도	20~80℃	70℃	유동층 건조기	건조온도	20~80℃	예	70℃
	건조시간	-	건조감량 관리		건조시간	-	아니오	건조감량 관리
	건조공기의 유량	0~750 m^3/h	650 m^3/h		건조공기의 유량	0~3000 m^3/h	아니오	2000 m^3/h
정립기	정립기 회전속도	400~2000 rpm	1200 rpm	정립기	정립기 회전속도	300~1500 rpm	아니오	1200 rpm
	정립기 체의 구멍 크기	1.5 mm	1.5 mm		정립기 체의 구멍 크기	1.5 mm	예	1.5 mm

표 5-7: 과립화 공정에 대한 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모가 확대됨에 따라 반제품 및 완제의약품의 품질특성에 영향을 미칠 수 있는 Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간에 대한 확인이 필요하다.	생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 실생산 규모에서 공정변수의 범위를 도출한 후 이에 따른 영향을 파악한다.
	연합시간은 실시간으로 토크 값을 이용하여 관리한다.
생산 규모가 확대됨에 따라 건조시간에 대한 확인이 필요하다.	실시간으로 건조감량에 대한 공정 중 시험을 수행하여 건조감량을 2.0% 이내로 관리한다.
시험장치 및 시험방법	
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.	

5.3.3 후혼합 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

실생산 규모에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 규모 증대로 인해 세부 규격이 다른 장비를 사용하여 후혼합 공정을 수행하고자 하였다. 각 규모의 제조 장비에 대한 격차 분석을 수행하고 이에 따른 위험 요소를 파악하여 위험수준의 저감전략을 제시하였다.

표 5-8: 생산 규모의 확대에 따른 후혼합 공정의 격차분석

시생산 규모				실생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
혼합기	혼합속도	1~15 rpm	15 rpm	혼합기	혼합속도	1~15 rpm	아니오	10 rpm
	혼합시간	N/A (조절가능함)	10분(혼합) 3분(활택)		혼합시간	N/A (조절가능함)	아니오	10분(혼합) 3분(활택)
	장입률	-	70%		장입률	-	아니오	70%

표 5-9: 후혼합 공정에 대한 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
통상적인 공정 조건으로 공정을 수행하지만 제조량의 증가에 따른 영향을 확인해야 한다.	공정분석기술을 적용하여 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 실시간으로 평가하고 혼합종말점을 설정한다.

시험장치 및 시험방법
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.
근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 확인한다.

5.3.4 타정 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

실생산 규모에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 규모 증대로 인해 세부 규격이 다른 장비를 사용하여 타정 공정을 수행하고자 하였다. 각 규모의 제조 장비에 대한 격차 분석을 수행하고 이에 따른 위험 요소를 파악하여 위험 수준의 저감전략을 제시하였다.

표 5-10: 생산 규모의 확대에 따른 타정 공정의 격차분석

시생산 규모				실생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
로타리 타정기	타정속도	10~100 rpm	40 rpm	로타리 타정기	타정속도	10~100 rpm	아니오	30~50 rpm
	Feeder 속도	5~140 rpm	40 rpm		Feeder 속도	5~140 rpm	아니오	20~60 rpm
	타정압	0~80 kN	8.5 kN		타정압	0~100 kN	아니오	6~11 kN
	예압	0~10 kN	2 kN		예압	0~10 kN	아니오	2 kN

표 5-11: 타정 공정에 대한 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모가 확대됨에 따라 타정속도 및 타정압에 대한 확인이 필요하다.	생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 실생산 규모에서의 연구를 수행하고 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 확인한다.

시험장치 및 시험방법
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.

5.3.5 코팅 공정의 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략 및 위험성 저감 전략

실생산 규모에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 규모 증대로 인해 세부 규격이 다른 장비를 사용하여 코팅 공정을 수행하고자 하였다. 각 규모의 제조 장비에 대한 격차 분석을 수행하고 이에 따른 위험 요소를 파악하여 위험 수준의 저감전략을 제시하였다.

표 5-12: 생산 규모의 확대에 따른 코팅 공정의 격차분석

시생산 규모				실생산 규모				
장비 및 공정 조건			설정값 및 운전범위	장비 및 공정 조건				장비 변수에 따른 위험성 저감을 위한 초기설정
장비	변수	운전가능범위		장비	변수	운전가능범위	생산 규모에 독립적?	
코팅기	코팅팬의 속도	2~17 rpm	단계 1: 5 rpm 단계 2: 8 rpm	코팅기	코팅팬의 속도	2~12rpm	아니오	단계 1: 4 rpm 단계 2: 7 rpm
	Cabinet pressure	−250 ~−50 Pa	−100 Pa		Cabinet pressure	−250 ~−50 Pa	아니오	−100 Pa
	노즐당 유량	15 ~300 g/min	60 g/min		노즐당 유량	30 ~300 g/min	아니오	70 g/min
	Atomizing air pressure	0.5~4.0 bar	1.8 bar		Atomizing air pressure	0.5~4.0 bar	예	1.8 bar
	Pattern air pressure	0.5~4.0 bar	1.6 bar		Pattern air pressure	0.5~4.0 bar	예	1.6 bar
	코팅온도	20~80℃	65℃		코팅온도	20~80℃	예	65℃
	건조공기의 온도	20~80℃	65℃		건조공기의 온도	20~80℃	예	65℃
	건조공기의 유량	750 ~2500 m^3/h	1000 m^3/h		건조공기의 유량	4200 ~14000 m^3/h	아니오	5500 m^3/h

표 5-13: 코팅 공정에 대한 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
생산 규모와 제조 설비가 확대됨에 따라 설정된 공정변수들에 대한 확인이 필요하다.	생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 실생산 규모에서의 연구를 수행하고 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 확인한다.

시험장치 및 시험방법
반제품과 완제의약품의 시험방법에 제시된 시험방법을 적용한다.

5.4 실생산 규모에서의 핵심공정변수를 도출하기 위한 위험성 평가 수행

실생산 규모에서의 핵심공정변수를 도출하기 위해 실험실 및 시생산 규모에서의 연구 결과와 실생산 규모로의 생산 규모 확대에 따른 위험성 평가를 바탕으로 실생산 규모에서 각 공정변수와 완제의약품의 핵심품질특성 및 반제품의 특성과 연관성을 파악한 후 해당 변수에 대한 핵심공정변수 여부를 도출하였다.

5.4.1 전혼합 공정

실생산 규모의 전혼합 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 5-14: 전혼합 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	혼합물의 함량	혼합속도	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 혼합속도가 12~18 rpm일 때 혼합물의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 실생산 규모에서는 시생산 규모와 동일한 제조설비를 사용하고자 하지만 생산 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 혼합속도가 적절하지 않아 혼합이 충분히 이루어지지 않으면 혼합물의 함량에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 해당 공정변수에 대한 확인이 필요하다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		혼합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 근적외선분광법을 적용하여 혼합종말점을 관리하고자 하였으며, 이를 통해 10분 이내에 혼합물의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 실생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하고 이로 인해 균일한 혼합물을 제조하기 위해 필요한 혼합시간이 달라질 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.
		장입률	연관성이 있다.	**중간**	예	실생산 규모에서는 시생산 규모와 동일한 제조설비를 사용하고자 하지만 제조량의 증가에 따른 장입률의 변동으로 인해 입자의 거동이 영향을 받고 혼합이 충분히 이루어지지 않으면 혼합불균일이 발생하여 혼합물의 함량이 기준을 만족하지 못할 수 있다. 따라서 해당 공정변수에 대한 확인이 필요하다.
		혼합기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	**낮음**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 혼합기 체의 구멍 크기가 0.85 mm일때 혼합물의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 실생산 규모에서는 시생산 규모와 동일한 제조 설비를 사용하여 전혼합 공정을 수행하며, 혼합기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이기 때문에 위험은 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
제제균일성	혼합물의 함량균일성	혼합속도	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 혼합속도가 12~18 rpm일 때 혼합물의 함량균일성이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 실생산 규모에서는 시생산 규모와 동일한 제조설비를 사용하지만 생산 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 혼합속도가 적절하지 않아 혼합이 충분히 이루어지지 않으면 혼합물의 함량균일성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 해당 공정변수에 대한 확인이 필요하다.
		혼합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 근적외선분광법을 적용하여 혼합종말점을 관리하고자 하였으며, 이를 통해 혼합물의 함량균일성이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 실생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하고 이로 인해 균일한 혼합물을 제조하기 위해 필요한 혼합시간이 달라질 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.
		장입률	연관성이 있다.	**중간**	예	실생산 규모에서는 시생산 규모와 동일한 제조설비를 사용하고자 하지만 제조량의 증가에 따른 장입률의 변동으로 인해 입자의 거동이 영향을 받고 혼합이 충분히 이루어지지 않으면 혼합불균일이 발생하여 혼합물의 함량균일성이 기준을 만족하지 못할 수 있다. 따라서 해당 공정변수에 대한 확인이 필요하다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		혼합기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	**낮음**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 혼합기 체의 구멍 크기가 0.85 mm일때 혼합물의 함량균일성이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 실생산 규모에서는 시생산 규모와 동일한 제조 설비를 사용하여 전혼합 공정을 수행하며, 혼합기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이기 때문에 위험은 낮다고 판단하였다.

5.4.2 과립화 공정

실생산 규모의 과립화 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 5-15: 과립화 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	과립의 함량	Impeller 회전속도	연관성이 있다.	중간	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 Impeller 회전속도가 20~40 rpm일 때 과립의 함량이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 실생산 규모로 생산 규모를 확대할 때 이론적 모델을 적용하여 Impeller 회전속도를 도출하기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.
		Chopper 회전속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 Chopper 회전속도를 1500 rpm으로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 생산 규모가 확대되더라도 Chopper 회전속도가 미치는 위험이 낮다고 판단하였다.
		장입률	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 장입률을 50%로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 생산 규모가 확대되더라도 장입률이 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		결합액의 양	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 결합액의 양이 40~56 mg/T일 때 과립의 함량이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 실생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 투입되는 전체 결합액의 양이 변동될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		결합액의 주입속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 결합액의 주입속도를 4분 내외로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 결합액의 주입속도가 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		연합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 연합시간이 7분일 때 과립의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 또한 연합시간은 과립의 밀도 및 입도분포와 같은 물리적 특성에 영향을 미치며, 균질한 과립의 형성과도 관련있기 때문에 관리되어야 하는 공정변수이다. 실생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 연합시간이 변경될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		건조온도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서 설정된 건조 조건에서는 과립의 품질 특성이 기준을 모두 만족함을 확인하였다. 또한 과립의 건조감량을 실시간으로 분석하여 건조 단계를 관리하기 때문에 위험은 낮다고 판단하였다.
		건조시간	연관성이 낮다.	낮음	아니오	
		건조공기의 유량	연관성이 낮다.	낮음	아니오	
		정립기 회전속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 정립기 회전속도를 1200 rpm으로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 정립기 회전속도가 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		정립기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	낮음	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 체의 구멍 크기가 1.5 mm일때 과립의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 정립기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이므로 생산 규모가 확대되더라도 품질특성에 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
제제균일성	과립의 함량균일성	Impeller 회전속도	연관성이 있다.	중간	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 Impeller 회전속도가 20~40 rpm일 때 과립의 함량균일성이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 실생산 규모로 생산 규모를 확대할 때 이론적 모델을 적용하여 Impeller 회전속도를 도출하기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.
		Chopper 회전속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 Chopper 회전속도를 1500 rpm으로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 Chopper 회전속도가 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		장입률	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 장입률을 50%로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 장입률이 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		결합액의 양	연관성이 있다.	중간	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 결합액의 양이 40~56 mg/T일 때 과립의 함량균일성이 기준을 만족하며, 과립의 품질특성에 영향을 미치

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						는 핵심공정변수임을 확인하였다. 또한 실생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 투입되는 전체 결합액의 양이 변동될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		결합액의 주입속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 결합액의 주입속도를 4분 내외로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 결합액의 주입속도가 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		연합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 연합시간이 7분일 때 과립의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 또한 연합시간은 과립의 밀도 및 입도분포와 같은 물리적 특성에 영향을 미치며, 균질한 과립의 형성과도 관련있기 때문에 관리되어야 하는 공정변수이다. 실생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 연합시간이 변경될 수 있기 때문에 이에 따른 영향을 확인할 필요가 있다.
		건조온도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서 설정된 건조 조건에서는 과립의 품질 특성이 기준을 모두 만족함을 확인하였다. 또한 과립의 건조감량을 실시간으로 분석하여 건조 단계를 관리하기 때문에 위험은 낮다고 판단하였다.
		건조시간	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	
		건조공기의 유량	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		정립기 회전속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 정립기 회전속도를 1200 rpm으로 고정하였으며, 과립 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 정립기 회전속도가 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		정립기 체의 구멍 크기	연관성이 있다.	낮음	예	실험실 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 체의 구멍 크기가 1.5 mm일때 과립의 함량균일성이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 정립기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이므로 생산 규모가 확대되더라도 품질특성에 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.

5.4.3 후혼합 공정

실생산 규모의 후혼합 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 5-16: 후혼합 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
함량	최종혼합물의 함량	혼합속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 혼합속도를 15 rpm으로 고정하였으며, 최종혼합물 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 실생산 규모로 확대됨에 따라 혼합속도가 변동되더라도 근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 공정을 관리하고자 하기 때문에 혼합속도가 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		혼합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 근적외선분광법을 적용하여 공정을 관리하고자 하였으며, 이를 통해 최종혼합물의 함량이 기준을 만족하는 것을 확인하였다. 실생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하고 이로 인해 균일한 혼합물을 제조하기 위해 필요한 혼합시간이 달라질 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.
		장입률	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 장입률을 70%로 고정하였으며, 최종혼합물 및 완제의약품의 핵심품질특

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 장입률이 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
제제균일성	최종혼합물의 함량균일성	혼합속도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 혼합속도를 15 rpm으로 고정하였으며, 최종혼합물 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적이었다. 실생산 규모로 확대됨에 따라 혼합속도가 변동되더라도 근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 관리하고자 하기 때문에 혼합속도가 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		혼합시간	연관성이 있다.	**중간**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 근적외선분광법을 적용하여 공정을 관리하고자 하였으며, 최종혼합물의 함량균일성이 기준을 만족하였다. 실생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하고 이로 인해 균일한 혼합물을 제조하기 위해 필요한 혼합시간이 달라질 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.
		장입률	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 제조량과 제조 장비를 고려하여 장입률을 70%로 고정하였으며, 최종혼합물 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 장입률이 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.

5.4.4 타정 공정

실생산 규모의 타정 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 5-17: 타정 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
제제균일성	나정의 함량균일성	타정속도	연관성이 있다.	중간	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 타정속도가 30~50 rpm일 때 나정의 함량균일성이 기준을 만족하며, 나정의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 실생산 규모로 생산 규모를 확대할 때 이론적 모델을 적용하여 타정속도를 도출하기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.
		Feeder 속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	Feeder 속도는 타정속도에 의존적인 변수이므로 시생산 규모에서의 타정속도에 따라 Feeder 속도를 20~60 rpm으로 조정하였으며, 나정 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 따라서 생산 규모가 확대되더라도 Feeder 속도가 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		타정압	연관성이 있다.	중간	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 타정압이 6~11 kN일 때 나정의 함량균일성이 기준을 만족하며, 나정의 품질특성에 영향을 미치는 핵심공정변수임을 확인하였다. 나정의 품질특성을 일정하게 유지하기 위해서 생

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						산 규모를 확대함에 따라 타정압의 조정이 필요할 수도 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.
		예압	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 예압을 2 kN으로 고정하였으며, 나정 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 실험실 규모와 시생산 규모에서의 연구를 통해 과립의 타정성과 나정의 균일성이 적절함을 확인하였으므로 생산 규모가 확대되더라도 예압이 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.

5.4.5 코팅 공정

실생산 규모의 코팅 공정에 대한 핵심공정변수를 도출하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 5-18: 코팅 공정의 핵심공정변수 도출을 위한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
성상	성상	코팅팬의 속도	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 코팅팬의 속도를 단계 1: 5 rpm, 단계 2: 8 rpm으로 고정하였으며, 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 생산 규모 확대에 따른 이론을 토대로 최적의 설정값을 설정하여 실생산 규모에서 공정을 수행하고자 하였기 때문에 생산 규모가 확대되더라도 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		Cabinet pressure	연관성이 낮다.	낮음	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 Cabinet pressure를 -100 Pa로 고정하였으며, 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. Cabinet pressure에 따라 분사되는 코팅액이 달라져 품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 시생산 규모와 동일한 작동원리 및 디자인을 가진 설비를 사용하여 실생산 규모에서 공정을 수행하고자 하였기 때문에 생산 규모가 확대되더라도 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
		노즐당 유량	연관성이 낮다.	**낮음**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 노즐당 유량이 50~70 g/min일 때 성상이 기준을 만족하며, 해당 범위에서는 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다. 노즐당 유량에 따라 코팅액의 액적 크기가 변화하여 품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 시생산 규모와 동일한 작동원리 및 디자인을 가진 설비를 사용하여 실생산 규모에서 공정을 수행하고자 하였기 때문에 생산 규모가 확대되더라도 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		Atomizing air pressure	연관성이 낮다.	**낮음**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 Atomizing air pressure가 1.6~2.0 bar일 때 성상이 기준을 만족하며, 해당 범위에서는 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다. Atomizing air pressure에 따라 코팅액의 액적 크기가 달라져 품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 시생산 규모와 동일한 작동원리 및 디자인을 가진 설비를 사용하여 실생산 규모에서 공정을 수행하고자 하였기 때문에 생산 규모가 확대되더라도 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		Pattern air pressure	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 Pattern air pressure를 1.6 bar로 고정하였으며, 완제의약품의

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. Pattern air pressure에 따라 개별 노즐에 대한 코팅 영역이 중첩되어 균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 시생산 규모와 동일한 작동원리 및 디자인을 가진 설비를 사용하여 실생산 규모에서 공정을 수행하고자 하였기 때문에 생산 규모가 확대되더라도 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		코팅온도	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 코팅온도를 65℃로 고정하였으며, 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 코팅온도가 건조과정에서 필름 형성에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 제제 균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 시생산 규모와 동일한 작동원리 및 디자인을 가진 설비를 사용하여 실생산 규모에서 공정을 수행하고자 하였기 때문에 생산 규모가 확대되더라도 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		건조공기의 온도	연관성이 낮다.	**낮음**	예	시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 통해 건조공기의 온도가 60~70℃일 때 성상이 기준을 만족하며, 해당 범위에서는 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 경미함을 확인하였다. 건조공기의 온도는 코팅온도와 관련이 있으며, 이에 따라 건조과정에서 필름 형성에 영향을 미칠 수 있다. 하

완제의약품의 핵심품질특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 특성	핵심품질특성에 영향을 미치는 공정변수	핵심품질특성과 공정변수의 연관성	영향 평가에 대한 불확실성	핵심공정변수 여부	타당성/설정근거
						지만 시생산 규모와 동일한 작동원리 및 디자인을 가진 설비를 사용하여 실생산 규모에서 공정을 수행하고자 하였기 때문에 생산 규모가 확대되더라도 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.
		건조공기의 유량	연관성이 낮다.	**낮음**	아니오	시생산 규모에서의 제조 공정 연구에서는 건조공기의 유량을 1000 m^3/h로 고정하였으며, 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적임을 확인하였다. 건조공기의 유량에 따라 건조효율이 달라져 필름형성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 시생산 규모와 동일한 작동원리 및 디자인을 가진 설비를 사용하여 실생산 규모에서 공정을 수행하고자 하였기 때문에 생산 규모가 확대되더라도 미치는 위험은 낮다고 판단하였다.

5.5 실생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 잠재적인 영향을 미치는 공정변수 파악

단위공정의 핵심공정변수 도출을 위해 수행한 위험성 평가를 토대로 실생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 잠재적인 영향을 미칠 수 있다고 판단되는 공정변수들을 제시하였다.

표 5-19: 실생산 규모에서의 잠재적 핵심공정변수 파악

완제의약품의 핵심품질특성	단위공정 1 : 전혼합 공정	단위공정 2 : 과립화 공정	단위공정 3 : 후혼합 공정	단위공정 4 : 타정 공정	단위공정 5 : 코팅 공정
함량	혼합속도, 혼합시간, 장입률	Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간	혼합시간	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음
제제균일성	혼합속도, 혼합시간, 장입률	Impeller 회전속도, 결합액의 양, 연합시간	혼합시간	타정속도, 타정압	잠재적인 영향을 미치는 공정변수가 존재하지 않음

6 반제품의 핵심품질특성 설정

6.1 반제품의 품질특성 도출

각 단위공정을 통해 도출된 반제품은 완제의약품이 제조되기 이전의 모든 물질을 의미하며, 반제품은 각 단위공정의 생성물이자 다음 단위공정의 투입물질로서 작용한다. 반제품의 품질특성이 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 각 단위공정의 반제품에 대한 품질관리가 필요하다. 따라서 실생산 규모로의 생산 규모 확대를 위해서 실험실 및 시생산 규모에서의 연구 결과를 바탕으로 반제품의 품질특성을 검토하고 이를 실생산 규모의 제조 공정 연구에서 활용하고자 하였다.

표 6-1: 반제품의 품질특성

공정	품질특성
전혼합	혼합물의 함량, 혼합물의 함량균일성
과립화	과립의 함량, 과립의 함량균일성, 과립의 겉보기밀도, 과립의 탭밀도, 과립의 흐름성, 과립의 입도분포, 과립의 건조감량
후혼합	최종혼합물의 함량, 최종혼합물의 함량균일성
타정	나정의 성상, 나정의 함량, 나정의 함량균일성, 나정의 경도, 나정의 마손도, 나정의 붕해, 나정의 용출
코팅	성상, 함량, 제제균일성, 붕해, 용출, 유연물질

6.2 반제품의 핵심품질특성 설정을 위한 평가

도출된 반제품의 품질특성 중에서 완제의약품의 핵심품질특성에 유의한 영향을 미칠 것이라고 판단되는 품질특성을 확인하고 이를 반제품의 핵심품질특성으로 설정하였다. 이후 공정 연구에서 투입물질 및 공정변수가 반제품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하고자 하였으며, 이에 대한 타당성 및 설정근거를 제시하였다.

6.2.1 전혼합 공정

전혼합 공정은 주성분 및 첨가제들을 배산혼합하는 과정으로 전혼합 공정의 반제품인 혼합물을 이용하여 이후 단위공정을 거쳐 완제의약품을 제조하기 때문에 혼합물의 품질특성은 완제의약품의 품질특성과 밀접한 관련이 있다. 혼합물의 함량은 완제의약품의 용량, 치료효과, 약동학적 특성 등에 영향을 줄 수 있으므로 기준에 적합하지 않으면 목표품질제품프로필에서 설정한 목표를 달성할 수 없다. 또한 전체 제제 조성 중 주성분의 비율이 5% 이하이기 때문에 주성분에 대한 함량균일성을 확보하지 못하면 혼합물의 함량균일성은 완제의약품의 제제균일성에 직접적으로 영향을 미치기 때문에 관리되어야 하는 중요한 특성이다.

표 6-2: 전혼합 공정 중 반제품 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
혼합물의 함량	완제의약품의 핵심품질특성인 함량과 매우 관련이 높음	아니오	제제 조성 중 원료의약품의 비율이 5% 이하로 적기 때문에 혼합물의 함량 및 함량균일성을 확보하는 것은 매우 중요하다. 이는 최종적으로 완제의약품의 약동학적 특성 및 치료효과에 영향을 미치기 때문에 중요하게 관리해야 한다. 실생산 규모로 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 전혼합 공정의 공정변수가 혼합물의 함량 및 함량균일성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 실생산 규모의 연구 단계에서 확인이 필요하다. 따라서 혼합물의 함량 및 함량균일성을 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
혼합물의 함량균일성	완제의약품의 핵심품질특성인 제제균일성과 매우 관련이 높음	아니오		예

6.2.2 과립화 공정

과립화 공정은 습식과립법을 이용하여 과립을 제조하는 과정으로 제조되는 과립의 품질특성은 이후 완제의약품의 품질특성에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다. 과립의 함량은 완제의약품의 함량에 영향을 미쳐 완제의약품의 용량, 치료효과, 약동학적 특성 등에 영향을 미칠 수 있으며, 과립의 함량균일성은 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 과립의 건조감량은 완제의약품의 안정성에 영향을 주어 완제의약품의 유연물질에 영향을 미칠 수 있다. 또한 과립의 겉보기밀도, 탭밀도, 흐름성, 입도분포는 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있으며, 이들은 과립의 중요한 물리적 특성이므로 이에 대한 확인이 필요하다.

표 6-3: 과립화 공정 중 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
과립의 함량	완제의약품의 핵심품질특성인 함량과 매우 관련이 높음	아니오	제제 조성 중 원료의약품의 비율이 5% 이하로 적기 때문에 과립의 함량 및 함량균일성을 확보하는 것은 매우 중요하다. 이는 최종적으로 완제의약품의 약동학적 특성 및 치료효과에 영향을 미치기 때문에 중요하게 관리해야 한다. 실생산 규모로 확대됨에 따라 이론적 모델을 적용하여 단위공정을 수행할 때 과립의 특성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 과립의 함량 및 함량균일성을 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
과립의 함량균일성	완제의약품의 핵심품질특성인 제제균일성과 매우 관련이 높음	아니오		예
과립의 겉보기밀도	완제의약품의 핵심품질특성인 제제균일성과 매우 관련이 높음	아니오	과립의 물리적 특성은 완제의약품의 질량 편차 및 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 실생산 규모로 확대됨에 따라 이론적 모델을 적용하여 단위공정을 수행할 때 과립의 물리적 특성이 변동될 수 있기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다. 따라서 과립의 겉보기밀도, 탭밀도, 흐름성을 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
과립의 탭밀도	완제의약품의 핵심품질특성인 제제균일성과 매우 관련이 높음	아니오		예
과립의 흐름성	완제의약품의 핵심품질특성인 제제균일성과 매우 관련이 높음	아니오		예
과립의 입도분포	완제의약품의 핵심품질특성인 성상, 제제균일성, 붕해, 용출과 관련이 높음	아니오	과립의 입도분포와 건조감량은 과립의 흐름성과 관련있어 타정성에 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라 최종적으로 완제의약품의 성상, 제제균일성, 붕해, 용출에 영향을 미칠 수 있다. 실생산 규모로 확대됨에 따라 이론적 모델을 적용하여 단위공정을 수행할 때 과립의 특성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이에	예
과립의	완제의약품의 핵심품질특성인	아니오		예

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
건조감량	성상, 붕해, 용출과 관련이 높음		대한 확인이 필요하다. 따라서 과립의 함량 및 함량균일성을 핵심품질특성으로 설정하였다.	

6.2.3 후혼합 공정

후혼합 공정은 과립화 공정을 통해 제조된 과립을 혼합하는 혼합 단계와 활택제를 투입한 후 활택하는 활택 단계로 이루어져 있다. 최종혼합물의 함량은 완제의약품의 함량에 영향을 미쳐 완제의약품의 용량, 치료효과, 약동학적 특성 등에 영향을 줄 수 있으며, 최종혼합물의 함량균일성은 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다.

표 6-4: 후혼합 공정 중 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
최종 혼합물의 함량	완제의약품의 핵심품질특성인 함량과 매우 관련이 높음	아니오	최종혼합물은 정제를 제조하는 타정 공정의 투입물질이기 때문에 함량 및 함량균일성을 확보하지 못하면 완제의약품의 함량 및 제제균일성을 만족하지 못할 수 있기 때문에 중요하게 관리해야 한다. 따라서 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
최종 혼합물의 함량균일성	완제의약품의 핵심품질특성인 제제균일성과 매우 관련이 높음	아니오		예

6.2.4 타정 공정

타정 공정은 최종혼합물을 압축 성형하여 나정으로 제조하는 과정으로 완제의약품의 품질특성에 직접적인 영향을 미치기 때문에 이에 대한 확인 및 관리가 필요하다.

표 6-5: 타정 공정 중 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
나정의 성상	완제의약품의 핵심품질특성인 성상과 매우 관련이 높음	아니오	타정 공정의 반제품인 나정은 코팅 공정을 거쳐 최종 제형으로 제조되기 전 마지막 반제품으로 완제의약품의 품질특성과 직접적으로 관련이 있기 때문에 중요하게 관리되어야 한다. 나정의 성상, 함량, 함량균일성은 완제의약품의 성상, 함량, 제제균일성에 직접적으로 영향을 미친다. 이들은 환자의 복약순응도, 치료효과, 안전성 및 유효성 등에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이에 대한 확인 및 관리가 필요하다. 따라서 나정의 성상, 함량, 함량균일성을 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
나정의 함량	완제의약품의 핵심품질특성인 함량과 매우 관련이 높음	아니오		예
나정의 함량균일성	완제의약품의 핵심품질특성인 제제균일성과 매우 관련이 높음	아니오		예
나정의 경도	완제의약품의 핵심품질특성인 용출 및 붕해와 매우 관련이 높음	아니오	나정의 경도는 약물의 용출 및 정제의 붕해에 영향을 주며, 이는 완제의약품의 용출 및 붕해에 영향을 미칠 수 있다. 경도가 너무 낮으면 제조나 보관시 정제의 형태를 유지하기 어려우며, 너무 높으면 용출 및 붕해에 영향을 미칠 수 있어 관리되어야 하는 특성이다. 따라서 나정의 경도를 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
나정의 마손도	완제의약품의 핵심품질특성인 성상과 매우 관련이 높음	아니오	나정의 마손도는 정제의 형태를 보존하는데 영향을 미쳐 완제의약품의 성상을 만족하지 못해 환자의 복약 순응도 등에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 나정의 마손도를 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
나정의 붕해	완제의약품의 핵심품질특성인 붕해 및 용출과 매우 관련이 높음	아니오	나정의 붕해 및 용출은 완제의약품의 붕해 및 용출과 직접적인 관련이 있으며, 약물 용출 속도에 영향을 미쳐 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 또한 붕해가 기준을 만족하지 못하면 약물의 용출 양상이 달라지게 되고 목표하는 약동학적 특성을 달성하지 못해 완제의약품의 유효성에 영향을 줄 수 있다. 따라서 나정의 붕해 및 용출을 핵심품질특성으로 설정하였다.	예
나정의 용출	완제의약품의 핵심품질특성인 붕해 및 용출과 매우 관련이 높음	아니오		예

6.2.5 코팅 공정

코팅 공정은 나정을 필름코팅하여 최종 제형인 필름코팅정으로 제조하는 단계이므로 반제품의 핵심품질특성이 완제의약품의 핵심품질특성과 직접적인 관련이 있기 때문에 품질특성에 대한 전체적인 확인이 필요하다.

표 6-6: 코팅 공정 중 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

품질특성	연관성	타 품질 특성으로 대체 가능 여부	타당성/설정근거	최종 핵심품질 특성 여부
성상	완제의약품의 핵심품질특성인 성상과 매우 관련이 높음	아니오	연구단계의 최종 제형이며, 자체로서 완제의약품의 핵심품질특성이다. 성상이 파손되어 있으면 환자의 복약순응도 등에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.	예
함량	완제의약품의 핵심품질특성인 함량과 매우 관련이 높음	아니오	연구단계의 최종 제형이며, 자체로서 완제의약품의 핵심품질특성이다. 함량은 완제의약품의 약동학적 특성 및 치료효과에 영향을 미칠 수 있기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.	예
제제균일성	완제의약품의 핵심품질특성인 제제균일성과 매우 관련이 높음	아니오	연구단계의 최종 제형이며, 자체로서 완제의약품의 핵심품질특성이다. 일관되고 재현성 있는 완제의약품의 안전성 및 유효성을 확보하기 위해서 제제균일성은 중요하게 관리해야 하는 특성이므로 이에 대한 확인이 필요하다.	예
붕해	완제의약품의 핵심품질특성인 붕해 및 용출과 매우 관련이 높음	아니오	연구단계의 최종 제형이며, 자체로서 완제의약품의 핵심품질특성이다. 붕해는 일반적으로 약물 용출 속도에 영향을 주어 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 붕해가 기준을 만족하지 못하면 약물의 용출 양상이 변동되어 목표하는 약동학적 특성을 달성하지 못해 완제의약품의 유효성에 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.	예
용출	완제의약품의 핵심품질특성인 붕해 및 용출과 매우 관련이 높음	아니오	연구단계의 최종 제형이며, 자체로서 완제의약품의 핵심품질특성이다. 용출은 약물의 흡수 및 약동학적 특성에 주된 영향을 미치며, 완제의약품의 유효성에 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.	예
유연물질	완제의약품의 핵심품질특성인 유연물질과 매우 관련이 높음	아니오	연구단계의 최종 제형이며, 자체로서 완제의약품의 핵심품질특성이다. 유연물질은 안정성에 영향을 미치며 분해산물로 인한 주성분의 함량 저하를 발생시킬 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다	예

7 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법

반제품과 완제의약품에 대한 일정한 품질관리를 위해서 기준 및 시험방법을 설정하였다.

7.1 반제품의 기준 및 시험방법

각 공정 단계에 따른 반제품의 시험항목에 대한 기준 및 시험방법을 다음의 표에 나타내었다.

표 7-1: 반제품의 기준 및 시험방법

공정	시험항목	기준	시험방법
전혼합 공정	혼합물의 함량	95.0~105.0%	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	혼합물의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하	검체를 취하여 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
과립화 공정	과립의 함량	95.0~105.0%	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	과립의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하	검체를 취하여 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
	과립의 겉보기밀도	정보확인용	검체를 가지고 '대한민국약전' 일반정보 중 겉보기밀도 및 탭밀도측정법에 따라 시험한다.
	과립의 탭밀도	정보확인용	검체를 가지고 '대한민국약전' 일반정보 중 겉보기밀도 및 탭밀도측정법에 따라 시험한다.
	과립의 흐름성	정보확인용	검체를 가지고 안식각측정기를 사용하여 시험한다.
	과립의 입도분포	정보확인용	검체를 가지고 표준체 분석법(사별법)에 따라 시험한다.
	과립의 건조감량	2.0% 이하	검체를 가지고 '대한민국약전' 일반시험법 중 건조감량시험법에 따라 시험한다.
후혼합 공정	최종혼합물의 함량	95.0~105.0%	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	최종혼합물의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하	검체를 취하여 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
타정 공정	나정의 성상	흰색의 원형 정제	검체를 가지고 육안으로 관찰한다.
	나정의 함량	95.0~105.0%	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.

	나정의 함량균일성	판정값 15% 이하	완제의약품의 제제균일성시험법과 동일하다.
	나정의 경도	6 kp 이상	검체를 가지고 자동경도계를 이용하여 측정한다.
	나정의 마손도	0.3% 이하	검체를 가지고 '대한민국약전' 일반정보 중 정제의 마손도시험법에 따라 시험한다.
	나정의 붕해	8분 이내	검체를 가지고 '대한민국약전' 일반시험법 중 붕해 시험법에 따라 시험한다. 시험액은 물로 한다.
	나정의 용출	30분에 85% 이상	완제의약품의 용출시험법과 동일하다.

7.2 완제의약품의 기준 및 시험방법

완제의약품의 시험항목에 대한 기준 및 시험방법을 다음의 표에 나타내었다.

표 7-2: 완제의약품의 기준 및 시험방법

시험항목	기준	시험방법
성상	분홍색의 원형 필름코팅정	완제의약품을 이용하여 육안으로 관찰한다.
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간 및 주피크의 최대흡수 파장이 동일하다.
함량	95.0~105.0%	1) 표준액의 조제 표준품 약 27.4 mg을 정밀하게 달아 100 mL 용량플라스크에 넣고 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)을 가하여 정용하고 표준액으로 한다. 2) 검액의 조제 완제의약품 10정을 취하여 250 mL 용량플라스크에 넣고 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)을 적당량 가하여 30분간 초음파 진탕하여 녹인다. 이 액을 식힌 후 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)으로 표선을 맞추고 원심분리(13,000 rpm, 10분)하여 상등액을 검액으로 한다. 3) 분석 조건 - 컬럼 - 이동상 - 검출기 - 유속 - 컬럼 온도 - 주입량 4) 시스템적합성 표준액 10㎕를 가지고 위의 조건으로 6회 반복 주입할 때 주피크 면적 및 주피크 유지시간의 상대표준편차(RSD)는 2.0% 이하이다.
제제균일성	제제균일성 시험에 적합: 판정값 15% 이하 (상대표준편차 3.0% 이하)	완제의약품을 이용하여「대한민국약전」일반시험법 중 제제균일성시험법항의 함량균일성에 따라 시험하며 표준액의 조제 및 분석 조건은 함량시험법에 따른다. * 검액의 조제 완제의약품 1정을 취하여 25 mL 용량플라스크에 넣고 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)을 적당량 넣은 후 10분간 초음파로 녹인다. 이 액을 식힌 후 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)으로 표선을 맞추고 원심분리(13,000 rpm, 10분)하여 상등액을 검액으로 한다.
붕해	30분 이내에 완전히 붕해	완제의약품을 이용하여「대한민국약전」일반시험법 중 붕해시험법에 따라 시험한다. 시험액은 물로 한다.
용출	30분에 85% 이상의 용출률	1) 표준액의 조제 표준품 약 27.4 mg을 정밀하게 달아 100 mL 용량플라스크에 넣고 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)을 가하여 용해시킨 후 정용한다. 이 액 5 mL를 취하여

		100 mL 용량플라스크에 넣고 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)으로 정용하여 표준액으로 한다. 2) 검액의 조제 완제의약품 1정을 취하여 정제수 500 mL의 용출액에 넣고 약전의 일반시험법 중 용출시험법 제2법에 해당하는 37±0.5℃, 분당 50회전의 조건으로 실시한다. 용출시험 개시 30분 후에 용출액 일정량을 취하여 원심분리(13,000 rpm, 10분)하고 상등액을 검액으로 한다. 3) 분석 조건 - 컬럼 - 이동상 - 검출기 - 유속 - 컬럼 온도 - 검출기 온도 - 주입량 4) 시스템적합성 표준액 20 μL를 가지고 위의 조건으로 6회 반복 주입할 때 주피크 면적 및 주피크 유지시간의 상대표준편차(RSD)는 2.0% 이하이다.
유연물질	개별 유연물질: 0.3% 이하 총 유연물질: 2.0% 이하	1) 검액의 조제 완제의약품 10정을 취하여 25 mL 용량플라스크에 넣고 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)을 적당량 넣은 후 10분간 초음파로 녹인다. 이 액을 식힌 후 10 mM 인산일수소칼륨 용액(pH 7.0)으로 표선을 맞추고 원심분리(13,000 rpm, 10분)하여 상등액을 검액으로 한다. 2) 분석 조건 - 컬럼 - 이동상 - 검출기 - 유속 - 컬럼 온도 - 검출기 온도 - 주입량 3) 시스템적합성 검액 10 μL를 가지고 위의 조건으로 6회 반복 주입할 때 주피크 면적 및 주피크 유지시간의 상대표준편차(RSD)는 2.0% 이하이다.

8 실생산 규모에서의 제조공정 연구

실험실 및 시생산 규모에서 확보한 자료와 기술이전 전략을 바탕으로 실생산 규모의 제조공정도를 작성하였다.

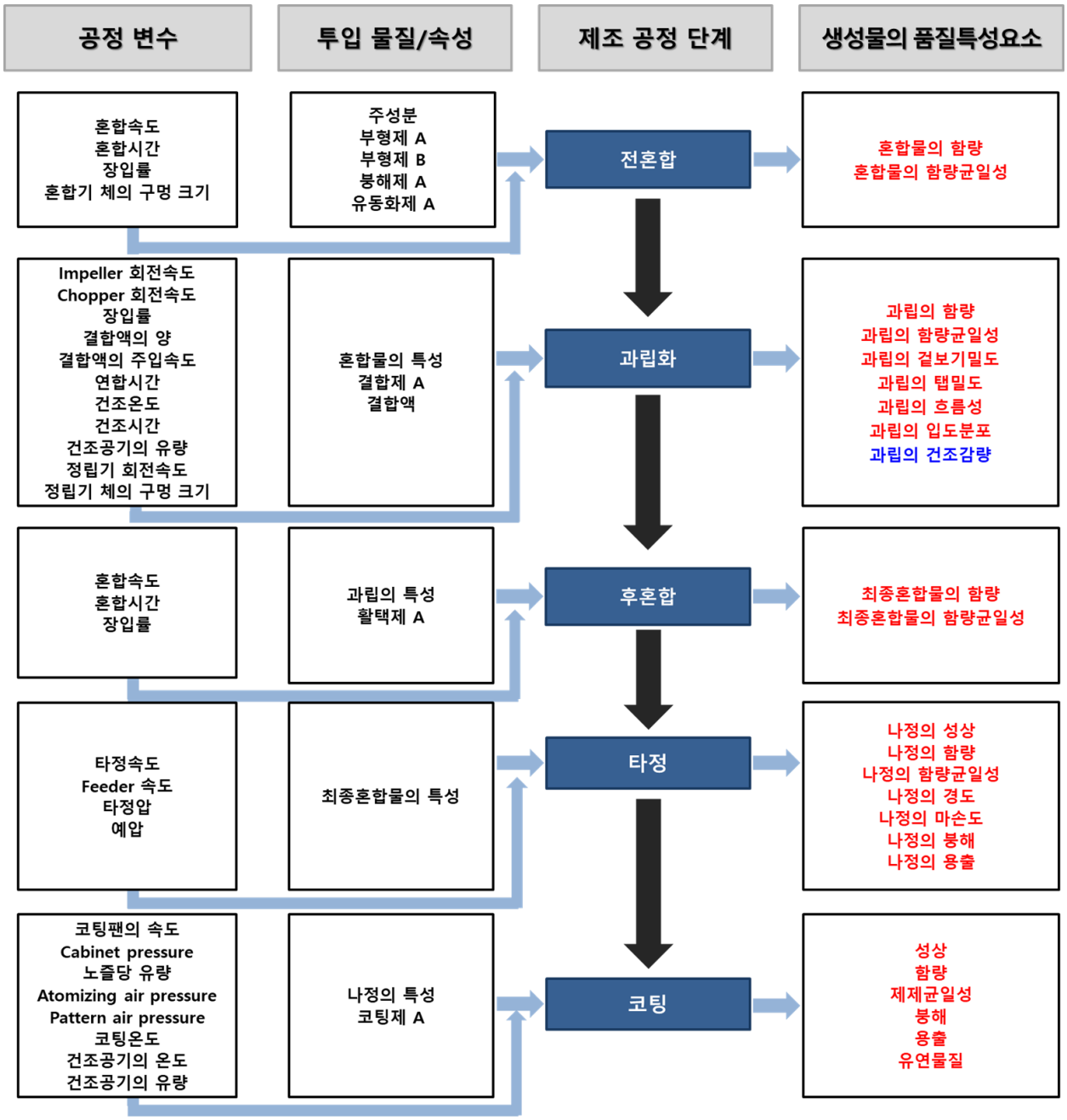


그림 8-1: 실생산 규모에서 K 정제-A 의 제조공정도

8.1 실생산 규모에서의 초기 위험성 평가

생산 규모 확대에 따른 위험성 평가와 핵심인자 도출을 위한 위험성 평가를 바탕으로 실생산 규모에서 제제 조성 및 단위공정의 공정변수들이 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하고자 위험성 평가를 수행하였다. 고장모드 및 영향분석을 활용하여 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 통해 설계와 관련하여 불완전하거나 잠재적인 영향을 파악하고자 하였다. 고장모드 및 영향분석은 완성된 것이 아니며 지속적으로 고장모드를 파악하여 위험수준을 감소 또는 제거한다. 이는 복잡한 설계 및 공정을 분석하여 관리가 가능한 여러 단계로 세분화한 후 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 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 대한 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. 심각도, 발생도, 검출도의 용어와 관련된 점수 구간에 대한 설명 및 근거를 다음의 표에 제시하였다.

표 8-1: 심각도의 정의

심각도	점수	설명/근거
무시할만한 영향	1	완제의약품의 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	완제의약품의 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	완제의약품의 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	완제의약품의 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	완제의약품의 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 8-2: 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 8-3: 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 완제의약품 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.

각 위험요인의 위험수준에 대한 설정근거는 실험실 및 시생산 규모의 연구에서 도출한 결과와 사전 경험 및 지식을 바탕으로 작성하였으며, 이를 통해 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 핵심품질특성과 핵심공정변수들 간의 상관성 및 인과관계를 계층적으로 파악하고자 하였다. 실생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성에 대해 고장모드 및 영향분석을 실시한 결과는 다음과 같다.

표 8-4: 실생산 규모의 핵심인자 도출을 위한 각 인자별 위험수준 및 설정근거

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정	반제품의 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	설정근거
함량 및 제제균일성	전혼합 공정	혼합물의 함량 및 함량균일성	혼합속도	3	3	3	27	중간	시생산 규모에서 혼합속도에 따른 혼합물의 함량 및 함량균일성은 기준을 충족하였고 이를 통해 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 하지만 실생산으로 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 혼합불균일이 발생할 수 있다. 따라서 혼합속도에 따른 위험성 확인 및 검증이 필요하다.
			혼합시간	3	3	3	27	중간	시생산 규모에서는 근적외선분광법을 적용하여 혼합종말점으로 혼합시간을 확인하였으며 10분 이내로 혼합물의 함량 및 함량균일성이 기준을 충족하였기 때문에 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 하지만 실생산으로 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 혼합불균일이 발생할 수 있다. 따라서 혼합시간에 따른 위험성 확인 및 검증이 필요하다.
			장입률	3	3	3	27	중간	시생산 규모에서 설정된 장입률에 따라 평가하였을 때 혼합물의 함량 및 함량균일성은 기준을 충족하였고 이를 통해 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 동일한 제조장비를 사용하지만 실생산 규모로 확대함에 따라 장입률이 변경되기 때문에 이에 대한 위험성 확인 및 검증이 필요하다.

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정	반제품의 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
			혼합기 체의 구멍 크기	3	1	2	6	낮음	시생산 규모에서 설정된 혼합기 체의 구멍 크기에 따라 평가하였을 때 혼합물의 함량 및 함량균일성은 기준을 충족하였다. 혼합기 체의 구멍 크기는 생산 규모와 관계없는 독립적인 변수이기 때문에 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 위험성을 낮음으로 설정하였다.
함량 및 제제균일성	과립화 공정	과립의 함량 및 함량균일성	Impeller 회전속도	4	3	3	36	중간	시생산 규모에서 설정된 Impeller 회전속도에 따라 평가하였을 때 과립의 함량 및 함량균일성은 기준을 충족하였고 이를 통해 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 하지만 실생산 규모로 확대할 때 이론적 모델을 적용하여 Impeller 회전속도를 도출하였기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.
			결합액의 양	4	3	3	36	중간	시생산 규모에서 설정된 결합액의 양에 따라 평가하였을 때 과립의 함량 및 함량균일성은 기준을 충족하였고 이를 통해 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 동일한 비율의 결합액이 사용되지만 실생산 규모로 확대함에 따라 투입되는 결합액의 양이 변동될 수 있기 때문에 이에 대한 위험성 확인 및 검증이 필요하다.
			연합시간	3	3	3	27	중간	시생산 규모에서 연합시간은 토크 값의 측정을 통해 관리하였으며 이에 따른 과립의 함량 및 함량균일성이 기준을 충족하였기 때문에 위험성이 저감됨을 확인하였다. 하지만 실생산 규모로 확대함에 따라 연합시간이 변동될 수 있기 때문에 이

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정	반제품의 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
									에 대한 확인 및 검증이 필요하다.
			정립기 체의 구멍 크기	3	1	2	6	낮음	시생산 규모에서 설정된 정립기 체의 구멍 크기에 따라 평가하였을 때 과립의 함량 및 함량균일성은 기준을 충족하였다. 정립기 체의 구멍 크기는 생산 규모와 관계없는 독립적인 변수이기 때문에 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 위험성을 낮음으로 설정하였다.
함량 및 제제균일성	후혼합 공정	최종혼합물의 함량 및 함량균일성	혼합시간	3	3	3	27	중간	시생산 규모에서는 근적외선분광법을 적용하여 통상적인 조건에서 혼합시간을 확인하였으며 최종혼합물의 함량 및 함량균일성이 기준을 충족하였기 때문에 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 하지만 실생산으로 규모가 확대됨에 따라 제조량이 증가하여 혼합시간이 변동될 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다.
제제균일성	타정 공정	나정의 함량균일성	타정속도	4	3	3	36	중간	시생산 규모에서 설정된 타정속도에 따른 나정의 함량균일성은 기준을 충족하였고 이를 통해 위험성이 저감되었음을 확인하였다. 하지만 실생산 규모로 확대할 때 이론적 모델을 적용하여 타정속도를 도출하였기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.
			타정압	3	3	3	27	중간	시생산 규모에서 나정의 함량균일성은 설정된 타정압의 범위 내에서 기준을 충족하였다. 타정압은 생산 규모 및 타정속도에 따라 조정될 수 있기 때문에 이에 대한 확인이 필요하다.

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정	반제품의 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
성상	코팅 공정	성상	노즐당 유량	3	1	2	6	낮음	시생산 규모에서 노즐당 유량은 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 낮음을 확인하였다. 코팅 공정에 대한 사전 지식 및 경험과 이론적 모델을 적용하여 실생산 규모에서의 설정값을 도출하였기 때문에 규모 확대에 따른 노즐당 유량의 영향은 경미하다고 판단하였다.
			Atomizing air pressure	3	1	2	6	낮음	시생산 규모에서 Atomizing air pressure은 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 낮음을 확인하였다. 코팅 공정에 대한 사전 지식 및 경험을 바탕으로 실생산 규모에서의 설정값을 도출하였기 때문에 규모 확대에 따른 Atomizing air pressure의 영향은 경미하다고 판단하였다.
			건조 공기의 온도	3	1	2	6	낮음	시생산 규모에서 건조공기의 온도는 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 낮음을 확인하였다. 코팅 공정에 대한 사전 지식 및 경험을 바탕으로 실생산 규모에서의 설정값을 도출하였기 때문에 규모 확대에 따른 건조공기의 온도에 의한 영향은 경미하다고 판단하였다.

실생산 규모에서 실시한 위험성 평가의 요약된 결과는 다음과 같으며, 위험수준이 '중간' 이상인 인자들에 대해서는 추가적인 연구를 수행하고자 하였다.

표 8-5: 실생산 규모에서 실시한 초기 위험성 평가

제제 조성 및 공정변수		완제의약품의 핵심품질특성					
		성상	함량	제제균일성	붕해	용출	유연물질
제제 조성	부형제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	부형제 B	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	붕해제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	유동화제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	결합제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	활택제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	코팅제 A	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
전혼합	혼합속도	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	혼합시간	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	혼합기 체의 구멍 크기	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
과립화	Impeller 회전속도	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	Chopper 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	결합액의 양	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	결합액의 주입속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	연합시간	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	건조온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조시간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 유량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기 체의 구멍 크기	낮음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
후혼합	혼합속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	혼합시간	낮음	중간	중간	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

제제 조성 및 공정변수		완제의약품의 핵심품질특성					
		성상	함량	제제균일성	붕해	용출	유연물질
타정	타정속도	낮음	중간	중간	중간	중간	낮음
	Feeder 속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	타정압	중간	낮음	중간	중간	중간	낮음
	예압	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
코팅	코팅팬의 속도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Cabinet pressure	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	노즐당 유량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Atomizing air pressure	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Pattern air pressure	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	코팅온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 온도	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	건조공기의 유량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

실생산 규모에서의 초기 위험성 평가를 바탕으로 핵심공정변수, 반제품의 핵심품질특성, 완제의약품의 핵심품질특성 사이의 상관관계를 파악하고 어골도(fishbone diagram)를 작성하였다.

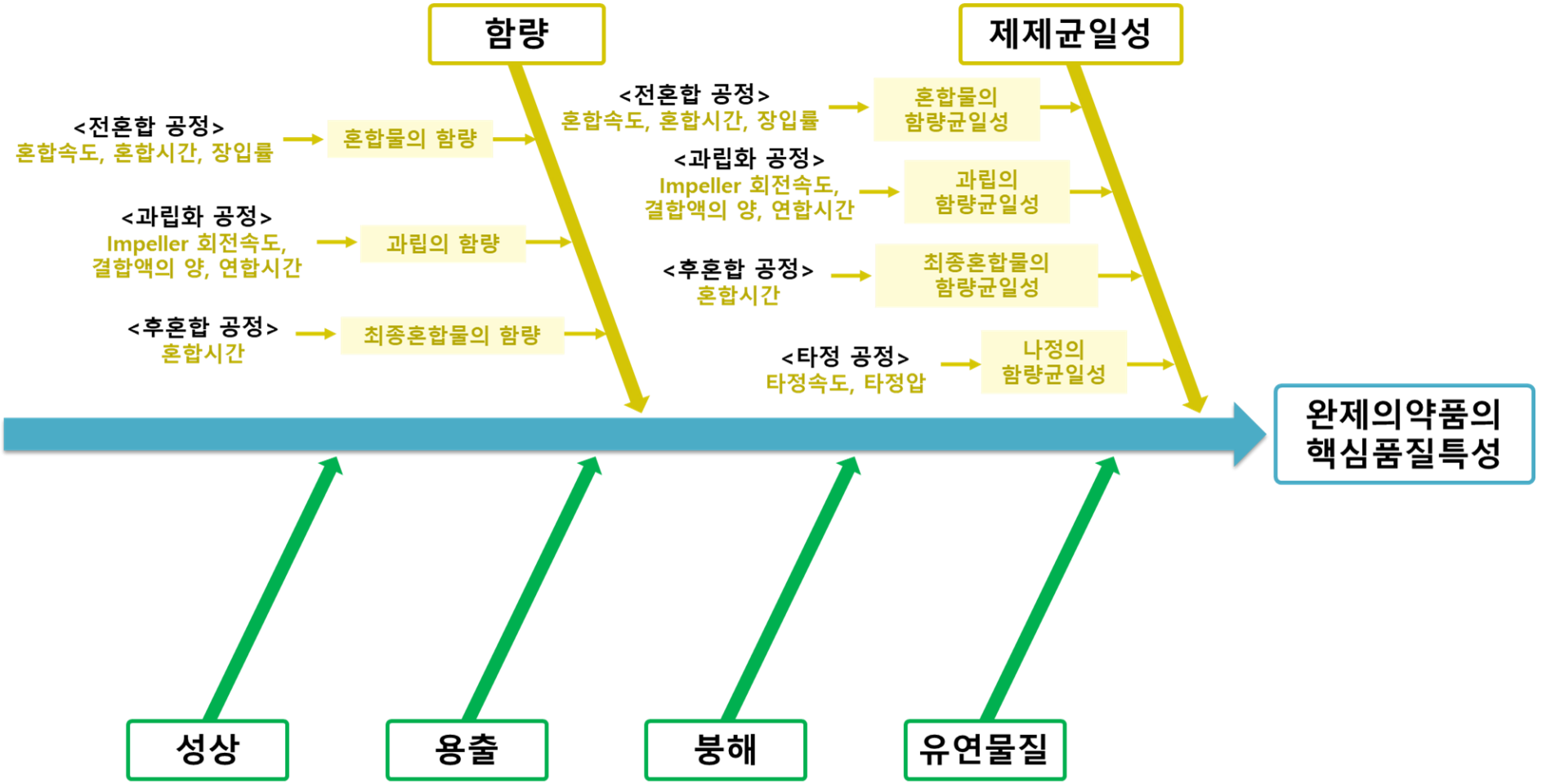


그림 8-2: 실생산 규모의 K 정제-A 에 대한 어골도(노란색: 위험수준 '중간', 초록색: 위험수준 '낮음')

8.2 실생산 규모에서의 전혼합 공정

실생산 규모에서는 시생산 규모에서 사용한 것과 동일한 장비를 사용하여 전혼합 공정을 수행하고자 하였다. 시생산 규모에서 수행한 연구 결과를 통해 혼합속도, 혼합시간, 장입률이 품질특성에 미치는 영향은 경미하다는 것을 확인하였다. 하지만 생산규모의 확대로 인해 투입물질의 양이 증가하여 장입률이 변동되기 때문에 이에 따른 영향을 확인하고자 하였다. 장입률은 시생산 규모에서의 연구 결과 및 실생산 규모의 제조량을 고려하여 70%로 설정하였으며, 혼합속도는 시생산 규모와 동일한 15 rpm으로 설정하였다. 해당 조건에서 근적외선분광법을 이용하여 실시간으로 혼합물의 함량 및 함량균일성을 평가함으로써 혼합종말점을 확인하고 혼합시간을 설정할뿐만 아니라 공정조건이 적합한지를 확인하고자 하였다. 이를 통해 혼합물의 함량균일성은 시생산 규모에서와 마찬가지로 혼합 시작 후 5분 시점에서부터 확보되며, 10분 시점에서 혼합물의 함량과 함량균일성이 기준에 적합함을 확인하였다. 따라서 공정의 완건한 관리를 위해 혼합 공정의 종말점을 10분으로 설정하였으며, 실생산 규모에서도 근적외선분광법을 이용하여 전혼합 공정의 평가 및 관리가 가능함을 확인하였다. 이와 관련된 자세한 내용은 '9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용'에 제시하였다. 추가적으로 혼합기 체의 구멍 크기는 생산 규모에 독립적인 변수이므로 실험실 및 시생산 규모에서 수행한 연구 결과를 바탕으로 0.85 mm로 설정하였다.

8.3 실생산 규모에서의 과립화 공정

실생산 규모의 과립화 공정에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 규모 증대로 인해 세부 규격이 다른 장비를 사용하기 때문에 핵심공정변수에 대한 확인이 필요하다. Impeller 회전속도는 운동학적 유사성을 바탕으로 Froude수와 Tip 속도와의 관계를 이용하여 확대된 규모에서도 일정한 힘을 유지할 수 있는 값으로 공정변수의 수준을 변환하였다. 결합액의 양은 제조량의 변화로 인해 변동될 수 있으므로 실험실 및 시생산 규모에서의 최적범위를 고려하여 수준을 설정하였으며, 연합시간은 규모가 확대됨에 따라 시간이 변동될 수도 있기 때문에 시생산 규모와 동일하게 토크 값을 실시간으로 측정하여 최적값을 확인하고 이를 관리하고자 하였다.

8.3.1 생산 규모 확대에 따른 과립화 공정의 공정변수 변환

Impeller 회전속도는 운동학적 유사성을 바탕으로 이론적 모델을 적용하여 동일한 Froude수와 Tip 속도를 갖도록 범위를 설정하였다.

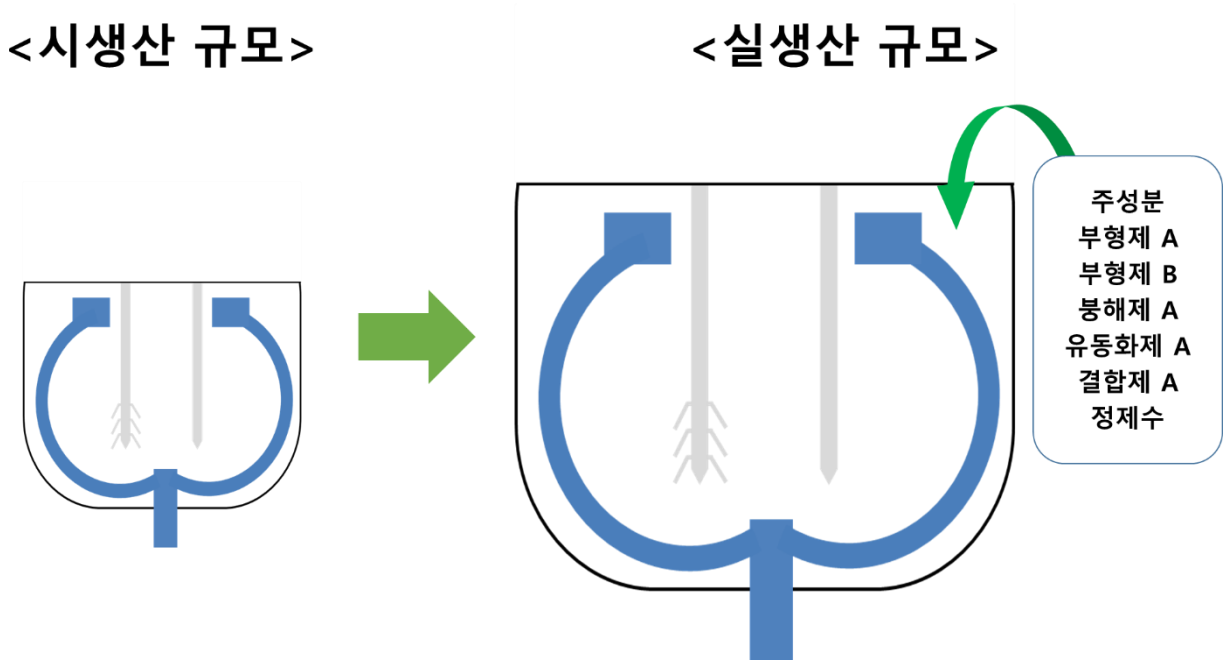


그림 8-3: 과립화 공정에 대한 위험 저감 전략

Froude 수는 임의의 유체 흐름에서 관성력에 대한 중력의 비로써 다음의 식과 같이 계산할 수 있다.

$$F_r = \frac{rpm^2 \times R}{g}$$

rpm은 Impeller 회전속도이며, R과 g는 각각 Impeller의 직경과 중력가속도를 의미한다. 위의 식을 이용하여 시생산 규모와 실생산 규모에서 동일한 Froude 수를 갖도록 식을 정리하면 다음과 같다.

$$N_2 = N_1 \sqrt{\frac{D_1}{D_2}}$$

D_1, N_1은 각각 시생산 규모에서 Impeller의 직경과 Impeller 회전속도이며, D_2, N_2는 각각 실생산 규모에서 Impeller의 직경과 Impeller 회전속도를 의미한다. 위의 식은 기하학적 유사성을 토대로 Geometric scaling factor를 도출하여 적용하는 방법과 관련이 있으며 식은 다음과 같다.

$$N_2 = N_1 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^n$$

지수항인 n은 물리적 의미를 가지며 n=1일 때 동일한 Tip 속도를, n=1/2일 때 동일한 Froude 수를 갖는다. 이러한 2가지 수학적 모델을 이용하여 각각의 변환값을 도출한 후 이들의 평균값을 변환값으로 이용하였다.

즉, 시생산 규모에서 설정된 Impeller 회전속도의 범위인 20~40 rpm은 생산 규모 확대에 따른 이론적 모델을 바탕으로 13~25 rpm로 변환하였다. 하지만 실생산 규모에서의 제조장비 및 운전공간을 고려하고 완건성을 확보하기 위해 17~21 rpm으로 Impeller 회전속도를 설정하였다.

표 8-6: 생산 규모 확대에 따른 Impeller 회전속도

변환 방법	시생산 규모	실생산 규모	
	설정값(rpm)	변환값(rpm)	설정값(rpm)
동일한 Froude 수 및 Tip 속도를 갖도록 변환	20	13	17
	30	19	19
	40	25	21

8.3.2 과립화 공정의 연구를 위한 실험설계

실생산 규모에서의 위험성 평가를 통해 핵심공정변수로 도출된 Impeller 회전속도와 결합액의 양에 따른 영향을 파악하기 위해 2 수준 완전요인설계를 적용하여 총 5번의 실험점(중심점 1회 포함)을 생성하였다. Impeller 회전속도의 수준은 생산 규모 확대에 따른 이론적 모델을 통해 도출된 값을 고려하여 17~21 rpm으로 설정하였으며, 결합액의 양에 대한 수준은 44~52 mg/T로 설정하였다. 각 공정변수의 수준 및 도출된 실험설계 표는 다음과 같다.

표 8-7: 실생산 규모에서 과립화 공정에 대한 연구를 위해 설계된 공정변수 및 이의 수준

입력변수(X)		수준(level)		
		-1	0	+1
X_1	Impeller 회전속도(rpm) (A)	17	19	21
X_2	결합액의 양(mg/T) (B)	44	48	52

표 8-8: 실생산 규모에서 과립화 공정의 연구를 위한 실험설계 표

무작위 실험순서	입력변수(X)	
	X_1	X_2
	A: Impeller 회전속도(rpm)	B: 결합액의 양(mg/T)
1	17	52
2	21	52
3	19	48
4	17	44
5	21	44

8.3.3 과립화 공정의 연구에 따른 실험수행 및 통계분석 결과

도출된 실험점에 따라 과립을 제조한 다음 품질특성을 측정하였으며, 통계분석을 실시하여 입력변수들과 과립의 품질특성들 사이의 상관관계를 파악하였다. 제조된 모든 과립은 반제품에 대한 핵심품질특성의 기준을 모두 만족하였다. 통계분석을 실시하였을 때 과립의 품질특성에 대한 모형의 p 값들이 유의미하지 않았기 때문에 설정한 범위 내에서는 완건한 공정 수행이 가능할 것으로 판단하였다. 따라서 실생산 규모에서 Impeller 회전속도는 19 rpm(운전범위: 17~21 rpm), 결합제의 양은 48 mg/T(운전범위: 44~52 mg/T)을 최적값으로 설정하였다. 또한 과립 공정에서 측정된 토크 값을 바탕으로 연합시간의 최적값을 7분으로 설정하였으며, 공정 중 실시간으로 토크 값을 측정하여 이를 관리하고자 하였다.

표 8-9: 과립의 핵심품질특성에 대한 평가 및 통계분석 결과의 요약

무작위 실험순서	과립의 품질특성						
	함량 (%)	함량균일성 (%)	겉보기밀도 (g/mL)	탭밀도 (g/mL)	흐름성 (°)	입도분포 (μm)	건조감량 (%)
1	98.4	0.84	0.47	0.66	37	10.89	0.70
2	98.1	1.62	0.43	0.64	37	10.30	0.80
3	98.1	0.79	0.44	0.63	36	11.12	0.71
4	99.8	1.17	0.44	0.63	33	10.97	1.00
5	99.2	0.39	0.44	0.62	36	11.06	0.67

과립의 품질특성	기준	측정값의 범위	영향인자(p-value <0.05)
함량	95.0~105.0%	98.1~99.8%	*not significant*
함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하	0.39~1.62%	*not significant*
겉보기밀도	정보확인용	0.43~0.47 g/mL	*not significant*
탭밀도	정보확인용	0.62~0.66 g/mL	*not significant*
흐름성	정보확인용	33~37°	*not significant*
입도분포	정보확인용	10.30~11.12 μm	*not significant*
건조감량	2.0% 이하	0.67~1.00%	*not significant*

과립의 특성에 대해 실시한 통계 분석의 자세한 결과는 다음과 같다.

과립의 함량은 98.1~99.8%이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-10: 과립의 함량에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	1.76	2	0.8778	3.54	0.2202	*not significant*
A-Impeller 회전속도	0.1806	1	0.1806	0.7287	0.4832	
B-결합액의 양	1.58	1	1.58	6.35	0.1279	
Residual	0.4958	2	0.2479			
Cor Total	2.25	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.4979	0.7798	0.5596	0.1315

과립의 함량균일성은 0.39~1.62% 이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-11: 과립의 함량균일성에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.2025	2	0.1012	0.3138	0.7612	*not significant*
A-Impeller 회전속도	1.110E-16	1	1.110E-16	3.441E-16	1.0000	
B-결합액의 양	0.2025	1	0.2025	0.6275	0.5113	
Residual	0.6454	2	0.3227			
Cor Total	0.8479	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.5681	0.2388	-0.5223	-7.1243

과립의 겉보기밀도는 0.43~0.47 g/mL이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-12: 과립의 겉보기밀도에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.0005	2	0.0003	1.19	0.4565	*not significant*
A-Impeller 회전속도	0.0004	1	0.0004	1.90	0.3016	
B-결합액의 양	0.0001	1	0.0001	0.4762	0.5615	
Residual	0.0004	2	0.0002			
Cor Total	0.0009	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0145	0.5435	0.0870	-3.9064

과립의 탭밀도는 0.62~0.66 g/mL이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-13: 과립의 탭밀도에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.0009	2	0.0004	12.14	0.0761	*not significant*
A-Impeller 회전속도	0.0002	1	0.0002	6.43	0.1267	
B-결합액의 양	0.0006	1	0.0006	17.86	0.0517	
Residual	0.0001	2	0.0000			
Cor Total	0.0009	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0059	0.9239	0.8478	0.5282

과립의 흐름성은 33~37° 이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-14: 과립의 흐름성에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	8.50	2	4.25	3.70	0.2130	*not significant*
A-Impeller 회전속도	2.25	1	2.25	1.96	0.2968	
B-결합액의 양	6.25	1	6.25	5.43	0.1450	
Residual	2.30	2	1.15			
Cor Total	10.80	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
1.07	0.7870	0.5741	-1.3309

과립의 입도분포는 10.30~11.12 μm이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-15: 과립의 입도분포에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.2389	2	0.1195	1.23	0.4494	*not significant*
A-Impeller 회전속도	0.0625	1	0.0625	0.6411	0.5073	
B-결합액의 양	0.1764	1	0.1764	1.81	0.3108	
Residual	0.1950	2	0.0975			
Cor Total	0.4339	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.3122	0.5506	0.1012	-2.5956

과립의 건조감량은 0.67~1.00%이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-16: 과립의 건조감량에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.0205	2	0.0102	0.3958	0.7164	*not significant*
A-Impeller 회전속도	0.0132	1	0.0132	0.5119	0.5486	
B-결합액의 양	0.0072	1	0.0072	0.2797	0.6497	
Residual	0.0517	2	0.0258			
Cor Total	0.0721	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.1607	0.2836	-0.4329	-6.3838

8.4 실생산 규모에서의 후혼합 공정

실생산 규모의 후혼합 공정에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 규모 증대로 인해 세부 규격이 다른 장비를 사용하고자 하였다. 실험실 및 시생산 규모에서 수행한 연구 결과를 통해 혼합속도, 혼합시간, 장입률이 품질특성에 미치는 영향은 경미하다는 것을 확인하였다. 하지만 생산 규모의 확대로 인해 투입물질의 양이 증가하여 품질특성에 영향을 줄 수 있기 때문에 통상적인 조건에서 공정을 수행하여 이를 확인하고자 하였다. 장입률은 시생산 규모와 동일한 70%로 설정하였으며, 혼합속도는 제조 장비의 규격 및 실생산 규모의 제조량을 고려하여 10 rpm으로 설정하였다. 해당 조건에서 근적외선분광법을 이용하여 실시간으로 혼합물의 함량 및 함량균일성을 평가함으로써 혼합종말점을 확인하고 공정조건이 적합한지를 확인하고자 하였다. 이를 통해 시생산 규모에서와 마찬가지로 최종혼합물의 함량균일성이 혼합(과립) 단계에서는 시작과 동시에 기준치를 만족하며, 활택 단계에서는 활택제를 투입하고 약 1분 이후의 시점에서부터 기준치를 만족함을 확인하였다. 따라서 공정의 완건한 관리를 위해 혼합(과립) 단계는 10분, 활택 단계는 3분으로 혼합종말점을 설정하였으며, 실생산 규모에서도 근적외선분광법을 이용하여 후혼합 공정의 평가 및 관리가 가능함을 확인하였다. 이와 관련된 자세한 내용은 '9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용'에 제시하였다.

8.5 실생산 규모에서의 타정 공정

실생산 규모의 타정 공정에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 규모 증대로 인해 세부 규격이 다른 장비를 사용하기 때문에 핵심공정변수에 대한 확인이 필요하다. 타정속도는 개별 정제에 대해 동일한 압축시간을 갖도록 범위를 도출하여 일정한 품질의 정제가 제조될 수 있는 값으로 공정변수의 수준을 변환하였다. 타정압은 생산 규모 및 타정속도에 따라 조정될 수 있으므로 실험실 및 시생산 규모에서의 최적범위를 고려하여 수준을 설정하였다.

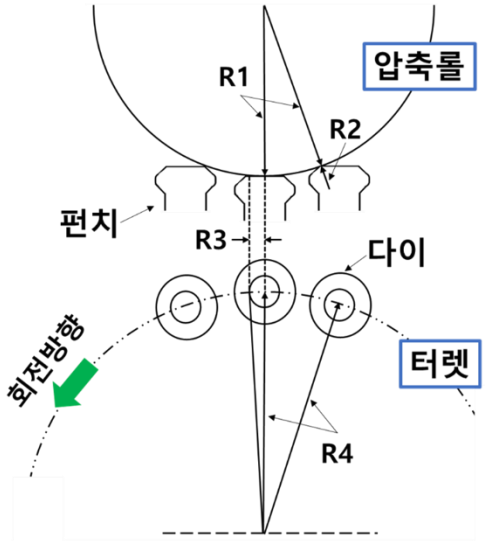
8.5.1 생산 규모 확대에 따른 타정 공정의 공정변수 변환

타정속도는 생산 규모에 의존적이기 때문에 개별 정제에 대해 동일한 압축시간을 갖도록 변수를 변환하고 이를 통해 일정한 품질의 정제가 제조되도록 범위를 설정하였다. 이때 압축시간은 압축롤과 펀치가 접촉할 때부터 최대 압축력이 관찰된 사이의 시간을 의미하는 consolidation time (T_s)과 펀치 헤드의 평평한 영역이 압축롤과 직접 접촉하는 시간을 의미하는 dwell time (T_d)의 합으로 계산할 수 있다.

T_s와 T_d는 각 제조 규모에서 사용하는 로타리 타정기의 규격과 타정속도(r)를 이용하여 계산할 수 있으며 식은 다음과 같다.

$$T_s = \frac{arcsin\frac{\sqrt{(R1+R2)^2-(R1+R2-\frac{H_f-H_i}{2})^2}+R3}{R4}}{\frac{2\times\pi\times r}{60000}},\ T_d = \frac{60000\times arcsin\frac{R3}{R4}}{\pi\times r}$$

식에서 각 항들은 타정기의 규격과 관련되어 있으며, 이에 대한 모식도는 다음의 그림과 같다.



R1 (mm)	압축롤의 반경 (radius of compression roll)
R2 (mm)	펀치 헤드의 곡률 반경 (radius of punch head curvature)
R3 (mm)	펀치 헤드의 평면 반경 (radius of punch head flat)
R4 (mm)	터렛 피치 원의 반경 (radius of turret pitch circle)
H_f (mm)	충전물질의 깊이 (depth of fill)
H_i (mm)	다이 내 정제 두께 (in-die tablet thickness)

그림 8-4: 로타리 타정기 모식도 및 제조 규모에 따른 규격

시생산 규모에서의 타정속도 범위를 바탕으로 압축시간을 도출하고 이를 통해 동일한 압축시간을 가지도록 실생산 규모에서의 타정속도를 계산하여 범위를 설정하였다. 따라서 시생산 규모에서 사용한 타정기의 규격과 타정속도(30~50 rpm)를 바탕으로 변환된 실생산 규모에서의 타정속도는 30~50 rpm이며, 이를 이용하여 실생산 규모에서의 연구를 수행하였다.

8.5.2 타정 공정의 연구를 위한 실험설계

실생산 규모에서의 위험성 평가를 통해 핵심공정변수로 도출된 타정속도와 타정압에 따른 영향을 파악하기 위해 2 수준 완전요인설계를 적용하여 총 5번의 실험점(중심점 1회 포함)을 생성하였다. 타정속도의 수준은 생산 규모 확대에 따른 이론적 모델을 통해 도출된 값을 고려하여 30~50 rpm으로 설정하였으며, 타정압의 수준은 6~11 kN으로 설정하였다. 각 공정변수의 수준 및 도출된 실험설계 표는 다음과 같다.

표 8-17: 실생산 규모에서 타정 공정에 대한 연구를 위해 설계된 공정변수 및 이의 수준

입력변수(X)		수준(level)		
		-1	0	+1
X_1	타정속도(rpm)	30	40	50
X_2	타정압(kN)	6	8.5	11

표 8-18: 실생산 규모에서 타정 공정의 연구를 위한 실험설계 표

무작위 실험순서	입력변수(X)	
	X_1	X_2
	A: 타정속도(rpm)	B: 타정압(kN)
1	30	11
2	50	11
3	40	8.5
4	30	6
5	50	6

8.5.3 타정 공정의 연구에 따른 실험수행 및 통계분석 결과

도출된 실험점에 따라 나정을 제조한 다음 품질특성을 측정하였으며, 통계분석을 실시하여 입력변수들의 변동이 미치는 영향을 파악하였다. 제조된 모든 나정은 반제품에 대한 핵심품질특성의 기준을 모두 만족하였다. 통계분석을 실시하였을 때 나정의 경도 및 붕해는 모형의 p 값이 유의하며 타정압에 따라 영향을 받는 것으로 나타났다. 하지만 나정의 경도와 붕해가 타정압에 영향을 받더라도 나정의 용출에 대한 모형의 p 값이 유의하지 않고 기준 이상의 용출률을 나타냈기 때문에 최종적으로 타정압이 미치는 영향이 경미할 것이라고 판단하였다. 따라서 해당 조건에서 완건한 공정 수행이 가능할 것으로 예상되며, 실생산 규모에서 타정속도는 40 rpm(운전범위: 30~50 rpm), 타정압은 8.5 kN(운전범위: 6~11 kN)을 최적값으로 설정하였다.

표 8-19: 나정의 핵심품질특성에 대한 평가 결과

무작위 실험순서	나정의 품질특성						
	성상	함량 (%)	함량균일성 (%)	경도 (kp)	마손도 (%)	붕해 (분)	용출 (30분, %)
1	적합	96.7	1.1	15.8	0.07	5.27	95.58
2	적합	97.5	1.3	15.8	0.06	5.15	98.45
3	적합	96.9	0.6	13.9	0.08	3.97	94.13
4	적합	98.0	1.4	10.3	0.13	2.38	95.67
5	적합	96.7	1.1	11.0	0.06	2.53	96.04

나정의 품질특성	기준	측정값의 범위	영향인자(p-value <0.05)
성상	흰색, 원형	적합	-
함량	95.0~105.0%	96.7~98.0%	*not significant*
함량균일성	판정값 15% 이하	0.6~1.4%	*not significant*
경도	6 kp 이상	10.3~15.8 kp	B
마손도	0.3% 이하	0.06~0.13%	*not significant*
붕해	8분 이내	2.38~5.27분	B
용출	30분에 85% 이상	94.13~98.45%	*not significant*

나정의 특성에 대해 실시한 통계 분석의 자세한 결과는 다음과 같다.

함량은 96.7~98.0%이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-20: 함량에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.1250	2	0.0625	0.1053	0.9047	*not significant*
A-타정속도	0.0625	1	0.0625	0.1053	0.7763	
B-타정압	0.0625	1	0.0625	0.1053	0.7763	
Residual	1.19	2	0.5935			
Cor Total	1.31	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.7704	0.0953	-0.8095	-8.5605

함량균일성은 0.6~1.4%이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-21: 함량균일성에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.0050	2	0.0025	0.0133	0.9868	*not significant*
A-타정속도	0.0025	1	0.0025	0.0133	0.9186	
B-타정압	0.0025	1	0.0025	0.0133	0.9186	
Residual	0.3750	2	0.1875			
Cor Total	0.3800	4				

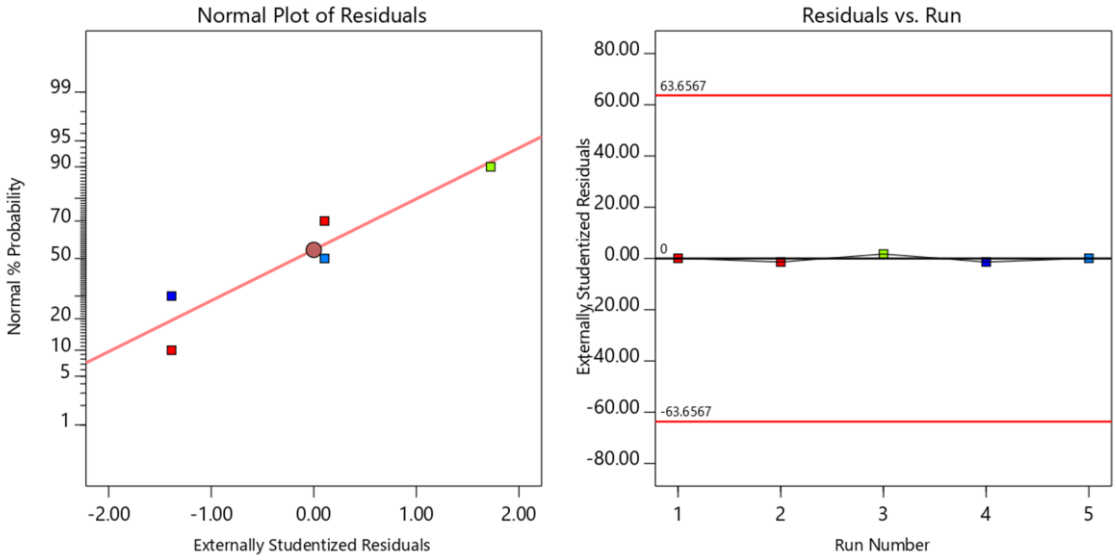
모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.4330	0.0132	-0.9737	-3.6829

경도는 10.3~15.8 kp이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이하로 유의함을 확인하였다. 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며, 실험 순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다.

표 8-22: 경도에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	26.65	2	13.32	54.71	0.0179	*significant*
A-타정속도	0.1225	1	0.1225	0.5031	0.5517	
B-타정압	26.52	1	26.52	108.92	0.0091	
Residual	0.4870	2	0.2435			
Cor Total	27.13	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.4935	0.9821	0.9641	0.9032



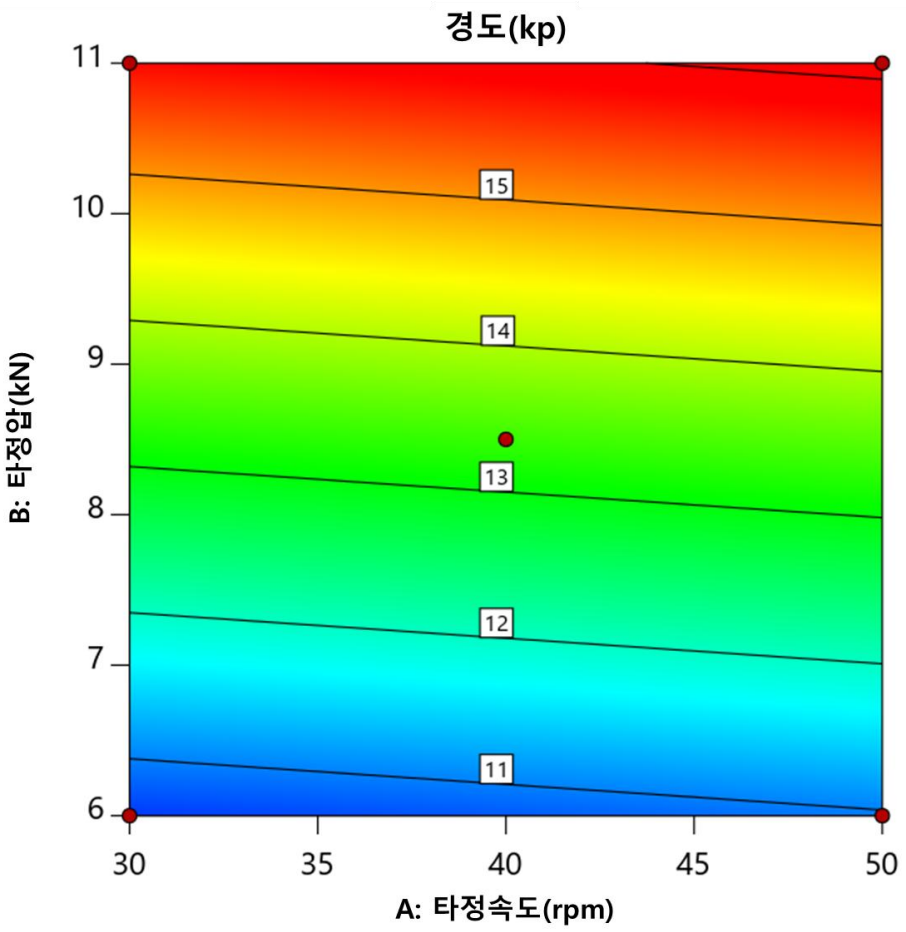


그림 8-5: 경도에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

마손도는 0.06~0.13%이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-23: 마손도에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	0.0025	2	0.0012	2.78	0.2647	*not significant*
A-타정속도	0.0016	1	0.0016	3.56	0.2000	
B-타정압	0.0009	1	0.0009	2.00	0.2929	
Residual	0.0009	2	0.0005			
Cor Total	0.0034	4				

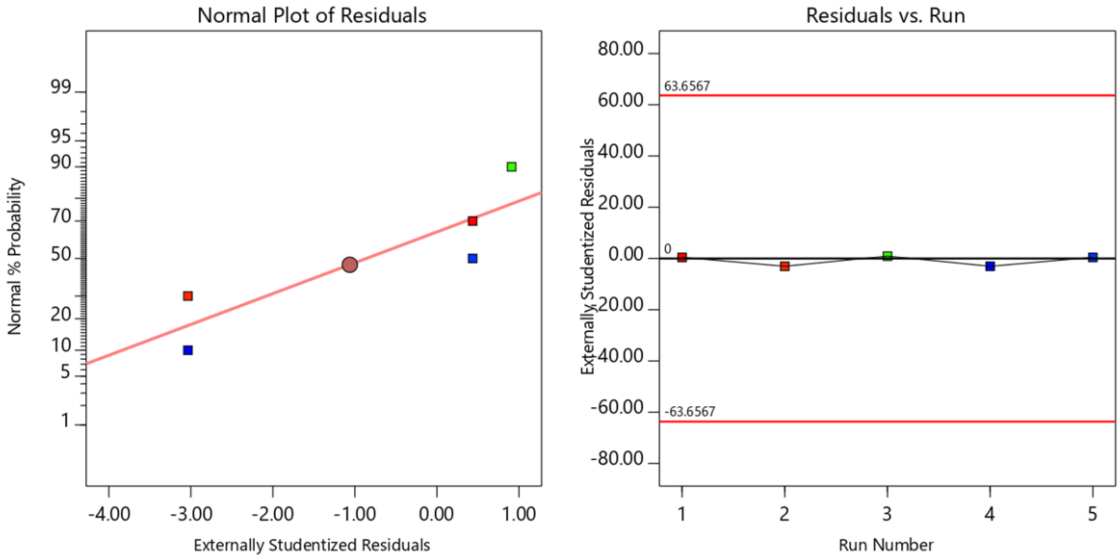
모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0212	0.7353	0.4706	-1.9412

붕해는 2.38~5.27분이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이하로 유의함을 확인하였다. 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며, 실험 순서에 대한 경향성이 나타나지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다.

표 8-24: 붕해에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	7.59	2	3.80	227.59	0.0044	*significant*
A-타정속도	0.0002	1	0.0002	0.0135	0.9181	
B-타정압	7.59	1	7.59	455.17	0.0022	
Residual	0.0333	2	0.0167			
Cor Total	7.62	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.1291	0.9956	0.9913	0.9665



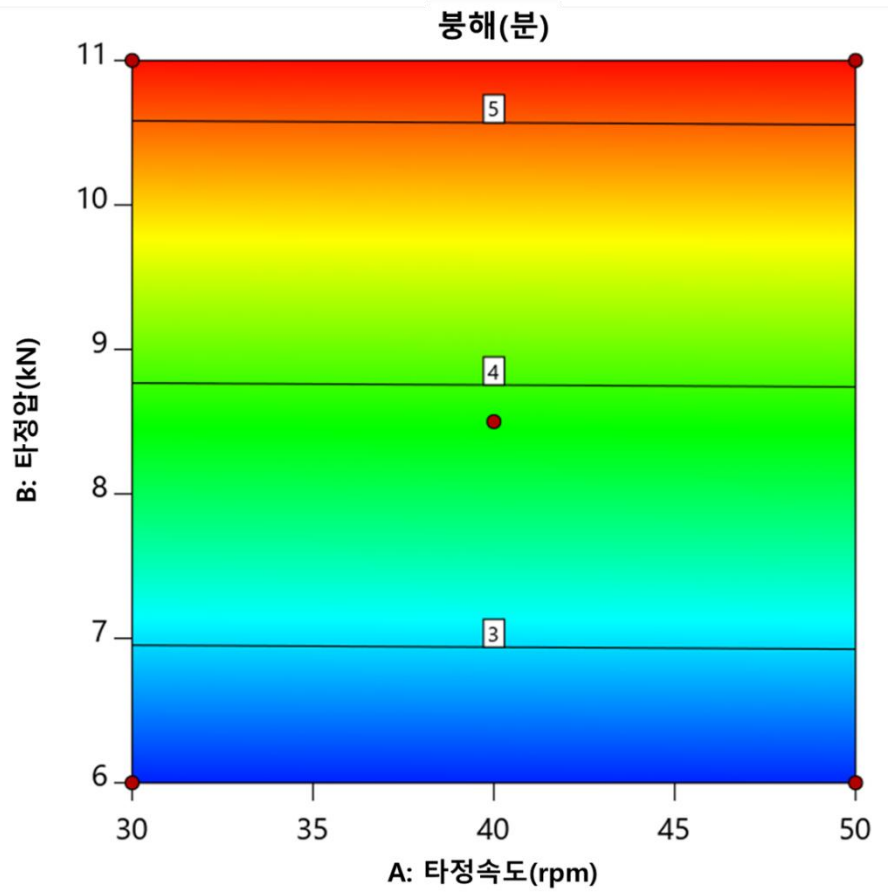


그림 8-6: 붕해에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

용출은 94.13~98.45%이며, 측정값을 이용하여 통계분석을 수행하였다. 도출된 반응표면분석 결과를 통해 모형의 p값이 0.05 이상으로 모델이 유의하지 않음을 확인하였다.

표 8-25: 용출에 대한 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	3.97	2	1.98	0.6830	0.5942	*not significant*
A-타정속도	2.62	1	2.62	0.9030	0.4423	
B-타정압	1.35	1	1.35	0.4630	0.5664	
Residual	5.81	2	2.91			
Cor Total	9.78	4				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
1.70	0.4058	-0.1884	-2.2832

8.6 실생산 규모에서의 코팅 공정

실생산 규모의 코팅 공정에서는 시생산 규모에서 사용한 장비와 작동 원리는 동일하지만 규모 증대로 인해 세부 규격이 다른 장비를 사용하고자 하였다. 기존의 지식과 제조 경험뿐만 아니라 실험실 및 시생산 규모에서 수행한 연구 결과를 통해 코팅 공정의 공정변수는 품질특성에 미치는 영향은 경미하다는 것을 확인하였다. 따라서 생산 규모의 확대에 따른 제조량의 증가가 미치는 영향을 파악하기 위해 시생산 규모에서 도출된 조건을 바탕으로 코팅 공정을 수행하고자 하였다.

8.6.1 생산 규모 확대에 따른 코팅 공정의 공정변수 변환

1) 코팅팬의 속도

코팅팬의 속도는 운동학적 유사성을 바탕으로 코팅팬의 지름을 이용하여 동일한 Froude 수를 갖도록 설정값을 도출할 수 있다. 이때 rpm은 코팅팬의 속도이며, R은 코팅팬의 반지름, g는 중력가속도를 의미한다.

$$F_r = \frac{rpm^2 \times R}{g}$$

2) 노즐당 유량

노즐당 유량은 전체 노즐의 유량을 이용하여 개별 정제가 코팅팬 내에서 유동하면서 단위시간동안 노출되는 코팅액의 양이 동일하게 유지하도록 설정값을 도출할 수 있다.

$$\frac{\text{전체 노즐의 유량}(\text{개별 노즐의 유량} \times \text{코팅건의 개수}) \times n}{N} = \text{Constant}$$

이때 n은 코팅액이 분사되는 영역에 존재하는 정제의 양이며, N은 코팅팬 내부에 존재하는 전체 정제의 양을 의미한다.

3) 건조공기의 유량

코팅기의 전체 건조효율과 건조능력이 일정하도록 설정하기 위해서 생산 규모별 건조공기의 유량과 전체 노즐의 유량의 비율을 동일하게 하는 전략으로 실생산 규모에서의 건조공기의 유량을 도출할 수 있다.

$$\frac{\text{건조공기의 유량}}{\text{전체 노즐의 유량}} = \text{Constant}$$

8.6.2 코팅 공정의 연구를 위한 실험설계

실생산 규모에서의 노즐당 유량, Atomizing air pressure, 건조공기의 온도에 따른 영향을 파악하기 위해 타정 공정의 연구에서 제조된 나정을 이용하여 다음 조건에 따라 코팅 공정을 실시하였다.

표 8-26: 실생산 규모에서 코팅 공정에 대한 연구를 위해 설계된 공정변수 및 이의 설정값

공정변수		설정값
1	노즐당 유량	70 g/min (운전범위: 50~70 g/min)
2	Atomizing air pressure	1.8 bar(운전범위: 1.6~2.0 bar)
3	건조공기의 온도	65℃(운전범위: 60~70 ℃)

8.6.3 코팅 공정의 연구에 따른 실험수행 및 평가 결과

제조된 모든 코팅정은 품질특성의 기준을 모두 만족하였다. 해당 조건에서 완건한 공정 수행이 가능할 것으로 예상되며, 실생산 규모에서 노즐당 유량은 70 g/min, Atomizing air pressure은 1.8 bar, 건조공기의 온도는 65℃를 최적값으로 설정하였다.

표 8-27: 코팅정의 핵심품질특성에 대한 평가 결과

무작위 실험순서	코팅정의 품질특성						
	성상	함량 (%)	질량편차 (%)	함량균일성 (%)	붕해 (분)	용출 (30분, %)	유연물질 (%)
1	적합	98.77	1.08	1.7	8.97	104.17	0.19
2	적합	97.45	1.01	1.1	9.13	102.09	0.19
3	적합	97.62	1.22	1.0	6.48	99.85	0.17
4	적합	98.46	1.14	1.4	5.32	101.60	0.15
5	적합	98.54	0.95	1.2	6.92	100.95	0.17

8.7 실생산 규모에서의 연구 후 제조 공정 완성

실생산 규모에서의 연구를 토대로 확보한 제조공정도는 다음과 같다.

표 8-28: K 정제-A 의 제조공정도(실생산 규모)

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
칭량	주성분	주성분	6.869	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	부형제	부형제 A	XX	mg	
		부형제 B	XX	mg	
	붕해제	붕해제 A	7.0	mg	
	유동화제	유동화제 A	XX	mg	
	결합제	결합제 A	2.1	mg	
	활택제	활택제 A	XX	mg	
	코팅제	코팅제 A	XX	mg	
	용매	정제수(결합액)	48	mg	
전혼합	주성분	주성분	6.869	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	부형제	부형제 A	XX	mg	
		부형제 B	XX	mg	
	붕해제	붕해제 A	7	mg	
	유동화제	유동화제 A	XX	mg	
	혼합기	혼합속도	15	rpm	근적외선분광법을 적용한 전혼합 공정에 대한 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
		혼합시간	10	분	
		장입률	70	%	
		체의 구멍 크기	0.85	mm	시생산 규모의 전혼합 공정에 대한 연구를 바탕으로 설정된 값을 적용하였다.
과립화	전혼합 공정의 혼합물		-		-
	결합제	결합제 A	2.1	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	용매	정제수	48	mg	실생산 규모에서의 연구를 토대로 결합액의 양이 44~52 mg/T인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 48 mg/T를 최적값으로 설정하였다.

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
	고전단 혼합기	Impeller 회전속도	19	rpm	생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 시생산 규모에서의 설정된 Impeller 회전속도를 변환하였다. 실생산 규모에서의 연구를 토대로 Impeller 속도가 17~21 rpm인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 19 rpm을 최적값으로 설정하였다.
		Chopper 회전속도	1500	rpm	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 바탕으로 제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 적절한 값으로 설정하였다.
		장입률	50	rpm	
		결합액의 주입속도	4분 내외로 주입 완료		
		연합시간	7	분	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 바탕으로 실시간으로 토크 값을 측정하여 토크 값이 일정해지는 시점을 확인하였으며, 이에 따라 7분을 최적값으로 설정하였다.
	유동층 건조기	건조온도	70	℃	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 고려하여 건조 조건을 설정하였으며, 건조감량을 실시간으로 측정하여 2.0% 이하가 되는 시점을 고정값으로 설정하였다.
		건조시간	건조감량 2.0% 이하		
		건조공기의 유량	2000	m^3/h	
	정립기	회전속도	1200	rpm	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 바탕으로 제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 설정하였다.
		체의 구멍 크기	1.5	mm	시생산 규모의 과립화 공정에 대한 연구를 바탕으로 설정된 값을 적용하였다.
후혼합	과립화 공정의 과립		-		-
	활택제	활택제 A	XX	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	혼합기	혼합속도	10	rpm	근적외선분광법을 적용한 후혼합 공정에 대한 연구를 통해 도출된 결과를 바탕으로 설정하였다.
		혼합시간	10(혼합) 3(활택)	분	
		장입률	70	%	
타정	후혼합 공정의 최종혼합물		-		-
	로타리 타정기	타정속도	40	rpm	생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 시생산 규모에서의

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
					설정된 타정속도를 변환하였다. 실생산 규모에서의 연구를 토대로 타정속도가 30~50 rpm인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 40 rpm을 최적값으로 설정하였다.
		Feeder 속도	40	rpm	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 바탕으로 제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 설정하였다.
		타정압	8.5	kN	실생산 규모에서의 연구를 토대로 타정압이 6~11 kN인 범위 내에서는 품질특성이 기준에 모두 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 8.5 kN을 최적값으로 설정하였다.
		예압	2	kN	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 바탕으로 제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 설정하였다.
코팅	타정 공정의 나정		-		-
	코팅제	코팅제 A	XX	mg	실험실 규모에서의 연구를 통해 도출된 양으로 설정하였다.
	코팅기	코팅팬의 속도	단계 1: 4 rpm 단계 2: 7 rpm		생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 시생산 규모에서의 설정된 코팅팬의 속도를 변환하여 적용하였다.
		Cabinet pressure	-100	Pa	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 바탕으로 제조 장비의 규격 및 통상적인 조건을 고려하여 적절한 값으로 설정하였다.
		노즐당 유량	70	g /min	생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 시생산 규모에서의 설정된 노즐당 유량을 변환하여 적용하였다.
		Atomizing air pressure	1.8	bar	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 바탕으로 제조 장비의 규격을 고려하여 적절한 값으로 설정하였다.
		Pattern air pressure	1.6	bar	시생산 규모에서 확립된 공정 조건을 바탕으로 통상적인 조건을 고려하여 설정하였다.
		코팅온도	65	℃	
		건조공기의 온도	65	℃	

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건		설정값 및 근거
		건조공기의 유량	5500	m^3/h	생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 시생산 규모에서의 설정된 건조공기의 유량을 변환하여 적용하였다.

8.8 실생산 규모의 제조공정 최적화 후 위험성 평가

실생산 규모의 제조공정에 대한 최적화 연구 후 이에 대한 위험성 평가를 실시하여 각 단위공정이 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하였다. 이를 통해 각 단위공정의 공정변수들이 최적화되어 완건한 공정조건을 확보하였으며, 실생산 규모의 제조공정에 대한 위험수준이 저감됨을 확인하였다. 실생산 규모에서 최적화 연구 후 위험성 평가를 재실시한 결과는 다음과 같다.

표 8-29: 실생산 규모의 제조공정에 대한 최적화 연구 후 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정	반제품의 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
함량 및 제제균일성	전혼합 공정	혼합물의 함량 및 함량균일성	혼합속도	3	1	2	6	낮음	시생산 규모의 연구 결과를 토대로 실생산 규모에서 연구를 실시하였으며, 혼합속도를 15 rpm으로 설정하였을 때 혼합물의 함량이 100%에 도달하고 함량균일성이 기준을 만족하였으므로('9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용' 참고) 위험성이 저감되었음을 검증하였다. 따라서 혼합속도가 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
			혼합시간	3	1	2	6	낮음	시생산 규모의 연구 결과를 토대로 실생산 규모에서 연구를 실시하여 10분 이내에 혼합물의 함량이 100%에 도달하고 함량균일성이 기준을 만족하였으므로('9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용' 참고) 혼합시간에 대한 위험성이 저감되었음을 검증하였다. 따라서 전혼합 공정의 혼합시간이 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
			장입률	3	1	2	6	낮음	시생산 규모와 동일한 제조장비를 사용하지만 생산 규모 확대에 따라 제조량이 증가하므로 제조 장비를 고려하여 장입률을 70%로 설정하였을 때 혼합물의 함량이 100%에 도달하고 함

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정	반제품의 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
									량균일성이 기준을 만족하였으므로('9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용' 참고) 위험성이 저감되었음을 검증하였다. 따라서 장입률이 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
			혼합기 체의 구멍 크기	3	1	2	6	낮음	시생산 규모의 연구 결과를 토대로 실생산 규모에서 연구를 실시하였으며, 체의 구멍 크기가 0.85 mm일때 혼합물의 함량이 100%에 도달하고 함량균일성이 기준을 만족하였으므로('9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용' 참고) 위험성이 저감되었음을 검증하였다. 따라서 혼합기 체의 구멍 크기가 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
함량 및 제제균일성	과립화 공정	과립의 함량 및 함량균일성	Impeller 회전속도	4	1	2	8	낮음	실생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따라 이론적 모델을 적용하여 Impeller 회전속도를 17~21 rpm으로 변환하였으며, 최적화 연구를 통해 19 rpm을 최적값으로 도출하였다. 연구를 수행한 범위 내에서는 과립의 함량이 100%에 도달하고 함량균일성이 기준을 만족하였으므로 위험성이 저감되었음을 검증하였다. 따라서 Impeller 회전속도가 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
			결합액의 양	4	1	2	8	낮음	생산 규모 확대에 따라 결합액의 양이 변동될 수 있다. 시생산 규모의 연구 결과를 바탕으로 결합액의 양을 44~52 mg/T로 설정하였으며, 최적화 연구를 통해 48 mg/T를 최적값으로 도출하였다. 연구를 수행한

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정	반제품의 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
									범위 내에서는 과립의 함량이 100%에 도달하고 함량균일성이 기준을 만족하였으므로 위험성이 저감되었음을 검증하였다. 따라서 결합액의 양이 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
			연합시간	3	1	2	6	낮음	시생산 규모의 연구 결과를 토대로 실생산 규모에서 실시간으로 토크 값을 측정하여 연합시간을 관리하였으며, 이를 토대로 제조된 과립의 함량이 100%에 도달하고 함량균일성이 기준을 만족하였으므로 연합시간에 대한 위험성이 저감되었음을 검증하였다. 따라서 연합시간이 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
			정립기 체의 구멍 크기	3	1	2	6	낮음	시생산 규모의 연구 결과를 토대로 실생산 규모에서 정립기 체의 구멍 크기를 1.5 mm로 설정하였을 때 제조된 과립의 함량이 100%에 도달하고 함량균일성이 기준을 만족하였으므로 정립기 체의 구멍 크기에 대한 위험성이 낮음을 확인하였다. 따라서 정립기 체의 구멍 크기가 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
함량 및 제제균일성	후혼합 공정	최종혼합물의 함량 및 함량균일성	혼합시간	3	1	2	6	낮음	시생산 규모의 연구 결과를 토대로 실생산 규모에서 통상적인 조건으로 공정을 수행하였을 때 활택제 투입 후 3분 이내에 최종혼합물의 함량이 100%에 도달하고 함량균일성이 기준을 만족하였으므로('9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용' 참고) 혼합시간에 대한 위험성이 저감되었음을 검증

완제의약품의 핵심품질특성	단위 공정	반제품의 핵심품질특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
									하였다. 따라서 후혼합 공정의 혼합시간이 함량 및 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
제제균일성	타정 공정	나정의 함량균일성	타정속도	4	1	2	8	낮음	실생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따라 이론적 모델을 적용하여 타정속도를 30~50 rpm으로 변환하였으며, 최적화 연구를 통해 40 rpm을 최적값으로 도출하였다. 연구를 수행한 범위 내에서는 나정의 함량균일성이 기준을 만족하였으므로 위험성이 저감되었음을 검증하였다. 따라서 타정속도가 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
			타정압	3	1	2	6	낮음	타정속도가 변동됨에 따라 타정압이 조정될 수 있다. 시생산 규모의 연구 결과를 바탕으로 타정압을 6~11 kN으로 설정하였으며, 최적화 연구를 통해 8.5 kN을 최적값으로 도출하였다. 연구를 수행한 범위 내에서는 나정의 함량균일성이 기준을 만족하였으므로 타정압이 제제균일성에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
성상	코팅 공정	성상	노즐당 유량	3	1	2	6	낮음	실생산 규모로 생산 규모가 확대됨에 따라 생산 규모에 의존적인 코팅 공정의 공정변수에 대하여 생산 규모 확대에 따른 이론을 적용하여 최적의 설정값을 도출하였다. 최적 조건에서 코팅 공정을 수행하였을때 완제의약품의 품질특성이 모두 기준을 만족하였다. 따라서 코팅 공정의 공정변수가 성상에 미치는 위험수준을 '낮음'으로 확정하였다.
			Atomizing air pressure	3	1	2	6	낮음	
			건조 공기의 온도	3	1	2	6	낮음	

실생산 규모에서의 연구 결과를 바탕으로 핵심공정변수, 반제품의 핵심품질특성, 완제의약품의 핵심품질특성 사이의 상관관계를 파악하고 어골도(fishbone diagram)를 작성하였다

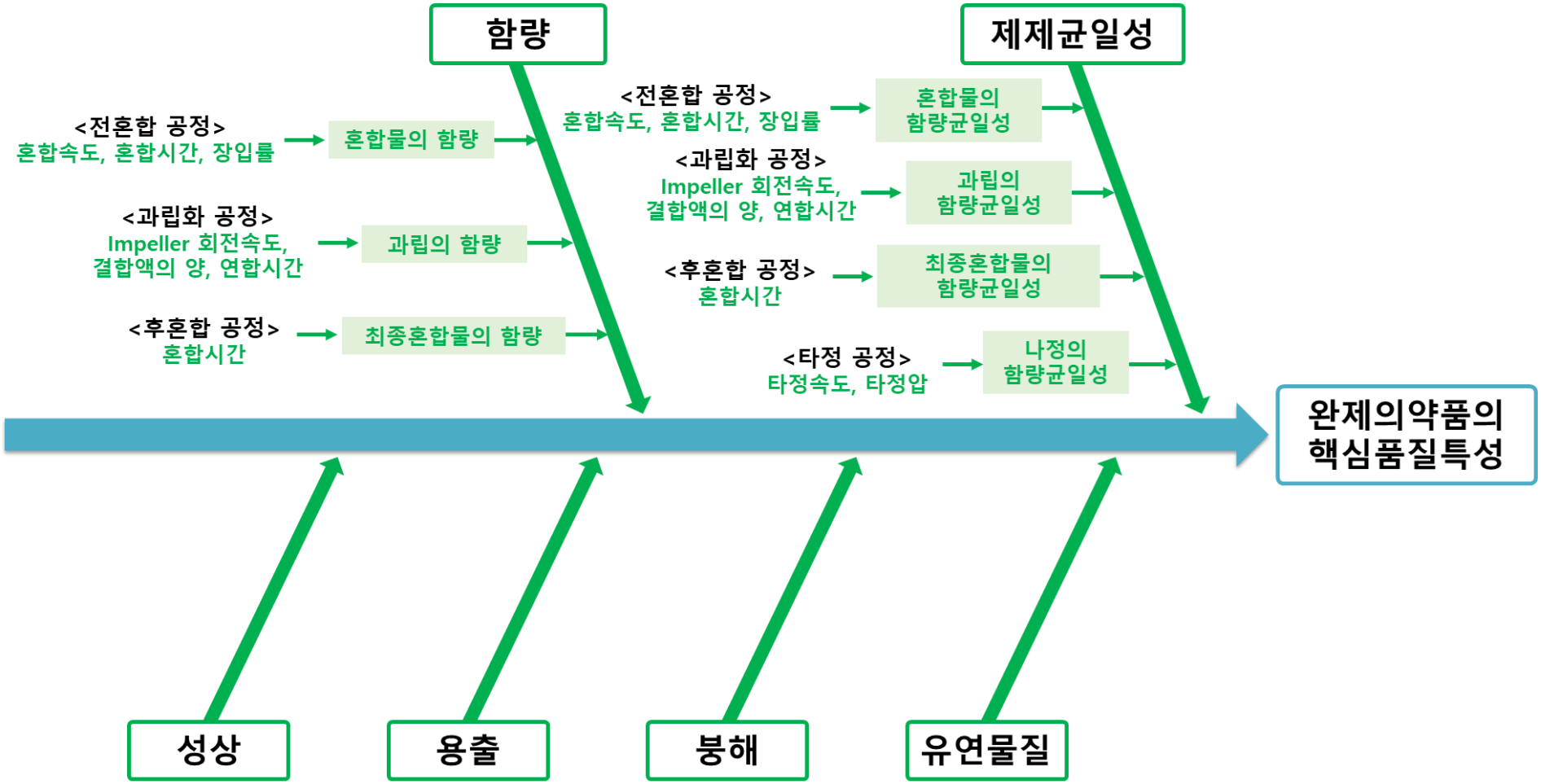


그림 8-7: 실생산 규모에서 제조공정 연구 이후 K 정제-A 에 대한 어골도(초록색: 위험수준 '낮음')

9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용

9.1 근적외선분광법(near-infrared spectroscopy, NIR)의 적용 목적

전혼합 공정과 후혼합 공정에서 공정분석기술(process analytical technology, PAT)을 적용하여 공정을 실시간으로 모니터링하고 효율적으로 관리하고자 하였다. 이를 위해 각 공정의 반제품인 혼합물 및 최종혼합물에 대하여 근적외선분광법인 NIR을 적용하여 함량 및 함량균일성을 평가하고 혼합종말점을 관리하고자 하였다.

전자기 스펙트럼에서 근적외선은 가시광선과 중적외선 사이인 800~2500 nm (12000~4000 cm^{-1}) 영역에 해당한다. 근적외선에서의 흡수는 주로 중적외선에서 유래되는 -CH, -OH, -NH 작용기의 분자 진동 에너지의 결합대(combination band)와 배음대(overtone band)로 나타난다. 결합대는 주파수가 분자의 두 가지 이상의 기본 진동의 합 또는 차이에 매우 가까운 흡수를 의미하며, 배음대는 분자가 바닥 상태에서 두번째 들뜬 상태로 전이할 때 분자의 진동 스펙트럼에서 발생하는 대역을 의미한다. 근적외선분광법은 근적외선의 흡광도가 낮아 에너지가 중적외선에 비해 높기 때문에 투과도가 높아 시료의 두께에 관계없이 분석이 가능하다. 이에 따라 근적외선은 경로 길이를 훨씬 두껍게 사용할 수 있으므로 시료 처리에 매우 유리하다. 또한 시료를 비파괴적 방법으로 전처리 과정없이 신속하게 분석할 수 있다는 장점을 가지고 있으며, 우수한 재현성으로 제약산업에 적용이 용이하므로 획득한 스펙트럼을 전처리하여 정성 및 정량분석을 목적으로 사용할 수 있다.

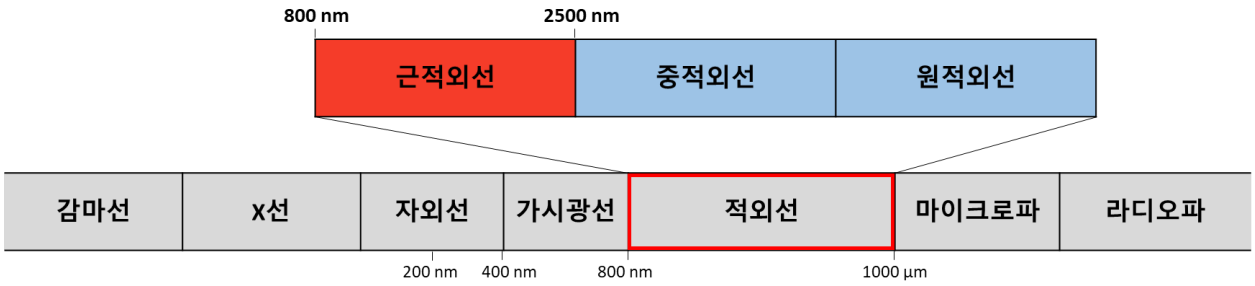


그림 9-1: 전자기 스펙트럼 내 근적외선 영역

근적외선분광법을 사용하여 분말과 같은 고체 샘플을 측정할 경우에는 스펙트럼의 재현성 문제 및 기준선 변위에 의한 변동으로 인해 정량 분석이 어렵기 때문에 스펙트럼의 전처리 과정이 필요하다. 스펙트럼의 전처리 기법으로는 Derivative, Multiplicative scattering correction (MSC), Standard normal variate (SNV), Detrending 등이 있다. Derivative는 가장 많이 사용되는 전처리 기법이며, 스펙트럼을 미분하여 흡수대의 변화에 해당하는 기울기를 강조함으로써 스펙트럼의 변화를 증폭시킬 수 있다. 하지만 원하지 않는 noise의 증폭이 동반될 경우에는 정량성에 영향을 줄 수 있기 때문에 다른 기법을 사용해야 한다. MSC 기법은 고체 시료의 산란으로 인한 영향을 제거해주기 위해서 데이터의 평균 스펙트럼을 이용하여 보정하는 기법이다. 이는 데이터와 평균 스펙트럼 사이의 상관관계를 구하기 위해 회귀분석을 이용하며, 도출된 회귀식으로 스펙트럼을 보정한다. SNV는 MSC와 같은 이상적인 스펙트럼이 필요하지 않으며, 표준화한 정규분포를 이용하여 전체 스펙트럼의 평균과 표준편차를 정규화하여 전처리하는 기법이다.

근적외선분광법을 적용하여 전혼합 및 후혼합 공정의 혼합종말점을 확인하기 위해서 통계적 접근법이 필요하며, 이를 위해 Moving block F-test 분산분석을 바탕으로 혼합종말점을 결정하고자 하였다. Moving block F-test (MBF-test)는 연속되는 스펙트럼의 측정수를 의미하는 Moving block에 대하여 Block 간의 상대표준편차나 F-test의 결과값이 일정한 기준치 이내로 유지되는 것을 확인하여 공정의 종말점을 확인하는 방법이다. MBF-test는 스펙트럼 변화의 민감도를 쉽게 알 수 있고 추가적인 검량선 작성없이 모니터링이 가능하기 때문에 혼합균일성을 실시간 모니터링으로 빠르게 분석이 가능하다. 또한 생산 규모 확대에 따라 Moving block을 설정만 하면 바로 적용이 가능하다. 시간마다 측정된 근적외선 스펙트럼을 순차적으로 그룹을 지어 그룹간 표준편차를 구하는 Moving block standard deviation (MBSD)으로부터 분산을 계산한 후 F-test를 수행하여 판정값인 Moving block F-value (MBF-value)를 산출하고 이 값이 F-value 기준치 이내인지 확인함으로써 혼합종말점을 결정한다. Block의 크기, 즉 그룹 크기는 NIR 측정면적에 해당되는 검체의 질량을 바탕으로 결정할 수 있다. 예를 들어 목표 정제의 질량이 200 mg이고 NIR 측정표면에 해당하는 검체의 질량이 100 mg이라고 가정하면, 2회마다 정제 1정에 해당하는 반응값이 산출되므로 제제균일성 시험 1단계에서 평가되는 10정은 20의 그룹 크기로 도출할 수 있다.

전혼합 공정과 후혼합 공정에서 NIR 1회 측정시 측정표면에 해당하는 검체의 질량은 각각 정제 3정과 4정에 해당하는 반응값을 산출한다. 이에 따라 그룹 크기는 제제 균일성 기준(1단계-10정, 2단계-30정)과 MBF-test를 위한 적절한 수의 스펙트럼을 고려하여 20개로 설정하였다. 또한 F-value 기준치는 MB-F test에서 혼합종말점을 결정하는데 필요한 판정치로써 그룹 크기에 따라 F test 값(자유도=그룹 크기-1)을 이용하여 도출할 수 있다. 이는 변수들 간의 차이에 중점을 둔 two-tailed F test를 이용하여 95% 신뢰수준으로 F-value 기준치를 도출하였다. 그룹 크기가 20일 때 자유도는 19(=20-1)이며, 이에 해당하는 F-value 기준치는 2.13으로 도출하였다. 추가적으로 그룹 크기가 10일 때 자유도는 9(=10-1)이며, 이에 해당하는 F-value 기준치는 4.03으로 도출하였다.

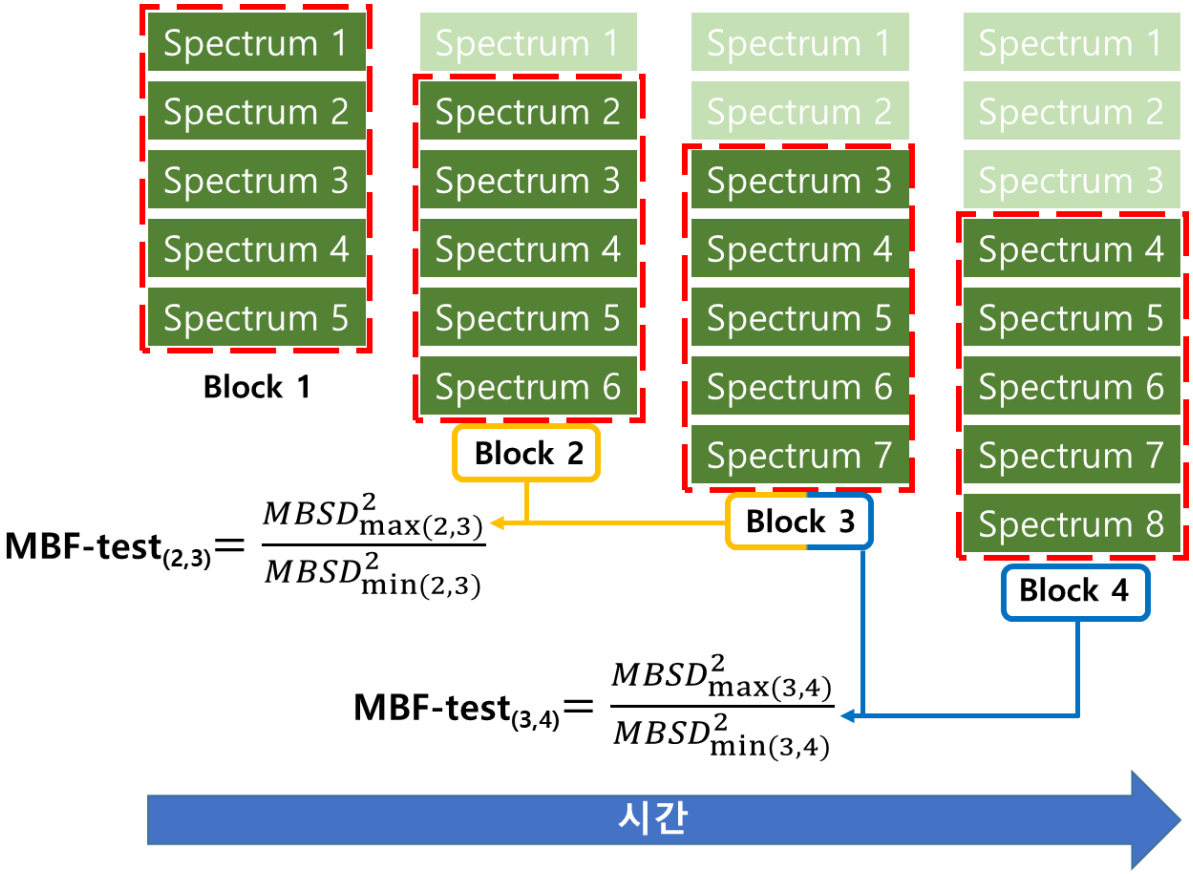


그림 9-2: Moving Block F-test의 모식도

9.2 전혼합 공정에서 근적외선분광법의 적용 및 평가

ICH 가이드라인 Q2A 시험방법 및 밸리데이션과 대한민국 약전의 일반정보에 등재된 근적외부스펙트럼 측정법을 이용한 의약품 품질 관리 지침을 참고하여 근적외선분광법 적용을 위한 사전 연구를 수행하고 이를 바탕으로 공정에 대한 평가를 실시하였다.

9.2.1 전혼합 공정에서의 정량 모델 수립 및 밸리데이션 수행

근적외선분광법의 적용을 위해 전혼합 공정에서의 정량모델 수립 및 밸리데이션을 수행하였다.

1) 정량모델 수립

전혼합 공정에 대한 정량모델을 수립하기 위해 주성분에 대한 함량기준이 70~110%가 되도록 전혼합 공정의 표준샘플을 조제하였다. 표준샘플을 제조하기 위해서 전혼합 공정이 완료된 혼합물을 목표 농도 100%로 하여 주성분 또는 주성분을 제외한 첨가제들의 혼합물인 placebo를 추가로 투입한 후 균일하게 혼합하여 각 농도에 해당하는 표준샘플을 조제하였다. 표준샘플을 이용하여 근적외선분광기로 분석하였을 때 전처리 전 스펙트럼은 스펙트럼의 baseline의 이동으로 인해 주성분에 대한 함량의 직접적인 변화를 확인하기 어려웠다. 이에 따라 전처리 기법으로 SNV 및 1차 미분을 함께 수행하였으며 다음의 그림과 같이 주성분에 대한 함량의 변화를 확인할 수 있었다. 이를 바탕으로 전혼합 공정의 정량모델을 수립하였다.

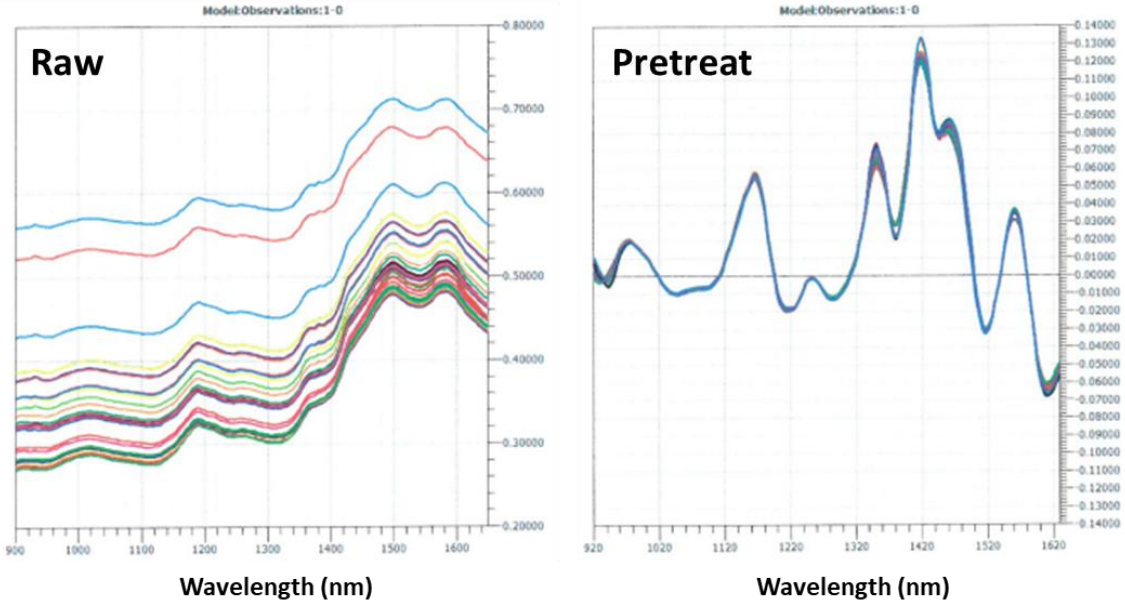


그림 9-3: 표준샘플에 대한 전처리 전후 스펙트럼

또한 검량선 개발시 직선성 회귀 계수인 R^2, 검량오차(standard error of calibration, SEC), 예측검증오차(standard error of prediction, SEP)를 평가하여 최적화된 정량 모델을 수립하였으며, SEC와 SEP는 각각 아래의 식을 이용하여 계산하였다.

$$\boldsymbol{SEC} = \left(\frac{\sum_{i=1}^{N}(yi - yi_{cal})^2}{N}\right)^{\frac{1}{2}}, \quad \boldsymbol{yi} = \text{기준값}, \boldsymbol{yi_{cal}} = \text{계산값}, \quad \boldsymbol{N} = \text{샘플의 수}$$

$$\boldsymbol{SEP} = \left(\frac{\sum_{i=1}^{N}(yi - yi_{pred})^2}{N}\right)^{\frac{1}{2}}, \quad \boldsymbol{yi} = \text{기준값}, \boldsymbol{yi_{pred}} = \text{예측값}, \quad \boldsymbol{N} = \text{샘플의 수}$$

수립된 정량모델의 R^2 값이 0.9 이상이며, SEC 및 SEP가 3% 이하였기 때문에 정량모델이 적합함을 확인하였다.

표 9-1: 정량모델의 정보

순서	항목		결과	기준	판정
1	선택영역		950~1650 nm	-	-
2	전처리 기법		SNV 및 1차 미분		
3	팩터(Factor) 수		13개	-	-
4	다변량회귀분석법		Partial least square (PLS) with first derivative	-	-
5	검량 모델 내 calibration 결과	직선성(회귀선 상관 계수)	0.997	R^2>0.9	적합
		회귀선 Y 절편	0.000	-	-
		SEC (%)	0.687	3% 이하	적합
6	검량 모델 내 validation 결과	직선성(회귀선 상관 계수)	0.999	R^2>0.9	적합
		회귀선 Y 절편	0.025	-	-
		SEP (%)	0.456	3% 이하	적합

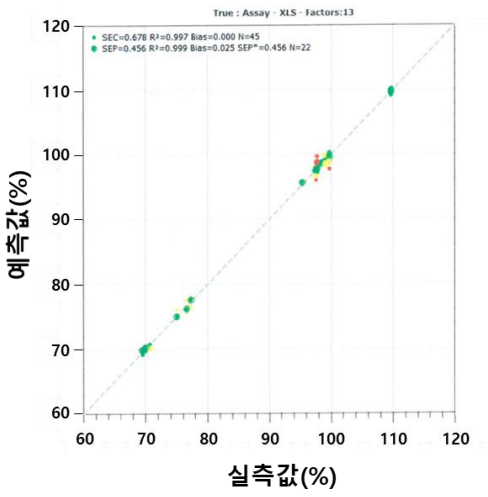


그림 9-4: 정량모델의 검량선

2) 특이성

특이성은 주성분 이외에 첨가제 등이 혼재되어 있는 상태에서 분석 물질을 선택적으로 정확하게 측정할 수 있는 능력을 의미한다. 전혼합 공정에서 주성분의 함량을 실시간으로 확인하기 위해서 전처리를 수행하지 않은 주성분, placebo, 검량세트의 스펙트럼을 비교하였으며, 이때 검량세트는 정량모델 수립을 위해 사용한 검체를 의미한다. 다음 그림과 같이 주성분의 고유 파장과 그외 물질의 파장이 겹치지 않았으므로 주성분에 대한 특이성을 확인하였다.

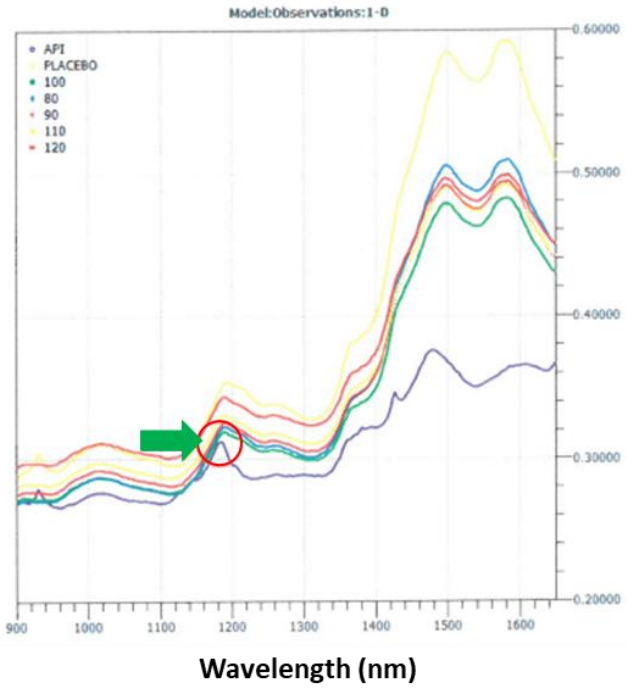


그림 9-5: 특이성 확인을 위한 주성분, placebo 및 검량세트의 스펙트럼

3) 직선성 및 범위

직선성이란 검체를 설정된 시험방법으로 분석했을 때 특정 범위 구간에서 분석대상 물질의 양에 비례하여 직선적인 측정값을 얻어 낼 수 있는 능력을 의미하며, 범위는 시험방법이 적절한 정밀성, 정확성 및 직선성을 제시할 수 있는 분석물질에 대한 하한 및 상한값 사이의 영역을 의미한다. 수립된 정량모델을 바탕으로 69.50~109.80%의 범위에 대하여 검량선을 개발하였으며, 기존 시험법인 HPLC 분석값에 대한 검량모델 내 calibration 결과와 검량모델 내 validation 결과에 대한 회귀선 상관계수가 모두 0.9 이상이었으므로 해당 범위에서 직선성을 확보하였다('그림 9-4 및 표 9-1 참고').

4) 정확성

정확성이란 측정값이 이미 알고 있는 참값이나 표준값에 근접한 정도를 의미한다. 검증용 검증세트를 이용하여 공정을 3회 수행함으로써 스펙트럼 및 예측값을 얻었으며, 혼합 종료 후 5개의 검체를 채취하여 기존 시험법인 HPLC 분석을 통해 얻은 기준값과 비교하여 정확성을 평가하였다. 수립된 정량모델을 바탕으로 예측된 예측값과 기존 시험법인 HPLC로 분석한 기준값을 이용하여 정확도를 측정하였으며, 기준인 100±3% 이내임을 확인하였다.

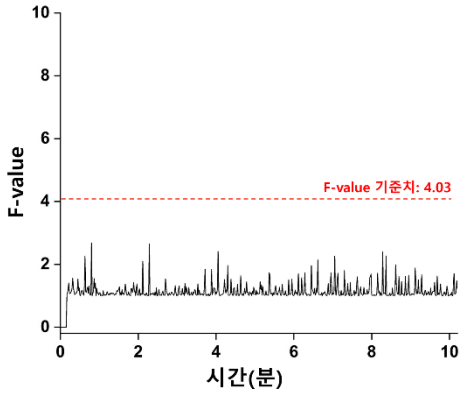
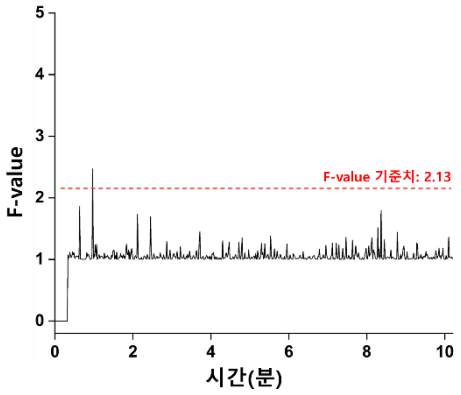
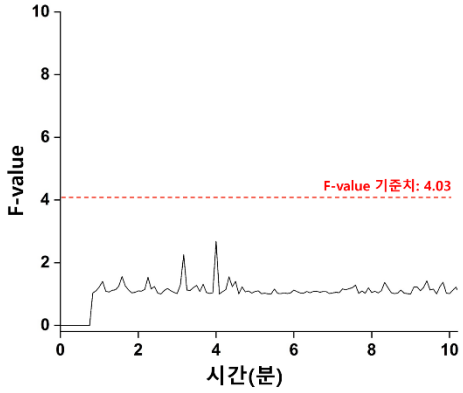
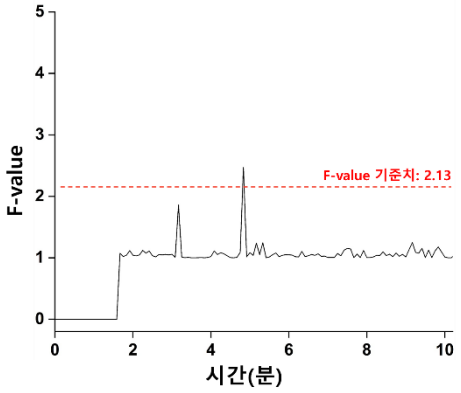
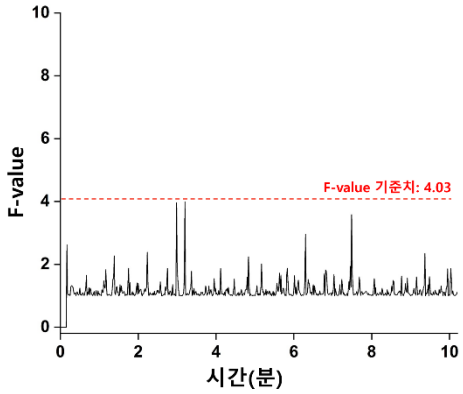
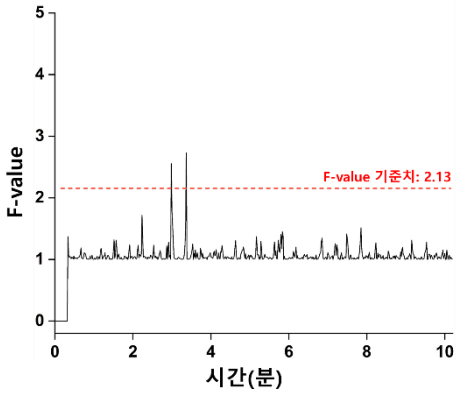
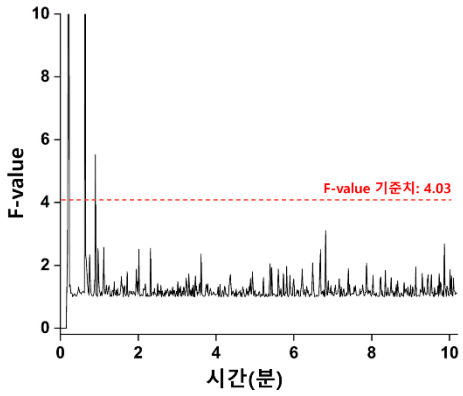
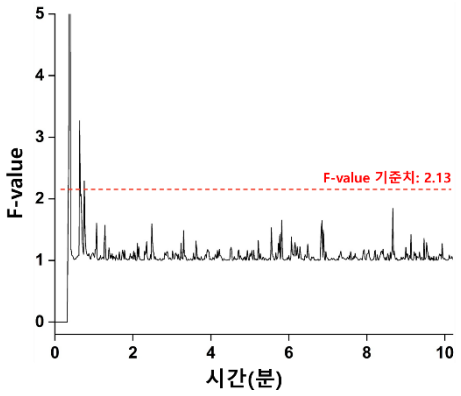
$$\text{정확도 (\%)} = \left(\frac{\text{예측값}}{\text{기준값}}\right) \times 100$$

표 9-2: 검증용 검증세트의 기준값 및 예측값

검정세트	기준값(%)		예측값(%)	정확도(%)	기준	판정
	개별값	평균값				
1	97.70	96.86	97.60	100.76	정확도: 100±3% 이내	적합
	96.40					
	95.60					
	95.40					
	99.20					
2	96.20	96.30	97.04	100.77		
	95.10					
	95.50					
	96.50					
	98.20					
3	95.90	97.34	97.46	100.12		
	96.20					
	97.20					
	101.10					
	96.30					

9.2.2 시생산 규모의 전혼합 공정에서 근적외선분광법을 적용한 연구 수행

전혼합 공정은 전체 조성 중 주성분이 적은 비율로 사용되는 제제의 혼합균일성을 확보하고 함량과 제제균일성 기준을 만족하기 위해서 수행되는 배산혼합의 단계로써 전혼합 공정의 생성물인 혼합물의 품질특성은 완제의약품의 품질특성과 밀접한 관련이 있다. 이에 따라 근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 혼합물의 함량 및 함량균일성을 평가함으로써 전혼합 공정의 혼합종말점을 확인하고 공정을 효율적으로 관리하고자 하였다. 혼합물의 함량은 수립된 정량모델을 바탕으로 결정하였으며, 함량균일성은 MB-F test를 이용하여 확인하였다. MB-F test를 수행하기 위해 900~1700 nm 구간의 파장을 사용하였으며, 그룹 크기에 따라 해당하는 파장에서의 표준편차를 계산한 후 이들의 평균값을 이용하여 F-value를 산출한 다음 혼합종말점을 최종적으로 확인하였다. 전혼합 공정에서 사용하는 장비를 고려하여 혼합속도는 12~18 rpm로 설정하였으며, 혼합기 체의 구멍 크기는 0.85 mm로 고정하였다. 또한 시생산과 실생산 규모의 전혼합 공정은 동일한 제조설비를 사용하여 공정을 수행하기 때문에 생산 규모에 따른 제조량에 따라 장입률이 달라지므로 이를 고려하여 35%, 70%로 장입률을 설정하였다. 원료의약품의 변화를 관찰할 수 있는 그룹 크기를 결정하기 위해 각각 10개와 20개로 설정하여 MB-F test를 수행한 다음 그래프를 작성하였다. 전혼합 공정을 실시간 모니터링하였을 때 그룹 크기에 관계없이 모든 조건에서 공정이 수행된지 약 5분 이후부터는 F-value 기준치를 만족함을 확인하였다. 따라서 전혼합 공정을 완건하게 관리하기 위해서 혼합 공정의 종말점을 10분으로 설정하였다. 공정 조건에 따라 연구를 수행한 결과는 다음과 같다.

공정조건		그룹 크기	
혼합속도 (rpm)	장입률 (%)	10개	20개
12	35		
15	35		
18	35		
12	70		

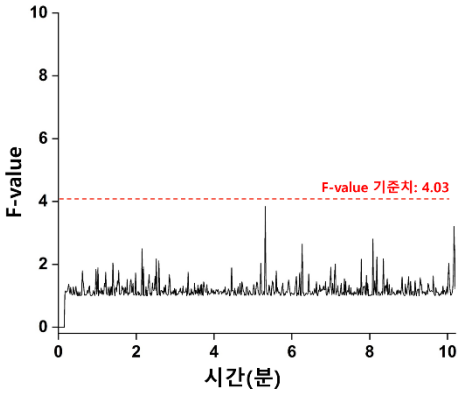
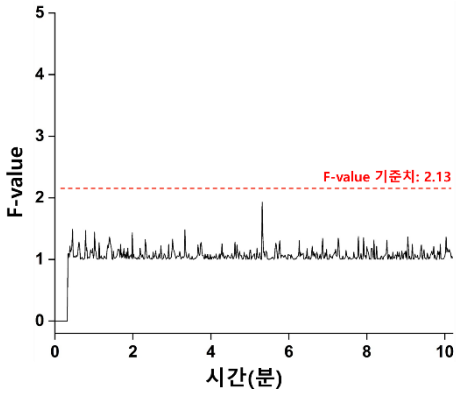
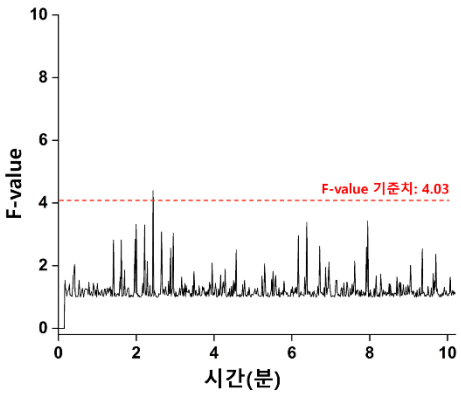
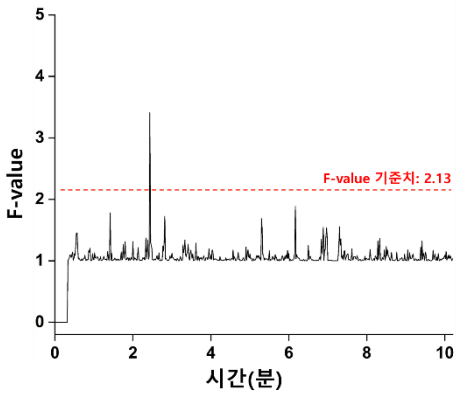
공정조건		그룹 크기	
혼합속도 (rpm)	장입률 (%)	10개	20개
15	70		
18	70		

그림 9-6: 시생산 규모에서 전혼합 공정에 대한 F-test 및 실시간 모니터링 결과

또한 혼합이 종료된 시점에서 측정된 혼합물의 함량과 함량균일성이 기준에 만족함을 확인하였다. 추가적으로 혼합기 내 10개의 지점에서 샘플링 후 HPLC를 이용하여 완제의약품의 함량 시험법에 따라 함량 및 함량균일성을 분석하였고 근적외선분광법을 이용하여 측정한 값과 비교하였다. 표 9-3과 같이 시험방법 및 분석장비에 따른 오차가 없으며, 모든 조건에서 함량 및 함량균일성은 기준을 만족함을 확인하였다. 따라서 시생산 규모에서 근적외선분광법을 이용하여 전혼합 공정의 평가 및 관리가 가능하다고 판단하였다.

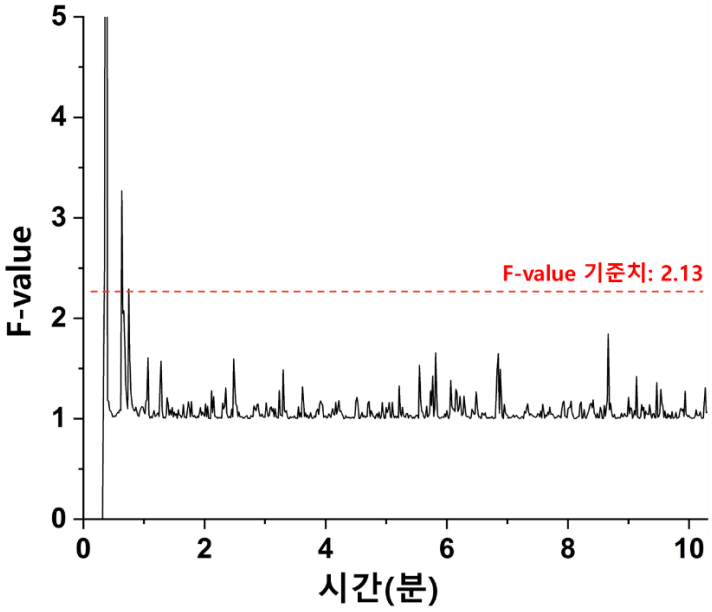
표 9-3: 근적외선분광기 및 HPLC를 이용하여 분석한 결과

공정조건		함량(%)		함량균일성(%)	
혼합속도(rpm)	장입률(%)	근적외선분광기	HPLC	근적외선분광기*	HPLC
12	35	97.1	97.4	적합	1.7
15	35	97.0	97.5	적합	2.1
18	35	99.1	99.0	적합	1.9
12	70	98.9	97.7	적합	1.4
15	70	101.7	98.5	적합	1.4
18	70	98.0	99.3	적합	1.1

*MB-F test를 바탕으로 함량균일성 평가

9.2.3 실생산 규모의 전혼합 공정에서 근적외선분광법을 적용한 연구 수행

실생산 규모로 제조량이 증가함에 따라 투입되는 물질의 양이 증가하여 장입률이 달라질 수 있으므로 이에 따른 영향을 확인하고자 하였다. 장입률은 실생산 규모의 제조량을 고려하여 70%로 설정하였으며, 혼합속도는 15 rpm으로 고정하였다. 실생산 규모에서의 공정 연구는 시생산 규모와 동일하게 근적외선분광법을 이용하여 실시간으로 혼합물의 함량 및 함량균일성을 평가함으로써 혼합종말점을 확인하였다. 혼합물의 함량은 시생산 규모에서 수립된 정량모델을 바탕으로 결정하였으며, 함량균일성은 MB-F test를 이용하여 확인하였다. MB-F test를 위한 조건은 시생산 규모에서 수행한 조건과 동일하게 설정하여 진행하였으며, 그룹 크기를 20개로 설정하여 MB-F test를 수행한 다음 그래프를 작성하였다. 전혼합 공정은 시생산 규모에서와 마찬가지로 수행된지 약 5분 이후부터는 F-value 기준치를 만족함을 확인하였으며, 이에 따라 전혼합 공정의 혼합 공정에 대한 혼합종말점을 10분으로 확립하였다. 또한 혼합이 종료된 시점에서 측정된 혼합물의 함량과 함량균일성이 기준에 만족함을 확인하였다. 추가적으로 혼합기 내 10개의 지점에서 샘플링 후 HPLC를 이용하여 완제의약품의 함량 시험법에 따라 함량 및 함량균일성을 분석하였고 근적외선분광법을 이용하여 측정한 값과 비교하였다. 이를 통해 시험방법 및 분석장비에 따른 오차가 없으며, 모든 조건에서 함량 및 함량균일성은 기준을 만족함을 확인하였다. 따라서 실생산 규모에서 근적외선분광법을 이용하여 전혼합 공정의 평가 및 관리가 가능하다고 판단하였다.



구분	근적외선분광기	HPLC
평균 함량(%)	101.7	98.5
함량균일성(%)	적합	1.4

그림 9-7: 실생산 규모에서 전혼합 공정에 대한 F-test 및 실시간 모니터링 결과

9.3 후혼합 공정에서 근적외선분광법의 적용 및 평가

ICH 가이드라인 Q2A 시험방법 및 밸리데이션과 대한민국 약전의 일반정보에 등재된 근적외부스펙트럼 측정법을 이용한 의약품 품질 관리 지침을 참고하여 근적외선분광법 적용을 위한 사전 연구를 수행하고 이를 바탕으로 공정에 대한 평가를 실시하였다.

9.3.1 후혼합 공정에서의 정량 모델 수립 및 밸리데이션 수행

근적외선분광법의 적용을 위해 후혼합 공정에서의 정량모델 수립 및 밸리데이션을 수행하였다.

1) 정량모델 수립

후혼합 공정에 대한 정량모델을 수립하기 위해 주성분에 대한 함량기준이 70~130%가 되도록 후혼합 공정의 표준샘플을 조제하였다. 표준샘플을 제조하기 위해서 후혼합 공정이 완료된 최종혼합물을 목표 농도 100%로 하여 주성분 또는 주성분을 제외하고 활택제를 포함한 첨가제들의 혼합물인 placebo를 추가로 투입한 후 균일하게 혼합하여 각 농도에 해당하는 표준샘플을 조제하였다. 또한 검량선 개발시 직선성 회귀 계수인 R^2, 검량오차(standard error of calibration, SEC), 예측검증오차(standard error of prediction, SEP)를 평가하여 최적화된 정량 모델을 수립하였으며, SEC와 SEP는 각각 아래의 식을 이용하여 계산하였다.

$$\boldsymbol{SEC} = \left(\frac{\sum_{i=1}^{N}(yi - yi_{cal})^2}{N}\right)^{\frac{1}{2}}, \qquad \boldsymbol{yi} = \text{기준값}, \boldsymbol{yi_{ca}} = \text{계산값}, \qquad \boldsymbol{N} = \text{샘플의 수}$$

$$\boldsymbol{SEP} = \left(\frac{\sum_{i=1}^{N}(yi - yi_{pred})^2}{N}\right)^{\frac{1}{2}}, \qquad \boldsymbol{yi} = \text{기준값}, \boldsymbol{yi_{pred}} = \text{예측값}, \qquad \boldsymbol{N} = \text{샘플의 수}$$

수립된 정량모델의 R^2 값이 0.9 이상이며, SEC 및 SEP가 3% 이하였기 때문에 정량 모델이 적합함을 확인하였다.

표 9-4: 정량모델의 정보

순서	항목		결과	기준	판정
1	선택영역		950~1650 nm	-	-
2	전처리 기법		-	-	-
3	팩터(Factor) 수		14개	-	-
4	다변량회귀분석법		Partial least square (PLS) with first derivative	-	-
5	검량 모델 내 calibration 결과	직선성(회귀선 상관 계수)	0.999	R^2>0.9	적합
		회귀선 Y 절편	0.000	-	-
		SEC (%)	0.420	3% 이하	적합
6	검량 모델 내 validation 결과	직선성(회귀선 상관 계수)	0.999	R^2>0.9	적합
		회귀선 Y 절편	0.108	-	-
		SEP (%)	0.538	3% 이하	적합

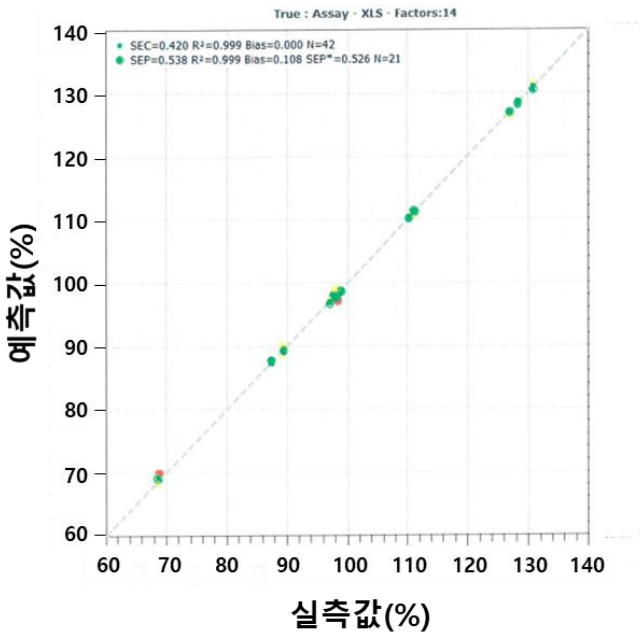


그림 9-8: 정량모델의 검량선

2) 특이성

특이성은 주성분 이외에 첨가제 등이 혼재되어 있는 상태에서 분석 물질을 선택적으로 정확하게 측정할 수 있는 능력을 의미한다. 후혼합 공정에서 주성분의 함량을 실시간으로 확인하기 위해서 전처리를 수행하지 않은 주성분, placebo, 검량세트의 스펙트럼을 비교하였으며, 검량세트는 정량모델 수립을 위해 사용한 검체를 의미한다. 다음 그림과 같이 주성분의 고유 파장과 그외 물질의 파장이 겹치지 않았으므로 주성분에 대한 특이성을 확인하였다.

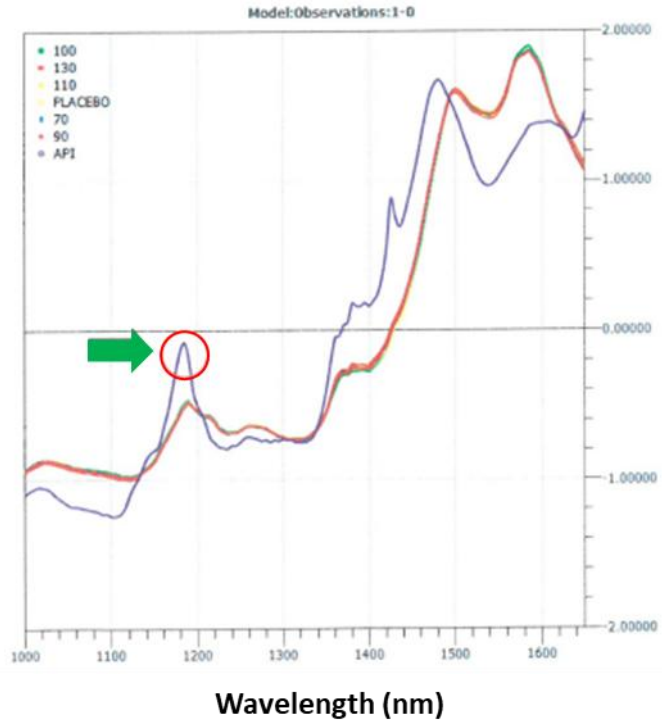


그림 9-9: 특이성 확인을 위한 주성분, placebo 및 검량세트의 스펙트럼

3) 직선성 및 범위

직선성이란 검체를 설정된 시험방법으로 분석했을 때 특정 범위 구간에서 분석대상 물질의 양에 비례하여 직선적인 측정값을 얻어 낼 수 있는 능력을 의미하며, 범위는 시험방법이 적절한 정밀성, 정확성 및 직선성을 제시할 수 있는 분석물질에 대한 하한 및 상한값 사이의 영역을 의미한다. 수립된 정량모델을 바탕으로 68.91~130.77%의 범위에 대하여 검량선을 개발하였으며, 기존 시험법인 HPLC 분석값에 대한 검량모델 내 calibration 결과와 검량모델 내 validation 결과에 대한 회귀선 상관계수가 모두 0.9 이상이었으므로 해당 범위에서 직선성을 확보하였다('그림 9-8 및 표 9-4 참고').

4) 정확성

정확성이란 측정값이 이미 알고 있는 참값이나 표준값에 근접한 정도를 의미한다. 검증용 검증세트를 이용하여 공정을 3회 수행함으로써 스펙트럼 및 예측값을 얻었으며, 혼합 종료 후 5개의 검체를 채취하여 기존 시험법인 HPLC 분석을 통해 얻은 기준값과 비교하여 정확성을 평가하였다. 수립된 정량모델을 바탕으로 예측된 예측값과 기존 시험법인 HPLC로 분석한 기준값을 이용하여 정확도를 측정하였으며 기준인 100±3% 이내임을 확인하였다.

$$\text{정확도 (\%)} = \left(\frac{\text{예측값}}{\text{기준값}}\right) \times 100$$

표 9-5: 검증용 검증세트의 기준값 및 예측값

검정세트	기준값(%)		예측값(%)	정확도(%)	기준	판정
	개별값	평균값				
1	98.30	97.92	97.64	99.71	정확도: 100±3% 이내	적합
	97.90					
	97.70					
	98.10					
	97.60					
2	97.10	96.70	95.98	99.26		
	97.30					
	97.60					
	97.10					
	94.40					
3	98.40	98.00	98.13	100.13		
	98.00					
	98.30					
	97.70					
	97.60					

9.3.2 시생산 규모의 후혼합 공정에서 근적외선분광법을 적용한 연구 수행

후혼합 공정은 정제를 제조하기 전 마지막 공정으로 최종혼합물의 품질특성이 완제의약품의 품질특성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 관리되어야 하는 중요한 공정이다. 후혼합 공정은 과립을 혼합하는 혼합 단계와 활택제를 투입한 후 활택하는 활택 단계로 이루어져 있다. 이에 따라 근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 평가함으로써 후혼합 공정의 혼합종말점을 확인하고 공정을 효율적으로 관리하고자 하였다. 최종혼합물의 함량은 수립된 정량모델을 바탕으로 결정하였으며, 함량균일성은 MB-F test를 이용하여 확인하였다. MB-F test를 수행하기 위해 900~1700 nm 구간의 파장을 사용하였으며, 그룹 크기에 따라 해당하는 파장에서의 표준편차를 계산한 후 이들의 평균값을 이용하여 F-value를 산출한 다음 혼합종말점을 최종적으로 확인하였다. 시생산 규모에서 후혼합 공정의 혼합속도는 통상적인 조건인 15 rpm으로 설정하였으며, 장입률은 제조량을 고려하여 70%로 설정하였다. 전혼합 공정 연구에서와 마찬가지로 원료의약품의 변화를 관찰할 수 있는 그룹 크기를 결정하기 위해 각각 10개와 20개로 설정하여 MB-F test를 수행한 다음 그래프를 작성하였다. 후혼합 공정을 실시간 모니터링하였을 때 그룹 크기에 관계없이 혼합(과립) 단계에서는 시작과 동시에 F-value 기준치를 만족하였으며, 활택 단계에서는 활택제를 투입하고 약 1분 이후의 시점에서부터 F-value 기준치를 만족하였다. 이러한 경향은 과립물(과립화 공정의 연구에서 제조된 과립-13 배치)에 상관없이 동일하게 나타났기 때문에 실시간 모니터링 결과를 다음과 같이 과립화 공정의 실험점 중 중심점에 대해서만 제시하였다. 따라서 후혼합 공정 중 혼합(과립) 단계는 완건한 관리를 위해 10분, 활택 단계는 3분으로 혼합종말점을 설정하였으며, 결과는 다음과 같다.

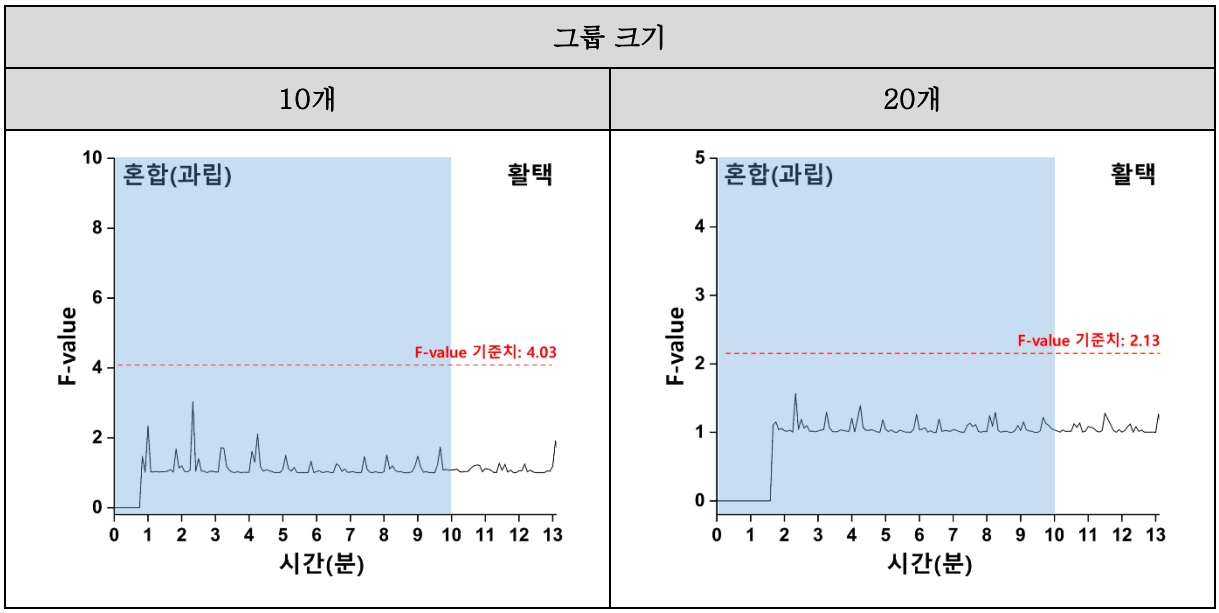


그림 9-10: 시생산 규모에서 후혼합 공정에 대한 F-test 및 실시간 모니터링 결과

또한 혼합이 종료된 시점에서 측정된 최종혼합물의 함량과 함량균일성이 기준에 만족함을 확인하였다. 추가적으로 혼합기 내 10개의 지점에서 샘플링 후 HPLC를 이용하여 완제의약품의 함량 시험법에 따라 함량 및 함량균일성을 분석하였고 근적외선분광법을 이용하여 측정한 값과 비교하였다. 표 9-6과 같이 시험방법 및 분석장비에 따른 오차가 없으며, 모든 조건에서 함량 및 함량균일성은 기준을 만족함을 확인하였다. 따라서 시생산 규모에서 근적외선분광법을 이용하여 후혼합 공정의 평가 및 관리가 가능하다고 판단하였다.

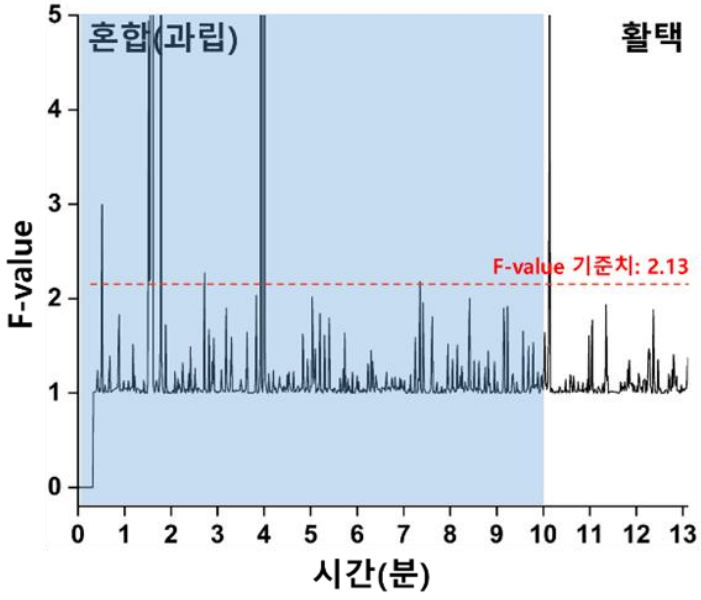
표 9-6: 근적외선분광기 및 HPLC를 이용하여 분석한 결과

Batch	함량(%)		함량균일성(%)	
	근적외선분광기	HPLC	근적외선분광기*	HPLC
1	99.0	98.1	적합	0.19
2	100.0	98.0	적합	0.21
3	100.6	98.1	적합	0.19
4	97.8	98.0	적합	0.28
5	97.8	97.1	적합	0.22
6	98.9	98.6	적합	0.22
7	96.3	98.2	적합	0.24
8	98.8	99.0	적합	0.27
9	99.8	97.8	적합	0.19
10	97.5	97.9	적합	0.23
11	99.6	98.4	적합	0.22
12	96.0	96.7	적합	0.27
13	97.9	98,0	적합	0.21

*MBF-test를 바탕으로 한 평가 결과

9.3.3 실생산 규모의 후혼합 공정에서 근적외선분광법을 적용한 연구 수행

실생산 규모로 제조량이 증가함에 따른 영향을 파악하기 위해 통상적인 조건에서 공정을 수행하여 이를 확인하고자 하였다. 실생산 규모에서 후혼합 공정의 장입률은 70%, 혼합속도는 10 rpm으로 설정하였으며, 근적외선분광법을 이용하여 실시간으로 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 평가함으로써 혼합종말점을 확인하였다. 최종혼합물의 함량은 시생산 규모에서 수립된 정량모델을 바탕으로 결정하였으며, 함량균일성은 MB-F test를 이용하여 확인하였다. MB-F test를 위한 조건은 시생산 규모에서 수행한 조건과 동일하게 설정하여 진행하였으며, 그룹 크기를 20개로 설정하여 MB-F test를 수행한 다음 그래프를 작성하였다. 후혼합 공정은 시생산 규모에서와 마찬가지로 혼합(과립) 단계에서는 약 5분 이후에 F-value 기준치를 만족하였으며, 활택 단계에서는 활택제를 투입하고 약 1분 이후의 시점에서부터 F-value 기준치를 만족하였다. 이에 따라 후혼합 공정에서 혼합(과립) 단계는 10분, 활택 단계는 3분으로 혼합종말점을 확립하였다. 또한 혼합이 종료된 시점에서 최종혼합물의 함량과 함량균일성이 기준에 만족함을 확인하였다. 추가적으로 혼합기 내 10개의 지점에서 샘플링 후 HPLC를 이용하여 완제의약품의 함량 시험법에 따라 함량 및 함량균일성을 분석하였고 근적외선분광법을 이용하여 측정한 값과 비교하였다. 이를 통해 시험방법 및 분석장비에 따른 오차가 없으며, 모든 조건에서 함량 및 함량균일성은 기준을 만족함을 확인하였다. 따라서 실생산 규모에서 근적외선분광법을 이용하여 후혼합 공정의 평가 및 관리가 가능하다고 판단하였다.



구분	근적외선분광기	HPLC
평균 함량(%)	100.9	99.6
함량균일성(%)	적합	1.2

그림 9-11: 실생산 규모에서 후혼합 공정에 대한 F-test 및 실시간 모니터링 결과

10 품질관리전략 수립

품질관리전략은 제품 및 공정에 대한 이해를 바탕으로 일정한 공정 성능과 제품 품질이 유지되도록 관리 방안을 설정하는 것을 의미한다. 품질관리전략에는 원료의약품 및 첨가제의 특성, 제조공정과 관련된 공정변수 및 물질특성, 시설과 장비의 운전 조건, 공정 중 관리(in-process control), 완제의약품의 기준 및 시험 방법, 모니터링 및 관리주기와 같은 사항이 포함될 수 있다. 품질관리전략 단계에서는 완제의약품 개발단계에서 설정된 물질특성과 공정변수를 바탕으로 원료 물질, 반제품 및 완제의약품에 대하여 관리되어야 하는 특성/변수와 설정값/설정 범위를 제시하였다.

10.1 관리전략 및 위험 저감 분석

기술이전 과정과 실생산 규모에서 도출된 자료를 바탕으로 위험 저감 분석을 실시하였으며, 이후 원료의약품과 첨가제의 특성과 각 단위 공정을 지속적으로 관리하기 위한 품질관리전략을 수립하였다.

표 10-1: 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							
전혼합 공정	혼합속도	함량, 제제균일성	높음	3	15 rpm	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	2	6	낮음
	혼합시간	함량, 제제균일성	높음	3	10분	낮음	1	예	근적외선분광기를 이용하여 지속적으로 모니터링된다.	높음	2	6	낮음
	장입률	함량, 제제균일성	높음	3	70%	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	높음	2	6	낮음
	혼합기 체의 구멍 크기	함량, 제제균일성	높음	3	0.85 mm	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	높음	2	6	낮음
과립화 공정	Impeller 회전속도	함량, 제제균일성	높음	4	19 rpm	낮음	1	예	지속적으로 모니터링 된다.	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							
	결합액의 양	함량, 제제균일성	높음	4	48 mg/T	낮음	1	예	기록을 함으로써 관리한다.	높음	2	8	낮음
	연합시간	함량, 제제균일성	높음	3	7분	낮음	1	예	토크 값을 측정하여 지속적으로 모니터링한다.	높음	2	6	낮음
	정립기 체의 구멍 크기	함량, 제제균일성	높음	3	1.5 mm	낮음	1	아니오	기록을 함으로써 관리한다.	높음	2	6	낮음
후혼합 공정	혼합시간	함량, 제제균일성	높음	3	10분(혼합) 3분(활택)	낮음	1	예	근적외선분광기를 이용하여 지속적으로 모니터링된다.	높음	2	6	낮음
타정 공정	타정속도	제제균일성	높음	4	40 rpm	낮음	1	예	지속적으로 모니터링된다.	높음	2	8	낮음
	타정압	제제균일성	높음	3	8.5 kN	낮음	1	예	지속적으로 모니터링된다.	높음	2	6	낮음

원인		핵심 품질특성	심각도		발생도			핵심관리변수 여부	관리 전략 및 검출도			위험 저감	
핵심품질특성에 영향을 미치는 물질특성 및 공정변수			심각수준	점수	공정변수/물질특성		점수		시스템 수준	검출수준	점수	RPN	저감된 위험수준
					목표값	발생수준							
코팅 공정	노즐당 유량	성상	높음	3	70 g/min	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	2	6	낮음
	Atomizing air pressure	성상	높음	3	1.8 bar	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	2	6	낮음
	건조공기의 온도	성상	높음	3	65℃	낮음	1	아니오	지속적으로 모니터링 된다.	높음	2	6	낮음

10.2 원료 물질(원료의약품 및 첨가제)에 대한 관리전략

K 정제-A에 대한 연구 결과를 바탕으로 원료의약품과 첨가제의 특성을 지속적으로 관리하기 위한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 10-2: 원료 물질에 대한 품질관리전략

특성/변수		설정값	설정범위	관리유형
원료의약품				
확인	자외부흡수스펙트럼	267 nm	265~269 nm에서 최대흡수 파장을 나타내야함	DS Spec.
	근적외선 분광 분석법	표준액과 동일	표준품과 동일한 스펙트럼을 나타내야함	DS Spec.
함량		99.2%	98.0~102.0%	DS Spec.
수분함량		0.9%	2.0% 이하	DS Spec.
유연물질		개별 유연물질: 최대 0.09% 총 유연물질: 0.22%	개별 유연물질: 0.1% 이하 총 유연물질: 1.0% 이하	DS Spec.
부형제 A				
함량		99.9%	97.0~102.0%	RM Spec.
건조감량		0.09%	0.5% 이하	RM Spec.
유연물질		총 유연물질: 0.9%	총 유연물질: 2.0% 이하	RM Spec.
부형제 B				
건조감량		8.48%	7.0~11.0%	RM Spec.
중금속		20 ppm 이하	20 ppm 이하	RM Spec.
입도분포		100호체 통과율: 94.7% 270호체 통과율: 38.0%	100호체 통과율: 90.0~100.0% 270호체 통과율: 25.0~50.0%	RM Spec.
붕해제 A				
건조감량		0.9%	5.0% 이하	RM Spec.
중금속		10 ppm 이하	10 ppm 이하	RM Spec.
입도분포		d(0.5): 56.8 μm d(0.9): 163.9 μm	d(0.5): 45~65 μm d(0.9): 150~200 μm	RM Spec.
유동화제 A				
함량		100.0%	99.0~100.5%	RM Spec.

건조감량	0.8%	2.5% 이하	RM Spec.
결합제 A			
건조감량	2.0%	5.0% 이하	RM Spec.
입도분포	30호체 통과율: 96.9% 20호체 이상 잔류율: 0.1% 30호체 이상 잔류율: 3.1%	30호체 통과율: 85.0~100.0% 20호체 이상 잔류율: 1.0% 이하 30호체 이상 잔류율: 15.0% 이하	RM Spec.
활택제 A			
건조감량	2.6%	4.0% 이하	RM Spec.
중금속	10 ppm	10 ppm	RM Spec.
겉보기밀도	180 g/L	140~180 g/L	RM Spec.
입도분포	200호체 잔류율: 0.1%	2.0% 이하	RM Spec.
코팅제 A			
성상	빨간색 분말	빨간색 분말	RM Spec.
회분 함량	27.76%	23.94~31.94%	RM Spec.

10.3 반제품에 대한 관리전략

10.3.1 전혼합 공정에 대한 관리전략

전혼합 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 전혼합 공정 및 혼합물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 실험실 및 시생산 규모와 비교하여 나타내었다.

표 10-3: 전혼합 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
전혼합 공정에 투입되는 물질의 특성							
원료의약품	함량: 99.2% 수분함량: 0.9%	함량: 98.0~102.0% 수분함량: 2.0% 이하	함량: 99.2% 수분함량: 0.9%	함량: 98.0~102.0% 수분함량: 2.0% 이하	함량: 99.2% 수분함량: 0.9%	함량: 98.0~102.0% 수분함량: 2.0% 이하	DS Spec.
부형제 A	함량: 99.9% 건조감량: 0.09%	함량: 97.0~102.0% 수분함량: 0.5% 이하	함량: 99.9% 건조감량: 0.09%	함량: 97.0~102.0% 수분함량: 0.5% 이하	함량: 99.9% 건조감량: 0.09%	함량: 97.0~102.0% 수분함량: 0.5% 이하	RM Spec.
부형제 B	건조감량: 8.48% 100호체 통과율: 94.7% 270호체 통과율: 38.0%	건조감량: 7.0~11.0% 100호체 통과율: 90.0~100.0% 270호체 통과율: 25.0~50.0%	건조감량: 8.48% 100호체 통과율: 94.7% 270호체 통과율: 38.0%	건조감량: 7.0~11.0% 100호체 통과율: 90.0~100.0% 270호체 통과율: 25.0~50.0%	건조감량: 8.48% 100호체 통과율: 94.7% 270호체 통과율: 38.0%	건조감량: 7.0~11.0% 100호체 통과율: 90.0~100.0% 270호체 통과율: 25.0~50.0%	RM Spec.
붕해제 A	건조감량: 0.9% d(0.5): 56.8 μm d(0.9): 163.9 μm	건조감량: 5.0% 이하 d(0.5): 45~65 μm d(0.9): 150~200 μm	건조감량: 0.9% d(0.5): 56.8 μm d(0.9): 163.9 μm	건조감량: 5.0% 이하 d(0.5):45~65 μm d(0.9): 150~200 μm	건조감량: 0.9% d(0.5): 56.8 μm d(0.9): 163.9 μm	건조감량: 5.0% 이하 d(0.5): 45~65 μm d(0.9): 150~200 μm	RM Spec.
유동화제 A	함량: 100.0% 건조감량: 0.8%	함량: 99.0~100.5% 건조감량: 2.5% 이하	함량: 100.0% 건조감량: 0.8%	함량: 99.0~100.5% 건조감량: 2.5% 이하	함량: 100.0% 건조감량: 0.8%	함량: 99.0~100.5% 건조감량: 2.5% 이하	RM Spec.

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
전혼합 공정의 공정변수							
혼합속도	수동	수동	15 rpm	12~18 rpm	15 rpm	15 rpm	-
혼합시간	수동	수동	10분	10분	10분	10분	PAT*
장입률	수동	수동	35%	35%, 70%	70%	70%	-
체의 구멍 크기	1.0 mm	0.5~1.5 mm	0.85 mm	0.85 mm	0.85 mm	0.85 mm	-
혼합물의 In-process Controls							
혼합물의 함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
혼합물의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		-

*함량 및 함량균일성이 기준에 적합하며 MBF-test의 기준치 이내일 때 종료함

10.3.2 과립화 공정에 대한 관리전략

과립화 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 과립화 공정 및 과립에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 실험실 및 시생산 규모와 비교하여 나타내었다.

표 10-4: 과립화 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
과립화 공정에 투입되는 물질의 특성							
결합제 A	건조감량: 2.0% 30호체 통과율: 96.9% 20호체 잔류율: 0.1% 30호체 잔류율: 3.1%	건조감량: 5.0% 이하 30호체 통과율: 85.0~100.0% 20호체 잔류율: 1.0% 이하 30호체 잔류율: 15.0% 이하	건조감량: 2.0% 30호체 통과율: 96.9% 20호체 잔류율: 0.1% 30호체 잔류율: 3.1%	건조감량: 5.0% 이하 30호체 통과율: 85.0~100.0% 20호체 잔류율: 1.0% 이하 30호체 잔류율: 15.0% 이하	건조감량: 2.0% 30호체 통과율: 6.9% 20호체 잔류율: 0.1% 30호체 잔류율: 3.1%	건조감량: 5.0% 이하 30호체 통과율: 85.0~100.0% 20호체 잔류율: 1.0% 이하 30호체 잔류율: 15.0% 이하	RM Spec.
혼합물의 함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
혼합물의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		-
과립화 공정의 공정변수							
Impeller 회전속도	200 rpm	100~300 rpm	30 rpm	20~40 rpm	19 rpm	17~21 rpm	PAR
Chopper 회전속도	800 rpm	800 rpm	1500 rpm	1500 rpm	1500 rpm	1500 rpm	-
장입률	35%	35%	50%	50%	50%	50%	-
결합액의 양	48 mg/T	36~60 mg/T	48 mg/T	40~56 mg/T	48 mg/T	44~52 mg/T	PAR

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
결합액의 주입속도	1분 이내로 주입 완료		4분 내외로 주입 완료		4분 내외로 주입 완료		-
연합시간	5분	3~7분	7분	7분	7분	7분	토크 값으로 관리
건조온도	70℃	70℃	70℃	70℃	70℃	70℃	PAT
건조시간	건조감량 2.0%이하		건조감량 2.0%이하		건조감량 2.0%이하		PAT
건조공기의 유량	-	-	650 m^3/h	650 m^3/h	2000 m^3/h	2000 m^3/h	PAT
정립기 회전속도	수동	수동	1200 rpm	1200 rpm	1200 rpm	1200 rpm	-
정립기 체의 구멍 크기	1.0 mm	0.85~1.7 mm	1.5 mm	1.5 mm	1.5 mm	1.5 mm	-
과립의 In-process Controls							
과립의 함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
과립의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		-
과립의 겉보기밀도	정보확인용		정보확인용		정보확인용		-
과립의 탭밀도	정보확인용		정보확인용		정보확인용		-
과립의 흐름성	정보확인용		정보확인용		정보확인용		-
과립의 입도분포	정보확인용		정보확인용		정보확인용		-
과립의 건조감량	2.0% 이하		2.0% 이하		2.0% 이하		-

10.3.3 후혼합 공정에 대한 관리전략

후혼합 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 후혼합 공정 및 최종혼합물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 실험실 및 시생산 규모와 비교하여 나타내었다.

표 10-5: 후혼합 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
후혼합 공정에 투입되는 물질의 특성							
활택제 A	건조감량: 2.6% 200호체 잔류율: 0.1%	건조감량: 4.0% 이하 200호체 잔류율: 2.0% 이하	건조감량: 2.6% 200호체 잔류율: 0.1%	건조감량: 4.0% 이하 200호체 잔류율: 2.0% 이하	건조감량: 2.6% 200호체 잔류율: 0.1%	건조감량: 4.0% 이하 200호체 잔류율: 2.0% 이하	RM Spec.
과립의 함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
과립의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		-
과립의 겉보기밀도	정보확인용		정보확인용		정보확인용		-
과립의 탭밀도	정보확인용		정보확인용		정보확인용		-
과립의 흐름성	정보확인용		정보확인용		정보확인용		-
과립의 입도분포	정보확인용		정보확인용		정보확인용		-
과립의 건조감량	2.0% 이하		2.0% 이하		2.0% 이하		-

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
후혼합 공정의 공정변수							
혼합속도	수동	수동	15 rpm	15 rpm	10 rpm	10 rpm	-
혼합시간	수동	수동	10분(혼합) 3분(활택)	10분(혼합) 3분(활택)	10분(혼합) 3분(활택)	10분(혼합) 3분(활택)	PAT*
장입률	수동	수동	70%	70%	70%	70%	-
최종혼합물의 In-process Controls							
최종혼합물의 함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
최종혼합물의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		-

*함량 및 함량균일성이 기준에 적합하며 MBF-test의 기준치 이내일 때 종료함

10.3.4 타정 공정에 대한 관리전략

타정 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 타정 공정 및 나정에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 실험실 및 시생산 규모와 비교하여 나타내었다.

표 10-6: 타정 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
타정 공정에 투입되는 물질의 특성							
최종혼합물의 함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
최종혼합물의 함량균일성	상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		상대표준편차 3.0% 이하		-
타정 공정의 공정변수							
타정속도	수동	수동	40 rpm	30~50 rpm	40 rpm	30~50 rpm	PAR
Feeder 속도	수동	수동	40 rpm	20~60 rpm	40 rpm	20~60 rpm	-
타정압	12 kN	8~16 kN	8.5 kN	6~11 kN	8.5 kN	6~11 kN	PAR
예압	수동	수동	2 kN	2 kN	2 kN	2 kN	-
나정의 In-process Controls							
나정의 성상	흰색의 원형 정제		흰색의 원형 정제		흰색의 원형 정제		-
나정의 함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
나정의 함량균일성	판정값 15% 이하		판정값 15% 이하		판정값 15% 이하		-

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
나정의 경도	6 kp 이상		6 kp 이상		6 kp 이상		-
나정의 마손도	0.3% 이하		0.3% 이하		0.3% 이하		-
나정의 붕해	10분 이내		8분 이내		8분 이내		-
나정의 용출	30분에 85% 이상		30분에 85% 이상		30분에 85% 이상		-

10.3.5 코팅 공정에 대한 관리전략

코팅 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 코팅 공정 및 코팅정에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 실험실 및 시생산 규모와 비교하여 나타내었다.

표 10-7: 코팅 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
코팅 공정에 투입되는 물질의 특성							
코팅제 A	성상: 빨간색 분말 회분 함량: 27.76%	성상: 빨간색 분말 회분 함량: 23.94~31.94%	성상: 빨간색 분말 회분 함량: 27.76%	성상: 빨간색 분말 회분 함량: 23.94~31.94%	성상: 빨간색 분말 회분 함량: 27.76%	성상: 빨간색 분말 회분 함량: 23.94~31.94%	RM Spec.
나정의 성상	흰색의 원형 정제		흰색의 원형 정제		흰색의 원형 정제		-
나정의 함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
나정의 함량균일성	판정값 15% 이하		판정값 15% 이하		판정값 15% 이하		-
나정의 경도	6 kp 이상		6 kp 이상		6 kp 이상		-
나정의 마손도	0.3% 이하		0.3% 이하		0.3% 이하		-
나정의 붕해	10분 이내		8분 이내		8분 이내		-
나정의 용출	30분에 85% 이상		30분에 85% 이상		30분에 85% 이상		-

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
코팅 공정의 공정변수							
코팅팬의 속도			단계 1: 5 rpm 단계 2: 8 rpm	단계 1: 5 rpm 단계 2: 8 rpm	단계 1: 4 rpm 단계 2: 7 rpm	단계 1: 4 rpm 단계 2: 7 rpm	-
Cabinet pressure			-100 Pa	-100 Pa	-100 Pa	-100 Pa	-
노즐당 유량			60 g/min	50~70g/min	70 g/min	70 g/min	PAR
Atomizing air pressure			1.8 bar	1.6~2.0 bar	1.8 bar	1.8 bar	PAR
Pattern air pressure			1.6 bar	1.6 bar	1.6 bar	1.6 bar	-
코팅온도			65℃	65℃	65℃	65℃	-
건조공기의 온도			65℃	60~70℃	65℃	65℃	PAR
건조공기의 유량			1000 m^3/h	1000 m^3/h	5500 m^3/h	5500 m^3/h	-
코팅정의 In-process Controls							
성상	분홍색의 원형 필름코팅정		분홍색의 원형 필름코팅정		분홍색의 원형 필름코팅정		-
함량	95.0~105.0%		95.0~105.0%		95.0~105.0%		-
제제균일성	판정값 15% 이하 (상대표준편차 3% 이하)		판정값 15% 이하 (상대표준편차 3% 이하)		판정값 15% 이하 (상대표준편차 3% 이하)		-
붕해	30분 이내에 완전히 붕해		30분 이내에 완전히 붕해		30분 이내에 완전히 붕해		-
용출	30분에 85% 이상		30분에 85% 이상		30분에 85% 이상		-
유연물질	총 유연물질: 2.0% 이하		총 유연물질: 2.0% 이하		총 유연물질: 2.0% 이하		-

10.4 완제의약품에 대한 관리전략

품질관리전략 수립에 따른 완제의약품의 최종 시험항목과 허용기준을 설정하였다.

표 10-8: 완제의약품에 대한 품질관리전략

시험항목	허용기준
성상	분홍색의 원형 필름코팅정
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.
함량	95.0~105.0%
제제균일성	제제균일성 시험에 적합: 판정값 15% 이하
붕해	30분 이내에 완전히 붕해
용출	30분에 85% 이상의 용출률
유연물질	개별 유연물질: 0.3% 이하, 총 유연물질: 2.0% 이하

Ⅲ 결론

본 예시모델에서는 신약인 K 정제-A를 개발하는 과정에서 설계기반 품질고도화의 개념 및 원리를 적용하여 실생산 규모에서 어떻게 체계적이고 구체적으로 의약품 개발을 실행하는가를 상세한 과정과 함께 설명하였다.

본 예시모델은 실험실 및 시생산 규모에서 개발된 제제 조성 및 제조 공정을 바탕으로 실생산 규모에서 K 정제-A를 개발하고자 하였다. K 정제-A의 개발을 위해 목표품질제품프로필 및 완제의약품의 핵심품질특성을 설정하고 실험실 규모에서 원료의약품에 대한 위험성 평가와 첨가제 배합적합성 평가를 실시하였다. 이를 바탕으로 습식과립법을 적용하여 원료의약품이 완제의약품의 품질특성에 미칠 수 있는 잠재적인 위험성을 저감하기 위한 제제화 전략을 수립하였으며, 전혼합, 과립화, 후혼합, 타정, 코팅 공정으로 제조 공정을 설계하였다. 초기 위험성 평가를 토대로 완제의약품의 품질특성에 영향을 미칠 수 있는 인자를 선별하여 스크리닝 연구, 제제 조성 연구, 제조 공정 연구를 수행함으로써 실험실 규모에서 최적화된 제제 조성 및 제조 공정을 확보하였다. 다음으로 시생산 규모로의 생산 규모 확대를 위해서 제조 공정에 대한 격차분석을 바탕으로 위험 요소를 확인하고 저감전략을 마련하였으며, 위험성 평가를 통해 품질특성에 영향을 미칠 수 있는 핵심인자를 선별하였다. 이후 시생산 규모에서의 제조 공정 연구를 수행하여 최적화된 공정 조건을 확보하였다. 실생산 규모에서는 실험실 및 시생산 규모에서의 개발 결과를 토대로 실생산 규모에 적합하도록 목표품질제품프로필, 완제의약품 및 반제품의 핵심품질특성을 설정 및 확인하였다. 마찬가지로 실생산 규모로 생산 규모 확대에 따른 기술이전 전략을 마련하고 이에 따른 공정 연구를 수행하였다. 단위공정의 공정변수에 대해 생산 규모 확대에 따른 이론적 모델의 적용하고 이를 바탕으로 최적화 연구를 실시하여 실생산 규모에서 최적화된 공정 조건들을 도출하였다. 또한 전혼합 및 후혼합 공정에는 근적외선분광법을 적용하여 실시간으로 혼합물 및 최종혼합물의 함량과 함량균일성을 평가하는 공정분석기술 모니터링 시스템을 구축하였다. 최종적으로 실생산 규모에서 완건한 공정 조건을 확보하고 각 단위공정에 대한 품질관리 전략을 제시하였다. 이후 본 예시모델에서 도출한 평가 방법 및 연구 결과를 바탕으로 확립된 제조공정이 일상적인 생산 동안에 관리상태에 있음을 평가하며 지속적으로 관리 및 개선해야 한다.

IV 부록

본 예시모델의 부록에서는 K 정제의 실생산 규모의 예시모델 개발과정에서 적용된 품질관리전략을 통한 제조공정의 완건성 입증을 위한 제조공정 밸리데이션의 결과를 담고 있다.

본 예시모델의 사례는 설계기반 품질고도화의 과학 및 위험 기반 접근법에 의거하여 K 정제의 개발단계에 적합하도록 개발되었으나, 모든 제품에 동일하게 적용되지 않을 수 있으며, 필요에 따라 의약품 허가규제 사항에 충족되도록 추가적인 개발과 연구가 필요할 수 있으므로 부록에 수재된 내용은 설계기반 품질고도화의 적용에 있어 참고자료로 활용코자 함을 밝힌다. 이와 관련된 자세한 사항은 본 예시모델 서두의 면책고지 내용을 참고한다.

1 제조공정 밸리데이션

제조공정 밸리데이션은 공정이 사전에 정해진 규격을 만족하는 완제품을 일관되게 생산한다는 객관적 증거를 확립하여 문서화하는 것을 의미한다. 효과적인 제조공정 밸리데이션은 의약품의 품질을 보장하는데 크게 기여한다. FDA는 1987년 제조공정 밸리데이션과 관련된 가이드라인을 발행한 이후 'ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development', 'Q9 Quality Risk Management', 'Q10 Pharmaceutical Quality System'을 바탕으로 QbD 개념이 도입된 완제의약품 전주기와 제조공정 밸리데이션을 통합시킨 'Process Validation: General Principles and Practices'를 2011년에 발행하였다. 이 가이드라인에서는 제조공정 밸리데이션을 공정 설계(process design), 공정 적격성평가(process qualification), 지속적 공정 검증(continued process verification)의 3단계로 제시하였다.

1단계인 공정 설계는 완제의약품의 개발 및 생산 규모 확대에 따른 연구를 통해 확보한 지식을 바탕으로 실생산 규모의 제조 공정을 정의하고 공정에 대한 이해 및 지식을 확보하여 관리전략을 확립하는 단계이다. 실생산 규모에서 최적화된 공정조건을 확보하기 위해서 QbD 접근법을 바탕으로 각 제조 규모에 따른 연구를 수행해야 하며, 제조 규모가 증대됨에 따른 영향도 고려해야 한다. 또한 ICH Q10 권고사항에 부합하도록 모든 연구가 문서화되어야 하며 과학적 방법과 원칙에 의거하여 실시해야 한다.

2단계인 공정 적격성평가는 설계된 공정에 따라 실생산 규모에서 재현성 있게 생산할 수 있는지를 평가한다. 이는 세부적으로 1)시설의 설계 및 유틸리티와 설비의 적격성평가와 2)공정 성능 적격성평가(process performance qualification, PPQ) 단계로 나누어 수행한다. 완제의약품을 제조하는 제조 시설은 적절한 설계가 요구되며, 유틸리티와 설비가 목적 용도에 적합하여 적절한 성능을 갖추었음을 증명해야 한다. 유틸리티와 설비의 적격성평가는 사용하고자 하는 목적에 적합하도록 운전 원리, 재료의 구성, 표준 성능 등을 정의하는 것으로 설계 적격성평가(design qualification,

DQ), 설치 적격성평가(installation qualification, IQ), 운전 적격성평가(operational qualification, OQ), 성능 적격성평가(performance qualification, PQ)가 요구된다. 공정 성능 적격성평가(PPQ)는 공정 설계 단계에서 확보된 제조공정이 높은 신뢰수준으로 목표하는 성능의 완제의약품을 재현성 있게 생산하는 것을 보장하기 위해 수행된다. 공정 성능 적격성평가는 과학적 및 통계적 방법을 적용하여 샘플링 계획과 필요한 배치 수를 도출하고 이에 따라 평가를 실시한다.

3단계인 지속적 공정 검증은 일상적으로 상업용 제조가 이루어지는 동안에 공정이 관리 상태로 유지되는지를 지속적으로 보장하는 단계이다. 지속적 공정 검증 단계에서는 공정 경향, 핵심물질특성, 핵심품질특성과 같은 연속적으로 수집된 데이터를 활용하여 완제의약품의 품질을 일정하게 유지하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 관리도와 같은 프로그램을 구축하여 통계적으로 완제의약품의 품질과 관련있는 공정 데이터를 지속적으로 수집하고 분석해야 한다.

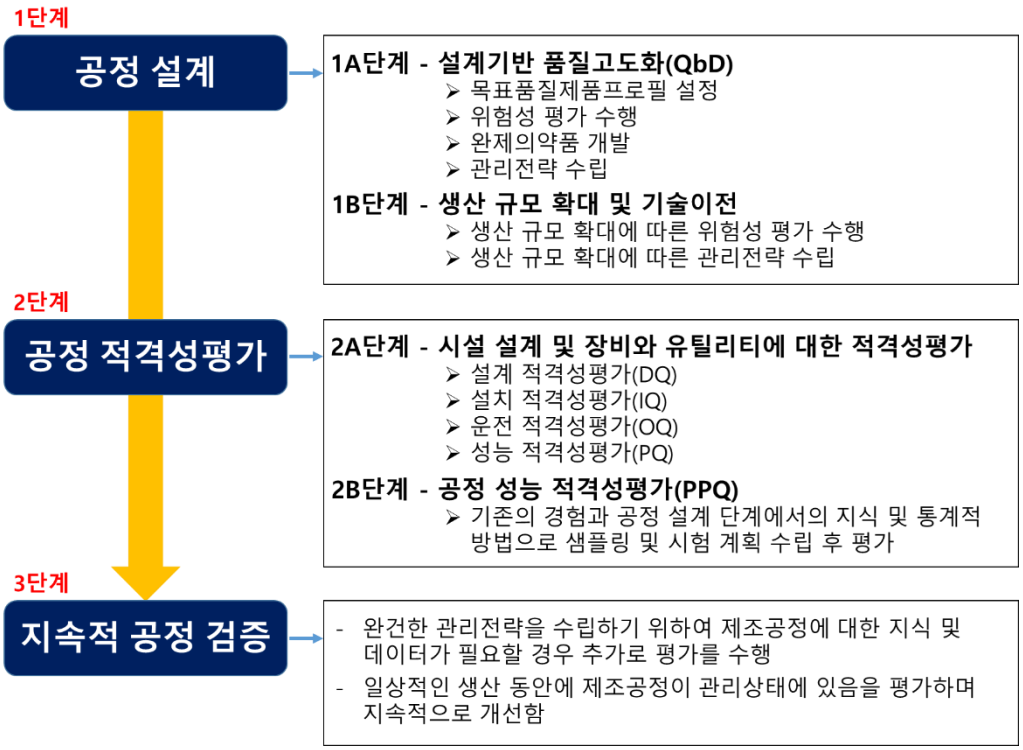


그림 1: 제조공정 밸리데이션의 단계

1.1 1 단계: 공정 설계

1단계인 공정 설계에 관한 내용은 앞서 작성한 K 정제-A의 개발과정을 참조한다.

1.2 2 단계: 공정 적격성평가

1.2.1 2A 단계: 시설 설계 및 장비와 유틸리티에 대한 적격성평가

의약품 제조소는 품질관리기준에서 정한 시설 기준에 맞도록 필요 시설을 갖추어야 하며, 정기적으로 점검하여 의약품의 제조 및 품질관리에 지장이 없도록 유지 및 관리하고 해당 내용을 기록해야 한다. 의약품 제조 시설은 발생할 수 있는 위험을 최소화하기 위해 교차오염, 먼지 및 오염 물질의 축적 등과 같이 의약품 품질에 부정적인 영향을 미치는 일반적인 위험 요소들에 대해 효과적인 세척과 유지 관리가 가능하도록 설계 및 배치되어야 한다. 또한 의약품 생산에 사용되는 제조설비는 설계 적격성평가, 설치 적격성평가, 운전 적격성평가, 성능 적격성평가를 수행해야 한다. 따라서 K 정제-A의 제조 시설에 대한 설계 적합성 평가 및 제조 장비에 대한 설계 적격성평가, 설치 적격성평가, 운전 적격성평가, 성능 적격성평가를 수행하였으며, 이들은 모두 적합하였다.

1.2.2 2B 단계: 공정 성능 적격성평가

공정 성능 적격성평가는 완제의약품을 생산하고자 하는 시설 및 설비에서 숙련된 작업자가 공정 설계를 토대로 확립된 제조공정에 따라 완제의약품을 생산하고 정해진 규격을 일관되게 만족하는 의약품을 생산할 수 있는지를 확인하는 단계이다. 제조 공정이 충분한 공정 성능을 가지는 것을 확인하기 위해 기존 연구보다 강화된 시험법 및 샘플링 계획을 수립하여 연구를 수행해야 한다. K 정제-A의 제조 공정에 대한 공정 성능 적격성평가를 수행하기 위해 통계적 접근법을 바탕으로 적합한 배치 수와 적절한 샘플링 계획을 수립하고자 하였다. 특히 일관된 완제의약품을 제조한다는 것은 배치 내 및 배치 간 변동성과 관련이 있으며, 이는 품질특성 중 혼합물의 함량균일성과 완제의약품의 제제균일성과 연관성이 높다. 통계적 접근법을 이용하여 제제균일성 및 용출을 평가하기 위해 Bergum이 제시한 CuDAL (content uniformity and dissolution acceptance limits)을 이용하여 합격확률을 도출하고 제제균일성에 대한 평가를 수행하였다. 이때 CuDAL은 제제균일성과 용출시험 기준에 신뢰수준을 적용하여 합격 확률을 계산할 수 있는 통계적 방법이며, 이를 바탕으로 제제균일성과 용출시험을 위한 적절한 샘플링 계획을 수립할 수 있다.

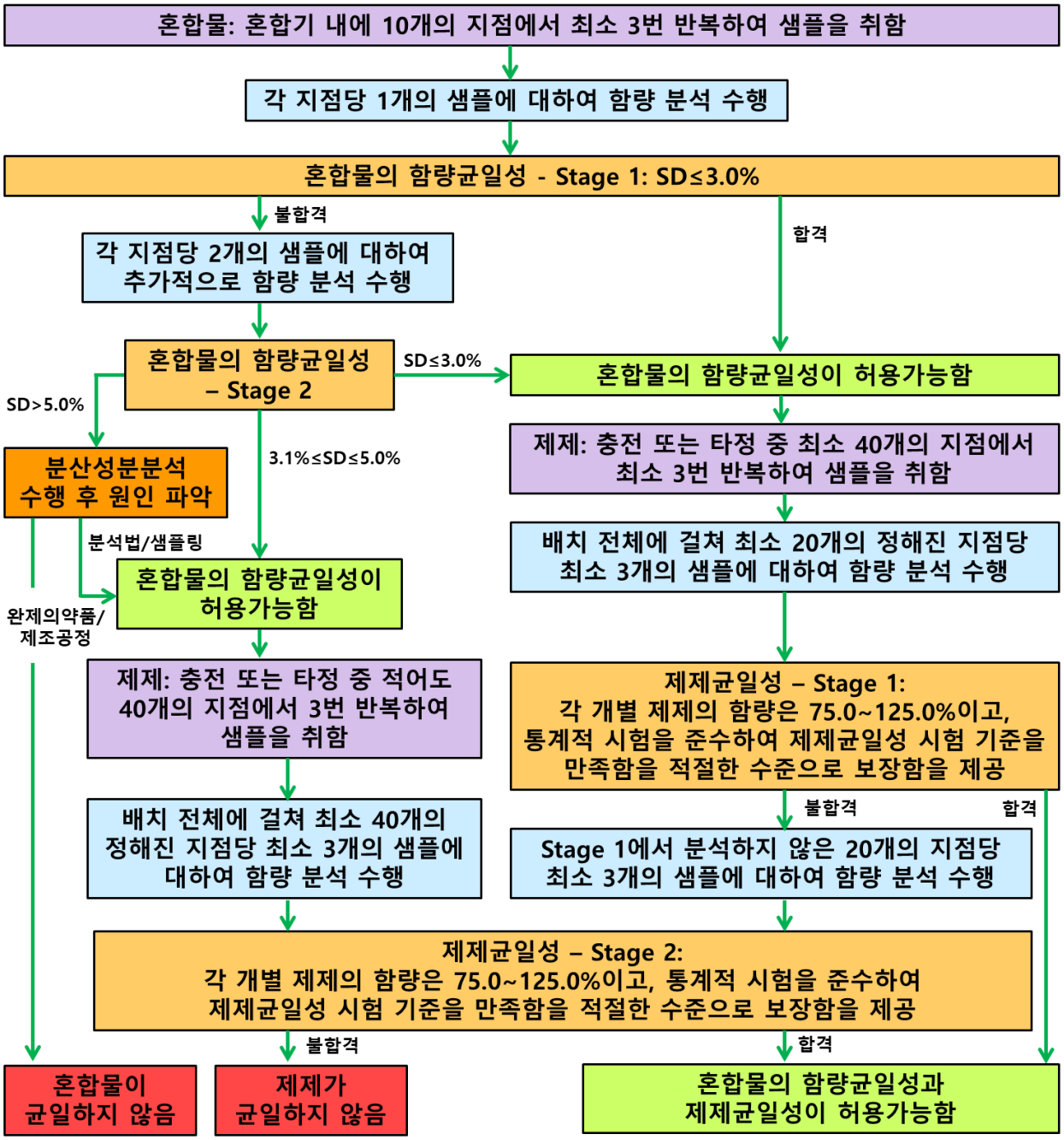


그림 2: 공정 설계 및 공정 적격성평가를 위한 흐름도

(1) 공정 성능 적격성평가를 위한 배치 수의 결정 및 샘플링 계획 수립

· 배치 수의 결정

공정 성능 적격성평가를 위한 적절한 배치 수를 결정하기 위해서는 공정에 대한 변동성을 고려해야 하며, 이를 위해 변동성과 밀접한 관련이 있는 제제균일성 시험기준을 참고해야 한다. 공정에 대한 변동성인 표준편차는 배치 간 변동성, 배치 내 변동성, 샘플링에 따른 변동성, 분석에 따른 변동성에 의해 영향을 받을 수 있으며, 다음의 식과 같이 나타낼 수 있다.

$$S_{Total}^2 = S_{Inter-batch}^2 + S_{Intra-batch}^2 + S_{Sampling}^2 + S_{Analytical}^2$$

배치 내 변동성은 샘플링 및 분석에 따른 변동성을 포함하며, 1단계 공정 설계의 결과들을 통해 이들에 대한 합리적인 값을 도출할 수 있다. 배치 간 변동성은 여러 배치를 제조하여 평가하지 않으면 도출할 수 없으므로 유사한 제품을 생산하였던 제조경험과 같은 경험적 지식을 바탕으로 적절한 값을 추정해야 한다. 배치 수를 결정하기 위해 통계적으로 신뢰수준(일반적으로 95%)을 이용하여 상한값을 도출하고 기준(AV≤15)을 통과할 수 있는 배치 수를 도출한다. 이와 관련하여 변형된 식은 다음과 같다.

$$S_{Total}^{high} = \sqrt{\left[S_{Inter-batch} * \sqrt{\frac{N_B - 1}{\chi^2_{\left(\frac{\alpha}{2}, N_B - 1\right)}}}\right]^2 + \left[S_{Intra-batch} * \sqrt{\frac{N_0 - 1}{\chi^2_{\left(\frac{\alpha}{2}, N_0 - 1\right)}}}\right]^2}$$

N_B, N_0는 각각 공정 성능 적격성평가를 위한 배치 수와 배치 내 샘플링 수를 의미한다. χ^2는 카이제곱 분포를 의미하며, α는 일반적으로 0.05이다.

위에서 언급한 방법을 이용하여 배치 간 표준편차($S_{Inter-batch}$)와 배치 내 표준편차($S_{Intra-batch}$)를 계산하여 다음의 표에 제시하였다.

표 1: 배치의 수를 결정하기 위하여 도출한 배치 내/배치 간 표준편차

항목	표준편차	샘플 또는 배치의 수
배치 내	0.90	샘플의 수: 160
배치 간	0.94	배치 수: 16

도출된 표준편차 값을 이용하여 95% 신뢰수준으로 각각의 상한수준에 대한 표준편차를 계산하였으며, 이를 토대로 배치 수에 따라 전체 공정에 대한 상한수준의 표준편차(S_{Total}^{high})를 도출하여 다음과 같이 제시하였다. 배치 수가 증가함에 따라 제제균일성 판정값(acceptance value)이 감소하였으며, 최소 2 개 이상의 배치를 이용하여 밸리데이션을 수행하였을 때 95% 신뢰수준으로 제제균일성 시험 기준에 만족할 수 있음을 확인하였다. 본 연구에서는 15% 보다 더 낮은 5% 이하의 판정값을 가지는 배치 수(3 배치)를 이용하여 제조공정 밸리데이션을 수행하고 이를 통해 더 완건한 공정관리가 수행되고 있음을 증명하고자 하였다.

표 2: 배치 수에 따른 상한수준의 표준편차

배치 수	상한수준의 표준편차	제제균일성 판정값(%)
2	3.11	7.5
3	1.99	4.8
4	1.76	4.2
5	1.65	4.0

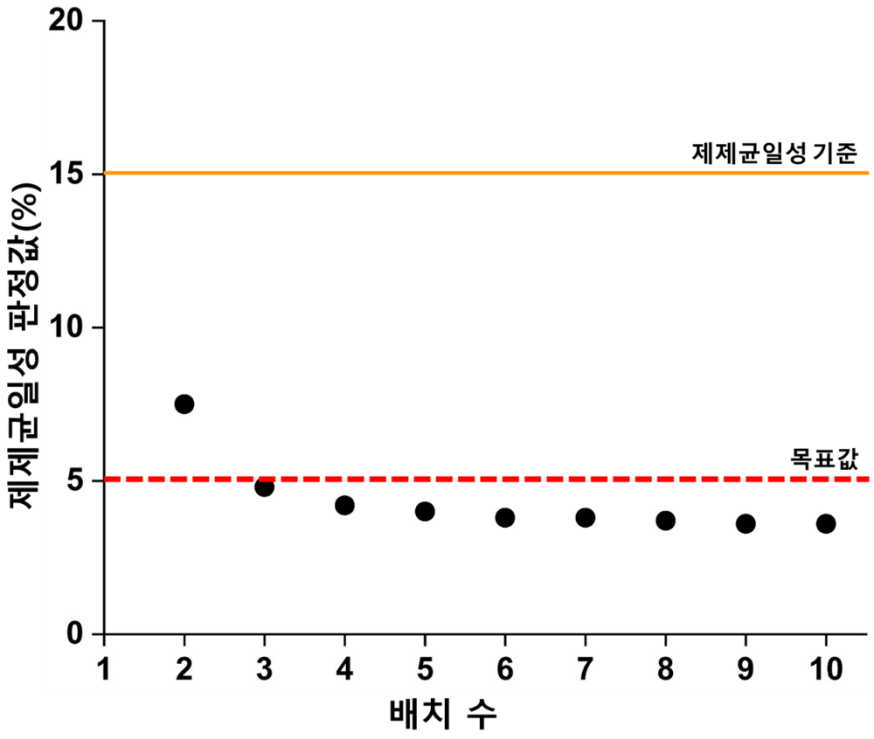


그림 3: 배치 수에 따른 제제균일성의 판정값

· 샘플링 계획 수립

제조공정 밸리데이션을 수행할 때 샘플이 전체 모집단을 대표할 수 있도록 통계적 방법을 이용하여 적절한 샘플링 방법과 샘플의 수에 대한 샘플링 계획을 수립해야 한다. 샘플링 방법은 일반적으로 배치 전체에서 무작위로 샘플링하는 무작위 샘플링, 배치 전체를 계층화하여 계층화된 각 영역에 대하여 샘플링하는 계층적 샘플링, 배치 전체에 대하여 일정한 간격으로 샘플링하는 시스템적 샘플링으로 분류할 수 있다. 샘플링 계획은 여러 지점에 대하여 한 개의 샘플만을 취하는 샘플링 계획 1과 2개 이상의 샘플을 취하는 샘플링 계획 2로 나눌 수 있다. 제제균일성을 평가하기 위해서 그림 2를 바탕으로 샘플링 계획 2에 따라 샘플링을 실시하고자 하였다. 용출을 평가하기 위해서는 CuDAL의 합격확률을 이용하여 99% 이상의 합격확률을 갖는 평균용출률과 상대표준편차의 범위를 도출하여 적절한 샘플링 계획을 수립하였다. 1단계인 공정 설계 단계와 이전의 유사한 제품에 대한 지식과 경험을 바탕으로 평균용출률과 상대표준편차는 각각 97.0%와 1.12%로 설정하였다. 이때 평균용출률-Q값(80%)은 17%이며, 이는 시험개수가 6개이더라도 기준인 1.12% 이상을 만족하므로 시험개수가 6개 이상일 때 용출시험법에 대하여 99% 이상의 합격확률을 보장함을 확인하였다. 완건한 관리전략의 수립을 위해서 배치당 18개의 샘플을 무작위로 취하여 용출시험을 수행하고자 하였으며, 이에 대한 그림은 다음과 같다.

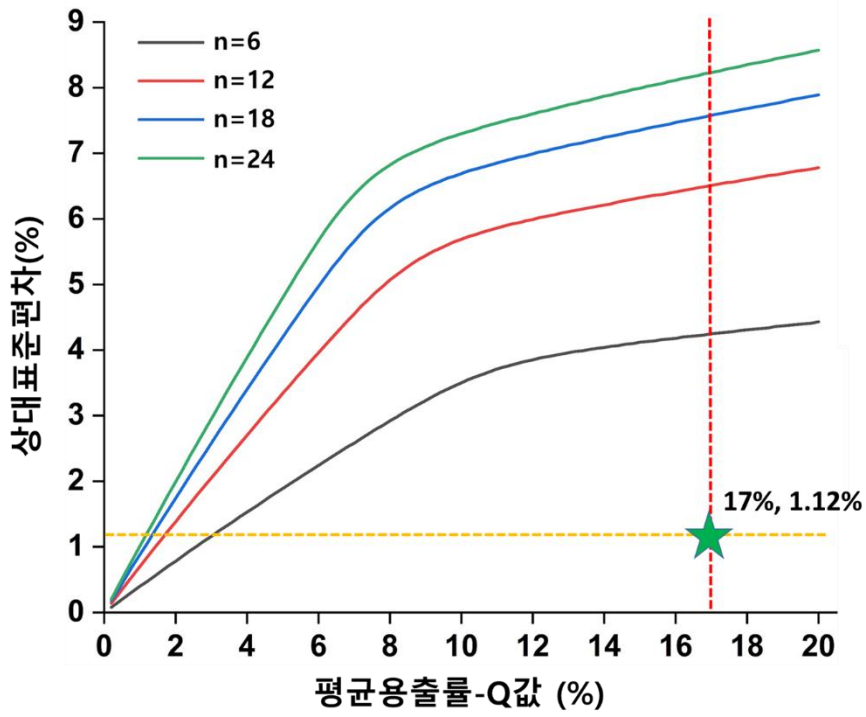


그림 4: 샘플의 수에 따른 용출시험 기준에 대한 허용 영역(99%의 합격확률)

(2) 공정 성능 적격성평가 수행

공정 성능 적격성평가를 수행하기 위해 확립된 제조공정도에 따라 3 배치를 제조하였다.

표 3: 실생산 규모에서의 연구를 바탕으로 확립된 제조공정도

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건	
전혼합	주성분	주성분	6.869	mg
	부형제	부형제 A	XX	mg
		부형제 B	XX	mg
	붕해제	붕해제 A	7	mg
	유동화제	유동화제 A	XX	mg
	혼합기	혼합속도	15	rpm
		혼합시간	10	분
		장입률	70	%
		체의 구멍 크기	0.85	mm
과립화	전혼합 공정의 혼합물		-	
	결합제	결합제 A	2.1	mg
	용매	정제수(결합액)	48	mg
	고전단 혼합기	Impeller 회전속도	19	rpm
		Chopper 회전속도	1500	rpm
		장입률	50	%
		결합액의 주입속도	4	분 내외
		연합시간	7	분
	유동층 건조기	건조온도	70	℃
		건조시간	건조감량 2.0% 이하	
		건조공기의 유량	2000	m^3/h
	정립기	회전속도	1200	rpm
		체의 구멍 크기	1.5	mm
후혼합	과립화 공정의 과립		-	
	활택제	활택제 A	XX	mg

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건	
	혼합기	혼합속도	10	rpm
		혼합시간	10(혼합)/3(활택)	분
		장입률	70	%
타정	후혼합 공정의 최종혼합물		-	
	로타리 타정기	타정속도	40	rpm
		Feeder 속도	40	rpm
		타정압	8.5	kN
		예압	2	kN
코팅	타정 공정의 나정		-	
	코팅제	코팅제 A	XX	mg
	코팅기	코팅팬의 속도	단계 1: 4 rpm/단계 2: 7 rpm	
		Cabinet pressure	-100	Pa
		노즐당 유량	70	g/min
		Atomizing air pressure	1.8	bar
		Pattern air pressure	1.6	bar
		코팅온도	65	℃
		건조공기의 온도	65	℃
		건조공기의 유량	5500	m^3/h

· 혼합물 및 최종혼합물 평가

혼합물과 최종혼합물의 함량 및 함량균일성을 평가하기 위해 근적외선분광법을 적용하여 PPQ 배치에 대하여 평가를 수행하였다. 혼합물과 최종혼합물의 함량 및 함량균일성은 각 단위공정에 대하여 수립된 정량모델과 MBF-test를 적용하여 평가하였다. MBF-test를 위해 그룹 크기는 20개로 설정하였으며, 이외에 자세한 조건은 '9 실시간 공정분석기술 개발 및 적용'에 제시한 것과 동일하게 설정하였다. 각 PPQ 배치에서의 전혼합 공정은 MBF-value가 10분 이내에 기준치 이하를 만족하였고 함량이 100%에 근접하였기 때문에 확립된 전혼합 공정이 완건성을 확보한 공정임을 검증하였다.

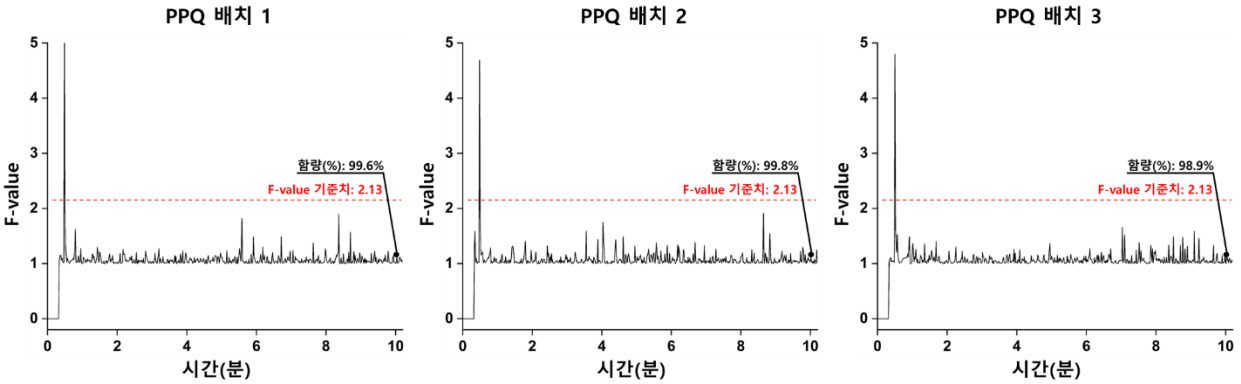


그림 5: 각 PPQ 배치에 대한 전혼합 공정의 F-test 및 혼합균일성 실시간 모니터링 결과

각 PPQ 배치에서의 후혼합 공정은 MBF-value가 혼합은 10분 이내, 활택은 3분 이내에 기준치 이하를 만족하였고 함량이 100%에 근접하였기 때문에 확립된 후혼합 공정이 완건성을 확보한 공정임을 검증하였다.

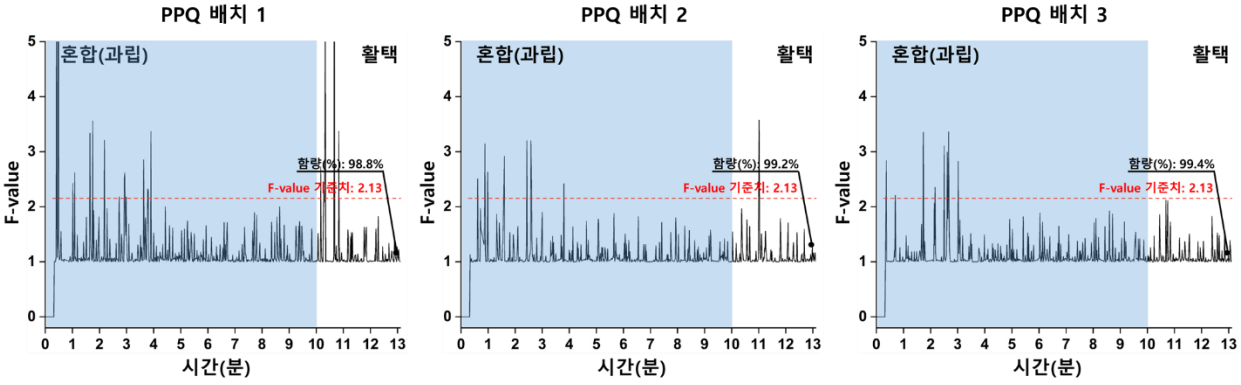


그림 6: 각 PPQ 배치에 대한 후혼합 공정의 F-test 및 혼합균일성 실시간 모니터링 결과

· 제제균일성 평가

제조 공정에 대한 적격성평가를 위해 타정 공정 중 40개의 지점을 설정하여 지점당 3개의 나정을 샘플링하였으며(총 120정), 사전에 결정한 20개의 지점에서 채취한 나정 60개에 대해 개별 함량을 분석하였다. 지점 및 배치에 따라 평가한 나정의 개별 함량에 대한 결과는 다음과 같다.

표 4: PPQ 배치에 대한 개별 함량의 결과

지점	PPQ 배치 1 (%)			PPQ 배치 2 (%)			PPQ 배치 3 (%)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	99.5	101.0	100.6	98.2	98.3	99.0	99.6	97.7	99.1
2	98.7	100.8	101.6	100.4	100.0	99.2	97.4	99.8	100.0
3	99.1	100.5	98.8	99.7	98.3	99.8	97.6	98.1	101.4
4	99.1	99.1	101.6	99.0	98.8	100.3	100.6	98.7	98.4
5	100.2	97.2	100.5	97.5	98.6	97.1	99.2	96.7	98.9
6	99.4	98.9	100.3	98.3	96.0	98.4	97.8	100.4	97.4
7	100.2	99.4	99.3	97.5	99.0	98.7	99.3	100.1	100.3
8	100.6	100.5	97.5	98.9	99.1	99.8	100.6	98.2	99.9
9	102.3	98.7	98.6	98.9	97.6	95.2	99.8	97.7	97.9
10	101.7	100.9	100.9	95.5	98.9	98.8	102.0	99.7	99.9
11	100.0	99.1	100.2	98.1	99.4	98.7	98.6	100.7	99.8
12	98.7	99.0	100.1	97.8	98.4	99.8	100.2	100.6	100.7
13	97.5	100.4	99.0	94.5	98.0	99.3	100.1	100.2	96.6
14	99.7	98.0	100.3	101.8	96.9	100.1	98.3	99.6	97.0
15	100.3	99.9	101.4	99.3	98.6	100.8	100.7	100.2	99.4
16	101.0	99.8	100.9	100.7	101.9	97.4	100.8	98.1	97.1
17	99.4	100.2	101.5	101.6	99.6	98.1	99.4	98.4	100.0
18	99.4	99.5	101.6	97.7	98.2	99.0	96.0	98.6	98.6
19	99.8	98.8	98.6	99.8	98.6	100.8	98.4	96.8	98.6
20	98.8	97.5	100.7	100.1	99.0	98.5	95.3	98.0	97.7

각각의 PPQ 배치에서 샘플링된 나정에 대한 개별 함량의 결과를 이용하여 박스 그림(box plot)을 작성하였다. 모든 배치 및 지점에서 개별 함량은 목표값인 100%에 근접한 양상을 나타내었다. 이때 실선은 표준편차이며, 박스는 평균의 추정치에 대한 불확실성인 표준오차를 의미한다.

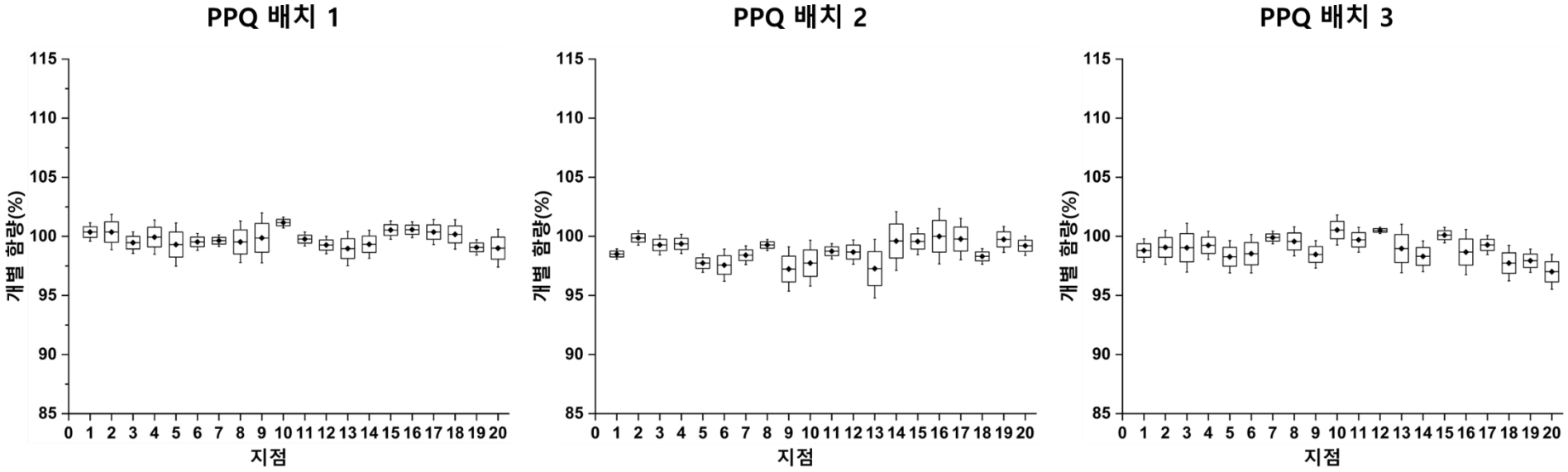


그림 7: 각 PPQ 배치의 개별 함량에 대한 박스 그림

제조한 세 개의 배치에 대한 데이터의 분포를 비교한 박스 그림과 각 샘플링 지점에 대한 개별 함량의 산점도는 다음과 같다. 마찬가지로 공정 성능 적격성평가를 위해 제조한 모든 배치의 개별 함량의 평균값이 100%에 근접하며, 각 배치 간 데이터의 분포도가 유사함을 확인하였다. 또한 샘플링 지점에 따른 개별 함량의 편차가 크지 않기 때문에 확립된 제조공정이 일관된 의약품을 생산할 수 있음을 시각적으로 확인하였다.

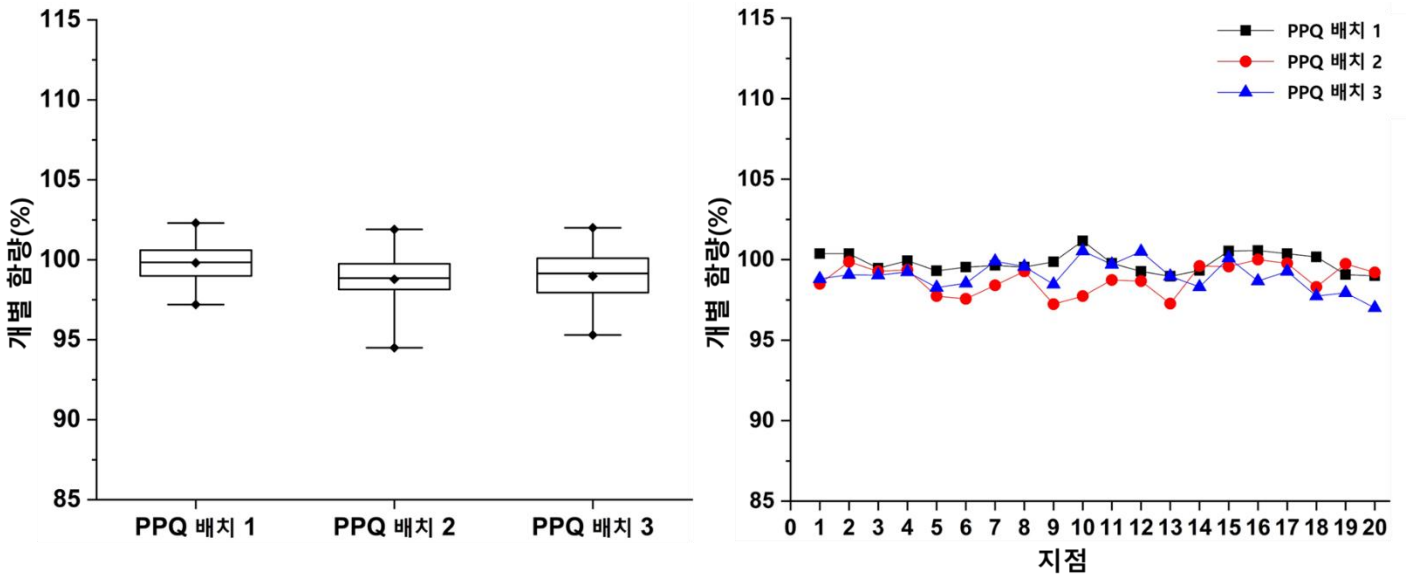


그림 8: PPQ 배치의 개별 함량에 대한 박스 그림 및 산점도

배치 및 지점에 대한 제조 공정의 변동성을 확인하기 위해 ANOVA 분석을 수행하였다. 지점에 따른 각 배치에 대한 ANOVA 분석 결과를 통해 각 PPQ 배치에 대한 지점 내/지점 간 변동성이 통계적으로 유의미한 차이가 없음을 확인하였으므로 이후 각 배치는 지점당 1개의 샘플링을 수행하는 샘플링 계획 1에 따라 평가를 수행할 수 있다.

또한 배치 간 변동성을 비교하기 위해 전체 배치에 대한 ANOVA 분석을 수행하였으며, 배치 내/배치 간 변동성이 통계적으로 유의미한 차이를 보임을 확인하였다. 이에 따라 공정의 변동성에 주된 영향을 미치는 원인을 확인하기 위해 분산성분분석을 추가적으로 수행하였다.

표 5: PPQ 배치에 대한 ANOVA 분석 결과

배치	출처	Sum of Squares	df	Mean Squares	F value	P value	
PPQ 배치 1	지점 간	21.054	19	1.108	0.772	0.724	*not significant*
	지점 내	57.440	40	1.436			
	전체	78.494	59				
PPQ 배치 2	지점 간	46.948	19	2.471	1.286	0.245	*not significant*
	지점 내	76.833	40	1.921			
	전체	123.782	59				
PPQ 배치 3	지점 간	47.935	19	2.523	1.430	0.167	*not significant*
	지점 내	70.547	40	1.764			
	전체	118.482	59				
전체 배치	배치 간	35.431	2	17.716	9.776	0.000	*significant*
	배치 내	320.758	177	1.812			
	전체	356.189	179				

전제 배치의 지점/배치에 따른 변동성에 대하여 분산성분분석을 수행하였으며, 결과는 다음의 표와 같다. 분산성분분석의 결과를 바탕으로 지점/배치 내 표준편차의 추정값이 지점/배치 간 표준편차의 추정값보다 더 큰 것을 확인하였다. 이에 따라 전체 공정에 대한 변동성은 지점/배치 내 표준편차가 주된 영향을 미친다고 판단하였다. 따라서 제조공정을 평가함에 있어서 샘플링 계획 1(1개의 배치에 대하여 지점 당 1개의 샘플링 수행)에 따라 3단계-지속적 공정 검증을 수행하고자 계획하였다.

표 6: 각 PPQ 배치에 대한 분산성분 분석 결과

배치	구분	추정값	95% 신뢰수준	
			하한값	상한값
PPQ 배치 1	평균값	99.8	99.5	100.1
	지점 간 표준편차	0.00	-	-
	지점 내 표준편차	1.20	-	-
	전체 표준편차	1.20	-	-
PPQ 배치 2	평균값	98.8	98.4	99.2
	지점 간 표준편차	0.43	-	-
	지점 내 표준편차	1.39	-	-
	전체 표준편차	1.45	-	-
PPQ 배치 3	평균값	99.0	98.6	99.3
	지점 간 표준편차	0.50	-	-
	지점 내 표준편차	1.33	-	-
	전체 표준편차	1.42	-	-
전체 배치	평균값	99.2	99.0	99.4
	배치 간 표준편차	0.03	-	-
	배치 내 표준편차	1.41	-	-
	전체 표준편차	1.41	-	-

합격확률(Acceptance probability, P_a)이란 확립된 제조공정을 이용하여 제조된 완제의약품이 통계적 접근법을 바탕으로 제제균일성 시험 기준을 만족할 확률을 의미한다. 합격확률은 95% 신뢰수준에서 각 배치들의 지점 내/간 표준편차를 바탕으로 도출되었으며, 배치들의 합격확률은 99.999999998% 이상이었다. 제제균일성에 대한 P_a는 결함이 발생할 확률을 기반으로 하는 D_{pk}와 비교 가능하며, 이를 D_{pk} (Dosage Uniformity capability index)로 환산시 2.0 이상에 해당하는 값이다. 따라서 확립된 제조 공정을 적용하면 일관성 있는 완제의약품 제조가 가능하다고 판단하였다.

표 7: PPQ 배치에 대한 제제균일성 시험의 합격확률

구분	PPQ 배치		
	1	2	3
목표값(%)	100		
신뢰수준(%)	95		
지점 당 샘플의 수	3		
지점의 수	20		
평균값(%)	99.8	98.8	99.0
지점 간 표준편차	0.61	0.91	0.92
지점 내 표준편차	1.20	1.39	1.33
합격확률(%)	> 99.999999998	> 99.999999998	> 99.999999998

표 8: P_a와 D_{pk}의 관계

P_a (%)	D_{pk}	Approximate "sigma" 공정
90	0.55	1.6
95	0.67	2.0
99	0.86	2.6
99.7	1.00	3.0
99.99	1.33	4.0
99.9999	1.66	5.0
> 99.999999998	> 2.0	> 6.0

*P_a= Acceptance probability, D_{pk}: Dosage Uniformity capability index

· 용출 평가

제조 공정에 대한 적격성평가를 위해 앞서 설정한 샘플링 계획에 따라 타정 공정 중 18개의 지점을 설정하여 지점당 2개의 나정을 샘플링하였으며, 이를 이용하여 나정의 용출을 평가하였다. 또한 코팅 공정 중 12개의 지점을 설정하여 계층적 샘플링 방법에 따라 코팅정을 샘플링한 다음 코팅정의 용출을 평가하였다. 지점 및 배치에 따라 평가한 나정 및 코팅정의 용출 결과는 다음과 같다.

표 9: PPQ 배치에 대한 용출 결과(나정)

지점	PPQ 배치 1 (%)		PPQ 배치 2 (%)		PPQ 배치 3 (%)	
	1	2	1	2	1	2
1	101.4	100.0	101.3	101.1	97.3	95.9
2	99.1	98.7	102.1	101.6	98.5	97.8
3	99.8	100.0	100.4	101.5	97.5	97.0
4	100.8	99.8	100.3	102.0	99.7	98.3
5	99.7	98.5	101.3	102.2	98.5	97.9
6	100.5	98.2	101.6	99.6	97.3	99.6
7	102.5	99.3	102.1	102.8	97.1	98.4
8	101.6	100.1	100.2	101.5	98.4	97.8
9	101.8	98.1	101.8	99.7	100.7	98.1
10	102.8	98.3	101.3	100.4	104.8	98.8
11	100.7	98.6	102.9	101.8	99.7	98.2
12	101.3	99.8	101.5	101.5	100.2	98.5
13	100.3	99.8	101.1	102.0	99.1	96.5
14	100.3	98.1	100.0	100.5	99.3	96.9
15	98.7	97.8	99.3	100.4	97.3	96.6
16	100.4	100.4	100.4	101.3	95.1	97.0
17	99.3	99.5	101.5	100.9	97.0	97.6
18	99.7	98.3	99.7	101.2	98.4	97.7

표 10: PPQ 배치에 대한 용출 결과(코팅정)

지점	PPQ 배치 1 (%)	PPQ 배치 2 (%)	PPQ 배치 3 (%)
1	100.0	95.6	102.5
2	100.5	98.6	102.3
3	100.2	96.9	100.5
4	101.6	98.7	101.1
5	100.1	97.4	98.9
6	101.0	96.9	100.0
7	102.3	93.5	102.3
8	104.5	98.3	98.2
9	100.8	97.7	101.2
10	101.8	97.2	100.1
11	101.3	97.8	101.2
12	102.1	97.3	100.9

제조한 세 개의 배치에 대하여 데이터의 분포를 비교한 박스 그림과 각 샘플링 지점에 대한 나정 및 코팅정의 용출 결과에 따른 산점도는 다음과 같다. 이를 통해 공정 성능 적격성평가를 위해 제조한 모든 배치의 용출률이 기준인 85% 이상임을 확인하였으며, 각 배치 간 데이터의 분포도 유사함을 확인하였다. 또한 샘플링 지점에 따라 배치별로 용출률에 대한 편차가 크지 않기 때문에 확립된 제조 공정이 용출 기준을 만족하면서 일관된 품질의 의약품을 생산할 수 있음을 시각적으로 확인하였다.

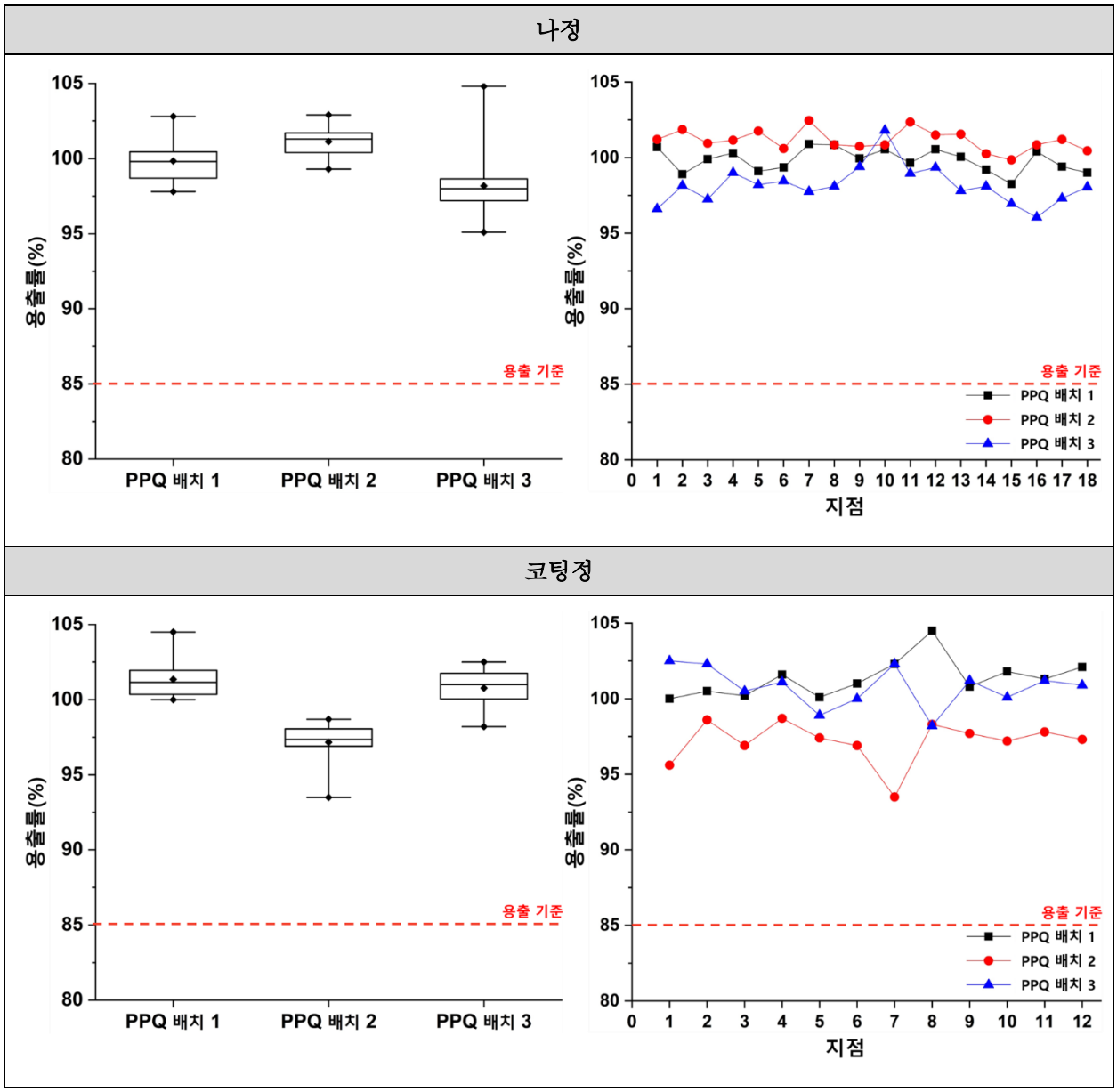


그림 9: PPQ 배치의 용출 결과에 대한 박스 그림 및 산점도

앞서 수립된 샘플링 계획을 바탕으로 나정과 코팅정을 계층적 샘플링 방법에 따라 취한 다음 이에 대한 용출시험을 수행하였다. 각 배치에 대한 용출 결과와 CuDAL을 바탕으로 용출시험을 통과할 확률을 도출하였으며, 이에 대한 결과는 다음의 표와 같다. 모든 배치에 대한 용출 시험의 합격확률은 99.999999998% 이상이었다. 따라서 확립된 제조 공정은 충분한 공정능력을 확보하고 있으며, 일관성 있는 완제의약품을 충분히 제조할 수 있음을 확인하였다.

표 11: PPQ 배치에 대한 용출 시험 합격확률(나정)

구분	PPQ 배치		
	1	2	3
Q 값(%)	80		
신뢰수준(%)	95		
지점당 샘플의 수	2		
지점당 수	18		
평균값(%)	99.8	101.1	98.2
지점 간 표준편차	0.77	0.69	1.28
지점 내 표준편차	1.40	0.81	1.47
합격확률(%)	> 99.999999998	> 99.999999998	> 99.999999998

표 12: PPQ 배치에 대한 용출 시험 합격확률(코팅정)

구분	PPQ 배치		
	1	2	3
Q 값(%)	80		
신뢰수준(%)	95		
샘플의 수	12		
평균값(%)	101.4	97.2	100.8
상대표준편차(%)	1.24	1.47	1.32
합격확률(%)	> 99.999999998	> 99.999999998	> 99.999999998

· 완제의약품 특성 평가

공정 적격성평가를 위해 제조된 3개의 배치에 대하여 완제의약품의 핵심품질특성을 평가하였으며, 모든 배치는 완제의약품의 품질특성을 만족함을 확인하였다. 따라서 확립된 제조공정으로 의약품을 생산할 경우에 목표하는 품질을 만족하는 완제의약품을 충분히 일관되게 제조할 수 있음을 확인하였으므로 확립된 제조공정이 적합하다고 판단하였다.

표 13: PPQ 배치에 대한 평가 결과

평가항목	기준	PPQ 배치		
		1	2	3
성상	분홍색의 원형 필름코팅정	적합	적합	적합
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.	적합	적합	적합
함량	95.0~105.0%	99.9%	100.0%	102.5%
제제균일성	제제균일성 시험에 적합 : 판정값 15% 이하	1.4	1.0	1.2
용출	30분에 85% 이상의 용출률	101.4%	97.2%	100.8%
붕해	30분 이내에 완전히 붕해	7.32분	7.80분	7.05분
유연물질	개별 유연물질: 0.3% 이하	0.10%	0.10%	0.10%
	총 유연물질: 2.0% 이하	0.30%	0.35%	0.30%
미생물한도	총 호기성 미생물 수 : 1000 cfu/g 이하	50 cfu/g	25 cfu/g	0 cfu/g
	총 진균수: 100 cfu/g 이하	0 cfu/g	0 cfu/g	0 cfu/g
	특정미생물 불검출	불검출	불검출	불검출