제형별 QbD 적용 모델 개발 보고서(공개본)

(Example QbD-based Pharmaceutical Development Report)

K 정제-B

(K Tablets-B)

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-B”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-B (실생산 규모)”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 2

3 범위 2

4 구조 2

5 활용방안 및 기대효과 2

II 본문 4

1 K 정제 개요 4

2 대조약의 정보 5

2.1 대조약의 정보 요약 5

2.2 효능·효과 7

2.3 용법·용량 8

2.4 사용상의 주의사항 8

2.5 대조약과 관련된 특허 19

2.6 원료의약품 및 완제의약품의 공정서 수재 여부 19

3 목표품질제품프로필 및 핵심품질특성의 설정 22

3.1 목표품질제품프로필의 설정 22

3.2 완제의약품의 핵심품질특성 25

4 완제의약품의 개발경위 27

4.1 원료의약품의 위험성 관리 27

4.2 첨가제의 위험성 관리 46

4.3 제제개발 50

4.4 제조공정개발 **71**

5 제조소 이전에 따른 실생산 규모 제조공정 설계 **79**

6 반제품의 핵심품질특성 설정 **82**

6.1 반제품의 품질특성 도출 **82**

6.2 반제품의 핵심품질특성 설정 **83**

7 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법 **92**

7.1 반제품의 기준 및 시험방법 **92**

7.2 완제의약품의 기준 및 시험방법 **94**

8 제조소 이전을 위한 기술이전전략 수립 **97**

8.1 제조공정도 및 제조장비 비교 **98**

8.2 제조소 이전에 따른 위험성 평가 **101**

8.3 제조소 이전에 따른 기술이전 및 위험성 저감 전략 수립 **105**

9 제조소 이전에 따른 제조공정 최적화 연구 **112**

9.1 신규 제조소에서의 사전 예비실험 **114**

9.2 신규 제조소에서의 핵심인자 도출을 위한 위험성 평가 **116**

9.3 신규 제조소에서의 실생산 규모의 습식과립화 공정 최적화 연구 **129**

9.4 신규 제조소에서의 실생산 규모의 최종혼합 공정 최적화 연구 **144**

9.5 신규 제조소에서의 실생산 규모의 타정 공정 최적화 연구 **148**

9.6 신규 제조소에서의 실생산 규모의 코팅 공정 최적화 연구 **156**

9.7 신규 제조소에서의 실생산 규모의 최적화 연구 이후 위험성 평가 **160**

10 실생산 규모의 공정분석기술 적용 **165**

10.1 공정분석기술의 정의 **165**

10.2 핵심품질특성의 위험성 관리를 위한 공정분석기술 적용 검토 **166**

10.3 혼합 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용 **167**

10.4 타정 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용 174

11 품질관리전략 수립 185

11.1 원료 물질(원료의약품 및 첨가제)에 대한 관리전략 185

11.3 반제품에 대한 관리전략 187

11.3 완제의약품에 대한 관리전략 196

III 결론 199

IV 부록 200

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 이해와 공정 관리를 통한 품질 위험관리를 바탕으로 실생산 규모에서 정제를 체계적이고 구체적으로 개발하는 내용을 포함하고 있다. 이때 개발하고자 하는 의약품의 명칭은 K 정제-B(이하 K 정제)이며, 이는 주성분을 20 mg 함유하고 있다. 본 예시모델을 통해 실생산 규모에서 설계기반 품질고도화의 원리와 개념, 절차를 구체적으로 적용하고 이를 달성하기 위하여 실행한 제제 조성 및 제조공정에 대한 개발 결과를 실생산 규모로 이행하고자 할 때 생산 규모 확대에 따라 완제의약품의 핵심품질특성의 위험성을 어떻게 과학적이고 체계적인 방법으로 평가하고 관리할 것인가를 제시하고자 하였다. 구체적으로는 K 정제가 기존의 실생산 규모 제조소에서 신규 실생산 규모 제조소로 이전되는 과정에서 제품의 전주기 관리를 위해 신규 제조소의 설비 이전에 따른 위험성을 실생산 규모에서 저감하고 관리하는 방안을 예시모델로 담고자 하였다.

실생산 규모의 신규 제조소로 제품과 제조공정이 이전됨에 따라 목표품질제품프로필, 완제의약품 및 반제품의 핵심품질특성을 기존의 실생산 규모에서 얻은 지식과 운전경험을 바탕으로 업데이트하였다. 제조소 변경을 위한 기술이전 전략을 수립하기 위해 기존 제조소에서의 개발 결과와 제조소 별 제조 장비를 비교하여 실생산 규모에서 K 정제의 신규 제조소 제조공정을 설계하고 습식과립화, 최종혼합, 타정, 코팅 공정으로 이루어진 제조공정도를 작성하였다. 단위공정들을 대상으로 실생산 규모의 제조소 이전에 따른 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 토대로 각 제조 단위공정의 핵심인자들을 도출하여 이들이 반제품 및 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 파악하여 제조소 이전 과정에서 발생할 수 있는 단위공정별 위험성을 저감할 수 있도록 기술이전 전략을 수립하였다.

실생산 규모에서 수립된 기술이전 전략을 바탕으로 K 정제의 신규 제조소의 실생산 규모에서의 제조공정 연구를 수행하였다. 생산 규모 확대에 따라 각 단위공정에서 도출된 핵심공정변수를 바탕으로 실시한 위험성 평가를 통해 실생산 규모의 핵심인자들을 선정하였으며, 기존 제조소에서 습득한 K 정제에 대한 지식과 경험, 그리고 신규 제조소에서의 사전 예비실험을 통해 이들의 설정값을 도출하였다. 이를 활용하여 위험성을 저감하기 위한 방향으로 제조공정 연구를 수행하였으며, 추가적인 위험성의 관리와 공정에 대한 이해도 향상을 위해 습식과립화, 최종혼합, 타정 및 코팅 공정에 공정분석기술(process analytical technology, PAT)을 이용한 모니터링 시스템을 구축하여 해당 공정의 성능과 핵심품질변수를 실시간으로 관리하고자 하였다. 제조소 이전에 따라 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성들에 미치는 위험성이 저감되었음을 확인하여 최종적으로 신규 제조소의 실생산 규모에서 목표하는 품질특성을 만족할 수 있는 완건한 제조공정

의 조건을 확보하였으며, 이를 바탕으로 원료의약품, 반제품 및 완제의약품에 대한 품질관리전략을 수립하였다.

2 목적

본 예시모델의 목적은 "K 정제" 의약품에 대하여 실생산 규모(commercial-scale)에서 적용하여야 할 설계기반 품질고도화의 원리와 방법을 과학적 근거와 위험성에 기반하여 구체적인 예시모델로 개발하고 그 적용사례를 제시하기 위함이다. 이를 통해 현장 종사자들로 하여금 체계적인 의약품의 개발 전략을 수립함으로써 QbD의 적용을 용이하게 하며, 최종적으로는 환자 수요자 측면에서 유효성과 안정성이 확보되고 원하는 목표품질제품프로필을 충족하는 의약품의 개발을 촉진하고자 한다. 또한 예시모델의 개발을 통해 식품의약품안전처의 설계기반 품질고도화 원리에 기반한 의약품 허거 심사 및 실사에 실질적으로 활용할 수 있게 하고 이에 대한 추가 논의를 촉진하고자 한다.

3 범위

본 예시모델은 설계기반 품질고도화의 개념을 기반으로 하여 제조소 이전에 따른 실생산 규모에서 K 정제의 개발 과정을 제시하고자 한다. 기존 제조소의 개발 자료를 바탕으로 한 신규 제조소의 실생산 규모에서의 목표품질제품프로필 설정, 완제의약품 및 반제품의 핵심품질특성 확인, 기술이전 전략에 따른 위험성 평가, 제조공정 설계 및 연구, 설계공간의 개발 및 검증, 공정분석기술의 적용, 품질관리전략의 도출, 제조공정 밸리데이션뿐만 아니라 이와 관련된 지식 및 연구 결과를 포함하고 있다.

4 구조

본 예시모델에서는 실생산 규모에서 설계기반 품질고도화 개념을 기반으로 하여 의약품을 개발하는 과정을 제시하고 있으며, 크게 'I. 서문', 'II 본문', 'III 결론', 'IV 부록'으로 구성되어 있다. 본문은 '1. K 정제 개요', '2. 대조약의 정보', '3. 목표품질제품프로필 및 핵심품질특성의 설정', '4. 완제의약품의 개발경위', '5. 제조소 이전에 따른 실생산 규모 제조공정 설계', '6. 반제품의 핵심품질특성 설정', '7. 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법', '8. 제조소 이전을 위한 기술이전 전략 수립', '9. 제조소 이전에 따른 제조공정 최적화 연구', '10. 실생산 규모의 공정분석기술 적용', '11. 품질관리전략 수립'으로 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 분석

을 바탕으로 국내 실정에 맞는 예시모델의 개발 및 설계기반 품질고도화 실행을 위한 교육자료로 활용하고자 한다.

- 설계기반 품질고도화와 관련하여 실험계획법의 설계 및 결과 해석을 위한 교육자료로 활용하고자 한다.
- 국내 의약품 분야에서 설계기반 품질고도화의 개념을 도입 및 활용하여 국내 제약산업의 육성에 기여하고자 한다.
- 국제 기준에 부합하는 의약품을 개발하는 과정에서 활용하여 의약품의 품질 평가에 대한 규제 조화 및 우수한 품질이 확보된 의약품을 공급하고자 한다.

II 본문

1 K 정제 개요

본 연구에서는 기존 제조소의 실생산 규모에서 개발된 K 정제가 신규 제조소로 이전되는 과정에서 제품과 제조공정의 이전에 따른 위험성을 저감할 수 있도록 K 정제를 개발하고자 하였다. 기존 제조소에서는 K 정제의 개발을 위해 원료의약품에 대한 위험성 평가와 첨가제 배합적합성 평가를 토대로 습식과립법으로 과립을 제조하여 원료의약품이 완제의약품의 품질특성에 잠재적으로 미칠 수 있는 위험성을 저감하는 제제화 전략을 수립하였으며, 이를 실현할 수 있도록 습식과립화, 최종혼합, 타정, 코팅 공정으로 제조공정을 설계하였다. 초기 위험성 평가를 토대로 완제의약품의 품질특성에 영향을 미칠 수 있는 인자를 선별하여 제제조성 및 제조공정에 대한 연구를 수행하였으며, 실험실 규모에서 최적화된 제제조성 및 제조공정을 확보한 이후 실생산 규모에서의 생산 규모 확대를 위한 최적화 연구를 수행하여 각 단위공정이 생산 규모 확대에 따라 완제의약품의 품질특성에 미칠 수 있는 영향을 확인하였다. 이후 K 정제의 제품생애 주기 과정에서 기존 제조소의 실생산 규모에서 최적화된 제제조성 및 제조공정을 신규의 새로운 제조소로 이전이 필요함에 따라 제조소 및 설비 변경에 따른 위험성 평가를 실시하였다. 기존 제조소에서 습득한 제품에 대한 지식과 신규 제조소 설비에 대한 사전경험을 바탕으로 제조소 이전을 위한 위험성 평가를 실시하였으며 이를 통해 파악된 위험성을 저감하기 위한 신규 제조소의 실생산 규모에서의 최적화 연구를 수행하였다. 또한 실생산 규모에 적용이 가능한 공정분석기술을 적용하여 반제품과 완제의약품의 핵심품질특성을 관리함으로써 해당 제품과 공정에 대한 이해도를 높이고 지속적으로 제조공정이 관리상태에 있음을 확인하고자 하였다. 최종적으로 실생산 규모의 신규 제조소에서 수행한 최적화 연구를 바탕으로 품질관리전략을 업데이트하였으며, 신규 제조소에서의 실생산 규모의 완건한 K 정제의 제조공정을 확보하였다.

2 대조약의 정보

2.1 대조약의 정보 요약

표 2-1: 대조약의 정보

분류	내용	근거 자료
주성분	DS-TS2	국내 허가정보
제형	필름코팅정제	
용량	10 mg, 20 mg	
효능 및 효과	심혈관질환 및 고지혈증 치료	
제품명	XXX 정	
첨가제	미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 시메티콘 유제, 오파드라이 흰색, 유당수화물, 크로스카르멜로스나트륨, 탄산칼슘, 폴리소르베이트 80, 히드록시프로필셀룰로오스	
포장 및 용기	기밀용기, 실온보관	
원료의약품의 약전 수재 현황	USP, EP, BP, JP, KP 수재	공정서
완제의약품의 약전 수재 현황	USP, JP 수재	공정서
독성	- 랫트에 대한 10, 30, 100mg/kg/day 투여용량에서 2년간 발암성시험을 수행했을 때, 고농도로 투여한 암컷에서 근육의 종양이 발견되었으며 이는 80mg 경구투여한 인체의 노출량의 약 16배에 해당하는 용량임. - 마우스에 대한 100, 200, 400mg/kg/day 투여용량에서 2년간 발암성시험을 수행했을 때, 고농도로 투여한 수컷에서 간선종과 고농도로 투여한 암컷에서 간암종 발병이 증가함. 이는 80mg 경구투여한 인체의 노출량의 약 6배에 해당하는 용량임. - 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(AMES) 시험, 체외염색체 이상 시험, 마우스에서 평가한 체내소핵시험 등에서 변이원성 및 염색체 이상이 유발되지 않았음. - 랫트를 이용한 175mg/kg 용량까지 투여시, 생식독성은 나타나지 않았음. - 랫트를 이용하여 100mg/kg/day 투여용량에서 3개월간 실시한 시험에서 10마리 중 2마리의 수컷이 부고환의 무형성증과 무정자증이 나타남. 100mg/kg/day 투여용량에서 11주간 투여한 수컷 랫트에서 정자 운동성과 개체수가 감소하였으며 기형정자가 증가함. - 개에 대한 10, 40, 120mg/kg 용량에서 2년간 생식동석시험을 실시하였을 때, 생식발생독성은 관찰되지 않았음.	비임상자료집 참고
약동학적 특성	- 흡수: 경구 투여시 빠르게 흡수되어 1~2시간 이내에 최대 혈중농도에 도달하며 용량에 비례하여 흡수가 증가함. 생체	임상자료집 참고

분류	내용	근거 자료
	이용률은 약 14% 정도이며, 이는 위장관 점막에서의 제거와 간 초회통과 효과에서 기인함. 음식물과 복용시기에 따라 최대혈중농도와 노출이 감소하나 LDL-C 억제효과는 이에 관계없이 동일한 수준을 나타냄. - 분포: 평균 분포용적은 약 381리터이며, 98% 이상이 혈장단백질과 결합됨. - 대사: 약물은 ortho- 및 parahydroxlayted 유도체와 다양한 beta-oxidation 산물로 활발히 대사되나 생체외 시험에서 해당 유도체의 HMG-CoA 환원효소 저해능은 동등하였음. 주요대사경로는 CYP3A4에 의해 대사됨. - 배출: 평균소실반감기는 약 14시간 정도였으나, 대사체의 활성이 존재하여 HMG-CoA 환원효소 저해능의 소실반감기는 약 20~30시간 정도임. 경구투여시, 2% 미만이 뇨를 통해 회수됨.	
BCS 분류	BCS class II	문헌 참고

2.2 효능·효과

1) 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

1.1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소 (55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의

- 심근경색증에 대한 위험성 감소
- 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소

1.2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험 요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의

- 심근경색증에 대한 위험성 감소
- 뇌졸중에 대한 위험성 감소

1.3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의

- 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
- 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 혈관재생술에 대한 위험성 감소
- 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
- 협심증에 대한 위험성 감소

2) 고지혈증

2.1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증 (Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가 시키는 식이요법의 보조제

2.2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증 (Fredrickson Type III)

2.3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법 보조제

2.4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질 저하제로의 치료가 불가능한 경우

3) 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는 이형접합 가족형 고

콜레 스테롤혈증을 가진 10~17 세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후의 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제

- LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상 (≥ 190 mg/dL) 이거나

- LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상(≥160 mg/dL) 이고, 조기 심장혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장혈관 질환의 위험인자가 있는 경우

2.3 용법·용량

DS-TS2을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

1) 고지혈증

권장 초회 용량은 1일 1회 DS-TS2으로서 10mg 이나, 더 많은 LDL콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20mg 또는 40mg(45% 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10~80mg 의 용량범위로 투여한다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2~4주 안에 지질수치 들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.

<u>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자</u>

이 약의 투여용량은 1일 1회 10~80mg 으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10~17 세) 권장 초회용량은 이 약으로서 1일 10mg 이며, 권장 최대용량은 1일 20mg 이다 (소아 환자군에서 이 약 20mg 보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.). 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다.

○ 신장애 환자: 신장질환은 DS-TS2의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.

○ 고령자: 70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

2.4 사용상의 주의사항

1) 경고

현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 DS-TS2 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제어되지 않는 간질)를 갖는 환자는 DS-TS2 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다('일반적 주의 근육병증/횡문근융해' 참조).

2) 다음 환자에는 투여하지 말 것.

2.1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자

2.2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자

2.3) 근질환 환자

2.4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

2.5) 10세 미만의 소아

2.6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3) 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

3.1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자('이상반응'항 참조)

3.2) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레아틴키나아제(CK) 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.

- 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
- 갑상샘기능저하증 환자
- 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
- 스타틴계열이나 피브레이트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
- 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
- 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 소인이 있는 환자

4) 이상반응

4.1) DS-TS2은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2% 미만의 환자에서 발생하였다. DS-TS2에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자 (이 약 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0%와 DS-TS2 투여

군의 5.2%에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.

4.2) 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다.

이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000)

- 전신: 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열

- 감염: 자주 코인두염

- 대사계: 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진

- 소화기계: 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 췌장염

- 호흡기계: 자주 인두·후두 통증, 코피

- 정신계: 때때로 불면증, 악몽

- 신경계: 자주 두통, 때때로 어지럼, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증

- 근골격계 및 결합조직: 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 파열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증

- 혈액 및 림프계: 드물게 혈소판감소증

- 면역계: 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스

- 간·담도계: 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전

- 눈: 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애

- 귀: 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실

- 피부 및 부속기계: 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)

- 생식기계: 매우 드물게 여성형 유방

- 검사: 자주 간기능 검사이상, 혈중 크레아티닌키나아제 증가, 때때로 요중 백혈구 양성

4.3) DS-TS2 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 DS-TS2과 인과관계가 있는 것은 아니다.

- 정신계: 악몽

- 눈: 시야 흐림

- 귀: 이명

- 소화기계: 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위・십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남는 통증)

- 호흡기계: 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피

- 신경계: 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진

- 근골격계 및 결합조직: 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승

- 피부 및 부속기계: 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양

- 비뇨생식기계: 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨

- 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진

- 전신이상 및 투여부위 이상: 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종

- 특수감각: 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착

- 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈

- 내분비계: 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방

- 신장: 칼륨상승, BUN 상승

- 기타: 뇌경색, 심계항진, 빈맥

- 검사: 소변 중 백혈구 양성

4.4) 소아환자 (10세~17세)

이형접합 가족형 고지혈증을 가진 10~17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반적으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 약물과의 인과관계와 상관없이 양쪽 그룹 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.

4.5) 혈장 크레아틴키나아제 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1% 발생한데 비하여 DS-TS2은 2.5% 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 DS-TS2 투여 환자 중 0.4%에서 나타났다. 이 환자 중 0.1%는 근육통,

민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.

4.6) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.

- 일반사용성적조사: 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.

- 장기사용성적조사: 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97 례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.

4.7) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경계: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례

- 비뇨생식기계: 성적 기능이상

- 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

5) 일반적 주의

5.1) 성별: 여성의 경우 DS-TS2의 농도는(Cmax 는 약 20% 높고 AUC 는 약 10% 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.

5.2) 신부전: 신장질환은 DS-TS2의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았다.

5.3) 간부전: DS-TS2의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(Cmax 가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였다.

5.4) 간염: 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.

5.5) 가임여성: 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

5.6) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

5.7) 근육병증/횡문근융해: 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다.

다른 스타틴과 마찬가지로 DS-TS2은 때때로 크레아티닌키나아제가 정상상한치의 10 배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV 프로테아제 억제제)와 같은 특정한 약물과 DS-TS2의 고용량 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다.

근육통 확산, 근긴장, 근육허약 그리고/또는 현저한 크레아티닌키나아제 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육허약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다.

이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브린산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 텔라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 피브릭산유도체, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 DS-TS2의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육허약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 DS-TS2의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 주기적인 크레아티닌키나아제치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

5.8) 간기능 이상: 다른 지질저하 치료제외 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번 이상 나타남]가 DS-TS2 투여 환자의 0.7%에서 나타났다(10mg 투여군 0.2%, 20mg 투여군 0.2%, 40mg 투여군 0.6%, 80mg 투여군 2.3%).

이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날

수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

DS-TS2은 알코올남용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 DS-TS2을 투여하지 않는다.

5.9) 내분비 기능: 이 약을 포함한 HMC-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴제제의 투여로 인한 혈관 위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

5.10) 출혈성 뇌졸중: 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 DS-TS2 80mg 을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 DS-TS2 80mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었다(DS-TS2 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여진다(DS-TS2 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 DS-TS2 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

5.11) 크레아티닌키나아제치 측정: 크레아티닌키나아제는 격심한 운동 후 또는 크레아티닌키나아제치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. 크레아티닌키나아제치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5~7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.

5.12) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 크레아티닌키나아제 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우[정상상한치(ULN)의 5배 초과] 치료는 중단되어야 한다.

근육증상이 중증이고 매일 불편한 경우, 크레아티닌키나아제 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다. 증상이 해소되고 크레아티닌키나아제 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다.

이 약은 임상적으로 크레아티닌키나아제 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 횡문근융해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야한다.

5.13) 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반: 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.

5.14) 당뇨병: 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다.

그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

6) 상호작용

6.1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 CYP3A4 에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 DS-TS2의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증강은 CYP3A4 에 변동성 효과에 의존한다.

- 에리트로마이신, 클래리트로마이신: 건강인의 경우 DS-TS2과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 DS-TS2 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클래리트로마이신 또는 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

- 프로테아제 억제제와의 병용: DS-TS2 AUC 는 이 약 단독투여와 비교하여 간염 C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염 C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20mg 을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다.

넬피나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg 을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다.

보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax 는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg 를 초과해서는 안 된다.

- 이트라코나졸: DS-TS2 AUC 는 이트라코나졸 200mg 과 이 약 40mg 병용

투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

6.2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예. 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용율을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

6.3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

6.4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제: 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용투여시 (예. 에파비렌즈, 리팜피신) DS-TS2의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), DS-TS2과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 DS-TS2을 늦게 투여하면 DS-TS2의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

6.5) 이 약과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

6.6) 약물수송체 저해제: DS-TS2과 그 대사체는 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 DS-TS2의 생체이용률을 증가 시킬 수 있다. DS-TS2 10mg 과 시클로스포린 5.2mg/kg/day 와의 병용투여는 DS-TS2의 AUC 를 8.7배 증가시켰다. DS-TS2을 시클로스포린과 병용투여시 DS-TS2의 투여용량은 10mg 을 초과해서는 안된다.

6.7) 디곡신: DS-TS2 10mg 과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80mg DS-TS2을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신 농도는 약 20% 정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.

6.8) 경구피임제: 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC 가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였다. 따라서, DS-TS2을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

6.9) 콜레스티폴: 콜레스티폴과 병용투여시 DS-TS2의 혈장농도가 약 25% 정도 낮아졌다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 DS-TS2과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.

6.10) 제산제: 이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 DS-TS2 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

6.11) 와르파린: DS-TS2과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다.

그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

6.12) 안티피린: 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

6.13) 시메티딘: 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

6.14) 아지트로마이신: DS-TS2(1일 1회 10mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 DS-TS2의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.

6.15) 암로디핀: 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 DS-TS2 80mg 과 암로디핀 10mg 병용투여시 DS-TS2의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

6.16) 테르페나딘: DS-TS2과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물 동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

6.17) 딜티아젬: DS-TS2(40mg)과 딜티아젬(240mg)을 병용 투여시 DS-TS2의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.

6.18) 자몽주스: 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4 를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽쥬스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2L 이상) DS-TS2의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

6.19) 푸시딘산: 비록 DS-TS2과 푸시딘산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, DS-TS2 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.

6.20) 니코틴산: 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 감량을 고려해야 한다.

6.21) 콜키신: 비록 DS-TS2과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

6.22) 겜피브로질: HMG-CoA 환원효소 억제제는 겜피브로질과 병용 시 근육병증/횡문근융해 증가된 위험으로 인해, 겜피브로질과 이 약의 병용은 피해야 한다.

6.23) 기타: 임상시험에서 DS-TS2은 혈압강하제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

6.24) 다른 피브레이트계 약물: 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

7) 임부 및 수유부에 대한 투여

7.1) 이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.

7.2) 이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 이 약을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8) 소아에 대한 투여

8.1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성·유효성은 연구되지 않았으며, 심혈관계 결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았다.

8.2) 소아환자에 관한 약동학 자료는 없다.

9) 고령자에 대한 투여

65 세 이상의 건강한 노인의 경우 DS-TS2의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40%증가, AUC 30%증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다.

고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10) 과량투여시의 처치

DS-TS2 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다.

간기능 검사 및 혈청 크레아틴키나아제치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 DS-TS2의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11) 보관 및 취급상의 주의사항

11.1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

11.2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12) 기타

12.1) 발암성, 변이성, 수태능: DS-TS2은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg 으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2 년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신노출은 AUC0-24에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하

였다.

4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. DS-TS2은 *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli* 를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay 에서 음성이었다. DS-TS2은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. DS-TS2을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140 배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성 실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 DS-TS2을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.

12.2) 중추신경계 독성: 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유의 왈러변성)을 유발한다.

- 120mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다.

- 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 단회 강직성 경련이 관찰되었다.

- 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

2.5 대조약과 관련된 특허

대조약의 연구 및 개발 정보를 파악하고 추후 제품화를 진행할 때 지적재산권 부분의 법적 분쟁을 회피하기 위해서 FDA의 Orange Book 및 식품의약품안전처의 의약품통합정보시스템 등의 자료를 바탕으로 대조약과 관련된 특허를 검토한 결과, 국내 물질 및 조성물 특허는 존속 말료된 것으로 파악되었으므로 제네릭 의약품을 개발함에 따른 특허 분쟁은 없을 것으로 판단되었다.

2.6 원료의약품 및 완제의약품의 공정서 수재 여부

2.6.1 원료의약품의 공정서 수재 여부

원료의약품인 DS-TS2 는 EP 및 USP 에 등재되어 있으므로 기준과 그 시험방법이 제시되어 있다. DS-TS2 의 EP 및 USP monograph 를 비교한 결과를 아래 표에 제시하였다.

표 2-2: DS-TS2 의 EP 및 USP 의 기준 비교

시험항목	기준	
	EP monograph	USP monograph
성상	흰색 또는 거의 흰색의 분말	-
확인	A. 표준품과 동일한 적외부스펙트럼을 가진다. B. 이성질체 순도 (0.3% 이하) C. 수분 (3.5~5.5%) D. 강열잔분은 칼슘 반응을 나타낸다.	A. 표준품과 동일한 적외부스펙트럼을 가진다. B. 검액은 원자흡광분석기(AAS)로 시험할 때 422.7nm에서 강한 칼슘방출 흡광을 나타낸다.
함량	97.0~102.0% (무수물로서)	98.0~102.0% (무수건조물로서)
유연물질	유연물질 A: 0.3% 이하 유연물질 B: 0.3% 이하 유연물질 C: 0.15% 이하 유연물질 D: 0.15% 이하 기타 미지 유연물질: 0.10% 이하 총 유연물질: 1.5% 이하	유연물질 A: 0.3% 이하 유연물질 B: 0.3% 이하 유연물질 C: 0.3% 이하 유연물질 D: 0.2% 이하 기타 개개 유연물질: 0.10% 이하 총 유연물질: 1.0% 이하
이성질체	이성질체 순도 0.3% 이하 (확인시험에 포함됨)	이성질체 순도 0.3% 이하
수분	3.5~5.5% (확인시험에 포함됨)	3.5~5.5%
나트륨	0.4% 이하	0.5% 이하

또한 참고 자료로 DS-TS2 의 EP 및 USP monograph 를 다음과 같이 제시하였다.

1) DS-TS2 의 EP monograph

2) DS-TS2 의 USP monograph

3 목표품질제품프로필 및 핵심품질특성의 설정

3.1 목표품질제품프로필의 설정

목표품질제품프로필(Quality Target Product Profile, QTPP)은 의약품의 안정성 및 유효성을 고려하여 제품의 품질을 보증하기 위해 충족되어야 하는 예측적 품질 특성을 요약하여 나타낸 것이다. K 정제의 목표품질제품프로필을 설정하기 위해서는 의약품의 제형, 효능·효과, 투여 경로, 용법·용량, 용기 포장, 약동학적 특성, 보관 안정성, 완제의약품의 품질특성 등을 고려해야 하며 개발하고자 하는 의약품에 대한 품질특성 요소를 달성하면 의약품의 안정성, 유효성 및 품질을 보장할 수 있다. K 정제를 개발하기 위해 설정된 각각의 목표품질제품프로필은 의약품 개발과정을 거치면서 지속적으로 업데이트되어 관리되어야 하며, 이에 대한 타당성과 설정근거를 다음의 표와 같이 작성하였다.

표 3-1: K 정제의 목표품질제품프로필(QTPP) 및 위험성 평가

목표품질제품프로필 요소	목표	타당성/설정근거	관련 품질특성
효능, 효과	심장혈관질환[1] 및 고지혈증 치료[2]	1) 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치가 있는 성인 환자의 심근경색증, 뇌졸증, 울혈심부전, 협심증에 대한 위험성 감소 2) 간에서의 콜레스테롤 생합성을 억제하여(HMG-CoA-reductase inhibitor) 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포B단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키는 식이요법 보조제	함량, 확인시험, 제제균일성, 용출
제형	154mg 나정 중량의 속방출 필름 코팅정제	약물의 위장관 흡수 및 분해산물 방지를 위한 속방출 필름 코팅 제형으로 대조약과 동일한 제형으로 설계하여 의약품 동등성을 확보하고자 하였다.	성상
투여 경로	경구투여	경구투여는 약물 투약 용이성 및 순응도 높은 투여경로이며, 대조약과 동일하게 설정하였다.	용출
용법, 용량	1일 1회 20mg	환자의 복용 용이성을 위해서 1일 1회 투여하고, 권장 초회 용량 10mg이나 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 20mg 또는 40mg으로 시작한다. (대조약과 동일)	함량, 용출
용기 포장	PTP 또는 플라스틱 병	분해산물을 억제하기 위한 빛, 습기를 차단할 수 있는 용기 및 포장 형태가 필요하다.	성상, 함량, 용출, 유연물질

약동학적 특성		대조약과의 생물학적 등등성 확보를 위해 혈중농도-시간 곡선 하면적(AUC), 최고 혈중농도(C_{max}), 최고 혈중농도 도달시간(T_{max}) 설정하여 동등한 약효 발현 달성	대조약에 대한 의약품 동등성을 확보해야 한다.		용출
완제의약품 품질특성	성상	흰백색의 필름 코팅 정제	대조약과의 의약품동등성 확보; 완제의약품의 품질을 보장하기 위해 기준 및 시험방법을 반드시 충족시켜야 한다.	완제의약품의 성상은 제조 및 보관과정에서의 변질유무를 판단하는 근거로 활용가능하므로 관리되어야 한다.	성상
	확인	표준액과 동일한 위치에 피크 확인		확인시험은 완제의약품 중 주성분의 여부를 판정하는 기준이 되며, 안정성 및 유효성에 중요한 영향을 미칠 수 있기 때문에 관리되어야 한다.	확인
	함량	95.0~105.0 %		함량은 대조약과 의약품 동등성을 확보하기 위해서 중요한 영향을 미칠 수 있기 때문에 관리되어야 한다.	함량
	제제 균일성	판정치 15% 이하		제제균일성은 완제의약품의 일관되고 재현성있는 안전성 및 유효성을 확보하는데 중요한 영향을 미칠 수 있기 때문에 관리되어야 한다.	제제균일성
	용출	20분에 80(Q)% 이상		용출은 생물학적 동등성, 안정성 및 유효성에 영향을 줄 수 있으므로 대조약에 대한 용출규격 및 기준을 바탕으로 설정하였다.	용출
	유연 물질	유연물질 A: 정보용, 유연물질 B: 정보용, 유연물질 C: 정보용, 유연물질 D: 0.5% 이하, 유연물질 H: 1.0% 이하, Epoxy THF analog: 1.0% 이하, 기타 개개 유연물질: 0.2% 이하, 총 유연물질: 4.0% 이하		유연물질은 완제의약품의 유효성 및 안정성에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 원료의약품에 대한 유연물질 기준 및 ICH 가이드라인, 의약품 등의 품목허가, 신고, 심사규정 중 의약품의 기준 및 시험방법에 따라 설정하였다.	유연물질

미생물한도	대장균은 검출되지 않아야 함, 총호기성미생물수 (TAMC)<10^3, 총진균수 (TYMC)<10^2	완제의약품의 안전성 확보를 위해 의약품 내에서 증식능력이 있는 생균(세균 및 진균)과 특성 미생물(대장균)에 대해서 관리되어야 한다.	미생물한도

3.2 완제의약품의 핵심품질특성

핵심품질특성(Critical Quality Attributes, CQAs)은 개발하고자 하는 완제의약품의 품질을 확보하기 위해서 적합한 제한 범위 이내에 있어야 하는 완제의약품의 물리화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특성을 의미한다. 이는 제제 조성 및 공정 변수에 따라 목표품질제품프로필을 변화시킬 수 있는 중요한 제품의 특성이다. K 정제의 개발단계에 따른 핵심품질특성을 정리하여 나타내면 아래 표와 같다.

표 3-2: K 정제의 핵심품질특성 및 타당성/설정근거

완제의약품 의품질특성	목표	핵심품질 특성여부	타당성/설정근거	타품질특성으로 대체가능 여부
성상	흰백색의 필름 코팅 정제	예	완제의약품의 성상은 제조 및 보관과정에서의 변질유무 및 제품 출하여부를 결정할 수 있는 근거로 활용가능하므로 핵심품질특성으로 관리되어야 한다.	대체불가능
확인	표준액과 동일한 위치에 피크 확인	예	확인시험은 완제의약품 중 주성분의 여부를 판정하는 기준이 되며, 안정성 및 유효성에 중요한 영향을 미칠 수 있기 때문에 관리되어야 한다.	대체가능 (함량시험)
함량	95.0~105.0 %	예	함량은 대조약과 의약품 동등성을 확보하기 위해서 중요한 영향을 미칠 수 있기 때문에 관리되어야 한다.	대체불가능
제제균일성	판정치 15% 이하	예	제제균일성은 완제의약품의 일관되고 재현성있는 안전성 및 유효성을 확보하는데 중요한 영향을 미칠 수 있기 때문에 관리되어야 한다.	대체불가능
용출	20분에 80(Q)% 이상	예	용출은 생물학적 동등성, 안정성 및 유효성에 영향을 줄 수 있으므로 대조약에 대한 용출규격 및 기준을 바탕으로 설정하였다.	대체불가능
유연물질	유연물질 A: 정보용, 유연물질 B: 정보용, 유연물질 C: 정보용, 유연물질 D: 0.5% 이하, 유연물질 H: 1.0% 이하, Epoxy THF analog: 1.0% 이하, 기타 개개 유연물질:	예	유연물질은 완제의약품의 유효성 및 안정성에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 원료의약품에 대한 유연물질 기준 및 ICH 가이드라인, 의약품 등의 품목허가, 신고, 심사규정 중 의약품의 기준 및 시험방법에 따라 설정하였다.	대체불가능

	0.2% 이하, 총 유연물질: 4.0% 이하			
미생물한도	대장균은 검출되지 않아야 함, 총호기성미생물수 (TAMC)<10^3, 총진균수 (TYMC)<10^2	예	완제의약품의 안전성 확보를 위해 의약품 내에서 증식능력이 있는 생균(세균 및 진균)과 특성 미생물(대장균)에 대해서 관리되어야 한다.	대체불가능

4 완제의약품의 개발경위

4.1 원료의약품의 위험성 관리

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

4.1.1 원료의약품의 명칭 및 구조

1) 일반명칭: DS-TS2

2) 화학명:

3) Chemical Abstract Service (CAS) 등록번호:

4) 구조식:

5) 분자식:

6) 분자량:

4.1.2 원료의약품의 물리화학적 특성

1) 성상

DS-TS2는 흰색 또는 거의 흰색의 결정형 분말이며, 시차주사현미경으로 관찰하면 아래 그림과 같은 성상을 가진다.

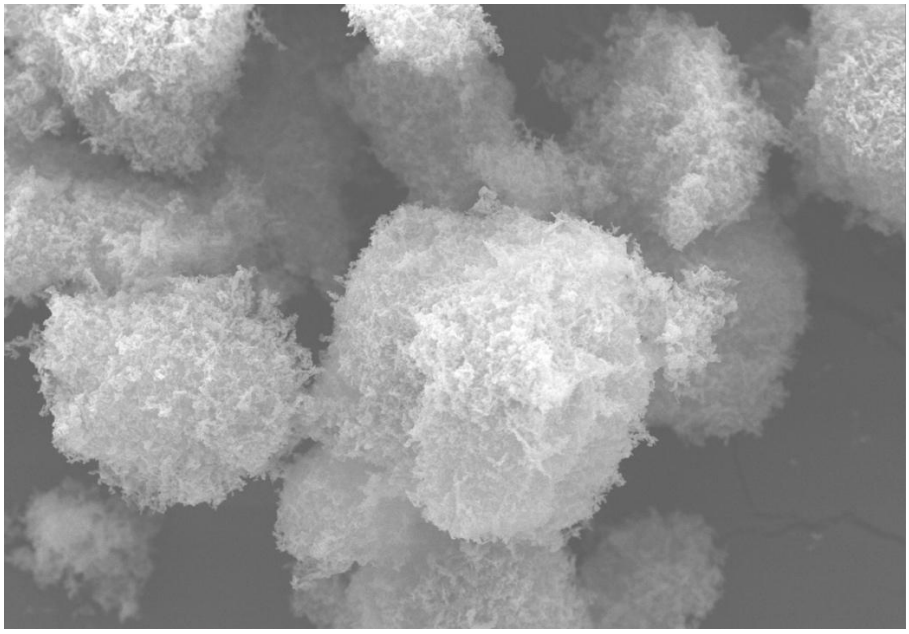


그림 4-1: DS-TS2 원료의약품의 시차주사현미경(SEM) 분석

2) 용해도

DS-TS2 원료의약품의 용매별 용해도는 다음과 같으며, 물에 매우 녹기 어려우나 메탄올에 썩 잘 녹는다.

표 4-1: DS-TS2의 용매별 용해도

용매	용해도
물	매우 녹기 어렵다 (very slightly soluble)
물 (pH < 4.0)	거의 녹지 않는다 (insoluble)
인산 완충액 (pH 7.4)	매우 녹기 어렵다 (very slightly soluble)
아세토니트릴	매우 녹기 어렵다 (very slightly soluble)
에탄올	녹기 어렵다 (slightly soluble)
메탄올	썩 잘 녹는다 (very soluble)

3) 결정형

DS-TS2는 제조과정 중 결정화 과정에서 사용되는 유기용매의 종류나 양, 또는 용매화물의 상태에 따라 Form I, Form II, Form IV 또는 무정형 등의 다양한 결정다형으로 존재하는 것으로 문헌상 알려져 있다. 이 중에서 수화물 형태의 Form I이 가장 높은 안정성을 가지고 있으며 또한 원료의약품의 합성 과정에서 필터링과 건조를 적용하기에 용이한 물성을 지니므로 Form I의 결정형을 가지는

원료의약품을 이용하여 완제의약품을 개발하고자 하였다.

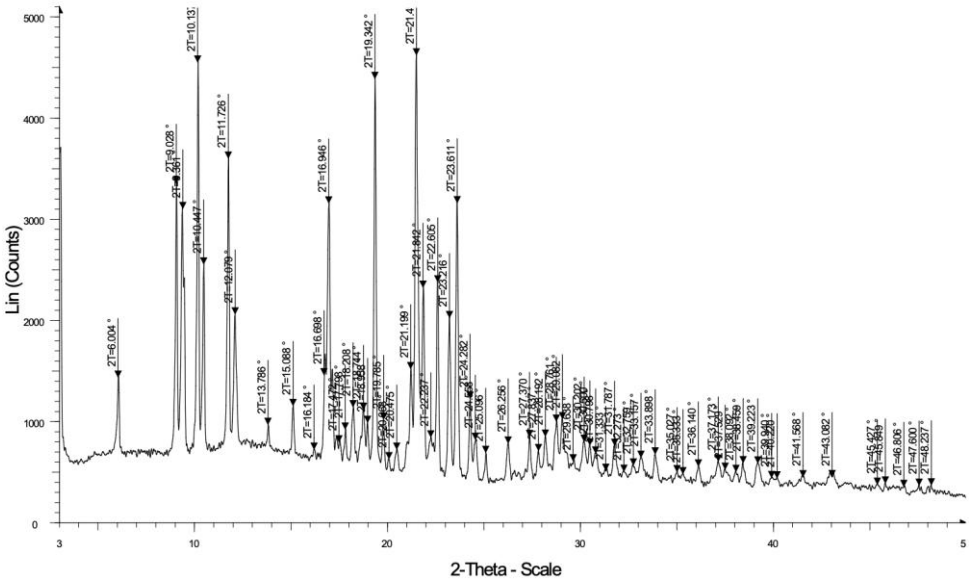


그림 4-2: DS-TS2 원료의약품 Form I의 XRD 측정결과

4) 녹는점

DS-TS2의 시차주사열량계(Differential Scanning Calorimetry, DSC) 곡선은 아래와 같으며, 약 159°C에서 흡열피크를 가진다.

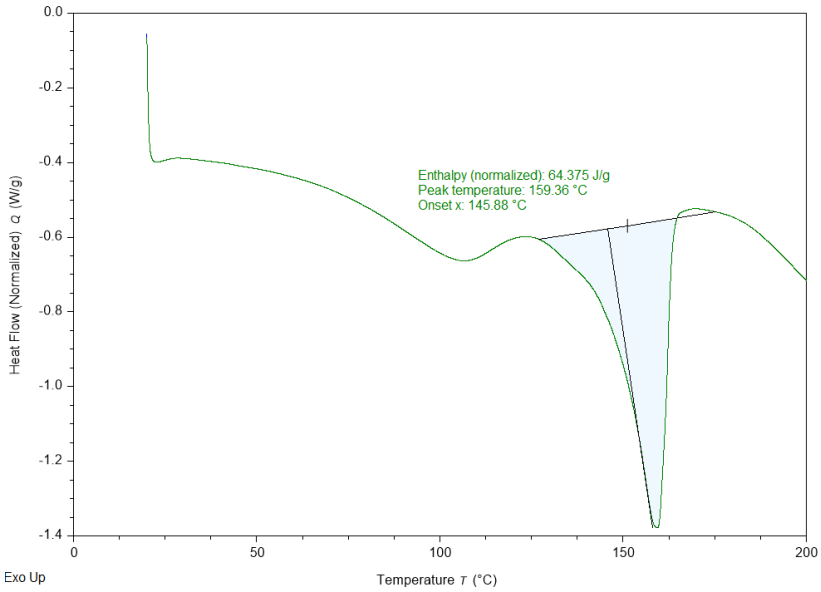


그림 4-3: DS-TS2 원료의약품의 시차주사열량계 측정결과

5) 흡습성

DS-TS2 원료의약품의 수분흡착분석기를 이용한 수분 흡탈착 등온선을 측정한 결과는 아래와 같으며, EP에 따르면 상대습도 80%의 조건에서 약 1% 내외의 수분을 함유하여 약한 흡습성을 가진다.

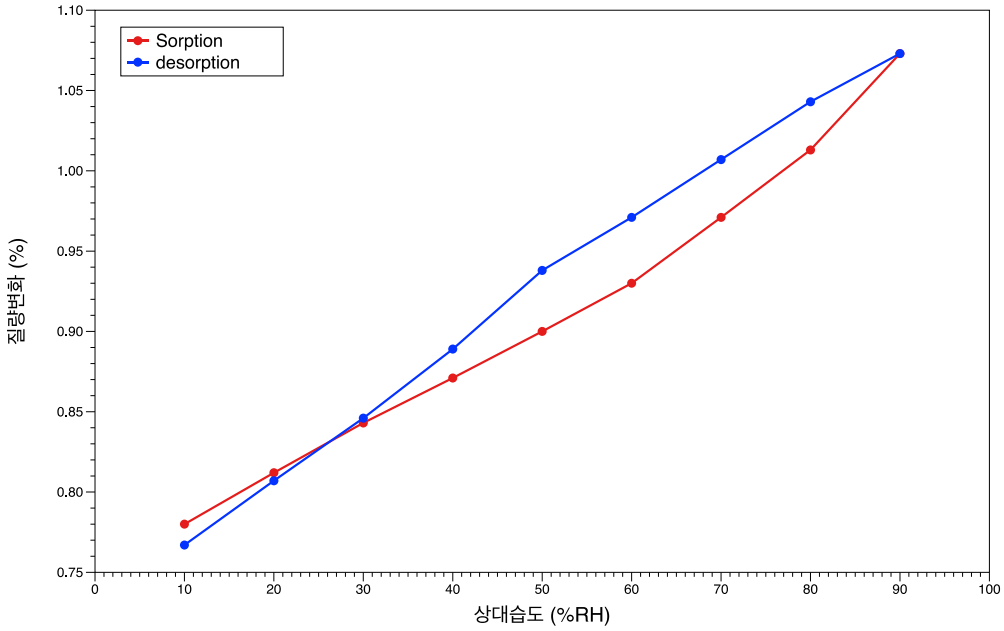


그림 4-4: DS-TS2 원료의약품의 수분 흡탈착 등온선 측정 결과

5) pKa (해리상수): 4.46

DS-TS2의 pKa 값은 4.46이며, pH에 따른 이온화 양상은 다음과 같다.

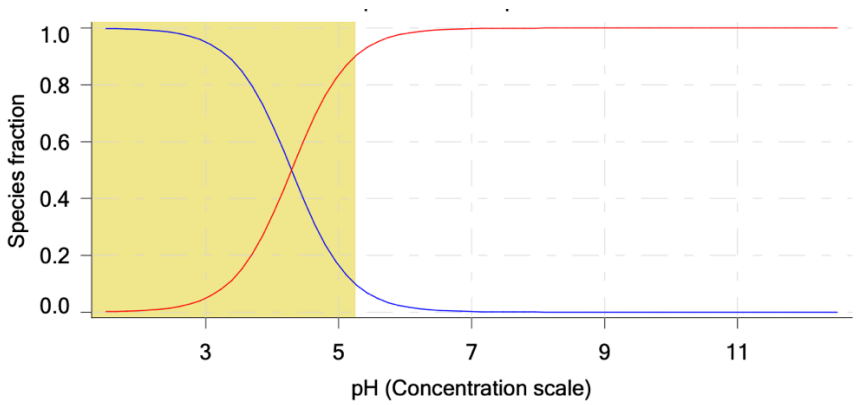


그림 4-5: DS-TS2의 pH에 따른 이온화 양상

6) logP (분배계수):

DS-TS2의 logP 값은 3.46이며, pH에 따른 logD 값은 다음과 같다.

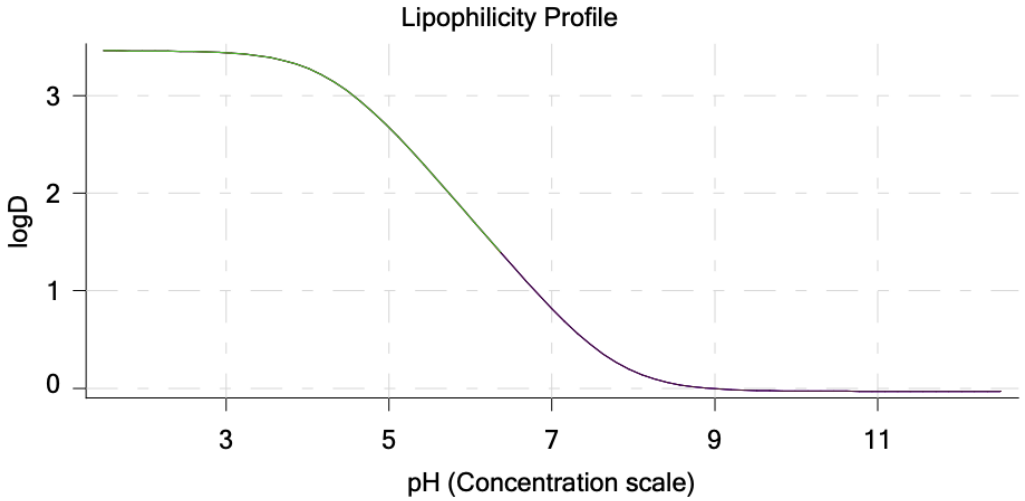


그림 4-6: DS-TS2의 pH에 따른 logD 그래프

7) 화학적 안정성

DS-TS2는 문헌상에서 산성, 산화, 빛 및 고온 조건에서 쉽게 분해되는 것으로 알려져 있다.

8) 입도분포

DS-TS2 원료의약품을 레이저 회절법을 사용하여 측정한 입도분포는 다음 그림과 같으며 d(10) 0.44㎛, d(50) 1.57㎛, d(90) 5.26㎛ 로 미분에 해당하며 이에 따라 흐름성이 좋지 않다.

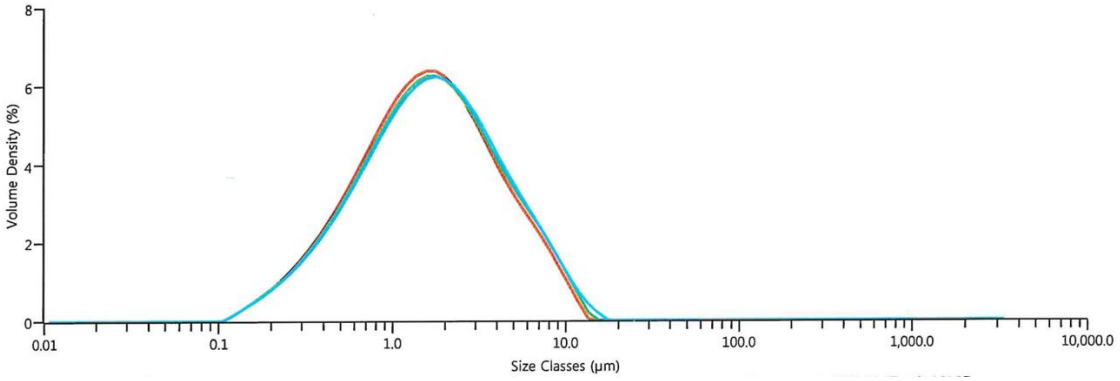


그림 4-7: DS-TS2의 입도분포 측정 결과

4.1.3 순도

1) 공정불순물

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

표 4-2: 원료의약품의 합성공정과 관련된 불순물

유연물질	구조	기원
유연물질 A		공정 중 기원 -EP 수재 유연물질 -허용한도: 0.3%
유연물질 B		공정 중 기원 -EP 수재 유연물질 -허용한도: 0.3%
유연물질 C		공정 중 기원 -EP 수재 유연물질 -허용한도: 0.15 %
유연물질 D		공정 중 기원 -EP 수재 유연물질 -허용한도: 0.15 %

2) 잔류용매

원료의약품의 합성공정 중에 사용되거나 발생하는 용매를 다음의 표에 요약하여 나타내었다.

표 4-3: 원료의약품의 합성공정에 사용되거나 발생하는 유기용매의 종류

용매	잔류용매 기준	기원
2-프로판올	5,000 ppm 이하	공정에 사용됨
아세토니트릴	410 ppm 이하	공정에 사용됨
시클로헥산	3,880 ppm 이하	공정에 사용됨
메탄올	3,000 ppm 이하	공정에 사용됨
t-부탄올	1,000 ppm 이하	공정에 사용됨

4.1.4 원료의약품의 위험성 평가

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

표 4-4: 원료의약품에 대한 위험성 평가를 수행한 결과

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품 특성							
	용해도	결정형	흡습성	화학적안정성	공정불순물	잔류용매	입자도	흐름성
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
확인	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	중간
제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	중간
용출	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음

표 4-5: 원료의약품에 대한 위험성 평가의 타당성 및 설정근거

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
용해도	성상	낮음	원료의약품의 용해도는 완제의약품의 성상과는 직접적인 관련성이 낮다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 용해도가 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품의 용해도는 약물의 용출과 생체이용률 등에 영향을 미칠 수 있으나, 완제의약품의 제조과정에서 약물을 용매에 녹이는 등의 조제 과정이 없으므로 함량과는 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	원료의약품의 용해도 수준에 따라 제제균일성이 영향을 받을 가능성은 낮으며, 연관성 또한 낮다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	높음	원료의약품은 물에 대한 용해도가 매우 낮으므로 사용하는 원료의약품의 특성(예. 입자도분포)과 제조공정 조건에 따라 용출이 영향을 받을 가능성이 높다. 약물의 용출은 완제의약품의 약동학적 특성과 안정성, 유효성에도 직접적인 영향을 미치며, 특히 제네릭의 경우에는 대조약과의 의약품 동등성을 확보하는데 있

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			어 용출이 중요한 제제평가 및 품질관리의 수단으로 활용될 수 있으므로 각 개발단계 및 제조과정에서 이에 대한 지속적인 확인과 검증이 필요하다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 용출에 미치는 위험성을 높음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	원료의약품의 용해도는 유연물질의 생성 정도와 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
결정형	성상	낮음	약물이 가지는 결정형의 변화가 제품의 물리화학적 성상과 화학적 안정성에도 변화를 야기할 수 있다. 하지만 DS-TS2의 경우, 결정다형 중 비교적 안정성이 높은 Form I의 결정형을 가진 원료의약품을 사용하였고 일반적인 보관 또는 제조조건에서 결정형의 변화가 없음을 확인하였다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 결정형과의 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	DS-TS2는 결정다형을 가지며, 결정형의 종류와 특성에 따라 안정성이 매우 낮은 경우에는 제조 또는 보관과정에서 완제의약품 함량의 저하가 발생할 가능성이 있다. 하지만 DS-TS2는 가장 안정한 형태의 Form I을 사용하였고 각 개발단계에서 함량에 대한 영향이 없음이 확인되었다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	약물의 결정형에 따라 입자형태가 달라지면 약물의 흐름성이 변화하여 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 K 정제의 경우, 습식과립 공정을 적용하고자 하였으므로 결정형이 제제균일성에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	낮음	약물의 가지는 결정형 종류에 따라 용해도가 달라질 수 있으므로 완제의약품의 용출에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 DS-TS2의 경우, 가장 안정한 형태의 Form I 결정형을 가지는 원료를 사용하였고, 각 개발단계에서 제조공정 또는 보관조건에 따른 결정형 변화가 없음이 확인되었으므로 이에 대한 위험성이 저감되었다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 용출에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	약물의 결정형 종류에 따라 열역학적 안정성이 서로

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			다르므로 유연물질의 발생 정도에도 영향을 미칠 수 있다. DS-TS2는 화학적 안정성이 비교적 높지 않은 약물이나, 제제처방 최적화를 통해 제조 또는 보관과정에서 약물의 결정형 변화에 따른 유연물질의 발생 위험은 높지 않음이 확인되었다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
흡습성	성상	낮음	약물이 수분을 흡수하는 성질이 강하면, 제조 또는 보관과정에서 완제의약품의 성상에 변화를 야기하고 안정성에도 문제를 일으킬 수 있다. 하지만 DS-TS2는 흡습성이 거의 없으므로 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 흡습성과의 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품이 보관과정에서 수분을 일정량 이상 흡수하면 칭량 과정에서 함량의 손실이 발생할 수 있으며, 또한 수분에 대한 안정성이 떨어지면 함량이 저하될 수 있다. 하지만 해당 약물은 흡습성이 낮으므로 함량 저하의 가능성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	원료의약품이 제조 또는 보관과정에서 수분을 과량 흡수하여 반응을 일으킬 경우 함량 저하로 인해 제제균일성에도 문제가 발생할 수 있으나 DS-TS2는 낮은 흡습성을 가져 그 발생가능성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	낮음	원료의약품인 DS-TS2는 흡습성이 거의 없으므로 수분을 흡수하여 새로운 수화물을 형성하거나 또는 이에 따른 용해도 변화가 일어날 가능성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흡슢성이 완제의약품의 용출에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	약물이 수분을 과량 흡수하여 가수분해 등의 화학반응이 일어나면 유연물질이 증가할 수 있다. 하지만 DS-TS2는 흡습성이 없으므로 유연물질에 미치는 영향이 제한적이다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
화학적 안정성	성상	낮음	원료의약품의 화학적 안정성이 떨어지면 제품의 제조 또는 보관과정에서 경시변화를 야기하여 성상에도 변동을 일으킬 수 있다. DS-TS2의 경우, 화학적 안정성이 뛰어나지 않은 약물로 알려져 있으나 개발단계

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			에서 제제조성 및 제조공정 최적화를 통해 성상에 큰 영향이 없음이 확인되었다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 화학적 안정성과의 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품의 화학적 안정성이 낮을 경우, 제품의 제조 또는 보관과정에서 함량의 저하가 발생할 수 있다. 하지만 해당 완제품의약품의 개발과정에서 약물의 안정성으로 인한 함량의 위험성은 발견되지 않았으므로 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	약물이 보관과정에서 불안정하여 함량이 낮아지면 제제균일성 또한 떨어질 수 있다. 하지만 해당 완제의약품은 개발과정에서 제제처방 및 제조공정 최적화가 진행되어 화학적 안정성으로 인한 제제균일성의 문제는 발견되지 않았다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	낮음	원료의약품의 화학적 안정성의 문제로 함량이 저하되면 용출에도 간접적인 영향을 미칠 수 있으나, 개발과정에서 완제의약품의 안정성이 확인되었으므로 그 가능성이 낮다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 용출에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	중간	원료의약품의 화학적 안정성이 떨어지면 의약품의 제조 또는 보관과정에서 환경 조건(예. 온도, 습도 등)에 따라 유연물질이 발생할 수 있으며, 이는 완제의약품의 안전성, 유효성에도 영향을 미칠 수 있다. 해당 완제의약품은 개발단계에서 제제처방 최적화를 통해 보관기간 동안 화학적으로 안정함이 확인되었으나, 원료의약품으로 사용된 DS-TS2는 산, 산화 조건 등에 불안정하다고 알려져 있으므로 개발단계 별로 유연물질의 발생 정도를 확인할 필요가 있다. 따라서 원료의약품의 화학적 안정성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성은 중간이다.
공정불순물	성상	낮음	공정불순물과 약물 또는 첨가제가 반응하여 경시변화가 발생할 경우 성상에도 문제를 일으킬 수 있다. 하지만 공정불순물이 허용기준 이내에서 관리될 경우, 배합적합성 시험 등을 통해 성상에 큰 문제가 없음이 확인되었다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 공정불순물과의 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	원료의약품에 공정불순물이 많으면 순도가 저하되어 칭량 시 보정이 필요하거나 함량에 문제가 발생할 수 있으며, 의약품의 안전성, 유효성에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품의 품질시험 기준설정을 통해 사전에 관리가 가능하며, 완제의약품 개발과정에서 이에 대한 위험성이 낮음이 확인되었다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	공정불순물로 인한 순도 저하 또는 약물과의 반응으로 인한 함량저하가 발생할 경우 이는 제제균일성에도 영향을 미친다. 하지만 원료의약품의 공정불순물이 미리 설정된 기준 이내에서 관리될 경우, 이에 대한 가능성은 낮다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	낮음	원료의약품에 포함된 공정불순물로 인하여 용출에 문제가 발생할 확률은 낮으며, 공정불순물은 허용 기준 이내에서 사전에 관리가 가능하다. 따라서 원료의약품의 공정불순물이 완제의약품의 용출에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	원료의약품의 공정불순물은 그 자체로 유연물질이나 원료의약품 단계에서 기준 이내로 관리될 경우, 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향이 제한적이다. 따라서 원료의약품이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
잔류용매	성상	낮음	원료의약품의 잔류용매는 성상에 직적접인 영향을 미치지 않는다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 성상에 미치는 영향을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 잔류용매와의 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	낮음	잔류용매가 허용기준 이상으로 존재하여 약물의 화학적 반응을 야기하는 경우 함량이 저하될 수 있으나 제품 개발과정에서 그 영향이 없음이 확인되었으며, 원료의약품의 잔류용매 수준이 기준 이내로 관리가 가능하다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	낮음	잔류용매에 의해 약물의 함량이 저하되면 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있으나 그 발생가능성이 낮다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 제제

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			균일성에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	용출	낮음	원료의약품의 잔류용매와 용출과는 직접적인 상관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 용출에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	잔류용매가 허용기준 이상으로 존재하여 화학적 반응을 야기하거나 약물의 분해를 가속화하는 경우 유연물질이 증가할 수 있다. 하지만 원료의약품의 잔류용매가 허용기준 이내에서 관리가 될 경우, 그 가능성이 낮음이 개발과정에서 확인되었다. 따라서 원료의약품의 잔류용매가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
입자도	성상	낮음	해당 완제의약품은 습식과립 제법의 코팅정제이므로 약물의 입자도분포가 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 원료의약품의 입자도가 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 입자도와의 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 입자도가 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	중간	해당 약물인 DS-TS2는 미분으로 매우 작은 입자크기를 가지므로 제조 과정 중에 약물의 손실이 발생하거나 불충분한 혼합으로 함량이 변동될 수 있다. 비록 의약품 개발 단계에서 이에 대한 위험성이 높지 않음이 확인되었으나 제조규모 확대에 따른 각 단계에서의 제조조건이 함량에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 확인과 검증이 필요하다. 따라서 원료의약품의 입자도가 완제의약품의 함량에 미치는 위험성은 중간이다.
	제제균일성	중간	DS-TS2는 약물의 입자크기가 매우 미분으로 존재하므로 흐름성이 좋지 않아 제제균일성이 떨어질 수 있다. 따라서 이를 보완하고자 습식과립 제법으로 제조공정을 설계하고 제품을 개발하고자 하였으나, 제조규모 확대 단계에서 이에 대한 영향을 확인할 필요가 있다. 따라서 원료의약품의 입자도가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성은 중간이다.
	용출	중간	DS-TS2는 물에 매우 녹기 어려우며, d(90)이 10 μm 이하의 미분으로 존재하므로, 약물의 입자도에 따라 용출이 변화할 수 있다. 또한 약물의 입자도에 따른 완제의약품의 초반 용출양상이 대조약과의 의약품 동등성에도 영향을 미칠 수 있다. 비록 제품 개발 단계에서 용출에 대한 영향이 확인되었고 원료의약품에 대한 입자도를 관리기준에 포함하고자 하였으나 이에 대한 지속적인 확인이 필요하다. 따라서 원료의약품의 입자도가 완제의약품의 용출에 미치는 위험성

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	위험수준	타당성/설정근거
			은 중간이다.
	유연물질	낮음	약물의 입자도와 유연물질의 양과는 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 입자도가 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
흐름성	성상	낮음	약물의 흐름성은 완제의약품 제조공정에서의 제조용이성에 전반적인 영향을 미치나 성상과는 직접적인 인과관계가 낮다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	확인	낮음	확인시험은 주성분의 존재 여부를 확인하는 시험이므로 원료의약품의 흐름성과의 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 확인시험에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	함량	중간	약물의 흐름성이 좋지 않을 경우, 첨가제와 잘 혼합되지 않으므로 함량에도 간접적인 영향이 있을 수 있다. 해당 약물은 미분으로 흐름성이 매우 좋지 않으므로 제제조성 및 제조공정 개발과 제조규모확대 단계에서 이에 대한 영향 확인이 필요하다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	제제균일성	중간	약물의 흐름성이 낮으면 약물이 균일하게 혼합되기 어려우므로 제제균일성에도 영향을 미친다. 해당 의약품은 고전단 과립기를 이용한 습식과립법으로 제조공정이 설계되었으므로 비교적 균일한 과립물을 제조할 수 있을 것으로 판단되나, DS-TS2 자체가 미분이며 흐름성이 좋지 않은 특성을 가지므로 제조 단계에서 이에 대한 영향 확인이 필요하다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성은 중간이다.
	용출	낮음	약물이 미분으로 존재하면 흐름성이 좋지 않은 것이 일반적이나, 약물 자체의 흐름성으로 인해 약물의 용출이 영향을 받을 가능성은 낮다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 용출에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	유연물질	낮음	약물의 흐름성과 유연물질과는 직접적인 연관성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 유연물질에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.

4.1.5 원료의약품의 기준 및 시험방법

4.1.5.1 원료의약품의 기준 및 시험방법 설정

원료의약품의 품질특성은 제품의 안전성과 유효성 뿐만 아니라 완제의약품의 품질특성 및 제조 과정에 크게 영향을 미칠 수 있다. 따라서 원료의약품이 완제의약품의 안전성과 유효성에 크게 영향을 미치지 않으며, 사전 설계한 목표품질제품프로필을 달성하기 위해서 원료의약품의 기준 및 시험방법을 설정하고 이를 관리할 필요가 있다. 이를 위해 기존에 확보된 연구 결과와 원료의약품에 대한 위험성 평가 결과를 검토하여 원료의약품에 대한 기준 및 시험방법을 개발 전주기에 걸쳐 지속적으로 확립하고자 하였다. 이 과정에서 성상, 확인시험, 함량, 수분, 유연물질, 이성질체 순도와 같이 공정서에 수재된 시험항목에 대해서는 이를 근거하여 규격을 설정하였으며, 입자도, 잔류용매와 같이 잠재적인 위험수준이 존재하는 특성들에 대해서는 별도 규격의 관리 기준을 설정함으로써 완제의약품의 목표품질제품프로필과 핵심품질특성을 만족하고자 하였다. 이를 바탕으로 설정한 원료의약품의 기준 및 시험방법과 설정 근거는 다음의 표와 같다. 또한 K 정제의 제조에 사용할 원료의약품의 시험을 진행하여 시험 결과가 모두 기준에 적합함을 확인하였으며, 이를 통해 원료의약품의 지속적인 관리 및 개선을 실시하고자 하였다.

표 4-6: 원료의약품의 기준 및 시험방법

평가항목	기준	시험 및 분석방법	설정 근거
성상	흰색 또는 황백색의 가루	육안관찰	USP
확인	표준품과 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.	적외부스펙트럼측정법 중 브롬화칼륨정제법에 따라 측정할 때 표준품과 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.	USP
	검액 주입시 422.7 nm (칼슘 방출라인)에서 큰 흡수를 나타낸다.	**희석액 조제** 메탄올:물:염산 (75:25:2) **검액 조제** 원료를 희석액에 녹여 0.05 mg/ml의 농도로 조제한다. **[AAS 분석조건]** · 파장: 422.7 nm · Flame: Air-acetylene · Blank: 희석액	USP
함량	98.0~102.0% (무수물로서)	**희석액 조제** N,N-dimethylformamide **표준액 조제**	USP

<table>
<tr><th>평가항목</th><th>기준</th><th>시험 및 분석방법</th><th>설정 근거</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>DS-TS2 표준품을 희석액에 녹여 0.4 mg/ml의 농도로 조제한다.
검액 조제
원료를 희석액에 녹여 0.4 mg/ml의 농도로 조제한다.

[HPLC 분석조건]
· 컬럼: 4.6 X 250 mm, 5 μm packing, L7
· 컬럼온도: 35 °C
· 완충액: 아세트산암모늄을 물에 녹여 3.9 g/l의 농도로 조제하고, 빙초산으로 pH를 5.0±0.1의 범위로 조절한다.
이동상 A: 아세토니트릴: 테트라히드로푸란: 완충액 (21:12:67)
· 이동상 B: 아세토니트릴: 테트라히드로푸란: 완충액 (61:12:27)
· Gradient 조건
<table>
<tr><th>시간(분)</th><th>이동상 A (%)</th><th>이동상 B (%)</th></tr>
<tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td>40</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td>70</td><td>20</td><td>80</td></tr>
<tr><td>85</td><td>0</td><td>100</td></tr>
<tr><td>100</td><td>0</td><td>100</td></tr>
<tr><td>105</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td>115</td><td>100</td><td>0</td></tr>
</table>
· 유속: 1.5 ml/min
· 주입량; 20 μL
· 검출기: 자외가시부흡광광도계
·파장: 244 nm</td><td></td></tr>
<tr><td>수분</td><td>3.5 ~ 5.5%</td><td>원료 0.5 g을 가지고 미국약전의 수분시험법 중 Method 1a<921>에 따라 시험한다.</td><td>USP</td></tr>
<tr><td>XPRD</td><td>Form I과 일치</td><td>X-선 회절 측정장치를 이용하여 X-선 회절 피크를 측정한다.</td><td>별규(In-house)</td></tr>
<tr><td>유연물질</td><td>DS-TS2 유연물질 A: 0.3% 이하,
DS-TS2 유연물질 B: 0.3% 이하,
DS-TS2 유연물질 C: 0.3% 이하,
DS-TS2 유연물질 D: 0.2% 이하,
기타 개개 유연물질: 0.1% 이하,
총 유연물질: 1.0%</td><td>**희석액 조제**
N,N-dimethylformamide

표준액 조제
DS-TC2와 각 유연물질 표준품을 희석액에 녹여 1.5 μg/ml의 농도로 조제한다.
검액 조제
원료를 희석액에 녹여 1 mg/ml의 농도로 조제한다.

[HPLC 분석조건]</td><td>USP</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>평가항목</th><th>기준</th><th>시험 및 분석방법</th><th>설정 근거</th></tr>
<tr><td></td><td>이하</td><td>· 컬럼: 4.6 X 250 mm, 5 μm packing, L7
· 컬럼온도: 35 °C
· 완충액: 아세트산암모늄을 물에 녹여 3.9 g/l의 농도로 조제하고, 빙초산으로 pH를 5.0±0.1의 범위로 조절한다.
이동상 A: 아세토니트릴: 테트라히드로푸란: 완충액 (21:12:67)
· 이동상 B: 아세토니트릴: 테트라히드로푸란: 완충액 (61:12:27)
· Gradient 조건
<table>
<tr><th>시간(분)</th><th>이동상 A (%)</th><th>이동상 B (%)</th></tr>
<tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td>40</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td>70</td><td>20</td><td>80</td></tr>
<tr><td>85</td><td>0</td><td>100</td></tr>
<tr><td>100</td><td>0</td><td>100</td></tr>
<tr><td>105</td><td>100</td><td>0</td></tr>
<tr><td>115</td><td>100</td><td>0</td></tr>
</table>
· 유속: 1.5 ml/min
· 주입량; 20 μL
· 검출기: 자외가시부흡광광도계
·파장: 244 nm</td><td></td></tr>
<tr><td>이성질체 순도</td><td>0.3% 이하</td><td>검액 조제
원료 10mg을 10 ml 부피플라스크에 넣고 메탄올 2.0 ml에 녹인 후, 무수알코올 2.0 ml를 넣고 헥산으로 표선까지 희석하여 조제한다.

[HPLC 분석조건]
· 컬럼: 4.6 X 250 mm, L51
· 이동상: 헥산: 무수알코올: 트리플루오로아세트산 (940:60:1)
· 유속: 1.0 ml/min
· 주입량; 20 μL
· 검출기: 자외가시부흡광광도계
·파장: 244 nm</td><td>USP</td></tr>
<tr><td>잔류용매</td><td>2-propanol: 5000 ppm 이하
아세토니트릴: 410 ppm 이하
시클로헥산: 3880 ppm 이하
메탄올: 3000 ppm</td><td>GC, Head-Space 법</td><td>별규(In-house) USP monograph에서 규정한 시험항목은 아니지만 원료의약품의 합성 및 제조</td></tr>
</table>

평가항목	기준	시험 및 분석방법	설정 근거
	이하 t-butanol: 1000 ppm 이하		과정에서 사용된 유기용매에 대하여 일정량 이하의 수준으로 관리하고자 한다.
입자의 크기 및 입도분포	d90: 15 μm 이하	레이저 빔을 이용한 입도분포 분포 측정 장치를 이용하여 입도 분포를 측정한다.	별규(In-house) USP monograph에서 규정한 시험항목은 아니지만 원하는 목표품질제품프로필을 달성하기 위해서 입자도에 대한 지속적인 관리가 필요하다고 판단하여, 다음과 같이 기준을 설정하여 관리하고자 한다.

표 4-7: 원료의약품의 기준 및 시험결과

평가항목	기준	시험 결과
성상	흰색 내지 황백색의 가루	흰색 내지 황백색의 가루
확인	검체의 스펙트럼은 표준품의 스펙트럼과 동일한 파수에서 같은 강도의 흡수를 타나낸다.	적합
	검액 주입시 422.7 nm (칼슘 방출라인)에서 큰 흡수를 나타낸다.	적합
함량	98.0~102.0% (무수물로서)	99.2 %
수분	3.5~5.5%	4.5 %
XPRD	Form I과 일치	적합

평가항목	기준	시험 결과
유연물질	DS-TS2 유연물질 A: 0.3% 이하, DS-TS2 유연물질 B: 0.3% 이하, DS-TS2 유연물질 C: 0.3% 이하, DS-TS2 유연물질 D: 0.2% 이하, 기타 개개 유연물질: 0.1% 이하, 총 유연물질: 1.0% 이하	DS-TS2 유연물질 A: < 0.05 %, DS-TS2 유연물질 B: < 0.05 %, DS-TS2 유연물질 C: < 0.05 %,, DS-TS2 유연물질 D: < 0.05 %,, 기타 개개 유연물질: < 0.05 %,, 총 유연물질: < 0.05 %
이성질체 순도	0.3% 이하	< 0.03 %
입자의 크기 및 입도분포	d90: 15 μm 이하	8.0 μm

4.2 첨가제의 위험성 관리

K 정제는 부형제, 붕해제, 결합제, 유동화제, 용해보조제, 안정화제, 활택제 및 코팅기제에 대한 배합적합성 연구를 통해 모든 첨가제가 배합적합성에 문제가 없음을 확인하였다. 또한 K 정제 개발을 위해 사용할 첨가제를 선정하기 위해서 첨가제의 배합목적에 따른 선정 연구를 실시하였으며, 이를 통해 최종적으로 선정된 첨가제의 조성 및 특성은 다음과 같다.

표 4-8: 배합목적 별 첨가제 선정사유

배합목적	첨가제	선정사유
희석	유당수화물	습식과립에서, 친수성과 물의 보유 능력이 조립과 건조 공정에 도움을 주며, 과립 내부적으로 습유과 건조를 촉진하고, 고전단 혼합 중에 과립 입자의 불균일 분포를 감소시킨다.
	미결정셀룰로오스	정제 압축성에 가장 큰 영향을 미치며 잘 부서지는 성질을 가지만, 파쇄 경향이 낮고, 가소성이 높다.
결합	결합제	친수성 이면서 분말 원료에 결합력을 주어 과립 성형을 용이하게 할 수 있다.
붕해제	붕해제 A	빠른 과립 성장 촉진을 하고, 수성 매질에서 불용성이지만 물과 접촉하게 되면 팽윤하는 붕해제로 사용할 수 있다.
	붕해제 B	정제에 적용하여 붕해를 촉진하는 붕해제로 주로 사용된다.
용해보조	용해보조제	수용성 고분자로서 습식과립 공정에 범용적으로 사용되며, 계면 장력을 낮춰서 과립의 기계적 강도를 향상시킨다.
안정화	안정화제	주성분을 안정화시키고, 조립 후 다짐성을 개선하고, 위에서 반응하여 이산화탄소 방출시켜 정제 모체 붕괴에 도움이 될 수 있다.
유동화	유동화제	표면적이 넓어 타정 정제 분말 간 점착을 방지하고 흐름성 개선에 효과적으로 작용한다.
활택	스테아르산 마그네슘	장비 표면에 접착되는 것을 방지하고, 다이와 펀치의 마찰에 감소시켜 압축과정에 필수적으로 사용하여야 한다.

표 4-9: 최종 선정된 첨가제의 특성

분류	성분명	첨가제 특성
부형제	부형제 A	건조감량: 2.0-6.0%
		수용성 물질: 12.5mg 이하
		겉보기밀도: 0.26-0.31 g/ml
		강열잔분: 0.1% 이하
		pH: 5.0-7.5
	부형제 B	산성도(0.1N NaOH/6g): < 0.4 ml
		비선광도: 54.4-55.9 °
		건조감량: 0.5% 이하
		강열잔분: 0.1% 이하
결합제	결합제 A	건조감량: 5.0% 이하
		치환도: 2.0-4.1
		Hydroxypropoxy group: 53.4-80.5%
		점도(5%): 75-150 cp
		pH: 5.0-8.0
		입자도: > 30메쉬: 85.0-100.0% 20~30 메쉬: 0.0-15.9% < 20 메쉬: 0.0-1.0%
		강열잔분: 0.8% 이하
붕해제	붕해제 A	pH: 5.0-7.5
		중금속: 10ppm 이하
		염화물: 0.36% 이하
		건조감량: 5.0% 이하
		강열잔분: 0.8% 이하
		Hydroxypropoxy group: 1.0-12.9%
	붕해제 B	pH: 5.0-7.0
		Na-chloride and Na-glycolate: 0.5% 이하
		수용성물질: 1.0-10.0%
		중금속(납): 10ppm 이하

분류	성분명	첨가제 특성
		건조감량: 7.0% 이하
		황산회분: 14.0-28.0%
		에탄올: 6.0% 이하
유동화제	유동화제	비표면적: 175-225 m^2/g
		함량(이산화규소): 99.0-100.5%
		pH: 3.5-5.5
		염화물: 250ppm 이하
		강열잔분: 5.0% 이하
		건조감량: 7.0% 이하
용해보조제	용해보조제	산성화도: 0.0-2.0 mg KOH/g
		히드록시가: 65.0-80.0 mg KOH/g
		요오드가: 18.0- 24.0 g I_2/100g
		과산화물가: 0.0-10.0 meq O_2/kg
		비누화가: 45.0-55.0 mg KOH/g
		비중: 1.060-1.090
		점도: 300.0-500.0 cSt
		수분함량: 0.00-3.00 %
안정화제	안정화제	산불용성물: 0.2% 이하
		마그네슘 및 알칼리염: 1.0% 이하
		건조감량: 2.0% 이하
		함량: 98.0-100.5%
활택제	스테아르산마그네슘	산성화도: 0.05 ml 0.1N HCl 이하
		알칼리도: 0.05 ml 0.1N NaOH 이하
		지방산 산성화도: 195-210 mg KOH/g
		스테아르산 함량: 60-70%
		스테아르산 및 팔미트산 함량: 95-100%
		건조감량: 4% 이하
		유리지방산: 2% 이하
		마그네슘 함량: 4.2-4.8%

분류	성분명	첨가제 특성
		입도 분포: 200 메쉬 이하: 1% 이하
		겉보기밀도: 0.2-0.3 g/ml
		비표면적(BET): 8-12 m^2/g

표 4-10: K 정제의 제제 조성

분류	성분명
주성분	DS-TS2
부형제	유당수화물
	미결정셀룰로오스
결합제	결합제 A
붕해제	붕해제 A
	붕해제 B
유동화제	유동화제
용해보조제	용해보조제
안정화제	안정화제
활택제	스테아르산 마그네슘
코팅기제	코팅기제 (폴리에틸렌글리콜, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 산화티탄)

4.3 제제개발

K 정제는 대조약에 대한 제네릭 의약품으로서 대조약과 동일하게 약물의 위장관 흡수 및 분해산물 방지를 위한 속방출 필름코팅정 제형으로 설계하여 대조약과의 의약품 동등성을 확보하는 것을 목표로 하였다. 경구용 고형제제는 약물 투약 용이성과 순응도가 높은 투여경로를 가지며, 해당 약물인 DS-TS2는 반감기가 약 15-30시간 정도로 길어 1일 1회 투여하므로 환자의 복용 편의성 측면에서 우수한 장점을 가진다. 또한 정제 표면에 얇은 필름코팅 피막을 형성하여 산소, 수분, 빛 등의 외부 환경인자로부터 해당 약물을 보호할 수 있으므로 안정성 측면에서 유리하다. 따라서 K 정제는 속방출 필름코팅 제형으로 설계하여 대조약과의 의약품 동등성 확보가 가능한 동시에 제조공정 및 품질관리가 용이하도록 제제화 전략을 수립하고자 하였다.

이를 위해 원료의약품에 대한 위험성 평가 결과를 바탕으로 완제의약품의 품질특성에 대한 위험성을 저감하기 위해 수립한 제제화 전략은 아래 표와 같다. 원료의약품의 위험성 평가를 통해 파악된 약물의 용해도에 대한 위험성을 저감하기 위해 용해보조제와 2종의 붕해제를 첨가제로 선정하였으며, 용해보조제 및 붕해제의 조성비율을 최적화함으로써 대조약과의 의약품 동등성을 확보할 수 있도록 완제의약품의 용출을 개선하는 것을 목표로 하였다. 또한 약물의 작은 입자크기 및 낮은 유동성으로 인한 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 대한 위험성을 저감하고자 습식과립법으로 제조공정을 설계하고 이를 구현하기에 적절한 종류의 첨가제를 사용하고자 하였다. 이에 추가로 DS-TS2의 낮은 안정성을 개선하기 위해 안정화제를 사용하고자 하였으며, 이를 통해 대조약에 준하는 수준으로 품질관리가 가능하도록 완제의약품을 개발하고자 하였다.

표 4-11: 원료의약품의 위험성(고위험, High risk)을 저감하기 위한 제제화 전략

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품 특성	문제점	제제화 전략
용출	용해도	원료의약품의 낮은 용해도	원료의약품의 낮은 용해도를 개선하기 위해 용해보조제를 사용하여 약물을 가용화하고자 하였으며, 서로 다른 종류의 붕해제 2종을 상호보완적으로 사용하여 최종 제형인 코팅정제의 초기 용출률을 개선하고자 하였다.

표 4-12: 원료의약품의 위험성(중간위험, Medium risk)을 저감하기 위한 제제화 전략

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품 특성	문제점	제제화 전략
함량, 제제균일성	입자분포도	원료의약품과 부형제 간의 입자 크기 차이에 의한 혼합 불균일 발생	고전단혼합기를 이용한 습식과립법으로 과립을 제조하여 혼합 불균일을 개선하고자 하였다.
	흐름성	원료의약품의 유동성	고전단혼합기를 이용한 습식과립법으로 과립을 제조하여 원료의약품의 유동성을 개선하고자 하였다.
유연물질	화학적 안정성	원료의약품의 산 조건에서의 낮은 안정성	알칼리성을 가지는 안정화제를 완제의약품 제제처방에 적용하여 약물의 안정성을 개선하고자 하였다.

제제화 전략을 통해 도출된 제품 개발 방향을 토대로 K 정제의 제제조성을 개발하기 위한 K 정제의 제조공정은 과립화, 혼합, 타정, 코팅 공정으로 설계하였으며, 이후 제제조성에 대한 연구 단계에서는 이를 적용하여 고위험 제제조성 변수들에 대한 실험설계와 이들 영향 인자에 대한 상관관계 파악을 통해 목표로 하는 완제의약품의 핵심품질특성을 만족할 수 있는 강건한 의약품을 개발하였다. 제제조성 개발 연구를 통해 결합제, 붕해제, 용해보조제의 최적 조성을 결정하였으며 이를 통해 확립된 원료의약품 및 첨가제의 분량은 다음과 같다.

표 4-13: K 정제의 제제 조성 확보 결과

원료성분	세부요소	상세조건		설계공간에서 도출한 설정 범위
주성분	DS-TS2	20.00	mg	-
부형제	유당수화물	XX.00	mg	XX-XX mg
부형제	미결정셀룰로오스	XX.80	mg	XX-XX mg
안정화제	안정화제	XX.00	mg	XX-XX mg
붕해제	붕해제 A	XX.80	mg	XX-XX mg
붕해제	붕해제 B	X.00	mg	X-XX mg
결합제	결합제	X.00	mg	X-XX mg
유동화제	유동화제	X.00	mg	X-X mg
용해보조제	용해보조제	X.20	mg	X-X mg
활택제	스테아르산 마그네슘	X.50	mg	X-X mg
코팅기제	코팅기제	X.00	mg	X mg

최적화된 제제 조성을 바탕으로 시제품을 제조하였으며, 이때 제조한 완제의약품에 대한 품질시험 결과를 아래 표에 나타내었다. 품질시험 결과, 완제의약품의 품질은 모두 미리 설정한 기준에 적합하였으며, 대조약과의 동등성을 확보하였다.

표 4-14: K 정제의 최적화된 제제조성에 대한 품질시험 결과

시험항목	허용기준	시험결과
성상	흰색의 달걀형 필름코팅 정제	적합
확인	액체크로마토그래프법 : 표준액과 같은 유지시간에 주피크를 나타낸다.	적합
함량	95.0~105.0%	99.15%
제제균일성	판정치(%) 15% 이하	판정치 1.6%
용출	20분에 80%(Q) 이상	97.84%
유연물질	유연물질 D: 0.5% 이하, 유연물질 H: 1.0% 이하, Epoxy THF analog: 1.0% 이하, 기타 개개 유연물질: 0.2% 이하 총 유연물질: 1.0% 이하	유연물질 D: 0.0%, 유연물질 H: 0.18%, Epoxy THF analog: 0.0%, 기타 개개 유연물질: 0.06% 총 유연물질: 0.24%

4.3.1 제제 조성의 초기 위험성평가

완제의약품의 핵심품질특성에 제제조성 변수들이 어떤 영향을 주는지를 확인하기 위해 고장모드 및 영향분석을 사용하여 초기 위험성 평가를 실시하였다. 이때 위험수준은 위험우선순위(risk priority number, RPN)를 이용하여 측정하였으며 이를 위한 심각도(severity), 발생도(probability 또는 occurrence), 검출도(detectability)는 아래 표와 같이 적절한 수준의 범수를 부여하였다. 위험위험우선순위는 심각도, 발생도, 검출도의 곱으로 계산하였으며 20 미만은 낮음, 20 이상 40 미만은 중간, 40 이상은 높음으로 분류하였다.

표 4-15: 심각도의 정의

심각도	점수	설명/근거
무시할만한 영향	1	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 무시할만한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않더라도 핵심품질특성에 위험을 초래하지 않는다.
경미한 영향	2	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 경미한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않으면 핵심품질특성에 경미한 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.

중간 정도의 영향	3	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 중간 정도의 유의미한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 일부 충족하지 못하거나 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
중대한 영향	4	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 중대한 영향을 미치거나 인과관계를 가지며, 철저하게 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 충족하지 못하거나 중대한 변동을 야기하는 위험을 초래할 수 있다.
심각한 영향	5	완제품의 핵심품질특성과 각 단위공정에서 생성된 반제품의 핵심품질특성에 대해 제제 조성 및 공정특성이 아주 심각하게 미치거나 인과관계를 가지며, 철저하게 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 전혀 충족하지 못하는 위험을 초래할 수 있다.

표 4-16: 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 4-17: 검출도의 정의

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

높은 검출률	2	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 높거나 각 단위공정 중에 발견된다.
중간 정도의 검출률	3	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 중간 정도이거나 제조공정 중에 발견된다.
낮은 검출률	4	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 낮은 경우이거나 완제품 시험에서 발견된다.
극히 낮은 검출률	5	제제 조성 및 공정특성 등의 각 인자가 핵심품질특성에 대해 미치는 영향과 인과관계를 검출할 가능성이 낮거나 불가능한 경우, 또는 사용자에 의해 발견된다.

표 4-18: 제제조성의 초기 위험성평가

완제의약품의 핵심품질특성	제제조성 변수									
	유당수화물	미결정셀룰로오스	결합제	붕해제 A	붕해제 B	유동화제	안정화제	용해보조제	스테아르산마그네슘	코팅기제
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
확인	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	높음	중간	높음	낮음	낮음	높음	중간	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음

표 4-19: 제제조성에 대한 위험성 평가의 타당성 및 설정근거

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
유당수화물	성상	2	1	3	6	낮음	유당수화물은 부형제로 사용되며 주성분과의 배합적합성이 확보되었으므로 경시변화를 일으키거나 성상에 문제가 일어날 가능성이 낮다. 따라서 유당수화물이 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 유당수화물이 완제의약품의 확인시험

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	2	4	16	낮음	유당수화물은 약물과의 배합적합성이 확보되었으며, 습식과립법으로 완제의약품을 제조하는 과정에서 부형제로 사용하고자 하였으므로 함량에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 유당수화물이 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	2	2	4	16	낮음	유당수화물은 부형제로 사용되며, 사용하는 비율과 입자크기, 흐름성 등에 따라 약물과의 혼합균일성에 영향을 줄 수 있으나 습식과립법으로 완제의약품을 제조하고자 하였으므로 그 영향이 제한적이다. 따라서 유당수화물이 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출	2	1	4	8	낮음	유당수화물은 주성분의 용해도 및 붕해에 미치는 영향이 적다. 따라서 유당수화물이 완제의약품의 용출에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	2	1	4	8	낮음	DS-TS2는 산성 조건 등에 비교적 불안정한 약물이나, 유당수화물은 주성분과의 배합적합성이 첨가제 선정 단계에서 확인되었다. 따라서 유당수화물이 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
미결정셀룰로오스	성상	2	1	3	6	낮음	미결정셀룰로오스는 부형제로 사용되며 주성분과의 배합적합성이 확보되었으므로 경시변화를 일으키거나 성상에 문제가 일어날 가능성이 낮다. 따라서 미결정셀룰로오스가 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 미결정셀룰로오스가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	2	4	16	낮음	미결정셀룰로오스는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며, 습식과립법으로 완제의약품을 제조하는 과정에서 부형제로 사용하고자 하였으므로 함량에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 미결정셀룰로오스가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	2	2	4	16	낮음	미결정셀룰로오스의 사용비율과 입자크기, 흐름성 등에 따라 약물과의 혼합균일성에 영향을 줄 수 있으나 습식과립법으로 완제의약품을 제조하고자 하였으므로 그 영향이 제한적이다. 따라서 미결정셀룰로오스가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	용출/피부투과율	2	2	4	16	낮음	미결정셀룰로오스는 부형제로 사용되나, 물에 노출되면 붕해를 부분적으로 촉진하여 용출에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 해당 의약품은 제제화 전략을 통해 용출에 대한 위험성을 저감하고자 붕해제 2종을 사용하고자 하였으므로 그 영향이 제한적이다. 따라서 미결정셀룰로오스가 완제의약품의 용출에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	2	1	4	8	낮음	DS-TS2는 산성 조건 등에 비교적 불안정한 약물이나, 미결정셀룰로오스는 주성분과의 배합적합성이 첨가제 선정 단계에서 확인되었다. 따라서 미결정셀룰로오스가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
결합제	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 결합제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향이 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 결합제가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	2	4	16	낮음	사용하고자 하는 결합제는 습식과립법을 통한 제조과정에서 약물과 첨가제가 과립물을 형성하기 위한 결합력을 부여한다. 따라서 적절한 결합제의 사용은 함량에 대한 위험성을 저감하는 역할을 하므로 결합제가 완제의약품의 함량에 미치는 위험성은 낮다.
	제제균일성	3	2	4	24	중간	사용하고자 하는 결합제는 사용하고자 하는 분량에 따라 과립물의 결합력에 차이를 일으킬 수 있으며, 이로 인해 과립물의 성상, 밀도, 입자도분포, 흐름성 등의 물리적 특성이 변화하여 혼합균일성 및 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 일반적인 결합제의 사용범위 내에서 결합제의 부적절한 사용으로 제제균일성에 문제가 발생할 확률은 낮으나 이에 대한 영향 확인은 필요하다. 따라서 결합제가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 위험성은 중간이다.
	용출	5	4	4	80	높음	사용하고자 하는 결합제의 사용분량에 따라 생성되는 과립물의 결합력과 이에 따른 밀도, 입자도분포, 결합강도 등의 변동이 발생할 수 있으며 이는 최종 완제의약품의 용출 양상과도 밀접한 관련이 있다. 특히 K 정제는 안정성, 유효성 측면에서 대조약과의 의약품 동등성이 확보가 되어야 하므로 용출에 대한 지속적인 관리가 필요하다. 따라서 결합제가 완제의약품의 용출에 미치는 위험

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							성은 높음이다.
	유연물질	2	2	4	16	낮음	사용하고자 하는 결합제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 약물과 반응하여 유연물질이 발생할 가능성은 낮다. 따라서 결합제가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
붕해제 A	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 붕해제 A는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 붕해제 A가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 붕해제 A는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 습식과립 공정으로 완제의약품을 제조하고자 하였으므로 함량에 미치는 영향이 제한적이다. 따라서 붕해제 A가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 붕해제 A는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 습식과립 공정으로 완제의약품을 제조하고자 하였으므로 약물과의 혼합이 비교적 용이하다. 따라서 붕해제 A가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출	3	2	4	24	중간	붕해제 A의 사용 분량에 따라 정제가 붕해되는 양상이 변화할 수 있으며, 이는 용출 및 대조약과의 의약품 동등성에도 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 하지만 첨가제 선정 단계에서 붕해력이 상대적으로 더 강한 붕해제 B의 사용분량에 따라 용출이 영향을 받음이 확인되었고, 첨가제 A는 보조적인 붕해제로 사용되었으므로 그 역할이 상대적으로 제한적이다. 따라서 붕해제 A가 완제의약품의 용출에 미치는 영향을 중간으로 설정하였다.
	유연물질	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 붕해제 A는 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 약물과 반응하여 유연물질이 발생할 가능성은 낮다. 따라서 붕해제 A가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
붕해제 B	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 붕해제 B는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							므로 붕해제 B가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 붕해제 B는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 습식과립 공정으로 완제의약품을 제조하고자 하였으므로 함량에 미치는 영향이 제한적이다. 따라서 붕해제 B가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 붕해제 B는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 습식과립 공정으로 완제의약품을 제조하고자 하였으므로 약물과의 혼합이 비교적 용이하다. 따라서 붕해제 B가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출	4	3	4	48	높음	사용하고자 하는 붕해제 B는 슈퍼붕해제의 일종으로 사용분량과 비율이 변화하면 약물의 붕해 및 시간에 따른 용출 양상에도 변동을 야기할 수 있다. 특히 해당 의약품은 대조약과의 의약품 동등성 확보가 중요한 개발달성목표이므로 적절한 붕해제 B의 사용수준을 확인할 필요가 있다. 따라서 붕해제 B가 완제의약품의 용출에 미치는 영향은 높음이다.
	유연물질	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 붕해제 B는 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 약물과 반응하여 유연물질이 발생할 가능성은 낮다. 따라서 붕해제 B가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
유동화제	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 유동화제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 유동화제가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	2	4	16	낮음	사용하고자 하는 유동화제는 약물과의 배합적합성이 확인되었고, 약물이 첨가제와 잘 혼합될 수 있도록 흐름성을 개선하는 역할을 하므로 함량에 큰 영향을 미치지 않는다. 따라서 유동화제가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	3	2	4	24	중간	DS-TS2는 미분으로 흐름성이 좋지 않으므로 습식과립법을 적용하여 제제화 전략을 수립하였으나, 유동화제의 사용 비율에 따라 혼합단계에서 약물과 첨가제와의 혼합도

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							가 영향을 받을 수 있다. 따라서 유동화제가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향을 중간으로 설정하였다.
	용출	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 유동화제의 분량에 따라 함량과 제제균일성이 영향을 받을 경우, 용출에도 간접적인 변동이 야기될 수 있으나 그 가능성이 낮다. 따라서 유동화제가 완제의약품의 용출에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	2	1	4	8	낮음	사용하고자 하는 유동화제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 약물과 반응하여 유연물질이 발생할 가능성은 낮다. 따라서 유동화제가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
안정화제	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 안정화제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 안정화제가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	2	4	16	낮음	사용하고자 하는 안정화제는 알칼리 첨가제로서 산성 조건에서 쉽게 분해가 가능한 DS-TS2를 화학적으로 안정화하는 역할을 한다. 따라서 안정화제가 적정수준 이하로 사용되어 유연물질이 상당량 발생하면 간접적으로 함량 또한 저하될 수 있으나 그 가능성이 낮으며, 또한 대조약에 대해 공개된 연구결과들에서도 사용가능한 안정화제의 종류 및 적정비율 등에 대한 정보가 밝혀져 있다. 따라서 안정화제가 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	2	2	4	16	낮음	안정화제의 분량이 적정범위 이내로 사용되지 않을 경우, 산성 조건에서 약물이 쉽게 분해되어 함량이 저하될 수 있으며, 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 선행연구 결과와 대조약에 대한 사전지식 등을 통해 안정화제가 사용될 경우 약물이 비교적 안정하게 유지됨이 확인되었으므로 그 가능성이 낮다. 따라서 안정화제가 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	용출	3	1	4	12	낮음	안정화제로 인한 함량의 변동이 약물의 용출에도 간접적인 변화를 야기할 수 있으나 그 가능성이 매우 낮다. 따라서 안정화제는 완제의약품의 용출과는 직접적인 관련성이 낮으며, 그 영향이 경미하다.
	유연물질	4	2	4	32	중간	안정화제는 산성 조건에 취약한 DS-TS2를 화학적으로 안정하게 유지하는 역할을 하므로, 배합목적에 맞게 사용되지 못할 경우 유연물질의 발생량이 증가할 수 있다. 비록 안정화제에 대한 많은 사전연구결과들이 존재하나 유연물질은 완제의약품의 유효성 및 안전성 측면에서 관리되고 확인되어야 한다. 따라서 안정화제가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향을 중간으로 설정하였다.
용해보조제	성상	2	1	3	6	낮음	사용하고자 하는 용해보조제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으며 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 용해보조제가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	1	4	8	낮음	용해보조제는 약물의 용출에 영향을 줄 수 있으나 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	2	1	4	8	낮음	용해보조제는 약물의 용출에 영향을 줄 수 있으나 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출	4	3	4	48	높음	약물인 DS-TS2의 용해도가 비교적 좋지 않으므로 적절한 용해보조제의 사용비율에 따라 용출이 영향을 받을 수 있으므로 대조약과의 의약품 동등성 확보를 위해서는 용해보조제의 사용분량에 대한 최적화가 필요하다. 따라서 용해보조제가 완제의약품의 용출에 미치는 위험성은 높음이다.
	유연물질	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 용해보조제는 약물과의 배합적합성이 확보되었으므로 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
스테아르산 마그네슘	성상	3	2	3	18	낮음	활택제의 사용량이 많거나 과활택되면 정제의 타정 과정에서 성형불량이 발생할 수 있으며 이는 완제의약품의 성상에도 문제를 야기한다. 하지만 성상은 육안으로 쉽게 확인이 가능하며, 사용하고자 하는 활택제는 일반적인 적절 분량 이내에서 사용량을 조절하고자 하였으므로 문제가 발생할 확률이 낮다. 따라서 활택제가 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 활택제가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 활택제는 약물과의 배합적 합성이 확보되었으므로 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 경미하다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 활택제는 약물과의 배합적 합성이 확보되었으므로 완제의약품의 제제균일성에 미치는 영향은 경미하다.
	용출	3	2	4	24	중간	해당 약물은 물에 대한 용해도가 비교적 좋지 않으며 스테아르산마그네슘은 소수성 활택제이므로 과활택이 진행되면 약물의 용출을 저해할 수 있으며, 대조약과의 의약품 동등성에도 문제를 일으킬 수 있다. 따라서 스테아르산 마그네슘이 완제의약품의 용출이 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	유연물질	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 활택제는 약물과의 배합적 합성이 확보되었으므로 활택제에 의해 유연물질이 기준 이상을 발생할 확률은 낮다. 따라서 활택제가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.
코팅기제	성상	3	3	3	27	중간	사용하고자 하는 코팅기제의 조성과 사용법에 따라 코팅 공정이 원활히 진행되지 않을 경우 코팅 불량이 발생하여 성상에도 문제를 야기할 수 있다. 비록 K 정제의 첨가제 선정과정에서 일반적인 수계용 코팅기제를 선정하고자 하였으나, 코팅불량 발생가능성에 대한 실험적 검증은 필요하므로 이에 대한 위험성을 중간으로 설정하였다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	확인	2	1	4	8	낮음	확인시험은 약물의 유무를 판단하는 시험이므로 코팅기제가 완제의약품의 확인시험에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 코팅기제는 약물과의 배합적합성이 확보되었고 함량과의 직접적인 연관성이 낮으므로 이에 대한 영향은 경미하다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	사용하고자 하는 코팅기제는 약물과의 배합적합성이 확보되었고 제제균일성과의 직접적인 연관성이 낮으므로 이에 대한 영향은 경미하다.
	용출	4	1	4	16	낮음	코팅기제의 표면 강도와 사용분량에 따라 코팅정의 붕해 및 용출이 영향을 받을 수 있으나, 해당 코팅기제의 일반적인 사용범위 내에서 그 발생가능성이 낮다. 따라서 코팅기제가 완제의약품의 용출에 미치는 영향은 경미하다.
	유연물질	3	1	4	12	낮음	코팅기제는 나정 표면에 피막을 형성하여 외부 환경인자로부터 약물의 안정성을 유지하는 역할을 하므로 유연물질 발생정도에 영향을 미칠 수 있으나, 코팅기제의 일반적인 사용범위 내에서 그 역할이 제한적이다. 따라서 코팅기제가 완제의약품의 유연물질에 미치는 영향은 경미하다.

4.3.2 제제조성 최적화

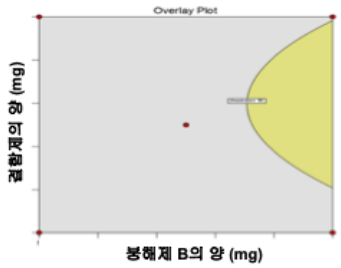
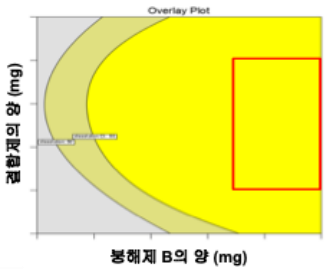
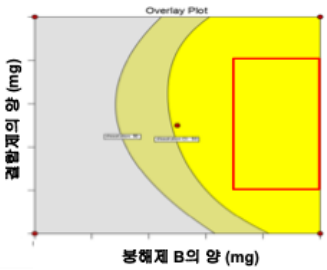
제제조성에 대한 위험성평가를 통해 도출된 결과를 바탕으로 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 주는 핵심물질특성은 붕해제 B, 결합제 및 용해보조제의 양임을 확인하였으며, 이를 이용하여 제제 조성 개발을 위한 최적화 연구를 진행하였다. 이때 위험성 평가에서 중간 수준의 위험성을 가지는 제제조성 인자들에 대해서는 별도의 실험을 진행하여 적절한 사용범위를 확인하였다. 선별된 3개의 제제조성 변수를 이용하여 최적화된 제제 조성을 도출하기 위해서 중심합성설계(central composite design, CCD) 중 하나인 면 중심합성설계(central composite face centered, CCF)를 적용하여 총 20번의 실험을 진행하였다. 제제조성에 대한 최적화 실험설계에 따라 완제의약품을 제조하고 핵심품질특성들을 평가하여 통계분석을 실시한 결과를 요약하면 아래 표와 같다. 실험결과, 완제의약품의 핵심품질특성 중 비교용출에 대해 통계적으로 유의한 모형을 도출할 수 있었으며, 이때 비교용출에 영향을 주는 인자는 붕해제 B, 결합제, 용해보조제 및 붕해제 B*용해보조제, 결합제*결합제, 용해보조제*용해보조제로 나타났으며,

실험한 일부 결과값이 비교 용출의 기준으로 설정한 유사성인자 50 이상의 범위를 만족하지 못하는 실험점이 존재하였다.

따라서 제제조성의 최적화 연구 결과와 이를 통해 도출된 반응표면분석 모형을 이용하여 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 목표범위를 만족하는 설계공간을 95% 신뢰구간을 적용한 중첩등고선도와 Monte-carlo 시뮬레이션을 활용한 실패확률의 기준을 만족하는 영역으로 제시하였다. 또한 제제 조성의 최적값은 제제조성의 영역 내에서 재현성이 확보되고 핵심품질특성의 목표범위를 완건성 있게 보장할 수 있도록 붕해제 B의 양은 XX.00 mg, 결합제의 양은 X.00mg, 용해보조제의 양은 X.20mg으로 설정하였다.

표 4-20: K 정제의 제제조성 최적화 실험 요약

실험 설계	중심합성설계 (CCD) (총 20 실험점)			
입력 변수	항목	-1(Low)	0	+1(High)
	A: 붕해제 B의 양 (mg)	X.00	X.00	XX.00
	B: 결합제의 양 (mg)	X.00	X.50	X.00
	C: 용해보조제의 양 (mg)	X.50	X.25	X.00
고정 변수	항목	설정값		
	부형제 A의 양 (mg)	XX.00 mg		
	부형제 B의 양 (mg)	XX.80 mg		
	안정화제의 양 (mg)	XX.00 mg		
	붕해제 A의 양 (mg)	XX.80 mg		
	유동화제의 양 (mg)	XX.00 mg		
	활택제의 양 (mg)	X.50 mg		
출력 변수	핵심품질특성	허용기준		
	완제의약품의 함량	95.0~105.0%		
	완제의약품의 제제균일성	판정치 15.0% 이내		
	완제의약품의 (비교)용출	유사성인자(f2) 50 이상		
	완제의약품의 유연물질(개개)	0.2% 이하		
	완제의약품의 유연물질(총)	4.0% 이하		
분산 분석 결과	핵심품질특성	결과	영향인자	
	완제의약품의 함량	97.8~102.5 %	-	
	완제의약품의 제제균일성	판정치 3.7~7.1%	-	

	완제의약품의 (비교)용출	36~64	A,B,C,B^2,C^2
	완제의약품의 유연물질(개개)	0.05-0.09 %	-
	완제의약품의 유연물질(총)	0.28-0.32 %	-
설계공간	 용해보조제=최저값일 때  용해보조제=중간값일 때  용해보조제=최고값일 때		
최적 처방 도출	CQAs	범위	최적화 기준
	완제의약품의 함량	95.0~105.0%	범위만족
	완제의약품의 제제균일성	판정치 15.0% 이내	범위만족
	완제의약품의 (비교)용출	유사성인자(f2) 50 이상	범위만족
	완제의약품의 유연물질(개개)	0.2% 이하	범위만족
	완제의약품의 유연물질(총)	1.0% 이하	범위만족
	→ 최적조건은 제제조성의 영역 내에서 재현성이 확보되고 핵심품질특성의 목표범위를 완건성있게 보장할 수 있는 조건인 붕해제 B의 양 XX.00 mg, 결합제의 양 X.00mg, 용해보조제의 양 X.20mg으로 설정함.		

(참고) 제제조성 최적화 실험의 분산분석 결과

제제조성 최적화 실험에서 기준용출의 유사성인자(f2)에 대한 분산분석 결과, 반응표면분석 모델의 p값이 통계적으로 유의하였으며, 모든 시점에서 데이터가 정규분포를 따르고 잔차가 고르게 나타났으며 실험순서에 대한 경향성이 보이지 않았다. 이때 용출의 유사성인자에 영향을 주는 인자는 표 4-20과 같았으며, 분산분석결과는 아래 표 및 그림과 같다.

표 4-21: 완제의약품 용출의 반응표면분석 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	1006.96	6	167.83	18.24	< 0.0001	*significant*
A:붕해제 B의 양	462.4	1	462.4	50.27	< 0.0001	
B:결합제의 양	28.9	1	28.9	3.14	0.0997	
C:용해보조제의 양	84.1	1	84.1	9.14	0.0098	
AC	40.5	1	40.5	4.4	0.056	
B^2	63.01	1	63.01	6.85	0.0213	
C^2	94.61	1	94.61	10.29	0.0069	
Residual	119.59	13	9.2			
Lack of Fit	50.09	8	6.26	0.4504	0.8489	*not significant*
Pure Error	69.5	5	13.9			
Cor Total	1126.55	19				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
3.03	0.8938	0.8449	0.7723

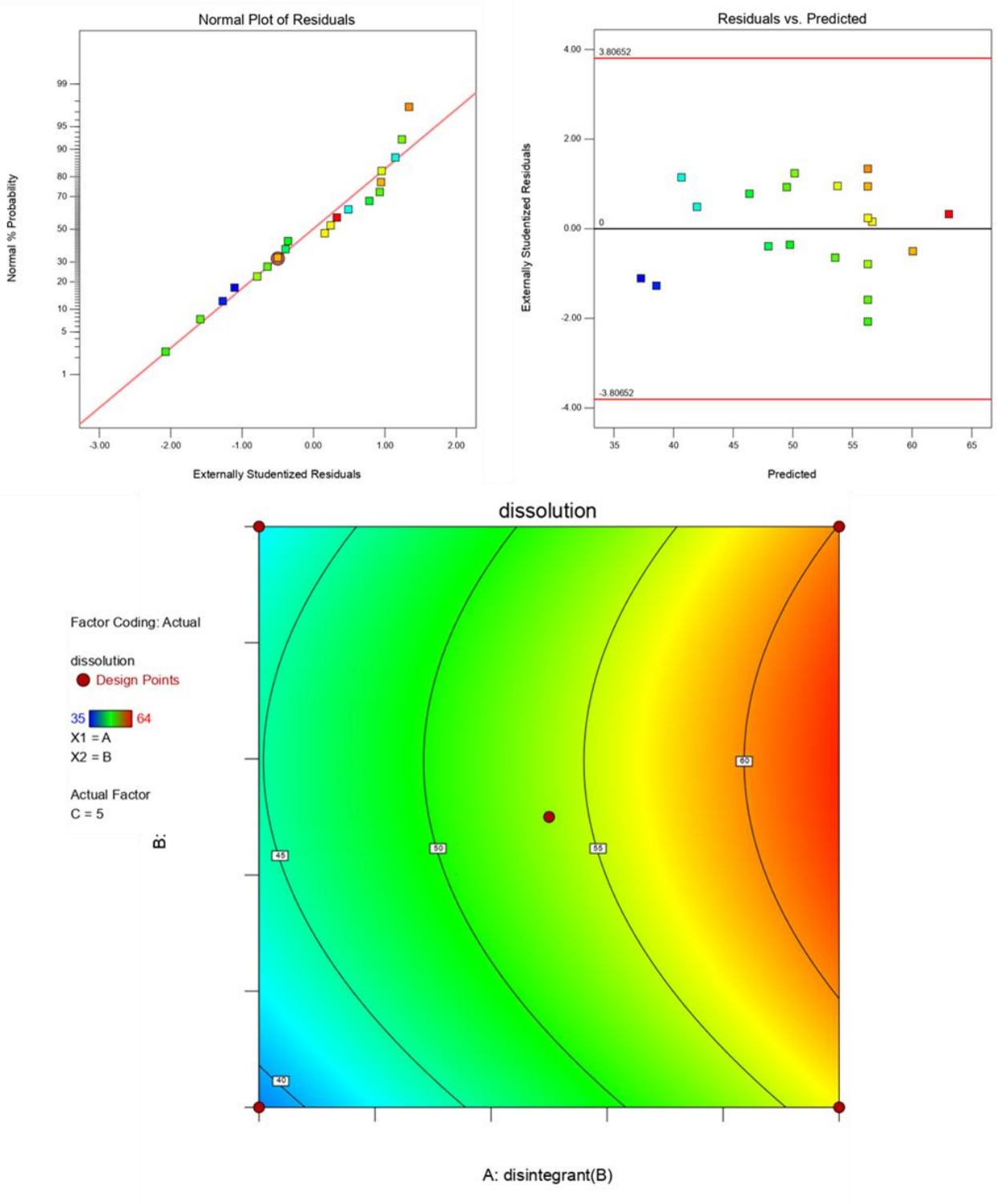


그림 4-8: 완제의약품 용출에 대한 표준화된 효과 분석의 잔차 및 등고선도

4.3.3 제제조성 최적화 후 위험성 평가

표 4-22: 제제조성의 최적화 후 위험성평가

완제의약품의 핵심품질특성	제제조성 변수									
	유당수화물	미결정셀룰로오스	결합제	붕해제 A	붕해제 B	유동화제	안정화제	용해보조제	스테아르산마그네슘	코팅기제
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
확인	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

표 4-23: 제제조성에 대한 최적화 후 위험성 평가의 타당성 및 설정근거

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
유당수화물	성상	2	1	3	6	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	용출	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	유연물질	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
미결정셀룰로오스	성상	2	1	3	6	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	용출/피부투과율	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	유연물질	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
결합제	성상	2	1	3	6	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	결합제의 분량에 대한 최적화 실험을 통해 결합제의 사용하고자 하는 탐색범위 내에서 제제균일성의 영향과 위험성이 낮음이 확인되었다.
	용출	4	1	4	16	낮음	제제조성에 대한 최적화 실험을 통해 대조약과의 의약품 동등성 확보가 가능하고 용출 기준을 만족할 수 있는 결합제의 사용분량이 최적화되었으므로 위험성이 저감되었다.
	유연물질	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
붕해제 A	성상	2	1	3	6	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	용출	3	1	4	12	낮음	붕해제 A의 사용하고자 하는 범위 내에서 단변량 실험을 통해 붕해제 A의 사용비율이 용출에 큰 영향을 미치지 않으며 이에 대한 위험성이 낮음이 확인되었다. (근거문서: K 정제-B 제제연구보고서)
	유연물질	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
붕해제 B	성상	2	1	3	6	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	용출	4	1	4	16	낮음	제제조성에 대한 최적화 실험을 통해 대조약과의 의약품 동등성 확보가 가능하고 용출 기준을 만족할 수 있는 붕해제 B의 사용분량이 최적화되었으므로 위험성이 저감되었다. (근거문서: K 정제-B 제제연구보고서)
	유연물질	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
유동화제	성상	2	1	3	6	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	3	1	4	2	낮음	제제조성에 대한 최적화 실험을 통해 적용한 유동화제의 사용분량 범위 내에서 제제균일성에 대한 영향은 확인되지 않았으며 따라서 이에 대한 위험성은 낮다. (근거문서: K 정제-B 제제연구보고서)
	용출	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	유연물질	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
안정화제	성상	2	1	3	6	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	2	2	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	용출	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	유연물질	4	1	4	16	낮음	안정화제를 사용한 제제조성의 초기 품질평가 및 장기보존/가속 안정성시험을 통해 해당 제제가 안정하며 유연물질이 기준 내에서 관리가 가능함을 확인하였다. (근거문서: K 정제-B 제제연구보고서)
용해보조제	성상	2	1	3	6	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
	용출	4	1	4	16	낮음	제제조성에 대한 최적화 실험을 통해 대조약과의 의약품 동등성 확보가 가능하고 용출 기준을 만족할 수 있는 용해보조제의 사용분량이 최적화되었으므로 위험성이 저감되었다.
	유연물질	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
스테아르산 마그네슘	성상	3	2	3	18	낮음	표 4-19를 참조한다.
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	용출	3	1	4	12	낮음	스테아르산 마그네슘의 사용분량에 대한 단변량 실험을 통해 해당 활택제의 사용범위 내에서 용출에 대한 영향은 없음이 확인되었다. (근거문서: K 정제-B 제제연구보고서)
	유연물질	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
코팅기제	성상	3	1	3	9	중간	제제조성의 최적화 실험과정에서 코팅정 외관불량은 관찰되지 않았으며, 따라서 이에 대한 위험성은 낮은 것으로 판단하였다. (근거문서: K 정제-B 제제연구보고서)
	확인	2	1	4	8	낮음	표 4-19를 참조한다.
	함량	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	제제균일성	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.
	용출	4	1	4	16	낮음	표 4-19를 참조한다.
	유연물질	3	1	4	12	낮음	표 4-19를 참조한다.

4.4 제조공정개발

K 정제는 속방출 필름코팅정으로 개발하고자 하였으므로, 이를 제조하기 위한 제조공정은 직접타정법, 건식과립법 및 습식과립법의 활용이 가능하다. 이때 주원료인 DS-TS2는 입자크기가 작아 흐름성과 다짐성 및 압축성이 낮으므로 직접타정법은 적합하지 않았으며, 건식과립법은 주성분 약물이 전체 정제중량에서 차지하는 비율이 15% 미만이므로 제제균일성과 용출에 문제가 생길 가능성이 높아 이를 배제하였다. 따라서 최종적으로 습식과립법을 선정하여 결합액과 첨가제를 사용함으로써 밀도가 높고 단단하며 흐름성이 우수한 과립물을 제조하고자 하였으며 미분인 주원료의 특성을 고려하여 고전단 과립법과 유동층 건조방식을 적용하였다. 이후 최종 과립물에 붕해제, 유동화제, 활택제를 첨가하여 혼합을 진행하고 정제 압축을 위해 일반 로터리타정기와 수계필름코팅이 가능한 천공 팬코팅기를 적용하여 타정과 코팅 공정을 진행함으로써 K 정제를 제조하였다.

따라서 최적화된 제제조성을 기반으로 완제의약품의 핵심품질특성을 만족하기 위한 K 정제의 제조공정은 일반적인 습식과립 제조공정으로 설계하였으며, 각 제조 단계에 따라 습식과립화(혼합, 연합, 제립, 건조, 정립), 최종혼합, 타정, 코팅 공정으로 진행된다. K 정제의 제조공정과 각 단계에서 투입되는 물질 및 공정변수들과 생성물의 핵심품질특성을 정리하여 나타내면 아래 그림과 같다.

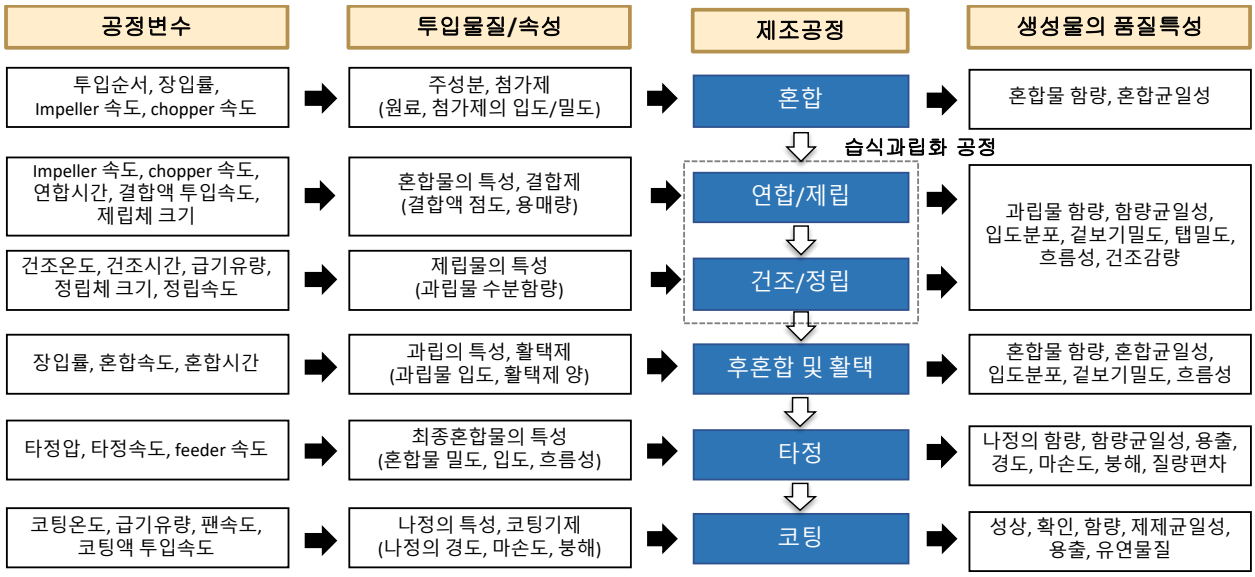


그림 4-9: K 정제의 제조공정도

K 정제의 제조공정 최적화를 위해 먼저 실험실 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성들에 영향을 미칠 수 있는 각 제조 단위공정들의 투입물질 속성과 공정변수들에 대한 위험성 평가를 실시하였으며, 제조공정에서 위험성을 가진다고 판단된 공정변수들을 대상으로 실험설계법을 적용하여 핵심공정변수들의 최적 조건을 도출하였다. 이때 실험실 규모에서 위험성을 가진다고 판단된 제조공정과 공정변수

는 습식과립화 공정의 impeller 속도, 정립체 크기와 타정 공정의 타정압 및 타정속도였으며, 이들을 대상으로 최적화 실험설계를 적용하여 완제의약품의 핵심품질특성의 기준을 만족할 수 있는 제조공정의 운전영역을 설정하였다.

실험실 규모에서 확립된 제조공정 연구 결과를 바탕으로 실생산 규모에서 제조공정에 대한 제조규모 확대 연구를 실시하였다. 실생산 규모 배치는 제조단위만 증가하였으며, 동일한 작동원리를 가지는 생산설비를 이용하여 제조되었다. 실생산 규모에서는 제조규모를 확대하여 이에 따른 핵심품질특성의 영향을 확인하고자 하였으며, 생산규모의 증대와 제조장비의 작동원리, 제조방식 등의 차이에 따라 실생산 규모에서 확인이 필요한 위험인자들을 위험성 평가를 통해 도출하였다. 실생산 규모의 제조공정을 대상으로 진행한 위험성 평가 결과를 근거로 핵심공정 변수들을 선정하고 이들의 영향을 제조규모 확대 실험을 통해 검증함으로써 제조규모 확대를 실시하였으며, 최종적으로는 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 완건성을 가지는 제조공정을 확보하였다.

K 정제의 제조공정 개발을 위해 실시한 배치의 제조내역과 각 개발단계에 따른 제조공정의 품질관리전략의 변동사항 및 이를 바탕으로 수립한 완제의약품의 품질관리전략을 아래 표에 요약하여 나타내었다.

표 4-24: K 정제 제조개발 배치의 비교 요약

공정	항목	실험실 규모	실생산 규모	변경내역
	제조단위	10,000 정	2,500,000 정	
	용도	제조공정 개발용	제조규모 확대용	
습식과립화 공정	혼합	고전단 과립기 (10L)	고전단 과립기 (650L)	제조규모 확대에 따른 impeller 및 chopper 속도 조정
	연합	고전단 과립기 (10L)	고전단 과립기 (650L)	제조규모 확대에 따른 impeller 및 chopper 속도 조정
	제립	실험실용 wet mill	Wet mill	-
	건조	유동층 건조기 (20L)	유동층 건조기 (670L)	제조규모 확대에 따른 건조 운전조건 조정
	정립	정립기	정립기	-
후혼합		더블콘 혼합기 (20L)	빈블렌더 (1200 L)	제조규모 확대에 따른 혼합속도 조정
활택		더블콘 혼합기 (15L)	빈블렌더 (1200 L)	제조규모 확대에 따른 혼합속도 조정
타정		로터리 타정기 (14 station)	로터리 타정기 (77 station)	제조규모 확대에 따른 타정 운전조건 조정
코팅		코팅기 (15L)	코팅기 (950L)	제조규모 확대에 따른 코팅 운전조건 조정

표 4-25: 습식과립화 공정에 대한 품질관리 전략

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		관리 유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
투입되는 물질의 특성					
DS-TS2의 함량	99.1 %	98.0~102.0 %	100.3 %	98.0~102.0 %	DS spec.
공정변수 - 혼합					
고전단과립기 부피	10 L	10 L	650 L	650 L	-
장입률	50 %	50 %	55 %	55 %	-
Impeller 속도	350 rpm	330 ~ 380 rpm	90 rpm	90 rpm	-
혼합시간	2분	2분	2분	2분	-
공정변수-연합/제립					
결합액의 투입속도	한 번에 투입	한 번에 투입	한 번에 투입	한 번에 투입	-
Impeller 속도	350 rpm	330 ~ 380 rpm	90 rpm	90 rpm	PAR
Chopper 속도	2,000 rpm	1,800~2,000 rpm	1,800 rpm	1,800 rpm	-
연합 시간	2분	2~3분	2분	2분	PAR
제립속도	-	-	400 rpm	400 rpm	-
제립체 크기	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm	-
공정변수-건조					
부피	20 L	20 L	670 L	670 L	-
급기온도	70 ℃	50~80 ℃	50~80 ℃	50~80 ℃	-
배기온도	45 ℃	40~45 ℃	40~45 ℃	40~45 ℃	-
급기유량	100 m^3/hr	80~120 m^3/hr	3,000 m^3/hr	2,000~4,000 m^3/hr	-
공정변수-정립					
체의 크기	1.0 mm	0.8~1.25 mm	1.0 mm	1.0 mm	PAR
정립 속도	-	-	600 rpm	600 rpm	-

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		관리 유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
In-process Controls					
정립물의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		PAR
정립물의 함량균일성	RSD<5.0 %		RSD<5.0 %		PAR
정립물의 건조감량	2 % 이하		2 % 이하		PAR
정립물의 겉보기밀도	0.55~0.70 g/ml		0.55~0.70 g/ml		정보 확인용
정립물의 흐름성	1.25~1.45		1.25~1.45		정보 확인용
정립물의 입도 (d90)	500~800 μm		500~800 μm		정보 확인용

표 4-26: 최종 혼합 공정에 대한 품질관리 전략

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
투입되는 물질의 특성					
정립물의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105. 0%		PAR
정립물의 함량균일성	RSD<5.0 %		RSD<5.0 %		PAR
정립물의 건조감량	2 % 이하		2 % 이하		PAR
정립물의 흐름성	1.25~1.45		1.25~1.45		PAR
공정변수					
혼합기 부피	20 L	20 L	1200 L	1200 L	-
장입률	50 %	50 %	75 %	75 %	-
혼합속도	25 rpm	20~30 rpm	6 rpm	6 rpm	PAR
후혼합시간	15분	15~20분	20분	20분	PAR
활택시간	5분	3~5분	5분	5분	PAR
In-process Controls					
혼합물의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		PAR
혼합물의 함량균일성	RSD<5.0 %		RSD<5.0 %		PAR
혼합물의 흐름성	1.25~1.45		1.25~1.45		PAR

표 4-27: 타정 공정에 대한 품질관리 전략

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
투입되는 물질의 특성					
혼합물의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		PAR
혼합물의 함량균일성	RSD<5.0 %		RSD<5.0 %		PAR
혼합물의 흐름성	1.25~1.45		1.25~1.45		PAR
공정변수					
펀치	15 stations	15 stations	77 stations	77 stations	-
타정속도	40 rpm	30~50 rpm	65 rpm	65 rpm	PAR
feeder 속도	30 rpm	30~50 rpm	50 rpm	50 rpm	-
예압	4 mm	2-4 mm	2~3 mm	2~3 mm	-
본압	1-3 mm	1-3 mm	1~2 mm	1~2 mm	PAR
In-process Controls					
나정의 경도	3-15 kp		3-15 kp		PAR
나정의 마손도	0.5 % 이하		0.5 % 이하		PAR
나정의 질량편차	RSD 2 % 이내		RSD 2 % 이내		PAR
나정의 붕해	30분 이내		30분 이내		PAR
나정의 두께	2.8~3.2 mm		2.8~3.2 mm		정보확인용
나정의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		PAR
나정의 제제균일성	판정치 15% 이내		판정치 15 % 이내		PAR
나정의 용출	80% 이상		80% 이상		PAR

표 4-28: 코팅 공정에 대한 품질관리 전략

특성/변수	실험실 규모		시생산 규모		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
투입되는 물질의 특성					
나정의 경도	3-15 kp		3-15 kp		PAR
나정의 마손도	0.5 % 이하		0.5 % 이하		PAR
나정의 용출	80% 이상		80% 이상		PAR
공정변수					
코팅팬 크기	15 L	15 L	950 L	950 L	-
장입률	40 %	40%	45 %	45 %	-
코팅팬 속도	10 rpm	5-15 rpm	3-5 rpm	3-5 rpm	PAR
배기온도	40~50 ℃	40~50 ℃	40~50 ℃	40~50 ℃	PAR
급기온도	45~75 ℃	45~75 ℃	45~65 ℃	45~65 ℃	-
코팅액 투입속도	5~20 g/min	5~20 g/min	500~1500 g/min	500~1500 g/min	PAR
분사압력	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	-
패턴압력	2.0 bar	2.0 bar	2.0 bar	2.0 bar	-
In-process Controls					
코팅정의 붕해	10분 이내		10분 이내		PAR
코팅정의 코팅증량	2.6~3.9 %		2.6~3.9 %		PAR
코팅정의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		PAR
코팅정의 제제균일성	판정치 15.0% 이내		판정치 15.0% 이내		PAR
코팅정의 용출	80% 이상		80% 이상		PAR

표 4-29: 제조공정 개발 배치의 완제의약품 품질평가 비교요약

시험	허용기준	실험실 규모	실생산 규모
성상	흰백색의 필름코팅 정제	적합	적합
확인시험	표준액과 동일한 위치에 피크 확인	적합	적합
함량	95.0-105.0%	99.78%	98.36%
제제균일성	판정치 15% 이내	판정치 2.1%	판정치 2.8%
용출	20분에 80(Q)% 이상	99.24%	98.87%
유연물질	유연물질 D: 0.5% 이하, 유연물질 H: 1.0% 이하, Epoxy THF analog: 1.0% 이하, 기타 개개 유연물질: 0.2% 이하 총 유연물질: 1.0% 이하	유연물질 D: 0.0%, 유연물질 H: 0.3%, Epoxy THF analog: 0.0%, 기타 개개 유연물질: 0.05% 총 유연물질: 0.35%	유연물질 D: 0.0%, 유연물질 H: 0.42%, Epoxy THF analog: 0.0%, 기타 개개 유연물질: 0.09%, 총 유연물질: 0.51%

5 제조소 이전에 따른 실생산 규모 제조공정 설계

K 정제는 설계기반 품질고도화의 원리와 절차에 따라 원료물질과 반제품, 제조공정이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 위험성 평가와 최적화 연구를 통해 파악하고, 이를 바탕으로 완제의약품의 목표품질제품프로필을 완건하게 충족할 수 있는 제품과 제조공정이 개발되었다. 또한 제품과 공정에 대한 이해를 바탕으로 공정 성능과 제품 품질이 일정하게 유지될 수 있도록 하기 위한 관리 방안으로서 최종 품질관리전략이 확립되어 적용되었으며, 그 완건성이 확인되었다. 이후 K 정제의 실생산 규모 제조 과정에서 새롭게 얻은 제품과 제조 공정에 대한 지식과 경험 및 연구결과 등을 바탕으로 K 정제의 제품 생애주기에 걸쳐 품질관리전략은 지속적으로 관리되고 업데이트되어야 한다.

해당 K 정제는 앞서 서술한 제품개발 과정을 거쳐 실생산 규모의 제조소(A)에서 제품 생산 및 품질관리가 이루어졌으나, 신규로 제조소(B)가 구축됨에 따라 기존 제조소에서 신규 제조소로 이전이 필요하다. 따라서 K 정제의 제품 전주기 관리를 위해서는 실생산 규모의 제조소 이전과 변경에 따른 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 파악하고 이를 저감하기 위한 품질관리전략을 도출하여야 하며, 이를 신규 제조소 및 제조 설비에 적용하여 검증하여야 한다.

이를 위해 먼저 신규 제조소에 적용하고자 하는 실생산 규모의 K 정제의 제조공정을 설계하고 제조공정도를 작성하였다. K 정제의 신규 제조소의 제조공정은 습식과립화, 최종 혼합, 타정 및 코팅 공정으로 이루어져 있으며 제조소가 이전되는 과정에서 제조공정 각 단계별 핵심공정변수들이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 고려하여 실생산 규모의 제조공정을 설계하였다. 기존 제조소(A)의 실생산 규모 제조공정을 바탕으로 설계한 신규 제조소(B)의 실생산 규모 제조공정을 제조공정도로 나타내면 아래 그림과 같다. 이때 기존 K 정제의 연구결과를 토대로 도출된 각 제조공정 단계별로 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 투입물질/속성과 공정변수, 그리고 각 단위공정에서 생성된 생성물의 품질특성들을 함께 나타내었으며, 제조공정의 이전 과정에서 각 요소에 대한 완제의약품 핵심품질특성과의 연관성 및 이에 따른 위험성의 파악과 저감이 필요하다.

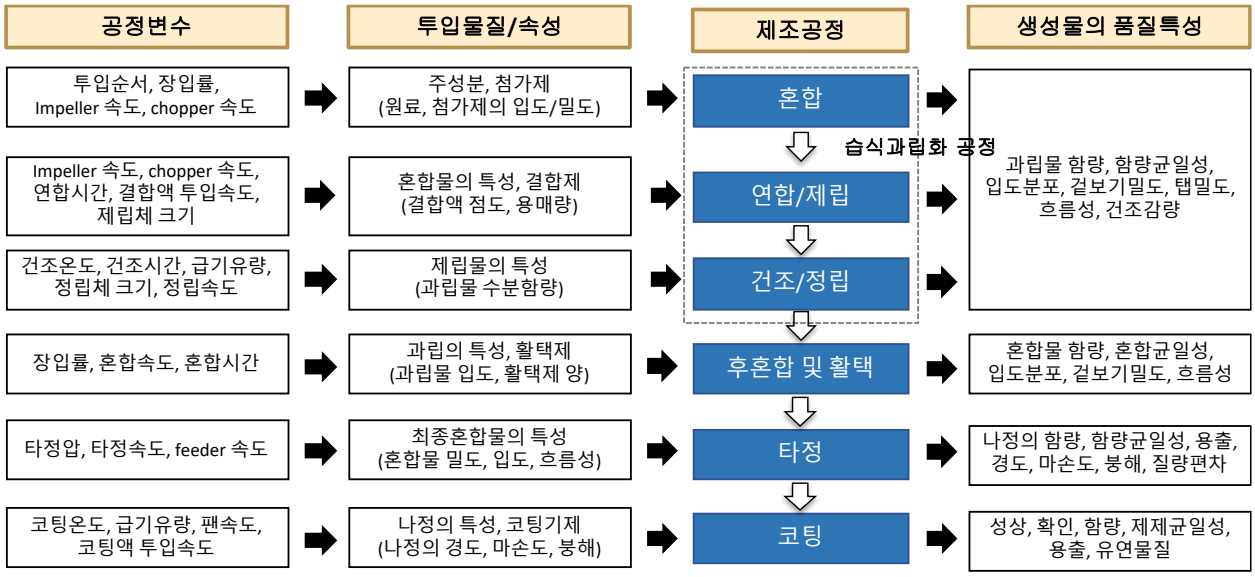


그림 5-1: K 정제의 신규 제조소(B)에서의 제조공정도

표 5-1: K 정제의 제조방법

순번	공정명	원료, 시약, 용매 등	비고
1	혼합	주성분 DS-TS2 부형제 유당수화물 부형제 미결정셀룰로오스 안정화제 안정화제 붕해제 붕해제 A 유동화제 유동화제	고전단 혼합기
2	결합액 조제	용제 정제수 용해보조제 용해보조제 결합제 결합제	-
3	연합	공정 1의 혼합물 공정 2의 결합액	고전단 과립기
4	제립	공정 3의 연합물	-
5	건조	공정 4의 제립물	유동층 건조기
6	정립	공정 5의 건조물	-
7	최종혼합	공정 6의 정립물 붕해제 붕해제 B 활택제 스테아르산마그네슘	-

8	타정	공정 7의 최종혼합물	-
9	코팅액 조제	용제 정제수 코팅기제 코팅기제	-
10	코팅	공정 8의 나정 공정 9의 코팅액	-

6 반제품의 핵심품질특성 설정

6.1 반제품의 품질특성 도출

각 단위 공정의 생성물인 반제품은 다음 단위 공정에서 투입물질로서 작용하게 된다. 반제품은 완제의약품의 핵심품질특성과 직접적인 연관성이 있으므로 반제품에 대한 품질관리가 필요하며, 이에 각 단위 공정에 따라 생성되는 반제품의 품질특성을 확인해야 한다. 따라서 제조소 이전에 따른 위험성을 평가하기 위해 고려가 필요한 각 단위공정 단계별 반제품의 품질특성을 아래 표와 같이 정리하였다.

표 6-1: K 정제의 각 단위공정별 고려가능한 반제품의 품질특성

공정	품질특성
습식과립화 공정	과립의 함량, 과립의 함량균일성, 과립의 흐름성, 과립의 겉보기밀도, 과립의 탭밀도, 과립의 입도 분포, 과립의 수분함량
혼합(활택) 공정	최종 혼합물의 함량, 최종 혼합물의 함량 균일성, 최종 혼합물의 흐름성, 최종 혼합물의 겉보기밀도, 최종 혼합물의 탭밀도, 최종 혼합물의 입도 분포
타정 공정	나정의 함량, 나정의 함량균일성, 나정의 용출, 나정의 경도, 나정의 마손도, 나정의 붕해, 나정의 질량편차
코팅 공정	완제품의 성상, 완제품의 함량, 완제품의 제제균일성, 완제품의 용출, 완제품의 유연물질

6.2 반제품의 핵심품질특성 설정

반제품은 완제의약품에 직접적으로 영향을 줄 수도 있기 때문에 반제품에 대한 관리를 통해 완제의약품의 핵심품질특성을 관리하고자 하였다. 이를 위해 고장모드 및 영향분석을 실시하여 '6.1 반제품의 품질특성 도출'에서 도출된 품질특성에 대하여 핵심품질특성 여부를 설정하였다. 또한 심각도, 발생도, 검출력의 점수부여 기준은 표 4-15, 4-16, 4-17을 참고한다.

6.2.1 습식과립화 공정

표 6-2: 습식과립화 공정 반제품의 품질특성에 대한 핵심품질특성 여부 평가

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
습식 과립화 공정	과립물의 함량	3	1	4	12	낮음	일반적인 습식과립화 공정에서는 설정된 분량의 원료를 투입하여 습식과립화 공정을 진행하며 해당 공정에서 함량의 손실에 대한 위험이 낮다. 기존 제조소에서 제조공정 연구를 통해 과립물의 함량에 대한 위험성이 낮음이 확인되었으므로 신규 제조소에서도 함량에 문제가 발생할 확률은 낮다. 또한 이후 혼합 단계에성의 혼합균일성 시험을 통해 함량에 대한 확인이 가능하므로 과립물의 함량에 대한 위험성은 낮음이다.	아니오	아니오
	과립물의 함량균일성	3	1	3	9	낮음	습식과립화 공정에서는 강한 전단력을 가하여 주성분과 첨가제를 혼합한 이후, 과립물을 제조하므로 주성분이 분리되거나 균일성이 떨어질 가능성은 낮다. 기존 제조소에서 제조공정 연구를 통해 과립물의 함량균일성에	아니오	아니오

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
							대한 위험성은 낮음이 확인되었다. 따라서 신규 제조소에서 과립물의 함량균일성에 대한 위험성은 낮다.		
	과립물의 흐름성	4	2	3	24	중간	과립물의 흐름성은 입도분포 및 겉보기밀도와도 관련이 있으며, 적절한 흐름성이 확보되어야 이후 혼합 및 타정 단계에서 균일한 혼합물과 나정 반제품의 제조가 가능하다. 비록 기존 제조소에서 제조공정 연구를 통해 과립물의 흐름성에 대한 영향이 확인되었으나, 신규 제조소로 설비가 변경되는 과정에서 과립물의 물성 변화가 발생할 수 있으므로 제조공정 개발과 관리 단계에서 이를 지속적으로 확인할 필요가 있다.	아니오	예
	과립물의 겉보기/ 탭밀도	4	2	3	23	중간	과립물의 겉보기 및 탭밀도는 혼합공정에서 첨가제와의 혼합도와 타정공정에서의 충전깊이, 질량편차 등의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있으므로 공정 단계에서의 확인이 필요하다. 비록 기존 제조소에서 제조공정 연구를 통해 과립물의 겉보기 및 탭밀도에 대한 영향이 확인되었으나, 신규 제조소로 설비가 변경되는 과정에서 과립물의 물성 변화가 발생할 수 있으므로 제조공정 개발과 관리 단계에서 이를 지속적으로 확인할 필요가 있다.	아니오	예
	과립물의 입도분포	4	3	3	36	중간	과립물의 입도분포는 흐름성, 겉보기밀도 등의 습식과립화 공정의 핵심품질특성들과 연관성을 가지며 혼합공정의 혼합균일성, 타정 공정의 질량편차에도 영향을 미칠 수 있다. 또한 과립물의 입자크기에 따라 초기 용출속도가	아니오	예

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
							영향을 받을 수 있으므로 제조소 이전 과정에서 기존 제조소와 신규 제조소의 과립물 입도분포 비교평가가 필요하며, 공정 단계에서 이를 지속적으로 확인할 필요가 있다.		
	과립물의 수분함량	4	2	3	24	중간	과립물의 수분함량이 너무 높으면 흐름성과 타정성에 영향을 미칠 수 있고, 수분함량이 너무 낮게 과건조되면 미분이 발생하거나 정제의 압축성형이 제대로 이루어지지 않을 수 있으므로 건조 공정에서 반드시 관리되어야 한다.	아니오	예

6.2.2 최종혼합 공정

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

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
최종 혼합 공정	혼합물의 함량	3	3	4	36	중간	혼합 공정은 과립물과 첨가제를 균일하게 혼합하여 함량과 혼합균일성의 기준에 적합한 혼합물을 제조하는 것이 목적이며, 혼합이 불균일할 경우 혼합물의 함량 뿐만 아니라 이후 제조되는 반제품과 완제품의 함량에도 문제를 일으킬 수 있다. 신규 제조소로 이전하는 과정에서 혼합물의 함량에 대한 영향 확인은 반드시 필요하며 이후 제조단계에서도 지속적인 관리가 필요하다. 혼합물의 함량은 혼합균일성 시험을 통해 대체 가능하다.	예	예
	혼합물의 혼합균일성	4	3	4	48	높음	혼합 공정에 투입되는 과립물 및 첨가제의 물성과 혼합 공정의 조건에 따라 혼합이 불균일할 경우, 이후 제조되는 반제품 및 완제의약품의 함량과 제제균일성이 영향을 받을 수 있으므로 혼합균일성은 혼합 공정에서 관리되어야 할 중요한 핵심품질특성이다.	아니오	예
	혼합물의 흐름성	4	2	3	24	중간	혼합물의 흐름성은 이후 타정 공정에서 질량편차와 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 영향을 미칠 수 있다. 비록 기존 제조소에서 제조공정 연구를 통해 혼합물의 흐름성에 대한 위험성이 저감되었으나 신규 제조소로 이전하는 과정에서 이를 확인하고 검증할 필요가 있다.	아니오	예

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
	혼합물의 겉보기/ 탭밀도	4	2	3	23	중간	혼합물의 겉보기밀도와 탭밀도는 흐름성과도 밀접한 관련성을 가지며, 타정공정에서의 충전깊이, 질량편차 등의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있으므로 제조소 이전에 따른 영향의 확인과 관리가 필요하다.	아니오	예
	혼합물의 입도분포	4	3	3	36	중간	혼합물의 입도분포는 흐름성, 겉보기밀도 등과 밀접한 관련성을 가지며 적절한 입도분포로 관리되어야 이후 타정 공정에서 질량편차와 제제균일성의 기준을 충족할 수 있다. 하지만 혼합물의 입도분포는 혼합물에서 높은 비율을 차지하는 과립물의 입도분포에 의해 결정되므로 혼합의 이전 단계인 습식과립화 공정에서 관리하는 것이 더 중요하며, 혼합물의 입도분포는 제조소 이전 과정에서 기존 제조소와 신규 제조소의 반제품 품질평가 및 비교를 위해 활용코자 한다.	아니오	예

6.2.3 타정 공정

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

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
타정 공정	나정의 함량	4	2	4	32	중간	나정의 함량은 완제의약품의 함량과 직결되는 중요한 핵심품질특성으로 관리되어야 한다. 타정공정에서 시험타정을 통해 목표중량을 관리함으로써 나정의 함량의 간적접인 관리가 가능하나 시간에 따른 개별질량의 변동 또는 과립물의 분리에 의한 함량 불균일 등이 발생할 수 있으므로 제조소 이전 과정에서 이를 확인할 필요가 있다.	아니오	예
	나정의 함량균일성	4	2	4	32	중간	나정의 함량균일성은 완제의약품의 함량 및 제제균일성과 밀접한 연관성을 가지며, 함량균일성에 대한 위험성을 평가하고 관리하여야 한다. 기존 제조소에서는 나정의 함량균일성에 대한 위험성이 저감되었음을 확인하였으나, 신규 제조소로 이전되는 과정에서 타정속도 등의 공정조건이 변화할 수 있으므로 이에 대한 확인과 관리가 필요하다.	아니오	예
	나정의 용출	4	3	4	48	높음	나정의 용출은 약물의 흡수속도에 중대한 영향을 미치며, 타정 과정에서 타정속도, 타정압, 혼합물의 활택 정도 등에 따라 용출에 문제가 발생할 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 특히 K 정제는 대조약과의 동등성 확보가 필요하므로 용출 기준에 적합한 완제의약품이 제조될 수 있도록 제조소 이전과정에서 이를 확인할 필요가 있다.	아니오	예

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
	나정의 경도	4	2	3	24	중간	나정의 경도는 붕해와 용출, 마손도에도 영향을 미칠 수 있으며, 타정 조건에 따른 경도의 변화를 확인하기 위해서는 규정된 주기로 검체를 채취하여 공정중시험을 통해 관리하여야 한다. 따라서 제조소 이전 과정에서 이를 확인할 필요가 있으며 제조 단계에서도 지속적인 관리가 필요하다.	아니오	예
	나정의 마손도	4	2	3	24	중간	나정의 마손도는 완제의약품의 성상에 영향을 미칠 뿐만 아니라 이후 코팅 공정을 통해 제조되는 코팅정의 성상과 함량에도 변동을 야기할 수 있으므로 타정 공정이 진행되는 동안 공정중시험을 통해 관리할 필요가 있다.	아니오	예
	나정의 붕해	4	2	3	24	중간	나정의 붕해는 완제의약품의 용출과 밀접한 연관성을 가지며 투입되는 혼합물의 과활택 정도와 타정 조건 등에 따라 붕해가 지연되거나 용출이 기준을 만족하지 못할 가능성이 있다. 따라서 붕해는 타정 공정이 진행되는 동안 공정중시험을 통해 지속적으로 관리할 필요가 있다.	아니오	예
	나정의 질량편차	4	2	3	24	중간	나정의 질량편차는 투입되는 혼합물의 흐름성 등의 물성과 타정 조건에 따라 영향을 받으며, 최종적으로 완제의약품의 함량과 제제균일성에 문제를 야기할 수 있다. 따라서 나정의 질량편차는 타정 공정이 진행되는 동안 변동성을 고려하여 시간별로 검체를 채취하고 공정중시험을 통해 지속적으로 관리되어야 한다.	아니오	예

6.2.3 코팅 공정

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

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
코팅 공정	코팅정의 성상	4	3	3	36	중간	코팅 공정의 조건에 따라 코팅정 외관불량이 발생할 가능성이 있으며, 이는 코팅정과 완제의약품의 성상에 문제를 일으킬 수 있다. 비록 기존 제조소에서 코팅정의 성상에 대한 위험성이 저감되었으나 신규 제조소 설비로 이전하는 과정에서 이를 확인할 필요가 있으며, 이후 제조단계에서도 코팅정 성상에 대한 지속적인 관리가 필요하다.	아니오	예
	코팅정의 함량	3	1	4	12	낮음	코팅정의 함량은 코팅 공정 이전의 단계인 타정 공정에서 결정되므로 코팅 공정이 진행되는 과정에서 코팅정의 함량에 문제가 발생할 가능성은 낮다. 따라서 코팅정의 함량에 대한 위험성은 낮음이다.	아니오	아니오
	코팅정의 함량균일성	3	1	4	12	낮음	코팅정의 함량균일성은 코팅 공정 이전의 단계인 타정 공정에서 결정되므로 코팅 공정이 진행되는 과정에서 코팅정의 함량균일성에 문제가 발생할 가능성은 낮다. 따라서 코팅정의 함량균일성에 대한 위험성은 낮음이다.	아니오	아니오

단위공정	품질특성	위험수준 판정 및 타당성						타 품질특성으로 대체가능 여부	최종 핵심품질특성 여부
		심각도	발생도	검출력	RPN	위험수준	타당성		
	코팅정의 붕해	4	2	3	24	중간	코팅 공정에서 제조되는 코팅정의 피막의 물성과 코팅증량 정도에 따라 붕해 또는 용출이 영향을 받을 수 있으며 이는 완제의약품의 유효성 및 안정성과 밀접한 관련을 가지므로 관리되어야 한다. 따라서 제조소 이전 과정에서 이에 대한 확인이 필요하며 이후 지속적인 공정중시험을 통한 관리가 필요하다.	아니오	예
	코팅정의 용출	4	2	3	24	중간	코팅정의 용출은 완제의약품의 용출과 직결되는 중요한 핵심품질특성이며, 코팅 상태에 따라 코팅정의 붕해와 용출이 변화할 수 있으므로 이에 대한 관리가 필요하다.	아니오	예
	코팅정의 유연물질	4	1	3	12	낮음	코팅이 진행되는 동안 코팅정이 지속적으로 고온에 노출되므로 해당 조건에서 약물의 안정성이 떨어질 경우 분해산물이 발생하여 완제의약품의 함량, 제제균일성 및 유연물질에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 기존 제조소에서 이에 대한 위험성이 실험적으로 확인되었고 제조소 이전 과정에서 코팅 시간을 단축하고자 하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다.	아니오	아니오
	코팅정의 코팅증량	4	2	3	24	중간	코팅증량은 코팅 공정의 종료시점을 관리하기 위한 중요한 공정중시험으로 코팅증량이 너무 높거나 낮으면 코팅정의 붕해와 용출이 영향을 받을 수 있다. 따라서 코팅 공정에서 코팅증량에 대한 이에 대한 지속적인 공정중시험을 통한 관리가 필요하다.	아니오	예

7 반제품과 완제의약품의 기준 및 시험방법

반제품과 완제의약품에 대한 일정한 품질관리를 위해서 기준 및 시험방법을 설정하였으며, 각 공정단계에 따른 반제품의 시험항목에 대한 기준 및 시험방법 및 완제의약품의 기준 및 시험방법을 아래 표에 나타내었다

7.1 반제품의 기준 및 시험방법

표 7-1: 반제품 기준 및 시험방법

구분	시험항목	기준	시험방법
제립물	입도분포	d90: 1000-2000 μm	검체를 약 3-6g 정도 취하여 입도분석기에 투입하고, 레이저 회절방식을 이용하여 입도분포를 3회 측정한 후, 평균치를 산출한다.
	흐름성	1.25-1.45	겉보기밀도와 탭밀도를 측정한 값을 바탕으로 다음의 수식에 따라 하우스너 비율를 구하여 평가한다. $\text{하우스너 비율} = \frac{\text{탭밀도}}{\text{겉보기밀도}}$
	겉보기밀도	0.55-0.70 g/ml	1.0 mm 체를 통과시킨 혼합물 100 g을 정밀히 달아 250 ml 메스실린더에 성기게 넣고 눈금을 읽은 후 다음의 계산식에 따라 계산한다. $\text{겉보기밀도} = \frac{\text{혼합물의 질량(g)}}{\text{혼합물의 부피(ml)}}$
건조물	건조감량	2.0% 이하	검체 10g을 자동 건조감량측정기에 넣고 일정시간 동안 승온하여 (105°C, 30분) 측정 전 및 측정 후 질량비교를 통하여 과립의 건조감량을 측정한다.
정립물	흐름성	하우스너 비율: 1.25-1.45	겉보기밀도와 탭밀도를 측정한 값을 바탕으로 다음의 수식에 따라 하우스너 비율를 구하여 평가한다. $\text{하우스너 비율} = \frac{\text{탭밀도}}{\text{겉보기밀도}}$
	겉보기밀도	0.55-0.70 g/ml	정립물 30 g을 정밀히 달아 100 ml 메스실린더에 성기게 넣고 눈금을 읽은 후 다음의 계산식에 따라 계산한다. $\text{겉보기밀도} = \frac{\text{정립물의 질량(g)}}{\text{정립물의 부피(ml)}}$
	탭밀도	0.75-0.90 g/ml	미국약전의 Tapped density Method I에 따라 최종 정립물을 1250회 탭핑 후 다음의 계산식에 따라 계산한다. $\text{탭밀도} = \frac{\text{정립물의 질량(g)}}{\text{정립물의 부피(ml)}}$
	입도 분포	d90: 500-800 μm	검체를 약 3-6g 정도 취하여 입도분석기에 투입하고, 레이저 회절방식을 이용하여 입도분포를 3회 측정한 후, 평균치를 산출한다.
최종	함량	95.0~105.0%	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.

구분	시험항목	기준	시험방법
혼합물	함량균일성	함량균일성 상대표준편차 5% 이하	최종 혼합물 중 각기 다른 지점(상-5지점, 중-3지점, 하-2지점)에서 검체를 취한 후 완제의약품의 함량시험법과 동일하게 시험하여 상대표준편차를 산출한다.
	흐름성	하우스너 비율: 1.25-1.45	겉보기밀도와 탭밀도를 측정한 값을 바탕으로 다음의 수식에 따라 하우스너 비율를 구하여 평가한다. $\text{하우스너 비율} = \frac{\text{탭밀도}}{\text{겉보기밀도}}$
	겉보기밀도	0.55-0.70 g/ml	정립물 30 g을 정밀히 달아 100 ml 메스실린더에 성기게 넣고 눈금을 읽은 후 다음의 계산식에 따라 계산한다. $\text{겉보기밀도} = \frac{\text{정립물의 질량(g)}}{\text{정립물의 부피(ml)}}$
	탭밀도	0.75-0.90 g/ml	미국약전의 Tapped density Method I에 따라 최종 정립물을 1250회 탭핑 후 다음의 계산식에 따라 계산한다. $\text{탭밀도} = \frac{\text{정립물의 질량(g)}}{\text{정립물의 부피(ml)}}$
나정	함량	95.0-105.0%	완제의약품의 함량시험법과 동일하다.
	함량균일성	판정치 15% 이하	완제의약품의 제제균일성 시험법과 동일하다.
	질량편차	2% 이하	대한약전 일반시험법 중 제제균일성 시험의 '의약품 등의 질량편차 기준 및 시험방법'에 준하여 실시한다.
	붕해	30분 이하	붕해 시험기의 시험액 온도가 38℃에 도달하면 정제 6정을 붕해시험기의 6개 유리관에 각각 1정씩 넣고 정제가 완전히 붕해될 때까지의 시간을 측정한다. 검체의 잔류물이 유리관에 없거나 있더라도 분명하게 원형을 나타내지 않는 연질의 물질일 때, 검체는 붕해된 것으로 판단한다.
	경도	3.0-15.0 kp	정제 10정을 취하여 자동공정검사기로 측정한다.
	두께	2.9-3.1 mm	정제 10정을 취하여 자동공정검사기로 측정한다.
	마손도	0.5% 이하	6.5 g에 해당하는 정제를 취하여 마손도 시험기에 넣고 20rpm으로 100회전 시킨 후, 질량손실률을 계산하여 산출한다.
	성상	흰색의 타원형 정제	검체 100정을 취하여 외관을 육안으로 시험한다.
	용출	20분에 80(Q)% 이상	완제의약품의 용출시험법과 동일하다.
	유연물질	완제의약품 유연물질 시험기준과 동일	완제의약품의 유연물질 시험법과 동일하다.

구분	시험항목	기준	시험방법
코팅정	성상	흰색의 타원형 필름코팅 정제	검체 100정을 취하여 외관을 육안으로 시험한다.
	코팅증량	4~6mg 증량 (2.6~3.9%)	코팅 전, 코팅 중 1시간 간격, 코팅 종료 시에 10정씩 10회 측정하여 평균값을 산출한다.
	붕해	30분 이하	붕해 시험기의 시험액 온도가 38°C에 도달하면 정제 6정을 붕해시험기의 6개 유리관에 각각 1정씩 넣고 정제가 완전히 붕해될 때까지의 시간을 측정한다. 검체의 잔류물이 유리관에 없거나 있더라도 분명하게 원형을 나타내지 않는 연질의 물질일 때, 검체는 붕해된 것으로 판단한다.
	용출	20분에 80(Q)% 이상	완제의약품의 용출시험법과 동일하다.

7.2 완제의약품의 기준 및 시험방법

완제의약품의 기준 및 시험방법을 정리한 결과는 아래 표와 같다.

표 7-2: 완제의약품의 기준 및 시험방법

시험항목	기준	시험방법
성상	흰색의 타원형 필름코팅 정제	육안으로 확인한다.
확인	액체크로마토그래프법 : 표준액과 같은 유지시간에 주피크를 나타낸다.	이 약을 함량시험법에 따라 시험할 때, 표준액과 같은 유지시간에 주피크를 나타낸다.

함량	95.0~105.0%	**완충액 조제** 무수구연산 9.62 g을 정밀히 칭량하여 정제수 950 ml를 가하여 녹인 다음 수산화암모늄으로 pH4.0가 되도록 조정한 후 1000 ml까지 정제수로 표선한다. **이동상 조제** 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란과 완충액을 27:20:53의 비율로 혼합한다. **용액 A 조제** 무수구연산 9.62 g을 정밀히 칭량하여 정제수 900 ml를 가하여 녹인 다음 수산화암모늄으로 pH7.4가 되도록 조정한 후 1000 ml까지 정제수로 표선한다. **희석액 조제** 아세토니트릴과 용액 A를 1:1의 비율로 혼합한다. **시스템 적합성 용액 조제** 희석액에 DS-TS2 표준품(0.1 mg/ml)과 유연물질 H 표준품 (0.01 mg/ml)을 각각 괄호 안의 비율로 투입하여 조제한다. **표준액 조제** DS-TS2 표준품에 희석액을 가하여 0.1 mg/ml 농도로 조제한다. **Sample stock solution 조제:** 10정 이상의 정제를 용량 플라스크에 넣어 희석액으로 플라스크의 반을 채우고, 녹인 다음 나머지를 희석액으로 표선한다. 원심분리 또는 0.45 ㎛ pore size로 적절히 여과한다. **검액 조제:** Sample stock solution에 희석액을 가하여 DS-TS2 0.1 mg/ml 농도로 조제한다. **LC 분석 조건:** • 검출기: UV 244 nm • 컬럼: 4.6 mm x 25 cm; 5 ㎛ • 칼럼온도: 30℃ • 유량: 1.5 ml/분 • 주입량: 20 μL **시스템 적합성 평가:** • 분리도: DS-TS2와 유연물질 H 간의 분리도 5.0 이상 • 대칭계수: 1.5 이하 • RSD: 1.0 % 이하
제제균일성	판정치(%) 15% 이하	대한민국약전 제제균일성시험법(함량균일 시험법)

용출	20분에 80%(Q) 이상	**용출액 조제** 인산칼륨 6.8 g과 수산화나트륨 0.9 g을 정제수 1 L에 녹인 다음 수산화나트륨 또는 인산으로 pH 6.8이 되도록 조정한다; 900 ml 회전속도: 75 rpm 시간: 20 분 **완충액 조제** 10.5 g의 구연산에 1000 ml의 물을 가하여 녹인 다음 수산화암모늄으로 pH 4.0이 되도록 조정한다. **희석액 조제** 아세토니트릴과 정제수를 50:50의 비율로 혼합한다. Standard stock solution 조제 DS-TS2 표준품에 희석액을 가하여 0.925 mg/ml 농도가 되도록 녹인다. **표준액 조제** (L/900) mg/ml 농도로 희석액에 용출액을 가한다(이때, L은 정제 1개의 표기용량 값이다). 0.45 ㎛ pore size 필터로 여과한다. **LC 분석 조건:** • 검출기: UV 244 nm • 컬럼: 4.6 mm x 25 cm; 5 ㎛ • 칼럼 온도: 30℃ • Autosampler 온도: 10℃ • 유량: 1.5 ml/분 • 주입량: 50 μL • 분석 시간: DS-TS2 피크유지시간의 2배 이하 **시스템 적합성 평가:** • 대칭계수: 2.0 이하 • RSD: 2.0 % 이하
유연물질	유연물질 D: 0.5% 이하, 유연물질 H: 1.0% 이하, Epoxy THF analog: 1.0% 이하, 기타 개개 유연물질: 0.2% 이하 총 유연물질: 1.0% 이하	함량시험법과 동일

8 제조소 이전을 위한 기술이전전략 수립

실생산 규모의 제조공정에서 확립된 제제 조성 및 제조 공정 연구 결과를 바탕으로 신규 제조소를 제품을 이전하여 K 정제를 제조하고자 하였으며, 이를 위해 기존 제품개발 및 생산 과정에서 확보한 자료를 바탕으로 기술이전을 위한 체크리스트를 작성하여 진행하였다. 이때 원료의약품 및 첨가제는 기존 실생산 규모의 제조소와 동일한 종류 및 등급을 사용하고자 하였으며, 효율적인 생산을 위해 기존 제조소의 실생산 규모와 유사한 원리의 제조장비를 사용하여 신규 제조소의 제조공정을 설계하고 제조공정도를 작성하였다. 최종적으로 제조소 이전을 위한 기술이전전략의 수립은 기술이전 과정에서 존재하는 위험성을 체계적으로 파악하고 이를 저감하는 방향으로 수립하고자 하였다.

표 8-1: 기술이전에 따른 체크리스트

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

8.1 제조공정도 및 제조장비 비교

제조소의 이전에 따라 기존 제조소(제조소 A)와 신규 제조소(제조소 B)의 제조공정 및 제조장비에 대한 비교가 필요하다. 이를 위해 신규 제조소의 설비는 기존 제조소에서 사용한 설비와 최대한 유사한 기하학적 크기와 운전방식을 가지는 설비를 적용하고자 하였으나 설비 규모 및 세부 설비 간 차이에 따른 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성이 존재한다. K 정제의 제조소 이전에 따른 제조장비 비교 결과, 습식과립화 공정은 제조원리와 작동원리가 같은 동일 제조사의 장비를 적용하였으므로 제조소 이전에 따른 제조공정 변경의 위험성은 낮으나 생산규모와 설비 세부 디자인 차이에 따른 격차분석이 필요한 것으로 파악되었다. 또한 혼합, 타정 및 코팅 공정의 경우, 동일 제조사 장비는 아니지만 동일한 작동원리를 가지는 설비로 변경되었으므로 제조소 이전에 따른 위험성이 낮은 것으로 파악되나 세부 설비 차이에 따른 격차분석이 필요할 것으로 판단되었다. 따라서 기존 제조소의 연구 결과를 바탕으로 도출된 주요 제조공정과 물질특성 및 공정변수들에 대해 장비의 차이에 따른 격차분석과 위험성 평가를 통해 제조소 이전 과정에서 발생가능한 위험성을 확인하고 이를 저감하는 기술이전을 실시하고자 하였다.

표 8-2: 생산 규모의 확대에 따른 제조장비 비교

<table>
<tr><th colspan="3" rowspan="2">단위공정</th><th colspan="2">제조장비</th><th rowspan="2">작동 원리</th><th rowspan="2">장비 제조사</th><th rowspan="2">품질에 미치는 영향분석 등 고찰</th></tr>
<tr><th>제조소 A</th><th>제조소 B</th></tr>
<tr><td rowspan="4">1</td><td rowspan="4">습식 과립화</td><td>혼합 및 연합</td><td>고전단 과립기 (650L)</td><td>고전단 과립기 (800L)</td><td>동일</td><td>동일</td><td rowspan="4">각 제조소 간 동일한 제조 원리와 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으며, 동일 제조사의 장비를 바탕으로 설비 규모만 변화하였으므로 제조소 이전에 따른 위험이 낮으나, 생산 규모와 설비 차이에 따른 격차분석(Gap Analysis)이 필요하다.</td></tr>
<tr><td>제립</td><td>제립기</td><td>제립기</td><td>동일</td><td>동일</td></tr>
<tr><td>건조</td><td>유동층 건조기 (670L)</td><td>유동층 건조기 (1350L)</td><td>동일</td><td>동일</td></tr>
<tr><td>정립</td><td>정립기</td><td>정립기</td><td>동일</td><td>동일</td></tr>
<tr><td>2</td><td colspan="2">혼합</td><td>빈블렌더 (원형, 1200L)</td><td>빈블렌더 (사각, 1200L)</td><td>동일</td><td>상이</td><td rowspan="2">각 제조소 간 동일한 제조 원리와 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으므로 제조소 이전에 따른 위험이 낮으나, 생산 규모와 설비 디자인 차이에 따른 격차분석(Gap Analysis)이 필요하다.</td></tr>
<tr><td>3</td><td colspan="2">타정</td><td>로터리 타정기 (77본)</td><td>로터리 타정기 (73본)</td><td>동일</td><td>상이</td></tr>
</table>

4	코팅	정제코팅기 (950L)	정제코팅기 (950L)	동일	동일	각 제조소 간 동일한 제조 원리와 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으며, 동일 제조사의 장비를 바탕으로 설비 규모만 변화하였으므로 제조소 이전에 따른 위험이 낮으나, 생산 규모와 설비 차이에 따른 격차분석(Gap Analysis)이 필요하다.

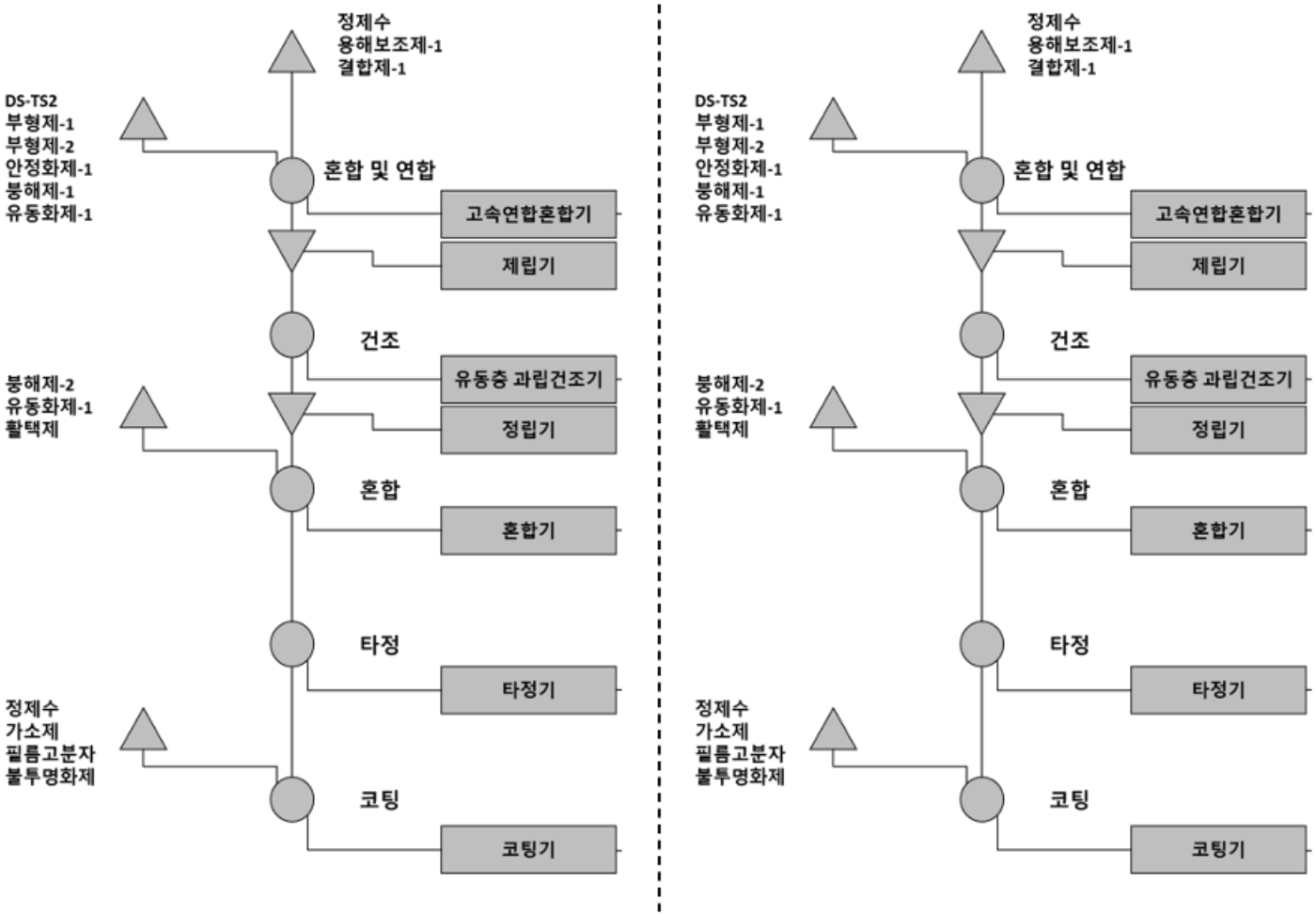


그림 8-1: K 정제의 기존 제조소와 신규 제조소의 제조공정 및 제조설비 비교 (왼쪽: 기존, 오른쪽: 신규 제조소)

8.2 제조소 이전에 따른 위험성 평가

8.2.1 제조소 이전에 따른 완제의약품 핵심품질특성에 대한 초기 위험성 평가

기존 제조소의 연구 자료를 바탕으로 제조소 이전에 따른 제조장비 및 시험장비에 대해 비교하였으며, 제조소 차이에 따른 위험성을 평가하여 아래 표와 같이 확인하였다.

표 8-3: 제조소 이전에 따른 제조공정 및 제조장비 변경에 대한 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	제제 조성	단위공정			
		습식과립화	혼합	타정	코팅
성상	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
확인	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
제제균일성	낮음	중간	중간	중간	낮음
용출	낮음	중간	낮음	중간	낮음
유연물질	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

표 8-4: 제조소 이전에 따른 제조공정 및 제조장비 변경에 대한 위험성 평가의 타당성 설정근거

제제 조성 및 단위공정	위험요소	반제품의 핵심 품질특성	완제의약품의 품질특성
제제 조성	실험실 규모의 제제 조성 연구를 통해 최적화된 조성물을 확보하였으며, 실생산 규모의 상업생산을 통해 제제 조성에 의한 위험성이 낮음이 확인 및 검증되었으므로 동일한 제조 조성을 적용하여 실생산 규모의 제조소 이전을 실시하고자 한다.	-	-
습식과립화 공정	제조소 간 동일한 제조원리 및 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으나 설비크기가 변동됨에 따라 핵심공정변수의 설비 차이에 따른 조건 설정이 필요하다. 혼합 및 연합 공정에서 impeller 및 chopper 속도는 설비 간에 이론적, 경험적 환산식을 사용한 변환이 가능하다. 하지만 연합 시간의 경우에는 제조소 이전에 따른 설비 간 차이로 인해 조건 설정의 불확실성이 존재하며, 이는 과립물의 균일성과 물성 및 입자도에 영향을 미칠 수 있으며 완제의약품의 제제균일성과 용출에도 위험성을 가진다.	과립물의 입자도, 밀도, 흐름성	제제균일성, 용출

제제 조성 및 단위공정	위험요소	반제품의 핵심 품질특성	완제의약품의 품질특성
	유동층건조 공정의 설비 크기의 변동에 따른 건조 조건의 변경은 과립물의 물성 변동을 야기할 수 있으며 이로 인해 야기될 수 있는 최종 정립물의 입자도 및 흐름성의 변화는 완제의약품의 제제균일성과 용출에 영향을 미칠 수 있다.	과립물의 입자도, 밀도, 흐름성, 건조감량	제제균일성, 용출
혼합 공정	제조소 간에 동일한 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으나, 혼합을 위해 사용하는 용기(bin)의 형상과 크기가 변화하였다. 따라서 혼합기의 기하학적 형상의 차이로 인해 혼합균일성이 영향을 받을 수 있다.	혼합물의 혼합균일성	제제균일성
타정 공정	제조소 간에 동일한 작동원리와 제조원리를 가지는 설비를 적용하였으나 설비 간 차이와 타정속도의 변동으로 인하여 발생할 수 있는 질량편차의 확인이 필요하다. 또한 타정 과정 중, 펀치(punch)에 의해 압력을 받는 dwell time과 타정압 등의 변동이 발생할 경우, 이는 난용성인 약물의 용출에도 위험성을 가질 수 있다. 따라서 제조소 이전에 따른 적절한 제조조건의 설정과 이를 통한 핵심품질특성의 위험성 확인이 필요하다.	나정의 질량편차, 경도, 마손도	제제균일성, 용출
코팅 공정	제조소 간에 동일한 작동원리와 제조원리를 가지는 설비를 적용하였으며, 코팅 공정의 제조 조건이 완제의약품의 핵심품질특성에 큰 영향을 미치지 않음이 실생산 규모의 생산 경험을 통해 확인되었으므로 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성이 낮다. 하지만 제조소 이전에 따라 설비가 변화하였으므로 신규 설비에서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치지 않는 범위에서의 제조 조건 설정이 필요하다.	코팅증감량	-

8.2.2 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 핵심인자의 도출 및 위험성 평가

K 정제의 최적화된 제제 처방조성과 제조공정을 기반으로 신규 제조소로의 제조공정 이전에 따른 초기 위험성평가 결과를 바탕으로 각 단위 공정에서 생성되는 반제품의 품질특성들과 공정변수들에 대한 고찰을 수행하고 위험성평가를 통해 해당 변수에 대한 핵심공정변수 여부를 도출하고자 하였다.

8.2.2.1 프로세스 맵(Process map) 설정

기존 제조소에서 수행한 최적화 연구를 바탕으로 신규 제조소로 이전할 공정에 대한 프로세스 맵을 다음의 표와 같이 도출하였다.

표 8-5: 신규 제조소에서의 프로세스 맵

투입물질		공정의 하부 단계 및 잠재적 핵심 공정변수		생성물 및 달성하고자 하는 품질
습식과립화 공정				
물질 DS-TS2 유당수화물 미결정셀룰로오스 붕해제 A 안정화제 유동화제 용해보조제 결합제	장비 고전단과립기 제립기 유동층건조기 정립기	혼합	공정변수 Impeller 속도 Chopper 속도 혼합시간 장입률	과립물의 함량, 함량균일성, 겉보기밀도, 흐름성, 입도분포, 건조감량
		연합	공정변수 Impeller 속도 Chopper 속도 결합액 투입속도 연합시간 장입률	
		제립	공정변수 제립속도 제립 체의 크기	
		건조	공정변수 급기유량 급기온도 배기온도	
		정립	공정변수 정립속도 정립 체의 크기	

최종혼합 공정				
물질 과립물 붕해제 B 스테아르산마그네슘	장비 혼합기	최종혼합	공정변수 혼합속도 혼합시간 장입률	혼합물의 함량, 함량균일성, 겉보기밀도, 흐름성, 입도분포
타정 공정				
물질 혼합물	장비 로터리타정기	타정	공정변수 타정속도 타정본압 타정예압 Feeder 속도	나정의 함량, 함량균일성, 용출, 경도, 마손도, 붕해, 질량편차
코팅 공정				
물질 나정 코팅기제	장비 정제코팅기	필름코팅	공정변수 코팅팬속도 배기온도 급기온도 코팅액 투입속도 분사압력 패턴압력	코팅정의 성상, 함량, 제제균일성, 용출, 유연물질

8.3 제조소 이전에 따른 기술이전 및 위험성 저감 전략 수립

K 정제의 제조 공정은 일반적인 습식과립 제조 공정인 습식과립화, 최종혼합, 타정 및 코팅 공정으로 설계되었다. 기존 제조소에서 신규 제조소로 제조 공정이 이전됨에 따라 각 단위 공정 별로 제조소 및 설비 차이에 대한 격차분석을 실시하였으며, 이를 통해 신규 제조소에서 적용할 설비들의 초기 설정값을 도출하고자 하였다. 또한 이 과정에서 신규 제조소에서 적용할 제조장비들과 제조 공정들의 핵심품질특성에 대한 위험성을 파악하였으며, 파악된 위험성을 저감하기 위한 방향으로 기술이전 전략을 수립하여 제조소 이전을 실행하고자 하였다.

신규 제조소에서의 각 단위 공정 별 공정변수들에 대한 초기 설정값은 생산규모에 독립적인 변수와 의존적인 변수들로 나누어 제조장비의 운전가능 범위, 사전 지식, 유사한 제품에 대한 과거 경험들을 토대로 설정하였으며, 이후 제조소 이전에 따른 최적화 연구를 통해 핵심품질특성들에 대한 영향을 평가하고 검증하고자 하였다.

8.3.1 습식과립화 공정의 제조소 이전에 따른 기술이전 및 위험성 저감 전략

기존 제조소에서는 고전단 과립기에 원료를 투입하여 전혼합과 연합을 실시하고 이후 제립한 연합물을 유동층 건조기에서 건조감량이 기준을 만족할 때까지 건조하여 정립하는 순서로 습식과립화 공정을 설계하였다. 신규 제조소에서는 제조공정을 이전하기 위해 기존 제조소의 습식과립화 설비와 제조 원리 및 작동 원리가 동일하며 같은 제조사에서 제작한 설비를 적용하였다. 따라서 기존 제조소와 신규 제조소의 설비 간에 기하학적, 동역학적 유사성이 존재하였으므로 고전단 과립기의 경우에는 수학적 규칙과 경험식에 근거하여 이론적으로 공정변수를 환산하고 이를 기반으로 신규 제조소의 혼합 및 연합 조건을 설정하는 것이 가능하다. 하지만 유동층 건조기의 경우에는 동일한 제조사의 기하학적 유사성이 존재하는 설비를 신규 제조소에 적용하였으나, 설비 규모와 제조단위의 차이로 인하여 설비 내 장입률의 차이가 발생하였으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 특히 장입률의 차이로 인하여 유동층 설비 내에서 과립물이 과다하게 유동하거나 건조되면 과립물의 입도분포와 밀도, 흐름성 등의 물성이 변화할 수 있으므로 이를 고려하여 건조 조건의 실험적인 확인과 평가가 진행되어야 한다. 따라서 습식과립화 공정의 제조소 이전에 따른 격차 분석을 수행하여 신규 제조소에서 사용하는 장비들에 대한 공정변수들의 범위를 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-6: 습식과립화(혼합/연합/제립) 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

고전단 혼합/연합/제립						
고전단 과립기/제립기 (제조소 A)			고전단 과립기/제립기 (제조소 B)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
부피	650 L		부피	800 L	아니오	제조소가 이전되는 과정에서 제조원리와 작동원리가 동일한 고전단 과립기와 제립기를 이용하여 실생산 규모의 제립물을 제조하고자 한다. 이때 장비 제조사가 동일하고 설비 간 기하학적 유사성이 존재하는 설비를 적용하여 제조소를 이전하고자 하였으므로 impeller 속도는 Froude 수를 이용하여 환산이 가능하다. 연합시간의 경우, 기존 제조소와 동일한 조건을 적용할 수 있으나 설비와 제조규모가 변화하였으므로 이에 대한 불확실성이 존재하고, 또한 제조공정 개발단계에서 연합시간에 대한 영향이 확인되지 않았으므로 제조소 이전 과정에서 이에 대한 영향을 추가로 확인하고자 한다. 이에 더하여 제조소 이전 과정에서 유동층 과립공정의 장입률이 낮아졌으므로 과다한 유동에 따른 미분의 발생과 이로 인한 함량/제제균일성의 위험성 확인이 필요하여 제립 체 크기에 따른 반제품 및 완제의약품의 품질특성에 대한 영향을 추가로 확인하고자 한다.
장입율	55 %		장입율	55 %	예	
Impeller 속도	90 rpm		Impeller 속도	80 rpm	아니오	
Chopper 속도	1,800 rpm	→	Chopper 속도	1,800 rpm	예	
혼합시간	3분		혼합시간	3분	-	
연합시간	2분		연합시간	1~3분	-	
결합액 투입속도	한번에 투입		결합액 투입속도	한번에 투입	예	
제립체의 크기	5 mm		제립체의 크기	4~6 mm	예	
제립속도	400 rpm		제립속도	400 rpm	예	

표 8-7: 습식과립화(건조/정립) 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

유동층 과립/정립						
유동층 건조기/정립기 (제조소 A)			유동층 건조기/정립기 (제조소 B)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
부피	670 L		부피	1350 L	아니오	제조소가 이전되는 과정에서 제조원리와 작동원리가 동일한 유동층 건조기와 정립기를 이용하여 실생산 규모의 과립물을 제조하고자 한다. 이때 장비 제조사가 동일하고 설비 간 기하학적 유사성이 존재하는 설비를 적용하여 제조소를 이전하고자 하였으나 설비의 규모와 이에 따른 장입률의 차이가 존재하였다. 따라서 유동층 설비 내에서의 건조 과정에서 과다한 유동에 따른 과립물의 입자도 차이가 발생할 수 있으므로 이에 대한 영향의 확인이 필요하다. 또한 정립체의 크기에 따른 영향을 추가로 확인하여 과립물의 입자분포도에 대한 위험성을 파악하고 과립화 공정의 조건을 최적화하고자 한다.
장입율	65 %		장입율	35 %	예	
배기온도	40~45 ℃	→	배기온도	40~45 ℃	예	
급기온도	50~80 ℃		급기온도	50~80 ℃	예	
급기유량	1,000~2,000 m^3/hr		급기유량	2,000~4,000 m^3/hr	아니오	
정립속도	600 rpm		정립속도	600 rpm	예	
정립체의 크기	1.2 mm		정립체의 크기	0.8~1.2 mm	예	

표 8-8: 습식과립화 공정의 생산 규모의 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
제조소 이전에 따른 공정변수 설정이 필요하다.	동일한 작동원리와 제조원리를 가지고 있으며, 장비 간 기하학적 유사성을 가지는 설비를 적용하여 제조소를 이전하고자 하였으므로 설비 간 이전에 따른 위험성이 낮은 고전단 혼합 및 연합 공정변수들에 대해서는 이론적 환산식을 적용한다. 하지만 환산식 적용이 불가능한 공정변수들에 대해서는 제조소 이전과 설비 및 제조규모 차이에 따른 핵심품질변수들에 대한 영향을 추가로 확인한다.
제조소 이전 과정에서 유동층 건조설비의 규모와 장입률 차이에 따라 건조 과정에서 과다한 과립물의 유동에 따른 미분 발생 가능성이 존재한다.	제조소 이전에 따른 장입률 차이로 유동층 설비 내에서의 과립물의 거동과 이에 따른 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향을 확인할 수 있는 추가적인 연구를 진행하여 제조소 이전에 따른 위험성을 저감한다. 이를 위해 과립물의 입자분포도에 영향을 줄 수 있는 제립체 및 정립체 크기에 의한 영향을 실험을 통해 확인하고 공정조건을 확립한다.

	공정분석기술(PAT)을 적용하여 실시간으로 과립물의 건조감량을 확인하고 이를 통해 건조종말점을 관리함으로써 과다한 과립물 유동에 따른 미분 발생을 방지하고 반제품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 저감하고자 한다.

8.3.2 최종혼합 공정의 제조소 이전에 따른 기술이전 및 위험성 저감 전략

최종혼합 공정의 제조소 이전에 따른 격차 분석을 수행하기 위해서 기존 제조소 및 신규 제조소에서 사용하는 장비들에 대한 공정변수들을 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-9: 최종혼합 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

최종혼합 공정						
빈블렌더 (제조소 A)			빈블렌더 (제조소 B)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
부피	1,200 L (원형)	→	부피	1,200 L (사각)	아니오	제조소가 이전되는 과정에서 제조원리와 작동원리가 동일한 혼합기를 이용하여 실생산 규모의 혼합물을 제조하고자 한다. 이때 제조소 이전에 따라 혼합용기가 원형에서 사각용기로 변경되어 기하학적 유사성이 만족되지 못하였으므로 혼합 과정에서 혼합 균일성을 만족하기 위한 혼합속도 및 시간의 변경이 필요할 수 있다. 혼합속도의 경우, 혼합용기의 형상과 용기 내에서의 혼합물 거동 및 설비의 가동범위를 고려하여 적절한 조건으로 설정하였으며 혼합시간은 유사한 회전수(revolution)를 가질 수 있는 범위로 설정하였다. 따라서 제조소 이전 과정에서 설비 변동에 따른 영향 확인과 핵심품질특성의 위험성 관리가 필요하다.
장입율	40 %		장입율	40 %	예	
혼합속도	6 rpm		혼합속도	9 rpm	아니오	
후혼합 시간	20분		후혼합 시간	15분	아니오	
활택시간	5분		활택시간	3~5분	아니오	

표 8-10: 최종혼합 공정의 생산 규모의 확대에 따른 위험요소 및 저감 전략

위험요소	저감 전략
제조소 이전에 따른 공정변수 설정이 필요하다.	동일한 작동원리와 제조원리를 가지고 있으나, 장비 간 기하학적 유사성이 존재하지 않는 설비를 적용하여 제조소 이전을 실시하였다. 기존 제조공정 개발단계 및 실생산 규모의 제조공정에서 혼합속도 및 혼합시간에 따른 혼합균일성의 위험성은 낮은 것으로 확인되었으므로 설비 사양과 혼합용기 형상 등을 고려하여 제조소 이전에 따른 혼합속도와 혼합시간을 설정하였으나, 이에 대한 실험을 통한 영향 확인과 검증이 필요하다.
제조소 이전 과정에서 혼합기의 형상이 원형에서 사각형으로 변화되었고, 이로 인해 혼합속도 및 혼합시간이 변경되었으므로 혼합균일성이 영향을 받을 수 있다.	공정분석기술(PAT)을 혼합 공정에 적용하여 실시간으로 혼합물의 혼합균일성을 모니터링하고 확인함으로써 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 관리하고 저감하고자 한다.

8.3.3 타정 공정의 제조소 이전에 따른 기술이전 및 위험성 저감 전략

타정 공정의 제조소 이전에 따른 격차 분석을 수행하기 위해서 기존 제조소 및 신규 제조소에서 사용하는 장비들에 대한 공정변수들을 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-11: 타정 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

타정 공정						
로터리 타정기 (제조소 A)			로터리 타정기 (제조소 B)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
펀치	77 stations, Eu-D	→	펀치	73 stations, Eu-D	아니오	제조소가 이전되는 과정에서 제조원리와 작동원리가 동일한 혼합기를 이용하여 실생산 규모의 나정을 제조하고자 한다. 제조공정 개발단계와 실생산 규모의 제조를 통해 타정 공정의 공정변수들이 완제품의 핵심품질특성에 큰 영향을 미치지 않음이 확인되었고, 타정공정의 특성 상 제조소 이전에 따른 설비의 변동이 품질에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 하지만 설비의 변동에 따른 dwell time의 변동이 타정압과 d 이에 따른 나정의 경도 및 용출에 영향을 줄 수 있으며, 제조생산성을 고려하여 타정속도를 보다 높이고자 할 경우 제제균일성
타정속도	65 rpm		타정속도	65 ~ 90 rpm	-	
Feeder 속도	50 rpm		Feeder 속도	40 rpm	-	
충전깊이	4.5~5.0 mm (시험타정으로 조정)		충전깊이	4.5~5.0 mm (시험타정으로 조정)	-	
예압	2-3 mm		예압	2-3 mm	예	
본압 (타정압)	1-2 mm		본압 (타정압)	1-2 mm	예	
			실링간격	11-25 mm	예	

					에 대한 위험성 관리가 필요하다. 또한 설비가 변경되면서 실링간격의 추가 조정이 가능하므로 이에 따른 핵심품질특성에 대한 영향을 추가로 확인하고자 한다.

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

위험요소	저감 전략
제조소 이전에 따른 공정변수 설정이 필요하다.	타정 공정의 제조소 이전을 위해 적용한 설비 간에 작동원리와 제조원리가 동일하므로 타정압을 기존 제조소의 설정 값으로 적용하고자 하였다. 하지만 설비 간 차이에 의해 타정 과정 중에 dwell time이 변화할 수 있으므로 이에 따른 추가 확인이 필요하다..
제조소 이전에 따른 설비 변경으로 실링간격의 설정이 필요하며 나정의 질량편차 및 제제균일성이 영향을 받을 수 있다.	설비의 가동운전범위 내에서 적절한 실링간격을 설정하기 위한 추가적인 실험을 통해 제조소 이전에 따른 신규 설비에서의 타정 조건을 확립한다.
설비의 가동범위 및 제조효율성을 고려하여 타정 속도를 높이고자 하며, 이에 따른 제제균일성의 위험성 파악 및 관리가 필요하다.	나정의 함량 및 함량균일성을 관리하기 위한 방안으로 타정공정에 공정분석기술(PAT)을 적용하여 타정 공정의 위험성을 저감하고자 한다.

8.3.4 코팅 공정의 제조소 이전에 따른 기술이전 및 위험성 저감 전략

코팅 공정의 제조소 이전에 따른 격차 분석을 수행하기 위해서 기존 제조소 및 신규 제조소에서 사용하는 장비들에 대한 공정변수들을 도출하였으며, 이에 따른 위험요소를 파악하고 위험수준을 저감하기 위한 전략을 다음의 표에 제시하였다.

표 8-13: 코팅 공정에서 생산 규모의 확대에 따른 격차분석

코팅 공정						
코팅기 (제조소 1)			코팅기 (제조소 2)			설정근거 또는 품질에 미치는 영향분석 등 고찰
변수	설정값 및 운전범위		변수	초기 설정값 및 운전가능범위	생산규모에 독립적?	
코팅팬 크기	950 L	→	코팅팬 크기	950 L	아니오	제조소가 이전되는 과정에서 제조원리와 작동원리가 동일한 혼합기를 이용하여 실생산 규모의 코팅정을 제조하고자 한다. 추가로 확인하고자 한다. 제조소 이전을 위한 신규 설비를 기존 설비와 동일한 제조원과 사양으로 적용하고자 하였으므로 설비 이전에 따른 핵심품질특성의 위험성
장입률	45%		장입률	55%	-	
코팅팬 속도	0.5~5.0 rpm		코팅팬 속도	0.5~5.0 rpm	아니오	
배기온도	40~50 ℃		배기온도	40~50 ℃	예	

급기온도	45~65 ℃
코팅액 투입속도	500~1500 g/min
분사압력	2.0~3.0 bar
패턴압력	2.0 bar

급기온도	45~70 ℃	예	이 낮다. 따라서 코팅 공정의 운전변수를 기존과 동일하게 적용하고자 한다.
코팅액 투입속도	500~1500 g/min	아니오	
분사압력	2.0~3.0 bar	예	
패턴압력	2.0 bar	예	

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

위험요소	저감 전략
나정의 중량이 150 mg 내외로 설계되었으므로 이에 비례하여 코팅피막의 양 또한 작다. 코팅 공정의 효율성을 고려하여 코팅 시간을 단축하고자 하였으므로 적절한 코팅종말점의 관리가 필요하며 이때 코팅피막이 과다하게 제조될 경우, 완제의약품의 핵심품질특성인 용출에도 영향을 줄 수 있다.	코팅 공정의 생산속도를 높이고 시간을 단축하기 위해 공정분석기술(PAT)을 적용하여 코팅증감량을 실시간으로 모니터링함으로써 코팅종말점을 관리하고자 한다.

9 제조소 이전에 따른 제조공정 최적화 연구

K 정제의 제조소가 이전됨에 따라 기존 제조소에서 확보한 자료를 바탕으로 신규 제조소에 대한 제조공정 최적화 연구를 진행하였다. 이때 기존 제조소와 신규 제조소의 제조단위(Batch)의 크기는 각각 아래와 같았다.

- 기존 제조소(실생산 규모): 2,500,000정
- 신규 제조소(실생산 규모): 3,000,000정

또한 신규 제조소에서 K 정제의 제조를 위해 각 공정에서 사용한 장비를 아래 표에 나타내었다.

표 9-1: 신규 제조소에 적용할 K 정제의 실생산 규모 제조설비

세부 단위공정	제조설비	설비사양
혼합, 연합 및 제립		- 제조원: - 처리용량: 800 L - 교반속도: 80 rpm - 제립속도: ~ 1000 rpm - impeller 속도: ~ 200 rpm - chopper 속도: ~ 2500 rpm
건조 및 정립		- 제조원: - 처리용량: 1350 L - 급기온도: ~80°C - 풍속: ~10.0 m/초 - 포털이 시간/간격: 1초~
최종혼합		- 제조원: - 처리용량: 1200 L - 혼합속도: 15 rpm - 혼합시간: 0~분
타정		- 제조원: - 타정속도: 200,000-450,000 정/h - feeder 속도: 10-100 rpm - 예압: 0.5-7.0 mm - 본압: 0.5-7.0 mm - 충전깊이: 0.5-15.0 mm - 타정압: 2.0-20.0 kN

코팅		- 제조원: - 처리용량: 950 L - 코팅팬속도:1-5 rpm - 코팅액분사량: 500-1500 g/min - 급기온도: ~80℃ - 풍량: ~ 5500 m^3/h

9.1 신규 제조소에서의 사전 예비실험

신규 제조소에서의 제조공정에 대한 최적화 연구를 수행하기 이전에 제조소 및 설비가 이전됨에 따라 제조장비에 대한 격차분석을 통해 설정한 신규 제조소에서의 공정변수들의 초기 설정값을 확인하고 핵심품질특성들에 대한 영향을 미리 파악하고자 사전 연구를 수행하였다. 사전 연구에서는 기존 제조소에서 수행했던 연구결과와 각 단위공정에 대한 제조소 이전에 따른 격차분석 결과 및 신규 제조소 장비의 사전 경험과 지식, 유사제품 적용사례를 참고하여 범위를 설정하였으며 이를 다음의 표에 나타내었다.

표 9-2: 사전 예비실험을 위해 설정한 제조공정 조건

공정변수		기존 제조소	신규 제조소
혼합	Impeller 속도	90 rpm	80 rpm
	Chopper 속도	1800 rpm	1800 rpm
	혼합시간	3분	3분
연합	Impeller 속도	90 rpm	80 rpm
	Chopper 속도	1800 rpm	1800 rpm
	연합시간	2분	2분
제립	제립 체의 크기	5 mm	5 mm
	제립속도	400 rpm	400 rpm
건조	급기유량	1000-2000 m^3/hr	3000 m^3/hr
	급기온도	50-80 ℃	50-80 ℃
	배기온도	40-45 ℃	40-45 ℃
정립	정립속도	600 rpm	600 rpm
	정립 체의 크기	1.2 mm	1.2 mm
최종혼합	혼합속도	6 rpm	9 rpm
	혼합시간(후혼합/활택)	20/5분	15/5분
타정	타정속도	65 rpm	90 rpm
	타정압	1-2 mm	1-2 mm
	Feeder 속도	50 rpm	40 rpm
코팅	코팅팬 속도	5 rpm	5 rpm
	코팅액 투입량	500-1500 g/min	500-1500 g/min
	급기유량	1000 m^3/hr	1000 m^3/hr
	배기온도	40-50 ℃	40-50 ℃

사전 예비실험을 수행하기 위해서 설정된 공정조건에서 K 정제를 제조하였으며, 이때 완제의약품의 핵심품질특성들과 연관성을 가진다고 판단되는 반제품의 일부 품질특성들을 평가하여 각 단위공정에서 생성되는 반제품의 품질특성이 제조소 이전 과정에서 제조장비 및 설비의 차이에 의해 어떠한 영향을 받는지를 비교분석하고자 하였다. 실험결과, 신규 제조소에서 제조한 반제품의 품질특성들은 모두 미리 설정한 기준을 만족함을 확인하였으며, 기존 제조소에서 제조한 배치들과 비교하였을 때 반제품의 품질특성들에서 큰 차이를 보이지 않음을 확인할 수 있었다. 따라서 제조소 간 격차분석을 통해 도출한 신규 제조소의 공정변수들의 초기 설정값은 적절한 범위인 것으로 판단되며 이후 각 공정변수들의 위험성 저감전략을 바탕으로 신규 제조소에서의 제조공정 최적화 연구를 진행함으로써 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 확인하고 실생산 규모의 제조공정 조건을 확립하고자 하였다.

표 9-3: 사전 예비실험을 통한 반제품 품질특성 평가 및 기존 제조소와의 비교

반제품 품질특성		기존 제조소	신규 제조소	기준
습식 과립화	(제립)입도분포	d10: 41.5 μm d50: 259 μm d90: 1420 μm	d10: 49.6 μm d50: 374 μm d90: 1310 μm	d90: 1000-2000 μm
	(정립)입도분포	d10: 41.5 μm d50: 259 μm d90: 1420 μm	d10: 41.5 μm d50: 259 μm d90: 1420 μm	d90: 500-800 μm
	겉보기밀도	0.60 g/ml	0.63 g/ml	0.55-0.70 g/ml
	흐름성	1.35	1.33	1.25-1.45
최종 혼합	함량	99.32 %	98.78 %	95.0-105.0 %
	혼합균일성	상대표준편차 0.28 %	상대표준편차 0.57 %	상대표준편차 5 % 이하
타정	질량편차	상대표준편차 0.86 %	상대표준편차 0.79 %	상대표준편차 3% 이내
	경도	6.5 kp	6.3 kp	3-15 kp
	붕해	3분	4분	30분 이내
코팅	코팅증량	3.51 %	3.26 %	2.6~3.9% (목표 3.2 %)

9.2 신규 제조소에서의 핵심인자 도출을 위한 위험성 평가

기존 제조소에서의 연구결과와 신규 제조소에서의 사전 예비실험 결과를 바탕으로 신규 제조소의 제조공정에서 제조소 이전에 따라 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 핵심인자들을 도출하고자 고장모드 및 영향분석을 실시하였다. 이를 통해 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 핵심품질특성과 제조공정의 핵심공정변수들 간의 상관성 및 인과관계를 계층적으로 파악하고자 하였다. 또한 이 과정에서 고장모드 및 영향분석을 통해 위험수준이 높다고 판단되는 영향인자들에 대해서는 이후 신규 제조소의 실생산 규모에서의 추가적인 실험을 통해 이들의 영향과 핵심품질특성에 대한 위험수준을 확인하고 저감함으로써 실생산 규모의 제조공정을 최적화하고자 하였다.

신규 제조소의 실생산 규모에서 완제의약품의 핵심품질특성들에 대해 고장모드 및 영향분석을 실시하여 각 핵심품질특성들에 영향을 미칠 수 있는 반제품의 핵심품질특성 및 이들과 연관성을 가지는 핵심공정변수들을 정리한 결과는 아래와 같으며, 이를 요약하여 어골도(fishbone diagram)의 형태로 제시하였다. 이때 위험성 평가의 심각도, 발생도, 검출도의 점수부여 기준은 표 4-15, 4-16, 4-17을 참고한다.

표 9-4: 제조소 이전에 따른 신규 제조소의 공정변수에 대한 위험성평가

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
성상	나정의 성상	타정속도	3	1	3	9	낮음	타정속도가 적절하지 않아 타정장애가 발생하면 정제외관 불량이 발생하여 성상에도 문제를 야기할 수 있으나, 기존 제조소의 연구결과와 실생산 규모 제조를 통해 이에 대한 위험성이 낮음이 확인되었다.
		Feeder 속도	3	1	3	9	낮음	Feeder 속도가 과다하게 높게 설정되어 타정기 feeder 내에서 과활택이 일어나면 타정장애가 발생할 수 있다. 하지만 제제조성 및 제조공정 연구를 통해 적절한 분량의 활택제의 양과 제조공정 조건이 확립되어 실생산 규모에서는 이에 대한 위험성이 낮다.
		타정압	3	1	3	9	낮음	타정압에 따라 타정불량 혹은 모서리 깨짐과 같은 나정 성상의 문제가 발생할 수 있으나 이에 대한 위험성이 낮음이 이미 기존 제조소의 연구결과와 실생산 규모의 제조를 통해 확인되었다.
		실링간격	2	1	3	6	낮음	신규 제조소에서 실링 간격에 대한 영향의 확인이 필요하나 실링 간격과 나정 또는 완제의약품의 성상과

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								는 연관성이 낮다.
	코팅정의 성상	코팅팬속도	3	2	3	18	낮음	코팅팬 속도가 너무 과다하면 경도가 낮은 정제는 코팅 과정에서 마손되어 성상의 문제가 발생할 수 있다. 하지만 기존 제조소에서 코팅 공정의 성상에 대한 위험성이 낮음이 확인되었고, 신규 제조소에서도 동일 사양의 코팅기를 적용하고자 하였으므로 위험성이 낮다.
		코팅액 분사속도	3	2	3	18	낮음	코팅액 분사량이 너무 적거나 많으면 코팅액의 분사액적 크기와 건조 정도에 영향을 미치므로 코팅정 외관에 문제가 발생할 수 있다. 하지만 기존 제조소에서 코팅 조건이 최적화되었고 신규 제조소에서 동일 사양의 코팅기를 적용하고자 하였으므로 위험성이 낮다.
		급기 및 배기온도	3	2	3	18	낮음	급기 및 배기 온도에 따라 코팅 불량이 발생하여 성상에도 영향을 미칠 수 있으나 기존 제조소에서 코팅 조건이 최적화되었고 신규 제조소에서 동일 사양의 코팅기를 적용하고자 하였으므로 위험성이 낮다.
		분사압력	3	2	3	18	낮음	분사압력에 따라 코팅액의 분사액적 크기가 달라지므로 코팅표면의 성상에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 기존 제조소에서 코팅 조건이 최적화되었고 신규 제조소에서 동일 사양의 코팅기를 적용하고자 하였으므로 위험성이 낮다.
		패턴압력	3	1	3	9	낮음	패턴압력이 적절하지 않을 경우 코팅액의 분사되는 범위가 변화할 수 있으나 성상에 미치는 영향은 제한적이다.
확인	-	칭량	4	1	4	16	낮음	칭량 시 잘못된 원료를 칭량하면 목표로 하는 의약품의 유효성을 달성할 수 없으나, 실생산 규모의 GMP 제조과정에서는 이중점검이 이루어지므로 이러한 문제가 발생할 확률은 낮다.
함량	과립물의 함량	혼합 및 연합 시간	3	1	3	9	낮음	혼합 및 연합시간이 변화하면 혼합물의 균일성과 과립물의 물성이 영향을 받을 수 있으나 함량이 변화할 가능성은 낮으며, 기존 제조소에서 이에 대한 위험성이 낮음이 확인되었다.
		Impeller	4	1	3	12	낮음	Impeller 속도는 연합과정에서 혼합

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
		속도						물에 가해지는 전단력(shear force)과 연관이 있으며, 이에 따라 과립물의 강도, 입도분포, 밀도, 흐름성 등이 영향을 받으므로 반제품의 함량과 함량균일성에도 영향을 미칠 수 있으나, 기존 제조소에서 과립공정 조건이 최적화되었고 신규 제조소에서 기존과 동일한 제조원 장비를 사용하여 impeller 속도의 범위를 이론적을 환산하고자 하였으므로 불확실성이 낮다.
		Chopper 속도	3	1	3	9	낮음	Chopper 속도에 따라 과립물의 물성이 변화할 수 있으나, 기존 제조소의 개발과정에서 그 영향이 제한적이며 위험성이 낮음이 확인되었다.
		제립 체의 크기	3	3	3	27	중간	제립 체의 크기는 과립물의 강도, 입도분포와 흐름성 등에 영향을 미칠 수 있으며, 이에 따라 과립 공정 및 후속 공정에서 제조되는 반제품의 함량과 함량균일성에도 변동을 야기할 수 있다. 하지만 기존 제조소에서 제립 체의 크기에 따른 핵심품질특성의 위험성이 확인되지 않았으므로, 신규 제조소로 이전하는 과정에서 설비의 변동을 고려하여 이를 실험적으로 확인할 필요가 있다.
		제립 속도	3	1	3	9	낮음	제립 속도가 변화하면 과립물의 물성에도 변동을 야기할 가능성은 있으나, 일반적인 운전범위 내에서 그 정도가 제립 체의 크기에 따른 영향보다 낮으며, 기존 제조소에서의 제조이력 및 유사 제품의 적용 사례를 바탕으로 판단할 때 그 영향이 제한적이다.
		건조급기 유량	3	2	3	18	낮음	해당 DS-TS2 약물은 미분으로 존재하므로 건조급기 유량이 너무 높으면 백필터(bag filter)를 통한 함량의 손실이 발생할 수 있으나 기존 제조소에서 건조공정의 조건이 최적화되었다. 기존 제조소와 동일한 제조원의 장비를 사용하여 제조소를 이전하고자 하였으므로 그 위험성이 낮다.
		건조급기 온도	3	1	3	9	낮음	약물이 고온에 매우 불안정하면 건조과정에서 약물이 분해되어 함량이 저하될 수 있으나 기존 제조소의 개발 및 제조과정에서 그 위험성이 낮

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								음이 확인되었으므로 제조소 이전 과정에서 문제가 발생할 확률이 낮다.
		정립 체의 크기	3	1	3	9	낮음	정립 체의 크기는 최종 과립물의 입도분포와 흐름성에 영향을 미치므로 혼합과 타정 공정에서 제조한 반제품의 함량균일성에 영향을 미칠 수 있으나 함량과는 직접적인 연관성은 낮다.
		정립속도	3	1	3	9	낮음	정립속도는 최종 과립물의 입도분포와 흐름성에 영향을 미치므로 혼합과 타정 공정에서 제조한 반제품의 함량균일성에 영향을 미칠 수 있으나 함량과는 직접적인 연관성은 낮다.
	혼합물의 함량	혼합속도	3	1	3	9	낮음	혼합속도와 혼합시간은 혼합물의 함량균일성에 중요하게 영향을 미치는 공정인자이나, 함량의 변동가능성은 낮다.
		혼합시간	3	1	3	9	낮음	
	나정의 함량 및 평균질량	타정속도	4	1	3	12	낮음	타정속도가 너무 빠를 경우, 나정의 질량편차가 크게 발생하거나 목표중량을 맞추기 힘들어 함량에 문제가 발생할 수 있으나 기존 제조소에서 이에 대한 위험성이 저감되었으며 제조과정에서 공정중검사(IPC)를 통해 관리가 가능하므로 관련 위험성은 낮다.
		Feeder 속도	4	1	3	12	낮음	Feeder 속도는 타정 공정에서 다이(die) 내로 혼합물이 충진되는 과정에서의 균일성에 영향을 미치므로 함량과도 간접적인 연관성을 가지나 기존 제조소에서 타정공정이 최적화되었으므로 제조소 이전에 따른 위험성이 낮다.
		타정압	3	1	3	9	낮음	타정압은 함량과 직접적인 연관성이 낮으므로 제조소 이전과정에서 위험성이 낮다.
		실링간격	3	2	3	18	낮음	Feeder와 다이(die) 면 사이의 실링간격에 따라 과립물의 다이(die)로의 공급량이 변동을 받을 수 있으며 이는 제제균일성에 영향을 미칠 수 있으나 함량과는 직접적인 연관성이 낮다.
제제균일성	제립물의 입도분포	연합시간	3	2	4	24	중간	습식과립화 공정에서 연합시간이 변화하면 과립물의 강도와 밀도 등이 영향을 받을 수 있으며 최종 과립물의 입도분포와 흐름성이 변동하면

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								타정 단계에서 다이(die) 내로 균일한 충진이 이루어지지 않아 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 비록 기존 제조소에서 연합시간에 따른 영향이 확인되고 연합시간 관리를 통해 핵심품질특성의 위험성이 저감되었으나, 제조소가 이전되는 과정에서 장비 및 설비가 변경됨에 따라 이론적 환산이 어려운 연합시간에 대한 불확실성이 존재하여 실험을 통한 적절한 연합시간의 설정과 확인이 필요하다.
		Impeller 속도	3	1	4	12	낮음	연합 공정의 impeller 속도와 chopper 속도는 연합 과정에서 과립물이 받는 전단력의 변화를 야기하여 과립물의 강도와 입도분포, 흐름성 등의 물성에 영향을 미치며, 이는 제제균일성에도 영향을 준다. 하지만 기존 제조소에서 impeller 속도와 chopper 속도가 최적화되었고 동일한 제조사의 장비를 적용하여 신규 제조소에서 과립물을 제조하고자 하였으므로 공정변수의 설정에 따른 불확실성과 위험성이 낮다.
		Chopper 속도	3	1	4	12	낮음	
		제립체 크기	4	2	4	32	중간	제립 체의 크기에 따라 제립물의 입자크기가 변화하므로 이후 건조 및 정립 단계를 거친 최종 과립물의 입도분포와 흐름성 등에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 제제균일성에도 변동을 야기할 수 있다. 기존 제조소에서 위험성평가를 통해 제립 체의 크기에 따른 위험성이 낮음이 확인되었으나 고정된 제립 체의 크기를 적용하였으므로 이에 따른 영향이 실험적으로 확인되지 않았다. 제조소 이전 과정에서 제조 설비의 차이에 따라 과립물의 물성이 영향을 받을 수 있으므로 제립 체의 크기에 따른 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 추가적으로 확인하여 제조소 이전에 따른 핵심품질특성의 완건성을 확보하고자 한다.
		제립속도	3	2	3	18	낮음	제립속도의 변화에 따라 제립물의 입도분포가 영향을 받을 수 있으나 그 영향의 정도가 제립체의 크기에 비해 상대적으로 제한적이며, 경험적으로 제립속도는 고정된 값을 적용한다. 따라서 제립속도에 따른 위험

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								성은 낮다.
	정립물의 입도분포, 겉보기밀도 및 흐름성	연합시간	3	3	3	27	중간	과립 공정의 연합시간에 따라 제조된 과립물의 강도와 입도분포 및 밀도 등의 물성이 변화하므로 혼합균일성 및 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 비록 기존 제조소에서 연합시간이 최적화되었으나, 제조소를 이전하는 과정에서 신규 설비에 적용하고자 하는 연합시간의 이론적 환산이 불가능하여 이에 대한 실험적인 확인이 필요하다.
		Impeller 속도	3	1	4	12	낮음	연합 공정의 impeller 속도와 chopper 속도는 연합 과정에서 과립물이 받는 전단력의 변화를 야기하여 과립물의 강도와 입도분포, 흐름성 등의 물성에 영향을 미치며, 이는 제제균일성에도 영향을 준다. 하지만 기존 제조소에서 impeller 속도와 chopper 속도가 최적화되었고 동일한 제조사의 장비를 적용하여 신규 제조소에서 과립물을 제조하고자 하였으므로 공정변수의 설정에 따른 불확실성과 위험성이 낮다.
		Chopper 속도	3	1	4	12	낮음	
		건조 급기유량	4	1	3	12	낮음	급기유량은 유동층 설비 내에서 과립물의 유동과 관련이 있으며 과립물의 강도가 약하면 과다한 유동에 의한 미분의 발생으로 밀도와 흐름성이 영향을 받을 수 있다. 하지만 기존 제조소에서 이에 대한 영향이 확인되었고, 설비에 대한 격차분석을 바탕으로 신규 제조소 설비의 급기유량을 설정하고자 하였으므로 위험성이 낮다.
		건조온도	3	1	3	9	낮음	건조온도가 너무 낮거나 높으면 건조과정에서 생성되는 과립물의 물성에도 영향을 미칠 수 있으나, 일반적인 건조온도 범위 내에서 그 가능성이 낮으며 기존 제조소에서 실험을 통해 이에 대한 위험성이 확인되었으므로 제조소 이전에 따른 제제균일성의 위험성 또한 낮다.
		정립 체의 크기	4	3	3	36	중간	정립 체의 크기는 정립물의 입자분포에 직접적으로 영향을 줄 수 있으며 이는 과립물의 흐름성과 밀도에도 변동을 야기하므로 제제균일성에도 위험성을 가진다. 비록 기존 제조소에서 정립 체의 크기에 따른 위험

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								성이 관리되었으나, 신규 제조소로 이전하는 과정에서 과립물의 입도분포에 영향을 주는 정립 체의 크기에 대한 고려와 이에 따른 핵심품질특성의 영향 확인이 필요하다.
		정립속도	3	2	3	18	낮음	정립속도가 너무 빠르거나 느리면 최종 분쇄된 과립물의 입도분포가 영향을 받아 변동할 수 있다. 하지만 기존 제조소에서 정립속도의 위험성이 낮음이 확인되었고 이를 바탕으로 신규 제조소에서는 정립속도를 기존 제조소와 동일하게 적용하고자 하였으므로 그 영향이 제한적이다.
	최종혼합물의 혼합균일성	혼합속도	3	1	4	12	낮음	혼합속도는 균일한 혼합을 위해 적절한 범위 내로 최적화되어야 하나, 설비의 특성을 고려한 격차분석과 이론적 환산을 통해 신규 제조소의 혼합속도 조건이 설정되었고 또한 제조소 이전 과정에서 공정분석기술을 적용하여 실시간을 혼합도를 모니터링하고자 하였으므로 위험성이 낮다.
		혼합시간	3	2	4	24	중간	균일한 혼합물을 제조하기 위해서는 적절한 혼합시간의 설정이 필요하다. 기존 제조소와는 달리 신규 제조소에서는 혼합용기의 형상이 변화하였으며 공정분석기술을 활용하여 실시간으로 혼합도를 모니터링함으로써 혼합시간을 관리하고자 하였으므로 이를 실험적으로 확인하고 검증할 필요가 있다.
	나정의 질량편차	타정속도	4	1	3	12	낮음	타정속도가 너무 빠를 경우, 충진량이 균일하지 못하여 나정의 질량편차가 크게 발생할 수 있으나, 기존 제조소에서 이에 대한 영향이 확인되었고 제조과정에서 질량편차의 공정중검사(IPC)를 통해 타정속도의 관리가 쉽게 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.
		Feeder 속도	4	1	3	12	낮음	Feeder 속도가 타정속도에 비례하여 충분히 확보되지 못할 경우 나정의 질량편차가 크게 발생할 수 있으나 공정중검사(IPC)를 통해 쉽게 확인이 가능하다.
		타정압	3	1	3	9	낮음	타정압은 나정의 질량편차 및 제제 균일성과는 직접적인 연관성이 떨어지므로 이에 대한 위험성은 낮다.

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
		실링간격	4	2	3	24	중간	신규 제조소의 설비는 Feeder 와 다이(die) 사이의 간격에 따라 혼합물의 다이로의 공급속도가 영향을 받아 질량편차가 크게 발생하거나 제제균일성이 떨어질 가능성이 있다. 기존 제조소에서는 이에 대한 영향이 확인되지 못하였으므로 제조소를 이전하는 과정에서 실링간격에 대한 핵심품질특성의 영향 확인이 필요하다.
용출	제립물의 입도분포	연합시간	3	2	4	24	중간	과립 공정의 연합시간에 따라 제조된 과립물의 강도와 입도분포 및 밀도 등의 물성이 변화하며, 이는 용출에도 영향을 미칠 수 있다. 비록 기존 제조소에서 연합시간이 최적화되었으나, 제조소를 이전하는 과정에서 신규 설비에 적용하고자 하는 연합시간의 이론적 환산이 불가능하므로 이에 대한 실험적인 확인이 필요하다.
		Impeller 속도	3	1	4	12	낮음	연합 공정의 impeller 속도와 chopper 속도는 연합 과정에서 과립물이 받는 전단력의 변화를 야기하여 과립물의 강도와 입도분포, 흐름성 등의 물성에 영향을 미치며, 이는 용출에도 영향을 준다. 하지만 기존 제조소에서 impeller 속도와 chopper 속도가 최적화되었고 동일한 제조사의 장비를 적용하여 신규 제조소에서 과립물을 제조하고자 하였으므로 공정변수의 설정에 따른 불확실성과 위험성이 낮다.
		Chopper 속도	3	1	4	12	낮음	
		제립체 크기	3	2	4	24	중간	제립 체의 크기가 변화하면 제립물의 입자크기가 달라지므로 이후 공정을 통해 제조되는 과립물의 입도분포에 변화를 야기할 수 있다. 해당 약물은 물에 대한 용해도가 좋지 않으므로 과립물의 입도변화는 용출의 변동을 일으킬 수 있으며, 따라서 이에 대한 영향을 확인할 필요가 있다. 하지만 기존 제조소에서는 고정된 제립 체의 크기를 적용하였으므로 제립 체의 크기에 따른 용출의 영향이 확인되지 않았으며 제조소 이전에 따라 설비가 변경되어 과립물의 물성이 변화할 가능성이 존재하므로 신규 제조소에서 이를 추가적으로 확인하고자 한다.

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
		제립속도	3	1	4	12	낮음	제립속도의 변화에 따라 제립물의 입도분포가 영향을 받을 수 있으나 그 영향의 정도가 제립체의 크기에 비해 상대적으로 제한적이며, 경험적으로 제립속도는 고정된 값을 적용한다. 따라서 제립속도에 따른 위험성은 낮다.
	정립물의 입도분포	연합시간	3	2	4	24	중간	과립 공정의 연합시간에 따라 제조된 과립물의 강도와 입도분포 및 밀도 등의 물성이 변화하며, 이는 용출에도 영향을 미칠 수 있다. 비록 기존 제조소에서 연합시간이 최적화되었으나, 제조소를 이전하는 과정에서 신규 설비에 적용하고자 하는 연합시간의 이론적 환산이 불가능하므로 이에 대한 실험적인 확인이 필요하다.
		Impeller 속도	3	1	4	12	낮음	연합 공정의 impeller 속도와 chopper 속도는 연합 과정에서 과립물이 받는 전단력의 변화를 야기하여 과립물의 강도와 입도분포, 흐름성 등의 물성에 영향을 미치며, 이는 용출에도 영향을 준다. 하지만 기존 제조소에서 impeller 속도와 chopper 속도가 최적화되었고 동일한 제조사의 장비를 적용하여 신규 제조소에서 과립물을 제조하고자 하였으므로 공정변수의 설정에 따른 불확실성과 위험성이 낮다.
		Chopper 속도	3	1	4	12	낮음	
		제립체 크기	3	2	4	24	중간	제립 체의 크기가 변화하면 제립물의 입자크기가 달라지므로 이후 공정을 통해 제조되는 과립물의 입도분포에 변화를 야기할 수 있다. 해당 약물은 물에 대한 용해도가 좋지 않으므로 과립물의 입도변화는 용출의 변동을 일으킬 수 있으며, 따라서 이에 대한 영향을 확인할 필요가 있다. 하지만 기존 제조소에서는 고정된 제립 체의 크기를 적용하였으므로 제립 체의 크기에 따른 용출의 영향이 확인되지 않았으며 제조소 이전에 따라 설비가 변경되어 과립물의 물성이 변화할 가능성이 존재하므로 신규 제조소에서 이를 추가적으로 확인하고자 한다.
		제립속도	3	1	4	12	낮음	제립속도의 변화에 따라 과립물의 입도분포가 영향을 받을 수 있으나 그 영향의 정도가 제립체의 크기에

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								비해 상대적으로 제한적이며, 경험적으로 제립속도는 고정된 값을 적용한다. 따라서 제립속도에 따른 위험성은 낮다.
		건조급기 유량	3	1	4	12	낮음	건조급기 유량이 너무 높으면 유동층 설비 내에서 과다한 유동에 의해 과립물이 깨져 미분이 발생할 수 있으나 기존 제조소에서 건조급기 유량이 최적화되었다. 신규 제조소에서는 동일 제조원의 유사 설비를 사용하여 건조공정을 진행하고자 하며 급기유량에 대한 이론적 환산이 가능하여 이를 적용하고자 한다.
		건조급기 온도	3	1	4	12	낮음	건조급기 온도는 과립물의 입도와는 직접적인 연관성이 낮으므로 정립물의 입도분포에 대한 위험성은 낮다.
		정립 체의 크기	4	2	4	32	중간	정립 체의 크기에 따라 과립물의 입도분포가 변화하며, 입자크기의 변화는 용출의 변동을 야기할 수 있다. 기존 제조소에서는 고정된 정립 체의 크기를 적용하여 제조공정을 최적화하였으나 신규 제조소에서는 설비 변경에 따른 불확실성을 고려하여 이에 대한 영향을 추가적으로 확인하고자 한다.
		정립속도	3	1	4	12	낮음	정립속도는 과립물의 입도분포에 영향을 미칠 수 있는 인자이나 설비 사양 상 정립속도의 변동이 제한적이며 가동범위 내에서 정립물의 입도에 미치는 영향 또한 작다. 따라서 정립속도에 따른 위험성은 낮다.
	나정의 경도 및 붕해	타정속도	3	1	4	12	낮음	타정속도에 따라 충분한 dwell time이 확보되지 못하거나 나정이 목표중량에 미달되면 용출에도 간접적인 영향을 미칠 수 있으나 해당 위험성의 발생가능성이 낮음이 기존 제조소에서 이미 확인되었다. 따라서 타정속도에 따른 위험성은 낮다.
		Feeder 속도	3	1	3	9	낮음	Feeder 속도에 따라 질량편차가 발생하면 용출에도 간접적인 영향을 미칠 수 있으나 그 발생가능성이 낮다. 따라서 제조소 이전에 따라 feeder 속도가 용출에 미치는 위험성은 낮다.
		타정압	4	2	4	32	중간	타정압은 나정의 경도와 붕해 및 용출에 직접적인 영향을 미칠 수 있으며, 제조소 이전에 따라 타정설비가

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								변경되었으므로 이에 대한 실험적인 확인과 검증이 필요하다.
		실링간격	3	1	4	12	낮음	실링간격은 나정의 경도 및 붕해와 완제의약품의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 실링간격에 따른 위험성은 낮다.
	코팅정의 붕해	코팅팬속도	3	1	4	12	낮음	코팅팬 속도는 코팅의 균일성에 영향을 미치나 붕해 및 완제의약품의 용출과는 직접적인 관련성이 낮다. 따라서 코팅팬 속도에 따른 위험성은 낮다.
		코팅액 분사속도	3	1	4	12	낮음	코팅액 분사속도는 코팅 피막의 물성에 영향을 미칠 수 있으나 일반적인 범위에서 코팅정의 붕해와 용출에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 기존 제조소와 동일한 설비를 사용하여 코팅공정을 진행하고자 하였으므로 코팅액 분사속도에 따른 위험성은 낮다.
		급기 및 배기온도	3	1	4	12	낮음	급기 및 배기온도는 코팅액의 건조에 영향을 미치며 피막의 강도와 물성에 간적접인 변화를 일으킬 수 있으나 그 영향이 매우 제한적이다. 따라서 제조소 이전에 따른 급기/배기온도의 위험성은 낮다.
		분사압력	3	1	4	12	낮음	코팅액의 분사압력은 코팅액 액적의 크기와도 관련이 있으므로 피막 표면의 물성에 간접적인 변화를 야기할 수 있으나 용출에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 제조소 이전에 따른 분사압력의 위험성은 낮다.
		패턴압력	3	1	4	12	낮음	패턴압력은 코팅정의 붕해 및 용출과는 직접적인 관련성이 없으므로 그 위험성이 낮다.
		코팅종말점	3	2	4	24	중간	코팅종말시점의 관리가 적절하지 않을 경우, 과다한 코팅에 의해 코팅정의 붕해와 용출이 영향을 받을 수 있으므로 관리가 필요하다. 따라서 코팅종말점은 제조소 이전과 관계없이 관리되어야 하며 신규 제조소에서도 지속적인 확인이 필요하다.
유연물질	과립물의 유연물질	제립속도	3	1	4	12	낮음	제립속도가 너무 높으면 제립 마찰에 의해 열이 발생하여 열안정성이 낮은 약물의 유연물질이 증가할 수 있으나, 기존 제조소에서 이에 대한 위험성은 낮음이 확인되었다.

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
		건조급기 온도	4	1	4	16	낮음	건조급기 온도가 너무 높을 경우, 약물이 고온에 지속적으로 노출되어 열안정성이 낮은 약물이 분해되어 유연물질이 증가할 수 있다. 하지만 해당 약물은 기존 제조소에서의 건조공정 최적화를 통해 해당 건조온도의 범위에서 유연물질이 관리가 가능함이 확인되었으므로 신규 제조소 이전에 따른 위험성은 낮다.
		정립속도	3	1	4	12	낮음	정립속도가 너무 높으면 마찰에 의해 열이 발생하여 열안정성이 낮은 약물의 유연물질이 증가할 수 있으나, 기존 제조소에서 이에 대한 위험성은 낮음이 확인되었다.
	코팅정의 유연물질	코팅팬속도	3	1	4	12	낮음	코팅팬 속도와 유연물질과는 직접적인 관련성이 낮으므로 이에 대한 위험성 또한 낮다.
		코팅액 분사속도	3	1	4	12	낮음	코팅액 분사속도와 유연물질과는 직접적인 관련성이 낮으므로 이에 대한 위험성 또한 낮다.
		급기 및 배기온도	4	1	4	16	낮음	코팅 공정 중 급기/배기 온도가 너무 높을 경우 코팅정이 열에 장시간 노출되어 유연물질이 발생할 수 있으나 기존 제조소의 해당 급기/배기 온도에서 유연물질이 관리가 가능함이 확인되었으므로 신규 제조소에서의 위험성 또한 낮다.
		분사압력	3	1	4	12	낮음	코팅액 분사압력과 유연물질과는 직접적인 관련성이 낮으므로 이에 대한 위험성 또한 낮다.
		패턴압력	3	1	4	12	낮음	코팅액 패턴압력과 유연물질과는 직접적인 관련성이 낮으므로 이에 대한 위험성 또한 낮다.
		코팅종말점	4	1	4	16	낮음	코팅종말점과 유연물질과는 직접적인 관련성이 낮으므로 이에 대한 위험성 도한 낮다.

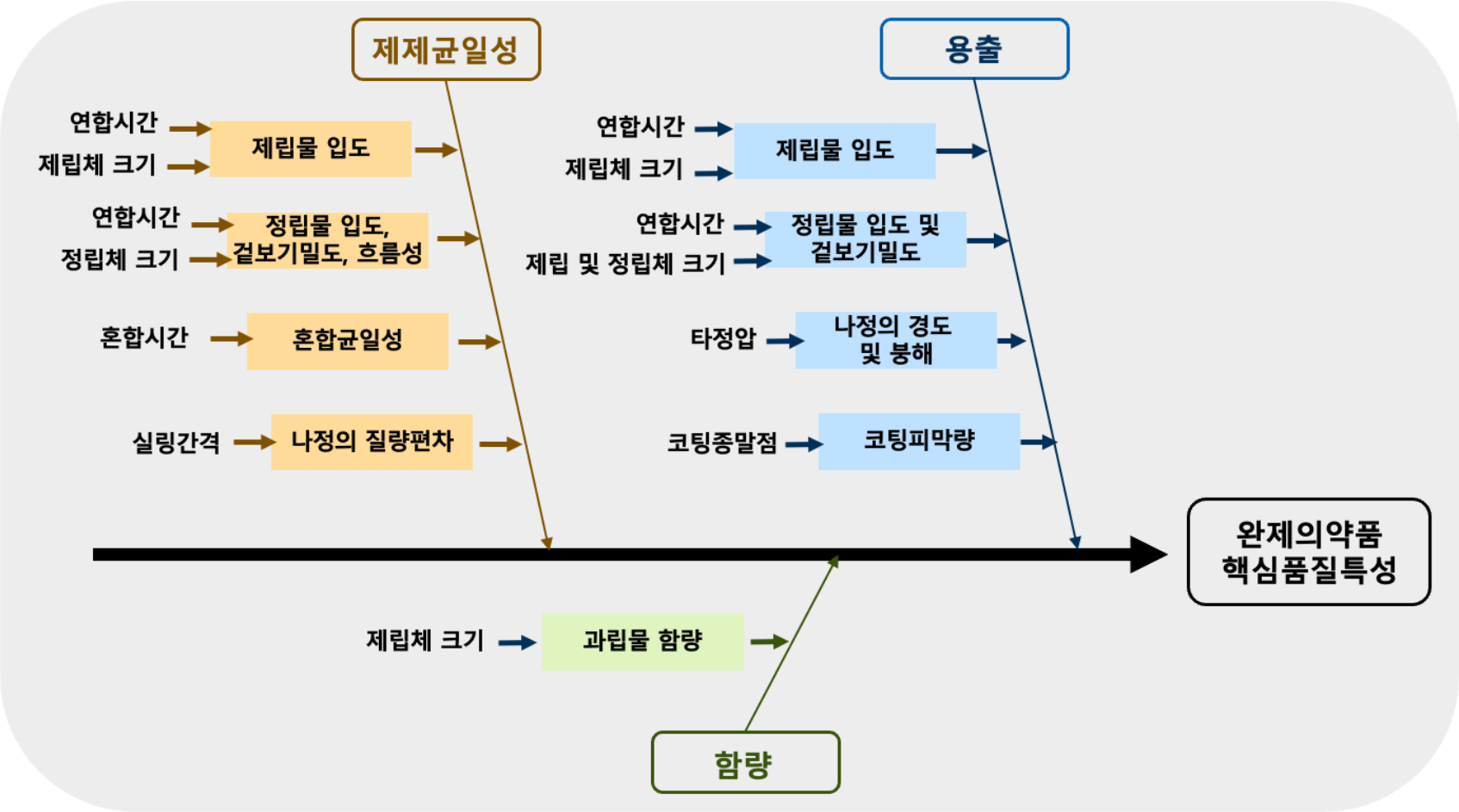


그림 9-1: 신규 제조소 이전에 따른 위험성 평가 결과와 핵심인자 도출에 따른 영향관계의 어골도

9.3 신규 제조소에서의 실생산 규모의 습식과립화 공정 최적화 연구

K 정제의 신규 제조소의 실생산 규모 습식과립화 공정은 혼합, 연합, 제립, 건조 및 정립 공정으로 이루어져 있다. 1차적으로 주성분과 첨가제를 고전단 과립기에 투입하여 전혼합을 실시한 이후, 결합액을 투입하여 연합을 통해 제조한 과립물은 제립기를 통과하여 유동층 설비에서 건조되며, 최종적으로 정립을 통해 과립물 반제품을 제조한다. 각각의 세부 단위공정들에 대한 운전조건은 기존 제조소에서의 최적화 연구를 통해 최적화되었으며 공정밸리데이션을 실시하여 공정성능과 품질에 대한 재현성이 확인되었다.

이때 습식과립화 공정에서는 함량이 균일하고 입도분포, 밀도, 흐름성 등이 이후의 혼합, 타정 공정을 진행하는데 있어 적합한 특성을 가지며, 기준을 만족하는 용출특성을 가지는 과립물을 확보하는 것이 중요한 목표이다. 신규 제조소의 습식과립화 공정에 대한 위험성평가를 실시한 결과, 습식과립화 공정을 통해 제조한 과립물의 입도분포, 겉보기밀도 및 흐름성은 완제의약품의 제제균일성 및 용출에 영향을 줄 수 있으므로 중요하게 관리하여야 할 반제품의 핵심품질특성이며, 이는 완제의약품의 유효성 및 안전성을 확보하는데 있어 직접적인 연관성을 가진다. 따라서 신규 제조소에서의 실생산 규모 습식과립화 공정의 최적화 연구는 위험성 평가를 통해 파악된 핵심공정변수와 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성들간에 존재하는 위험성을 저감하기 위한 방향으로 실험을 설계하고 평가하여 습식과립화 공정의 운전조건을 설정하고자 하였다.

9.3.1 혼합 공정의 최적화 연구

신규 제조소의 습식과립화 공정에 대한 위험성평가를 수행한 결과를 바탕으로 혼합 공정에서의 장입률, impeller 속도, chopper 속도 및 혼합시간이 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 대해 가지는 위험성은 경미하다고 판단하였다. 따라서 신규 제조소의 혼합 공정에 적용할 운전변수의 설정값을 도출하기 위해 기존 제조소와 신규 제조소의 설비 비교를 통한 격차분석을 실시하였으며, 위험성 저감을 위한 공정변수의 설정값은 해당 설비 및 유사 제품에 대한 경험과 impeller 속도에 대한 설비크기 차이를 고려한 이론적인 환산식을 활용하여 산출하였다. 이때 장입률은 기존 및 신규 제조소에서 55%로 동일하였으며 제조소 간 설비 사이의 기하학적 유사성이 존재하였으므로 impeller 속도는 프루드수(Froude number)를 계산하여 기존 제조소의 impeller 속도로부터 신규 제조소 설비의 impeller 속도를 산출하였다. 프루드수는 회전하는 혼합용기 내의 분체가 받는 관성력과 중력의 비율을 나타내는 무차원 변수로 다음과 같이 계산한다.

$$Froude\ number = \frac{r \times RPM^2}{g}, \qquad r = \text{회전반경},\ g = \text{중력상수}$$

신규 제조소에서 impeller의 회전반경은 약 1.2배 늘어났으므로, 위 식을 이용하면 기존 제조소의 impeller 속도 90 rpm은 신규 제조소 설비에서는 약 80 rpm으로 환산된다. 또한 설비에 대한 경험을 바탕으로 chopper 속도는 1800 rpm으로 기존 제조소와 동일한 조건을 설정하였으며, 혼합시간은 impeller 속도에 큰

차이가 없음을 고려하여 기존 제조소와 동일한 조건인 3분으로 신규 제조소의 혼합공정 조건을 설정하였다. 이때 신규 제조소의 혼합 공정에서 새로이 설정한 공정변수의 확인과 검증을 위해서는 혼합 공정에서 생성되는 혼합물의 혼합균일성에 대한 확인이 필요하며, 이는 후속 공정인 연합 단계에서의 과립물에 대한 함량균일성에 대한 확인과 검증으로 대체하여 실시하였다.

표 9-5: 실생산 규모 혼합 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		기존 제조소	신규 제조소		
혼합	장입률	55%	55%	예	기존 제조소의 설정범위를 바탕으로 신규 제조소에 동일하게 설정
	Impeller 속도	90 rpm	80 rpm	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 이론적으로 환산하여 설정
	Chopper 속도	1800 rpm	1800 rpm	예	기존 제조소 설정값과 설비 경험을 바탕으로 설정
	혼합시간	3분	3분	예	기존 제조소의 설정범위를 바탕으로 신규 제조소에 동일하게 설정

9.3.2 연합 공정의 최적화 연구

연합 공정의 설비 변경을 통한 제조소 이전을 위해서는 기존 제조소의 제조 공정에 대한 연구 결과를 바탕으로 설정한 핵심공정변수의 운전범위에 대한 신규 제조소에서의 조건 설정이 필요하며, 이에 따라 발생할 수 있는 잠재적인 위험성을 파악하고 관리하여야 한다.

연합 공정에 대한 기존 제조소에서의 실험실 규모 연구 단계에서는 잠재적인 위험성을 가지는 연합 공정의 공정변수로 impeller 속도와 연합시간을 선정하고 이에 따른 위험수준을 실험을 통해 확인하여 impeller 속도와 연합시간을 각각 330~380 rpm, 2~3분으로 설정하였다. 이후 제조규모 확대에 따른 연합 공정의 최적화 연구를 통해 실생산 규모에서의 impeller 속도와 연합시간은 각각 90 rpm, 2분으로 설정하고 이를 검증하였다. 이후 해당 공정을 신규 제조소로 이전하기 위한 위험성평가를 실시한 결과, impeller 속도는 기존 제조소와 신규 제조소 설비 간의 유사성이 존재하여 이론적인 환산이 가능하나 연합시간에 대해서는 이론적인 환산이 어려우므로 이에 대한 실험적인 확인과 검증이 필요하여 중간 정도의 위험성을 가진다고 판단하였다.

따라서 이를 고려하여 신규 제조소의 연합 공정의 핵심품질특성에 대한 위험성을 확인하고 이를 통해 연합 공정의 핵심공정변수의 범위를 설정하고자 하였다. 신규 제조소의 연합 공정에 대한 위험성 평가 결과를 바탕으로 제조소 이전을 위한

영향 평가와 최적화가 필요한 연합 공정의 핵심공정변수는 연합시간임을 확인하였으며, 연합시간에 대한 최적화 연구를 수행하기 위한 탐색 범위는 기존 제조소의 연합시간 설정값을 바탕으로 1~3분으로 설정하였다. 이를 바탕으로 연합 공정을 실시하고 이후 단위공정을 진행하여 완제품을 제조하였으며, 위험성 평가 결과를 바탕으로 연합시간에 의해 영향을 받는다고 판단된 반제품의 핵심품질특성인 제립물의 입도분포, 정립물의 입도분포 및 흐름성, 겉보기밀도와 완제의약품의 제제균일성 및 용출을 평가하여 연합 공정의 위험성을 확인하고자 하였다.

표 9-6: 실생산 규모의 연합 공정에 대한 최적화 연구를 위한 인자 설계

입력변수		수준 (level)		
		-1	0	+1
1	연합 시간(분)	1	2	3

표 9-7: 실생산 규모 연합 공정 최적화 연구를 위한 제조 공정의 고정 인자

입력변수		설정값
연합	Impeller 속도	80 rpm
	Chopper 속도	1800 rpm
	결합액 투입	한번에 투입

연합 공정에 대한 최적화 연구를 위해 설계된 실험 조건에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하였으며, 핵심품질특성들에 대한 측정결과를 평가하여 이들에 대한 위험성을 평가한 결과는 아래와 같다.

1) 제립물의 핵심품질특성

실생산 규모의 연합 공정을 실시하고 반제품을 동일한 조건에서 제립하여 제조한 제립물의 입도분포는 d(10), d(50), d(90)이 각각 45.5~49.6 μm, 332~388 μm, 1300~1510 μm 였으며 d(90)은 모든 조건에서 미리 설정한 기준인 1000~2000 μm 의 기준을 만족하였다. 이때 연합시간에 따른 제립물의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05). 따라서 탐색범위인 연합시간 1~3분의 범위 내에서 제립물의 핵심품질특성에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

표 9-8: 실생산 규모 연합공정 최적화 실험의 제립물 품질특성 평가 결과

연합시간 (분)	제립물의 입도분포 (μm)		
	d(10)	d(50)	d(90)
1	49.6	374	1310
2	50.3	388	1510
3	45.5	332	1300

2) 정립물의 핵심품질특성

실생산 규모의 연합 공정을 실시하고 반제품을 동일한 조건에서 제립, 건조 및 정립하여 제조한 정립물의 입도분포는 d(10), d(50), d(90)이 각각 6.0~7.7 μm, 109~112 μm, 678~689μm 였다. 이때 연합시간에 따른 정립물의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 d(10)을 제외하고는 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05). 연합시간과 d(10)의 상관계수와 p값은 각각 −0.999, 0.022로 통계적으로 유의하였으나 정립물 입도분포의 기준인 d(90)은 모두 미리 설정한 기준인 500~800 μm 이내의 범위를 만족하였다.

또한 정립물의 흐름성과 겉보기밀도는 1.31~1.41, 0.58~0.63 g/ml이었으며 각각 미리 설정한 기준인 1.25~1.45, 0.55~0.70 g/ml을 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 연합시간에 따른 정립물의 흐름성 및 겉보기밀도에 대한 상관분석을 실시한 결과, p값은 모두 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05). 따라서 탐색범위인 연합시간 1~3분의 범위 내에서 정립물의 핵심품질특성에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

표 9-9: 실생산 규모 연합공정 최적화 실험의 정립물 품질특성 평가 결과

연합시간 (분)	제립물의 입도분포 (μm)			흐름성	겉보기밀도 (g/ml)
	d(10)	d(50)	d(90)		
1	7.7	109	678	1.33	0.63
2	6.8	112	689	1.31	0.65
3	6.0	111	689	1.41	0.58

3) 완제의약품의 핵심품질특성

실생산 규모의 연합 공정을 실시하고 이후 공정을 진행하여 완제의약품을 제조하고 함량, 제제균일성 및 용출을 평가하였다. 제조한 완제의약품의 함량, 제제균일성 및 용출은 각각 97.91~99.12%, 판정치 1.9~2.6%, 98.40~100.10%로 모든 실험점에서 미리 설정한 기준인 95.0~105.0%, 판정치 15% 이내, 80% 이상을

만족하였다. 이때 연합시간에 따른 완제의약품의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 모두 통계적으로 유의하지 않았으므로(p값>0.05) 탐색범위인 연합시간 1~3분의 범위 내에서 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

표 9-10: 실생산 규모 연합공정 최적화 실험의 완제의약품 품질특성 평가 결과

연합시간 (분)	함량 (%)	제제균일성 (판정치 %)	용출 (%)
1	97.91	2.6	98.40
2	99.12	1.9	100.10
3	98.63	2.4	98.09

따라서 제조소 이전을 위한 실생산 규모의 연합 공정 최적화 실험설계에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하고 핵심품질특성들을 평가한 결과, 연합시간의 설정된 범위 내에서 제조한 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성들은 모두 그 기준을 만족하였으며 연합시간에 따른 핵심품질특성의 상관성은 유의하지 않았다. 이를 통해 연합 공정의 핵심품질특성에 대한 위험성이 낮음이 확인되었으며, 그 결과를 바탕으로 제조소 이전의 위험성 저감을 위한 연합 공정의 공정변수 설정 범위와 그 근거를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-11: 실생산 규모 연합 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		기존 제조소	신규 제조소		
연합	Impeller 속도	90 rpm	80 rpm	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 이론적으로 환산하여 설정
	Chopper 속도	1800 rpm	1800 rpm	예	기존 제조소 설정값과 설비 경험을 바탕으로 설정
	연합시간	3분	3분	예	기존 제조소의 설정범위를 바탕으로 신규 제조소 연구 결과를 근거로 설정
	결합액 투입	한번에 투입	한번에 투입	아니오	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 동일하게 설정

9.3.3 제립 공정의 최적화 연구

제립 공정의 설비 변경을 통한 제조소 이전을 위해서는 기존 제조소의 제조 공정에 대한 연구 결과를 바탕으로 설정한 핵심공정변수의 운전범위에 대한 신규 제조소에서의 조건 설정이 필요하며, 이에 따라 발생할 수 있는 잠재적인 위험성을 파악하고 관리하여야 한다.

제립 공정에 대한 기존 제조소에서의 실험실 규모 연구 단계에서는 제립 공정의 체의 크기에 대한 위험성평가 결과, 해당 공정변수가 핵심품질특성에 미치는 위험수준이 낮다고 판단되었으므로 설비에 대한 지식과 유사 제품에 대한 제조경험을 바탕으로 체의 크기를 5mm로 고정하여 적용하였으며, 이후 제조규모 확대에 따른 실생산 규모에서는 체의 크기와 제립속도를 각각 5mm, 400rpm으로 설정하고 이를 실험적으로 검증하였다. 하지만 제조소를 이전하는 과정에서 신규 제조소 및 설비에 대한 위험성평가를 실시한 결과, 유동층 건조공정의 장입률 변화에 따라 제립 체의 크기에 따른 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성의 영향에 대한 추가적인 확인과 실험적 검증이 필요하다고 판단되었다. 따라서 이를 고려하여 신규 제조소 이전을 위한 영향 평가와 최적화가 필요한 제립 공정의 핵심공정변수는 제립 체의 크기를 선정하였으며, 이에 대한 최적화 연구를 수행하기 위한 탐색 범위는 기존 제조소의 조건을 바탕으로 4~6mm의 범위로 설정하여 아래 표에 제시하였다.

표 9-12: 실생산 규모의 제립 공정에 대한 최적화 연구를 위한 인자 설계

입력변수		수준 (level)		
		-1	0	+1
1	제립 체의 크기 (mm)	4	5	6

표 9-13: 실생산 규모 제립 공정 최적화 연구를 위한 제조 공정의 고정 인자

입력변수		설정값
제립	제립속도	400 rpm

선정된 핵심공정변수인 제립 체의 크기에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험설계 조건에 따라 반제품 및 완제의약품을 제조하였으며, 위험성평가 결과를 바탕으로 제립 체의 크기에 의해 영향을 받는다고 판단된 반제품의 핵심품질특성인 제립물의 입도분포, 정립물의 입도분포 및 흐름성, 겉보기밀도와 혼합물의 혼합균일성과 완제의약품의 제제균일성 및 용출을 평가하여 제립 공정의 위험성을 확인하고자 하였다.

1) 제립물의 핵심품질특성

실생산 규모의 제립 공정을 실시하여 제조한 제립물의 입도분포는 d(10), d(50), d(90)이 각각 19.6~55.5 μm, 128~551 μm, 805~1820 μm 였으며, d(90)은 제립 체의 크기가 4mm인 조건을 제외하고는 미리 설정한 기준인 1000~2000 μm 의 기준을 만족하였다. 이때 제립 체의 크기에 따른 제립물의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-14: 실생산 규모 제립공정 최적화 실험의 제립물 품질특성 평가 결과

제립 체의 크기 (mm)	제립물의 입도분포 (μm)		
	d(10)	d(50)	d(90)
4	19.6	128	805
5	43.9	310	1450
6	55.5	551	1820

2) 정립물의 핵심품질특성

실생산 규모의 제립 공정을 실시하고 이후 공정을 진행하여 제조한 정립물의 입도분포는 d(10), d(50), d(90)이 각각 7.3~10.5 μm, 111~173 μm, 656~730μm 였으며 d(90)은 모든 조건에서 미리 설정한 기준인 500~800 μm의 기준을 만족하였다. 이때 제립 체의 크기에 따른 정립물의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 모두 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

또한 정립물의 흐름성과 겉보기밀도는 1.31~1.36, 0.64~0.67 g/ml이었으며 각각 미리 설정한 기준인 1.25~1.45, 0.55~0.70 g/ml을 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 제립 체의 크기에 따른 정립물의 흐름성 및 겉보기밀도에 대한 상관분석을 실시한 결과, p값은 모두 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-15: 실생산 규모 제립공정 최적화 실험의 정립물 품질특성 평가 결과

제립 체의 크기 (mm)	제립물의 입도분포 (μm)			흐름성	겉보기밀도 (g/ml)
	d(10)	d(50)	d(90)		
4	7.6	131	704	1.31	0.64
5	7.3	111	656	1.31	0.65
6	10.5	173	730	1.36	0.67

3) 혼합물의 핵심품질특성

실생산 규모의 제립 공정을 실시하고 이후 공정을 진행하여 제조한 최종 혼합물의 혼합균일성은 상대표준편차 0.64~1.02%로 미리 설정한 기준인 상대표준편차 5% 이내를 만족하였다. 하지만 혼합균일성 검체들의 평균함량은 90.82~99.28%로 완제품 함량의 기준인 95.0~105.0%를 만족하지 못하는 실험점이 존재하였다. 이때 제립 체의 크기에 따른 혼합물의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-16: 실생산 규모 제립공정 최적화 실험의 최종 혼합물 품질특성 평가 결과

혼합균일성 검체 번호	제립 체의 크기		
	4 mm	5 mm	6 mm
1	90.60 %	90.82 %	99.02 %
2	90.85 %	98.76 %	98.50 %
3	90.99 %	99.80 %	98.94 %
4	91.04 %	99.26 %	99.90 %
5	91.43 %	99.45 %	98.57 %
6	91.38 %	99.57 %	98.82 %
7	91.31 %	98.88 %	97.98 %
8	91.13 %	98.58 %	97.77 %
9	91.19 %	99.65 %	98.78 %
10	88.29 %	98.96 %	97.93 %
평균함량 (기준: 95.0~105.0% 이내)	90.82 %	99.28 %	98.62 %
상대표준편차 (기준: 5% 이내)	1.02 %	0.47 %	0.64 %

4) 완제의약품의 핵심품질특성

실생산 규모의 제립 공정을 실시하고 이후 공정을 진행하여 완제의약품을 제조하고 함량, 제제균일성 및 용출을 평가하였다. 제조한 완제의약품의 함량, 제제균일성 및 용출은 각각 90.46~99.75%, 판정치 1.2~12.5%, 91.50~100.20%로 제제균일성과 용출은 모든 실험점에서 미리 설정한 기준인 판정치 15% 이내, 80% 이상을 만족하였다. 하지만 함량은 제립 체의 크기가 4mm인 조건에서 미리 설정한 기준인 95.0~105.0%를 만족하지 못하였으며, 이는 동일한 조건에서의 혼합물의 혼합균일성 평가 결과와 동일하였다. 이때 제립 체의 크기에 따른 완제의약품의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수

(correlation coefficient)의 p값은 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-17: 실생산 규모 제립공정 최적화 실험의 완제의약품 품질특성 평가 결과

제립 체의 크기 (mm)	함량 (%)	제제균일성 (판정치 %)	용출 (%)
4	90.46	12.5	91.50
5	99.41	1.2	100.20
6	99.75	1.7	99.56

따라서 제조소 이전을 위한 실생산 규모의 제립 공정 최적화 실험설계에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하고 핵심품질특성들을 평가한 결과, 제립 체의 크기가 4mm인 조건에서 제립물의 입도분포와 혼합물 및 완제의약품의 함량이 그 기준을 만족하지 못하였다. 이는 제립 체의 크기가 작을 경우, 제립 과정에서 상대적으로 크기가 작은 미분이 많이 발생하고 이후 건조 과정에서 과립물의 유동으로 인하여 발생한 미분들이 유동층 건조기의 기벽 또는 백필터(bag filter)에 달라붙어 미분으로 존재하는 약물의 손실로 함량이 저하된 것으로 판단된다. 따라서 제립 체의 크기에 따른 핵심품질특성의 위험성을 저감하기 위해서는 제립 체의 크기를 5~6mm의 범위로 관리가 필요하다. 신규 제조소의 제립 공정에 대한 실험결과를 바탕으로 제조소 이전에 따른 위험성 저감을 위해 도출한 제립 공정의 공정변수 설정 범위와 그 근거를 정리하면 아래와 같다.

표 9-18: 실생산 규모 제립 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		기존 제조소	신규 제조소		
제립	제립 체의 크기	5 mm	5~6 mm	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 신규 제조소 연구 결과를 근거로 설정
	제립속도	400 rpm	400 rpm	아니오	기존 제조소 설정값과 설비 경험을 바탕으로 설정

9.3.4 건조 공정의 최적화 연구

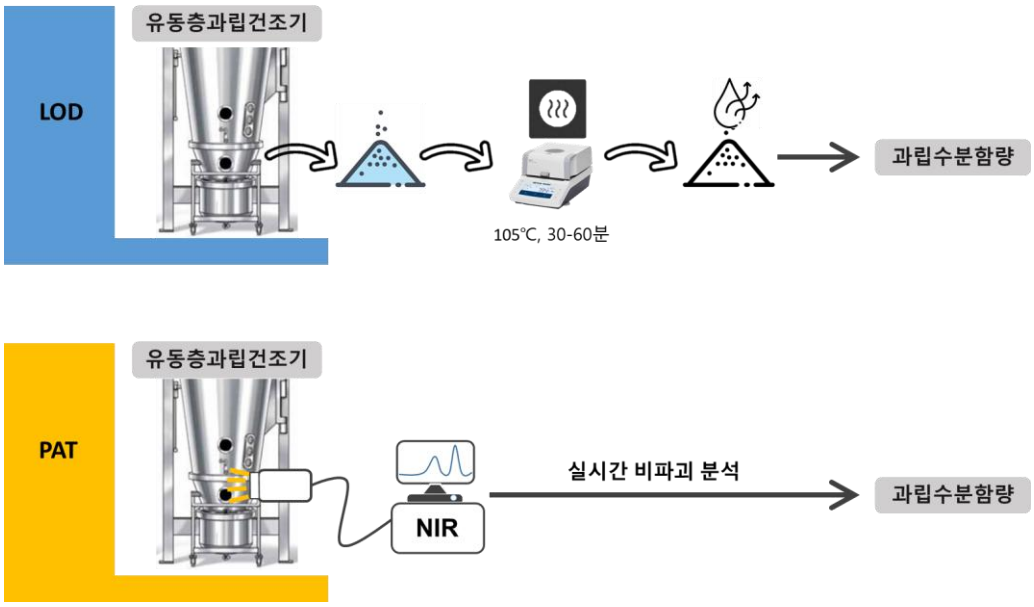


그림 9-2: 건조 공정의 위험성 관리를 위한 근적외선(NIR) 기반의 공정분석기술 모식도

신규 제조소의 건조 공정에 대한 위험성평가를 수행한 결과를 바탕으로 건조 공정의 급기유량, 급기온도가 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성에 가지는 위험성은 낮다고 판단하였다. 하지만 기존 제조소에서 신규 제조소로 제조공정을 이전하는 과정에서 유동층 건조설비의 차이로 인하여 유동층 설비 내 장입률이 65%에서 35%로 변경이 되었다. 따라서 이에 따른 건조 과정에서의 과다한 과립물의 유동에 의해 미분이 과량 발생할 수 있으므로, 이에 대한 위험성을 관리하고자 제립 체의 크기에 따른 건조 공정 전후의 입도분포 특성을 평가하여 적절한 입도분포를 가지는 과립물을 제조할 수 있도록 제립 공정을 최적화하였다. 또한 공정분석기술을 활용하여 실시간으로 과립물의 건조감량을 확인하고 건조 공정의 종말시점을 관리함으로써 과립물의 과다 건조에 의한 미분발생과 함량 저하의 위험성을 저감하고자 하였다.

따라서 신규 제조소의 건조 공정에 대한 최적화 연구는 실생산 규모에 적용할 운전변수의 설정값을 격차분석을 통해 도출하고, 신규 설비의 설정된 운전변수 범위에서 공정분석기술을 적용하여 건조감량 모니터링과 건조종말시점 관리가 가능한지를 검증함으로써 건조공정의 위험성이 저감되었음을 실험적으로 검증하고자 하였다. 이때 건조 급기유량은 기존 제조소와 신규 제조소의 건조공정에서의 공탑속도(superficial velocity)를 동일하게 유지함으로써 이론적인 환산이 가능하다.

$$공탑속도(superficial\ \ velocity) = \frac{급기유량\ (m^2/h)}{유동층\ 챔버의\ 단면적\ (m^2)}$$

위 식을 활용하면 기존 제조소에서의 급기유량 2,000 m^3/h은 신규 제조소에서 약 4,000 m^3/h로 환산되었다. 급기온도와 배기온도(제품온도)의 경우에는 제조 규모에 독립적인 변수이므로 제조소 이전과 무관하게 기존 제조소에서와 동일한 설정범위를 신규 제조소 설비에 적용하였다.

신규 제조소 설비에 대한 격차분석과 이론적 환산 결과를 바탕으로 설정한 급기 유량과 급기 및 배기온도의 조건에서 건조공정을 실시하였으며, 건조공정의 위험성 저감을 위해 설정한 건조공정 종말점의 기준인 건조감량 2% 이하의 도달시점을 실시간으로 관리하고자 공정분석기술을 적용하여 그 결과를 실험실의 시험 결과와 비교하였다. 신규 제조소의 실생산 규모 건조 공정 최적화 연구를 위해 급기유량과 급기온도는 각각 3,000m^3/h과 65°C로 설정하고, 동일한 조건에서 3회 반복하여 건조를 실시하였으며, 근적외선(NIR) 분광분석법 기반의 공정분석 기술을 적용하여 실시간으로 건조감량을 모니터링한 결과는 아래와 같다. 실시간 건조감량 모니터링 결과, 건조감량은 건조공정 초기에는 약 15~25% 이내였으며, 건조가 지속적으로 진행되면서 2% 이내의 기준을 만족할 때까지 건조감량이 일정하게 감소함을 확인하였다. 이때 공정분석기술의 정확성을 파악하고자 실시간 건조감량 측정 결과와 시험실 분석결과를 비교한 결과, 평균예측오차(RMSEP, Root Mean-squared Error of Prediction)는 약 0.26~0.43%였으며 이를 바탕으로 실시간 공정분석기술을 적용하여 건조감량을 모니터링하고 건조종료 시점을 관리함으로써 유동층 건조공정에서의 과다한 유동에 의한 미분 발생과 함량 저하의 위험성을 저감할 수 있음을 확인하였다. 건조감량에 대한 보다 상세한 공정분석기술의 시험법 개발과 밸리데이션 결과는 본 보고서의 9항을 참고한다.

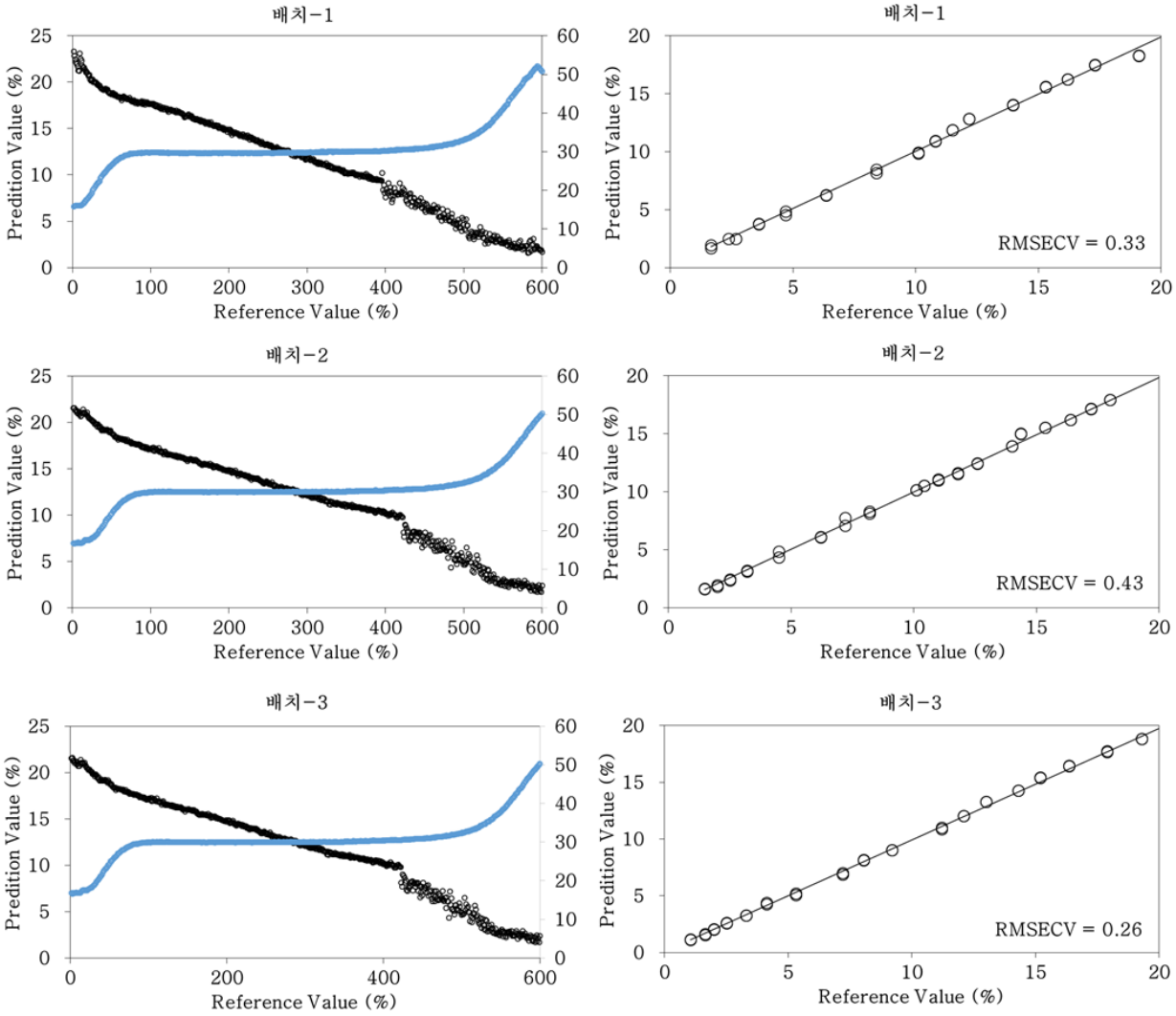


그림 9-3: 건조 공정에 대한 공정분석기술을 활용한 건조감량의 모니터링

(왼쪽: 실시간 건조감량 및 제품온도 측정결과, 오른쪽: 실시간 측정결과와 시험실 분석결과의 비교그래프)

건조공정에 대한 최적화 연구결과를 바탕으로 제조소 이전의 위험성 저감을 위한 건조 공정의 공정변수 설정 범위와 그 근거를 정리하면 아래 표와 같다.

표 9-19: 실생산 규모 건조 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		기존 제조소	신규 제조소		
건조	장입률	65%	35%	아니오	설비사양과 제조단위 크기를 기준으로 설정
	급기유량	1000~2000 m^3/h	2000~4000 m^3/h	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 이론적으로 환산하여 적용
	급기온도	50~80 ℃	50~80 ℃	아니오	기존 제조소의 설정범위를 바탕으로 신규 제조소에 동일하게 적용
	배기온도	40~45 ℃	40~45 ℃	예	기존 제조소의 설정범위를 바탕으로 신규 제조소에 동일하게 적용
	건조종말점	2% 이내 (공정중검사)	2% 이내 (실시간 모니터링)	예	공정분석기술 밸리데이션 결과를 바탕으로 신규 제조소에 추가 적용

9.3.3 정립 공정의 최적화 연구

정립 공정의 설비 변경을 통한 제조소 이전을 위해서는 기존 제조소의 제조 공정에 대한 연구 결과를 바탕으로 설정한 핵심공정변수의 운전범위에 대한 신규 제조소에서의 조건 설정이 필요하며, 이에 따라 발생할 수 있는 잠재적인 위험성을 파악하고 관리하여야 한다.

정립 공정에 대한 기존 제조소에서의 실험실 규모 연구 단계에서는 정립 공정의 체의 크기에 대한 위험성평가 결과, 해당 공정변수가 핵심품질특성에 미치는 위험수준이 낮다고 판단되었으므로 설비에 대한 지식과 유사 제품에 대한 제조경험을 바탕으로 체의 크기를 1.2mm로 고정하여 적용하였으며, 이후 제조규모 확대에 따른 실생산 규모에서는 체의 크기와 제립속도를 각각 1.2 mm, 600 rpm으로 설정하고 이를 실험적으로 검증하였다. 하지만 제조소를 이전하는 과정에서 신규 제조소 및 설비에 대한 위험성평가를 실시한 결과, 유동층 건조공정의 장입률 변화에 따라 과립물의 입도분포에 차이가 발생할 수 있으므로 정립 체의 크기에 따른 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성의 영향에 대한 추가적인 확인과 실험적 검증이 필요하다고 판단되었다. 따라서 이를 고려하여 신규 제조소 이전을 위한 영향 평가와 최적화가 필요한 정립 공정의 핵심공정변수는 정립 체의 크기를 선정하였으며, 이에 대한 최적화 연구를 수행하기 위한 탐색 범위는 기존 제조소의 조건과 신규 제조소 설비의 사양정보를 바탕으로 0.8~1.2 mm의 범위로 설정하여 아래 표에 제시하였다.

표 9-20: 실생산 규모의 정립 공정에 대한 최적화 연구를 위한 인자 설계

입력변수		수준 (level)		
		-1	0	+1
1	정립 체의 크기 (mm)	0.8	1.0	1.2

표 9-21: 실생산 규모 정립 공정 최적화 연구를 위한 제조 공정의 고정 인자

입력변수		설정값
정립	정립속도	600 rpm

선정된 핵심공정변수인 정립 체의 크기에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험 설계 조건에 따라 반제품 및 완제의약품을 제조하였으며, 위험성평가 결과를 바탕으로 정립 체의 크기에 의해 영향을 받는다고 판단된 반제품의 핵심품질특성인 정립물의 입도분포 및 흐름성, 겉보기밀도와 완제의약품의 제제균일성 및 용출을 평가하여 제립 공정의 위험성을 확인하고자 하였다.

1) 정립물의 핵심품질특성

실생산 규모의 정립 공정을 실시하고 이후 공정을 진행하여 제조한 정립물의 입도분포는 d(10), d(50), d(90)이 각각 5.8~9.1 μm, 82.0~189 μm, 459~858 μm 였으며 d(90)은 미리 설정한 500~800 μm 의 기준을 정립 체의 크기가 0.8mm 인 경우에 만족하지 못하였다. 이때 정립 체의 크기에 따른 정립물의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 모두 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

또한 정립물의 흐름성과 겉보기밀도는 1.37~1.41, 0.58~0.64 g/ml이었으며 각각 미리 설정한 기준인 1.25~1.45, 0.55~0.70 g/ml을 모든 실험점에서 만족하였다. 하지만 정립 체의 크기가 0.8 mm인 경우 미분의 상대적인 비율 증가로 흐름성이 기준에 근접하게 저하되었으며 겉보기밀도 또한 낮은 수치를 나타내었다. 이때 제립 체의 크기에 따른 정립물의 흐름성 및 겉보기밀도에 대한 상관분석을 실시한 결과, p값은 모두 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-22: 실생산 규모 정립공정 최적화 실험의 정립물 품질특성 평가 결과

정립 체의 크기 (mm)	제립물의 입도분포 (μm)			흐름성	겉보기밀도 (g/ml)
	d(10)	d(50)	d(90)		
0.8	5.8	82	459	1.41	0.58
1.0	6.9	110	721	1.37	0.63
1.2	9.1	189	858	1.38	0.64

2) 완제의약품의 핵심품질특성

실생산 규모의 정립 공정을 실시하고 이후 공정을 진행하여 완제의약품을 제조하고 함량, 제제균일성 및 용출을 평가하였다. 제조한 완제의약품의 함량, 제제균일성 및 용출은 각각 98.32~98.99%, 판정치 3.4~4.1%, 98.14~99.78%로 모든 실험점에서 미리 설정한 기준인 함량 95.0~105.0% 이내, 제제균일성 판정치 15% 이내 및 용출 80% 이상을 만족하였다. 이때 제립 체의 크기에 따른 완제의약품의 핵심품질특성의 영향을 파악하고자 상관분석을 실시한 결과, 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-23: 실생산 규모 정립공정 최적화 실험의 완제의약품 품질특성 평가 결과

정립 체의 크기 (mm)	함량 (%)	제제균일성 (판정치 %)	용출 (%)
0.8	98.99	3.4	99.78
1.0	98.41	4.1	98.26
1.2	98.32	3.4	98.14

따라서 제조소 이전을 위한 실생산 규모의 정립 공정 최적화 실험설계에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하고 핵심품질특성들을 평가한 결과, 정립 체의 크기가 0.8~1.2 mm인 범위에서 정립물의 입도분포를 제외하고는 모든 핵심품질특성이 기준을 만족하였다. 정립물의 입도분포의 경우, 정립 체의 크기가 가장 작은 0.8 mm의 조건에서 d(90)이 기준을 만족하지 못하였으며 상대적으로 미분의 비율이 증가하였다. 비록 정립물의 입도분포의 변동이 완제의약품의 핵심품질특성인 함량, 제제균일성 및 용출에는 영향을 미치지 않음을 확인하였으나 정립물의 입도분포는 흐름성과 겉보기밀도 등의 과립물의 핵심품질특성과도 밀접한 상관성을 가지므로 정립 공정의 위험성 저감을 위해 관리하여야 할 핵심품질특성이다. 따라서 정립 공정의 정립 체의 크기에 대한 운전영역은 위험성 관리를 위해 1.0~1.2mm로 관리하고자 하였으며, 이를 바탕으로 제조소 이전에 따른 위험성 저감을 위해 도출한 정립공정의 공정변수 설정 범위와 그 근거를 정리하면 아래와 같다.

표 9-24: 실생산 규모 정립 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		기존 제조소	신규 제조소		
정립	정립 체의 크기	1.2 mm	1.0~1.2 mm	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 신규 제조소 연구 결과를 근거로 설정
	정립속도	600 rpm	600 rpm	아니오	기존 제조소 설정값과 신규 제조소에 동일하게 적용

9.4 신규 제조소에서의 실생산 규모의 최종혼합 공정 최적화 연구

K 정제의 신규 제조소에서의 실생산 규모 최종혼합 공정은 습식과립화 공정에서 제조한 과립물과 붕해제 및 유동화제를 1차로 혼합하여 혼합물을 제조한 뒤, 2차로 활택제를 투입하여 최종혼합(활택)하는 공정으로 이루어져 있다. 따라서 최종혼합 공정에서는 혼합을 위해 투입되는 과립물 및 붕해제, 유동화제, 활택제의 물성과 사용분량에 따라 설정된 혼합 조건에서 약물과 첨가제가 얼마나 균일하게 혼합되는지가 중요하게 달성해야할 목표사항이다. 최종혼합 공정을 통해 생성된 혼합물의 혼합균일성은 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 영향을 줄 수 있으며 완제의약품의 목표품질제품프로필인 용량, 약동학적 특성, 안정성, 유효성 등과 밀접한 관련을 가지므로 중요하게 관리해야 할 반제품의 핵심품질특성이다.

이를 바탕으로 기존 제조소의 혼합 공정은 실험실 규모에서 혼합공정의 혼합속도와 후혼합 및 활택시간을 대상으로 최적화 연구를 수행하여 혼합균일성에 대한 위험성을 저감할 수 있는 운전범위를 설정하였으며, 이를 실생산 규모에 적용하여 제조규모 확대에 따른 검증을 실시하였다. 이때 실험실 규모의 최적화 연구 결과, 혼합속도와 시간에 대한 탐색범위 내에서 이들 공정변수들은 혼합균일성에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았으며, 기존 제조소의 실생산 규모에서는 혼합속도 및 시간은 각각 6rpm, 20분(후혼합), 5분(활택)으로 설정하였다. 하지만 제조소를 신규로 이전하는 과정에서 신규 제조소 설비의 혼합용기 형상이 원형에서 사각형 용기로 변경이 됨에 따라 설비 간 기하학적 유사성이 만족되지 못하였으므로 혼합속도 및 시간에 대한 신규 제조소 설비에서의 적합한 공정조건의 설정과 핵심품질특성의 위험성 확인이 필요하다고 판단되었다.

신규 제조소에서 적용할 혼합속도의 경우, 설비의 가동범위와 기존 제조소에서의 설정값을 바탕으로 사각형 용기에서 더 원활한 혼합물의 유동이 발생할 수 있도록 9rpm으로 설정하였다. 또한 설정된 혼합속도 조건에서 혼합균일성의 기준을 만족할 수 있도록 충분한 혼합시간을 확보하고자 하였으며 이를 통해 균일한 혼합물의 제조가 가능하도록 최종혼합 공정의 위험성을 관리하고자 하였다. 이를 위해 근적외선(NIR) 기반의 공정분석기술을 최종혼합 공정에 적용하여 실시간으로 혼합물의 혼합균일성을 모니터링하고 확인함으로써 혼합시간에 따른 혼합균일성의 위험성을 관리하고 저감하고자 최종혼합 공정의 최적화 연구를 수행하였다.

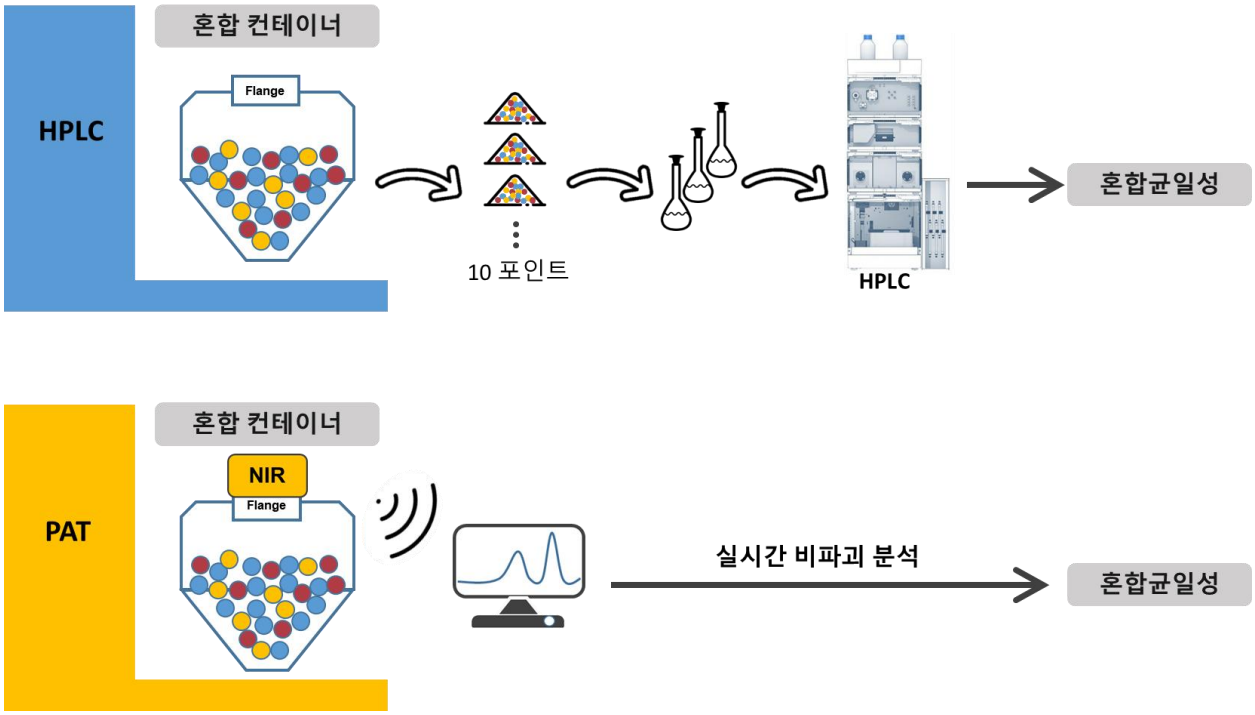


그림 9-4: 신규 제조소 최종혼합 공정의 위험성 관리를 위한 공정분석기술 적용

표 9-25: 실생산 규모 혼합 공정 최적화 연구를 위한 제조 공정변수의 설정값

입력변수		설정값
최종혼합	혼합 속도	9 rpm
	후혼합 시간	15분
	활택 시간	5분

신규 제조소의 실생산 규모 최종혼합 공정에서의 혼합속도와 혼합시간에 따른 혼합균일성의 영향을 실험적으로 확인하고, 공정분석기술 적용을 통한 위험성을 파악하고자 위의 표에 제시한 공정조건에서 혼합물을 3회 제조하고 혼합균일성을 평가하였다. 그 결과를 아래 표에 제시하였으며 설정된 최종혼합 공정변수의 조건에서 혼합균일성은 후혼합 및 활택 공정에서 모두 미리 설정한 기준인 RSD 5% 이내를 만족하였다.

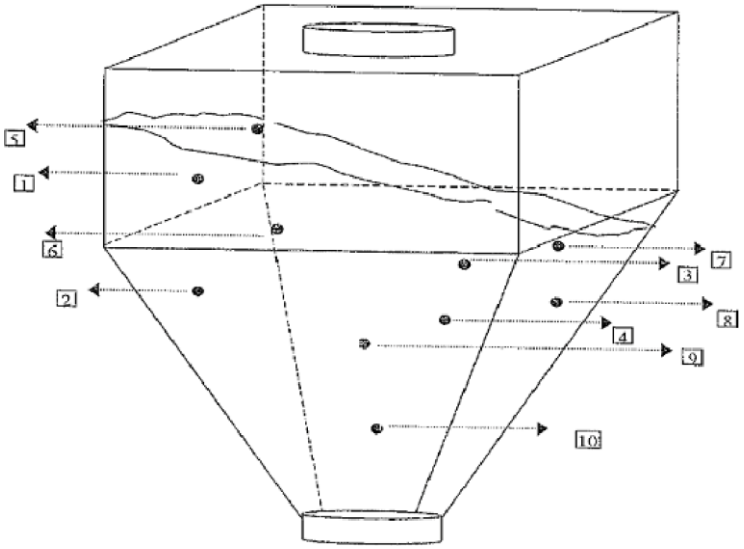


그림 9-5: 최종혼합 공정의 혼합균일성 시험을 위한 검체채취 위치 (10지점)

표 9-26: 실생산 규모 최종혼합 공정 최적화 실험의 혼합균일성 평가 결과

실험 Run	혼합균일성-후혼합		혼합균일성-활택	
	상대표준편차(RSD%)	평균함량(%)	상대표준편차(RSD%)	평균함량(%)
1	0.31	99.31	0.57	98.78
2	0.58	99.01	0.60	99.62
3	0.44	98.08	0.49	98.80

이때 혼합시간에 따른 혼합균일성의 경향을 실시간으로 확인하고자 근적외선 분광분석기를 혼합 설비에 적용하고 혼합 용기가 1회전할 때마다 근적외선 스펙트럼을 측정하였다. 실시간으로 측정된 스펙트럼으로부터 이동블록(Moving Block)의 크기를 혼합시간 1분 가량에 해당하는 9로 설정하고 MBSD(Moving Block Standard Deviation)를 상대표준편차(RSD)로 계산하여 나타내면 아래 그림과 같다. 혼합이 진행되어 혼합물의 조성이 균일해질수록 이동블록 내의 스펙트럼들의 상대표준편차가 작아짐을 확인하였으며, 실시간으로 확인한 상대표준편차의 추세로부터 후혼합 공정은 10분 이내, 활택 공정은 4분 이내에 균일한 혼합이 이루어짐을 확인하였다. 따라서 신규 제조소에서 설정한 혼합속도와 혼합시간의 조건에서 혼합물의 혼합균일성에 대한 위험성이 낮음을 확인하였으며, 이는 최종혼합 공정 검체의 혼합균일성 시험결과와도 일치하였다. 또한 지속적인 공정분석기술의 적용을 통해 실시간으로 혼합균일성을 모니터링함으로써 최종혼합 공정의 핵심품질특성인 혼합균일성의 관리가 가능할 것으로 판단되었다. 최종혼합 공정의 근적외선 기반의 공정분석기술에 대한 상세한 개발 및 밸리데이션 결과는 9항을 참조한다.

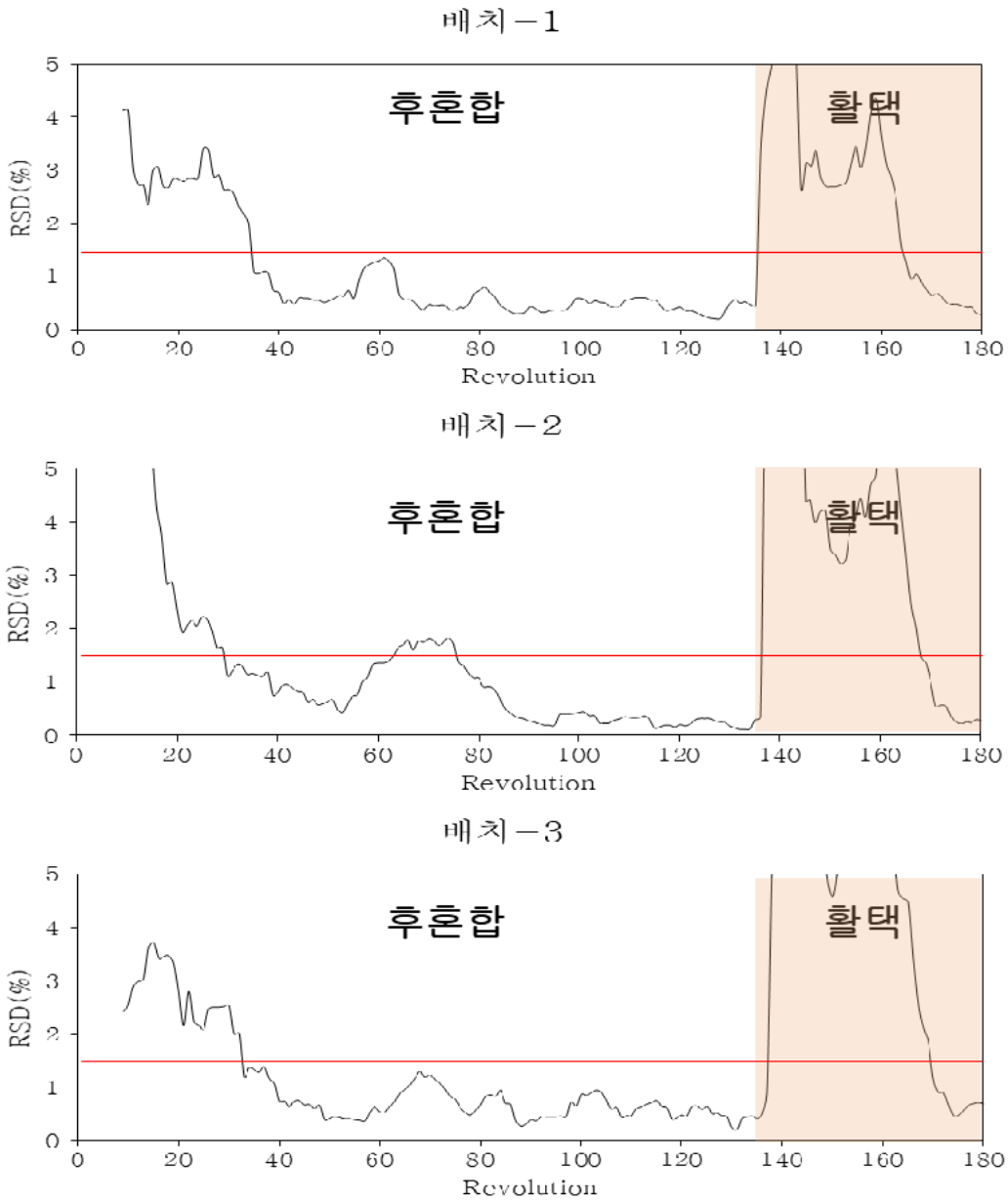


그림 9-6: 신규 제조소 최종혼합 공정의 공정분석기술 적용 및 혼합균일성 모니터링 결과

최종혼합 공정의 최적화 연구결과를 바탕으로 제조소 이전에 따른 위험성 저감을 위해 도출한 최종혼합 공정의 공정변수 설정 범위와 그 근거를 정리하면 아래와 같다.

표 9-27: 실생산 규모 혼합 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		기존 제조소	신규 제조소		
최종 혼합	혼합속도	6 rpm	9 rpm	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 신규 제조소의 공정 분석기술 적용 결과를 근거로 설정
	후혼합 시간	20분	15분	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 신규 제조소의 공정 분석기술 적용 결과를 근거로 설정
	활택 시간	5분	5분	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 신규 제조소의 공정 분석기술 적용 결과를 근거로 설정

9.5 신규 제조소에서의 실생산 규모의 타정 공정 최적화 연구

K 정제의 신규 제조소에서의 타정 공정에서는 최종혼합 공정을 통해 제조한 혼합물을 feeder를 통해 다이(die) 내로 일정량 투입한 후 타정 펀치로 압력을 가하여 압축성형된 나정을 제조하는 공정으로 이루어져 있다. 따라서 타정 공정에서는 나정 반제품의 질량편차는 최종 완제의약품의 제제균일성과 직접적인 관련성을 지니며, 제조된 나정의 경도 및 붕해는 완제의약품의 용출에 영향을 미칠 수 있으므로 중요하게 관리되어야 할 반제품의 핵심품질특성이다.

기존 제조소의 타정 공정에서는 실험실 규모에서 타정속도와 본압을 핵심공정변수로 선정하여 최적화 연구를 수행하고 핵심품질특성의 기준을 만족할 수 있는 타정공정의 운전범위를 설정하였으며, 이를 바탕으로 제조규모 확대를 실시하여 실생산 규모의 타정 공정에 대한 위험성을 저감할 수 있는 공정변수들의 설정값을 도출하였다. 이때 타정속도는 실생산 규모에서의 제품생산성을 고려하여 65rpm으로 설정하였으며, 본압은 1-2mm의 범위로 설정하고, 해당 핵심공정변수들의 범위에서 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성이 기준을 만족함을 확인하였다.

이후 신규 제조소로 이전하는 과정에서 위험성평가를 실시한 결과, 신규 제조소의 설비규모를 고려하여 제조단위 크기가 조정되었으므로 제조생산성을 고려한 타정속도의 변동에 따른 제제균일성의 영향 확인이 필요하다고 판단되었다. 또한 제조소 이전 과정에서 동일한 작동원리를 가지는 설비를 적용하였으나 설비의 세부사양 차이가 존재하므로 본압 롤러에 의한 dwell time의 변동 가능성을 고려하여 타정압에 따른 나정과 완제의약품의 핵심품질특성의 추가 확인이 필요하다고 판단되었다. 특히 신규 제조소 설비는 feeder와 다이 사이의 실링간격의 추가 조정이 가능한 설비이며 이는 타정 공정을 통해 제조되는 나정의 질량편차 및 함량균일성에 영향을 미칠 수 있음이 알려져 있으므로 신규 제조소에서의 추가적인

실험을 통해 설비의 가동범위 내에서 적절한 실링간격을 설정하기 위한 조건 확립이 필요하다.

따라서 위험성평가 결과를 바탕으로 신규 제조소로의 이전 과정에서 핵심품질특성에 대한 위험성 파악과 저감이 필요한 핵심공정변수로 타정압과 실링 간격을 선정하고 이에 따른 반제품 및 완제의약품의 품질특성을 평가하였다. 또한 타정속도에 따른 제제균일성의 영향을 평가하고자 근적외선(NIR) 기반의 공정분석기술을 적용하여 at-line으로 나정의 함량과 함량균일성을 측정하고자 하였으며, 이를 통해 타정속도가 완제의약품의 제제균일성에 영향을 미칠 수 있는 위험성을 사전에 관리하고 저감하고자 하였다.

9.5.1 타정 공정의 타정압 최적화연구

기존 제조소의 타정 공정에서 타정압의 조정은 본압롤러의 깊이로 조정을 실시하며, 신규 제조소에서도 이와 동일한 방식을 적용하였다. 이때 본압롤러의 깊이에 따라 타정압이 변화하며 나정의 경도, 두께, 마손도, 붕해와 완제의약품의 용출특성이 영향을 받을 수 있다. 실생산 규모의 타정 공정에서는 시험타정을 통해 본압롤러의 깊이를 조정하여 반제품의 핵심품질특성인 경도, 두께, 마손도, 붕해 등이 기준을 만족하는 운전범위로 설정을 실시하며, 기존 제조소의 본압롤러 위치는 1~2mm의 범위로 운전영역을 설정하였다. 신규 제조소의 타정 설비의 경우, 작동원리는 동일하나 타정 속도와 장비 세부규격이 변화하였으므로 dwell time이 변동하여 본압롤러 위치와 타정압 및 이에 따른 경도 사이의 상관관계가 달라질 수 있다. 따라서 신규 제조소의 설비에서 사전예비실험을 실시하였으며, 미리 설정한 나정의 경도 기준인 3~15 kp의 범위를 만족할 수 있는 본압롤러의 깊이를 기준으로 신규 제조소의 본압의 탐색범위를 0.8~1.2 mm로 설정하였다.

표 9-28: 실생산 규모의 타정 공정에 대한 타정압 최적화 연구를 위한 인자 설계

입력변수		수준 (level)		
		-1	0	+1
1	본압 (mm)	0.8	1.0	1.2

표 9-29: 실생산 규모 정립 공정 최적화 연구를 위한 제조 공정의 고정 인자

입력변수		설정값
타정	타정속도	90 rpm
	Feeder 속도	40 rpm
	충진깊이	4.0~5.0 mm (시험타정으로 조정)
	예압	2.0 mm
	실링 간격	16 mm

선정된 핵심공정변수인 본압 위치(타정압)에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험설계 조건에 따라 반제품 및 완제의약품을 제조하였으며, 위험성평가 결과를 바탕으로 타정압에 의해 영향을 받는다고 판단된 나정의 핵심품질특성인 경도, 붕해 및 마손도, 두께와 완제의약품의 핵심품질특성인 용출을 평가하여 타정압에 의한 위험성을 확인하고자 하였다.

1) 나정의 핵심품질특성

실생산 규모의 타정 공정을 실시하여 제조한 나정의 경도와 붕해는 각각 3.8~10 kp, 4분으로 미리 설정한 기준인 3~15 kp와 30분 이내를 모든 조건에서 만족하였다. 또한 본압에 따른 영향을 살펴보고자 추가적으로 평가한 나정의 두께와 마손도 또한 각각 2.9~3.1 mm, 0%로 탐색범위 내에서 본압에 의한 영향은 없는 것으로 판단되었다.

표 9-30: 실생산 규모 타정공정의 본압 최적화 실험의 나정 품질특성 평가 결과

본압 위치 (mm)	경도 (kP)	붕해 (분)	두께 (mm)	마손도 (%)
1.2	3.8~6.2	4	3.0~3.1	0
1.0	5.8~8.4	4	2.9~3.0	0
0.8	7.0~10.0	4	2.9~3.0	0

2) 완제의약품의 핵심품질특성

실생산 규모의 정립 공정을 실시하고 이후 공정을 진행하여 완제의약품을 제조하고 용출을 평가하였다. 제조한 완제의약품의 용출은 99.32~102.3%로 모든 실험점에서 미리 설정한 기준인 80% 이상을 만족하였다. 이때 본압 위치가 작아져서 타정압이 커질수록 용출이 감소하는 경향을 나타내었으므로 본압 위치와 용출 사이의 상관분석을 실시하였으나 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-31: 실생산 규모 정립공정 최적화 실험의 완제의약품 품질특성 평가 결과

본압 위치 (mm)	용출 (%)
1.2	102.30
1.0	100.10
0.8	99.32

9.5.2 타정 공정의 실링 간격 최적화연구

신규 제조소의 타정 설비는 feeder와 다이(die) 사이의 간격 조정이 가능하며, 실링 간격에 따라 feeder에서 다이로의 혼합물 공급속도가 영향을 받으므로, 타정속도 및 feeder 속도에 따라 실링 간격이 적합하지 않을 경우 혼합물이 충분히 공급되지 않아 나정의 질량편차가 발생할 수 있으며, 이는 완제의약품의 함량 및 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다. 따라서 제조소 이전 과정에서 타정 설비의 변경에 따른 신규 공정변수의 영향 확인이 필요하며, 이를 위해 해당 설비의 사양 및 규격을 고려하여 실링 간격의 탐색범위를 11~25 mm로 설정하고 최적화 연구를 실시하였다.

선정된 핵심공정변수인 실링 간격에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험설계 조건에 따라 반제품 및 완제의약품을 제조하였으며, 위험성평가 결과를 바탕으로 실링 간격에 의해 영향을 받는다고 판단된 나정의 핵심품질특성인 질량편차와 완제의약품의 핵심품질특성인 함량 및 제제균일성을 평가하여 실링 간격에 의한 위험성을 확인하고자 하였다..

1) 나정의 핵심품질특성

실생산 규모의 타정 공정을 실시하여 제조한 나정의 질량편차는 상대표준편차 0.79~0.95%로 미리 설정한 기준인 2% 이내를 모든 조건에서 만족하였다. 이때 실린 간격에 따른 핵심품질특성의 영향을 살펴보고자 실링 간격과 질량편차 간의 상관분석을 실시하였으나 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-32: 실생산 규모 타정공정의 실링 간격 최적화 실험의 나정 품질특성 평가 결과

실링 간격 (mm)	질량편차 (%RSD)
11	0.95
16	0.94
25	0.79

2) 완제의약품의 핵심품질특성

실생산 규모의 정립 공정을 실시하고 이후 공정을 진행하여 완제의약품을 제조하고 함량과 제제균일성을 평가하였다. 제조한 완제의약품의 함량과 제제균일성은 각각 99.12~99.35%, 판정치 1.2~1.4%로 미리 설정한 기준인 95.0~105.0%, 판정치 15% 이내를 모든 조건에서 만족하였다. 또한 실링 간격과 핵심품질특성인 함량 및 제제균일성 간의 상관분석을 실시하였으나 상관계수(correlation coefficient)의 p값은 통계적으로 유의하지 않았다(p값>0.05).

표 9-33: 실생산 규모 정립공정 최적화 실험의 완제의약품 품질특성 평가 결과

실링 간격 (mm)	함량 (%)	제제균일성 (판정치 %)
11	99.12	1.9
16	99.35	1.2
25	99.06	1.4

9.5.3 타정 공정의 공정분석기술 적용을 통한 함량 및 제제균일성의 위험성 관리

기존 제조소의 실생산 규모에서의 타정 속도는 최적화 연구를 통해 65 rpm으로 설정되었으나, 제조소가 이전되는 과정에서 제조단위의 크기와 제조생산성을 고려하여 타정 속도를 90 rpm으로 상향하여 타정 공정의 생산속도를 높이고자 하였다. 따라서 신규 제조소 설비에서 90 rpm으로 타정 속도를 고정시키고 타정압과 실링 간격에 대한 최적화 연구를 수행한 결과, 나정의 질량편차와 완제의약품의 함량 및 제제균일성은 모두 기준을 만족하였으므로 이에 대한 위험성은 높지 않은 것으로 판단되었다. 하지만 완제의약품의 함량 및 제제균일성은 의약품의 유효성 및 안전성과 직결되는 중요한 핵심품질특성이므로, 타정 공정이 진행되는 동안의 시간에 따른 함량과 제제균일성의 변동을 확인할 필요가 있다. 따라서 이를 위해 근적외선(NIR) 분광분석법을 이용한 at-line 방식의 공정분석기술을 적용하고자 하였으며, 이를 기존의 고성능액체크로마토그래피(HLPC)를 활용한 품질관리 방법과 비교하여 아래 그림에 나타내었다.

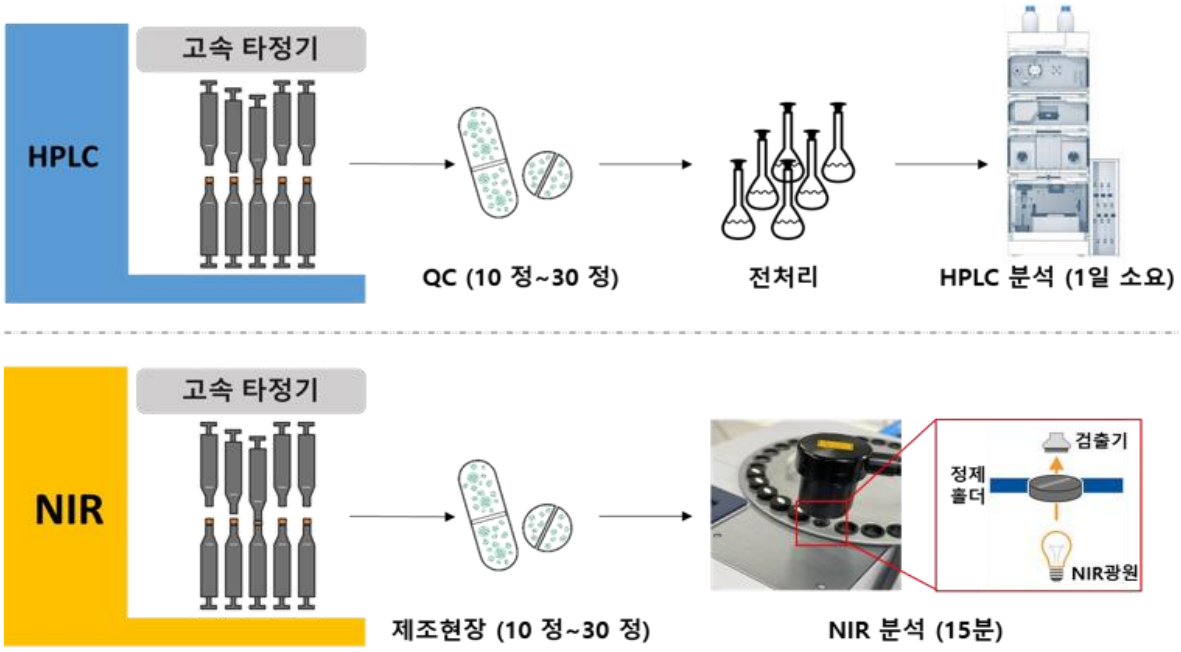


그림 9-7: 신규 제조소 타정 공정의 함량 및 제제균일성에 대한 공정분석기술 적용

해당 타정 공정은 일정 시간동안 나정 반제품이 연속적으로 제조되는 방식이므로 시간에 따른 핵심품질특성의 확인이 필요하며, 이때 타정 속도의 증가에 따라 영향을 받을 수 있는 핵심품질특성인 나정의 함량과 함량균일성을 at-line 공정분석기술로 평가하였다. 이를 위해 타정 속도가 90 rpm인 조건에서 3회 반복하여 동일한 조건에서 나정을 제조하였으며, 제조가 진행되는 동안 20분 간격으로 10정의 검체를 취하여 공정분석기술을 적용하여 개별 함량을 측정하였다. 그 결과, 제조된 나정의 개별 함량은 타정 속도가 기존 제조소에 비해 높았음에도 불구하고 완제의약품 함량의 기준인 95.0~105.0%의 범위 내에 존재함을 확인하였으며 시간에 따른 개별 함량의 유의미한 추이는 관찰되지 않았다. 따라서 타정 공정에 공정분석기술을 적용하여 함량과 함량균일성에 대한 신규 제조소의 위험성을 파악하고 함량과 함량균일성의 핵심품질특성이 해당 공정에서 완건성을 가짐을 확인하였다. 다만 공정분석기술을 적용하여 측정한 개별함량에 대해 완제의약품의 제제균일성 기준인 판정치를 직접 적용하기는 어려우므로, 추후 실생산 규모의 타정 공정에 적용하기 위한 at-line 공정관리기준의 설정이 필요할 것으로 판단되며 추후 공정 밸리데이션 단계에서 이에 대한 통계적인 근거를 마련하고자 한다. 타정 공정의 나정 개별함량에 대한 공정분석기술의 개발과 밸리데이션 결과는 9항을 참조한다.

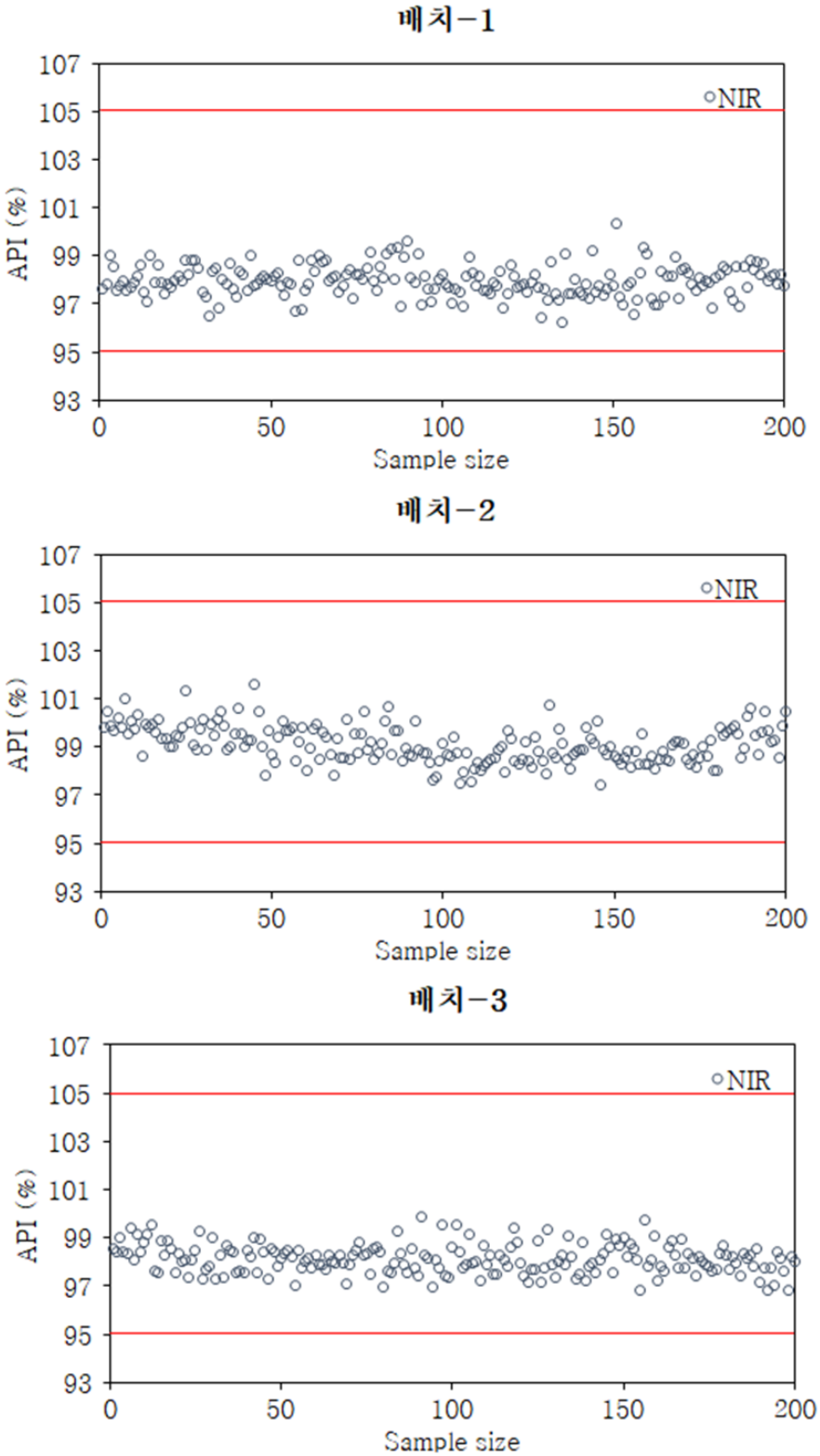


그림 9-8: 타정 공정의 at-line 공정분석기술을 이용한 나정 개별 함량의 측정 결과

9.5.4 타정 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수의 설정

제조소 이전을 위한 실생산 규모의 타정 공정 최적화 실험설계에 따라 반제품과 완제의약품을 제조하고 핵심품질특성들을 평가한 결과, 본압위치 0.8~1.2 mm, 실링간격 11~25 mm, 타정 속도 90 rpm인 범위에서 반제품인 나정의 핵심품질특성인 경도, 두께, 마손도, 붕해, 질량편차와 완제의약품의 핵심품질특성인 함량, 제제균일성 및 용출이 모두 기준을 만족하였다. 또한 공정분석기술을 적용하여 at-line 방식으로 시간에 따른 개별 함량의 변동을 모니터링하고 이를 통해 신규 제조소 타정 공정에서 설정된 운전범위 내에서 함량과 함량균일성의 위험성이 낮음을 확인하였다. 이를 바탕으로 제조소 이전에 따른 위험성 저감을 위해 도출한 타정 공정의 공정변수 설정 범위와 그 근거를 정리하면 아래와 같다.

표 9-34: 실생산 규모 타정 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		기존 제조소	신규 제조소		
타정	타정속도	65 rpm	90 rpm	예	기존 제조소의 설정값을 바탕으로 신규 제조소의 연구결과와 공정분석기술 적용 결과를 근거로 설정
	Feeder 속도	50 rpm	40 rpm	예	기존 제조소의 설정값과 해당 설비의 운전경험을 바탕으로 신규 제조소의 설비에 적용
	충전깊이	4.5~5.0 mm	4.5~5.0 mm	아니오	시험타정을 통해 목표중량에 도달하도록 조정
	예압 위치	2-3 mm	2-3 mm	아니오	기존 제조소의 설정값과 해당 설비의 운전경험을 바탕으로 신규 제조소의 설비에 적용
	본압 위치	1-2 mm	0.8-1.2 mm	예	기존 제조소의 설정값과 신규 제조소의 연구결과를 근거로 신규 제조소의 설비에 적용
	실링 간격	-	11-25 mm	예	신규 제조소의 연구결과를 근거로 설정

9.6 신규 제조소에서의 실생산 규모의 코팅 공정 최적화 연구

K 정제의 신규 제조소에서의 코팅 공정은 정제수에 코팅기제를 분산시켜 코팅액을 조제한 후, 나정을 코팅설비에 투입하고 코팅팬을 회전하면서 일정 온도에서 코팅액을 분사하여 나정의 표면에 얇은 피막을 형성시켜 코팅정제를 제조한다. 이때 코팅 공정의 코팅액 분사 조건과 급기/배기 온도, 급기량과 코팅팬 회전속도 등이 적절하지 않을 경우 코팅 장애가 발생하여 완제의약품의 성상에 문제가 발생할 수 있으며 코팅 피막이 과다하거나 피막의 물성이 변화하면 용출에도 변화를 야기할 수 있다.

기존 제조소의 실험실 규모 코팅 공정에서는 위험성 평가 결과를 바탕으로 코팅 공정의 공정변수들에 따른 위험성이 높지 않다고 판단되었으며, 유사한 제품에 대한 경험과 설비 및 제품에 대한 사전실험 결과를 바탕으로 코팅 공정의 공정변수들의 조건과 설정 범위를 도출하고 최적화 연구를 통해 완제의약품의 핵심품질특성에 대한 위험성을 저감하였다. 이후 제조규모 확대연구를 통해 실생산 규모의 코팅 공정에 대한 공정변수들의 운전범위를 설정하고 해당 설정범위에서 핵심품질특성들이 기준을 만족함을 검증하였다.

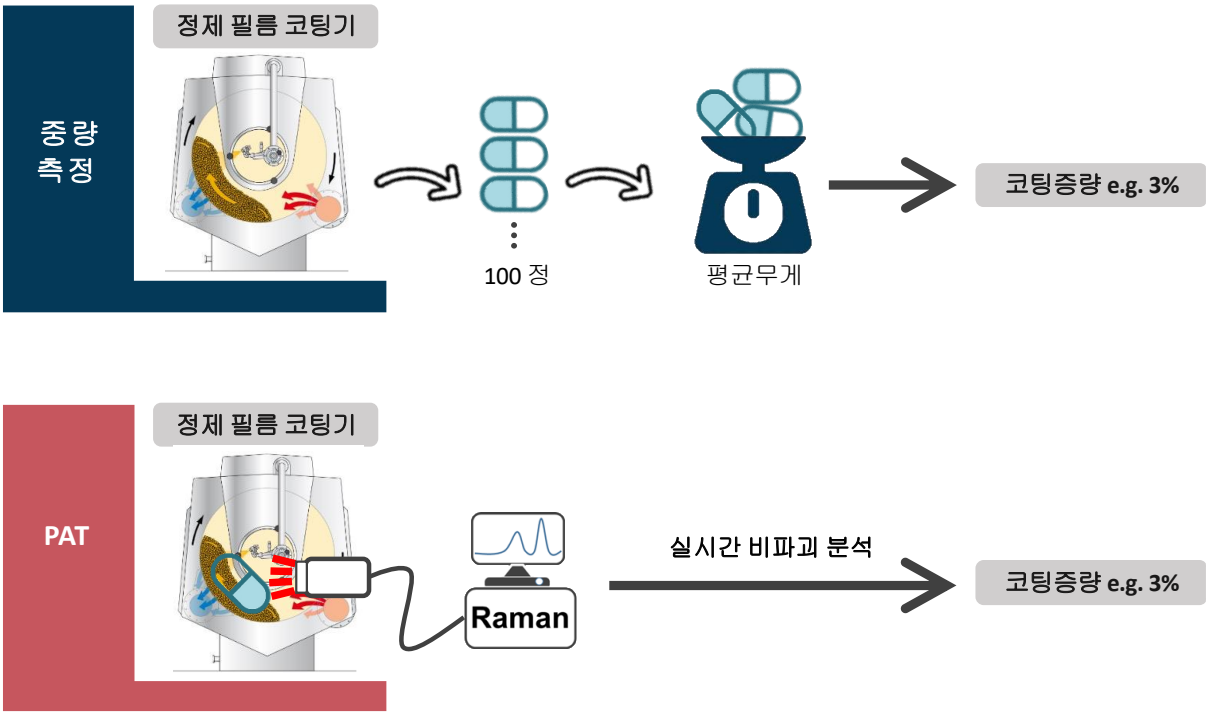


그림 9-9: 신규 제조소의 코팅 공정 위험성 저감을 위한 라만 기반의 공정분석기술 적용

K 정제를 실생산 규모의 기존 제조소에서 신규 제조소로 이전하는 과정에서는 동일한 코팅 설비를 적용하고자 하였으므로 제조소 이전에 따른 핵심품질특성의 위험성이 낮다고 판단되었다. 따라서 신규 제조소의 코팅 공정의 운전변수는 기

존 제조소의 조건과 설비의 사양 및 제조경험을 근거로 하여 설정하고자 하였다. 다만 기존 제조소에서는 코팅이 진행되는 과정에서 검체를 수작업으로 채취하여 코팅정의 질량을 확인함으로써 코팅 종료시점을 관리하였으나, 나정의 이론중량이 150mg 내외로 작고 코팅증량 목표가 5mg (약 3% 증량)로 적은 양이므로 코팅 공정의 효율성을 높이고 코팅 공정시간을 단축하기 위해서는 적절한 코팅종말 시점의 위험성 관리가 필요하다고 판단하였다. 따라서 이를 위해 라만 분광분석법 기반의 공정분석기술을 적용하여 실시간으로 코팅증감량을 모니터링함으로써 코팅종말 시점을 관리하고 이를 통해 완제의약품의 핵심품질특성인 용출의 위험성을 저감하고자 하였다.

신규 제조소의 코팅 공정 최적화를 위한 공정변수들에 대한 설정값은 기존 제조소의 설정범위를 근거로 하여 도출하였으며 이를 정리하여 아래의 표에 제시하였다. 설정된 코팅 공정변수의 조건에서 3회 반복하여 코팅정을 제조하였으며, 코팅 공정의 조건에 의해 영향을 받는다고 판단된 반제품의 핵심품질특성인 성상, 붕해 및 코팅증량과 완제의약품의 용출을 평가하여 신규 제조소의 코팅공정의 핵심품질특성에 대한 위험성의 수준을 파악하였으며, 또한 공정분석기술을 적용하여 코팅증량을 실시간으로 모니터링하였다.

표 9-35: 실생산 규모 코팅 공정 최적화 연구를 위한 제조 공정변수의 설정값

입력변수		설정값
코팅	코팅팬 속도	1.5~2.5 rpm
	급기온도	60~80 ℃
	배기온도	45~50 ℃
	코팅액 투입속도	800~1000 g/min
	분사압력	2.0~3.0 bar
	패턴압력	2.0 bar

신규 제조소의 실생산 규모 코팅 공정의 최적화 연구를 위해 도출된 실험 조건에 따라 반제품 및 완제의약품을 제조하였으며, 이때 제조한 코팅정의 성상은 모두 적합하였다. 또한 코팅정의 붕해와 코팅증량은 각각 4분과 2.92~3.26%로 모든 실험점에서 미리 설정한 기준인 30분 이하와 2.6~3.9% 이내를 만족하였다. 또한 완제의약품의 용출은 99.02~99.34%로 기준인 80% 이상을 모두 만족하였다.

표 9-36: 실생산 규모 타정공정의 타정압 최적화 실험의 나정 품질특성 평가 결과

실험 Run	코팅정 반제품			완제의약품
	성상	붕해 (분)	코팅증량 (%)	용출 (%)
1	적합	4	3.02	99.02
2	적합	4	3.26	99.23
3	적합	4	2.92	99.34

또한 코팅종말 시점의 관리를 위해 라만 분광분석법을 기반으로 하여 코팅증감량을 실시간으로 모니터링할 수 있는 공정분석기술을 적용하고자 코팅 설비에 라만 분광스펙트럼 측정센서를 설치하였으며 이에 대한 모식도를 정리하여 아래 그림에 나타내었다.

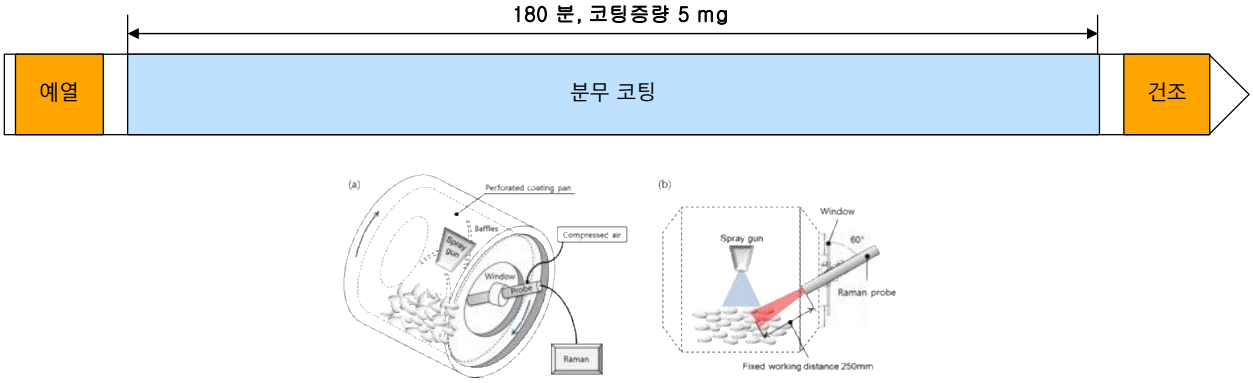


그림 9-10: 신규 제조소의 라만 기반 공정분석기술 적용 모식도

공정분석기술 적용 결과, 코팅증감량은 코팅 공정이 진행되는 동안 지속적으로 일정한 속도로 증가하여 코팅종료 시점에서 목표증감량인 3.2%에 근접함을 확인하였으며, 이를 기준으로 코팅 공정을 종료하고 코팅증감량을 시험한 표 9-36의 결과와도 일치하였다. 따라서 코팅 공정의 공정분석기술 적용을 통해 코팅증감량의 실시간 관리가 가능함을 검증하였으며, 이때 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성이 모두 기준을 만족하여 코팅 공정의 위험성이 저감되었음을 최적화 실험을 통해 확인하였다. 이를 바탕으로 제조소 이전에 따른 위험성 저감을 위해 도출한 신규 제조소에 대한 코팅 공정의 공정변수 설정 범위와 그 근거를 정리하면 아래와 같다.

표 9-37: 실생산 규모 코팅 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위

공정변수		설정범위		핵심공정 변수 여부	설정근거
		기존 제조소	신규 제조소		
코팅	코팅팬 속도	0.5~5.0 rpm	1.5~2.5 rpm	예	기존 제조소의 설정값을 근거로 신규 제조소의 설비에 적용
	급기온도	60~80 ℃	60~80 ℃	아니오	기존 제조소의 설정값을 근거로 신규 제조소의 설비에 동일하게 적용
	배기온도	40~50 ℃	45~50 ℃	예	기존 제조소의 설정값을 근거로 신규 제조소의 설비에 적용
	코팅액 투입속도	500~1500 g/min	800~1000 g/min	예	기존 제조소의 설정값을 근거로 신규 제조소의 설비에 적용
	분사압력	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	아니오	기존 제조소의 설정값을 근거로 신규 제조소의 설비에 동일하게 적용
	패턴압력	2.0 bar	2.0 bar	아니오	기존 제조소의 설정값을 근거로 신규 제조소의 설비에 동일하게 적용
	코팅종료 시점	2.6~3.9%	2.6~3.9%	예	기존 제조소의 설정값을 근거로 신규 제조소의 설비에 공정분석기술을 적용하여 설정

9.7 신규 제조소에서의 실생산 규모의 최적화 연구 이후 위험성 평가

표 9-38: 제조소 이전에 따른 신규 제조소의 공정변수에 대한 최적화 이후 위험성평가

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
성상	나정의 성상	타정속도	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		Feeder 속도	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		타정압	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		실링간격	2	1	3	6	낮음	표 9-4를 참조한다.
	코팅정의 성상	코팅팬속도	3	2	3	18	낮음	표 9-4를 참조한다.
		코팅액 분사속도	3	2	3	18	낮음	표 9-4를 참조한다.
		급기 및 배기온도	3	2	3	18	낮음	표 9-4를 참조한다.
		분사압력	3	2	3	18	낮음	표 9-4를 참조한다.
		패턴압력	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
확인	-	칭량	4	1	4	16	낮음	표 9-4를 참조한다.
함량	과립물의 함량	혼합 및 연합 시간	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		Impeller 속도	4	1	3	12	낮음	표 9-4를 참조한다.
		Chopper 속도	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		제립 체의 크기	3	2	3	18	낮음	신규 제조소에서의 제립 체의 크기에 대한 최적화 연구를 통해 제립 체의 크기의 영향을 파악하였으며 이를 통해 5-6mm의 범위로 운전범위를 설정하였으므로 제립 체의 크기에 따른 위험성이 저감되었다.
		제립 속도	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		건조급기 유량	3	2	3	18	낮음	표 9-4를 참조한다.
		건조급기 온도	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		정립 체의 크기	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		정립속도	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
	혼합물의 함량	혼합속도	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		혼합시간	3	1	3	9	낮음	
	나정의 함량	타정속도	4	1	3	12	낮음	표 9-4를 참조한다.

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
	및 평균질량	Feeder 속도	4	1	3	12	낮음	표 9-4를 참조한다.
		타정압	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		실링간격	3	2	3	18	낮음	표 9-4를 참조한다.
제제균일성	제립물의 입도분포	연합시간	3	1	4	12	낮음	신규 제조소에서의 연합시간에 대한 최적화 연구를 통해 연합시간의 탐색범위(1~3분) 내에서 완제의약품의 제제균일성에 대한 위험성이 없음이 확인되었다.
		Impeller 속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4를 참조한다.
		Chopper 속도	3	1	4	12	낮음	
		제립체 크기	4	1	4	16	낮음	신규 제조소에서의 제립 체의 크기에 대한 최적화 연구를 통해 제립체의 크기의 영향을 파악하였으며 이를 통해 5-6mm의 범위로 운전범위를 설정하였으므로 제립 체의 크기에 따른 위험성이 저감되었다.
		제립속도	3	2	3	18	낮음	표 9-4를 참조한다.
	정립물의 입도분포, 겉보기밀도 및 흐름성	연합시간	3	1	3	9	낮음	신규 제조소에서의 연합시간에 대한 최적화 연구를 통해 연합시간의 탐색범위(1~3분) 내에서 완제의약품의 제제균일성에 대한 위험성이 없음이 확인되었다.
		Impeller 속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4를 참조한다.
		Chopper 속도	3	1	4	12	낮음	
		건조 급기유량	4	1	3	12	낮음	표 9-4를 참조한다.
		건조온도	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		정립 체의 크기	4	1	3	12	낮음	신규 제조소에서의 정립 체의 크기에 대한 최적화 연구를 통해 정립체의 크기에 따른 핵심품질특성의 영향을 확인하였으며 이를 근거로 제제균일성의 기준을 만족할 수 있는 정립 체의 크기 범위(1.0-1.2mm)를 도출하여 위험성을 저감하였다.
		정립속도	3	2	3	18	낮음	표 9-4를 참조한다.
	최종혼합물의 혼합균일성	혼합속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4를 참조한다.
		혼합시간	3	1	4	12	낮음	신규 제조소의 최종혼합 공정에서 혼합균일성을 실시간으로 관리하고

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								자 근적외선 기반의 공정분석기술을 적용하였으며, 이를 통해 혼합종료 시점을 관리함으로써 혼합균일성에 대한 위험성을 저감하였다.
	나정의 질량 편차	타정속도	4	1	3	12	낮음	표 9-4를 참조한다.
		Feeder 속도	4	1	3	12	낮음	표 9-4를 참조한다.
		타정압	3	1	3	9	낮음	표 9-4를 참조한다.
		실링간격	4	1	3	12	낮음	신규 제조소에서 타정 공정의 실링간격에 따른 핵심품질특성의 영향을 실험적으로 확인하였으며, 탐색범위 내에서 제제균일성에 대한 위험성은 낮음이 확인되었다.
용출	제립물의 입도분포	연합시간	3	1	4	12	낮음	신규 제조소에서의 연합시간에 대한 최적화 연구를 통해 연합시간의 탐색범위(1~3 분) 내에서 완제의약품의 용출에 대한 위험성이 없음이 확인되었다.
		Impeller 속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		Chopper 속도	3	1	4	12	낮음	
		제립체 크기	3	1	4	12	낮음	신규 제조소에서의 제립 체의 크기에 대한 최적화 연구를 통해 제립 체의 크기의 영향을 파악하였으며 이를 통해 5-6mm 의 범위로 운전범위를 설정하였으므로 제립 체의 크기에 따른 위험성이 저감되었다.
		제립속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
	정립물의 입도분포	연합시간	3	1	4	12	낮음	신규 제조소에서의 연합시간에 대한 최적화 연구를 통해 연합시간의 탐색범위(1~3 분) 내에서 완제의약품의 용출에 대한 위험성이 없음이 확인되었다.
		Impeller 속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		Chopper 속도	3	1	4	12	낮음	
		제립체 크기	3	1	4	12	낮음	신규 제조소에서의 제립 체의 크기에 대한 최적화 연구를 통해 제립 체의 크기의 영향을 파악하였으며 이를 통해 5-6mm 의 범위로 운전범위를 설정하였으므로

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
								제립 체의 크기에 따른 위험성이 저감되었다.
		제립속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		건조급기 유량	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		건조급기 온도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		정립 체의 크기	4	1	4	16	낮음	신규 제조소에서의 정립 체의 크기에 대한 최적화 연구를 통해 정립 체의 크기에 따른 핵심품질특성의 영향을 확인하였으며 이를 근거로 용출의 기준을 만족할 수 있는 정립 체의 크기 범위(1.0-1.2mm)를 도출하여 위험성을 저감하였다.
		정립속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
	나정의 경도 및 붕해	타정속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		Feeder 속도	3	1	3	9	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		타정압	4	1	4	16	낮음	신규 제조소에서의 타정압에 따른 핵심품질특성의 영향을 실험적으로 파악하였으며, 탐색범위 내에서 타정압은 나정의 경도, 붕해 및 완제의약품의 용출에 큰 영향을 미치지 않음이 확인되어 그 위험성이 저감되었다.
		실링간격	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
	코팅정의 붕해	코팅팬속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		코팅액 분사속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		급기 및 배기온도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		분사압력	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		패턴압력	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		코팅종말점	3	1	4	12	낮음	신규 제조소의 코팅 공정에서 코팅종말 시점을 관리하고자 라만 분광분석법 기반의 공정분석기술을 적용하였으며, 이를 통해 코팅증량에 대한 실시간 관리가 가능하여 해당 위험성이 저감되었다.
유연물질		제립속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.

완제의약품 핵심품질특성	반제품 핵심품질 특성	핵심공정 변수	심각도	발생도	검출도	RPN	위험 수준	설정근거
	과립물의 유연물질	건조급기 온도	4	1	4	16	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		정립속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
	코팅정의 유연물질	코팅팬속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		코팅액 분사속도	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		급기 및 배기온도	4	1	4	16	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		분사압력	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		패턴압력	3	1	4	12	낮음	표 9-4 를 참조한다.
		코팅종말점	4	1	4	16	낮음	표 9-4 를 참조한다.

10 실생산 규모의 공정분석기술 적용

10.1 공정분석기술의 정의

공정분석기술(process analytical technology, PAT)은 의약품 제조하는 과정에서 원료 및 반제품의 핵심품질특성을 측정하여 완제의약품의 핵심품질특성과 제조공정을 관리하기 위한 분석 및 제어 시스템을 의미한다.

2002년 미국 FDA는 "Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach"를 제시하면서 그 목적 중 의약품 제조 및 기술에서 최신 과학적 발전 기술을 사용하도록 권장하였다. 제약 제조분야에서 과학 및 공학 이론과 지식 기반에 대하여 강조함에 따라 제품 수명 주기 전반에 걸쳐 불량 제품 및 프로세스 품질과 관련된 위험을 평가하고 완화하기 위한 기술 탐색 수요가 증가하였다. 또한, 2004년 미국 FDA는 "Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance" 를 내놓으면서, 제품 품질과 성능을 보증하기 위하여 이에 미치는 영향의 이해를 기반으로 위험요소를 평가하고 완화하기 위한 공정관리 전략으로써 실시간 공정분석기술에 대한 가이드라인을 소개하였다. 이러한 공정분석기술은 공정분석화학(process analytical chemistry, PAC)기술을 제약분야에 응용한 기술로서 제품의 주요품질요소와 원료의 효능 그리고 공정 중 물질특성에 대한 공정 내 분석을 기반으로 하는 제조공정 분석과 관리를 위해 활용되고 있으며, 최근에는 공정분석기술을 이용하여 제조 공정 품질을 실시간으로 모니터링하고 공정 및 품질관리를 위한 시스템을 구축하여 의약품 제조에 대한 정보관리 및 제품 품질 전략수립을 위한 접근방법으로 활용되고 있다.

또한 품질관리전략을 수립하고 적용하는 과정에서 제품과 공정의 이해를 향상시키기 위한 과학적이고 접근방법으로 공정분석기술이 활용가능하다. 공정분석기술은 제품 처방과 공정 설계 범위 (Design Space)조건에 대한 즉각적인 반응 변수를 도출하고, 제조규모 확대를 통한 실생산 규모 제조공정을 최적화하고, 표준화 유지 관리를 위한 실시간 공정 모니터링 기술들로 (in-, on-, at-line 등) 발전하였다.

이러한 공정분석기술의 분석법에는 비파괴, 비접촉, 신속성, 정확성, 정밀성 등의 특성을 가진 분광분석법이 적합했고, 제약 제조공정에 적용 가능한 근적외선 (NIR), 라만 (Raman), 마이크로파 (Microwave) 분광분석 기술 장비가 일반적으로 사용되고 있다.

최근 2022년에는, ICH Q14 Analitical Proceudure Development Draft 가이드라인은 최신 의약품 분석방법의 개발과 도입을 위해서, ICH Q9의 품질위험관리와 함께 ICH Q8의 의약품 개발에서 제안된 과학적이고 체계적인 접근법에 기반했고, 공정분석기술의 정확한 출력 값을 구성하는 다변량분석방법 (multivariate analytical procedures)의 개발을 고려하였다. 동시에, ICH Q2(R2) Draft는 근적외선, 라만 등의 분광법과 분광 데이터의 활용을 위한 시험방법 밸리데이션에서 화학계량법의 다변량 통계 분석의 접근법이 포함되었다.

10.2 핵심품질특성의 위험성 관리를 위한 공정분석기술 적용 검토

K 정제는 기존 제조소에서 신규 제조소로 제조공정이 이전되었다. 이 과정에서 제조소 이전에 따른 설비의 격차분석과 위험성평가를 실시하여 제조소 및 설비 변경에 따른 핵심품질특성의 위험성을 파악하였으며, 위험성을 가진다고 판단된 인자들에 대해서는 추가적인 신규 제조소에서의 실험과 영향 평가를 통해 위험성을 저감할 수 있도록 신규 제조소의 제조공정을 확립하고자 하였다. 이때 신규 제조소 설비의 위험성을 관리할 수 있는 수단으로 실시간으로 품질특성에 대해 모니터링과 측정이 가능한 공정분석기술의 적용을 검토하였으며, 이를 위해 K 정제의 목표품질프로필과 핵심품질특성, 핵심물질특성, 핵심공정변수 간의 상관관계 및 해당 제조공정의 특성과 파악된 위험성 등을 고려하여 적합한 공정분석기술을 선정하였다. K 정제는 일반방출 의약품으로 설계되었으며, 약물 특성과 목표품질제품프로필을 바탕으로 함량, 제제균일성, 용출 등의 핵심품질특성을 충족하기에 적합한 제조공정으로 습식과립화 공정을 통해 완제의약품을 제조한다. 이때 구체적인 K 정제의 제조공정은 습식과립화, 최종혼합, 타정 및 코팅 공정으로 이루어져 있으며 이를 위해 고전단 과립기, 유동층 건조기, 회전용기식 혼합기, 로터리타정기, 천공팬 코팅기 등의 실생산 규모 설비를 적용하였다. 따라서 이를 고려하여 각 제조공정 별 설비특성과 핵심품질특성의 위험성을 고려하여 적용가능한 공정분석기술을 선정한 결과는 아래와 같다.

- 유동층 건조 공정: In-line 근적외선 분광분석(건조감량)
- 최종혼합 공정: In-line 근적외선 분광분석(혼합균일성)
- 타정 공정: At-line 근적외선 분광분석(함량 및 함량균일성)
- 코팅 공정: In-line 라만 분광분석(코팅증량)

공정분석기술을 통해 측정하고자 선정한 품질특성들은 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치는 반제품의 핵심품질특성, 물질특성 또는 공정중시험(IPC)항목이며 실시간 측정과 관리를 통해 제조소를 이전하는 과정에서의 위험성을 저감하거나 해당 공정의 이해도를 높이고 지속적인 공정의 검증이 가능하다. 이때 최종혼합 공정의 혼합균일성과 타정 공정의 나정 함량 및 함량균일성은 완제의약품의 함량 및 제제균일성과 밀접한 관련을 가지므로 본 예시모델 본문에서 해당 공정분석기술의 밸리데이션 절차 및 그 결과를 상세히 제시하였다. 유동층 건조 공정의 건조감량과 코팅 공정의 코팅증량은 건조 공정과 코팅 공정의 종료시점을 관리하기 위한 목적으로 공정분석기술을 적용코자 하였으며, 혼합균일성과 나정의 함량에 대한 공정분석기술에 비하여 그 중요도와 위험성이 상대적으로 낮으나 제조공정의 적용을 위해서는 시험법의 밸리데이션이 필요하다. 건조감량과 코팅증량에 대한 공정분석기술의 개발 절차와 밸리데이션 결과는 본 예시모델의 부록을 참조한다.

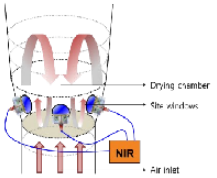
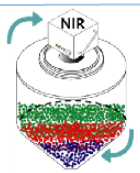
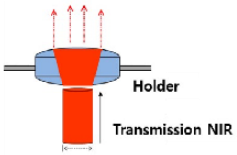
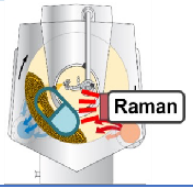
습식과립	유동층 건조		In-line 실시간 과립의 건조감량을 분석하여 건조공정의 건조종말 시점을 관리
혼합	혼합		In-line 실시간 혼합균일성을 분석하여 최종혼합 공정의 위험성을 관리
타정	고속타정		At-line 나정 개별함량을 분석하여 반제품의 함량 및 함량균일성 관리
코팅	필름코팅		In-line 실시간 코팅증량을 분석하여 적합한 코팅공정 종말시점 관리

그림 10-1: K 정제의 핵심품질특성에 대한 위험성관리를 위한 제조공정별 공정분석기술

10.3 혼합 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용

K 정제는 습식과립물을 제조한 이후 정제 성형에 필요한 붕해제 및 유동화제와 활택제를 투입하여 최종혼합을 실시하며, 이때 주성분과 과립물 및 첨가제가 균일하게 혼합되어야 한다. 따라서 혼합균일성은 최종혼합 공정의 중요한 핵심품질특성이며, 완제의약품의 제제균일성과 붕해 및 용출에도 영향을 미친다. 혼합공정에서는 과립물과 첨가제 간 입도분포, 혼합용기의 형상 및 크기 등과 혼합속도, 혼합시간이 혼합균일성에 영향을 미칠 수 있는 요인이다. 따라서 신규 제조소로 이전하는 과정에서 최종혼합 공정에 실시간 공정분석기술을 적용함으로써 혼합균일성에 대한 위험성을 지속적을 관리하고자 하였다.

10.3.1 공정분석기술 적용 방식의 검토

혼합공정의 혼합균일성에 대한 공정분석기술 적용을 위해서는 혼합물의 구성성분들에 대한 정성 또는 정량적 분석이 가능하여야 하며, 이를 위해 혼합물질을 구성하는 성분들의 C-H, N-H, S-H, O-H 분자 작용기에 대한 특이성을 가지는 근적외선 분광분석법을 고려하였다. 혼합공정에서 측정되는 근적외선 스펙트럼은 과립물과 첨가제의 혼합물에 대한 정량적인 정보를 지니고 있으므로, 이를 확인하고자 우선적으로 K 정제에 사용되는 주원료와 첨가제들의 개별 스펙트럼을 평가하였다. 개별 구성성분들에 대해 근적외선 스펙트럼을 측정하고 혼합물의 스펙트럼과 비교한 결과는 아래 그림과 같으며, K 정제의 주성분인 DS-TS2가 가지는 1390 nm, 1519 nm, 1647 nm, 1664 nm, 1675 nm 영역대의 특이적인 피크가 최종혼합물의 근적외선 스펙트럼에서도 나타남을 확인할 수 있다. 따라서 근

적외선 분광분석법을 적용하여 최종혼합 공정에서 실시간으로 주성분과 첨가제의 혼합균일성 확인과 이를 통한 위험성 관리가 가능할 것으로 판단하였다.

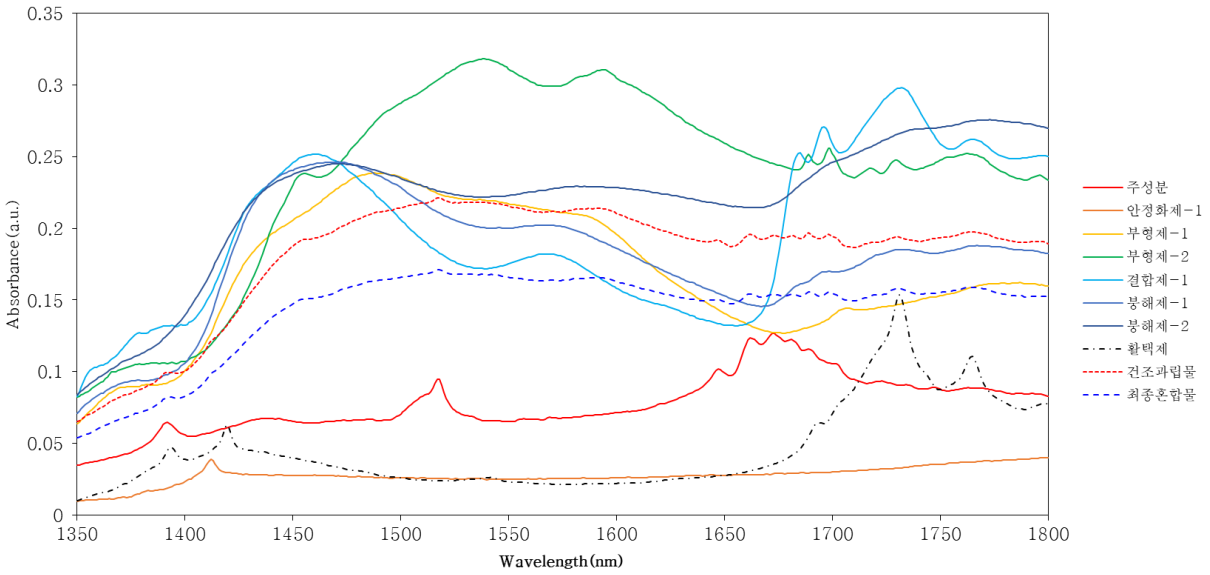


그림 10-2: 원료약품의 혼합공정 근적외선 스펙트럼 특이성 확인

또한 최종혼합 공정에 근적외선 기반의 공정분석기술을 적용하기 위해서는 일정한 속도로 회전하는 혼합용기에 부착이 가능한 근적외선 설비가 개발되어야 한다. 이를 위해 혼합용기가 회전하는 동안 간섭없이 용기 내 충전된 혼합물의 특성을 실시간으로 분석가능하며, 측정된 스펙트럼 데이트를 무선통신으로 전송가능한 근적외선 측정설비를 적용하고자 하였다. 근적외선 장비를 혼합용기에 부착하는 위치는 측정부 검체의 대표성, 신뢰성, 안정성 등과 장비의 탈부착 용이성, 공정 중 간섭 가능성 등을 고려하여 혼합용기 회전축의 중심위치를 기점으로 용기 상단부로 선정하였다. 혼합용기 상단 부분은 원료 투입구로써 근적외선 스펙트럼 측정을 위해서 빛이 통과할 수 있는 투명한 소재를 사용하여 관측창을 설치하였다. 이때 관측창의 소재는 근적외선 빛의 간섭이 최소화되어 측정하고자 하는 혼합물의 근적외선 스펙트럼을 정확히 분석할 수 있도록 설계하였으며, 무선으로 작동하는 근적외선 설비와의 연결부위를 밀착시켜 연결부위에서 혼합물이 밖으로 빠져나오거나 설비가 이탈되지 않도록 하였다.

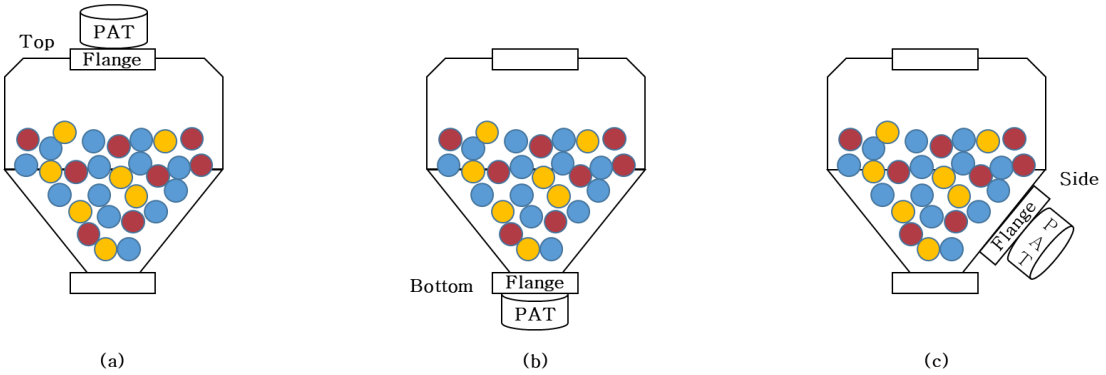


그림 10-3: 혼합용기의 PAT 적용 가능 위치 설계. (a) 혼합용기 상단 투입구, (b) 혼합용기 하단 배출구, (c) 혼합용기 옆면

10.3.2 혼합균일성의 공정분석모델 개발

근적외선 분광법을 이용하여 혼합균일성을 모니터링하기 위한 공정분석기술을 적용하기 위해서는 기존에 적용하였던 혼합균일성 시험 결과와의 비교가 필요하다. 기존 제조소에서 혼합균일성을 평가하기 위한 시험법은 액체크로마토그래피 시험법으로 혼합용기 내 규정된 위치에서 검체를 채취하고 혼합물 검체의 주성분 약물 함량을 분석한다. 이때 혼합용기의 형상 및 장입률 등을 고려하여 대표성있는 검체를 채취하기 위해 선정된 검체 채취위치는 아래 그림과 같다.

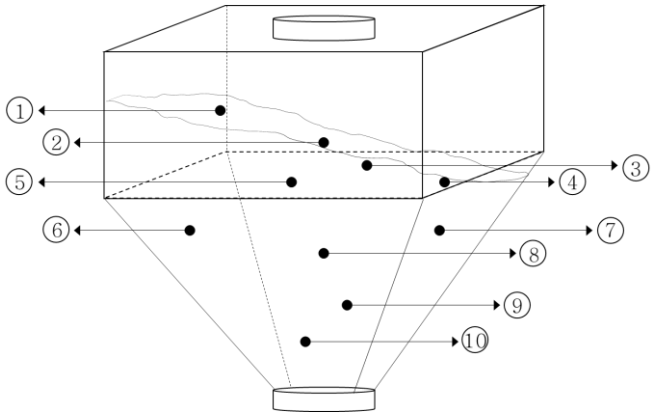
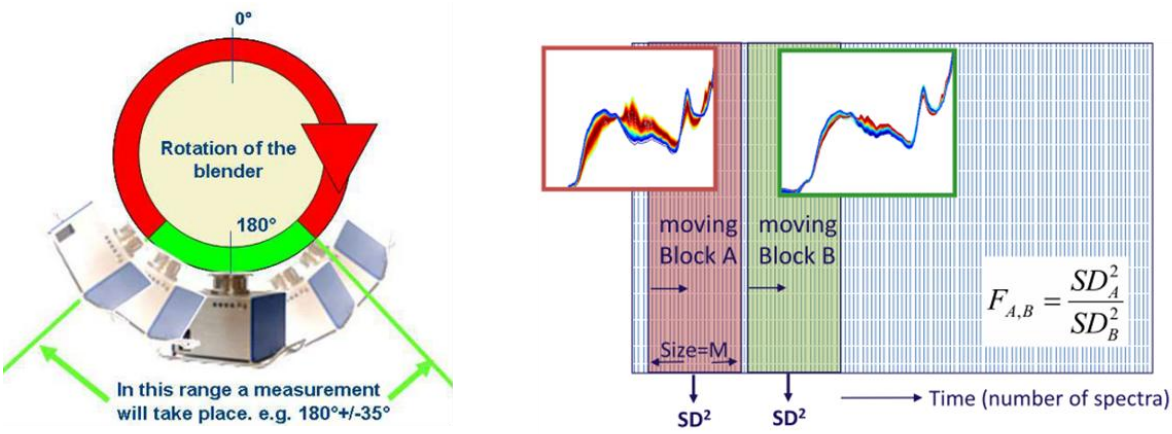


그림 10-4: 혼합균일성 분석을 위한 혼합물 샘플링 위치

최종혼합 공정에서 근적외선 분광분석법을 활용하여 혼합균일성을 실시간으로 모니터링하기 위해서는 회전하는 혼합용기에서의 스펙트럼 측정 조건과 방식의 최적화가 필요하다. 이를 위해서 혼합 용기가 1회전할 때마다 1개의 근적외선 스펙트럼을 측정하였으며, 근적외선 측정 트리거 (trigger)가 작동하는 위치는 회전축 180도 기점에서 전후 30도로 설정하였다. 이때 근적외선 스펙트럼의 측정 파장 범위와 조건은 설비 사양을 고려하여 측정범위 1350~1800 nm, 5회 반복

스캔, 분해능 1 nm로 설정하였다. 또한 측정된 스펙트럼으로부터 혼합물의 균일성을 정량적으로 산출하기 위한 방법으로는 이동블록(moving block) 내의 스펙트럼의 데이터 변동성을 상대표준편차로 계산하는 방식을 적용하였으며 이때 이동블록의 크기는 신규 제조소 설비의 혼합속도 9rpm 조건에서 1분 동안의 데이터에 해당하는 9로 설정하였다. 이를 도식화하여 정리하면 아래 그림과 같다.



(a) (b)

그림 10-5: (a) 근적외선 측정 각도 및 (b) 스펙트럼의 상대표준편차 계산을 위한 이동블록

10.3.3 혼합균일성 공정분석기술의 시험법 밸리데이션

USP <1856> Near-infrared spectroscopy-Theory and Practice항과 FDA 가이드라인(Development and submission of near infrared analytical procedure)에 따르면 이동블록의 스펙트럼 상대표준편차를 이용한 혼합균일성의 공정분석기술의 시험법 밸리데이션은 혼합물의 상태에 따른 공정분석기술의 판별능력과 특이성 검증이 필요하다. 따라서 이를 위해 혼합물이 균일한 상태와 불균일한 상태로 존재할 때의 검체를 대상으로 공정분석기술과 액체크로마토그래피 혼합균일성 시험의 결과를 비교하여 특이성을 확인하였다.

1) 특이성

최종혼합 공정의 공정분석기술 밸리데이션을 위해 총 15배치에 대해서 실시간으로 혼합물의 근적외선 스펙트럼을 측정하였으며, 혼합균일성의 정량적인 산출을 위해 이동블록 내에서의 근적외선 스펙트럼의 상대표준편차를 계산하였다. 그 결과를 정리하면 아래 그림과 같으며, 이동블록의 크기가 9로 설정되었을 때 스펙트럼의 상대표준편차의 경향성으로부터 혼합이 균일하다고 판단되는 시점을 판정하기 위한 상대표준편차의 기준을 1.5%로 설정하였다.

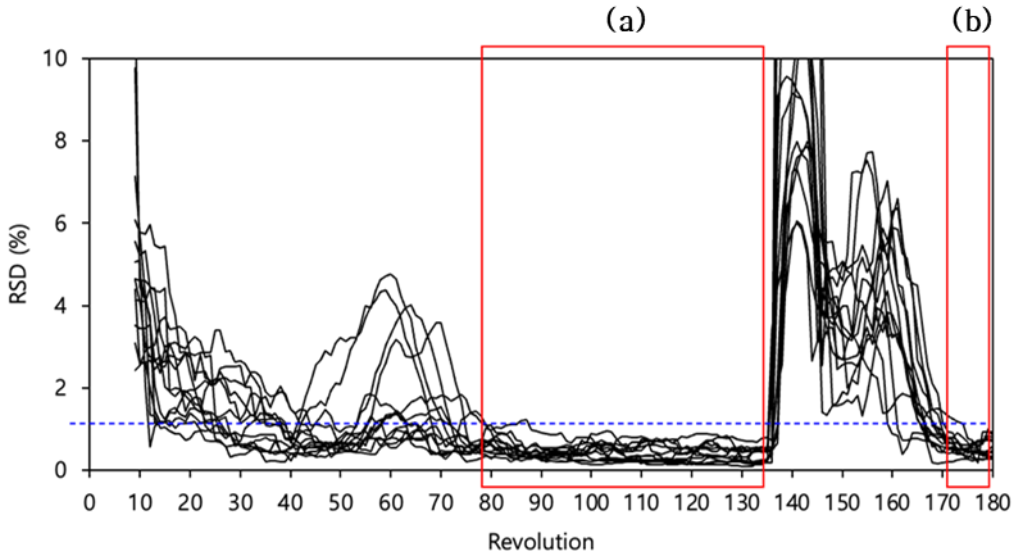


그림 10-6: 혼합균일성 평가를 위한 15 개 배치의 (a) 후혼합 및 (b) 활택 공정의 근적외선 스펙트럼 모니터링

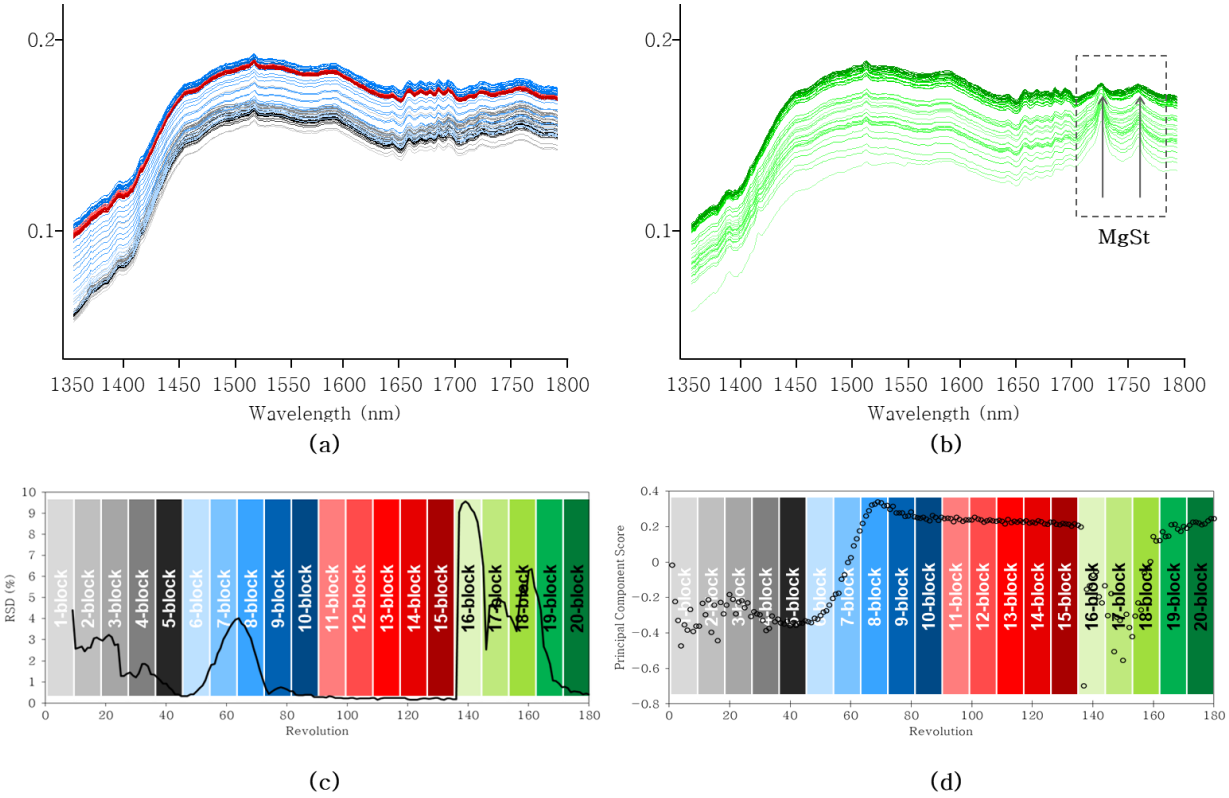


그림 10-7: 혼합공정 공정분석기술 적용을 위한 최종혼합 공정 근적외선 스펙트럼 및 변동성 분석. (a) 후혼합 공정의 근적외선 스펙트럼 데이터, (b) 활택 공정의 근적외선 스펙트럼 데이터, (c) 혼합공정의 근적외선 스펙트럼 상대표준편차 및 블록 (d) 근적외선 스펙트럼의 주성분분석 1차 주성분(PC) 값 분포

이후, 이동블록의 상대표준편차가 1.5% 이하를 유지하는 구간에서의 혼합균일성에 대한 근적외선 기반 공정분석기술의 특이성을 확인하고자 측정된 근적외선 스펙트럼을 상세 분석하였다. 먼저 후혼합과 활택 공정이 진행되는 동안 근적외선 스펙트럼의 상대표준편차가 감소하는 이동블록을 구간으로 설정하고자 하였으며, 그림 10-12(c)에서 나타낸 바와 같이 후혼합 공정의 근적외선 스펙트럼의 이동블록은 총 15블록 중 11~15번째(후혼합 시간 11~15분) 블록에서 상대표준편차가 1.5% 이하를 안정적으로 유지함을 관찰할 수 있었다. 또한 활택 공정의 이동블록은 총 5개였으며, 5번째(활택 시간 5분) 블록에서 상대표준편차가 1.5% 이하를 유지함을 확인할 수 있었다. 이때 측정된 근적외선 스펙트럼의 주요변동 추이와 변동성을 살펴보고자 주성분분석(Principal Component Analysis, PCA)을 실시한 결과, 1차 주성분 값의 분포도는 그림 10-12(d)에서와 같이 스펙트럼의 상대표준편차의 경향과 일치하였다.

따라서 이를 바탕으로 혼합공정의 무빙블록 구간 설정을 통하여 상대표준편차가 높은 블록과 낮은 블록에서 혼합물을 채취하여 액체크로마토그래피의 혼합균일성 분석결과와 비교함으로써 혼합균일성 공정분석기술의 특이성을 검증하고자 하였다. 또한 이와 동시에 혼합균일성에 영향을 미칠 수 있는 과립물의 입도분포에 따른 공정분석기술의 영향성을 확인함으로써 근적외선 기반 분석법의 완건성을 평가하고자 하였다. 이때 혼합물의 입도분포를 변화시키기 위해 정립 체의 크기를 달리하여 과립물을 제조하고 혼합을 실시하였으며, 이를 위해 0.8~1.2 mm의 정립 체를 사용하여 제조한 각 조건별 과립물의 입도분포 측정결과는 아래 표에 제시하였다. 그 결과, 과립물의 입도분포는 정립 체의 크기가 작을 수록 입도분포 또한 작아짐을 확인하였다.

표 10-1: 정립 체를 통과한 과립물의 입도분석 측정결과

정립 체 크기	d10 (㎛)	d50 (㎛)	d90 (㎛)
0.8 mm	5.80	82	459
1.0 mm	6.92	110	721
1.2 mm	9.05	189	858

따라서 서로 다른 입도분포를 가지는 과립물을 대상으로 총 3회의 최종혼합 공정을 실시하였으며, 근적외선 기반의 공정분석기술을 적용하여 상대표준편차를 계산하였을 때 상대표준편차가 높은 구간과(8번째 블록) 혼합이 완료된 시점(후혼합 15번째 블록, 활택 20번째 블록)에서의 혼합균일성 검체를 채취하여 액체크로마토그래피로 분석한 혼합균일성 시험결과와 비교평가하였다. 그 결과를 아래 그림과 표에 제시하였으며, 이때 근적외선 스펙트럼의 상대표준편차 (RSD)는 그림 10-13과 같이 8번째 블록일 때, 정립 체의 크기가 0.8mm (RSD 2.6%), 1.0mm (RSD 2.0%)인 조건에서 혼합균일성의 판단 기준인 RSD 1.5% 이상으로 나타났으며, 정립 체의 크기 1.2mm의 8번째 블록의 RSD는 0.5%으로 기준에

적합하였다. 이를 동일한 조건에서 액체크로마토그래피로 혼합균일성을 시험한 결과와 대조하여 비교하였으며, 아래 표에서와 같이 이동블록의 스펙트럼 상대표준편차와 액체크로마토그래피 혼합균일성의 시험결과의 경향은 서로 일치하였다. 또한 근적외선 스펙트럼의 표준편차가 1.5% 이하를 안정적으로 유지했던 혼합종료 시점(15번째 및 20번째 블록)에서의 공정분석기술의 결과와 액체크로마토그래피 혼합균일성 시험결과는 모두 개별 함량의 표준편차가 1% 미만으로 혼합물의 함량이 균일한 것으로 확인되었다. 따라서 혼합공정에 적용한 근적외선 기반의 혼합균일성 공정분석기술은 액체크로마토그래피 분석법을 통해서 시험한 결과와 일치하였으며, 이동블록의 상대표준편차 값의 혼합균일성에 대한 특이성을 확인할 수 있었다.

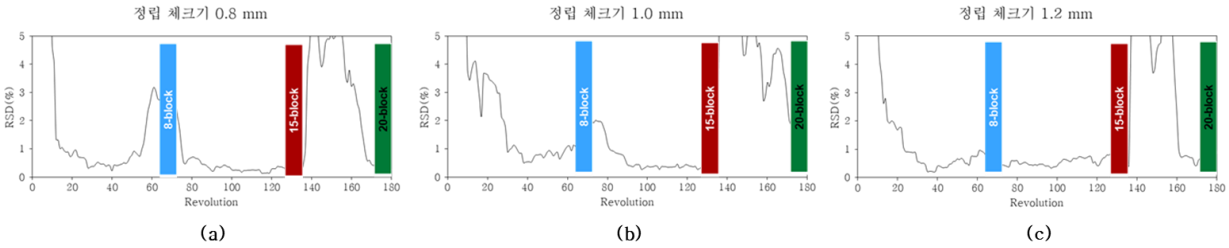


그림 10-8: 정립 체 크기 별 근적외선 스펙트럼 RSD 비교 및 혼합균일성 분석 포인트

표 10-2: 정립 체 크기 별 혼합균일성의 액체크로마토그래피 분석 결과

이동블록	8블록			15블록			20블록		
체크기 (mm)	0.8	1.0	1.2	0.8	1.0	1.2	0.8	1.0	1.2
최소 (%)	90.06	101.65	105.04	100.20	98.31	97.03	98.77	98.49	98.49
최대 (%)	107.70	90.91	98.31	101.42	99.93	99.49	99.13	100.30	100.15
평균 (%)	98.69	98.07	101.27	100.96	99.25	98.64	98.91	99.42	99.28
표준편차	5.06	3.17	2.09	0.38	0.54	0.85	0.13	0.68	0.57
상대표준편차 (%)	5.13	3.23	2.07	0.37	0.54	0.86	0.13	0.68	0.58

10.4 타정 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용

타정 공정에서는 최종혼합을 통해 제조한 혼합물을 투입하여 나정 반제품을 압축성형하여 제조한다. 이때 타정 공정에서 생성되는 나정은 목표중량과 질량편차, 붕해, 경도, 마손도의 핵심품질특성이 기준에 적합하도록 균일하게 제조되어야 한다. 특히 타정 공정의 feeder 속도와 타정속도와 예압, 본압, 충전 깊이는 나정의 목표중량과 질량편차에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 완제의약품의 함량 및 제제균일성에 직접적인 변동을 야기할 수 있다. 함량 및 제제균일성은 완제의약품의 핵심품질특성이며 목표품질제품프로필을 통해 설계된 효능·효과의 발현과 환자의 안전에 영향 줄 수 있는 중요 항목으로써 관리가 필요하다. 신규 제조소에서는 생산성의 향상을 위해 기존 제조소보다 타정속도를 높이고자 하였으므로 타정속도에 의해 영향을 받을 수 있는 나정의 함량 및 함량균일성에 대한 위험성을 실시간으로 확인하고 평가하고자 하였으며, 이를 위해 근적외선 기반의 at-line 공정분석기술을 적용하고자 하였다.

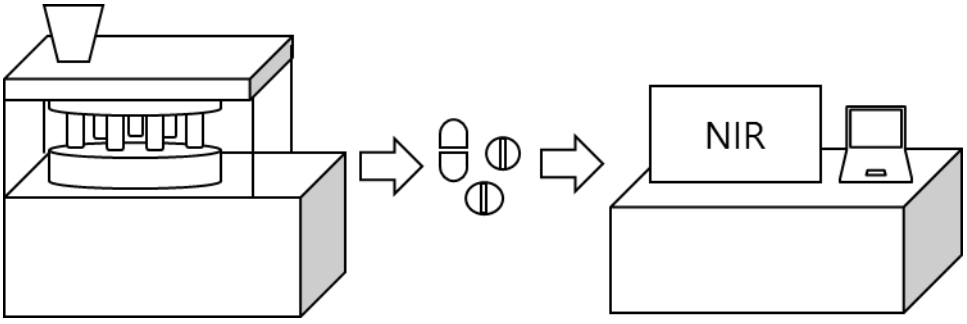


그림 10-9: 타정 공정의 공정분석기술 적용 예시

10.4.1 공정분석기술 적용 방식의 검토

타정 공정에 근적외선 기반의 공정분석기술을 적용하여 나정의 함량과 함량균일성을 모니터링하기 위해서는 나정에 포함되는 주성분 및 첨가제의 근적외선 분광분석에 대한 특성을 확인하고 주성분의 함량과 근적외선 스펙트럼 간의 상관관계를 바탕으로 주성분 함량을 정량할 수 있는 수학적 모델 방정식을 개발하여야 한다. 이를 위해 우선적으로 K 정제의 개별 주성분과 첨가제에 대한 근적외선 스펙트럼과 타정을 통해 제조한 나정의 근적외선 스펙트럼을 비교하여 아래 그림에 나타내었다. 그 결과, 나정의 근적외선 스펙트럼으로부터 첨가제에서는 관찰되지 않은 주성분에 특이적인 피크들이 관찰되었으며 이를 통해 근적외선 분광분석법이 K 정제의 나정 함량을 측정하기 위한 공정분석기술로서 적용이 가능할 것으로 판단되었다.

따라서 근적외선 분광분석법을 타정 공정에 적용하기 위해서는 적절한 공정분석기술의 적용 방식의 검토가 필요하다. 기존 제조소에서는 나정의 함량과 함량균일성에 대한 시험은 초기, 중기, 말기 또는 규정된 시간에 검체를 채취하여 시험실에서 파괴시험인 액체크로마토그래피 법으로 분석되었다. 하지만 이러한 방법

은 타정 공정이 진행되는 동안 함량과 함량균일성의 변동을 신속하게 확인할 수 없으므로 즉각적인 핵심품질특성의 위험성 관리에 제한이 있다. 해당 K 정제의 신규 제조소에서의 타정공정의 속도는 시간당 20~40만 정 규모이므로, 실시간으로 개별 나정의 함량과 함량균일성을 측정하는 것은 물리적, 기술적으로 불가능하였으므로 타정 공정의 공정분석기술 적용을 위해 at-line 방식의 근적외선 분광분석법을 적용하고자 하였다. 이때 근적외선 공정분석기술은 개별 나정의 함량을 1정당 30초 이내로 분석이 가능하므로 일정 시간 간격마다 검체를 채취하여 현장에서 근적외선 스펙트럼을 측정하고 개별 함량을 분석할 경우 기존 제조소보다 많은 검체에 대해 함량과 제제균일성의 모니터링이 가능하다.

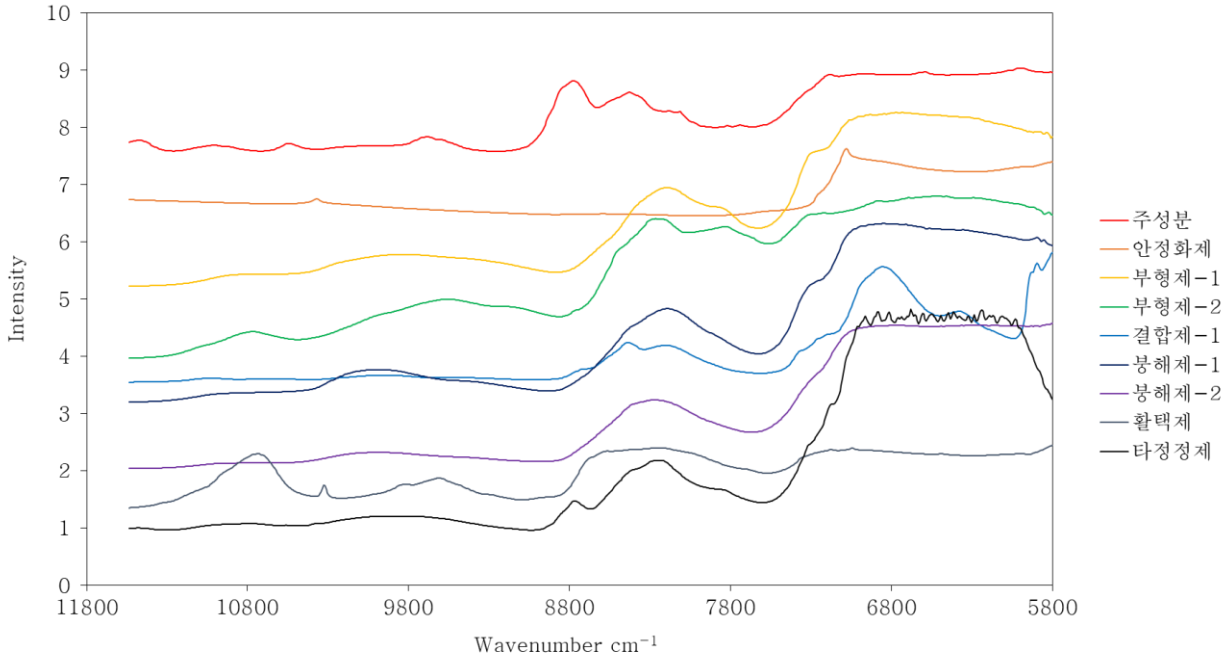


그림 10-10: 주성분과 첨가제 및 나정(타정정제)의 근적외선 스펙트럼 비교

10.4.2 나정 함량 및 함량균일성의 공정분석모델 개발

나정의 개별 함량을 근적외선 스펙트럼을 사용하여 측정하기 위해서는 공정분석기술 모델 검량과 검증을 위한 나정 검체시료를 확보하고 이들을 대상으로 근적외선 스펙트럼과 함량의 참조값을 측정하여야 한다. 나정의 함량 참조값을 측정하기 위해서는 고성능액체크로마토그래피법을 적용하였으며, 이때 함량의 분석조건은 아래 표와 같다. 해당 함량시험법은 기존 제조소에서 시험법 밸리데이션이 완료되었으며, 정확성의 평균회수율은 98.0-102.0% 이내, 정밀성의 상대표준편차는 2% 이내를 만족하였다.

표 10-3: 나정의 함량 분석을 위한 고성분액체크로마토그래피 분석 조건

항목	조건
검출기	자외부흡광광도계 248 nm
칼럼	C_{18}, 4.6 x 250 mm, 5 ㎛
주입량	20 ㎕
유량	1.5 mL/분
칼럼온도	30 ℃
검액온도	25 ℃
분석시간	8 분

검량 및 검증을 위한 검체시료는 공정분석기술 모델에 사용할 근적외선 스펙트럼과 함량 참조값의 회귀방정식 적용을 위해 적절한 함량의 변동폭을 가진 시료의 제조가 필요하다. 이를 위해 모델의 검량에 사용한 검체의 함량 변동범위는 70~130%로 설정하였으며, 서로 다른 함량을 가진 나정을 제조하기 위해 나정의 전체 질량은 고정하고 주성분과 부형제의 사용비율을 가감하여 검량 시료를 설계한 결과는 아래 표와 같다. 해당 처방조성 비율에서 K 정제의 신규 제조소에서 동일한 공정 조건을 적용하여 70~130%의 함량을 가진 나정을 각 3배치씩 제조하였으며, 타정 공정의 초기, 중기, 말기에 해당하는 시점에서 30정씩의 검체를 채취하여 공정분석기술의 검량 및 검증 시료로 사용하였다. 이때 구체적인 타정 공정의 조건을 정리하여 아래 표에 나타내었다.

표 10-4: 공정분석기술 모델 개발을 위한 검체의 함량별 조성비율

농도범위(%)	70 %	80 %	90 %	100 %	110 %	120 %	130 %
주성분	9.9	11.3	12.7	14.1	15.5	16.9	18.3
안정화제	42.9	42.9	42.9	42.9	42.9	42.9	42.9
부형제-1	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
부형제-2	23.0	21.6	20.2	18.8	17.4	16.0	14.6
결합제-1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
붕해제-1	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
붕해제-2	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
활택제	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
유동화제	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
용해보조제	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
합계	100	100	100	100	100	100	100

표 10-5: 공정분석기술 검체 제조를 위한 타정 조건

공정변수	조건
타정속도 (rpm)	90 (400,000정/시간)
Feeder 속도 (rpm)	40
예압 (mm)	2.00
본압 (mm)	1.15

공정분석기술 모델의 개발을 위해 제조한 검체 시료를 대상으로 근적외선 스펙트럼과 액체크로마토그래피 기반의 함량 시험을 실시하였다. 이때 근적외선 분광분석을 위해 적용한 측정조건은 아래 표와 같으며, at-line 방식을 적용하여 분석하였다. 해당 검체의 근적외선 스펙트럼은 동일 시료에 대해 측정오차와 변동성을 고려하여 10회 반복하여 측정하였으며, 스펙트럼의 데이터 전처리를 위해 고정 상쇄값 제거법(Constant offset elimination)를 적용하여 아래 그림에 제시하였다. 그림에서 나타낸 바와 같이 주성분의 함량 별로 측정된 근적외선 스펙트럼의 피크 변동의 추세로부터 약물의 함량에 따른 특이적인 정량변화를 확인할 수 있었으며 해당 상관관계를 이용하여 개별 나정의 함량을 측정할 수 있는 공정분석기술 모델을 개발하고자 하였다. 공정분석기술 모델의 검량 및 검증을 위해서 동일한 시료에 대한 근적외선 스펙트럼 측정값과 함량시험 참조값을 활용하여 화학계량법인 부분최소제곱회귀법 모델을 개발하였으며 해당 모델을 대상으로 근적외선 분광분석 기반의 공정분석기술에 대한 특이성, 직선성(범위), 정확성, 정밀성, 완건성을 확인하여 유효성을 검증하였다.

표 10-6: 타정공정 공정분석기술의 근적외선 분광분석 조건

분류	내용
방식	투과식 (External transmission)
측정파장	9400 ~ 7500 cm^{-1}
Beamsplitter setting	쿼츠 (Quartz)
감지기	InGaAs (External)
스캔속도	7.5 kHz
스캔횟수	64 반복 스캔(scans)
분해능	16 cm^{-1}

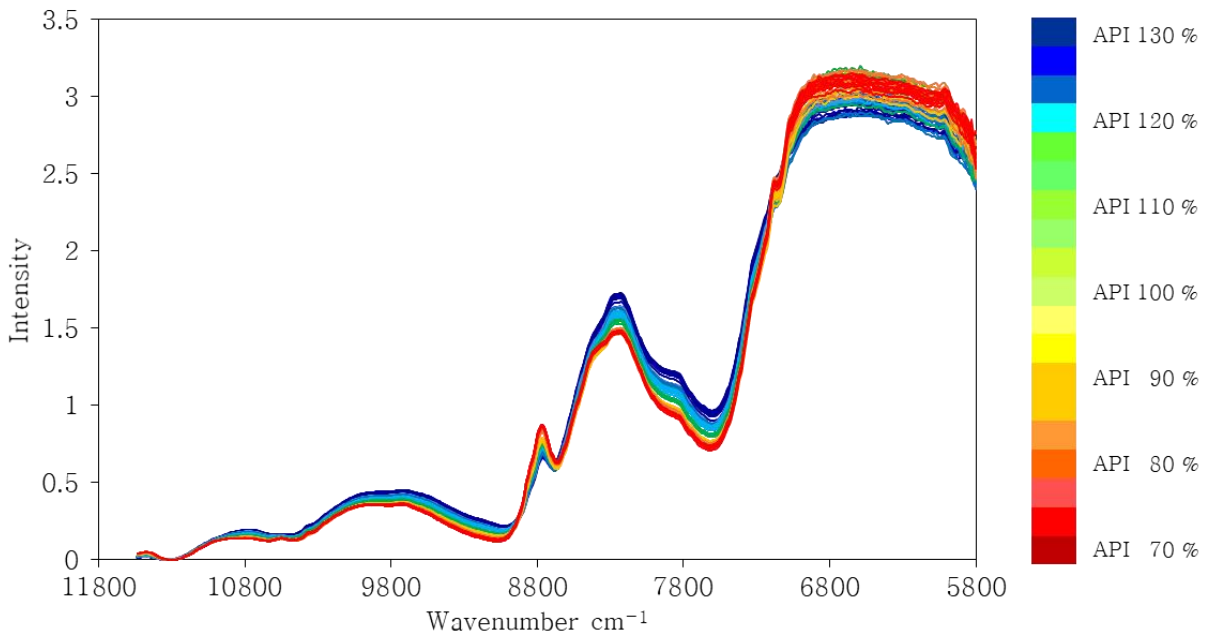


그림 10-11: 정제의 주성분 농도 변화에 따른 근적외선 스펙트럼의 변화

10.4.3 함량 및 함량균일성 공정분석기술의 시험법 밸리데이션

타정공정에서 생산되는 정제의 주성분 함량을 실시간 공정분석하기 위해서 적용된 근적외선 분광분석법의 시험법 밸리데이션을 실시하였다. 이때 함량 분석을 위한 부분회귀최소제곱법 모델의 검량은 70~130% 범위의 함량을 가지는 나정 시료의 측정값을 대상으로 실시하였으며, 70, 100, 130%의 함량을 가지는 시료를 따로이 준비하여 검증 데이터로 사용하였다.

1) 특이성

70~130%의 범위에서 서로 다른 주성분 함량을 가지는 검체 시료를 대상으로 측정된 근적외선 스펙트럼에 대해 데이터 전처리를 실시하고, 전처리 스펙트럼을 대상으로 함량에 대한 근적외선 분광분석법의 특이성을 확인하고자 하였다. 이때 스펙트럼의 전처리 방법으로는 고정 상쇄값 제거법을 적용하였으며, 전처리를 실시한 이후 함량에 특이적인 변동을 타나내는 근적외선 파장영역인 9400 - 7500 cm^{-1} 범위를 표시하여 아래 그림에 제시하였다. 그 결과, 해당 파장영역에서 주성분의 함량 증가에 따른 근적외선 흡광도의 특이성을 확인할 수 있었으며 이를 통해 공정분석기술 적용을 통해 나정의 함량 측정이 가능할 것으로 판단하였다.

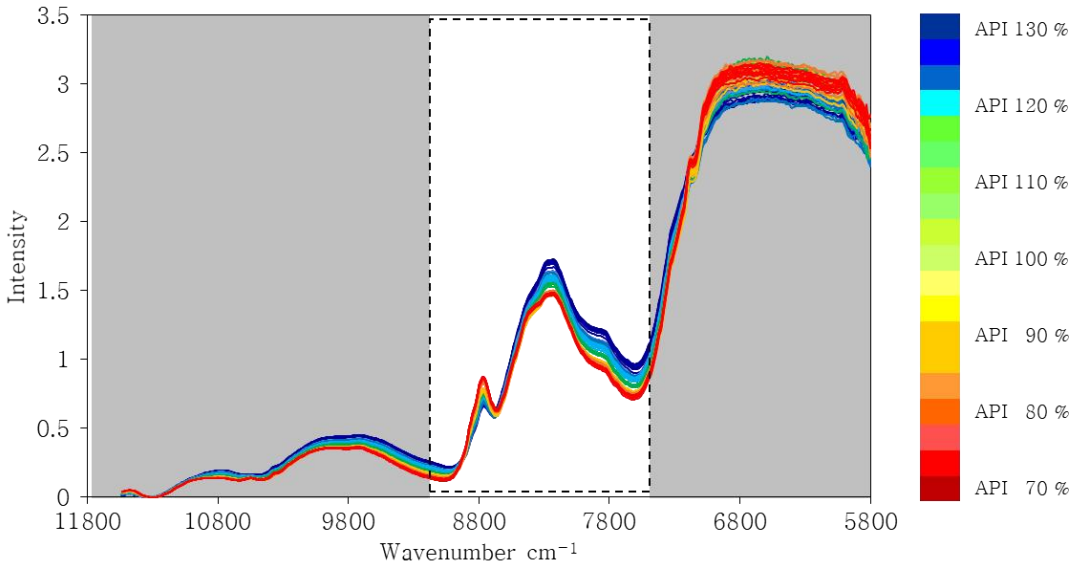


그림 10-12: 함량/함량균일성 검량 시료의 근적외선 스펙트럼 영역 특이성

2) 범위 및 직선성

주성분 함량의 범위가 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130%인 검량시료를 사용하여 개발한 부분회귀최소제곱법 모델의 함량 측정결과와 참조값을 바탕으로 해당 공정분석기술의 범위 및 직선성을 평가하였다. 이때 교차검증(cross-validation)을 실시하여 10개의 주성분을 가지는 부분회귀최소제곱법 모델을 개발하였으며, 그 결과를 정리하여 아래 그림에 제시하였다.

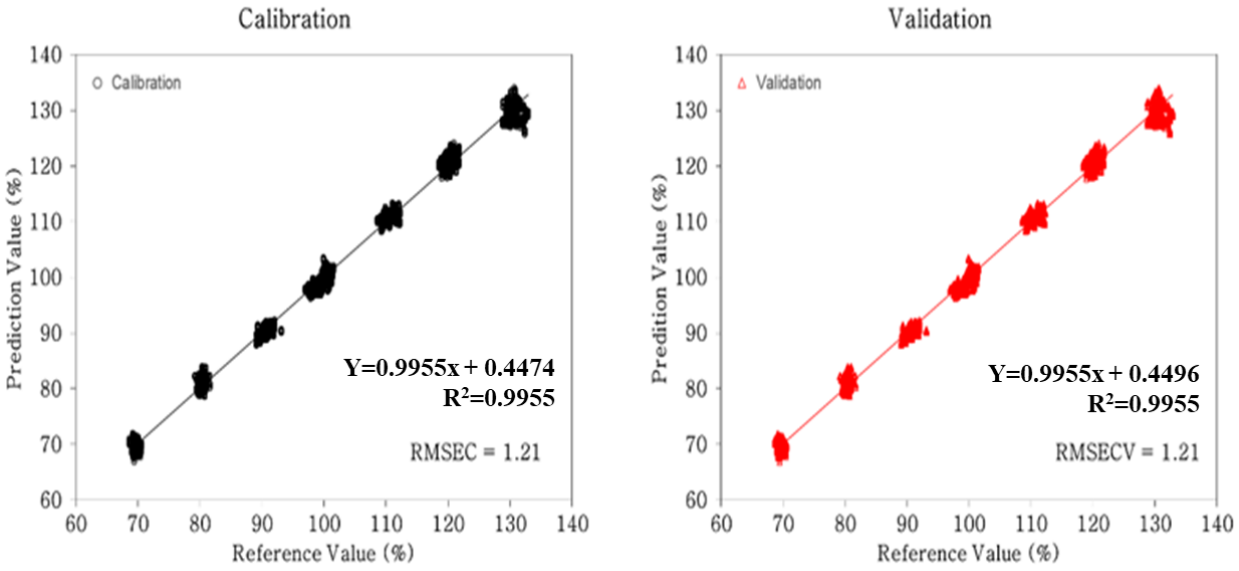


그림 10-13: 교차검증 (cross validation)을 통한 나정 함량 공정분석기술의 직선성 검증

참조값과 근적외선 기반의 측정값 간의 결정계수는 R^2 0.996의 직선성을 얻었으며, 정밀오차인 RMSEC (root mean square error of calibration)과 RMSECV (root mean square error of cross validation)는 각각 1.21%과 1.21%을 나타냈다. 또한 교차검증의 예측값에 대한 잔차도와 직선성의 기울기 및 y절편에 대한 95% 신뢰구간의 범위를 정리하면 아래 그림과 같다.

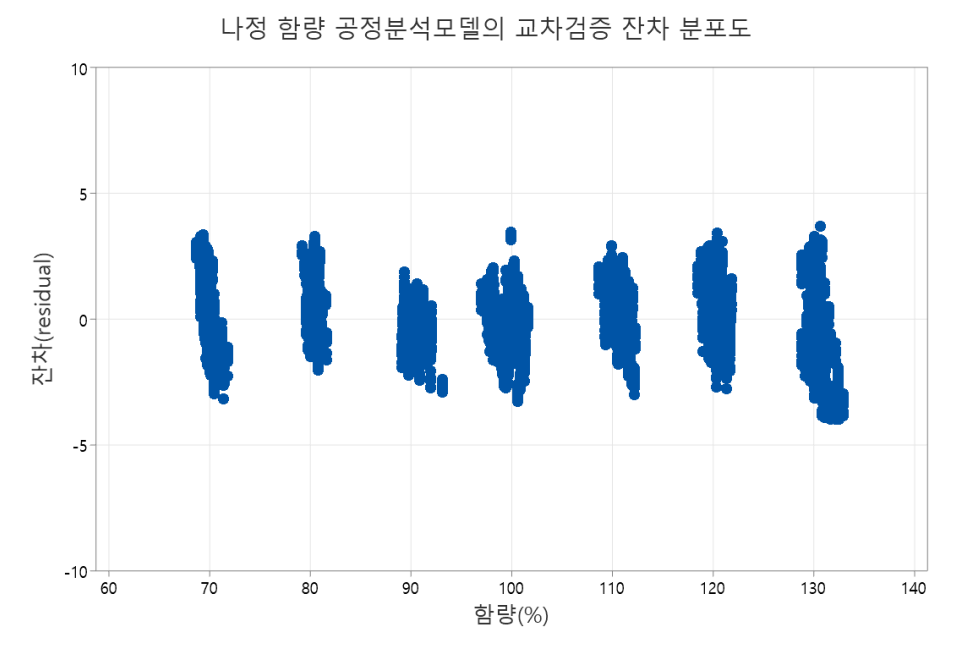


그림 10-14: 나정 함량 교차검증 (cross validation)의 잔차 분포도

표 10-7: 나정 함량의 공정분석기술 직선성의 기울기 및 y절편의 통계량

항목	계수	표준오차	T 통계량	P값	95% 신뢰구간 범위
기울기	0.995475	0.000794	1253.227	0	0.993928-0.997043
y절편	0.449577	0.081018	5.549131	2.97E-08	0.290759-0.608395

3) 정확성

ICH Q2(R2) 가이드라인에 따르면 시험법의 정확성은 적용하고자 하는 범위를 포함하여 측정값과 참값을 비교하며, 최소한 3농도에서 적어도 9회 반복 측정(예. 3농도에서 각 농도당 3회씩 반복 측정)한 결과로부터 평가한다. 이때 정확성은 평균회수율 또는 평균값과 참값으로 인증된 값과의 차이를 신뢰구간과 함께 구하여 평가하는 방식이 권장된다. 또한 부분최소제곱회귀 모델 등의 다변량통계분석법을 활용할 경우에는 예측오차, RMSEP(root mean square error of prediction)가 제시되어야 하며, 제시된 RMSEP는 모델 검량의 오차인 RMSEC의 수치와 유사한 범위여야 한다.

이를 바탕으로 검량 데이터를 활용하여 교차검증을 통해 개발된 부분최소제곱회귀(PLSR) 모델을 70, 100, 130%의 함량을 가지는 검증 데이터에 적용하여 함량의 측정값을 계산하고 참조값과 대조하여 모델의 정확성을 검증하였다. 이를 위해 각 농도별 평균회수율 및 표준편차와 평균회수율의 95% 신뢰구간의 범위를 산출하였으며, 추가로 검증 데이터의 예측오차인 RMSEP를 구하여 아래 표에 나타내었다.

그 결과, 검증 데이터의 측정값에 대한 평균 회수율은 99.99 %로 정확성의 기준으로 설정한 97.00~103.00 %의 범위를 충족하였다. 또한 다변량 회귀분석 모델의 예측 성능을 평가하는 RMSEP는 1.29%으로 1.50% 이하를 충족하였으며, RMSEC인 1.21%와 유사한 값이므로 over-fitting 등으로 인한 공정분석기술 모델의 유효성 문제는 관찰되지 않았다.

표 10-8: 나정 함량 및 함량균일성 공정분석기술 모델의 정확성 결과

함량	검체 수 (표본의 크기)	평균회수율 (%)	표준편차 (%)	평균회수율의 95% 신뢰구간	RMSEP (%)
70%	90	100.98	1.08	100.75-101.20 %	1.02
100%	90	99.45	0.78	99.29-99.61 %	0.96
130%	90	99.57	1.26	99.30-99.83 %	1.73
전체	270	99.99	1.27	99.85-100.15 %	1.29

4) 정밀성

ICH Q2(R2) 가이드라인에 따르면 시험법의 정밀성은 반복성과 실험실내 정밀성 및 실험실간 정밀성 평가가 포함된다. 이때 반복성은 규정된 범위를 포함한 농도에서 적어도 9회 반복하여 측정하거나 시험농도의 100%에 해당하는 농도로 시험방법의 전 조작을 적어도 6회 반복 측정한다. 실험실내 정밀성은 실험일, 시험자, 시험장비 등을 변동하여 확인한다. 또한 부분최소제곱회귀 모델 등의 다변량 통계 분석법을 활용할 경우에는 예측오차, RMSEP(root mean square error of prediction)가 제시되어야 한다.

이를 바탕으로 검량 데이터를 활용하여 교차검증을 통해 개발된 부분최소제곱회귀(PLSR) 모델을 70, 100, 130%의 함량을 가지는 검증 데이터에 적용하여 함량의 측정값을 계산하고 참조값과 대조하여 모델의 정밀성을 검증하였다. 이를 위해 검체를 각 10회씩 반복 측정하고 모델의 예측된 함량의 회수율에 대해 평균, 표준편차, 상대표준편차 및 상대표준편차의 95% 신뢰구간과 RMSEP를 산출하여 평가한 반복성 결과를 아래 표에 나타내었다. 이에 추가로 실험실내 정밀성은 서로 다른 시험일에 검체에 대해 10회씩 반복 측정한 결과를 통해 평가하였으며 이를 정리하여 아래 표에 제시하였다.

표 10-9: 나정 함량 및 함량균일성 공정분석기술 모델의 반복성 결과

함량	시험 횟수	평균회수율 (%)	표준편차 (%)	상대표준편차 (%)	상대표준편차의 95% 신뢰구간	RMSEP (%)
70%	10	101.57	0.36	0.36	0.25-0.66	1.12
100%	10	100.17	0.33	0.33	0.23-0.61	0.55
130%	10	99.09	0.08	0.08	0.06-0.15	1.20
전체	30	100.27	1.07	1.06	0.85-1.43	0.97

표 10-10: 나정 함량 및 함량균일성 공정분석기술 모델의 실험실내 정밀성 결과

시험일	함량	시험 횟수	평균회수율 (%)	표준편차 (%)	상대표준편차 (%)	상대표준편차의 95% 신뢰구간	RMSEP (%)
Day1	70%	10	101.57	0.36	0.36	0.25-0.66	1.12
	100%	10	100.17	0.33	0.33	0.23-0.61	0.55
	130%	10	99.09	0.08	0.08	0.06-0.15	1.20
Day2	70%	10	100.02	0.29	0.29	0.20-0.53	0.19
	100%	10	99.25	0.27	0.27	0.18-0.49	0.79
	130%	10	99.50	0.27	0.27	0.19-0.50	0.74
전체		60	99.93	0.88	0.88	0.74-1.07	0.82

5) 완건성

근적외선 분광분석법의 특성을 고려한 공정분석기술 모델의 완건성 항목은 주성분 함량과 함량균일성에 영향을 미칠 수 있는 과립물의 입도분포, 나정의 두께, 나정의 표면의 상태 등을 선정하여 평가 하였다. 과립물의 입도는 습식과립화 공정의 정립 체 크기를 0.8 mm, 1.0 mm, 1.2 mm 로 변화하여 과립물과 나정을 제조하고 근적외선 투과 시 입자크기 영향성을 평가하였다. 정제 두께는 타정 공정의 본압을 다르게 설정하여 타정 공정에서 제조되는 나정의 두께를 변화시키고 근적외선 투과율의 영향성을 평가하였으며, 정제 앞 각인면/정제 뒤 절취면에 따른 표면 영향성을 추가로 평가하였다. 완건성에 대한 평가는 함량 예측값의 평균, 표준편차 및 상대표준편차를 산출하여 검증하였다.

그 결과, 아래 표에 나타낸 바와 같이 정립 체 크기 (0.8 mm, 1.0 mm, 1.2 mm), 타정본압 변화에 대한 정제 두께 (2.9 mm, 3.0 mm, 3.1 mm), 그리고 정제 표면 상태 (앞, 뒤) 등에 따른 변동 요인 범위에 대한 근적외선 기반의 공정분석기술 모델의 완건성은 모두 기준에 적합하였다. 모든 결과 값의 평균 함량은 95.00 ~ 105.00 % 였고, 상대표준편차는 3.00 % 이하를 만족하였으며, 정제 앞면과 뒷면의 표면 차이에 따른 공정분석기술의 측정값에 대한 영향은 거의 없었다. 하지만 정립 체의 크기가 1.2 mm인 경우와 정제 두께가 3.1 mm (타정본압 7kN)인 경

우는 표준편차 및 상대표준편차가 상대적으로 크게 나타났으며, 따라서 신규 제조소의 실생산 규모의 타정 공정에서 해당 공정조건과 공정분석기술을 함께 적용하고자 할 경우에는 이에 대한 고려가 필요할 것으로 판단되었다.

표 10-11: 나정 함량 및 함량균일성 공정분석기술 모델의 완건성 평가 결과

검증항목	과립화 공정 정립 체 크기			나정 두께			나정 표면상태	
	0.8 mm	1.0 mm	1.2 mm	2.9 mm	3.0 mm	3.1 mm	앞	뒤
평균함량 (%)	99.03	98.51	97.95	100.21	98.50	97.58	98.27	98.99
표준편차 (%)	0.71	0.60	1.70	0.71	0.69	0.63	0.46	0.57
상대표준편차 (%RSD)	0.72	0.62	1.74	0.70	0.70	0.65	0.47	0.58

결론적으로, 타정 공정 공정분석기술을 적용하여 개발된 근적외선 분광법의 나정 함량 및 함량균일성 모델의 적합성이 검증되었다.

(참고) 나정의 개별함량에 대한 공정분석기술의 관리기준

본 K 정제의 예시모델에서는 나정의 공정분석기술의 함량 관리 기준을 90.0-110.0%로 설정하였다. 기존 제조소에서는 나정의 함량균일성의 기준을 판정치 15.0% 이내로 관리하였으므로, 나정의 개별함량 기준에 대한 적절성을 판단하고자 공정분석기술의 판정기준과 기존에 설정된 제제균일성 시험의 판정기준(판정치 15% 이내)을 비교하여 동작특성곡선(Operating Characteristic Curve)으로 나타내면 아래 그림과 같다. 동작특성곡선은 샘플링 검사에 있어서 배치 내에 존재하는 불량률과 이에 따라 각 시험이 적합일 확률과의 관계를 나타내는 곡선이며, 아래 그림에서와 같이 공정분석기술의 판정기준이 제제균일성 시험보다 동일 불량률에서 더욱 엄격한 적합확률을 나타내었으므로 이를 근거로 90.0-110.0% 이내의 기준을 적용하였다.

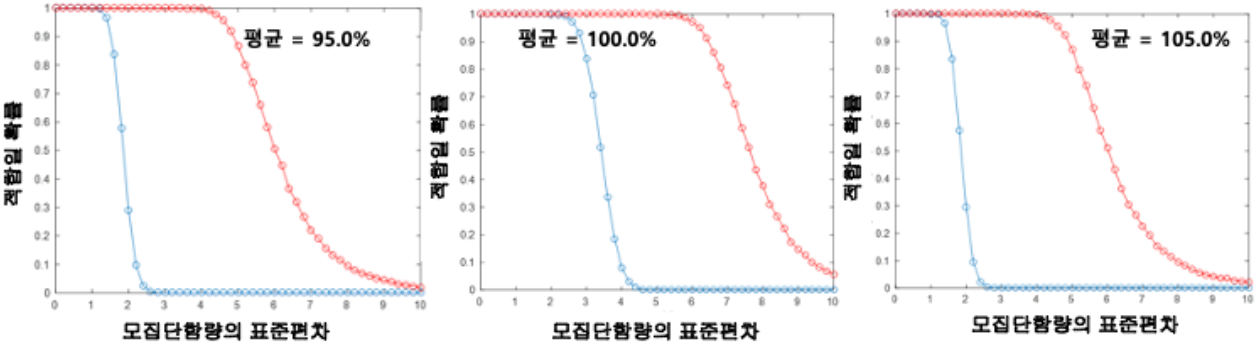


그림 10-15: 나정에 대한 공정분석기술과 완제의약품 제제균일성 시험의 동작특성곡선
(파란색: 공정분석기술, 붉은색: 제제균일성 시험)

11 품질관리전략 수립

품질관리전략은 제품 및 공정에 대한 이해를 바탕으로 공정 성능과 제품 품질이 일정하게 유지될 수 있도록 하기 위하여 관리 방안을 설정하는 것을 의미한다. 품질관리전략에는 원료의약품 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.

11.1 원료 물질(원료의약품 및 첨가제)에 대한 관리전략

K 정제의 실생산 규모에서의 연구를 통해 도출된 자료를 바탕으로 원료의약품과 첨가제의 특성을 지속적으로 관리하기 위한 품질관리전략을 수립하였으며, 다음과 같이 제시하였다.

표 11-1: 원료 물질에 대한 품질관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
원료의약품			
확인	표준액과 동일	표준품과 동일한 스펙트럼을 나타내야함	DS Spec. DS Spec.
함량	99.2%	98.0~102.0%	DS Spec.
수분함량	4.5%	3.5~5.5% 이하	DS Spec.
유연물질	개개유연물질: 0.05% 미만 총 유연물질: 0.05% 미만	개개유연물질: 0.1% 이하 총 유연물질: 1.0% 이하	DS Spec.
유당수화물			
건조감량	2.5%	2.0-6.0% 이내	RM Spec.
겉보기밀도	0.27 g/ml	0.26-0.31 g/ml	RM Spec.
미결정셀룰로오스			
건조감량	0.3%	0.5% 이하	RM Spec.
강열잔분	0.1% 이하	0.1% 이하	RM Spec.
붕해제 A			
건조감량	0.8%	5.0% 이하	RM Spec.

중금속	10 ppm 이하	10 ppm 이하	RM Spec.
Hydroxypropxy 함량	8.9%	1.0-12.9%	RM Spec.
붕해제 B			
중금속	10 ppm 이하	10 ppm 이하	RM Spec.
건조감량	1.5%	7% 이하	RM Spec.
결합제			
건조감량	2.0%	5.0% 이하	RM Spec.
점도	108 cp	75-150 cp	RM Spec.
유동화제			
비표면적	175-225 m^2/g	175-225 m^2/g	RM Spec.
함량	99.8%	99.0-100.5%	RM Spec.
용해보조제			
수분함량	0.4%	0.0-3.0% 이내	RM Spec.
점도	300.0-500.0 Cst	300.0-500.0 Cst	RM Spec.
안정화제			
건조감량	0.3%	2.0% 이하	RM Spec.
함량	100.1%	98.0-100.5%	RM Spec.
스테아르산 마그네슘			
겉보기밀도	0.24 g/ml	0.2-0.3 g/ml	RM Spec.
비표면적	8-12 m^2/g	8-12 m^2/g	RM Spec.
입도(200메쉬 잔류량)	0.2%	1% 이하	RM Spec.
코팅기제			
성상	흰색의 분말	흰색의 분말	RM Spec.

11.3 반제품에 대한 관리전략

11.3.1 습식과립화 공정에 대한 관리전략

습식과립화 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 습식과립화 공정 및 과립물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 기존 제조소와 비교하여 나타내었다.

표 11-2: 습식과립화 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
투입되는 물질의 특성							
DS-TS2의 함량	99.1 %	98.0~102.0 %	100.3 %	98.0~102.0 %	99.2 %	98.0~102.0 %	DS spec.
공정변수 - 혼합							
고전단과립기 부피	10 L	10 L	650 L	650 L	800 L	800 L	-
장입률	50 %	50 %	55 %	55 %	55 %	55 %	-
Impeller 속도	350 rpm	330 ~ 380 rpm	90 rpm	90 rpm	80 rpm	80 rpm	-
혼합시간	3분	3분	3분	3분	3분	3분	-
공정변수-연합/제립							

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
결합액의 투입속도	한 번에 투입		한 번에 투입		한 번에 투입		-
Impeller 속도	350 rpm	330 ~ 380 rpm	90 rpm	90 rpm	80 rpm	80 rpm	PAR
Chopper 속도	2,000 rpm	1,800~2,000 rpm	1,800 rpm	1,800 rpm	1,800 rpm	1,800 rpm	-
연합 시간	2분	2~3분	2분	2분	2분	1~3분	PAR
제립속도	-	-	400 rpm	400 rpm	400 rpm	400 rpm	-
제립체 크기	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm	5~6 mm	PAR
공정변수-건조							
부피	20 L	20 L	670 L	670 L	1350 L	1350 L	-
급기온도	70 ℃	50~80 ℃	50~80 ℃	50~80 ℃	60~80 ℃	50~80 ℃	-
배기온도	45 ℃	40~45 ℃	40~45 ℃	40~45 ℃	40~45 ℃	40~45 ℃	-
급기유량	100 m^3/hr	80~120 m^3/hr	1,500 m^3/hr	1,000~2,000 m^3/hr	3,000 m^3/hr	2,000~4,000 m^3/hr	-
공정변수-정립							
체의 크기	1.0 mm	0.8~1.25 mm	1.0 mm	1.0 mm	1.0 mm	1.0~1.2 mm	PAR

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
정립 속도	-	-	600 rpm	600 rpm	600 rpm	600 rpm	-
In-process Controls							
정립물의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		PAR
정립물의 함량균일성	RSD<5.0 %		RSD<5.0 %		RSD<5.0 %		PAR
정립물의 건조감량	2 % 이하		2 % 이하		공정분석기술의 건조감량 측정결과가 2 % 이하에서 2분간 유지		PAT
정립물의 겉보기 밀도	0.50~0.80 g/mL		0.50~0.80 g/mL		0.50~0.80 g/mL		정보 확인용
정립물의 흐름성	1.25-1.45		1.25-1.45		1.25-1.45		정보 확인용
정립물의 입도 (d50)	80~180 μm		80~180 μm		80~180 μm		정보 확인용

11.3.2 최종혼합 공정에 대한 관리전략

최종혼합 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 최종혼합 공정 및 혼합물에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 기존 제조소와 비교하여 나타내었다.

표 11-3: 최종혼합 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값 (목표값)	설정범위	설정값 (목표값)	설정범위	설정값 (목표값)	설정범위	
투입되는 물질의 특성							
정립물의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		PAR
정립물의 함량균일성	RSD<5.0 %		RSD<5.0 %		RSD<5.0 %		PAR
정립물의 건조감량	2 % 이하		2 % 이하		공정분석기술의 건조감량 측정결과가 2 % 이하에서 2분간 유지		PAT
정립물의 흐름성	1.25-1.45		1.25-1.45		1.25-1.45		정보확인용
공정변수							
혼합기 부피	20 L	20 L	1200 L	1200 L	1200 L	1200 L	-
장입률	50 %	50 %	75 %	75 %	75 %	75 %	-
혼합속도	25 rpm	20~30 rpm	6 rpm	6 rpm	9 rpm	9 rpm	PAR

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값 (목표값)	설정범위	설정값 (목표값)	설정범위	설정값 (목표값)	설정범위	
후혼합시간	15분	15~20분	20분	20분	15분	15분	PAR
활택시간	5분	3~5분	5분	5분	5분	5분	PAR
In-process Controls							
혼합물의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		근적외선 스펙트럼의 이동블록 상대표준편차 1.5% 이하를 1분간 유지		PAT
혼합물의 함량균일성	RSD<5.0 %		RSD<5.0 %				
혼합물의 흐름성	1.25-1.45		1.25-1.45		1.25-1.45		정보확인용

11.3.3 타정 공정에 대한 관리전략

타정 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 타정 공정 및 나정에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 기존 제조소와 비교하여 나타내었다.

표 11-4: 타정 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
투입되는 물질의 특성							
혼합물의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		근적외선 스펙트럼의 이동블록 상대표준편차 1.5% 이하를 1분간 유지		PAT
혼합물의 함량균일성	RSD<5.0 %		RSD<5.0 %				
혼합물의 흐름성	1.25-1.45		1.25-1.45		1.25-1.45		정보확인용
공정변수							
펀치	15 stations	15 stations	77 stations	77 stations	73 stations	73 stations	-
타정속도	40 rpm	30~50 rpm	65 rpm	65 rpm	90 rpm	90 rpm	PAR
feeder 속도	30 rpm	30~50 rpm	50 rpm	50 rpm	40 rpm	40 rpm	-
예압	4 mm	2-4 mm	2~3 mm	2~3 mm	2~3 mm	2~3 mm	-

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
본압	1-3 mm	1-3 mm	1~2 mm	1~2 mm	1~2 mm	1~2 mm	PAR
실링간격	-	-	-	-	16 mm	11-25 mm	PAR
In-process Controls							
나정의 경도	3-15 kp		3-15 kp		3-15 kp		PAR
나정의 마손도	0.5 % 이하		0.5 % 이하		0.5 % 이하		PAR
나정의 질량편차	RSD 3 % 이내		RSD 3 % 이내		RSD 3 % 이내		PAR
나정의 붕해	30분 이내		30분 이내		30분 이내		PAR
나정의 두께	2.8~3.2 mm		2.8~3.2 mm		2.8~3.2 mm		정보확인용
나정의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		(공정분석기술) 평균함량 95.0~105.0%, 개개함량 90.0~110.0 %		PAT
나정의 제제균일성	판정치 15% 이내		판정치 15% 이내				
나정의 용출	80% 이상		80% 이상		80% 이상		PAR

11.3.3 코팅 공정에 대한 관리전략

코팅 공정에 대한 연구를 통해 실생산에서의 코팅 공정 및 코팅정에 대한 품질관리전략을 수립하였으며, 이를 기존 제조소와 비교하여 나타내었다.

표 11-5: 코팅 공정에 대한 품질관리전략

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
투입되는 물질의 특성							
나정의 경도	3-15 kp		3-15 kp		3-15 kp		PAR
나정의 마손도	0.5 % 이하		0.5 % 이하		0.5 % 이하		PAR
나정의 용출	80% 이상		80% 이상		80% 이상		PAR
공정변수							
코팅팬 크기	15 L	15 L	950 L	950 L	950 L	950 L	-
장입률	40 %	40 %	45 %	45 %	45 %	45 %	-
코팅팬 속도	10	5-15 rpm	3-5 rpm	3-5 rpm	3-5 rpm	3-5 rpm	-
배기온도	40~50 °C	40~50 °C	40~50 °C	40~50 °C	40~50 °C	40~50 °C	PAR

특성/변수	실험실 규모		실생산 규모		실생산 규모 (제조소 변경)		관리유형
	설정값	설정범위	설정값	설정범위	설정값	설정범위	
급기온도	45~75 °C	45~75 °C	45~65 °C	45~65 °C	45-70 °C	45-70 °C	-
코팅액 투입속도	5~20 g/min	5~20 g/min	500~1500 g/min	500~1500 g/min	500~1500 g/min	500~1500 g/min	PAR
분사압력	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	-
패턴압력	2.0 bar	2.0 bar	2.0 bar	2.0 bar	2.0 bar	2.0 bar	-
In-process Controls							
코팅정의 붕해	15분 이내		15분 이내		15분 이내		PAR
코팅정의 코팅증량	3.0~3.4 %		3.0~3.4 %		3.0~3.4 %		PAT
코팅정의 함량	95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		95.0~105.0 %		PAR
코팅정의 제제균일성	판정치 15.0% 이내		판정치 15.0% 이내		판정치 15.0% 이내		PAR
코팅정의 용출	80% 이상		80% 이상		80% 이상		PAR

11.3 완제의약품에 대한 관리전략

품질관리전략 수립에 따른 완제의약품의 최종 시험항목과 허용기준을 설정하기 위해 각 제조단계에 따른 제조공정과 반제품의 품질관리전략을 검토하였으며, 원료의약품과 제조공정의 핵심변수 및 반제품의 핵심품질특성들이 완제의약품의 핵심품질특성과 가지는 상관관계를 바탕으로 실시간출하시험(Real-time Release Test, RTRT) 여부를 결정하였다.

11.3.1 함량

기존 제조소에서는 완제의약품의 함량시험법이 설정되어 완제의약품의 품질관리전략으로 최종 완제의약품에 대한 함량 시험을 실시하고 허용기준에 따른 적합여부를 판정하였다. 신규 제조소에서는 타정공정의 반제품 함량에 대한 위험성 관리를 위해 at-line 방식의 공정분석기술을 적용하여 타정공정이 진행되는 동안 20지점에서 10정의 나정 검체를 취하여 총 200정의 개별 함량을 평가하였으며, 이때 나정의 개별 함량과 완제의약품의 함량을 평가한 결과 모든 핵심품질특성이 기준을 만족하였다. 위험성 평가 결과, 이후 공정인 코팅 공정은 완제의약품의 함량에 영향을 미치지 않는다고 판단되었으므로, 완제의약품의 함량 시험을 대체하여 나정의 함량에 대한 공정분석기술 시험의 결과로 함량의 실시간출하시험을 실시하고자 하였으며, 그 기준은 200정의 평균 함량에 대해 기존 함량의 허용기준과 동일하게 95.0-105.0%로 설정하였다. 해당 공정분석기술에 대한 시험법 밸리데이션 결과는 10항을 참조한다.

표 11-6: 완제의약품의 함량에 대한 품질관리전략

시험항목	관리기준
나정의 함량	평균함량 95.0-105.0% 이내 (n=200)

11.3.2 제제균일성

기존 제조소에서는 완제의약품의 제제균일성 시험법이 설정되어 완제의약품의 품질관리전략으로 최종 완제의약품에 대한 제제균일성 시험을 실시하고 허용기준에 따른 적합여부를 판정하였다. 신규 제조소에서는 제제균일성에 영향을 미친다고 판단되는 제조공정의 핵심공정변수들에 대한 운전범위를 설정하였으며, 이에 추가로 제제균일성과 직접적인 관련을 가지는 나정의 개별 함량에 대해 공정분석기술을 적용하여 함량과 함량균일성을 측정함으로써 완제의약품의 제제균일성을 관리하였다. 따라서 완제의약품의 제제균일성 시험을 대체하여 나정의 개별 함량에 대한 공정분석기술 시험의 결과로 제제균일성의 실시간 출하시험을 실시하고자 하였으며 이를 정리하면 아래 표와 같다.

표 11-7: 완제의약품의 제제균일성에 대한 품질관리전략

시험항목	관리기준
나정의 개별함량	나정 200정을 시험했을 때, 함량이 85.0-115.0%의 범위를 벗어나는 검체의 개수가 6개 이하이며, 75.0-125.0%의 범위를 벗어나는 검체의 갯수가 1개 이하이다.

이때 제제균일성의 실시간출하시험에 대한 관리기준은 EP <2.9.47> Demonstration of uniformity of dosage units using large sample size항의 기준을 적용하였다. EP <2.9.47>항은 공정분석기술을 적용하여 검체의 수가 많을 경우, 제제균일성 시험을 실시하기 위한 방안으로 모수추정법에 기반한 alternative 1과 비모수추정법에 기반한 alternative 2를 제시하고 있으며, K 정제에서는 현장적용이 더 간편한 alternative 2를 적용하였으나 두 가지 방안 모두 전통적인 제제균일성 시험과 동등한 것으로 간주될 수 있다.

최종적으로 완제의약품의 제제균일성 및 함량의 출하시험에 대한 의사결정도는 아래와 같으며, 이에 따라 완제의약품의 시험을 판정한다.

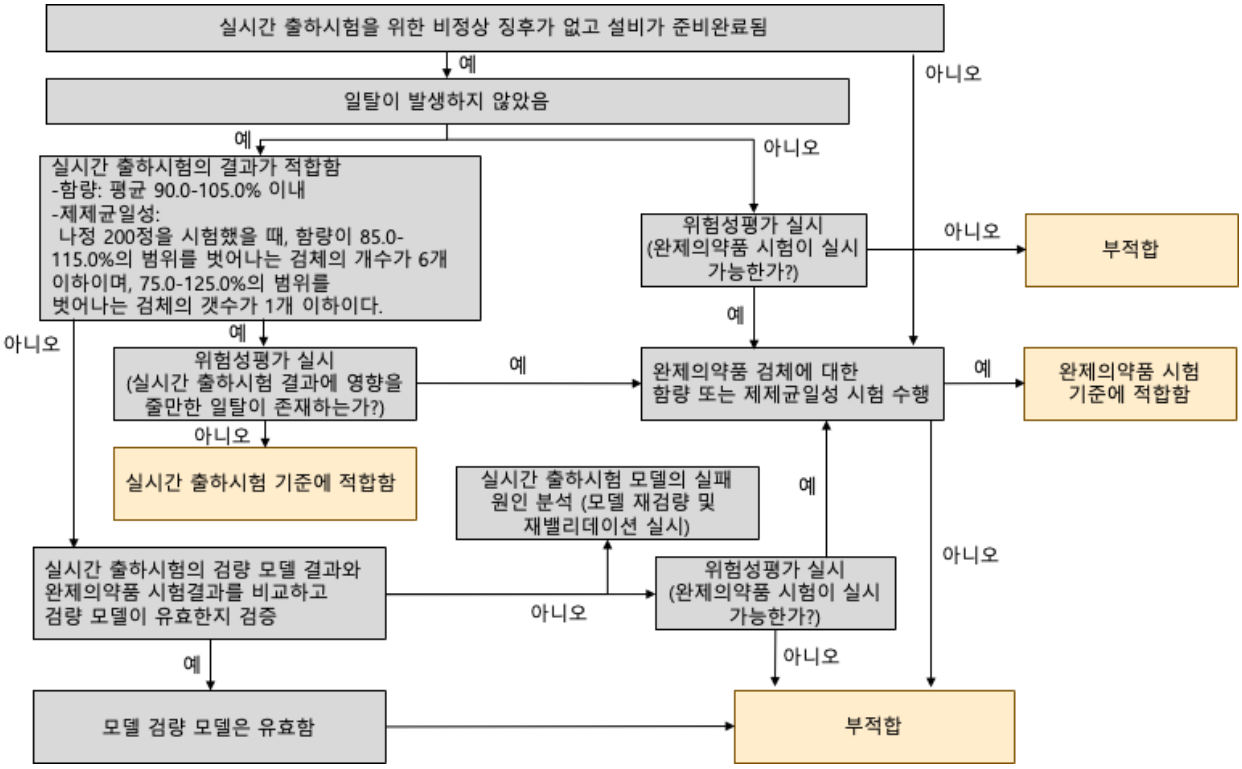


그림 11-1: 완제의약품의 실시간 출하시험에 대한 의사결정도

11.3.3 최종 완제의약품의 품질관리전략

품질관리전략 수립에 따른 완제의약품의 최종 시험항목과 허용기준을 다음과 같이 설정하였다.

표 11-8: 완제의약품에 대한 품질관리전략

시험항목	허용기준
성상	흰색의 달걀형 필름코팅정
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.
함량	실시간출하시험: 평균함량 95.0-105.0% 이내
	일반 함량시험법: 95.0-105.0% 이내
제제균일성	실시간출하시험: 나정 200정을 시험했을 때, 함량이 85.0-115.0%의 범위를 벗어나는 검체의 개수가 6개 이하이며, 75.0-125.0%의 범위를 벗어나는 검체의 갯수가 1개 이하이다.
	일반 제제균일성시험: 판정치 15.0% 이내
용출	20분에 80%(Q) 이상의 용출률
유연물질	유연물질 A: 정보용 유연물질 B: 정보용 유연물질 C: 정보용 유연물질 D: 0.5% 이하 유연물질 H: 1.0% 이하 Epoxy THF analog: 1.0% 이하 기타 개개 유연물질: 0.2% 이하 총 유연물질: 4.0% 이하

Ⅲ 결론

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

실생산 규모의 신규 제조소로 제품과 제조공정이 이전됨에 따라 목표품질제품프로필, 완제의약품 및 반제품의 핵심품질특성을 기존의 실생산 규모에서 얻은 지식과 운전경험을 바탕으로 업데이트하였다. 제조소 변경을 위한 기술이전 전략을 수립하기 위해 기존 제조소에서의 개발 결과와 제조소 별 제조 장비를 비교하여 실생산 규모에서 K 정제의 신규 제조소 제조공정을 설계하고 습식과립화, 최종혼합, 타정, 코팅 공정으로 이루어진 제조공정도를 작성하였다. 단위공정들을 대상으로 실생산 규모의 제조소 이전에 따른 위험성 평가를 수행하였으며, 이를 토대로 각 제조 단위공정의 핵심인자들을 도출하여 이들이 반제품 및 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 파악하여 제조소 이전 과정에서 발생할 수 있는 단위공정별 위험성을 저감할 수 있도록 기술이전 전략을 수립하였다.

실생산 규모에서 수립된 기술이전 전략을 바탕으로 K 정제의 신규 제조소의 실생산 규모에서의 제조공정 연구를 수행하였다. 생산 규모 확대에 따라 각 단위공정에서 도출된 핵심공정변수를 바탕으로 실시한 위험성 평가를 통해 실생산 규모의 핵심인자들을 선정하였으며, 기존 제조소에서 습득한 K 정제에 대한 지식과 경험, 그리고 신규 제조소에서의 사전 예비실험을 통해 이들의 설정값을 도출하였다. 이를 활용하여 위험성을 저감하기 위한 방향으로 제조공정 연구를 수행하였으며, 추가적인 위험성의 관리와 공정에 대한 이해도 향상을 위해 습식과립화, 최종혼합, 타정 및 코팅 공정에 공정분석기술(process analytical technology, PAT)을 이용한 모니터링 시스템을 구축하여 해당 공정의 성능과 핵심품질변수를 실시간으로 관리하고자 하였다. 제조소 이전에 따라 반제품 및 완제의약품의 핵심품질특성들에 미치는 위험성이 저감되었음을 확인하여 최종적으로 신규 제조소의 실생산 규모에서 목표하는 품질특성을 만족할 수 있는 완건한 제조공정의 조건을 확보하였으며, 이를 바탕으로 원료의약품, 반제품 및 완제의약품에 대한 품질관리전략을 수립하였다.

IV 부록

본 예시모델의 부록에서는 K 정제의 신규 제조소 실생산 규모의 예시모델 개발 과정에서 적용된 일부 공정분석기술의 개발 및 시험법 밸리데이션 결과와 품질관리전략의 적용을 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 공정분석기술의 적용 및 개발

1,1 습식과립화 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용

습식과립화 공정에서 고전단과립기를 사용하여 혼합과 연합, 제립을 통해 만들어진 과립물은 유동층 건조를 거쳐 혼합과 타정 등의 공정을 진행하기에 적합한 수분함량을 가진 과립물로 건조되어야 한다. 과립물의 수분함량은 흐름성과 같은 과립물의 물성에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 추후 타정 등을 통해 제조한 정제의 붕해 속도와 용출 및 약물의 가수분해 등에 의한 완제의약품의 안정성에도 변동을 야기할 수 있다. 또한 해당 K 정제는 제조소를 이전하는 과정에서 과다한 건조와 유동에 의한 미분 발생 및 함량 손실의 위험성 확인과 관리가 필요하여 신규 제조소의 건조 공정에서 실시간으로 건조감량을 모니터링하고 건조종말 시점을 관리하기 위한 수단으로 공정분석기술을 적용하고자 하였다.

1.1.1 공정분석기술 적용 방식의 검토

유동층 건조 공정에서 건조감량을 실시간으로 측정하기 위해서는 과립물이 가지는 수분을 정량적으로 분석할 수 있는 센서 또는 설비가 필요하다. 이를 위한 공정분석기술로 근적외선 분광분석법을 적용하고자 하였으며, 근적외선 분광분석법은 일반적으로 수분의 물 분자 작용기에 민감한 흡수 스펙트럼이 잘 나타난다고 알려져 있으므로 이를 우선적으로 고려하였다. 수분은 아래 그림과 같이 중적외선 영역에서 물 분자의 비대칭 신축진동, 대칭 신축진동, 굽힘진동에 의해 3756 cm^{-1}, 3657 cm^{-1} (3400), 1595 cm^{-1} 영역의 빛을 흡수하며, 이들의 첫 번째 배진동(1st overtone)인 1440 nm (7512 cm^{-1} ~ 7314 cm^{-1})과 조화(combination) 영역인 1940 nm (5351 cm^{-1}~ 5252 cm^{-1}) 에서 근적외선 스펙트럼의 흡수 밴드를 확인할 수 있다. 이때 근적외선 스펙트럼의 흡광도는 중적외선 영역의 빛에 대한 전자의 여기의 수보다 작아 상대적으로 낮은 세기로 나타나므로 시료에 대한 전처리 없이 정성 및 정량분석이 가능하다.

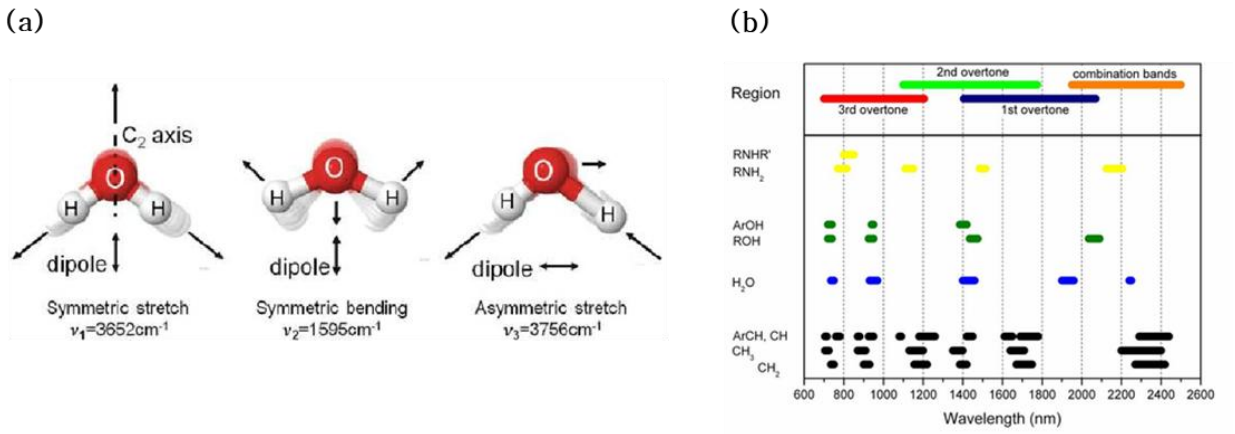


그림 1-1: (a) 물 분자의 세 가지 진동 모드 및 파장수(wavenumber), (b) 근적외선 영역의 특정적인 배진동과 조화진동

참고문헌: (a) D.K. Golui, Laser absorption spectroscopy, NASA Jet Propulsion Laboratory, 2020. (b) M. Romer, Investigating physical properties of solid dosage forms during pharmaceutical processing, Division of Pharmaceutical Technology Faculty of Pharmacy University of Helsinki Finland, 2014.

이때 근적외선은 수분에 의한 O-H 작용기의 흡광 밴드 이외에도 C-H, N-H, S-H 등의 분자 결합을 가진 물질에 의한 흡광 스펙트럼이 겹쳐서 나타나게 되므로 K 정제의 과립물 제조에 사용하는 약물 및 첨가제에 대한 개별 물질의 근적외선 흡수 영역의 확인이 필요하다. 따라서 K 정제의 과립물 제제조성에 사용된 주원료 및 첨가제의 개별 스펙트럼을 아래와 그림과 같이 측정하였으며 이때 무기물인 유동화제 및 액상인 용해보조제는 제외하였다.

약물 및 첨가제의 근적외선 스펙트럼 확인 결과, 건조된 원료약품 물질들은 수분의 O-H 1차 배음대 및 조화영역에서 주요한 흡광 밴드가 관찰되지 않았다. 따라서 습식과립화 공정에서 제조한 과립물로부터 수분함량(건조감량)에 대해 충분한 특이성을 가진 근적외선 스펙트럼을 확보할 수 있을 것으로 판단되었다.

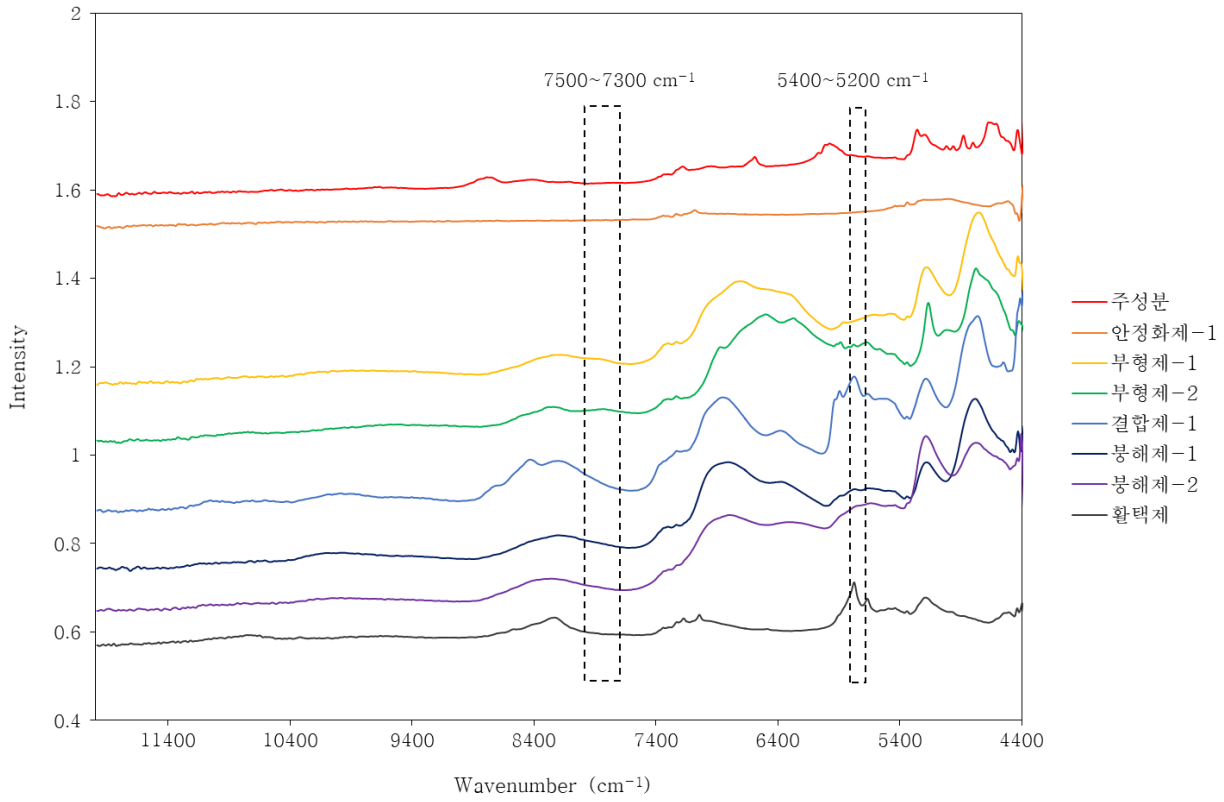


그림 1-2: K 정제의 주성분 및 첨가제의 근적외선 스펙트럼 및 수분의 O-H 1차 배음대 및 조화 영역의 특이성 확인

이를 바탕으로 건조감량 항목에 대한 근적외선 기반의 공정분석기술을 적용하기 위해서는 우선적으로 근적외선 분광분석 장비의 유동층 제조설비에서의 물리적인 적용방식에 대한 검토가 필요하였다. 이를 위해 고려한 공정분석기술 설비의 적용형태를 정리하면 아래 그림과 같으며, 각각에 대해 근적외선 분광 센서가 설치되었을 경우 제조 과정에서의 설비 변동으로 인해 발생할 수 있는 위험요소와 공정 및 품질에 대한 영향성을 평가하였다. 그 결과 신규 제조소의 해당 유동층 설비가 관측창에 근적외선 분광 센서를 직접 연결하는 적용방식이 센서와 반제품의 접촉이나 샘플링에 의한 교차오염의 위험성이 작고 광섬유케이블의 간섭 여부에 따른 위험요소를 배제할 수 있다고 판단되어 이를 적용하고자 하였다. 이때 해당 유동층 설비는 관측창을 통해 근적외선 분광 센서를 물리적으로 안정하게 장착이 하였고, 관측창을 통해 조사된 광원 빛이 과립물의 물리화학적 특성에 영향을 주지 않음을 확인하였다.

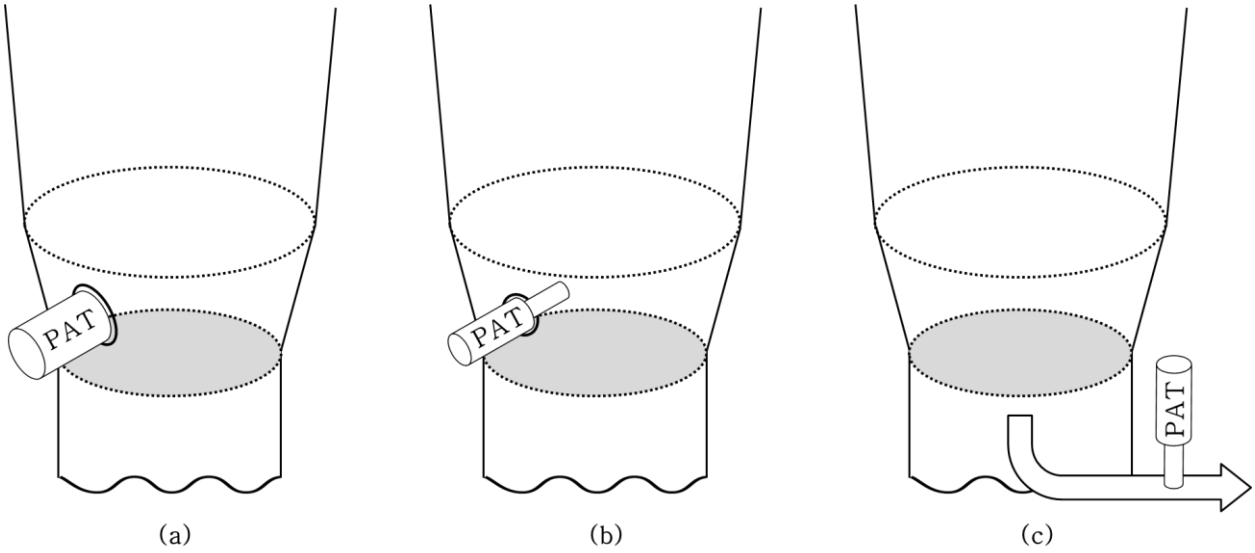


그림 1-3: 유동층 설비 구조 및 위치 별 PAT 적용 설계. (a) 유동층 설비 관측창 활용한 설치, (b) 설비 내부 설치, (c) 건조 과립 배출경로 또는 샘플링 라인에 설치.

1.1.2 건조감량의 공정분석모델 개발

근적외선 분광법을 이용하여 건조감량을 측정하기 위해서는 시료에 대한 근적외선 스펙트럼과 실제 건조감량 참조값 간의 수학적 모델의 검량이 필요하며, 이를 위해서는 검량 시료에 대한 건조감량의 시험분석이 필요하다. 건조감량의 참조값을 얻기위한 시험분석은 할로겐 램프를 이용한 건조감량 수분분석기를 이용하였으며, 분석조건을 정리하여 나타내면 아래 표와 같다.

표 1-1: 건조감량 참조값의 분석방법 및 조건

분류	내용
분석방법	건조감량법 (loss on drying, LOD)
분석장비	할로겐램프-수분분석기 (halogen-moisture analyzer)
분석무게	10 g
분석온도	105 ℃
분석시간	30 분

또한 공정분석기술 모델 개발 및 적용을 위한 근적외선 분광분석의 측정 조건은 아래 표와 같았다. 이때 근적외선 스펙트럼의 제조설비에서의 완건한 측정을 위해서는 유동층 설비 내에서 유동하는 과립물의 흐름성, 장입율에 따른 근적외선 측정부(관측장)의 과립물의 충전성 및 흡착성 등을 고려하여야 한다. 이러한 조건들을 고려하여 근적외선 분광 센서를 유동층 설비에 연결하였고, 직경 약 5 cm의 근적외선을 조사하여 정확성 및 정밀성을 확인하였다. 또한 근적외선 스펙트럼의 측정 감도를 높이기 위해서 InGaAs 검출기를 사용하였고, 측정 조건으로

는 스캔속도 40 Hz, 128 반복 스캔(scans), 분해능 16 cm^{-1} 로 설정하여 건조가 진행되는 동안 1분에 약 5개의 근적외선 스펙트럼을 수집하였다.

표 1-2: 건조감량 공정분석기술의 근적외선 분광분석 조건

분류	내용
Beamsplitter setting	쿼츠(Quartz)
감지기(detector)	InGaAs (Internal)
스캔 속도	40 Hz
스캔 획수	128 스캔(scans)
분해능	16 cm^{-1}

1.1.3 건조감량 공정분석기술의 시험법 밸리데이션

유동층 건조공정에서 습식과립물의 건조감량을 실시간으로 모니터링하기 위해 근적외선 스펙트럼과 건조감량의 회귀식 기반의 공정분석모델을 개발하고 이를 검증하기 위한 시험법 밸리데이션을 수행하였다. 시험법 밸리데이션에 사용된 시료는 실생산 규모의 11개 배치로부터 측정되거나 수집된 시료를 사용하였으며, 이 중 8개 배치는 모델 검량(calibration), 3개 배치는 검증(validation) 데이터로 구분하고 특이성, 직성성, 정확성, 정밀성 등의 밸리데이션 항목을 검증하였다.

1) 특이성

유동층 건조공정 조건에서 건조시간 변화에 따른 건조감량 변화와 물의 O-H 분자 진동 영역대가 일치하는 근적외선 스펙트럼 특이성을 확인하기 위해 서로 다른 건조감량을 가지는 시료의 스펙트럼을 측정하였다. 이때 수집된 모델검량 데이터의 스펙트럼은 총 330개였으며, 수분에 대한 특이성을 확인하기 위해 7500~6100 cm^{-1}과 5500~4600 cm^{-1} 영역에 대한 스펙트럼의 Vector normalization 전처리를 실시하여 아래 그림에 제시하였다.

그 결과, 아래 그림과 같이 건조감량 약 1.0 ~ 20.0 % 범위에서 건조감량에 따른 근적외선 스펙트럼의 특이적인 변동을 확인할 수 있었으며, 이는 물 분자의 O-H 작용기가 가지는 1차 배음대와 조화 영역에 해당하였다.

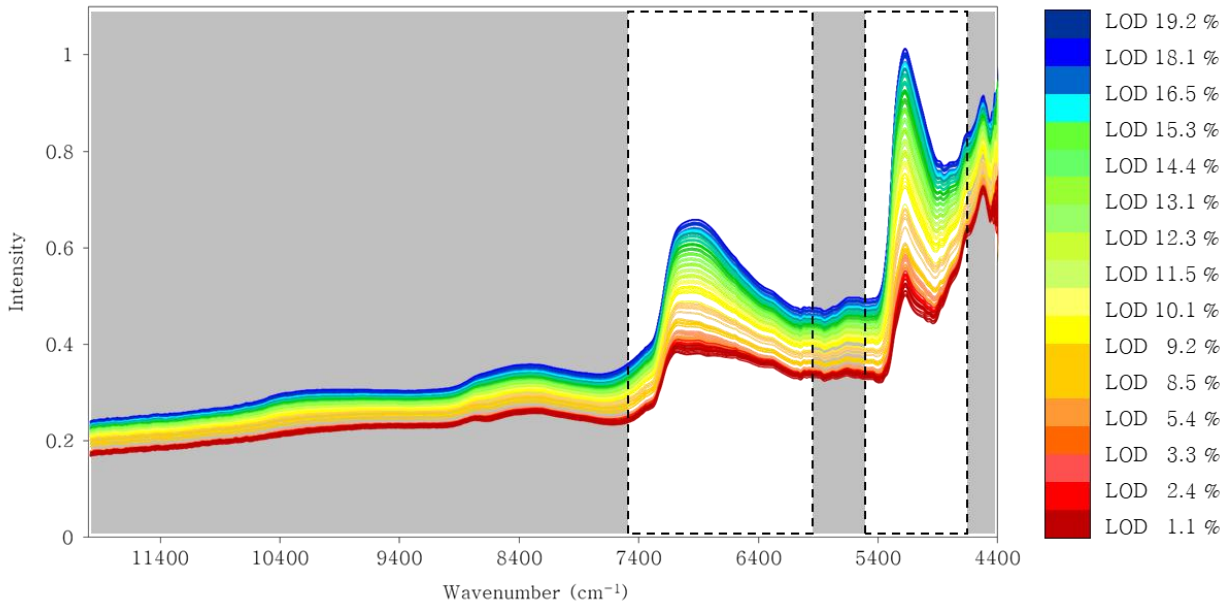


그림 1-4: 건조감량에 따른 근적외선 스펙트럼의 특이성 확인

2) 범위 및 직선성

유동층 건조공정에서 습식과립의 건조감량 기준을 2 % 이하로 설정했기 때문에, 건조감량의 시험범위는 건조공정에 투입된 초기 과립물의 건조감량과 건조종말 시점의 건조감량을 고려하여 1.6~20 %의 범위로 결정하였다.

건조감량의 공정분석기술 모델의 검량을 위해 화학계량법 중, 부분최소제곱회귀법(partial least squares regression, PLSR)으로 검량 데이터에 교차검증(cross-validation)을 적용하여 회귀모델을 개발하였으며 이때 모델의 교차검증을 통해 결정한 주성분(Principal component)의 갯수는 9개를 사용하였다.

공정분석기술 모델의 개발 결과, 참조값과 근적외선 기반의 측정값 간의 결정계수는 R^2 0.991의 직선성을 얻었으며, 정밀오차인 RMSECV (root mean square error of cross validation)는 0.50을 나타냈다.

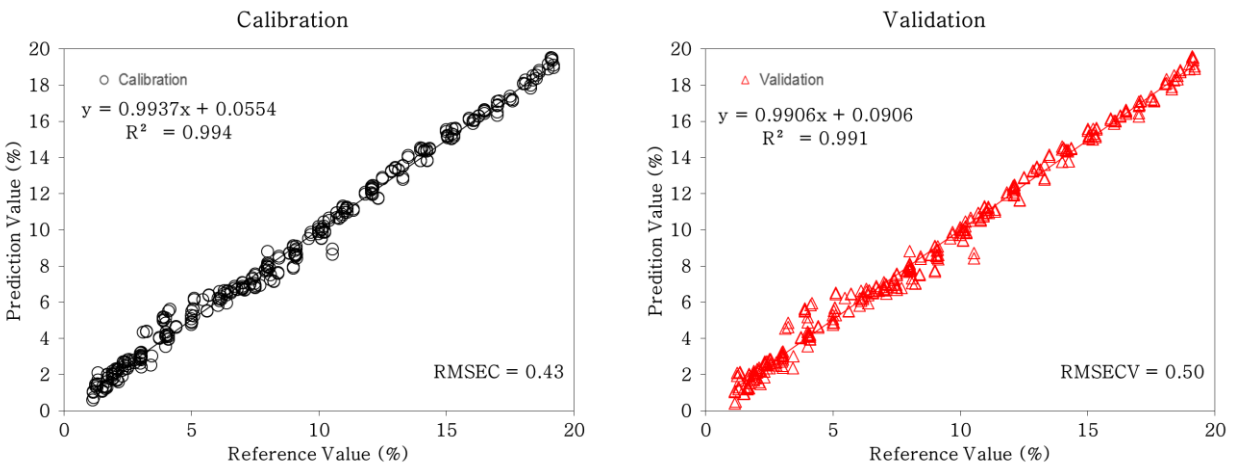


그림 1-5: 교차검증(cross validation)을 통한 건조감량 공정분석기술의 직선성 확인

3) 정확성 및 정밀성

검량 데이터를 활용하여 교차검증을 통해 개발된 부분최소제곱회귀(PLSR) 모델을 3배치 분량의 검량 데이터에 적용하여 건조감량의 측정값을 계산하고 참조값과 대조하여 공정분석기술 모델의 정확성과 정밀성을 검증하고자 하였다. 이때 건조감량의 공정분석기술은 유동층 건조설비에서 과립물이 일정 속도로 유동하고 있는 상태에서 in-line 방식으로 측정하므로, off-line 또는 at-line 측정과는 측정결과가 상이하며, 따라서 정확성과 정밀성의 평가를 위해 기지의 건조감량 농도를 알고 있는 검체의 확보가 어렵다. 따라서 이를 고려하여 정확성과 정밀성을 평가하기 위해 공정분석기술을 적용하고자 하는 범위 내에서 하한(1.6%), 중간(10%), 상한(20%) 부근의 건조감량을 가지는 조건에서 측정된 공정분석기술의 결과와 이에 대응하는 참조값을 3배치의 검증 데이터로부터 얻었으며, 이를 바탕으로 평균회수율과 표준편차, 상대표준편차, 평균회수율의 95% 신뢰구간, 상대표준편차의 95% 신뢰구간 및 RMSEP를 산출하여 정확성 및 정밀성을 평가하였으며 이를 정리하여 아래 표에 나타내었다.

그 결과, 검증 데이터의 측정값에 대한 평균 회수율은 99.22 % 로 정확성의 기준으로 설정한 97.00~103.00 %의 범위를 충족하였다. 또한 상대표준편차는 3.59%로 정밀성의 기준으로 설정한 5.00 % 이하를 충족하였고, 다변량 분석 모델의 예측 성능을 평가하는 RMSEP는 0.30으로 0.5 이하를 충족하였다. 다만 건조감량의 예측값이 적용하고자 하는 범위의 하한선인 1.6% 부근에서 상대적으로 높은 상대표준편차의 값을 보였으므로 이에 대한 위험성 평가를 통한 적용 여부의 고려가 필요할 것으로 판단된다.

표 1-3: 건조감량 공정분석기술 모델의 정확성 및 정밀성 결과

항목	건조감량			전체
	1.6%	10%	20%	
검체 수	10	10	10	30
평균회수율	100.13	99.64	97.90	99.22
평균회수율의 95% 신뢰구간	96.03-104.22	98.38-100.90	95.67-98.35	97.52-100.33
표준편차	5.73	1.76	1.38	3.56
상대표준편차	5.72	1.77	1.41	3.59
상대표준편차의 95% 신뢰구간	3.94-10.45	1.21-3.22	1.29-3.42	3.00-5.06
RMSEP	0.10	0.17	0.48	0.30

4) 완건성

K 정제의 습식과립화 공정에서는 주성분과 첨가제의 혼합과 연합을 실시한 이후, 과립물을 제립 체에 통과시켜 제립된 과립물을 유동층 설비에서 건조한다. 따라서 제립공정의 조건에 따라 과립물의 입도분포에 변동이 일어나면 확산반사 방식으로 근적외선 스펙트럼을 측정하는 과정에서 광반사에 의한 간섭 또는 흡광도의 변화가 야기될 수 있다. 따라서 건조감량 공정분석기술 모델의 완건성은 유동층 건조공정 조건에서 과립의 수분함량과 근적외선 스펙트럼의 흡광도에 영향을 미칠 수 있는 과립물의 입자크기의 변동에 대해 평가하고자 하였다. 이를 위해 제립 체의 크기를 4, 5, 6mm로 달리하여 제립물을 제조한 이후 건조 공정에 투입하고 건조감량을 공정분석기술을 적용하여 모니터링하였다.

건조감량 공정분석기술의 완건성을 평가하기 위해 신뢰구간 95%의 평균 회수율, 상대표준편차, 그리고 예측값과 실제값 간의 RMSEP (root mean square error of prediction)를 산출하였으며 그 결과를 정리하여 아래 표에 제시하였다. 완건성의 평가 결과, 제립 체의 크기의 변동 범위 내에서 해당 평가항목들은 모두 기준을 만족하였으며 이를 통해 건조감량 공정분석기술이 과립물의 입자크기에 대한 완건성을 가짐을 확인하였다.

표 1-4: 건조공정 공정분석기술 모델의 과립물 입자크기에 대한 완건성 평가 결과

평가항목	제립 체의 크기			허용기준
	4mm	5mm	6mm	
평균 회수율 (%)	101.54	100.27	100.99	97.00~103.00
평균 회수율의 95% 신뢰구간	100.37~102.70	99.16~101.38	99.49~102.49	-
상대표준편차 (%)	3.50	3.37	4.53	≤ 5.00
RMSEP	0.25	0.29	0.26	≤ 1.50

결론적으로, 유동층 건조공정의 공정분석기술을 적용하여 개발된 근적외선 분광법의 건조감량 모델의 적합성이 검증되었다.

1.2 코팅 공정의 위험성 저감을 위한 공정분석기술 적용

타정된 정제는 필름 코팅을 통해서 강도 개선, 미관, 맛의 차폐, 주위환경으로부터 안정성 보호 (차광, 수분장벽, 산화방지 등), 복용 및 연하 용이성을 개선하거나 서방, 제어방출 특성이 적용한다. 코팅 공정에서 분무된 필름 코팅액 입자는 나정 표면에 달라붙어 용매가 증발하면서 얇은 코팅층을 형성하게 되며, 코팅피막의 두께와 강도는 코팅정의 성상과 붕해, 용출 등의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있으므로 코팅증량을 관리할 필요가 있다. 이를 고려하여 K 정제의 신규 제조소에서는 코팅 공정에 공정분석기술을 적용하여 코팅증량에 의한 핵심품질특성의 위험성을 저감하고자 하였다.

1.2.1 공정분석기술 적용 방식의 검토

코팅증량은 일반적으로 나정의 무게부터 코팅공정 중간, 그리고 종말점까지 일정량을 샘플링하여 저울무게로 측정한다. 저울무게 측정법은 공정 중에 정제를 샘플링하기 위해서 코팅공정의 차압에 변화를 줘야하고, 전용 샘플 포트가 없는 경우에는 직접적으로 코팅설비의 투입구를 열고 검체를 채취하여야 하므로 코팅 설비의 공정중 차압에 영향을 줄 뿐만 아니라 정확한 코팅 종말시점의 관리가 어려운 단점을 가진다. 따라서 코팅증량에 대한 실시간 관리를 위해 비접촉 및 비파괴 분석이 가능한 공정분석기술로 라만 분광분석법을 고려하였다.

라만 분광분석법을 활용하여 코팅증량의 공정분석기술을 적용하기 위해서는 라만 분광분석법이 코팅기제에 선택적인 특이성을 가져야 한다. 코팅기제는 착색제, 차광제, 피막형성 고분자, 분산화제 등의 성분을 포함하고 있으며, 이들 성분 중, 불투명 착색을 위해 사용되는 성분인 이산화티타늄((titanium dioxide, TiO_2)에서 아래 그림과 같이 라만 스펙트럼의 특이성이 확인되었다. 나정, 코팅정, 코팅액 및 이산화티타늄에 대한 라만 스펙트럼을 확인한 결과, 이산화티타늄이 가지는 라만 영역의 398 cm^{-1}, 512 cm^{-1}, 636 cm^{-1}에 위치한 피크들이 코팅액과 코팅정에서 확인되었으며, 코팅되지 않은 나정이 가지는 1086 cm^{-1} 영역의 피크 또한 코팅정에서 관찰되었다. 또한 코팅 공정에서 코팅증량의 변화에 따른 라만 스

펙트럼의 변화를 추가로 살펴보고자 사전예비실험을 통해 코팅 공정을 진행하였으며, 코팅 공정의 진행시간 별로 측정된 검체의 라만 스펙트럼의 측정결과를 정리하여 아래 그림에 제시하였다. 그 결과, 코팅이 진행되어 코팅증량이 증가할수록 코팅기제에서 기인하는 라만 스펙트럼의 피크가 증가하고 나정이 가지는 1086 cm^{-1} 영역의 피크가 감소함을 확인할 수 있었으며 이를 바탕으로 라만 분광분석법을 활용하여 코팅증량에 대한 공정분석기술을 활용한 실시간 모니터링 및 관리가 가능할 것으로 판단되었다.

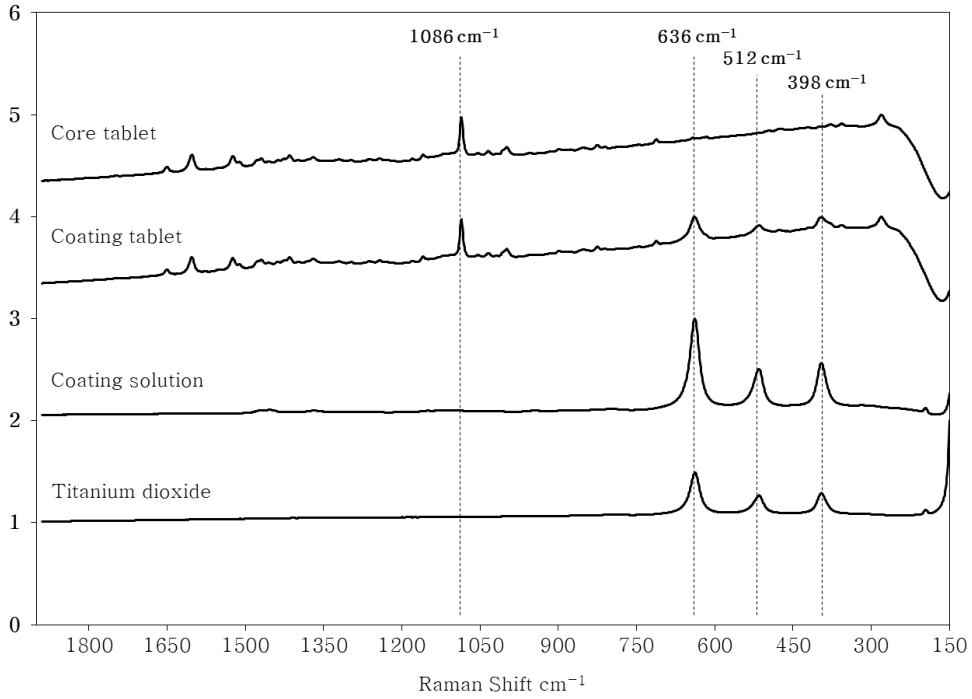


그림 1-6: 나정, 코팅정, 코팅액, 그리고 이산화티타늄의 라만 스펙트럼 비교

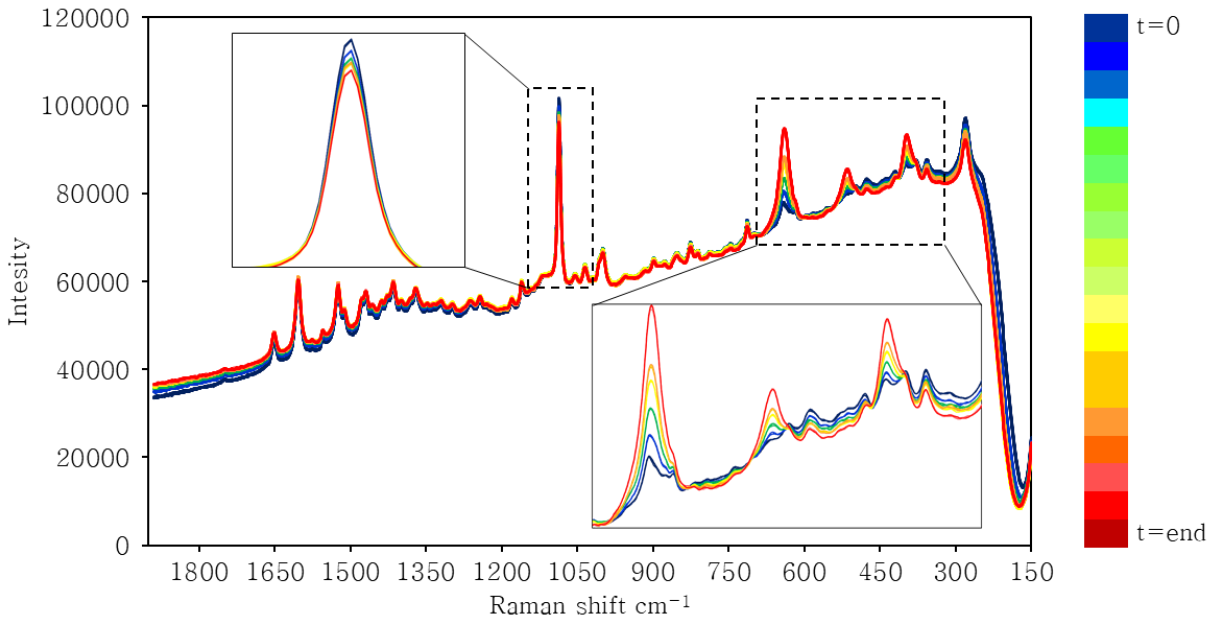


그림 1-7: 코팅공정의 시간에 따른 코팅액 및 나정 스펙트럼 영역의 정량적 변화

이를 바탕으로 코팅 공정에서 코팅증량에 대한 실시간 모니터링을 실시하기 위해 in-line 방식의 라만 분광분석법을 적용하고자 하였다. 이를 위해 코팅기 내부에 라만 분광분석 측정이 가능한 탐침(probe) 방식의 라만 센서를 설치하였으며, 코팅 설비의 스프레이 건과 배플(baffle)에 간접되지 않는 동시에 라만 분광분석 스펙트럼 측정에 필요한 초점거리가 확보될 수 있도록 탐침 센서의 천공팬 내부 위치와 거리를 조정하였다. 해당 공정분석설비는 코팅 공정이 진행되는 동안 검체를 채취하지 않고도 실시간으로 코팅증량을 모니터링할 수 있을 것으로 판단되었으며 이를 통해 코팅 종료시점의 결정과 이에 의한 핵심품질특성의 위험성 관리가 가능하다.

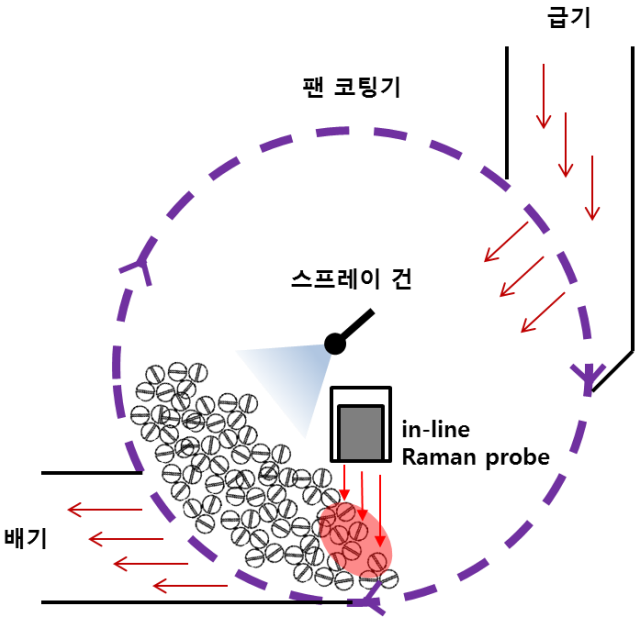


그림 1-8: 신규 제조소 코팅 공정의 천공 팬 코팅 설비에 적용된 in-line 라만 탐침형식의 공정분석기술 적용 모식도

1.2.2 코팅증량의 공정분석모델 개발

코팅 공정의 코팅증량에 대한 정량 모델을 개발하기 위해서는 라만 스펙트럼의 정량적 데이터의 참조값이 필요하다. 코팅증량의 참조값은 전통적인 저울무게법으로 일정량 정제를 달아서 측정된 검체의 평균질량과 코팅 전 예열 단계에서 측정된 정제의 평균질량을 바탕으로 산출하였다.

$$\text{코팅증량}(\%) = \frac{\text{정제 평균질량(현재)} - \text{정제 평균질량(예열)}}{\text{정제 평균질량(예열)}} \times 100$$

코팅증량에 대한 공정분석기술 모델의 검량과 검증을 위해서 동일 공정조건에서 코팅 공정을 6회 반복 실시하였으며 코팅 공정이 진행되는 동안 10분 간격으로 코팅정 검체를 채취하여 코팅증량을 측정하였다. 또한 코팅팬 내부에 라만 탐침 센서를 설치하여 실시간으로 라만 스펙트럼을 측정하고, 코팅증량이 측정된 동일 시간대의 라만 스펙트럼과 참조값을 활용하여 공정분석기술 모델을 개발하고자 하였다. 이때 라만 스펙트럼을 측정하기 위한 라만 분광분석 조건을 정리하면 아래 표와 같다. 이를 통해 수집한 모델 검량 및 검증 데이터는 총 96개였으며, 수집된 라만 스펙트럼은 측정 과정에서의 산란 보정과 노이즈 감소 및 검량선의 유지보수를 위해 Multiplicative Scatter Correction (MSC)법을 적용하여 데이터 전처리를 실시하고 공정분석기술 모델 개발에 사용하였다. 또한 공정분석기술 모델의 검량을 위한 회귀분석법으로는 부분최소제곱회귀법을 적용하였다.

표 1-5: 코팅증량 공정분석기술의 라만 분광분석 조건

분류	내용
레이저 파장	785 nm
레이저 출력	400 mW
라만 측정파장	373 ~ 1,102 cm^{-1}
레이저 스팟 크기	a Ø 6.0 mm
초점 거리	250 ± 50 mm
검출기	TE-Cooled, 1024 CCD
노출 시간	15 sec
측정 간격	30 sec
스캔 횟수	1 scan
분해능	1 cm^{-1}

1.2.3 코팅증량 공정분석기술의 시험법 밸리데이션

코팅증량에 대한 공정분석기술의 정량 모델을 개발하고 이에 대한 시험법 밸리데이션을 실시하였다. 총 6회의 코팅 공정을 진행하여 수집한 라만 스펙트럼과 참조값의 데이터 중, 부분최소제곱회귀법 모델의 검량을 위해서 3회의 코팅 공정 데이터를 활용하였으며, 나머지 3회는 검증 데이터로 사용하였다.

1) 특이성

K 정제의 코팅공정에서 코팅 단계가 진행됨에 따라 측정된 라만 스펙트럼으로부터 코팅증량에 따른 특이성을 확인하기 위해 나정 표면에 증착되는 코팅기제 및 나정으로부터 기인한 라만 피크의 정량적 변화를 평가하였다. 이를 정리하여 나타내면 아래 그림과 같으며, 측정된 라만 스펙트럼의 373~1,102 cm^{-1} 영역에서 코팅증량이 약 0.10 ~ 3.20 % 범위로 변동함에 따른 라만 스펙트럼의 특이성이 확인되었다.

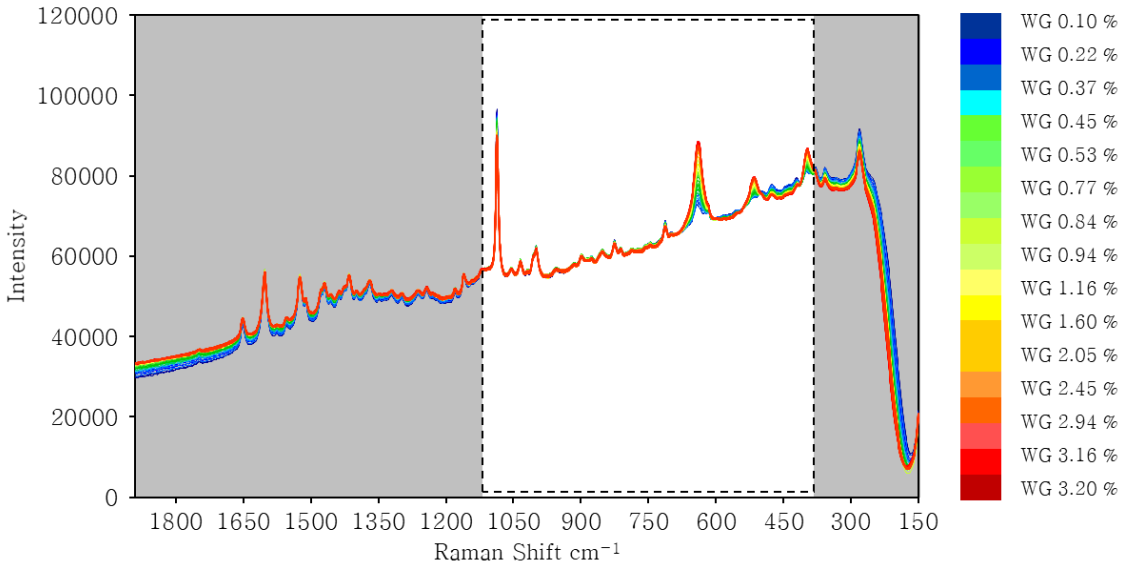


그림 1-9: 코팅증량에 따른 라만 스펙트럼의 특이성 확인

2) 범위 및 직선성

코팅 공정에서 코팅증량의 목표기준은 3.2%로 설정되었으므로 코팅 초기부터 종료 시점까지의 코팅증량의 변동폭을 고려하여 코팅증량의 범위는 0.1~3.2%로 설정하고자 하였으나 코팅증량이 낮은 범위에서 정밀성을 평가한 결과, 공정중 측정하고자 한 시료의 편차와 코팅기제의 낮은 농도에서의 신호대잡음비 등으로 인해 반복성이 좋지 않았다. 따라서 코팅증량의 공정분석기술 적용 범위는 코팅 종료 시점의 판정을 위해 설정한 하한 기준인 2.6%를 포함한 2-3.2%의 범위로 설정하고 2% 이하의 공정분석기술 예측값은 참고치로 활용하였다,

코팅증량의 공정분석기술 모델의 검량을 위해 화학계량법 중, 부분최소제곱회귀법으로 검량 데이터에 교차검증(cross-validation)을 적용하여 회귀모델을 개발하였으며 이때 모델의 교차검증을 통해 결정한 주성분(Principal component)의 갯수는 5개를 사용하였다.

공정분석기술 모델의 개발 결과, 참조값과 근적외선 기반의 측정값 간의 결정계수는 R^2 0.997의 직선성을 얻었으며, 정밀오차인 RMSECV (root mean square error of cross validation)는 0.10을 나타냈다.

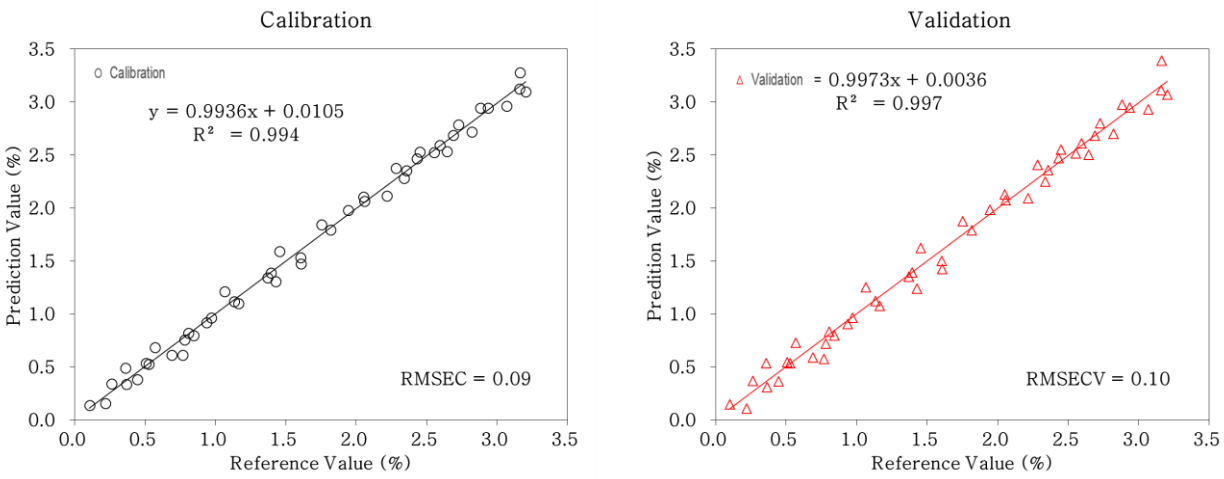


그림 1-10: 교차검증(cross validation)을 통한 코팅증량 공정분석기술의 직선성 확인

3) 정확성 및 정밀성

검량 데이터를 활용하여 교차검증을 통해 개발된 부분최소제곱회귀(PLSR) 모델을 3배치 분량의 검량 데이터에 적용하여 코팅증량의 측정값을 계산하고 참조값과 대조하여 공정분석기술 모델의 정확성과 정밀성을 검증하고자 하였다. 이때 코팅증량의 공정분석기술은 코팅 설비에서 정제가 일정 속도로 유동하고 있는 상태에서 in-line 방식으로 측정하므로, off-line 또는 at-line 측정과는 측정결과가 상이하며, 따라서 정확성과 정밀성의 평가를 위해 기지의 코팅증량 농도를 알고 있는 검체의 확보가 어렵다. 따라서 이를 고려하여 정확성과 정밀성을 평가하기 위해 공정분석기술을 적용하고자 하는 범위 내에서 하한(2%), 중간(2.6%), 상한(3.2%) 부근의 코팅증량을 가지는 조건에서 측정된 공정분석기술의 결과와 이에 대응하는 참조값을 3배치의 검증 데이터로부터 얻었으며, 이를 바탕으로 평균회수율과 표준편차, 상대표준편차, 평균회수율의 95% 신뢰구간, 상대표준편차의 95% 신뢰구간 및 RMSEP를 산출하여 정확성 및 정밀성을 평가하였으며 이를 정리하여 아래 표에 나타내었다.

그 결과, 검증 데이터의 측정값에 대한 평균 회수율은 99.28 % 로 정확성의 기준으로 설정한 97.00~103.00 %의 범위를 충족하였다. 또한 상대표준편차는 1.65%로 정밀성의 기준으로 설정한 5.00 % 이하를 충족하였고, 다변량 분석 모델의 예측 성능을 평가하는 RMSEP는 0.04으로 0.1 이하를 충족하였다.

표 1-6: 코팅증량 공정분석기술 모델의 정확성 및 정밀성 결과

항목	코팅증량			전체
	2.0 %	2.6 %	3.2 %	
검체 수	5	5	5	15
평균회수율	99.80	98.51	99.55	99.28
평균회수율의 95% 신뢰구간	97.33-102.27	96.44-100.58	97.94-101.16	98.39-100.20
표준편차	1.99	1.67	1.30	1.65
상대표준편차	1.99	1.69	1.30	1.67
상대표준편차의 95% 신뢰구간	1.19-5.71	1.00-4.79	0.78-3.72	1.21-2.61
RMSEP	0.04	0.05	0.04	0.04

4) 완건성

코팅증량의 실시간 모니터링 및 관리를 위한 공정분석기술은 코팅 팬 내부에 라만 탐침 센서를 장착하고 라만 스펙트럼을 측정하여 진행된다. 이때 코팅 팬이 회전하면서 팬 내부에 충진된 정제들이 사면을 형성하며, 팬 회전속도에 따른 원심력의 변화는 정제가 이루는 사면의 각도를 변화시킨다. 따라서 코팅 팬 내부에서 고정된 위치에 장착된 탐침 센서와 정제 사면 사이의 거리는 코팅 팬의 회전속도에 따라 변화할 수 있으며, 이에 따라 라만 광원의 초점 및 측정 거리가 변화하므로 라만 스펙트럼의 측정값에도 변동이 발생할 수 있다. 따라서 코팅증량의 실시간 공정분석기술 모델의 완건성을 평가하기 위해 고정된 라만 탐침 센서와 측정 대상인 정제 사면 사이의 거리 변동에 따른 영향을 확인하고자 하였다.

이를 위해 코팅 팬의 회전속도를 달리하여 라만 탐침 센서의 측정 거리를 변동하였으며, 이때 코팅 팬 속도는 신규 제조소 코팅 공정의 설정범위에 해당하는 2.5 rpm과 코팅 종료시점 이후 건조, 냉각에 해당하는 코팅 팬 회전속도인 0.5 rpm을 적용하였다. 코팅 팬 회전속도의 변동에 따른 라만 탐침 센서와 정제 사면 사이의 거리는 코팅 팬 회전속도가 2.5, 0.5 rpm 일때, 각각 약 255, 220mm로 측정되었다. 각각의 조건에서 코팅증량의 공정분석기술 모델을 적용하고 회수율을 분석한 결과, 코팅 팬 회전속도가 2.5 rpm인 조건에서의 회수율은 99.65~100.21%로 기준인 목표회수율 97.00 ~103.00 %를 충족하는 결과를 얻을 수 있었다. 하지만 코팅 팬 회전속도가 0.5 rpm일 경우에는 공정분석기술 측정값의 회수율이 기준을 만족하지 못하였으며, 따라서 코팅증량의 라만 분광분석법 기반 공정분석기술은 탐침 센서와 분석 대상과의 측정거리에 영향을 받는 것으로 판단된다. 이를 고려하여 신규 제조소의 코팅 공정에서 코팅증량의 공정분석기술 적용을 위한 최적 조건은 라만 탐침 센터의 측정거리를 약 255mm로 유지하고자 하였다.

표 1-7: 코팅증량 공정분석기술의 측정거리에 대한 완건성 평가를 위한 평균 회수율

측정 거리	255 mm	220 mm
세트 #1	100.03 %	110.73 %
세트 #2	100.21 %	114.39 %
세트 #3	99.65 %	117.41 %

2 제조공정 밸리데이션

제조공정 밸리데이션이란 공정이 사전에 정해진 규격을 만족하는 완제품을 일관되게 생산한다는 객관적 증거를 확립하여 문서화하는 것을 의미한다. 효과적인 제조공정 밸리데이션은 의약품의 품질을 보장하는데 크게 기여한다. 이를 위해 품질, 안전성, 유효성이 완제의약품 자체에 통합되도록 설계해야 하며, 최종 완제의약품이 모든 품질특성 기준에 적합하도록 하기 위해서 제조공정 단계를 각각 관리해야 한다. 1987년 FDA는 제조공정 밸리데이션과 관련하여 가이드를 발행한 이후 2011년에 'ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development', 'Q9 Quality Risk Management', 'Q10 Pharmaceutical Quality System'을 바탕으로 QbD 개념이 도입된 완제의약품 전주기와 제조공정 밸리데이션을 연계시켜 제시한 'Process Validation: General Principles and Practices'를 발행하였다. 이 가이드라인에서는 제조공정 밸리데이션을 공정 설계(process design), 공정 적격성 평가(process qualification), 지속적 공정 검증(continued process verification) 3단계로 제시하였다.

1단계인 공정 설계는 완제의약품의 개발 및 생산 규모 확대에 따른 연구를 통해 확보한 지식을 바탕으로 실생산 규모의 제조 공정을 정의하는 단계이다. 제조공정 연구를 통해 확보한 공정에 대한 이해 및 지식의 축적이 필요하며, 이를 토대로 공정에 대한 관리 전략을 확립하여야 한다. 실생산 규모에서 최적화된 공정조건을 확보하기 위해서 위험성 평가와 실험설계법 등을 이용하여 QbD 접근법을 토대로 실험실 규모로부터 실생산 규모까지 각 제조 규모에 따라 연구를 수행하여야 하며, 제조 규모가 증대됨에 따라 미치는 영향도 고려해야 한다. 또한 ICH Q10 권고사항에 부합하도록 모든 연구는 문서화되어야 하며 과학적 방법과 원칙에 의거하여 실시해야 한다.

2단계인 공정 적격성 평가는 설계된 공정이 실생산 규모에서 재현성 있게 생산을 수행할 수 있는지를 평가한다. 공정 적격성 평가는 시설의 설계 및 유틸리티와 설비의 적격성 평가와 공정 성능 적격성 평가(process performance qualification, PPQ)로 하위 두 단계로 나누어 수행한다. 완제의약품을 제조하는 제조 시설은 적절한 설계가 요구되며, 유틸리티와 설비가 목적 용도에 적합하여 적절한 성능을 갖추었음을 증명해야 한다. 유틸리티와 설비의 적격성 평가는 사용하고자 하는 목적에 적합하도록 운전 원리, 재료의 구성, 표준 성능 등을 정의하는 것으로 설계 적격성 평가(design qualification, DQ), 설치 적격성 평가(installation qualification, IQ), 운전 적격성 평가(operational qualification, OQ), 성능 적격성 평가(performance qualification, PQ)가 이 단계에서 요구된다. 공정 성능 적격성 평가(PPQ)는 공정 적격성 평가의 두번째 요소로써, 공정 설계 단계에서 확보된 제조공정이 높은 신뢰수준으로 목표하는 성능의 완제의약품을 재현성 있게 생산하는 것을 보장하기 위해 수행되어야 한다. 이때 2단계의 공정 적격성평가 단계에서는 "PIC/S PE 009-14 annex 15"에 따르면 전통적 공정검증, 연속적 공정검증(Continuous Process Verification), 하이브리드 접근법의 활용이 가능하다. 전통적 공정검증은 공정의 재현성을 확인하고자 하는 목적으로 다수의 완제의약품 배치를 제조하여 변동 범위 및 경향을 확립하는 방법으

로 과학적 및 통계적 방법을 적용하여 샘플링의 수와 샘플링 지점과 같은 샘플링 계획 및 필요한 배치의 수를 도출하여 평가를 수행하여야 한다. 연속적 공정검증은 제조공정의 성능을 연속적으로 모니터링하는 방법을 기반으로 하는 공정 밸리데이션의 방법이다. 따라서 연속적 공정검증을 위해서는 각 배치에서 공정의 성능과 품질을 실시간으로 확인하기 위한 모니터링 방법 및 제어방법을 구축하여야 한다. 마지막으로 하이브리드 접근법은 과거 제조단위 자료와 제조 경험을 통해 축적된 제품 및 공정에 대한 지식과 이해가 충분할 경우에 전통적 공정검증과 연속적 공정검증을 혼합하여 실시하는 검증방법이다. K 정제의 경우, 완제의약품의 함량과 제제균일성 시험에 대해서는 공정분석기술을 적용하여 실시간 출하시험을 통해 관리하고자 하였으므로 연속공정검증의 적용이 가능하다.

마지막으로 3단계인 지속적 공정 검증은 일상적으로 상업용 제조가 이루어지는 동안에 공정이 관리 상태로 유지되는지 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 통계적으로 완제의약품의 품질과 관련이 있는 공정 데이터를 지속적으로 수집하고 분석할 수 있는 관리도와 같은 프로그램을 구축해야 한다.

2.1 1 단계: 공정 설계

1단계인 공정 설계에 관한 내용은 앞서 작성한 K 정제에 대한 완제의약품의 개발과정을 참조한다.

2.2 2 단계: 공정 적격성 평가

2.2.1 2A단계: 시설 설계 및 장비와 유틸리티에 대한 적격성 평가

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 최소화하도록 교차오염, 먼지 및 오염 물질의 축적 등과 같은 의약품 품질에 대한 부정적인 영향을 끼치는 일반적인 위험 요소들에 대하여 효과적인 세척과 유지 관리가 가능하도록 설계 및 배치되어야 한다. 또한 의약품 생산에 사용되는 제조설비는 설계 적격성 평가(design qualification, DQ), 설치 적격성 평가(installation qualification, IQ), 운전 적격성 평가(operation qualification, OQ) 및 성능 적격성 평가(performance qualification, PQ)를 수행하여야 한다. 이에 따라 K 정제를 제조하기 위한 제조 시설에 대한 설계 적합성 평가 및 제조에 사용하는 제조 장비에 대하여 설계 적격성 평가, 설치 적격성 평가, 운전 적격성 평가, 및 성능 적격성 평가를 수행하였으며, 모두 적합함을 확인하였다.

2.2.2 2B단계: 공정 성능 적격성 평가

공정 성능 적격성 평가는 실제 실생산 규모에서 완제의약품을 생산하고자 하는 시설 및 설비에서 숙련된 작업자가 공정 설계를 토대로 확립된 제조공정을 바탕

으로 완제의약품을 생산하여 제조공정이 일관되게 정해진 규격을 만족하는 의약품을 생산할 수 있는 지를 확인하는 단계이다. 공정 성능 적격성 평가를 수행할 때는 제조공정이 충분한 공정 성능을 가지는 것을 확인하기 위해서 기존 연구보다 강화된 시험법 및 샘플링 계획을 수립하여 연구를 수행한다. 이를 위해 K 정제의 제조공정에 대한 공정 성능 적격성 평가를 위해 각 제조단계마다 관리가 필요한 핵심품질특성들에 대하여 공정분석기술을 적용하여 실시간으로 품질을 모니터링하여 제조공정 밸리데이션을 수행하고자 하였다.

1) 공정 밸리데이션의 범위 및 대상

K 정제의 공정 성능 적격성평가을 위해 각 제조단계 별로 제품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 핵심운전변수를 파악하고 이러한 타당성 검토의 결과를 근거로 공정 성능 적격성평가의 범위를 설정하고자 하였다. 공정 성능 적격성평가를 위해 확립된 제조공정의 조건은 다음과 같다.

표 2-1: 실생산 규모에서의 연구를 바탕으로 확립된 제조공정도

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건	
칭량	주성분	주성분	20.00	mg
	부형제	유당수화물	XX	mg
		미결정셀룰로오스	XX	mg
	붕해제	붕해제 A	XX	mg
		붕해제 B	XX	mg
	안정화제	안정화제	XX	mg
	결합제	결합제	XX	mg
	유동화제	유동화제	XX	mg
	용해보조제	용해보조제	XX	mg
	활택제	활택제	XX	mg
	코팅기제	코팅기제	XX	mg
습식 과립화	고전단 과립기	Impeller 속도 (혼합)	80	rpm
		Chopper 속도 (혼합)	1800	rpm
		혼합 시간	3	분
		Impeller 속도 (연합)	80	rpm
		Chopper 속도 (연합)	1800	rpm
		연합시간	2	분

공정	성분 및 기기	세부요소	상세조건	
		결합액 투입속도	한 번에 투입	
	제립기	제립 체의 크기	5	mm
		제립 속도	400	rpm
	유동층 건조기	급기유량	2000~4000	m^3/h
		급기온도	50~80	℃
		배기온도	40~45	℃
		건조 종말시점	2% 이하 (PAT로 관리)	
	정립기	정립 체의 크기	1.0	mm
		정립 속도	600	rpm
최종 혼합	혼합기	혼합속도	9	rpm
		후혼합시간	15분 (PAT로 관리)	
		활택시간	5분 (PAT로 관리)	
타정	로터리 타정기	타정속도	90	rpm
		Feeder 속도	40	rpm
		본압	1.0	mm
		예압	2	mm
		실링 간격	16	mm
코팅	코팅기	급기온도	60~80	℃
		배기온도	45~50	℃
		코팅액 투입속도	800~1000	m^3/h
		분사압력	2.0~3.0	bar
		패턴압력	2.0	bar
		코팅종료 시점	코팅증량 2.6~3.9% 이내 (PAT로 관리)	

확립된 K 정제의 제조공정 조건에서 각 제조공정 단계별로 파악된 핵심공정변수와 위험성평가 결과를 바탕으로 이들에 의해 영향을 받는다고 판단된 핵심품질특성들에 대해 공정 성능 적격성평가를 통해 평가함으로써 공정의 성능과 품질의 일관성을 입증하고자 하였다. K 정제의 기존 및 신규 제조소에서의 제조 경험 및연구 결과와 위험성평가 자료를 바탕으로 공정 성능 적격성평가를 통해 검증할 핵심공정변수와 핵심품질변수의 대상과 범위를 정리하여 아래 표에 나타내었다.

표 2-2: K 정제의 공정 성능 적격성평가 대상 및 범위 요약

공정명		해당 원료 및 반제품	핵심공정변수	핵심품질특성	검체량	시험기준
	혼합	주성분, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 안정화제, 붕해제 A, 유동화제	impeller 속도 chopper 속도 혼합시간	성상	–	흰색의 혼합물
	연합	혼합물, 결합제, 정제수	impeller 속도 chopper 속도 연합시간 결합액 투입시간	성상	–	흰색의 과립물
	제립	연합물	제립 체의 크기 제립속도	성상	–	흰색의 과립물

	건조	제립물	급기유량, 급기온도, 배기온도	성상, 건조감량	1 스펙트럼/10 초 (PAT 로 관리)	2.0% 이하 (2 분 이상 유지)
	정립	건조물	정립 체의 크기, 정립속도	성상, 입도분포, 겉보기밀도, 탭밀도, 흐름성	공정완료 후, 약 30g	흰색의 과립물, d(90): 500−800 μm, 0.55−0.70 g/ml 0.75−0.90 g/ml 1.25−1.45
최종혼합	후혼합	과립물, 붕해제 B, 유동화제	혼합속도, 혼합시간	성상, 혼합균일성	1 스펙트럼/1 회전 (PAT 로 관리)	흰색의 혼합물, 상대표준편차 1.5% 이하 (1 분 이상 유지)
	활택	후혼합물, 활택제	혼합속도, 혼합시간	성상 겉보기밀도 탭밀도 흐름성 입도분포, 혼합균일성	공정완료후, 약 30g 1 스펙트럼/1 회전 (PAT 로 관리)	흰색의 혼합물, 0.55−0.70 g/ml 0.75−0.90 g/ml 1.25−1.45 d(90): 500−800 μm, 상대표준편차 1.5% 이하 (1 분 이상 유지)
타정		최종혼합물	타정속도, Feeder 속도, 예압, 본압,	성상, 마손도, 붕해, 질량편차,	(초,중,말) 각 50 정 X 3 회,	흰색의 달걀형 정제, 0.5% 이내, 30 분 이내, 상대표준편차 3% 이내,

		실링간격	경도, 두께, 용출, 함량/함량균일성	10 정 X 20 회 (at-line PAT 로 관리)	23.0-15.0 kP, 2.9-3.1 mm, 20 분에 80%(Q) 이상, 개별 함량 90.0-110.0%
코팅정	나정, 코팅기제, 정제수	코팅팬속도, 급기/배기온도, 코팅액 투입속도, 분사압력, 패턴압력	성상, 붕해, 용출, 코팅증량	공정완료 후, 30 정 1 스펙트럼/1 분	흰색의 달걀형 필름코팅정, 30 분 이내, 20 분에 80%(Q) 이상, 2.6-3.9% 이내 (PAT 로 관리)
완제의약품	-	-	완제의약품 시험 전항목	4 병	완제의약품 시험기준

2) 원자재 확인

공정 성능 적격성 평가를 위해 사용하고자 한 주성분 및 첨가제 등이 원료의약품의 품질관리전략에 따라 수립된 관리기준에 모두 적합함을 확인하였다.

3) 습식과립화 공정의 평가

공정 성능 적격성 평가를 위해 제조된 3개의 배치에 대하여 습식과립화 공정의 핵심공정변수와 반제품의 핵심품질특성을 평가하였으며, 모든 배치에 대하여 반제품의 품질특성이 기준에 적합함을 확인하였다. 이때 공정분석기술로 관리하고자 하였던 건조감량의 3배치에 대한 모니터링 결과를 정리하여 아래 그림에 제시하였다. 건조감량을 측정한 결과, 제조한 세 개의 배치에 대하여 기준 2% 이내를 모두 만족하였으며, 이를 통해 건조 공정에 대한 완건성을 확인하였다.

표 2-3: 습식과립화 공정의 공정 성능 적격성평가 결과

부공정명	항목		배치 #1	배치 #1	배치 #1	판정
혼합	공정 변수	impeller 속도	80 rpm	80 rpm	80 rpm	적합
		chopper 속도	1800 rpm	1800 rpm	1800 rpm	
		혼합시간	3분	3분	3분	
	품질 변수	성상	흰색의 혼합물	흰색의 혼합물	흰색의 혼합물	
연합	공정 변수	제립 체 크기	5 mm	5 mm	5 mm	
		제립 속도	400 rpm	400 rpm	400 rpm	
	품질 변수	성상	흰색의 과립물	흰색의 과립물	흰색의 과립물	
건조	공정 변수	급기유량	2000~4000m^3/h	2000~4000m^3/h	2000~4000m^3/h	
		배기온도	40~45 ℃	40~45 ℃	40~45 ℃	
	품질 변수	건조감량	1.52 %	1.49 %	1.14 %	
정립	공정 변수	정립 체 크기	1.0 mm	1.0 mm	1.0 mm	
		정립 속도	600 rpm	600 rpm	600 rpm	
	품질 변수	성상	흰색의 과립물	흰색의 과립물	흰색의 과립물	
		입도분포	d(90):703 μm	d(90):675 μm	d(90):689 μm	
		겉보기밀도	0.61 g/ml	0.63 g/ml	0.63 g/ml	

		탭밀도	0.83 g/ml	0.83 g/ml	0.83 g/ml	
		흐름성	1.36	1.32	1.32	

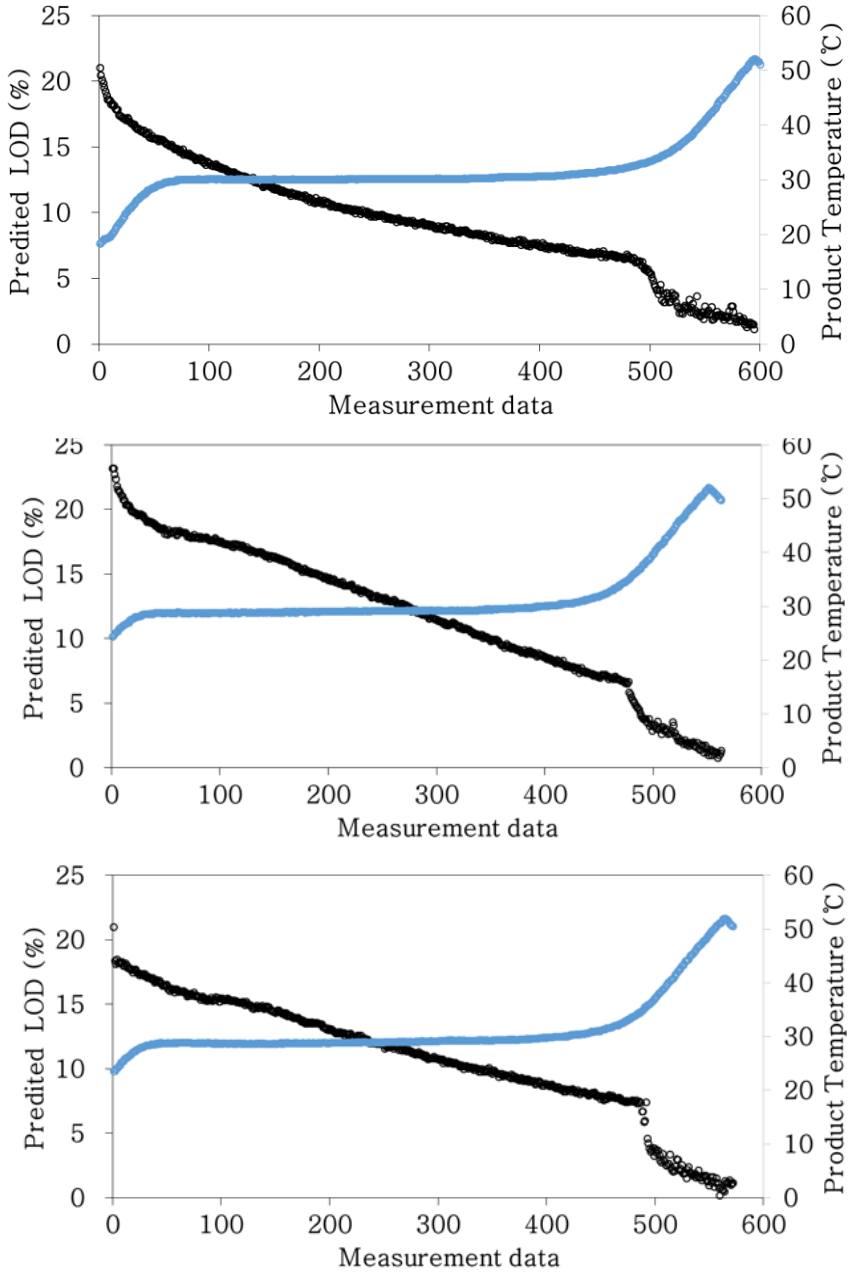


그림 2-1: 건조공정 건조감량의 공정분석기술을 이용한 공정 성능 적격성평가 (검정색: 건조감량, 파란색: 제품온도)

4) 최종 혼합 공정의 평가

공정 성능 적격성 평가를 위해 제조된 3개의 배치에 대하여 최종혼합 공정의 핵심공정변수와 반제품의 핵심품질특성을 평가하였다. 최종혼합 공정은 후혼합 및 활택 공정으로 이루어져 있으므로 3배치의 최종혼합 공정을 실시하고 후혼합 및 활택이 완료된 이후의 검체를 채취하여 혼합물의 핵심품질특성을 평가하였으며, 혼합균일성의 경우에는 근적외선 분광분석법의 공정분석기술을 적용하여 후혼합과 활택이 진행되는 동안 실시간으로 이를 관리하였다. 품질특성의 평가 결과, 모든 배치에 대한 혼합공정의 핵심공정변수와 핵심품질특성은 기준을 만족하였다.

표 2-4: 최종혼합 공정의 공정 성능 적격성평가 결과

부공정명	항목		배치 #1	배치 #1	배치 #1	판정
후혼합	공정 변수	혼합속도	9 rpm	9 rpm	9 rpm	적합
		혼합시간	15분	15분	15분	
	품질 변수	성상	흰색의 혼합물	흰색의 혼합물	흰색의 혼합물	
		혼합균일성	RSD 0.48%	RSD 0.51%	RSD 0.58%	
활택	공정 변수	혼합속도	9 rpm	9 rpm	9 rpm	
		혼합시간	5분	5분	5분	
	품질 변수	성상	흰색의 혼합물	흰색의 혼합물	흰색의 혼합물	
		겉보기밀도	0.61g/ml	0.61g/ml	0.64g/ml	
		탭밀도	0.81g/ml	0.83g/ml	0.83g/ml	
		흐름성	1.33	1.36	1.30	
		입도분포	d(90):686㎛	d(90):632㎛	d(90):668㎛	
		혼합균일성	RSD 0.93%	RSD 0.80%	RSD 0.58%	

이때 최종혼합 공정의 후혼합 및 활택 공정에 대해 공정분석기술을 이용하여 실시간으로 혼합균일성을 확인한 결과는 아래와 같다. 혼합균일성의 모니터링을 위해 이동블록의 크기를 혼합시간 1분에 해당하는 9로 설정하고 이동블록 내 근적외선 스펙트럼의 상대표준편차를 실시간 확인하였으며, 이에 대한 상세 적용절차와 밸리데이션 결과는 10항을 참조한다. 평가결과, 후혼합 공정과 활택 공정에서 각각 10분과 4분 이내에 균일한 혼합이 이루어짐을 확인할 수 있었다. 또한 이동블록의 상대표준편차는 혼합종료시점에서 기준인 1.5% 이하를 1분 이상 유지하여 최종혼합 공정 조건의 완건성을 확인하였다.

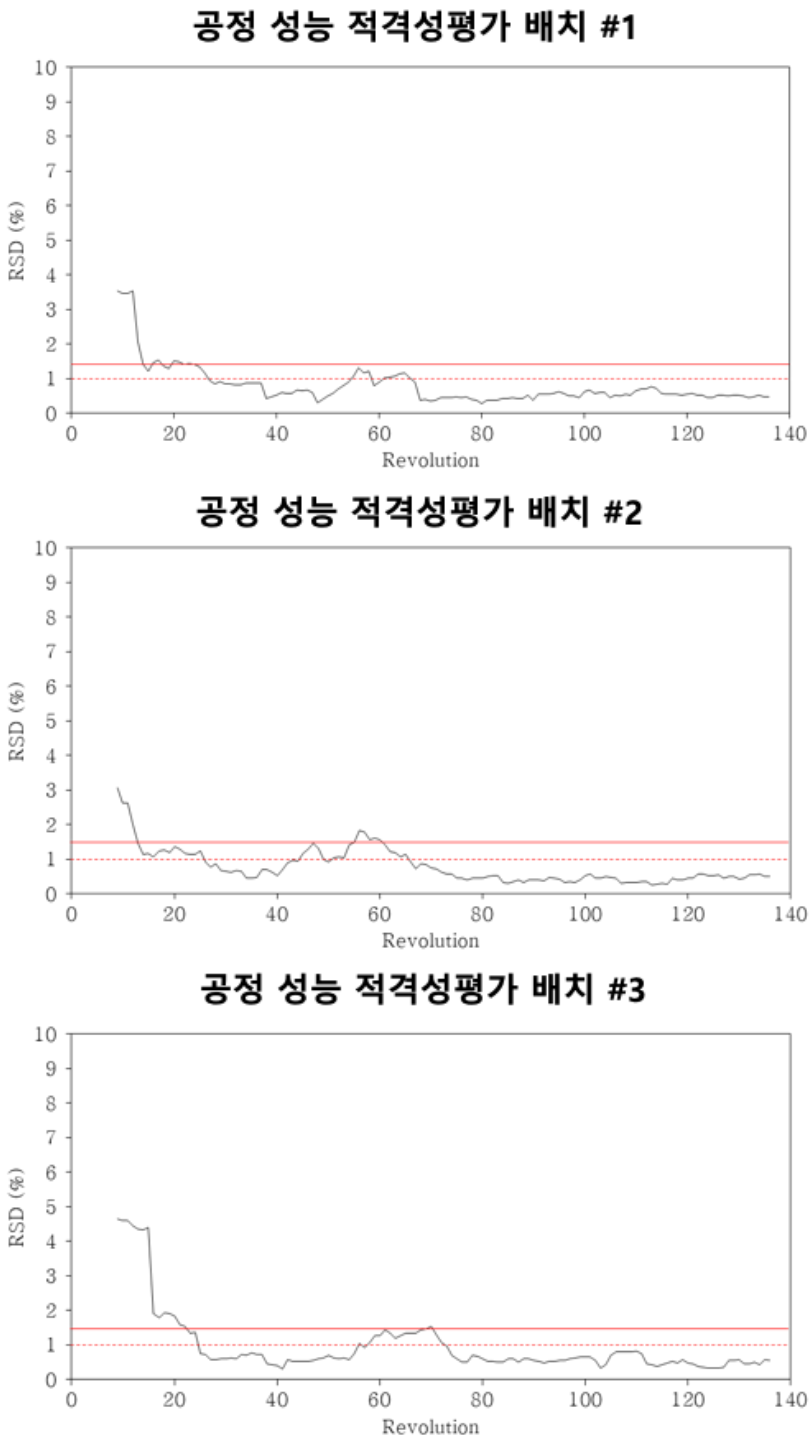


그림 2-2: 후혼합 공정의 공정 성능 적격성평가 배치의 혼합균일성 실시간 확인결과

5) 타정 공정의 평가

공정 성능 적격성 평가를 위해 제조된 3개의 배치에 대하여 타정 공정의 핵심공정변수와 반제품의 핵심품질특성을 평가하였다. 공정의 완건성과 재현성을 검증하고자 설정한 공정변수의 조건에서 타정공정의 핵심품질특성들은 모두 아래 표와 같이 기준을 만족하였다. 이때 나정의 개별함량에 대해서는 근적외선 분광분석법을 적용하여 타정 공정이 진행되는 동안 20지점에서 10정씩 채취한 검체에 대해 at-line 공정분석기술을 적용하였으며, 3배치에 대한 20지점의 개별 함량을 박스 그래프로 나타내면 아래와 같다. 박스 그래프에서 실선은 표준편차, 박스의 길이는 평균의 추정치에 대한 불확실성인 표준오차를 의미한다. 평가 결과, 나정의 개별함량은 3배치 모두 관리기준 이내에서 균일하게 분포하였으며 타정 시간에 따른 경향성과 배치 간 편차는 관찰되지 않았다. 이를 보다 상세히 분석하고자 측정된 나정의 개별함량에 대한 공정능력지수를 계산하여 타정 공정의 성능을 평가하기 위한 참고자료로 제시였으며 3배치 모두 공정능력지수는 2 이상으로 공정의 능력이 매우 우수하였다. 다만 공정능력지수에 대해서는 추후 제조공정 밸리데이션 3단계에서의 지속적인 관리를 통한 보다 정확하고 주기적인 평가가 필요하다.

표 2-5: 타정 공정의 공정 성능 적격성평가 결과

공정명	항목		배치 #1	배치 #1	배치 #1	판정
타정	공정 변수	타정속도	90 rpm	90 rpm	90 rpm	적합
		feeder 속도	40 rpm	40 rpm	40 rpm	
		예압	2 mm	2 mm	2 mm	
		본압	1.0 mm (9 kN)	1.0 mm (9 kN)	1.0 mm (9 kN)	
		실링간격	16 mm	16 mm	16 mm	
	품질 변수	성상	흰색의 달걀형 정제	흰색의 달걀형 정제	흰색의 달걀형 정제	
		마손도	0.00%	0.00%	0.00%	
		붕해	4분	3분	4분	
		경도	5.6-6.4 kP	5.8-7.0 kP	5.5-7.3 kP	
		두께	2.99-3.00 mm	2.99-3.01 mm	3.00-3.01 mm	
		질량편차	RSD 0.75 %	RSD 0.86 %	RSD 0.70 %	
		용출	99.04 %	99.70 %	97.74 %	
		함량	97.95 %	99.12 %	98.13 %	
		함량균일성	96.26-100.37%	97.45-101.57%	96.81-99.91%	

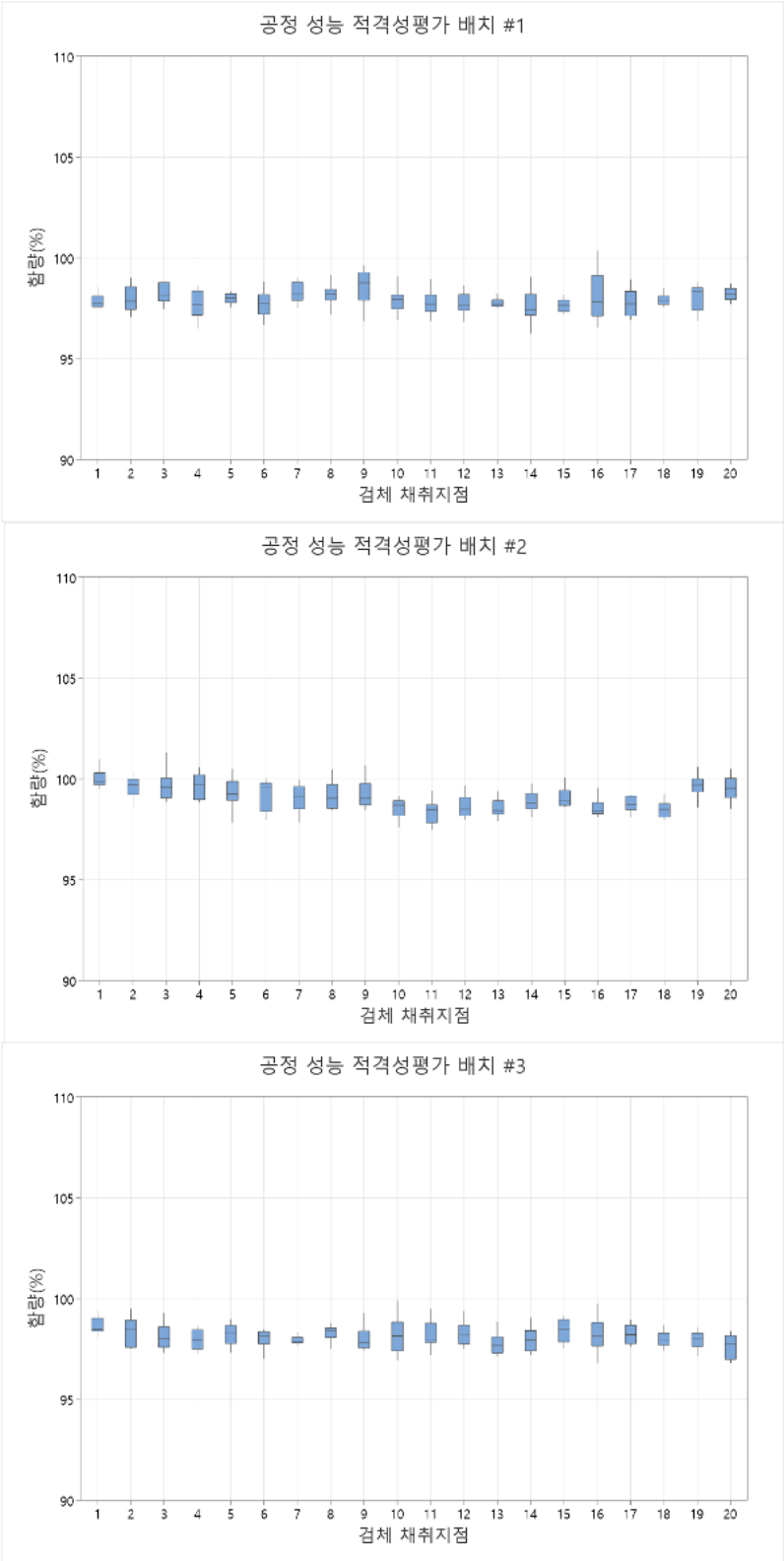


그림 2-3: 타정공정의 나정 개별함량에 대한 박스 그래프

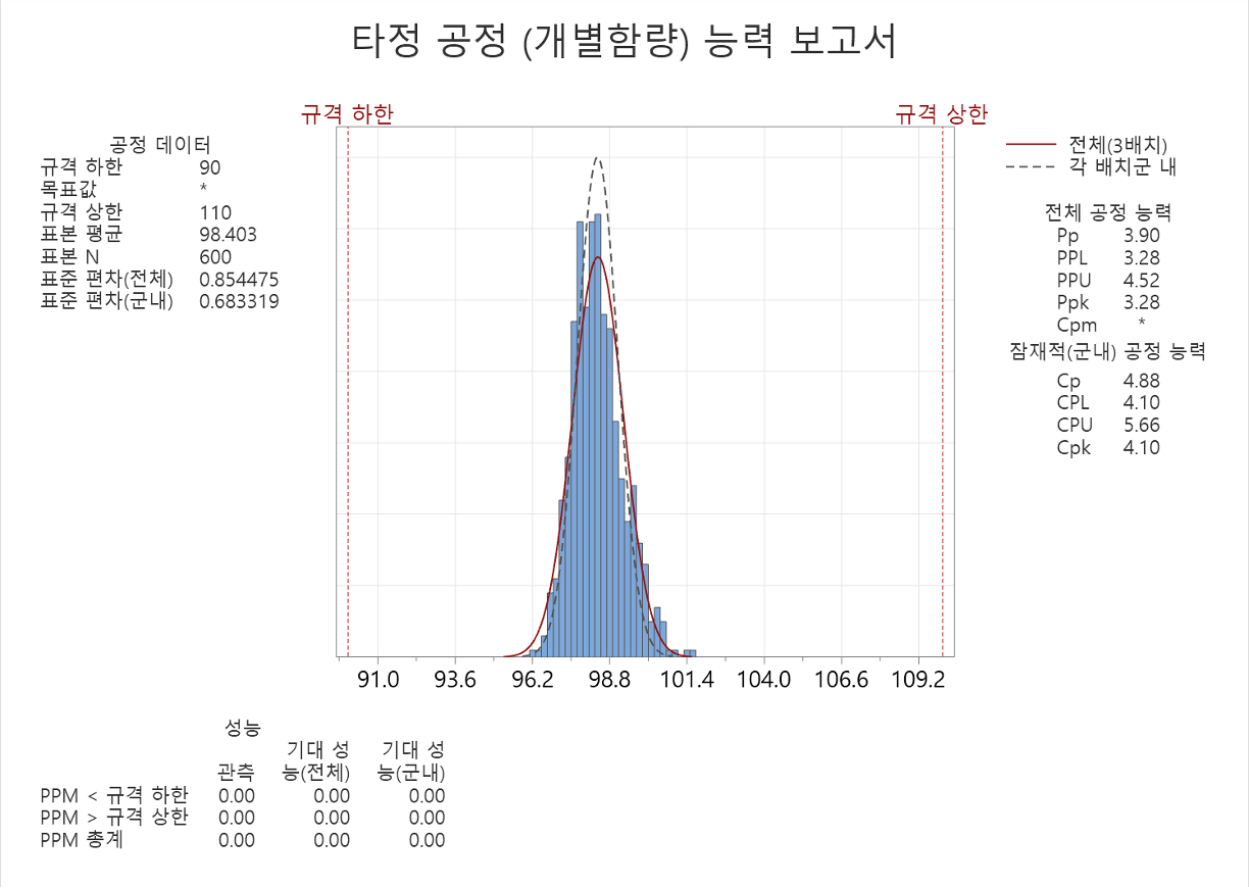


그림 2-4: 타정 공정의 성능 적격성평가 3배치에 대한 나정 개별함량의 공정성능지수

6) 코팅 공정의 평가

공정 성능 적격성 평가를 위해 제조된 3개의 배치에 대하여 코팅 공정의 핵심공정변수와 반제품의 핵심품질특성을 평가하였다. 공정의 완건성과 재현성을 검증하고자 설정한 공정변수의 조건에서 코팅 공정의 핵심품질특성들은 모두 아래 표와 같이 기준을 만족하였다. 이때 코팅정의 코팅증량에 대해서는 라만 분광분석법을 적용하여 코팅 공정이 진행되는 동안 실시간으로 코팅증량을 모니터링하여 이에 대한 위험성을 관리하고자 하였다. 평가 결과, 코팅증량은 실시간 측정을 통해 목표한 기준 이내에서 코팅 종료시점의 관리가 가능하였으며, 코팅정의 핵심품질특성 또한 기준을 만족하여 코팅 공정의 완건성을 입증하였다.

표 2-6: 코팅 공정의 공정 성능 적격성평가 결과

공정명	항목		배치 #1	배치 #1	배치 #1	판정
타정	공정 변수	코팅팬 속도	2.5 rpm	2.5 rpm	2.5 rpm	적합
		급기온도	60~80 ℃	60~80 ℃	60~80 ℃	
		배기온도	45~50 ℃	45~50 ℃	45~50 ℃	
		코팅액 투입속도	800~1000g/min	800~1000g/min	800~1000g/min	
		분사압력	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	2.0~3.0 bar	
		패턴압력	2.0 bar	2.0 bar	2.0 bar	
	품질 변수	성상	흰색의 달걀형 코팅정제	흰색의 달걀형 코팅정제	흰색의 달걀형 코팅정제	
		붕해	4분	3분	4분	
		용출	97.59 %	99.10 %	98.70 %	
		코팅증량	3.24 %	3.22 %	3.29 %	

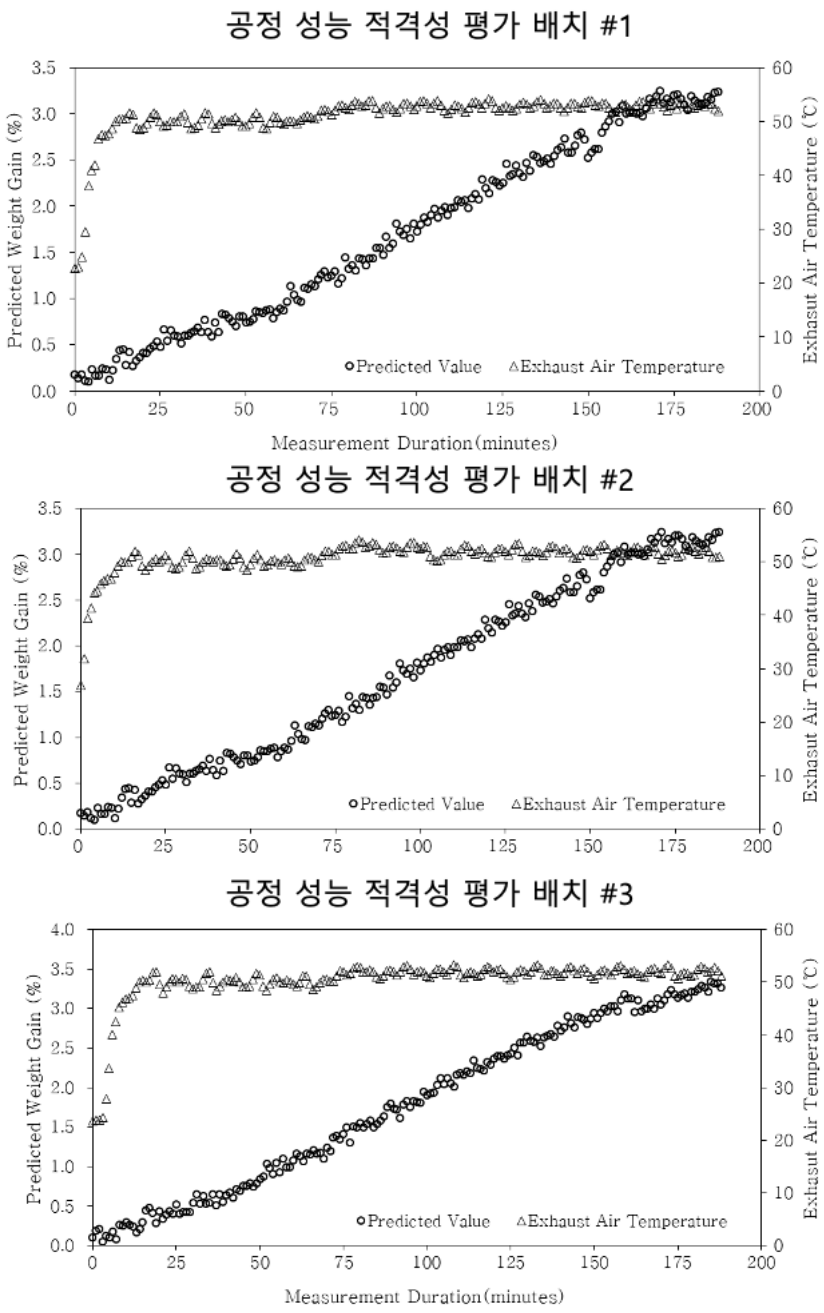


그림 2-5: 코팅 공정의 공정 성능 적격성평가 배치에 대한 코팅증량 모니터링

7) 완제의약품의 품질특성 평가

공정 적격성 평가를 위해 제조된 3개의 배치에 대하여 완제의약품의 핵심품질특성을 평가하였으며, 모든 배치에 대하여 완제의약품의 품질특성이 만족함을 확인하였다. 따라서 확립된 제조공정으로 의약품 생산시 목표하는 품질을 만족하는 완제의약품을 통계적으로 충분히 일관되게 제조할 수 있음을 확인하였으므로 확립된 제조공정이 적합함을 확인하였다.

표 2-7: 공정 성능 적격성평가 배치의 완제의약품 품질특성 확인

평가항목	기준	공정 성능 적격성평가 배치		
		#1	#2	#3
성상	흰색의 달걀형 필름코팅정	적합	적합	적합
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.	적합	적합	적합
함량	실시간 출하시험: 평균 95.0~105.0%	97.95 %	99.12 %	98.13 %
	실시간 출하시험: 나정 200정을 시험할 때, 85.0-115.0%의 범위를 벗어나는 검체는 6정 이하이고, 70.0-120.0%의 범위를 벗어나는 검체는 1정 이하이다.	적합	적합	적합
용출	20분에 80%(Q) 이상	97.59 %	99.10 %	98.70 %
유연물질	유연물질 A: 0.3% 이하	0.0 %	0.0 %	0.0 %
	유연물질 B: 0.3% 이하	0.0 %	0.0 %	0.0 %
	유연물질 C: 0.3% 이하	0.0 %	0.0 %	0.0 %
	유연물질 D: 0.3% 이하	0.0 %	0.0 %	0.0 %
	유연물질 H: 1.0% 이하	0.0 %	0.015 %	0.013 %
	Epoxy THF analog: 1.0% 이하	0.0 %	0.0 %	0.0 %
	기타 개개 유연물질: 0.2% 이하	0.0 %	0.0 %	0.0 %
	총 유연물질: 4.0% 이하	0.0 %	0.015	0.013

2.3 3 단계: 지속적 공정 검증

2.3.1 지속적 공정 검증

공정 성능 적격성평가를 수행한 이후, 연속공정검증을 통해 일상적인 생산 동안 일상적인 생산공정이 원하는 관리상태에 있음을 지속적으로 보장하는 단계이다. 이 단계에서는 공정이 예상치 못하게 일탈하는 것을 감지하기 위한 시스템이 필요하며, K 정제에서는 공정분석기술과 실시간출하시험을 통해 제품의 전주기에 걸쳐 연속적으로 공정의 성능을 지속적으로 평가하고 발견된 문제를 해결, 예측, 방지하기 위해서 통계도구 등을 사용하여 공정의 변동성을 식별하고 잠재적인 문제의 시정 및 예방조치(CAPA; Corrective and Preventive Actions) 활동을 실시한다. 시정 및 예방조치는 적시에 효과적인 방법으로 완료되어야 하며, 이러한 조치에 대한 검토와 지속적인 관리를 위한 절차가 있어야 한다. 또한 관련 공정

의 경향 평가와 함께 제품의 전주기 전반에 걸쳐 관리 상태를 유지할 수 있도록 제품의 품질을 모니터링하기 위한 주기적 재밸리데이션을 실시할 수 있다. 이를 위한 K 정제의 연속적 공정검증을 통한 제품 전주기 관리 방안을 정리하면 아래 그림과 같다.

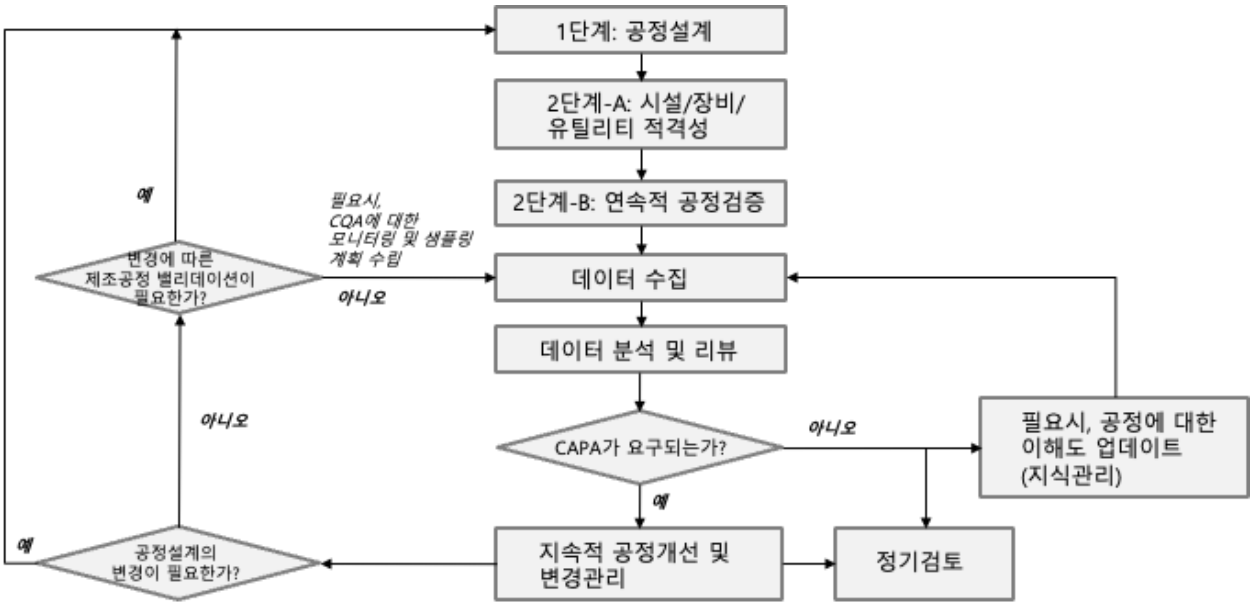


그림 2-6: 제품 전주기 관리를 위한 지속적 공정 검증의 의사결정 흐름도