

의약품 품질시스템 기반 예시모델 CTD 보고서(공개본)

국제공통기술문서 -제 3 부 품질평가자료

K 과립제

식품의약품안전처장 귀하

본 보고서를 “글로벌 GMP 기반 제약혁신기술 도입: 의약품 품질시스템 기반 예시모델 및 기초기술 개발” 위탁사업의 세부사업인 “의약품 품질시스템 기반 예시모델-K 과립제”의 최종보고서로 제출하오니 검토 후 승인하여 주시기를 바랍니다.

2024. 11. 29

대표 위탁사업 수행기관: 대구경북첨단의료산업진흥재단

목차

3.2.P 완제의약품	3
3.2.P.1 완제의약품의 개요와 조성	4
3.2.P.1.1 제형 개요	4
3.2.P.1.2 조성	4
3.2.P.2 개발경위	5
3.2.P.2.1 완제의약품의 조성	6
3.2.P.2.1.1 원료의약품	6
3.2.P.2.1.2 첨가제	17
3.2.P.2.2 완제의약품	18
3.2.P.2.2.1 제제개발	22
3.2.P.2.2.2 과다투입량	40
3.2.P.2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특성	40
3.2.P.2.3 제조공정 개발	41
3.2.P.2.3.1 개요	41
3.2.P.2.3.2 제조공정의 초기 위험성 평가	44
3.2.P.2.3.3 공정 관리 전략	49
3.2.P.2.3.4 원료 투입 공정에 대한 전략 및 타당성	50
3.2.P.2.3.5 혼합 공정에 대한 전략 및 타당성	67
3.2.P.2.3.6 주성분 투입에 대한 공정역학의 이해	77
3.2.P.2.3.7 원료 투입 및 혼합 공정 (Dosing system)의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략	84
3.2.P.2.3.8 습식과립화 공정 (연합, 건조 및 정립)에 대한 전략 및 타당성	85
3.2.P.2.3.9 습식과립화 공정에 대한 공정역학적 이해	106
3.2.P.2.3.10 부적합 제품의 배출 관리전략	115
3.2.P.2.3.11 관리 전략 설정에 대한 타당성 확인	117
3.2.P.2.3.12 Pilot scale 생산을 통한 배치 크기에 대한 타당성 확인	120
3.2.P.2.3.13 원료투입 및 혼합(Dosing system) 공정시험(IPC)에 사용된 공정분석기술(PAT)	131
3.2.P.2.3.14 Update risk assessment of the overall manufacturing process	137
3.2.P.2.3.15 최종 확정된 공정 인자와 가동 범위	143
3.2.P.3.2 배치 정의	146
3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리	147

3.2.P 완제의약품 (Drug Product)

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

3.2.P.1.1 제형 개요

K 과립제는 유효성분으로 N-acetylcysteine 가 200mg 함유된 흰색의 과립제이다.

3.2.P.1.2 조성

N-acetylcysteine 이 200mg 함유된 K 과립제의 1 포당 조성은 아래 표와 같다.

표 3.2.P.1.1-1 K 과립제의 조성

성분명	기능	분량	
		mg	%(w/w)
아세틸시스테인	원료의약품	200	20.00
만니톨 200SD	부형제	637.5	63.75
자당	부형제	112.5	11.25
아스파탐	감미제	30	3.00
딸기향분말	착향제	20	2.00
합계		1000	100.00

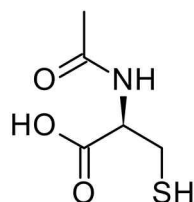
3.2.P.2 개발경위(Pharmaceutical Development)

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

3.2.P.2.1.1 원료의약품(Drug Substance)

3.2.P.2.1.1.1 일반정보

- 1) 일반명칭: N-acetylcysteine
- 2) 화학명: (2R)-2-acetamido-3-sulfanylpropanoic acid
- 3) Chemical Abstract Service (CAS) 등록번호: 616-91-1
- 4) 구조식:



5) 분자식: C₅H₉NO₃S

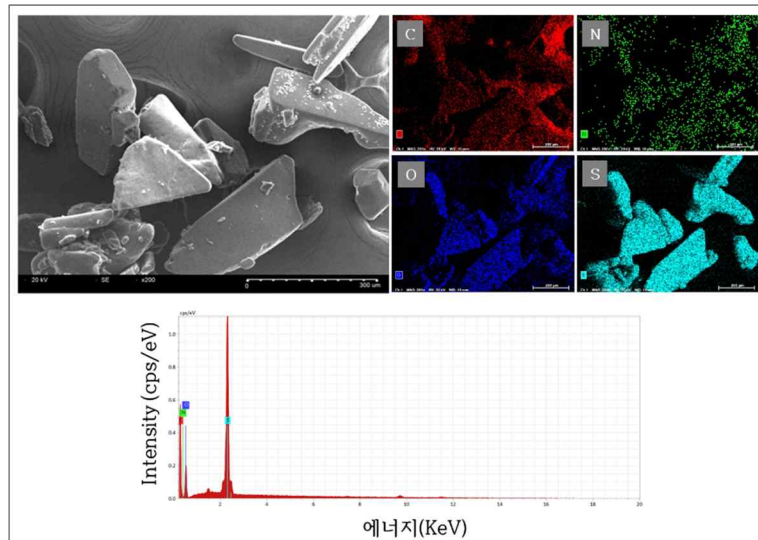
6) 분자량: 163.195 g/mol

3.2.P.1.1.2 물리화학적 및 생물학적 특성(Physicochemical and Biological Properties)

원료의약품의 일반적 특성**성상**

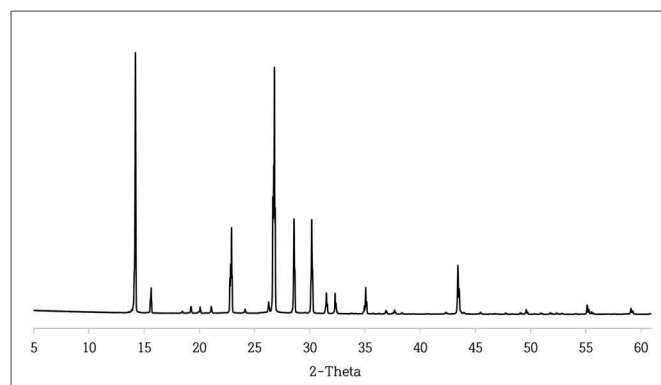
원료의약품은 백색 또는 거의 백색의 결정성 분말로 직육면체의 판상 구조(주사전자현미경)를 보인다. 원료의약품은 불쾌한 맛과 냄새를 가지며, 황에 대한 특이성(에너지분광분석법)이 있다.

그림 3.2.P.2.1-1 원료의약품의 성상 및 원소분석

결정형

원료의약품은 결정다형 중 Form-I 과 Form-II 를 가지며, 사용한 원료의약품의 결정형(분말 X 선 회절측정법)은 가장 안정한 형태인 Form-I 이다.

그림 3.2.P.2.1-2 원료의약품에 대한 분말 X 선 회절패턴

용해도

원료의약품은 수용해도가 높다. 메탄올과 에탄올에는 잘 녹으며, 1-프로판올과 2-프로판올에는 녹고, 아세토니트릴에는 조금 녹는다.

표 3.2.P.2.1-1 원료의약품의 용해도

용매	용해도(mg/mL)	용해성
물	>150	잘 녹는다
메탄올	>300	잘 녹는다
에탄올	>200	잘 녹는다
1-프로판올	>30	녹는다
이소프로판올	>25	조금 녹는다
아세토니트릴	>10	조금 녹는다

해리상수

아세틸시스테인의 해리상수(pKa) 값은 3.24, 9.52 를 가진다.

분배계수

원료의약품의 분배계수(logP)는 -0.495 로 친지질화도가 매우 낮다.

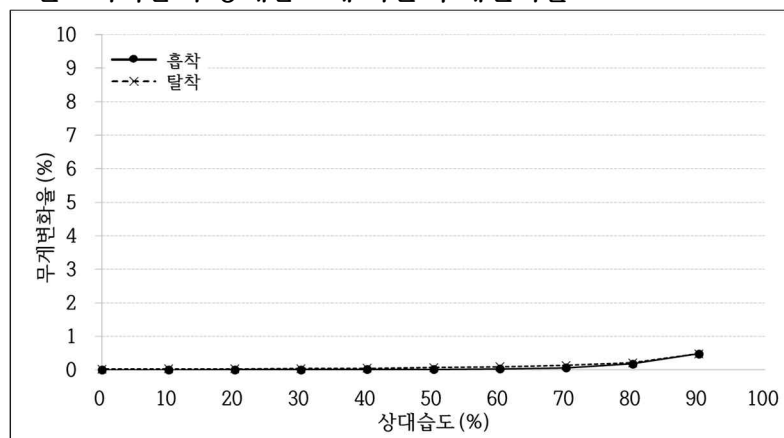
수분함량

원료의약품의 건조감량(대한민국약전의 일반시험법의 건조감량시험법)은 0.18%이다.

흡습성

원료의약품은 상대습도 90%일 때 무게변화율이 0.48%(동역학적 증기 흡착 측정기, 25°C/상대습도 0~90%)이므로 비흡습성이다.

그림 3.2.P.2.1-3 원료의약품의 상대습도에 따른 무게변화율



안정성

원료의약품(고체상태)을 가속조건(40°C, 75% RH)에서 보관한 후 함량을 평가하였을 때 유의미한 변화가 확인되지 않았다.

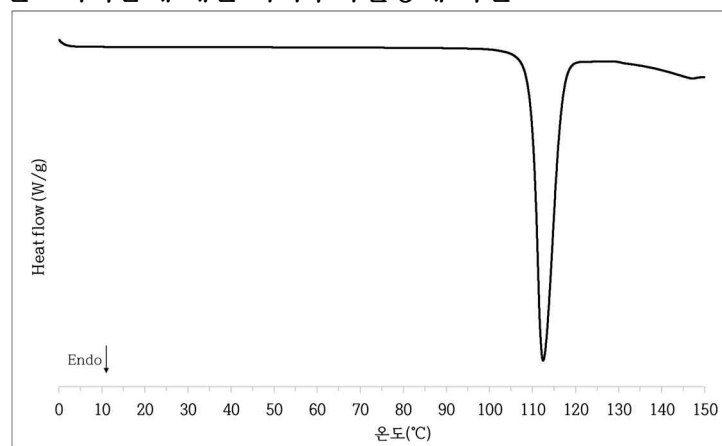
표 3.2.P.2.1-2 가속조건에서 원료의약품의 안정성

시험항목	초기	가속조건	
		2 주	1 개월
함량(%)	100.0	99.7	99.2

열역학적 특성-시차주사열량측정법

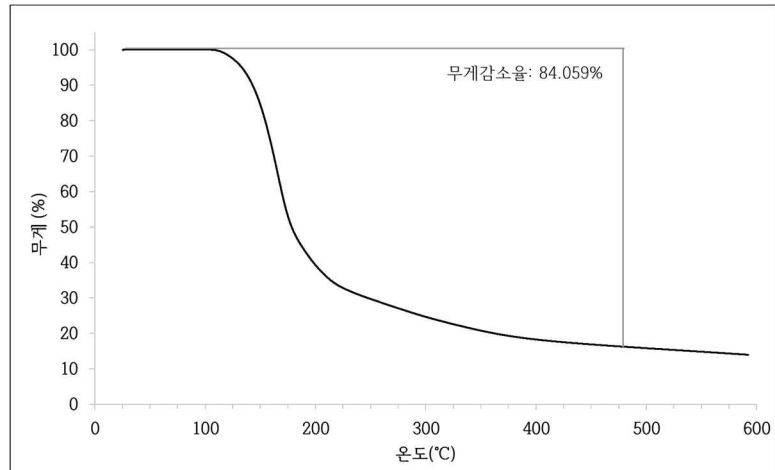
원료의약품 약 112°C에서 흡열성 피크가 관찰되었다.

그림 3.2.P.2.1-4 원료의약품에 대한 시차주사열량계 곡선

열역학적 특성-열중량분석법

원료의약품 약 120°C에서 분해가 일어나며 500°C까지의 무게변화율은 약 84%이다.

그림 3.2.P.2.1-5 원료의약품에 대한 열중량분석 그래프

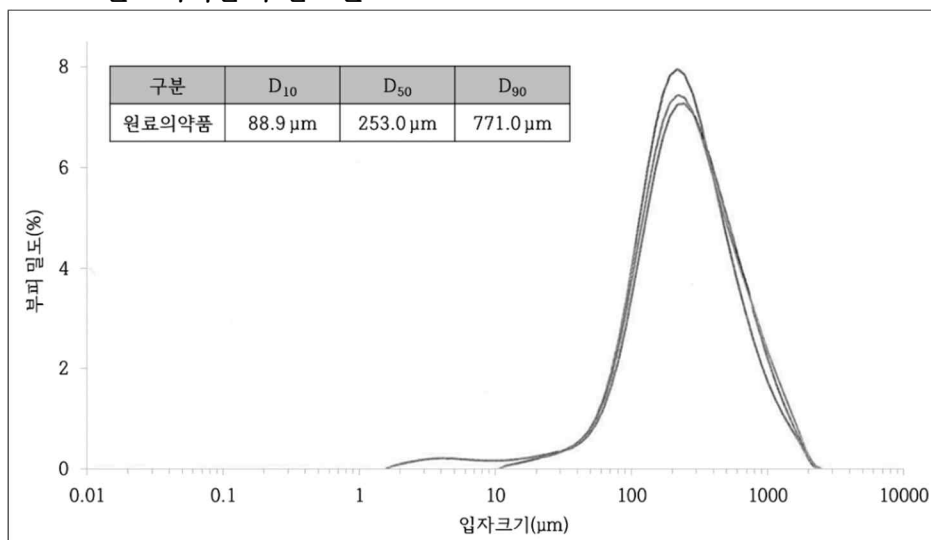


연속제조공정 적용 시 고려해야 하는 원료의약품의 특성

입도분포

고체상태의 원료의약품에 대한 입도분포(레이저 회절 입도분석)는 각각 D_{10} : $88.9 \pm 5.6 \mu\text{m}$, D_{50} : $253.0 \pm 9.6 \mu\text{m}$, D_{90} : $771.0 \pm 54.2 \mu\text{m}$ 이며 입도분포가 균일하였다

그림 3.2.P.2.1-6 원료의약품의 입도분포



흐름성-겉보기밀도, 탭밀도, 진밀도

고체상태의 원료의약품에 대한 흐름성을 평가하기 위해 대한민국약전 일반정보의 분체유동성 측정법에 따라 겉보기밀도와 탭밀도를 측정하고 압축지수와 하우스너 비를 계산하였다. 원료의약품의 압축지수는 19.5%이며 하우스너 비는 1.24 이다. 유동성의 척도에 따라 원료의약품의 흐름성은 조금 양호하다고 판단하였다. 또한, 가스 피크노미터를 이용하여 측정한 원료의약품의 진밀도는 1.485 g/mL 이다.

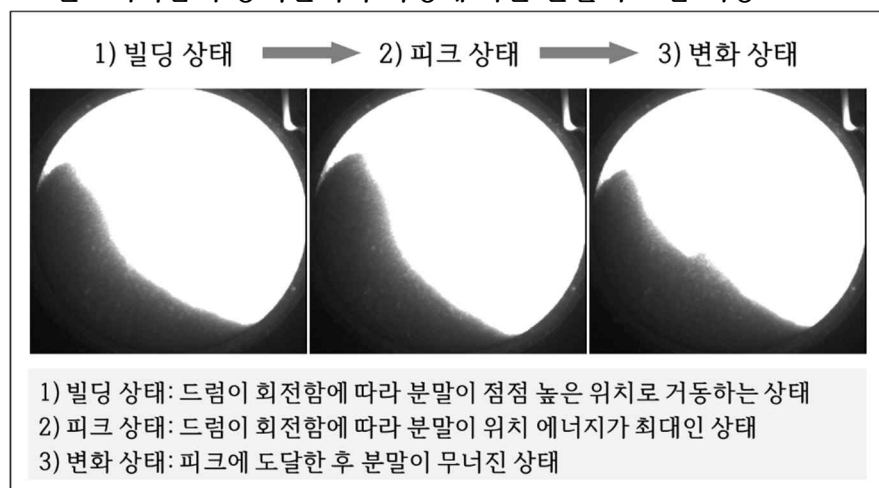
표 3.2.P.2.1-3 원료의약품의 밀도에 따라 계산된 압축지수 및 하우스너비

겉보기밀도(g/mL)	탭밀도(g/mL)	압축지수(%)	하우스너 비	진밀도(g/mL)
0.678	0.842	19.5	1.24	1.485

흐름성-분말흐름측정기

대한민국약전의 동적안식각 측정법에 따라 원통에서 유동하고 있는 분말의 흐름 거동을 평가하였다. 원료의약품의 동적안식각과 아발란체 에너지는 각각 40.9°, 35.19 mJ/kg 이며 안식각 척도를 바탕으로 원료의약품의 흐름성이 조금 양호하다고 판단하였다.

그림 3.2.P.2.1-7 원료의약품의 동적안식각 측정에 따른 분말의 흐름 거동

흐름성-분말 유량계

원료의약품은 흐름성이 양호하고 보통 수준의 응집성을 가진다. 유동성이 양호하다고 보고되어 있는 참고물질의 측정값(Basic flowability energy 403.41 mJ, Specific energy

8.68 mJ/g)과 비교하였을 때 원료의약품은 연속제조공정에서 안정적인 흐름성을 유지할 것으로 판단하였다.

표 3.2.P.2.1-4 원료의약품의 분말 유량계 측정에 따른 흐름 특성

Basic flowability energy (mJ)	Specific energy (mJ/g)	Flow function	Angle of internal flow (°)
454.87	7.78	3.87	33.52

비표면적

원료의약품의 비표면적(비표면적측정법)은 0.077 m²/g 이다. 또한 원료의약품의 기공 부피 및 직경을 측정하였으며, 각각 8.03×10^{-5} cm³/g, 64.42 Å 이다.

3.2.P.2.1.1.2 원료의약품과 첨가제의 배합적합성(Compatibility of the Drug Substances with Excipients)

첨가제 스크리닝을 위한 배합적합성 평가

연속제조공정 기반의 K 과립제를 제조하기 위해 첨가제를 기능에 따라 부형제, 결합제, 감미제, 착향제로 분류하고 다양한 종류의 첨가제를 선별하였으며, 이를 바탕으로 첨가제 배합적합성 평가를 수행하였다.

첨가제 배합적합성 평가를 위해 원료의약품과 각 첨가제를 통상적인 배합 비율로 혼합하였다. 배합된 혼합물은 가속 조건(40°C/75% RH)에서 일정 기간 동안 보관한 후 완제의약품의 기준 및 시험방법에 따라 함량을 평가하였다. 이에 대한 결과는 표 3.2.P.2.1-1 에 제시하였다.

표 3.2.P.2.1-5 첨가제 배합적합성의 평가 결과

구분	첨가제의 종류	함량(%)			
		초기	2 주	1 개월	배합적합성
부형제	만니톨 100SD	99.8	99.7	99.6	우수
	만니톨 200SD	98.4	97.5	98.2	우수
	만니톨 300DC	98.9	98.7	98.8	우수

구분	첨가제의 종류	함량(%)			
		초기	2 주	1 개월	배합적합성
	만니톨 50C	96.9	97.2	97.7	우수
	만니톨 160C	97.2	97.2	97.5	적합
	자당	101.2	101.6	102.2	우수
	유당수화물 200M	99.3	99.5	99.6	우수
	유당수화물 70	99.2	100.1	100.7	우수
	유당수화물 140	98.9	99.1	100.1	우수
	유당수화물 230	98.5	97.9	98.1	우수
	소르비톨 100C	100.4	100.4	99.3	우수
	소르비톨 300C	100.3	99.9	100.0	우수
	자일리톨	99.0	100.8	100.4	우수
결합제	HPC SSL	97.1	97.2	96.9	적합
	HPC ELF	96.9	95.4	96.6	적합
	HPC LF	99.9	100.4	100.4	우수
	HPMC 2910 (603)	98.6	98.5	98.7	우수
	HPMC 2910 E4M	98.7	98.8	98.9	우수
	HPMC 2910 E10M	99.3	100.0	102.5	우수
	HPMC 2208 K100LV	96.1	97.1	96.0	적합
	HPMC 2208 K750	98.5	97.1	99.5	우수
	HPMC 2208 K1500	96.4	97.8	98.9	우수
	PVP K25	99.8	100.9	99.5	우수
	PVP K30	98.8	98.9	98.6	우수
	PVP K90	97.6	95.7	96.2	적합
	L-HPC LH 11	97.1	98.8	97.6	우수
	L-HPC LH 21	96.8	96.4	97.2	적합
	L-HPC LH 22	97.2	98.6	96.7	적합
	L-HPC LH 31	96.1	96.3	98.4	우수
	L-HPC NBD 021	99.2	100.1	98.3	우수
	PVP VA64	99.7	100.0	100.6	우수
감미제	아스파탐	99.1	100.5	100.0	우수

구분	첨가제의 종류	함량(%)			
		초기	2 주	1 개월	배합적합성
	스테비오사이드	99.3	100.5	99.0	우수
	아세실팜칼륨	100.7	99.0	99.7	우수
	수크랄로스	98.3	98.2	98.9	우수
착향제	딸기향분말	98.2	97.2	98.3	우수
	사과향분말	98.7	98.2	99.1	우수
	포도향분말	98.9	99.0	98.8	우수

배합적합성 연구 결과를 바탕으로 원료의약품과 각 첨가제를 배합하였을 때 원료의약품의 함량에 유의미한 변화가 나타나지 않았다. 이를 통해 원료의약품이 평가된 부형제, 결합제, 감미제, 착향제에 대해 배합적합성을 갖추고 있다고 판단하였다.

연속제조공정 적용 시 고려해야 하는 첨가제의 특성 평가

연속제조공정 기반의 K 과립제에 사용할 첨가제를 선정하기 위해서는 첨가제에 대한 배합적합성 뿐만 아니라 연속제조공정의 혼합, 이송, 과립 형성 과정에 영향을 미치는 특성도 고려해야 한다. 첨가제의 특성에 따라 과립의 흐름성과 압축성이 달라질 수 있으며, 이는 완제의약품의 품질특성과 원활한 연속제조공정의 수행에 직접적인 영향을 미치기 때문에 연속제조공정 측면에서 고려해야 하는 첨가제의 특성을 추가로 검토하였다.

과립제 조성에서 큰 비중을 차지하는 부형제는 제조공정 중 혼합균일성과 과립 형성에서 중요한 역할을 한다. 대조약에서 부형제로 사용된 자당을 K 과립제의 제제조성으로 채택할 수 있지만 연속제조공정으로의 적용가능성에 대한 검토가 필수적이다. 자당을 포함하여 연속제조공정에서 많이 사용되는 부형제들을 선별하여 부형제의 종류 및 등급에 따른 특성 차이를 파악하였다.

결합제는 습식과립법을 적용하여 의약품을 개발할 때 과립의 결합력을 높이기 위해 사용된다. 결합제로 분류된 첨가제 중에서 연속제조공정에서 주로 사용되는 결합제들을 선별하여 결합제의 종류에 따른 특성을 평가하였다.

감미제와 착향제는 제제조성에서 소량 사용되며 주로 맛과 향을 개선하는 기능을 가지기 때문에 기존의 제조 경험을 바탕으로 아스파탐과 딸기향분말을 선정하였다. 선정된 첨가제의 연속제조공정의 적용가능성을 확인하기 위해 아스파탐과 딸기향분말의 특성을 평가하였다.

표 3.2.P.2.1-6 첨가제의 품질특성

첨가제의 특성		부형제					결합제			감미제	착향제	
		만니톨 100SD	만니톨 200SD	만니톨 300DC	만니톨 160C	자당	유당수화물 200M	HPC SSL	HPMC 2910 (603)	PVP K30	아스파탐	딸기향분말
겉보기밀도(g/mL)		0.520	0.511	0.710	0.570	0.590	0.520	0.420	0.434		0.220	0.579
탭밀도(g/mL)		0.550	0.540	0.780	0.680	0.830	0.550	0.470	0.497		0.260	0.640
진밀도(g/mL)		1.486	1.483	1.48	1.497	1.589	1.552				1.354	1.521
동적 안식각(°)		53.4	49.6	42.4	50.0	62.5	54.0	63.9	49.5		23.4	45.5
아발란체 에너지(mJ/kg)		20.76	17.35	29.44	53.19	35.02	48.36	48.97	24.42		34.59	10.53
비표면적(m ² /g)		0.716	0.764	0.324	0.134	0.084	0.457				1.906	8.211
기공 부피(cm ³ /g)		7.71 x 10 ⁻⁴	7.42 x 10 ⁻⁴	3.54 x 10 ⁻⁴	1.04 x 10 ⁻⁴	5.40 x 10 ⁻⁵	4.28 x 10 ⁻⁴				1.96 x 10 ⁻³	8.33 x 10 ⁻³
기공 직경(Å)		55.21	55.05	55.17	54.94	44.68	49.49				49.98	50.96
Basic flowability energy (mJ)		177.90	247.64	868.45	250.61	288.58	84.70	222.64	446.13	116.08	40.85	107.95
Specific energy (mJ/g)		4.60	5.04	8.33	7.34	7.82	6.16	10.49	9.72	5.52	7.54	6.23
Flow function		7.93	20.41	5.02	4.84	2.97	3.76	1.46	7.52	8.49	5.51	3.25
Angle of internal friction(°)		27.52	30.37	38.57	33.60	32.34	33.78	32.37	38.74	29.42	41.79	37.29
입도분포	D ₁₀ (μm)	58.5±0.1	92.7±2.0	259.2±19.8	42.1±0.6	93.3±2.6	14.0±1.0				3.8±0.1	74.2±1.2
	D ₅₀ (μm)	110.0±0.3	161.5±5.6	444.3±3.2	128.4±5.6	219.2±21.8	56.0±1.7				19.8±0.4	206.7±3.0
	D ₉₀ (μm)	211.9±6.4	391.6±116.9	747.5±68.4	436.4±41.4	632.3±140.9	150.8±3.2				90.1±14.4	707.3±55.3

3.2.P.2.1.2 첨가제(Excipients)

제안된 상업적 규격(Proposed Commercial Formula)

착향제를 제외한 모든 부형제는 USP 및 NF 에 따라 관리된다. 착향제는 별규로 관리한다.

표 3.2.P.2.1-7 K 과립제의 제제조성에서 첨가제의 기능

조성	기능	규격
만니톨 200SD	부형제	USP
자당	부형제	NF
아스파탐	감미제	USP
딸기향분말	착향제	별규

3.2.P.2.1.2.1 부형제(Diluent)

원료의약품과의 배합적합성을 확보하고 있고 연속제조공정의 적용가능성(입자크기, 흐름성)을 고려하여 만니톨 200SD 와 자당을 선정하였다.

3.2.P.2.1.2.2 결합제(Binder)

부형제인 자당이 결합제의 역할을 충분히 수행하므로 결합제를 제제조성으로 선정하지 않았다.

3.2.P.2.1.2.2 감미제(Sweetening Agent)

원료의약품과의 배합적합성을 확보하고 있고 입도분포 및 흐름성과 같은 연속제조공정과 관련된 특성이 양호하였던 아스파탐을 선정하였다.

3.2.P.2.1.2.3 착향제(Flavoring Agent)

원료의약품과의 배합적합성을 확보하고 있고 입도분포 및 흐름성과 같은 연속제조공정과 관련된 특성이 양호하였던 딸기향분말을 선정하였다.

3.2.P.2.2 완제의약품(Drug product)

목표품질제품프로필

K 과립제의 목표품질제품프로필은 제형의 특성과 연속제조공정의 적용 가능성을 고려하여 체계적으로 설정하였다.

표 3.2.P.2.2-1 목표품질제품프로필의 목표와 설정근거

QTPP	목표	설정근거
제형	과립제	과립제는 원료의약품을 입상으로 만든 제제이며, 소아와 노인과 같이 정제 또는 캡슐을 삼키기 어려운 환자에게 복용편의성을 제공한다.
효능효과	급·만성기관지염, 기관지천식, 후두염, 부비동 염, 만성염증에서 객담배출 개선	원료의약품은 점액의 이황화결합을 분해하여 점도를 감소시키며, 분비 촉진작용과 점막 기능의 정상화 작용과 같은 약리작용을 통해 객담배출을 촉진시킨다.
투여 경로	경구투여	경구투여는 환자들이 쉽게 복용할 수 있어 복용편의성이 높기 때문에 의약품 개발 시 가장 우선적으로 고려되는 투여 경로이다.
용법용량	1. 급성질환: 1 회 200 mg, 1 일 3 회 투여 2. 만성질환: 1 회 200 mg, 1 일 2 회 투여 3. 만성염증: 1 회 200 mg, 1 일 3 회 투여	의약품은 비임상 및 임상 시험을 바탕으로 환자에게 독성이 나타나지 않고 적절한 치료효과를 나타낼 수 있어야 한다. 이를 고려하여 적합한 용법용량으로 설정하였다.
용기 포장	기밀 용기, 병	온도나 습도의 변화가 과립제의 품질에 영향을 미칠 수 있으므로 적합한 용기 포장을 설정해야 한다. 이를 고려하여 용기 포장을 기밀용기의 병으로 설정하였다.

약동학적 특성	대조약과의 의약품 동등성 확보	의약품의 치료 효과는 약동학적 특성에 따라 달라질 수 있으므로 의약품이 적절한 효능과 안전성을 보장할 수 있는 목표로 해당 요소를 설정하였다.
보관 안정성	실온에서 최소 24 개월 이상의 유효기간 확보	의약품의 보관 안정성에 따라 품질과 효능이 달라질 수 있으므로 실온에서 최소 24 개월 이상의 안정성을 확보하고자 하였다.

핵심품질특성

K 과립제의 안전성과 유효성을 보장하기 위해 핵심품질특성을 설정하였다. 경구 투여되는 완제의약품의 복약편의성과 연속제조공정에 따른 품질의 일관성을 확인하기 위해 성상, 확인, 함량, 용출, 입도분포, 미생물한도를 핵심품질특성으로 설정하였다.

표 3.2.P.2.2-2 핵심품질특성의 목표와 설정근거

CQA	목표	설정근거
성상	약간의 감미와 딸기향이 있는 흰색의 과립제	성상은 완제의약품의 품질 변화를 간접적으로 확인할 수 있는 중요한 품질특성이다. 원료의약품은 약간의 불쾌한 맛과 냄새를 가지므로 성상에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 연속제조공정의 공정변수에 따라 성상이 변화될 수 있으므로 핵심품질특성으로 설정하였다.
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 피크 유지시간이 동일	확인 은 의약품의 안전성과 유효성에 직접적으로 관련이 있으며 치료효과를 보장하기 위해 원료의약품의 함유 여부에 대한 확인이 필수적이다. 연속제조공정을 적용할 때 공정 역학에 따른 원료의약품의 체류시간과 밀접한 관련이 있으므로 핵심품질특성으로 설정하였지만 정량적인 평가가 어려우므로 함량으로 대체하여 평가하였다.
함량	표시량의 95.0 ~ 105.0%	함량은 완제의약품의 유효성과 안전성에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 연속제조공정에서 원료물질의 흐름성과 제조공정의 공정변수로 인해 분리나 응집이 발생할 수 있다. 이로 인해 함량이 저하되면 치료 효과를 달성할 수 없으므로 핵심품질특성으로 설정하였다.
용출	30 분에 75% 이상	용출은 경구 투여된 과립제의 약동학적 특성 및 생체이용률과 관련이 있는 중요한 품질 특성이다. 습식과립법이 적용된 연속제조공정으로 K 과립제를 제조하기 때문에 제제조성 및 제조공정의 공정변수들에 따라 과립의 물리적 특성이 달라져 용출 특성에 영향을 미칠 수 있다. 이를 고려하여 용출을 핵심품질특성으로 설정하였다.

CQA	목표	설정근거
입도분포	10 호(1700 μm) 체 잔류: 전량 통과	입도분포는 의약품의 입자크기와 균일성을 나타내는 지표로 입상 제제인 과립제의 중요한 품질특성이다. 연속제조공정에서 원료물질 및 과립의 물리적 특성으로 인해 다량의 미분이 발생하면 제제의 물리적 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 이를 핵심품질특성으로 설정하였으며 대한민국약전을 참고하여 과립제의 규격에 적합하도록 목표를 설정하였다.
	12 호(1400 μm) 체 잔류: 전체량의 5% 이하	
	42 호(355 μm) 체 통과 (미분): 전체량의 15% 이하	
미생물 한도	대장균은 검출되지 않아야 함	미생물한도는 제제조성 및 제조공정 보다는 작업환경에 영향을 받는 특성이다. 제제 내의 미생물은 인체에 중대한 감염증을 유발할 수 있으므로 안전성을 확보하기 위해 핵심품질특성으로 설정하였다.
	총호기성미생물수(TA MC) $< 10^2$	

3.2.P.2.2.1 제제개발(Formulation Development)

K 과립제는 대조약에 대한 제네릭 의약품으로서 대조약과 동일하게 과립제 제형으로 설계하여 대조약과의 의약품 동등성을 확보하는 것을 목표로 하였다. K 과립제는 급·만성기관지염, 기관지천식, 후두염, 부비동염, 낭성섬유증에서 객담배출을 돕기 위해 사용되는 약물로서 급성질환과 낭성섬유증의 경우 1 일 3 회, 만성질환일 경우에는 1 일 2 회 경구 투여한다. 해당 약물인 N-Acetylcysteine 의 용해도가 우수하므로 원료의약품을 입상으로 만든 과립제 제형으로 설계하여 소아 또는 노인과 같이 정제 또는 캡슐을 삼키기 어려운 환자에게 복용편의성과 순응도를 높이고자 하였다. 이를 위해 원료의약품의 물리화학적 특성을 고려하여 불쾌한 맛과 냄새를 차폐하기 위한 감미제와 착향제를 사용하여 기호성과 복용순응도를 개선하는 제제를 개발하고자 하였다. 또한 완제의약품의 수분에 대한 안정성을 높이고 과립제로서의 품질기준을 만족하기 위해 연속제조공정 기반의 습식과립화를 적용하여 일관된 목표품질을 달성할 수 있는 제제조성을 확보하였다.

3.2.P.2.2.1.1 제제조성(Formulation)

K 과립제는 연속제조공정 기반의 습식과립법을 적용하여 개발된 의약품으로 약간의 감미와 딸기향이 있는 흰색의 과립제이다. K 과립제의 제제조성은 다음의 표에 요약되어있다.

표 3.2.P.2.2-3 K 과립제의 제제조성

성분명	기능	분량	
		mg	%(w/w)
아세틸시스테인	원료의약품	200	20.00
만니톨 200SD	부형제	637.5	63.75
자당	부형제	112.5	11.25
아스파탐	감미제	30	3.00
딸기향분말	착향제	20	2.00
합계		1000	100.00

제제조성 선정을 위한 사전 연구

K 과립제의 제제조성을 최종 선정하기 위한 사전 연구는 배합적합성 및 품질특성에 대한 평가를 바탕으로 선정된 첨가제를 이용하여 수행하였다. 대조약의 처방 조성을 이용하여 연속제조공정 기반의 의약품을 제조하면 연합물이 스크류에 부착되는 문제가 발생하고 수분에 대한 안정성이 낮다는 사실을 확인하였기 때문에 해당 처방을 연속제조공정에 적용하기 어렵다고 판단하였다. 이러한 문제를 해결하기 위해 부형제의 종류에 따른 영향을 확인하였으며, 이를 통해 원료의약품과 유사한 입자크기를 가지는 만니톨 200SD 를 부형제로 선정하였다. 연합물의 연합력을 증가시키기 위해 만니톨 200SD 와 자당의 혼합 비율에 따른 영향을 추가적으로 확인하였다. 만니톨 200SD 와 자당을 혼합하여 사용하면 적합한 성상의 연합물 및 정립물을 제조할 수 있고 품질특성을 만족하는 처방을 확보할 수 있다. 자당의 비율이 증가함에 따라 흐름성이 개선되었으나 자당을 30% 이상으로 사용한 정립물에서는 수분에 대한 불안정성이 나타났고, 건조물과 정립물이 쉽게 부서지는 현상이 관찰되었다. 이에 따라 과립제의 품질특성을 만족하고 연속제조공정에 적합한 제제조성으로 만니톨 200SD 와 자당을 혼합하여 사용하고자 하였다. 사전 연구의 결과를 바탕으로 자당의 비율을 20% 이하로 설정하고 이들의 최적의 양을 결정하기 위해 제제조성 최적화 연구를 수행하였다.

표 3.2.P.2.2-4 사전 연구의 수행을 위한 초기 설정값

제조공정		공정변수	설정값
과립화 공정	연합	Powder mass flow	12.6 kg/h
		Granulator screw speed	500 rpm
		Granulator jacket temperature	25°C
	건조	Dryer air flow	60 m ³ /h
		Dryer air inlet temperature	65°C
	정립	정립기의 회전속도	30 rpm
		정립기의 체 사이즈	1200 µm

대조약 처방의 연속제조공정 적용 여부 확인

첨가제에 대하여 연속제조공정의 적용 가능성을 확인하였다. 대조약 처방에서 사용한 자당을 이용하여 연속제조공정을 통해 과립제를 제조하고 특성평가를 수행하였다. 아스파탐과 딸기향분말은 완제의약품에 감미와 향을 부여할 수 있는 적절한 분량으로 설정하였다. 단위시간 당 투입되는 물과 전체 원료물질 간의 무게 백분율인 Liquid/solid ratio (L/S ratio)는 투입물질과 밀접하게 관련된 변수이며, 이는 연합물의 성상에 직접적인 영향을 미쳐 품질특성에도 영향을 줄 수 있다. 이에 제조 장비의 규격을 고려하여 설정가능한 최소값부터 일정한 간격으로 L/S ratio 를 조정하면서 연합물을 제조하였다.


표 3.2.P.2.2-5 자당이 포함된 처방 조성

구분	성분명	분량
주성분	원료의약품	200 mg
부형제	자당	750 mg
감미제	아스파탐	30 mg
착향제	딸기향분말	20 mg
합계		1000 mg

연속제조공정을 적용하여 연합물을 제조하였을 때 L/S ratio 가 6.5%인 조건에서 연합물의 성상이 적합하였다. L/S ratio 가 증가함에 따라 연합물의 성상이 부적합하였으며, 이들은 덩어리진 형태로 제조되었다. 이후 적합한 성상의 연합물을 이용하여 정립물을 제조하였으며, 정립물은 미분이 없고 균일한 크기를 가진 과립의 형태를 나타내었다.

표 3.2.P.2.2-6 자당이 포함된 처방 조성에 대한 연합물 및 정립물의 성상

구분	성상		
L/S ratio (%)	6.5	7	8
연합물			
	적합	덩어리짐	덩어리짐

구분	성상		
L/S ratio (%)	6.5	7	8
정립물		이후 공정을 수행하지 않음	이후 공정을 수행하지 않음
	적합	-	-

자당이 포함된 처방 조성으로 연속제조공정을 적용하여 연합물을 제조하였을 때, 연합물의 부착성으로 인해 연합물이 스크류에 달라붙는 현상이 관찰되었다. 또한 자당의 높은 흡습성에 따른 수분에 대한 불안정성으로 인해 자당만을 사용한 처방으로는 연속제조공정을 적용하기 어렵다고 판단하였다. 이에 따라 연속제조공정을 기반으로 K 과립제를 제조하기 위해 부형제의 종류에 따른 영향을 확인하고 적합한 부형제를 선정하고자 하였다.

그림 3.2.P.2.2-1 스크류 내부와 배출구 성상



부형제의 종류에 따른 영향 확인





연속제조공정의 적용 가능성과 수분에 대한 안정성을 고려하여 적합한 부형제를 선정하기 위해 부형제의 종류에 따른 영향을 확인하였다. 이를 위해 첨가제의 배합적합성과 품질특성을 평가한 결과를 바탕으로 선정된 부형제들을 이용하여 과립제를 제조하고 이들의 품질특성을 평가하였다.

표 3.2.P.2.2-7 부형제의 종류에 따른 영향을 확인하기 위한 처방 조성

구분	성분명	분량
주성분	원료의약품	200 mg
부형제	부형제	800 mg
합계		1000 mg

부형제의 종류에 따라 L/S ratio 를 설정하고 이를 일정한 간격으로 변경하면서 연합물을 제조한 다음 적합한 성상의 연합물을 이용해 정립물을 제조하였다. 제조된 정립물은 함량과 용출의 기준을 모두 만족하였다. 이를 통해 높은 수용해도를 가지는 원료의약품이 과립 내에 균일하게 분포하고 있다고 판단하였다. 하지만 부형제의 종류에 관계없이 정립물에 미분이 포함되어 있었으며, 이로 인해 입도분포 및 성상의 기준은 만족하지 못하였다. 이를 바탕으로 연구에 사용한 부형제들을 단독으로 사용하는 것으로는 적합한 연합력을 가지기 힘들 뿐만 아니라 목표하는 품질특성(성상, 입도분포)을 만족할 수 있는 과립을 제조하기 어렵다고 판단하였다. 유당수화물보다 만니톨을 부형제로 사용하였을 때 정립물의 미분 양이 상대적으로 적었으며, 특히 만니톨 200SD 를 사용하면 미분의 양이 상대적으로 가장 작았다. 이는 만니톨 200SD 의 입자크기가 원료의약품과 유사하여 혼합물의 분리가 최소화된 결과로 판단하였다.

표 3.2.P.2.2-8 부형제의 종류에 따라 제조된 연합물 및 정립물의 성상

부형제 종류	성상		부형제 종류	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
만니톨 100SD			만니톨 200SD		
	적합	부적합 (미분포함)		적합	부적합 (미분포함)
	L/S ratio 가 18%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio 가 17.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	


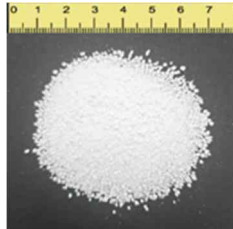




부형제 종류	성상		부형제 종류	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
만니톨 300DC			만니톨 160C		
	적합	부적합 (미분포함)		적합	부적합 (미분포함)
	L/S ratio 가 12%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio 가 11%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	
유당 수화물 200M					
	적합	부적합 (미분포함)			
	L/S ratio 가 11%일 때 연합물의 성상이 적합하였음. 건조 시 유동성이 확보되었음				

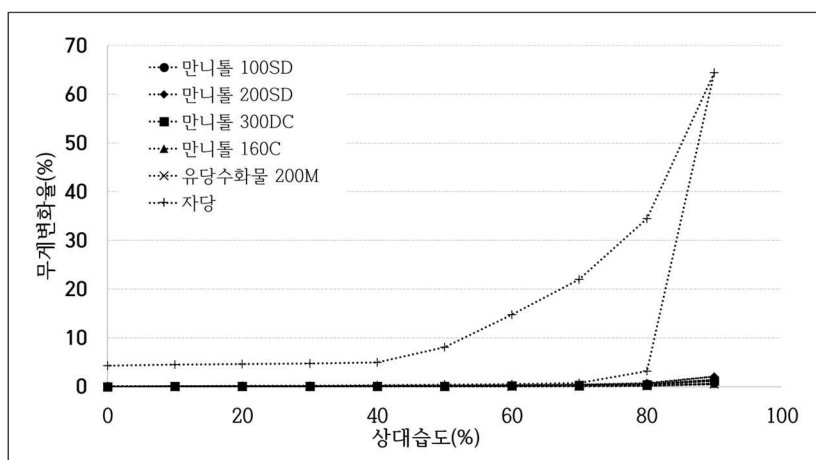
표 3.2.P.2.2-9 부형제의 종류에 따라 제조된 과립의 품질특성 평가 결과

핵심품질특성								
부형제 종류	성상		함량(%)	용출(%)			입도분포(%)	
	연합물	정립물		5 분	10 분	30 분	355 μ m 잔류율	미분
만니톨 100SD	적합	부적합	103.9	90.5	94.4	91.5	81.6	18.4
만니톨 200SD	적합	부적합	102.4	92.8	80.4	85.0	82.0	18.0
만니톨 300DC	적합	부적합	99.8	86.8	88.5	86.6	79.9	20.1
만니톨 160C	적합	부적합	105.0	95.4	92.4	90.1	80.3	19.7
유당수화물 200 M	적합	부적합	104.6	92.3	89.3	86.6	73.0	27.0

동역학적 증기 흡착 측정기를 이용하여 정립물의 흡습성을 추가적으로 평가하였다. 모든 정립물은 상대습도가 90%에 도달하여도 흡습에 따른 무게 변화가 거의 없었다. 이를 바탕으로 해당 단계에서 사용한 모든 처방 조성은 대조약보다 수분에 대한 안정성이 높다고 판단하였다.

정립물에 대한 종합적인 평가를 바탕으로 만니톨 200SD 를 부형제로 선정하였으며, 이를 이용하면 연속제조공정에 적용하기 적합하고 혼합물의 분리를 최소화할 수 있을 것으로 판단하였다.

그림 3.2.P.2.2-2 부형제의 종류에 따라 제조된 정립물의 상대습도에 따른 무게변화율



만니톨 200SD 와 자당의 혼합 비율에 따른 영향 확인

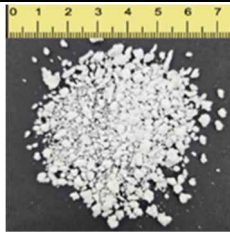
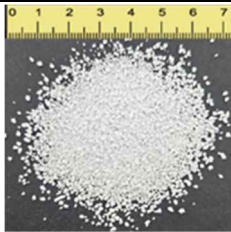
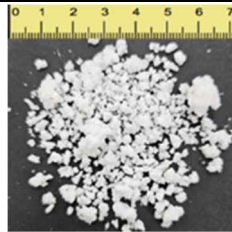
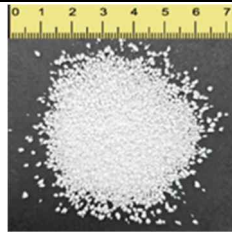
부형제의 종류에 따른 연구를 바탕으로 만니톨 200SD 를 선정하고 이와 자당의 혼합 비율에 따른 영향을 확인하였다. 이때 아스파탐과 딸기향분말은 완제의약품에 감미와 향을 부여할 수 있는 적절한 분량으로 설정하였다.

표 3.2.P.2.2-10 혼합 비율에 따른 영향을 확인하기 위한 처방 조성

구분	성분명	분량
주성분	원료의약품	200 mg
부형제	만니톨 200SD	-
	자당	-
감미제	아스파탐	30 mg
착향제	딸기향분말	20 mg
합계		1000 mg

혼합 비율에 따라 L/S ratio 를 설정하고 이를 일정한 간격으로 변경하면서 연합물을 제조한 다음 적합한 성상의 연합물을 이용해 정립물을 제조하였다. 이때 만니톨 200SD 와 자당의 혼합 비율 중 자당의 비율이 증가함에 따라 적합한 성상의 연합물을 제조할 수 있는 L/S ratio 가 감소하였으며, 이는 자당이 부형제이자 결합제로 작용하여 연합력 형성에 기여한 결과로 판단하였다. 제조된 정립물은 함량과 용출의 기준을 모두 만족하였다. 이를 통해 높은 수용해도를 가지는 원료의약품이 과립 내에 균일하게 분포하고 있다고 판단하였다. 하지만 자당을 30% 이상으로 사용하면 건조물과 정립물이 쉽게 부서지는 현상이 관찰되었으며, 자당의 비율이 20%일 때는 입도분포의 기준을 만족하지 못하였다. 이에 따라 만니톨 200SD 와 자당을 혼합하여 사용할 때에 자당의 비율은 20% 이하로 설정할 필요가 있다.

표 3.2.P.2.2-11 혼합 비율에 따라 제조된 연합물 및 정립물의 성상

자당 의 비율	성상		자당의 비율	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
0%			10%		
	적합	적합		적합	적합
	L/S ratio 가 15.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio 가 13%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	

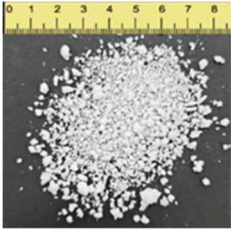

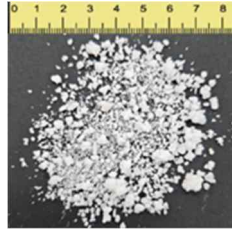
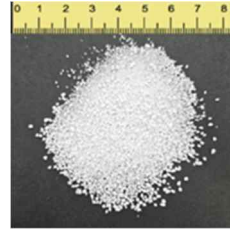

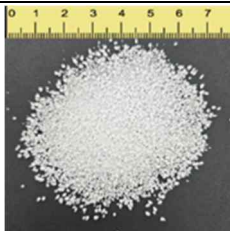


자당 의 비율	정상		자당의 비율	정상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
15%			20%		
	적합	적합		적합	부적합 (미분포함)
	L/S ratio 가 11%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio 가 11.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	
30%			100%		
	적합	적합		적합	적합
	L/S ratio 가 9.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio 가 6.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	

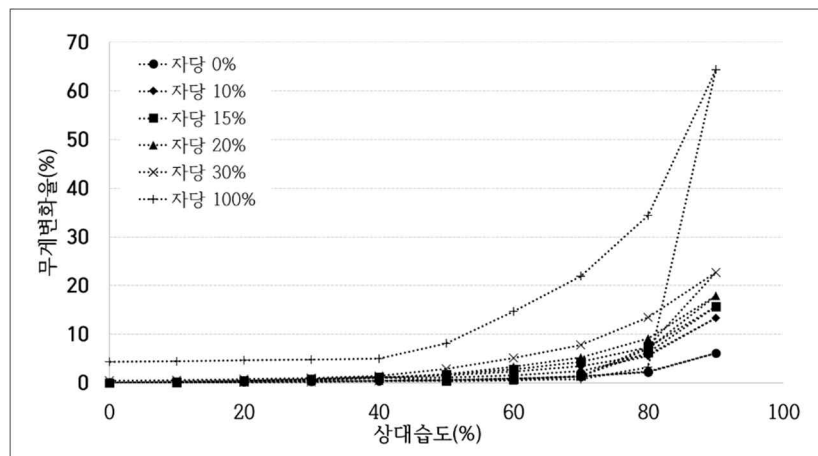
표 3.2.P.2.2-12 혼합 비율에 따라 제조된 과립의 품질특성 평가 결과

핵심품질특성								
자당의 비율	성상		함량(%)	용출(%)			입도분포(%)	
	연합물	정립물		5 분	10 분	30 분	355 μ m 잔류율	미분
0%	적합	적합	100.8	88.3	88.4	88.7	91.1	8.9
10%	적합	적합	99.2	87.8	87.6	85.5	90.7	9.3
15%	적합	적합	99.8	92.2	97.8	96.6	89.6	10.4
20%	적합	부적합	102.3	91.7	93.1	94.4	83.4	16.6
30%	적합	적합	99.2	89.5	90.3	91.3	86.7	13.3
100%	적합	적합	102.1	90.2	93.7	93.9	86.7	13.3

동역학적 증기 흡착 측정기를 이용하여 정립물의 흡습성을 추가적으로 평가하였다. 조성 내 자당의 비율이 증가함에 따라 무게변화율이 증가하는 것을 확인하였다. 자당의 비율이 30% 및 100%일 때, 흡착과정 중 상대습도가 높은 구간(80~90%)에서 정립물이 용해되었으므로 해당 비율 이상으로 자당을 사용하면 수분에 대한 안정성이 좋지 않을 것이라고 판단하였다.

정립물에 대한 종합적인 평가를 바탕으로 자당의 비율을 20% 이하로 설정하였으며, 해당 비율에서는 완제의약품의 품질특성을 만족하는 과립제를 제조할 수 있다고 판단하였다.

그림 3.2.P.2.2-3 혼합 비율에 따라 제조된 정립물의 상대습도에 따른 무게변화율



제제조성에 따른 위험성 평가

K 과립제에 사용되는 부형제, 감미제, 착향제와 같은 첨가제들이 완제의약품의 성상, 함량, 용출, 입도분포와 같은 핵심품질특성에 미치는 영향을 분석하고 각 특성에 대한 실패모드 및 실패영향을 분석하였다. 이 과정에서 제제조성의 개발 목표와 관련하여 각 첨가제들의 분량에 따라 발생할 수 있는 잠재적인 문제들을 식별하고 이를 해결하기 위한 관리 방안을 마련하였다.

표 3.2.P.2.2-13 제제조성에 따른 위험성 평가

제제조성	완제의약품의 핵심품질특성			
	성상	함량	용출	입도분포
만니톨 200SD	낮음	중간	낮음	높음
자당	낮음	중간	낮음	높음
아스파탐	낮음	낮음	낮음	낮음
딸기향분말	낮음	낮음	낮음	낮음

제제조성에 대한 최적화 연구

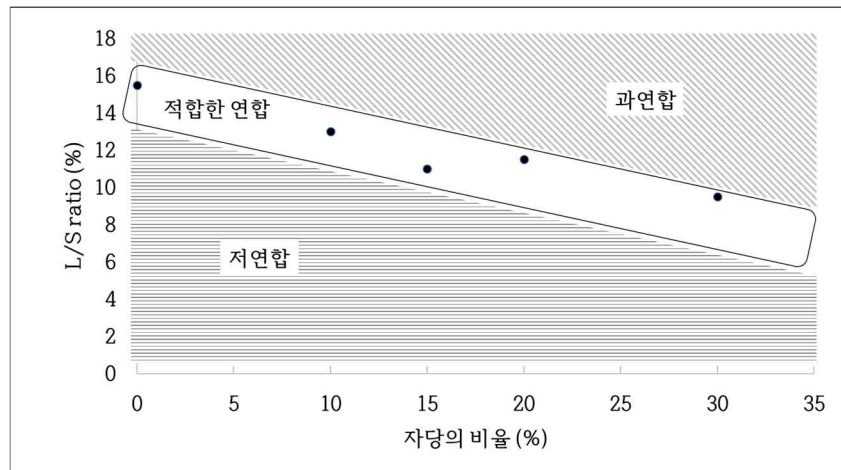
최적화 연구

제제 조성에 대한 위험성 평가 및 사전 연구를 통해 제제조성 중 만니톨 200SD와 자당이 품질특성에 중요한 영향을 미치며, 자당의 비율이 증가함에 따라 과립의 경도가 증가하여 목표하는 품질을 만족하는 과립제가 제조됨을 확인하였다. 일정 비율(30%) 이상의 자당을 사용하면 연합물이 스크류에 부착되어 연속제조공정 수행에 적합하지 않았으므로 최적의 비율을 선정하기 위한 연구가 필요하다. 또한, L/S ratio가 너무 낮으면 저연합되어 연합물이 미분을 다량 포함하게 되며, L/S ratio가 너무 높으면 과연합되어 덩어리진 성상의 연합물이 제조된다. 이는 연합물과 정립물의 성상과 입도분포에 큰 영향을 미치기 때문에 최적의 L/S ratio를 선정하기 위한 연구가 필요하다.

제제조성 연구를 위한 핵심인자로 부형제 중 자당의 비율과 L/S ratio를 선정하였다. 이때 L/S ratio는 투입물질인 원료물질 및 물과 밀접한 관련이 있는 변수이기 때문에 제제조성에 대한 연구에서 핵심인자로 선정하였으며, 이후 제조공정 연구에서도 이에 대한 영향을 추가적으로 확인하고자 하였다. 최적화 연구에서의 제조공정은 사전 연구와 동일한 공정

조건으로 설정하여 수행하였다. 사전 연구의 결과를 바탕으로 자당의 비율과 L/S ratio 에 따라 적합한 성상의 연합물이 제조될 것으로 예상되는 지점 및 과연합 또는 저연합되어 적절하지 않은 연합물이 제조될 것으로 예상되는 지점을 예측하였다. 최적화 연구의 실험설계에서 이를 고려하여 수준을 설정하고 실험설계 표를 도출하였다.

그림 3.2.P.2.2-4 자당의 비율과 L/S ratio 에 따른 예측된 연합 영역



제제조성의 최적화 연구를 위해 핵심인자로 선정된 자당의 비율과 L/S ratio 에 대하여 중심합성설계법 중 외접중심합성설계($\alpha=2$)를 적용하여 실험설계표를 작성하였다. 중심점 5 번을 포함하여 총 13 번의 실험점을 생성하였으며, 이를 바탕으로 제조된 과립제에 대하여 품질특성을 평가하였다.

표 3.2.P.2.2-14 제제조성의 최적화 연구를 위한 실험설계

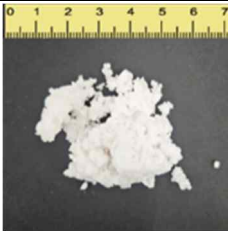
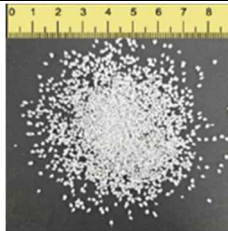
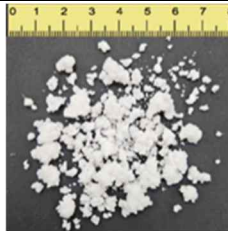
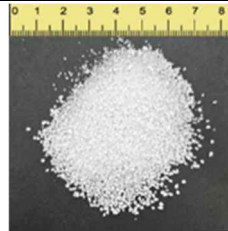
입력변수	수준				
	-2	-1	0	+1	+2
X_1 : 자당의 비율(%)	10.0	12.5	15.0	17.5	20.0
X_2 : L/S ratio (%)	10.5	11.0	11.5	12.0	12.5

무작위 실험순 서	입력변수		실험설계법의 실험점
	X_1 : 자당의 비율(%)	X_2 : L/S ratio (%)	
1	15.0	12.5	
2	20.0	11.5	
3	12.5	11.0	

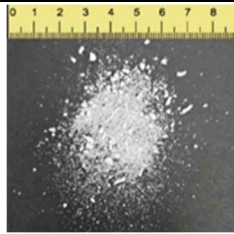
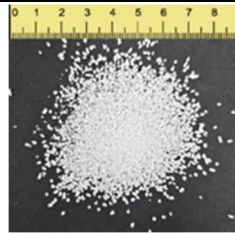

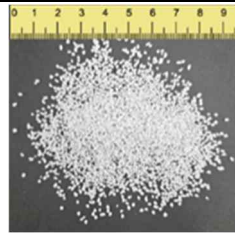
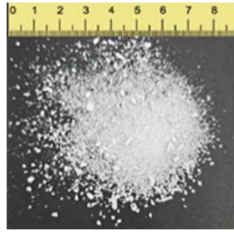
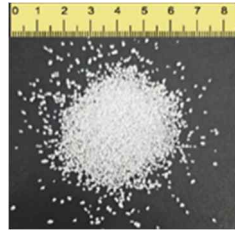
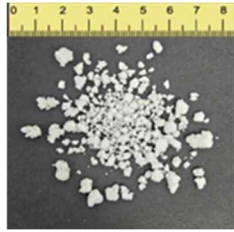
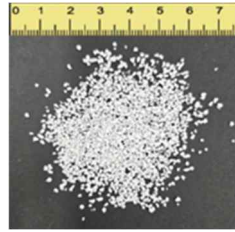

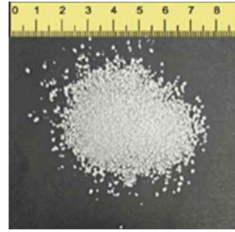

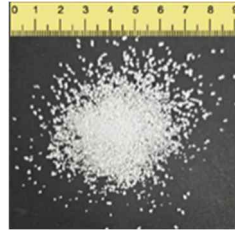
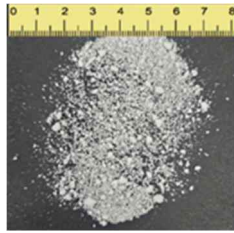
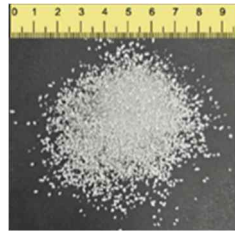
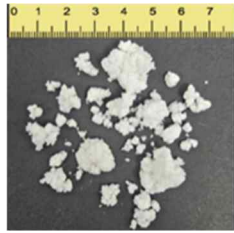
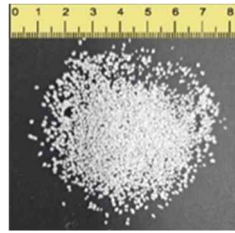
입력변수			수준				
			-2	-1	0	+1	+2
4	15.0	11.5					
5	10.0	11.5					
6	17.5	11.0					
7	15.0	11.5					
8	15.0	11.5					
9	15.0	10.5					
10	17.5	12.0					
11	15.0	11.5					
12	12.5	12.0					
13	15.0	11.5					

제제조성의 최적화 연구를 위해 설계된 실험설계 표에 따라 과립을 제조하고 이의 품질특성을 평가하였다. 자당의 비율과 L/S ratio에 따라 연합물은 적합하거나 부적합한 성상을 보였으며, 부적합한 성상의 연합물을 사용하여 정립물을 제조하면 정립물의 성상도 부적합하였다.

표 3.2.P.2.2-15 실험점에 따라 제조된 연합물 및 정립물의 성상

실험순서	성상		실험순서	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
1			2		
	부적합 (덩어리 형태)	부적합 (덩어리진 건조물)		부적합 (덩어리 형태)	부적합 (덩어리진 건조물)
	건조 시 연합물의 유동성이 확보되지 않아 상대적으로 긴 건조 시간이 필요하였음			건조 시 연합물의 유동성이 확보되지 않아 상대적으로 긴 건조 시간이 필요하였음	

K 과립제
3.2.P.2.2 완제의약품

실험순서	성상		실험순서	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
3			4		
	부적합 (미분포함)	부적합 (미분포함)		적합	적합
	연합물 건조시 유동성이 확보되었음			연합물 건조시 유동성이 확보되었음	
5			6		
	부적합 (미분포함)	부적합 (미분포함)		적합 (덩어리 포함)	적합
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음			연합물 건조 시 유동성이 확보되었음	
7			8		
	적합	적합		적합	적합
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음			연합물 건조 시 유동성이 확보되었음	
9			10		
	부적합 (미분포함)	부적합 (미분포함)		부적합 (덩어리 형태)	부적합 (덩어리진 건조물)
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음			건조 시 연합물의 유동성이 확보되지 않아 상대적으로 긴 건조 시간이 필요하였음	

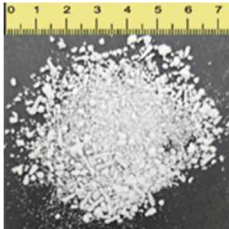
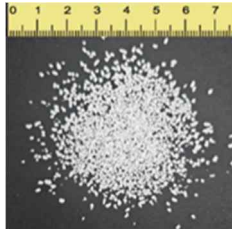
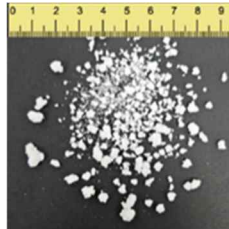
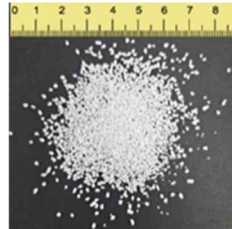

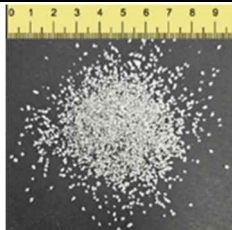
실험순서	성상		실험순서	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
11			12		
	적합	적합		적합	적합
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음			연합물 건조 시 유동성이 확보되었음	
13					
	적합	적합			
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음				

표 3.2.P.2.2-16 제조된 과립에 대한 품질특성 평가

핵심품질특성								
실험순서	성상		함량(%)	용출(%)			입도분포(%)	
	연합물	정립물		5 분	10 분	30 분	355 μ m 잔류율	미분
1	부적합	부적합	99.6	97.5	99.1	101.4	91.8	8.2
2	부적합	부적합	103.0	96.8	100.1	102.0	82.3	17.7
3	부적합	부적합	103.4	95.7	97.4	100.6	64.1	35.9
4	적합	적합	99.1	102.3	103.7	103.3	92.9	7.1
5	부적합	부적합	103.6	97.0	99.5	102.2	62.9	37.1
6	적합	적합	103.0	99.4	100.2	101.5	87.5	12.5
7	적합	적합	102.3	99.1	100.1	102.3	92.4	7.6
8	적합	적합	103.1	98.8	100.1	102.9	94.0	6.0

핵심품질특성								
9	부적합	부적합	103.8	95.9	96.8	99.3	57.8	42.2
10	부적합	부적합	99.5	96.0	98.2	99.4	87.1	12.9
11	적합	적합	99.7	97.1	98.9	102.2	93.7	6.3
12	적합	적합	103.8	98.5	101.1	103.0	92.4	7.6
13	적합	적합	101.4	96.7	99.2	100.9	93.9	6.1

실험설계점에 따라 제조된 과립물의 함량, 용출 및 입도분포에 대한 영향을 분석하고자 분산분석을 실시하였으며, 아래 표에서 제시한 바와 같이 입도분포에 대해 통계적으로 유의한 모델을 도출할 수 있었다. 이때 입도분포에서 미분의 양에 영향을 주는 인자는 주효과인 자당의 비율, L/S ratio와 교호작용인 자당의 비율*L/S ratio, 제곱항인 자당의 비율*자당의 비율, L/S ratio * L/S ratio로 나타났다. 품질평가 결과, 함량과 용출은 모두 기준을 만족하였으나 입도분포(미분)의 경우 과립제의 기준인 15% 이하를 만족하지 못하는 조건이 존재하였으므로 해당 품질특성을 만족하는 제제조성의 비를 도출하고자 하였다. 각 품질특성에 대한 분산분석 결과는 ‘3.2.A.2 제제조성에 대한 최적화 연구’를 참조한다.

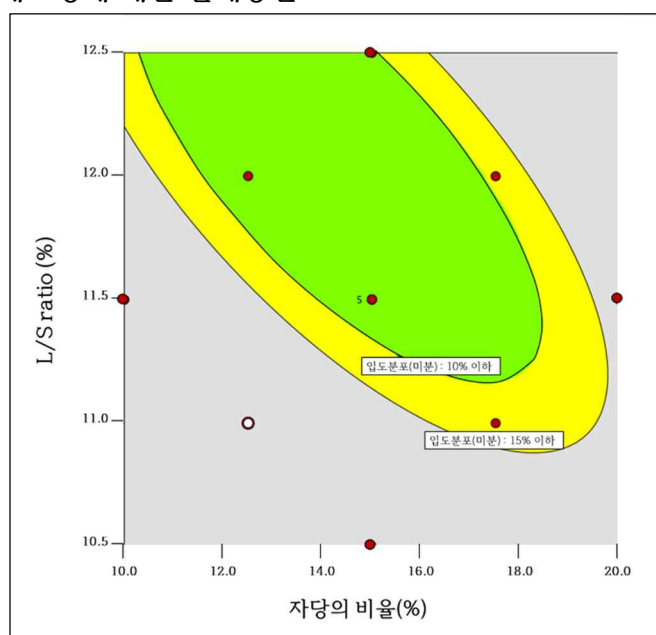
표 3.2.P.2.2-17 제조된 과립의 품질특성에 대한 분산분석 결과

품질특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
과립물의 핵심품질특성				
함량	99.1-103.8%	-	-	95~105%
용출(5분)	95.7-102.3%	-	-	-
용출(10분)	96.8~103.7%	-	-	-
용출(30분)	99.3~103.3%	-	-	70% 이상
입도분포(355 μm 잔류율)	57.8~94.0%	자당의 비율(A), L/S ratio (B)	AB, A ² , B ²	-
입도분포(355 μm 통과율)	6.0~42.2%	-	AB, A ² , B ²	15% 미만

설계공간 도출

제제조성에 대한 최적화 연구를 바탕으로 목표하는 품질을 만족할 수 있는 설계공간을 구축하였다. 설계공간은 반응표면분석을 통해 유의미한 모형이 수립된 입도분포를 이용하여 도출하였다. 추가적으로 입도분포(미분)가 10% 이하인 영역(초록색)을 확인하였으며, 해당 영역에서 과립제를 제조하면 목표하는 품질을 만족하는 완제의약품을 제조할 수 있다고 판단하였다. 이를 바탕으로 K 과립제의 원료의약품과 첨가제의 분량을 확립하였으며, 부형제인 만니톨 200SD 와 자당 중 자당의 비율을 15%(전체 조성 중 11.25%)로 설정하였다.

그림 3.2.P.2.2-5 제제조성에 대한 설계공간



제제조성에 따른 위험성 평가

제제조성에 대한 연구를 바탕으로 최적화된 K 과립제의 제제조성이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 위험성을 확인하기 위해 위험성 평가를 재수행하였다. 이를 통해 제제조성이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 위험성이 모두 저감된 것을 확인하였다. 이에 따라 최적화 연구를 통해 확보된 제제조성으로 목표하는 품질을 만족하는 K 과립제를 제조할 수 있다고 판단하였다.

표 3.2.P.2.2-18 제제조성에 대한 최적화 후 위험성 평가

제제조성	완제의약품의 핵심품질특성			
	성상	함량	용출	입도분포
만니톨 200SD	낮음	낮음	낮음	낮음
자당	낮음	낮음	낮음	낮음
아스파탐	낮음	낮음	낮음	낮음
딸기향분말	낮음	낮음	낮음	낮음

3.2.P.2.2.2 과다투입량(Overage)

K 과립제의 원료물질은 과다투입하지 않았다.

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

K 과립제의 물리화학적 및 생물학적 특성은 3.2.P.1.1.2 항(물리화학적 및 생물학적 특성)을 참조한다.

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

3.2.P.2.3.1 개요(Introduction)

K 과립제는 새로운 제조방식인 연속 공정(CM, Continuous Manufacturing)를 통해 생산된다. CM은 중단 없이 단일 생산라인에서 End to End로 의약품 제조하는 방식으로 약물 또는 약물 기반제품의 공정 단계가 단일 연속 시스템으로 완전히 통합되는 방식이다. 기존 배치(Batch)식 제조에 비해 단계별로 약물생산을 중단하고 처리할 필요가 없어 Human error를 축소 가능하고 실시간으로 의약품 품질을 확인 가능하여 즉각적인 대응이 가능하므로 의약품의 품질과 일관성을 모두 향상시키는데 유리한 것으로 알려져 있다.

특히 연속공정의 장점은 실시간 출하시험(RTRT, Real Time Release Testing)이 가능하다는 것이다. 실시간 출하시험은 의약품 품질관리전략의 하나로서, 사전 확립된 물질속성과 제조공정 관리의 조합으로 특정된 관리시스템 하에서 일관된 품질의 의약품이 얻어지는 것을 확인하고, 이를 바탕으로 기준 및 시험방법을 설정하여 최종 완제품에 대한 출하시험을 실시한다. 하지만 K 과립제는 연속생산을 진행하지만 전통적인 방법을 통해 품질 평가를 진행하기 때문에 해당 문서에서는 기술되지 않는다.

K 과립제는 연속 공정을 적용하여 습식과립으로 제조되고, 각 공정 단계는 전 혼합(부형제 2가지) - 원료 투입 - 혼합 - 연합 - 건조 - 정립 순서로 진행된다. 각 공정에 투입되는 원료와 사용 장비는 표 3.2.P.2.3-1에 나타내었으며, 연속 공정에 대한 흐름도는 그림 3.2.P.2.3-1에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-1 K 과립제의 제조공정

Process	Material	Equipment
전 혼합 ¹⁾	Mannitol Aspartame	Bin blender
원료 투입	N-acetyl cystenine 자당 딸기향 분말 Mannitol / Aspartame 혼합물	Dosing system ²⁾
결합액 조제	결합액 조성	결합의 조제 탱크
연합	투입된 원료의 혼합 물	ConSigma-25 ³⁾
건조	혼합 물 및 결합액	
정립	혼합 물 및 결합액	

1) Dosing system 의 Feeder 에서 투입하기 위해 분량이 작은 Aspartame 을 Mannitol 과 전 혼합하였다.

2) Dosing system 은 ① 원료 이송기, ② Feeder, ③ Blender 로 구성되어 있다.

① 원료 이송기는 Tank 에 투입된 원료를 작업장소로 이동하여 각각의 원료를 Feeder 에 공급해주는 역할을 하며, Feeder 내 원료 소진 시 미리 설정된 Feeder 의 원료 Refill 전략에 따라 원료를 자동적으로 refill 한다.

② Feeder 는 공급부와 무게 측정 유닛으로 이루어져 있고, 원료 이송기에서부터 원료를 공급받아 Material supply tank 에 저장하고 이 원료를 일정한 양으로 Blender 에 투입하는 역할을 한다.

③ Blender 는 Feeder 에서 투입 받은 원료를 연속적으로 혼합하는 공정을 진행한다.

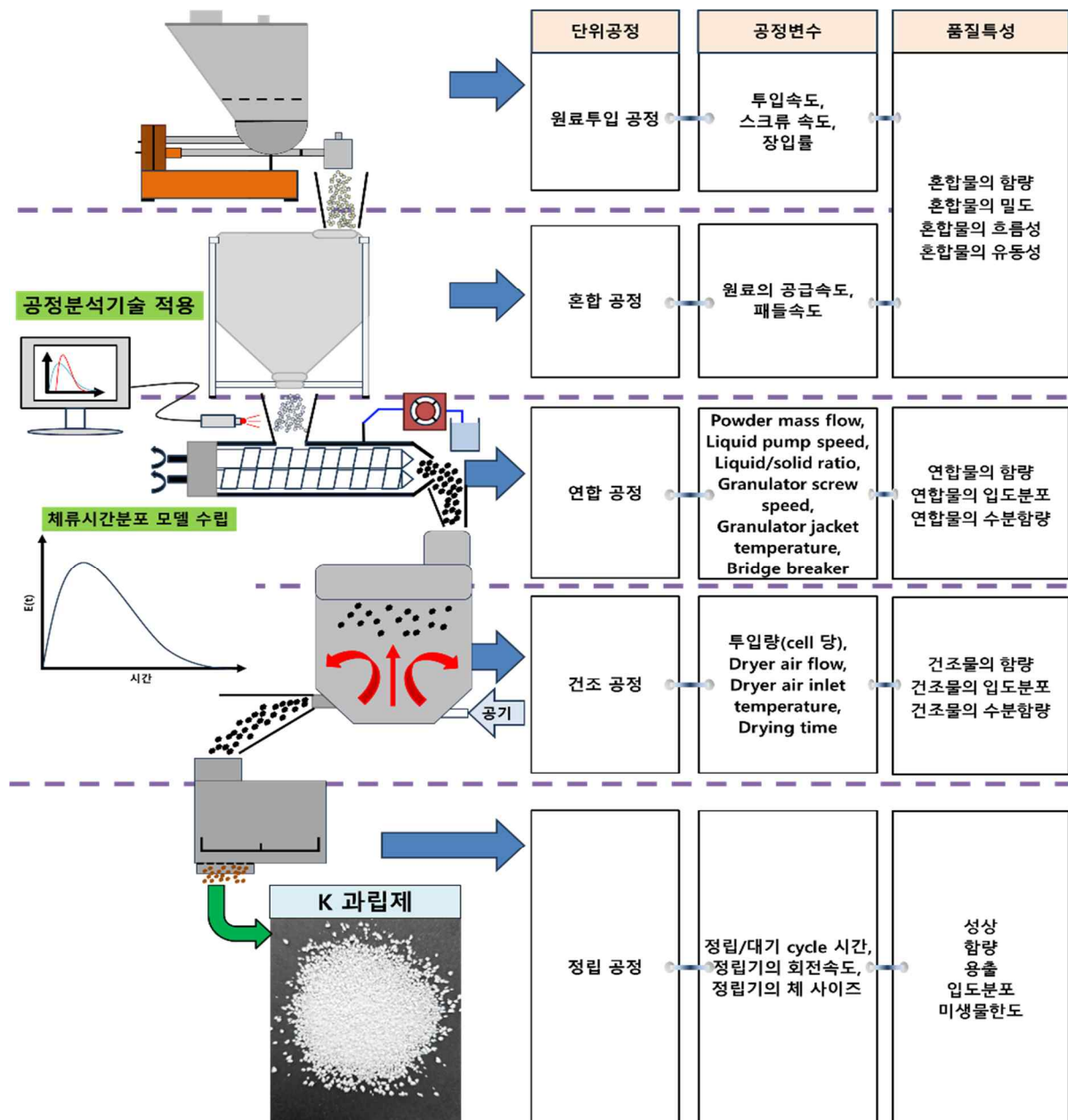
3) ConSigma-25 는 ① 트윈스크류 과립기, ② 유동층 건조기, ③ 정립기로 구성되어 있다.

① 트윈스크류 과립기는 Dosing system 에서 배출된 원료를 투입하는 LIW Feeder 가 장착되어 있으며, 공급된 원료는 트윈스크류 과립기에 의해 결합액과의 혼합과 연합을 진행한다.

② 유동층 건조기는 6 cell 의 유동층 챔버로 연합물 원료가 공급되어 순차적인 건조를 통해 정립기로 건조물을 배출한다.

③ 정립기는 유동층 건조기에서 투입 받은 원료를 연속적으로 정립하는 공정을 진행한다.

그림 3.2.P.2.3-1 Flow chart of Continuous Manufacturing Process



3.2.P.2.3.2 제조공정의 초기 위험성 평가

(Initial risk assessment of the overall manufacturing process)

각 Attribute presents 의 Relative risk 는 High, Medium 또는 Low 를 순위로 나누었다. Risk 가 High 인 항목은 추가 조사가 필요한 반면, risk Low 는 추가 조사가 필요하지 않다. Medium 은 허용되나 상황에 따라 추가 조사가 필요할 수도 있다. Overview of Relative Risk Ranking System 는 표 3.2.P.2.3-2 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-1 Overview of Relative Risk Ranking System

Low	추가 조사가 필요하지 않은 광범위하게 허용되는 risk.
Medium	Risk 를 줄이기 위해 추가 조사가 필요할 수도 있으며 risk 는 허용됨.
High	허용될 수 없는 risk 로서 risk 를 줄이기 위해 추가 조사가 필요함.

Drug Product 의 핵심품질특성(CQA)에 영향을 미칠 수 있는 high-risk processes 을 식별하기 위해 제조공정에 대한 초기 위험성평가를 수행했으며, 아래 표 3.2.P.2.3-3 표 3.2.P.2.3-2 에 제조 공정의 초기 위험성 평가에 대한 내용을 요약하여 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-2 제조공정에 대한 초기 위험성평가

공정변수		완제의약품의 핵심품질특성				
		성상	함량	제제 균일성	용출	입도분포
원료 투입	투입속도*	낮음	중간	중간	낮음	낮음
	스크류 속도	낮음	중간	중간	낮음	낮음
	장입률	낮음	중간	중간	낮음	낮음
혼합	원료의 공급속도*	낮음	높음	높음	낮음	낮음
	패들속도	낮음	높음	높음	낮음	낮음
습식 과립화 (연합)	Powder mass flow*	중간	낮음	낮음	낮음	높음
	Liquid pump speed	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Liquid/solid ratio	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
	Granulator screw speed	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
	Granulator jacket temperature	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Bridge breaker	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
습식 과립화 (건조)	투입량(cell 당)*	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Dryer air flow	낮음	중간	중간	낮음	중간
	Dryer air inlet temperature	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
	Drying time	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
습식 과립화 (정립)	정립/대기 cycle 시간*	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기의 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음	중간
	정립기의 체 사이즈	낮음	낮음	낮음	낮음	높음

* 연속제조공정에서 물질의 연속적인 흐름 및 이송과 관련된 공정변수

공정 단계에 대한 이전 경험을 바탕으로 각 공정 단계에 관련된 위험 정도와 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성을 결정했다. 각 위험성 평가에 대한 타당성은 표 3.2.P.2.3-4 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-3 제조공정에 대한 초기 위험성평가 타당성 평가

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
원료투입	성상	원료투입 공정은 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 투입속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.
	함량	원료 투입 공정은 원료를 정량으로 투입하는 공정으로 투입량이 정확하지 않으면 Formulation 의 API 농도가 달라질 수 있기 때문에 최종 완제의약품의 CQAs 함량과 제제 균일성에 직접적인 영향을 준다. 하지만 개별 원료 물질을 사전학습을 통해 투입 속도에 따른 정량공급 여부를 확인하기 때문에 위험성은 Medium 으로 평가하였다.
	제제 균일성	
	용출	원료투입 은 원료를 일정한 양으로 Blender 에 투입하는 것이 주된 목적인 공정으로 용출, 유연물질, 입도분포, 수분함량에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 따라서 risk 는 low 이다.
	입도분포	
	수분함량	
혼합	성상	혼합 공정은 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 투입속도에 따른 성상의 risk 은 low 이다.
	함량	혼합공정은 정량적으로 Blender 에 투입된 원료를 내부의 Blader 를 이용하여 균일하게 섞어주는 공정으로 최종 완제의약품의 Assay 와 Content uniformity 을 보장하기 위한 공정으로 해당 CQAs 에 직접적인 영향을 준다. 따라서 Assay 와 Content Uniformity 에 직접적인 영향을 미치기 때문에 risk 는 high 이다.
	제제 균일성	
	용출	혼합 공정은 최종 완제의약품의 함량과 제제 균일성을 확보하기 위한 공정으로 용출, 유연물질, 입도분포,

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
	입도분포	수분함량에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 특히 해당 공정은 API 가 degradation 되는데 충분한 시간과 energy 를 제공하지 않는다. 따라서 risk 는 low 이다.
	수분함량	
연합	성상	연합 공정에서 과립물의 성상, 밀도 등의 물성이 결정되기 때문에 최종 완제의약품의 성상에 직접적인 영향을 준다. 하지만 성상의 경우 육안으로 쉽게 판별이 가능하므로 위험성은 Medium 으로 평가하였다.
	함량	혼합균일성이 확보된 혼합물이 연합 공정으로 투입되어 스크류에 의한 원료의 혼합이 다시 이루어지며, 제제조성 연구 단계에서도 함량과 제제균일성에 대한 위험성이 크지 않음이 확인되었다. 따라서 위험성은 Low 이다.
	제제 균일성	
	용출	약물의 용해도가 우수하여 공정조건에 의한 용출에는 큰 위험성이 없는 것으로 판단되므로 위험성은 Low 이다.
	입도분포	연합공정은 원료가 결합액과 혼합되어 과립물이 형성되는 공정으로 최종 의약품의 입도분포에 직접적인 영향을 준다. 따라서 연합 공정에 의한 입도분포의 위험성은 High 이다.
	수분함량	연합공정에서 사용하는 결합액의 투입량에 따라 최종 완제의약품의 수분함량이 달라질 수 있으므로 연관성을 가진다. 건조 공정에서 최종 수분함량이 결정되므로 이 단계에서 수분함량의 확인이 필요하며 위험성은 Medium 이다.
건조	성상	건조 공정은 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 건조공정에 따른 성상의 risk 은 low 이다.
	함량	건조 공정은 연합된 과립물을 열풍을 가하여 건조하는 공정으로 함량과 직접적인 연관성은 낮으나 연합물이 유동하는 과정에서 온도나 급기유량의 영향을 받아 미분 등이 발생하면 약물의 손실이나 제제균일성의 저하가
	제제 균일성	

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
		발생한다. 따라서 건조 공정에 의한 함량 및 제제균일성의 위험은 Medium 이다.
	용출	약물의 용해도가 우수하여 공정조건에 의한 용출에는 큰 위험성이 없는 것으로 판단되므로 위험성은 Low 이다.
	입도분포	건조 공정에서 연합물이 유동하는 과정에서 온도나 급기유량의 영향을 받아 미분 등이 발생하면 최종 완제의약품의 입도분포에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 건조 공정에 의한 함량 및 제제균일성의 위험은 Medium 이다.
	수분함량	건조 공정은 투입된 연합물이 건조되는 공정이므로 건조 공정의 조건이 최종 완제의약품의 수분함량에 직접적인 연관성을 가지나 현장에서 건조감량의 IPC 시험을 통한 확인이 가능하다. 따라서 건조 공정에 의한 수분함량의 위험성은 Medium 이다.
정립	성상	정립 공정은 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 건조공정에 따른 성상의 risk 은 low 이다.
	함량	정립 공정은 과립물을 분쇄하여 일정한 크기와 좁은 입도분포를 가지는 과립물을 제조하는 공정으로 최종 완제의약품의 함량과 제제균일성에 미치는 영향성이 낮다. 따라서 정립 공정에 의한 함량 및 제제균일성의 위험성은 Low 이다.
	제제 균일성	
	용출	약물의 용해도가 우수하여 공정조건에 의한 용출에는 큰 위험성이 없는 것으로 판단되므로 위험성은 Low 이다.
	입도분포	정립 공정에서 최종 완제의약품의 입도분포가 결정되므로 직접적인 연관성을 가진다. 따라서 정립 공정에 의한 입도분포의 위험성은 High 이다.

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
	수분함량	정립 공정은 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 건조공정에 따른 성상의 risk 은 low 이다.

3.2.P.2.3.3 공정 관리 전략

연속공정을 진행하는 중 동적 장애가 일어날 수 있기 때문에 공정을 모니터링하고 관리하는 것이 공정 관리 전략의 중요한 요소이다. 공정 관리 전략은 공통되게 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지로 설정할 예정이고 각각의 내용은 표 3.2.P.2.3-5 에 나타내었다. 해당 관리 전략을 토대로 개개 공정의 특성을 파악하여 공정변수를 설정하고, 모든 관련 장애를 적절하게 탐지할 수 있도록 하였다.

표 3.2.P.2.3-4 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략

Action	Activity
Start-up / Restart	물질 추적 및 자료 수집 시작; 제조 물질을 사전에 정의된 물질 수집 허용 기준을 충족할 때까지 배출
Pause / Stop	공정 일시 중지 또는 중지는 사전에 정의된 기준에 따라 수동 또는 자동으로 실행
Shutdown	물질 수집은 제조 물질이 사전에 정의된 허용 기준에 부적합할 때까지 지속하고, 그 후 제조 종료

3.2.P.2.3.4 원료 투입 공정에 대한 전략 및 타당성

연속제조공정에서 원료투입 단계는 설정한 제제조성에 따라 완제의약품을 제조하고 최종 완제품의 균일성과 품질특성을 확보하는 데 중요한 역할을 한다. 목표하는 제제조성의 완제의약품 제조하기 위해서는 원료물질이 정확한 비율에 따라 지속적으로 투입되어야 한다.

3.2.P.2.3.4.1 Initial Risk Assessment

원료투입 공정의 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해 위험성 평가를 수행하였고 그 결과는 첨부된 3.2.A.4 항에 나타내었다.

3.2.P.2.3.4.2 Material Transfer

Material transfer 원료이송기(Material transfer tank)와 원료이송펌프(Material transfer pump)로 구성 되어있다. 원료이송기는 원료의약품과 부형제들을 칭량하고 작업장소까지 이동 후 원료이송펌프를 통해 피더 호퍼(Feeder hopper)에 리필(refill)하는 일련의 작업과정이다. 이때 피더 호퍼에 투입되는 양은 피더 리필(Feeder refill)전략에 종속되어 결정된다. 해당 전략은 아래 Feeder 항에서 자세히 설명하였다.

K 과립제의 연속 공정 생산에 적용되는 원료이송기는 총 4 대이며 각각의 원료이송기 용량과 각 피더에 설정된 원료 투입 속도에 따른 사용 가능 예상 시간은 표 3.2.P.2.3-6 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-5 Specifications of Material Transfer Tank

No.	Tank 1	Tank 2	Tank 3	Tank 4
투입되는 Feeder	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
용량 (L)	50	5	50	50
Feeding rate 적용시 생산 가능 시간 (h)*	31.7	11.5	13.9	3.0

* Feeding rate Feeder 항에서 설정된 값으로 계산된 값으로 해당 항에서 설명한다.

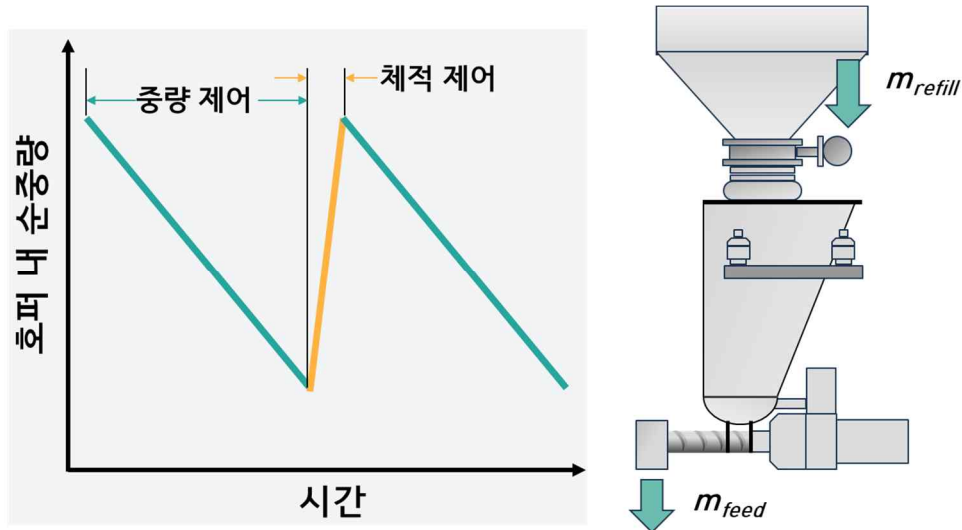
3.2.P.2.3.4.3 원료 투입

3.2.P.2.3.4.3.1 원료투입 공정 원리

Feed integrity weigher (FIW) feeder 는 실시간으로 원료물질의 무게와 부피를 측정하고 공급속도를 조절하는 시스템으로 원료투입 공정에서 제조공정의 효율성과 정확성을 보장하고 원료물질을 정밀하게 공급하기 위해 사용된다. FIW feeder 중에서 대표적으로 사용되는 Loss-in-weight (LIW) feeder 는 무게를 정밀하게 측정하여 공급하는 시스템이다. LIW feeder 는 계량 호퍼, 저장호퍼, 중량 측정 플랫폼, 중량 제어 장치 등으로 구성되어 있으며, LIW feeder 의 공급속도는 계량 호퍼의 원료물질이 소모됨에 따라 중량감소 모드와 체적측정 모드를 이용하여 자동으로 조절된다.

중량감소 모드는 LIW feeder 에서 주로 사용되는 제어 방식으로 원료가 호퍼에서 계속해서 배출되는 동안에 적용된다. 이 모드에서는 호퍼의 순 중량 감소를 실시간으로 감지하고 이를 기반으로 공급속도를 제어하며, 분말의 밀도는 압축 상태, 환경 요인, 입자크기 변화 등으로 변동할 수 있으므로 체적측정 모드 보다 정밀한 제어가 가능하다. 체적측정 모드는 저장호퍼로부터 계량호퍼에 원료를 보충하는 동안에 적용되며 시간당 부피를 일정하게 함으로써 공급속도를 일정하게 유지한다. 원료가 보충되는 동안에는 순 중량을 기준으로 공급속도를 측정할 수 없으므로 Feeder 는 체적측정 모드로 전환하여 설정된 체적 비율에 따라 공급속도를 제어한다. 이 두 모드는 Feeder 의 상황에 따라 자동적으로 전환되며 이를 통해 원료의 정확한 공급과 공정의 일관성을 유지하며 원료의 부족한 투입 또는 과잉 투입을 방지한다. LIW feeder 의 모드 전환과 실시간 데이터 수집은 공정의 안정성을 유지하고 완제의약품의 품질 특성을 확보하는 데 중요한 역할을 한다. Loss-in-weight feeder 의 모식도 및 작동 원리는 그림 3.2.P.2.3-2 에 나타내었다.

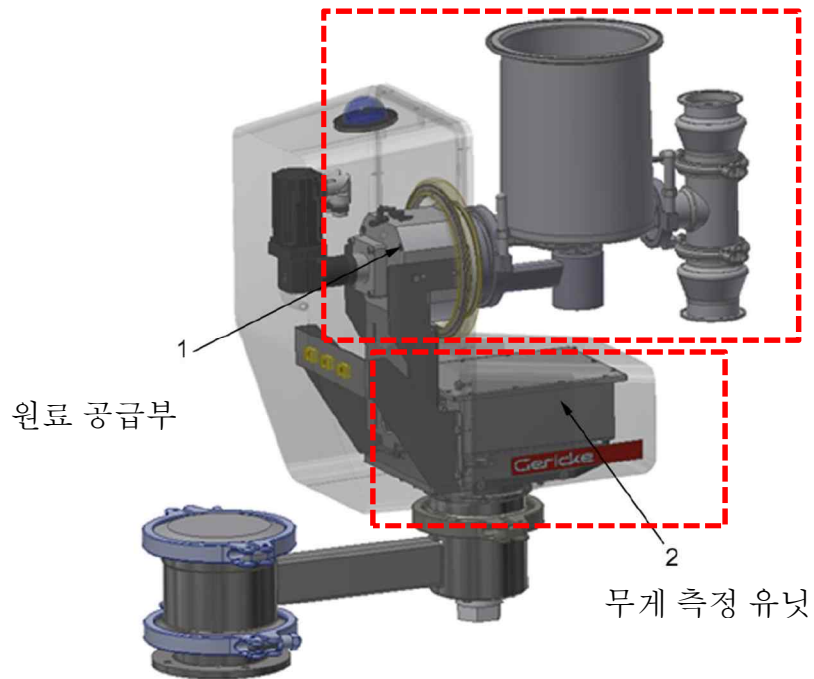
그림 3.2.P.2.3-2 Loss-in-weight feeder 의 모식도 및 작동 원리



3.2.P.2.3.4.3.2 원료 투입장비(Feeder) 설계

Feeder 는 Loss-In-Weight (LIW)방식이 적용되었고, 해당 Feeder 는 ①원료 공급부 와 ②무게 측정 유닛부로 나뉜다. Feeder 의 구성 형태는 그림 3.2.P.2.3-3 에 나타내었다. 원료 공급부의 주된 설비는 원료공급탱크(Material supply tank)로 원료의약품 및 부형제를 원료 이송기(Material transfer tank)와 원료이송펌프(Material transfer pump)를 통해 공급받는다. 무게 측정 유닛부는 Load cell 로 구성되어 있으며 해당 원료의 무게를 측정하여 균일하고 일정하게 Blender 에 투입한다.

그림 3.2.P.2.3-3 Feeder 도식도



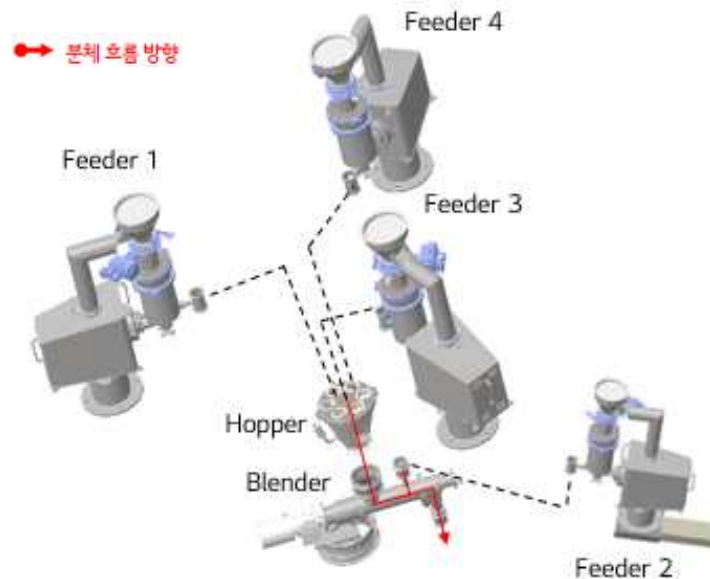
Product A 연속 공정생산에 사용되는 Feeder 는 XXX(Switzerland)사의 XXX gravimetric feeder, XXX.XX 와 XXX.XX 모델을 사용하였다. 각 Feeder 의 Material supply tank volume 과 Load cell 의 Feeding rate range, calibration weight 은 표 3.2.P.2.3-7 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-6 Specifications of Feeder

No.	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
Material supply tank volume (L)	1.1	1.1	7.5	7.5
Load cell feeding rate range (kg/h)	0.05 ~ 2.5	0.05 ~ 2.5	0.5 ~ 25	0.5 ~ 25
Load cell calibration weight (kg)	0.6	0.6	3.5	3.5

Feeder 1, 2, 4 는 부형제, Feeder 3 은 원료의약품이 투입되고 해당 원료들은 Hopper 를 통해 Blender 로 투입된다. Feeder 의 투입위치와 원료 흐름방향은 그림 3.2.P.2.3-4 에 나타내었다.

그림 3.2.P.2.3-4 Feeder 레이아웃



3.2.P.2.3.4.3.3 Feeder 투입량 설정

감미제로 사용하는 아스파탐은 소량으로 투입되기 때문에 만니톨과 전 혼합하여 Feeder 4 에 투입하였다. 딸기향 분말은 아스파탐보다 소량으로 투입되지만 착향제로 적절한 혼합을 유지하기 위해 혼합시간이 짧은 Feeder 2 에 투입하였다.

Feeder 의 투입량 설정은 Blender 의 수용가능한 Capacity 와 생산성을 고려하여 시간당 생산되는 총량을 약 12 kg/h 를 목표로 계산하였다. 가장 적은 양이 투입되는 Feeder 2 를 기준으로 각 Feeder 의 Feeding rate 를 계산하였다.

Feeder 2 의 설정 가능한 Feeding rate 는 0.05 ~ 2.5 kg/h 이다. 딸기향 분말의 투입이 원활하게 할 수 있도록 0.25 kg/h 로 설정하였고 이를 기준으로 Formulation 함량 비율에 맞게 Feeder 1, 3, 4 의 Feeding rate 를 설정하였다. 이에 따라 결정된 최종 해당 연속생산 제조의 Total flow rate 은 12.6 kg/h 이다. Formulation 함량비율과 최종 선택된 Feeding rate 는 표 3.2.P.2.3-8 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-7 원료의 함량 비율과 최종 설정된 Feeding rate

No.	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	아세틸 시스테인	만니톨 /아스파탐
Formulation 함량 비율 (%)	11.27	1.98	20.00	66.75
Feeding rate (kg/h)	1.42	0.25	2.52	8.41

3.2.P.2.3.4.3.4 Feeder Refill 전략 설정

연속 공정에서 Feeder 에 투입되는 원료는 Feeder 에 충전된 원료의 양이 설정된 범위 이하로 줄어들면 자동으로 Material supply tank 로 Refill 된다. 원료가 추가되면 Load cell 의 무게가 변화되기 때문에 질량의 변화가 감지되어 균일한 공급에 영향을 줄 수 있다. 또한 Material supply tank 에 원료가 Refill 되면 원료의 밀도가 증가하게 된다. 따라서 Material supply tank 아래쪽 영역에서의 원료가 압축됨에 따라 과잉 공급되어 원료 공급 정확도는 급격히 저하되기 때문에 Feeder 의 정확하고 일관된 리필이 중요하다.

과거에 사용되는 전통적인 방법에서는 단순히 Refill 단계 전체에 걸쳐 일정한 투입 속도, 즉 Refill 직전의 투입 속도를 유지하는 것을 사용하였다. 하지만 이러한 경우 Refill 중에 Feeder 는 volumetric feeder 역할만 하게 되고, Refill 후 다시 제어 상태로 변화하면 Feeder 속도에 급격한 변화가 발생할 수 있다. 이로 인해 투입량이 균일해질 때까지 불안정한 상태가 될 수 있다.

이러한 문제를 피하기 위해 Feeder 에서 weight-to-speed relationship 를 학습하고 추세를 파악하여 원료투입 속도를 제어하는 방법인 Smart refill algorithm 방식이 적용되었다. 해당 방식은 리필 단계에서 단순히 일정한 속도로 투입되는 방식에서 원료가 투입되는 동안 얻은 추세 데이터에 따라 Volumetric feeding 으로 전환해서 학습하고, 학습된 데이터를 바탕으로 Feeder 의 투입 모터의 속도를 조절하는 방식이다. 이때 원료의 투입을 위해 모터에 의해 회전하는 스크류가 1 회전하는 동안 공급되는 원료의 양을 Feed factor(kg/회전)라 하며, Smart refill algorithm 에서는 Feeder 에 충전된 원료량과 Feed factor 의 관계를 학습하여 모터를 제어한다. 해당 원료투입 설비에서는 더 정확한 weight-to-speed relationship 의 학습을 위해 모터의 속도단위인 rpm 이 아닌 PPU(Pulses Per

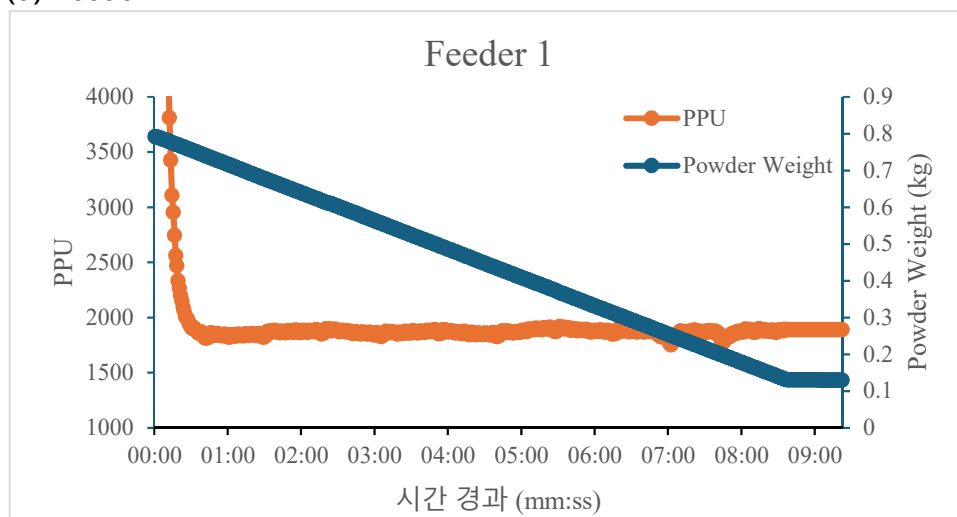
Update)단위로 사용하였다. PPU 는 모터의 기어 축에 구멍이 뚫려 있고 이 구멍에 센서가 통과하게 하여 이때 나오는 신호의 개수로 단순히 한바퀴를 나타내는 rpm 보다 섬세하게 관리가 가능하다.

각 Feeder 는 원료가 Material supply tank 에 Refill 을 시작하는 시점과 종료하는 시점을 설정하여야 원료투입량의 안정적인 관리가 가능하다. 따라서 Refill 구간을 찾기 위해 Material supply tank 의 용량과 원료의 Density 를 참고하여 최대 투입량을 투입하였고, 시간에 따른 PPU 의 기울기가 변화될 때까지 원료를 배출하며 PPU 와 Weight 의 관계를 파악하였다. PPU 와 Weight 수치는 1 초에 한 번씩 측정하였다. 각 Feeder 의 Material supply tank 부피와 최대 투입량 및 투입 후 배출 잔량은 표 3.2.P.2.3-9 에 나타내었고, 원료를 배출하며 파악된 PPU 와 Weight 의 관계는 그림 3.2.P.2.3-5 에 나타내었다.

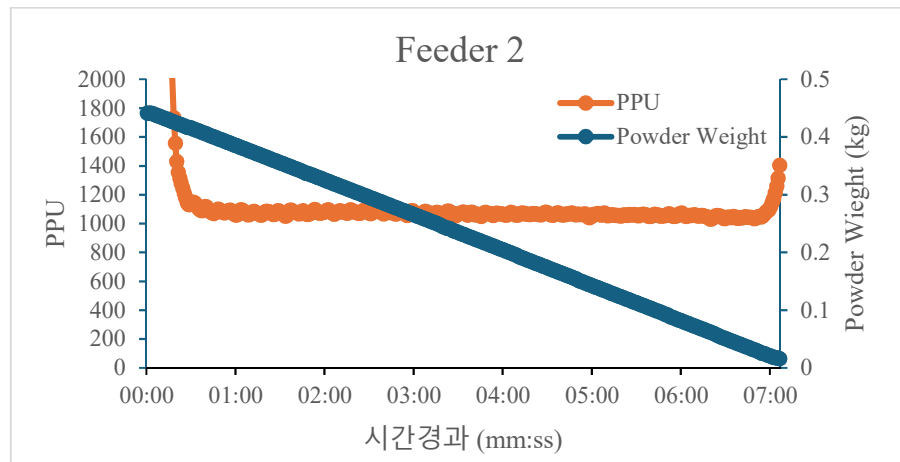
표 3.2.P.2.3-8 Material supply tank 투입량 및 배출 잔량

No.	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	아세틸 시스테인	만니톨 /아스파탐
Volume (L)	1.1	1.1	7.5	7.5
최대 투입량 (kg)	0.75	0.41	2.5	3.0
배출 잔량 (kg)	0.15	0.03	1.0	0.6

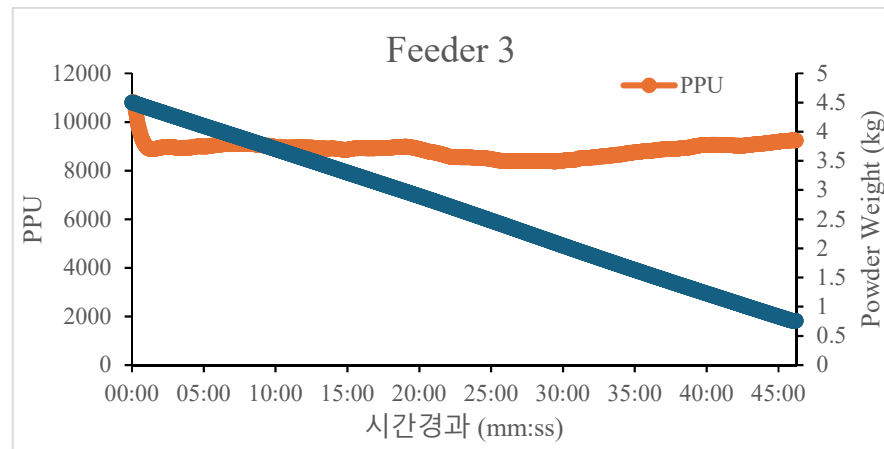
그림 3.2.P.2.3-5 각 Feeder 의 PPU 와 Weight 간의 상관관계 (a) Feeder 1, (b) Feeder 2, (c) Feeder 3, (d) Feeder 4



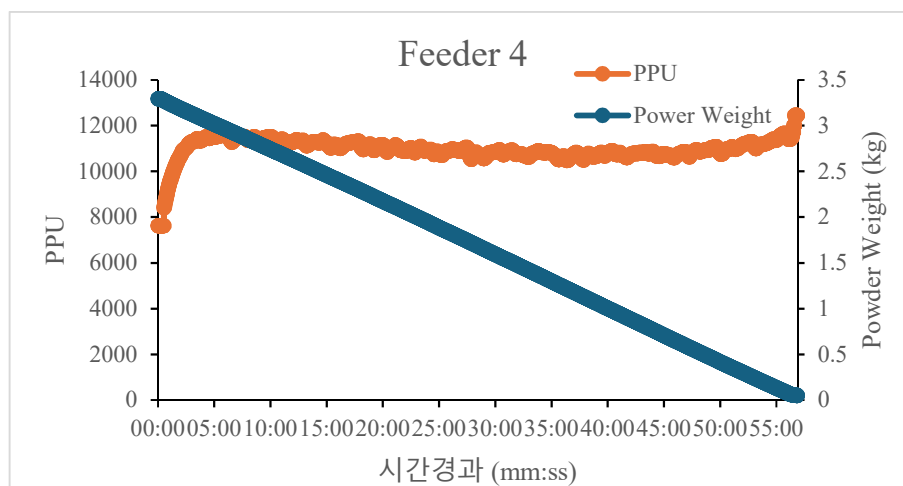
(a)



(b)



(c)



(d)

Feeder 1 의 자당은 약 0.730 kg 에서 약 0.680 kg 까지 PPU 가 급격하게 줄어듦과 이후 약 0.680 kg 부터 안정적으로 유지되는 것을 확인하였다. 이후 배출 잔량이 약 0.120 kg 까지 PPU 의 변화없이 일정하게 유지되는 것을 확인하였다. 하지만 배출 잔량 0.120 kg 시점은 PPU 와 Weight 의 상관관계를 확인하기 위해 설정된 최소값으로 Refill start 시점으로 설정할 시 Refill 시작하는 중에 모든 원료가 투입이 되어 Feeding 이 멈출 수 있는 Risk 가 있다. 따라서 Refill stop 시점은 0.680 kg 으로 설정하였고, Refill start 시점은 Refill stop 시점은 0.250 kg 로 설정하였다.

Feeder 2 의 딸기향 분말은 약 0.450 kg 에서 약 0.400 kg 까지 PPU 가 급격하게 줄어듦과 약 0.030 kg 에서 급격한 증가를 보인다. 이는 해당 원료의 FRI 가 높아 흐름성이 좋지 않기 때문에 Material supply tank 의 원료량이 적을 시 설정된 Feeding rate 로 원료를 투입하기 위해 모터의 Speed 를 높여야 하는 것을 알 수 있다. 따라서 안정적인 배출량을 유지하기 위해서 Refill 이 되는 시점에서의 PPU 가 안정적인 상태가 되어야 하기 때문에 0.030 kg 보다 잔량이 많이 남아있을 때 Refill start 가 시작되어야 한다. Refill stop 시점은 0.400kg 으로 설정하였고, Refill start 시점은 Refill 되는 시간을 고려하여 0.070 kg 로 설정하였다.

Feeder 3 의 N-acetyl cysteine 는 약 4.200 kg 에서 약 3.800 kg 까지 PPU 가 급격히 감소하는 양상을 보이고 약 3.800kg 에서 약 3.000kg 까지만정적으로 유지되다가 3.000kg 부근에서 불규칙적인 감소가 관찰되었다. 이후 2.200 kg 부터 약 0.800kg 까지는 PPU 가 일정한 경향성을 보이며 안정적으로 유지되었다. 해당 Feeder 는 원료의약품을 투입하는데 사용되었으므로 함량에 대한 위험성을 저감하기 위해 PPU 와 Weight 의 상관관계가 가장 뚜렷한 구간 내에서 Refill start/stop 시점을 관리하고자 하였다. 따라서 Refill stop 시점은 2.200 kg, Refill start 는 1.200 kg 으로 설정하였다.

Feeder 4 의 Mannitol/Aspartame 는 약 3.300kg 에서 약 3.000 kg 까지 PPU 가 증가하는 양상을 보이고 약 3.000 kg 부터 안정적으로 유지되는 것을 확인하였다. 이후 약 0.500kg 까지 PPU 의 기울기가 일정하게 유지되는 것을 확인하였다. Feeder 1 번과 마찬가지로 이유로 Refill stop 시점은 2.900 kg 으로 설정하였고, Refill start 시점은 1.000 kg 로 설정하였다. 해당 내용을 바탕으로 각 Feeder 별 Refill Start/stop 구간 설정값을 표 3.2.P.2.3-10 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-9 최종 설정된 Refill 시점

No.	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	아세틸 시스테인	만니톨/ 아스파탐
Refill start (kg)	0.25	0.07	1.20	1.00
Refill stop (kg)	0.68	0.40	2.20	2.90

최종 Feeding rate 와 Refill 구간 설정이 완료되면 해당 설정된 값에서 원료가 투입되는 동안 weight-to-speed relationship 의 추세를 파악하기 위한 학습을 진행한다. 학습은 총 2 회 진행하며 첫번째 학습은 Volume per revolution, 두번째 학습은 Bulk density 을 계산하기 위함이다. 학습이 완료된 후 학습된 값을 확인하였고, 그 값은 표 3.2.P.2.3-11 에 나타내었다. 학습이 완료된 후 나타나는 결과를 Feeder 3 번의 예시로 그림 3.2.P.2.3-6 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-10 Feeder 학습 결과

No.	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	아세틸 시스테인	만니톨/ 아스파탐
Volume per revolution (mLT/Rev)*	1.0408	0.9378	1.3858	1.0220
Bulk density (g/mL)	0.832	0.580	0.653	0.404

* Feeder 가 완전히 1 회전할 때 배출되는 원료의 양

그림 3.2.P.2.3-6 Feeder 3 번 학습 결과 예시



3.2.P.2.3.4.3.5 Feeder 피드백 관리를 위한 Feeding rate 범위 설정

K 과립제에 적용된 연속공정 장비의 Feeder 는 원료 특성에 대한 학습이 완료되면 공정 중 배출되는 원료 양에 따라 무게 측정 유닛의 Load cell 에서 피드백 관리가 이루어진다. 예를 들어 Feeder 에서 배출되는 원료의 양이 줄어 들면 배출 속도를 높여 일정하게 배출되도록 하고, 배출되는 원료 양이 증가하면 배출 속도를 줄여 일정하게 배출되도록 한다. 이러한 피드백 관리 중 Load cell 에 일시적 장애(이후 장애로 기제)가 발생하면 적절하지 않은 값이 입력되어 제어 편차가 커지고, 제어 상태가 악화되는 경우가 발생한다. 따라서 해당 Process 의 자동 제어에 있어 장애의 영향을 부정하고 원료 투입을 목표하는 값으로 일정하게 유지하는 것이 중요하다. 따라서 Feeder 피드백 관리 전략으로 장애로부터 LIW Feeding disturbances 를 관리하기 위한 관리 전략으로 각 Feeder 의 Feeding rate 의 허용가능한 상한치와 하한치를 설정하였다.

Feeder 에서 설정하는 Feeding rate 가 완제품 CQA 에 영향을 미치는 항목은 함량과 제제 균일성이고, 용출등 다른 CQA 는 이 후 진행되는 연합-건조-정립 공정에서 영향을 미친다. 특히 Feeding rate 의 변화에 따른 원료 의약품 및 부형제들의 성분 변화는 이후 blender 에 혼합성능에 영향을 준다. 따라서 Product A 에서 관리되는 혼합 균일성의 관리 규격은 90 ~ 110 %, %RSD \leq 5.0 %으로 설정하였고, Feeder 의 Feeding rate 상/하한치는 주성분 예상 함량을 이론적으로 계산하였다

Feeder 1 의 Feeding rate 상/하한치 설정

Feeder 1 번의 피드백 제어의 상/하한치에 대한 설정을 하기 위해 장애가 Feeder 1 에 작동하였다고 가정하고, Feeder 2, 3, 4 의 Feeding rate 는 Target 과 동일하게 하여 주성분 함량 이론값을 계산하였다. 이때 계산되는 주성분 함량은 혼합 균일성 관리 기준의 최소값인 90 %와 최대값인 110 %로 하였다. Feder 1 의 Feeding rate 에 따른 주성분 예상 함량은 표 3.2.P.2.3-12 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-11 주성분 함량 90%, 110 %가 되는 Feeder 1 의 Feeding rate 상/하한값

주성분 예상 함량	약 100 %		약 110 %		약 90 %	
Feeder No.	Feeding rate (kg/h)	(%)	Feeding rate (kg/h)	(%)	Feeding rate (kg/h)	(%)
Feeder 1	1.42	(11.27)	0.36	(3.1)	2.84	(20.3)

주성분 예상 함량	약 100 %		약 110 %		약 90 %	
Feeder No.	Feeding rate (kg/h)	(%)	Feeding rate (kg/h)	(%)	Feeding rate (kg/h)	(%)
Feeder 2	0.25	(1.98)	0.25	(2.2)	0.25	(1.8)
Feeder 3	2.52	(20.00)	2.52	(21.8)	2.52	(18.0)
Feeder 4	8.41	(66.75)	8.41	(72.9)	8.41	(60.0)
Target feeding rate 대비 %	100 %		25 %		200 %	

Feeder 1 의 Feeding rate 가 1.42 kg/h 에서 0.36 kg/h 로 변경되면 예상되는 주성분 함량이 약 110 %이고 2.84 kg/h 로 변경되면 예상되는 주성분 함량은 약 90 %이다. 변경되는 Feeding rate 는 Target 1.42 kg/h 를 기준으로 순서대로 25 %, 200 %이다.

따라서 Feeder 1 에서 단독적으로 장애가 발생할 경우 Feeding rate 25 ~ 200 % 범위에서 완제의 함량 규격을 만족한다. 하지만 다른 Feeder 에서 복합적인 장애가 발생할 경우 주성분의 함량은 각각의 Feeder 양에 의거한 종합적인 공정 제어에 의해 결정되기 때문에 모든 Feeder 의 조합으로 정해져야 한다. 따라서 최종적으로 설정되는 상/하한치는 종합적으로 계산되어야 하며 뒤에 설명된다.

Feeder 2 의 Feeding rate 상/하한치 설정

Feeder 2 도 Feeder 1 과 동일하게 계산하였고, Feeder 2 의 Feeding rate 에 따른 주성분 예상 함량은 표 3.2.P.2.3-13 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-12 주성분 함량 최소값 및 110 %가 되는 Feeder 2 의 Feeding rate 상/하한값

주성분 예상 함량	약 100 %		약 102 %		약 90 %	
Feeder No.	Feeding rate (kg/h)	%	Feeding rate (kg/h)	%	Feeding rate (kg/h)	%
Feeder 1	1.42	(11.27)	1.42	(11.5)	1.42	(10.3)
Feeder 2	0.25	(1.98)	0.00	(0.0)	1.50	(10.8)
Feeder 3	2.52	(20.00)	2.52	(20.4)	2.52	(18.2)

주성분 예상 함량	약 100 %		약 102 %		약 90 %	
Feeder No.	Feeding rate (kg/h)	%	Feeding rate (kg/h)	%	Feeding rate (kg/h)	%
Feeder 4	8.41	(66.75)	8.41	(68.1)	8.41	(60.7)
Target feeding rate 대비 %	100 %		0 %		600 %	

Feeder 2 은 소량으로 투입되기 때문에 전체 함량 비율에 큰 영향을 주지 않는다. 따라서 Feeding rate 가 0.25 kg/h 에서 0.00 kg/h 즉 투입이 되지 않더라도 예상되는 주성분 함량은 102 %이다. 또한 Target feeding rate 를 기준으로 600 %, 1.50 kg/h 가 투입되더라도 예상되는 주성분 함량은 90 %이다. 따라서 Feeder 2 에서 단독적인 장애 발생시 feeding rate 0 ~ 600 %에서 완제 함량 규격을 만족하는 것으로 예상된다. 하지만 Feeder 2 도 마찬가지로 복합적인 장애가 발생할 경우를 염두하여 종합적인 공정제어가 진행되어야 하기 때문에 최종적인 상/하한치는 뒤에 설명한다.

Feeder 3 의 Feeding rate 상/하한치 설정

Feeder 3 도 Feeder 1, 2 와 동일하게 계산하였고, Feeder 3 의 Feeding rate 에 따른 주성분 예상 함량은 표 3.2.P.2.3-14 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-13 주성분 함량 90%, 110 %가 되는 Feeder 3 의 Feeding rate 상/하한값

주성분 예상 함량	약 100 %		약 110 %		약 90 %	
Feeder No.	Feeding rate (kg/h)	%	Feeding rate (kg/h)	%	Feeding rate (kg/h)	%
Feeder 1	1.42	(11.27)	1.42	(11.0)	1.42	(11.6)
Feeder 2	0.25	(1.98)	0.25	(1.9)	0.25	(2.0)
Feeder 3	2.52	(20.00)	2.85	(22.0)	2.21	(18.0)
Feeder 4	8.41	(66.75)	8.41	(65.1)	8.41	(68.4)
Target feeding rate 대비 %	100 %		113 %		88 %	

Feeder 3 은 주성분을 투입하기 때문에 Feeding rate 의 범위를 설정해 주는 것이 중요하다. Target 으로 하는 주성분의 함량에 적합한 Feeding rate 는 2.85 kg/h 에서 약 110 %, 2.21 kg/h 에서 약 90 %이다. 해당 Feeding rate 는 Target Feeding rate 대비 순서대로 113 %, 88 %이다. Feeder 3 도 마찬가지로 복합적인 장애 발생시 종합적인 공정제어가 진행되어야 하므로 최종적인 상/하한치는 뒤에 설명한다.

Feeder 4 의 Feeding rate 상/하한치 설정

Feeder 4 도 Feeder 1, 2,3 와 동일하게 계산하였고, Feeder 4 의 Feeding rate 에 따른 주성분 예상 함량은 표 3.2.P.2.3-15 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-14 주성분 함량 90%, 110 %가 되는 Feeder 4 의 Feeding rate 상/하한값

주성분 예상 함량	약 100 %		약 110 %		약 90 %	
Feeder No.	Feeding rate (kg/h)	%	Feeding rate (kg/h)	%	Feeding rate (kg/h)	%
Feeder 1	1.42	(11.27)	1.42	(12.4)	1.42	(10.3)
Feeder 2	0.25	(1.98)	0.25	(2.2)	0.25	(1.8)
Feeder 3	2.52	(20.00)	2.52	(22.0)	2.52	(18.3)
Feeder 4	8.41	(66.75)	7.25	(63.4)	9.59	(69.6)
Target feeding rate 대비 %	100 %		114 %		86 %	

Feeder 4 은 Formulation 의 66.75 %로 많은 양이 투입되기 때문에 Feeding rate 의 범위를 설정해 주는 것이 중요하다. Target 으로 하는 주성분의 함량에 적합한 Feeding rate 는 7.25 kg/h 에서 약 110 %, 9.59 kg/h 에서 약 90 %이다. 해당 Feeding rate 는 Target Feeding rate 대비 순서대로 114 %, 86 %이다. Feeder 4 도 마찬가지로 복합적인 장애 발생시 종합적인 공정제어가 진행되어야 하므로 최종적인 상/하한치는 뒤에 설명한다.

복합적 장애 발생시 Feeding rate 상/하한치 설정

위에서 계산된 혼합물 함량 90 ~ 110 %에 적합한 Feeding rate 의 범위의 조합은 16 가지이다. 이 조합 중에 가장 Worst case 로 주성분이 가장 높을 것으로 예상되는 Feed rate 와 주성분이 가장 낮을 것으로 예상되는 Feed rate 로 두 가지를 선정하였다. 주성분

함량이 가장 높으려면 주성분이 가장 많이 투입되고 부형제들은 가장 적게 투입되어야 하고, 함량이 가장 낮으려면 주성분이 가장 적게 투입되고 부형제들은 가장 많이 투입되어야 한다. 해당하는 Worst case 는 표 3.2.P.2.3-16 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-15 개개 Feeding rate worst case 설정 시 예상되는 주성분 함량

특징	API 농도 최대		API 농도 최소	
주성분 예상 함량	약 136 %		약 68 %	
Feeder No.	Feeding rate (kg/h)	(%)	Feeding rate (kg/h)	(%)
Feeder 1	0.36	(3.4)	2.84	(17.6)
Feeder 2	0.00	(0.0)	1.50	(9.3)
Feeder 3	2.85	(27.2)	2.21	(13.7)
Feeder 4	7.25	(69.4)	9.59	(59.4)

주성분이 가장 높을 것으로 예상되는 Feeding rate 의 함량은 136 %, 가장 낮을 것으로 예상되는 함량은 68 %이다. 이와 같이 각 Feeder 의 Feeding rate 범위를 개별적으로 설정하는 경우, 모든 Feeder 에서 동시 장애가 발생할 시 완제의 함량 규격을 벗어날 수 있다. 복합적인 관점에서의 최대값과 최소값 설정이 필요한 이유이다.

각각의 Feeder 의 상한치와 하한치 설정은 확인된 Worst case 에서 같은 비율로 조정하여 혼합물 함량 기준인 90 ~ 110 %을 벗어나지 않도록 설정하였다. 이때 Feeder 2 는 소량 투입되어 함량에 미치는 영향은 미미하지만 적절한 양이 투입되는 것이 중요하기 때문에 기준을 좁힐 필요가 있다. 따라서 Load cell 의 성능과 생산성을 고려하여 Target feeding rate 대비 편차 50 %로 설정하였다. Feeder 3 의 경우 주성분이 투입되기 때문에 Worst case 에 설정된 Feeding rate 범위를 유지하여 설정하였다. 해당 내용을 바탕으로 설정된 혼합 균일성의 적합한 범위를 가지는 예상 Feeding rate 범위는 표 3.2.P.2.3-17 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-16 복합적인 장애 발생시 주성분 예상 함량 90 ~ 110 %의 Feeding rate

주성분 예상 함량	약 110 %			약 90 %		
Feeder No.	Feeding rate (kg/h)	%	Target Feeding rate %	Feeding rate (kg/h)	%	Target Feeding rate %
Feeder 1	0.47	3.6	33	2.22	18.1	156
Feeder 2	0.12	0.9	48	0.37	3.0	148
Feeder 3	2.85	22.0	113	2.21	18.0	88
Feeder 4	9.51	73.5	113	7.48	60.9	89

각 Feeder 의 혼합물 함량 기준인 90 ~ 110 %을 보이는 예상 Feeding rate 와 4 개의 Feeder 의 복합적인 Feeding rate 에 따른 제제균일성 기준인 85 ~ 115 %을 가지는 예상 Feeding rate 를 참고하여 Dosing system 의 범위를 설정하였다.

3.2.P.2.3.4.3.6 Feeder 의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략

Feeder 에서 일정한 Feeding rate 로 투입되는 피드백 관리가 이루어지는 중 일시적인 빠른 동적 장애가 발생할 경우 해당 내용을 모니터링하고 관리가 가능하도록 설정하는 것이 중요하다. 따라서 계산된 Feeding rate 를 근거로 동적 장애에 대응하기 위해 가동 중단, 일시 정지, 시스템 개시의 전략을 설정하였다. 해당 전략은 각 Feeder 의 혼합물 함량 기준인 90 ~ 110 %을 보이는 예상 Feeding rate 와 4 개의 Feeder 의 복합적인 Feeding rate 를 참고하여 Feeding rate 의 피드백 관리 전략 범위를 설정하였고 설정된 공정 전략은 표 3.2.P.2.3-18 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-17 Feeding rate 구간 설정에 따른 관리 전략

No.	Feeding rate (kg/h)				
	Shutdown	Pause	Target	Pause	Shutdown
Feeder 1	0.36	0.47	1.42	2.22	2.84
Feeder 2	0.00	0.12	0.25	0.37	1.50
Feeder 3	2.85	2.85	2.52	2.21	2.21

No.	Feeding rate (kg/h)				
	Shutdown	Pause	Target	Pause	Shutdown
Feeder 4	7.25	9.51	8.41	7.48	9.59

4 개 Feeder 에서 동시적인 동적 장애가 발생할 경우 혼합물의 이론 값 90 ~ 110 % 구간에서 Pause 구간으로 설정하였다. 이 구간에서의 동적 장애는 최종 혼합물의 함량 변화를 일으킬 Risk 는 Low 이기 때문에 공정 재시작이 가능하다. 따라서 해당 Feeding rate 에 도달하면 Feeder 에서 경보음과 함께 일시 정지되고, 작업자는 그 원인을 파악 후 재시작하는 전략을 수립하였다.

1 개의 Feeder 에서 동적 장애가 발생하였을 경우 혼합물의 이론값 90 ~ 110 %를 벗어나는 구간은 Shutdown 구간으로 설정하였다. 이 구간에서의 지속적인 동적 장애는 최종 제품의 함량에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 Risk 는 High 이기 때문에 가동을 중단한다. 따라서 해당 Feeding rate 에 도달하면 Feeder 의 경보음과 함께 동작이 멈추고, 작업자는 그 원인을 파악 후 Blender 의 혼합물을 제거한다. Feeder 의 작동 중 청소가 필요한 경우 수동적으로 정지를 하여 청소를 진행하고, 이후 재시작 할 수 있다.

하지만 해당 설정된 값은 주성분 투입에 대한 공정역학적인 이해가 포함되지 않았고, Feeder 사용에 적용되는 피드백 운영에 대한 관리 전략이다. 따라서 원료 투입의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략은 혼합 공정까지 포괄적으로 진행된 주성분 투입에 대한 공정역학적인 이해를 바탕으로 작성하여야 한다.

3.2.P.2.3.4.3.7 Feeder 원료투입의 공정역학적 이해

원료 투입에 대한 공정역학적 이해는 혼합 공정과 동시에 되어야 한다. 따라서 혼합 공정의 전략 및 타당성 이 후 동시에 논의되어야 한다.

3.2.P.2.3.5 혼합 공정에 대한 전략 및 타당성

연속제조공정에서의 혼합 공정은 혼합기를 활용하여 균일한 혼합물을 생성하는 중요한 단계이다. 원료투입 공정에 의해 투입된 원료물질은 혼합기로 공급된 다음 연속적으로 혼합되며 이후 혼합물은 습식과립화 공정으로 전달된다. 혼합 공정의 목표는 균일한 혼합물을 얻는 것이며 이를 달성하기 위해 혼합기에서는 주로 대류, 분산, 전단의 세 가지 혼합 메커니즘이 활용된다.

대류와 분산은 혼합기의 축 방향과 단면 방향으로 이루어지는 대규모 혼합(마이크로 혼합)을 가능하게 하며, 전단은 미세 혼합(미세 혼합)을 담당한다. 축 방향 혼합은 혼합기의 입구에서 출구로의 원료 이동 방향에 따라 이루어져 공급속도의 변동성을 조절하며, 축 방향 혼합과 수직을 이루고 있는 단면 혼합은 공급된 원료가 고르게 혼합될 수 있도록 한다.

3.2.P.2.3.5.1 Initial Risk Assessment

혼합 공정의 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이에 대한 자세한 내용은 첨부된 3.2.A.5 항에 나타내었다. 위험성평가 결과, Total flow rate 와 Blade speed 의 공정변수가 핵심품질특성인 함량과 함량균일성에 높은 위험성을 가진 것으로 판단하였다.

3.2.P.2.3.5.2 혼합 장비(Blender) 설계 및 사양

Blender 는 각 Feeder 의 무게 측정 유닛부의 Load cell 에서 해당 원료의 무게를 측정하여 균일하고 일정하게 투입된 혼합물들의 섞어 주는 역할을 한다.

연속공정에 사용하는 Blender 는 XXX 사의 XXX, XXX250 모델을 사용하였다. 해당 Blender 의 설계와 분체방향은 그림 3.2.P.2.3-7 에 나타내었고, 주요부분의 단면도는 그림 3.2.P.2.3-8 에 나타내었다. 또한 Blender 의 장비 사양은 표 3.2.P.2.3-19 에 나타내었다. 해당 Blender 내부의 혼합물은 Blade 의 모양으로 인해 한쪽 방향으로 이동하여 바깥으로 배출된다.

그림 3.2.P.2.3-7 Blender 설계 및 분체 흐름 방향

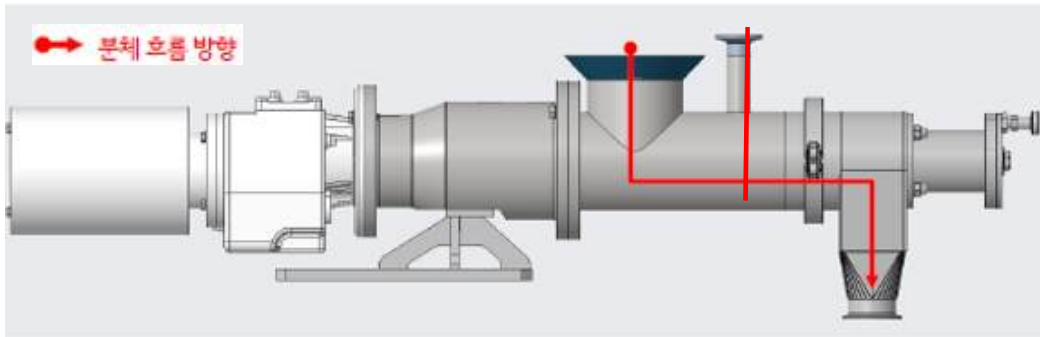


그림 3.2.P.2.3-8 Blender 주요부분 단면도

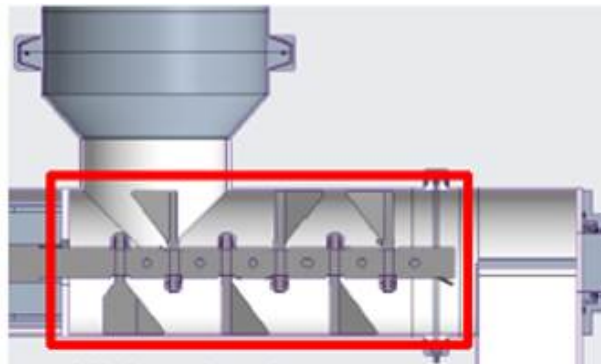


표 3.2.P.2.3-18 Specifications of Blender

장비사양	
Hopper volume (L)	7.5
Capacity (kg/h)	About 0.500 ~ 0.600
Mixing chamber volume (mm ³)	Ø 100 X 230
Rotating speed (rpm)	0 ~ 300

3.2.P.2.3.5.3 주요인자 설정 및 평가

혼합 공정은 원료의약품과와 다른 부형제들을 섞어주는 역할을 하며, 해당 공정은 원료의약품의 함량균일성에 영향을 준다. 특히 연속공정은 연속적으로 제품의 품질이 일관성있게 제조되는 것이 중요하기 때문에 Blender 내부에서 연속적으로 원료의약품이 잘 섞이게 하는 조건을 찾아야 한다.

Blender 의 혼합성에 영향을 주는 인자는 원료의 공급속도(Total flow rate, kg/hr)와 원료의약품과 부형제를 섞어주는 패들속도(Blade speed)가 있다. Total flow rate 에 따라 Blender 내부의 양이 결정되고, 내부의 양에 따라 섞임성에 차이를 보일 수 있다. 또한 Blade speed 에 따라 섞임성에 차이를 보일 수 있다. 따라서 Blender 의 주요 인자는 Total flow rate 과 Blade speed 로 선정하였다. 따라서 Total flow rate 의 DoE 를 위한 공정 변수로 10 kg/hr 와 15 kg/hr 를 선정하였다. Blade speed 는 적절히 섞일 수 있도록 20 rpm 과 100 rpm 으로 선정하였다. 주요인자의 DoE 실험조건은 표 3.2.P.2.3-20 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-19 Design of 2² Full factorial DoE to Blender

Factors: process		Levels		Response
Parameter		-1	+1	
A	Total flow rate (kg/hr)	10	15	Assay, %RSD, Hold-up mass
B	Blade speed (rpm)	20	100	

설정한 주요인자 2 가지에서 나올 수 있는 조합은 4 가지이고, 해당 조건으로 공정을 진행하며 배출되는 혼합물의 함량값을 통해 Blender 의 혼합도를 확인하였다. 해당 Blender 의 혼합 공정은 연속적으로 생산되고 배출되기 때문에 Blender 내부의 함량균일성 평가가 어렵다. 따라서 혼합 시간에 따라 배출되는 혼합물을 채취하여 함량 평가를 하였다. Total flow rate 및 Blade speed 에 따른 DoE 함량 실험 결과의 평균값은 표 3.2.P.2.3-21 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-20 DoE 실험 결과

Run	Total flow rate (kg/hr)	Blade speed (rpm)	혼합물 함량 및 균일성		Hold-up mass* (g)
			Assay (%)	SD (%)	
1	10	20	98.8	2.8	648.0
2	10	100	97.8	2.2	194.9
3	12.5	60	99.7	3	317.5
4	15	20	98.4	2.2	824.4
5	15	100	99.1	1.9	258.7
6	12.5	60	100.8	2.7	317.5
7	12.5	60	101.4	2.2	317.5

*공정이 정상상태(steady state)일 때, Continuous blender 안에 유지되고 있는 혼합물의 무게

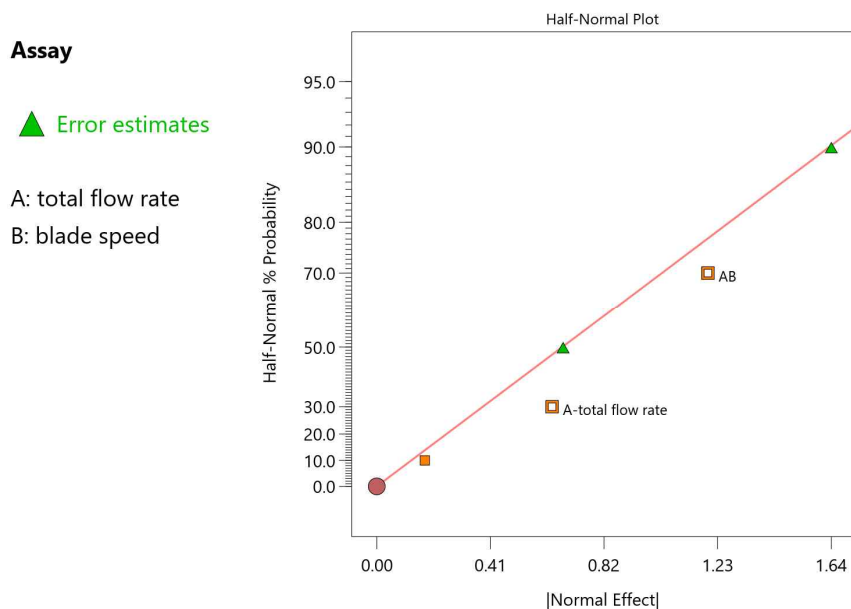
혼합물 함량에 대한 영향성 평가

설정된 주요 인자들이 혼합물 함량에 대한 영향은 분산분석(ANOVA, analysis of Variance)을 통해 확인하였으며 해당 결과는 표 3.2.P.2.3-22 및 그림 3.2.P.2.3-9 에 나타내었다. 분산분석 결과 Total flow rate 과 Blade speed 에 따른 유의한 결과를 보이지 않고 모든 조건에서 품질 규격 조건에 만족하였다. 따라서 Blender 의 Total flow rate 과 Blade speed 는 함량에 영향을 주지 않는다.

표 3.2.P.2.3-21 함량 결과에 대한 ANOVA 결과

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	p-값	
Model	0.74	2	0.37	2.31	0.4216	Not significant
A-throughput	0.25	1	0.25	1.56	0.4296	Not significant
B-blade speed	0.49	1	0.49	3.06	0.3305	Not significant
Residual	0.16	1	0.16	-	-	-
Cor Total	0.9	3	-	-	-	-

그림 3.2.P.2.3-9 혼합물 함량에 대한 (a) Half-Normal plot, (b) pareto chart, (c) interaction plot

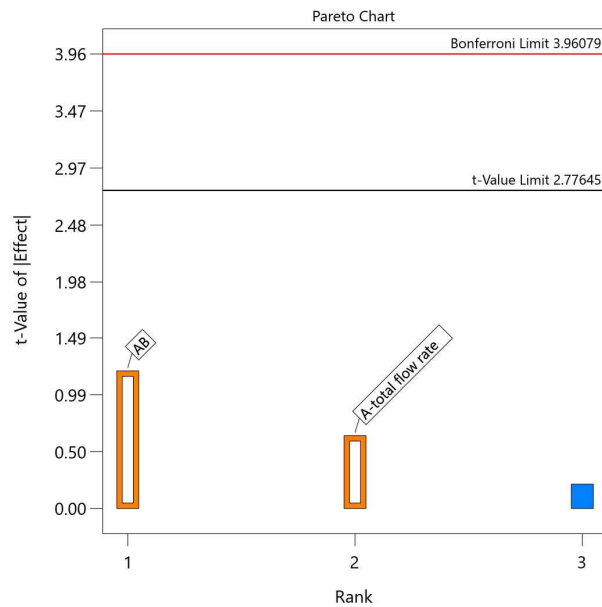


(a)

Assay

A: total flow rate

B: blade speed



(b)

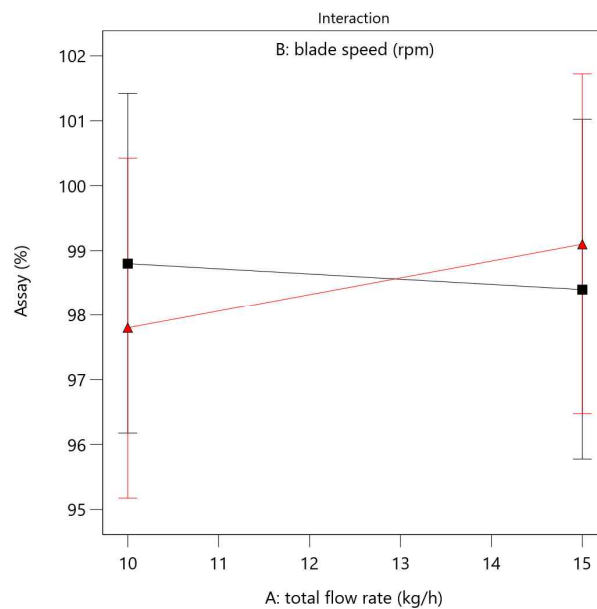
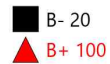
Factor Coding: Actual

Assay (%)

(adjusted for curvature)

X1 = A

X2 = B



(c)

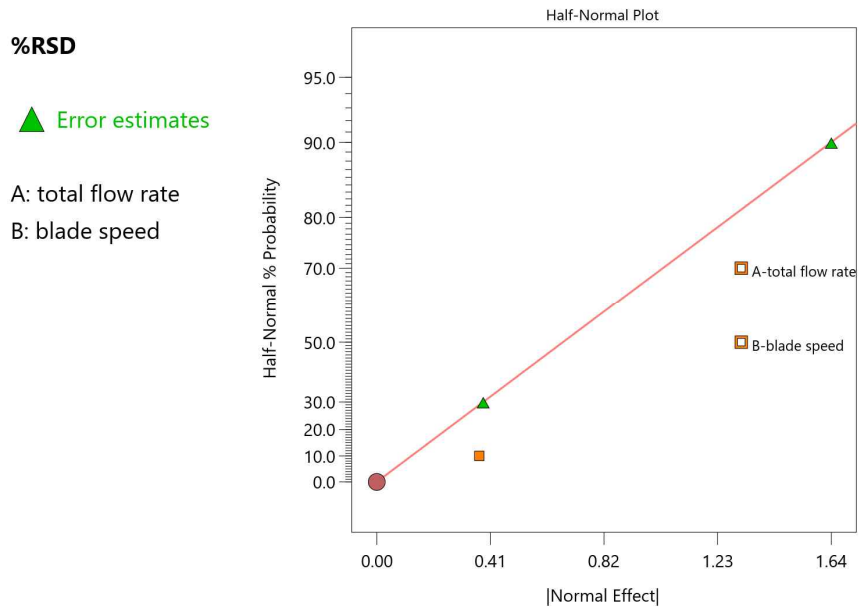
혼합물 함량 균일성에 대한 영향성 평가

설정된 주요 인자들이 혼합물 함량 균일성에 대한 영향성 ANOVA 결과는 표 3.2.P.2.3-23 및 그림 3.2.P.2.3-10에 나타내었다. 분산분석 결과 Total flow rate와 Blade speed에 따른 유의한 결과를 보이지 않고 모든 조건에서 품질 규격 조건에 만족하였다. 따라서 Blender의 Total flow rate와 Blade speed는 함량에 영향을 주지 않는다.

표 3.2.P.2.3-22 혼합 균일성 결과에 대한 ANOVA 결과

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	p-값	Comments
Model	0	0	-	-	-	-
Curvature	0.2201	1	0.2201	1.46	0.281	-
Residual	0.7542	5	0.1508	-	-	-
Lack of Fit	0.4275	3	0.1425	0.8724	0.5732	not significant
Pure Error	0.3267	2	0.1633	-	-	-
Cor Total	0.9743	6	-	-	-	-

그림 3.2.P.2.3-10 혼합 균일성에 대한 (a) Half-Normal plot, (b) pareto chart, (c) interaction plot



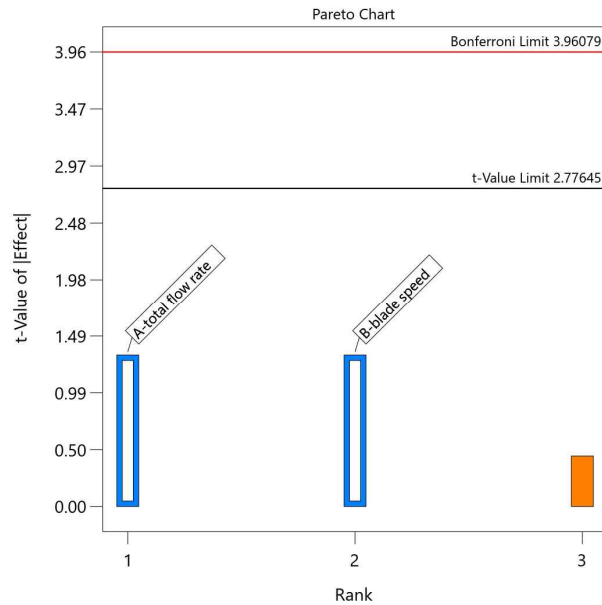
(a)

%RSD

A: total flow rate

B: blade speed

Positive Effects
Negative Effects



(b)

Factor Coding: Actual

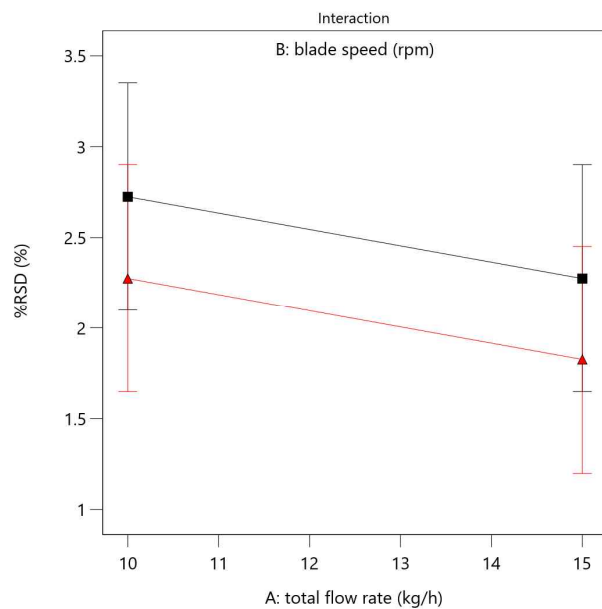
%RSD (%)

(adjusted for curvature)

X1 = A

X2 = B

B- 20
B+ 100



(c)

Hold up mass 에 대한 영향성 평가

Hold up mass 는 단위공정이 정상상태(steady state)일 때, Continuous blender 안에 유지되고 있는 혼합물의 무게를 의미하며, 이는 공정 조건에 따라 달라질 수 있다. 연속적으로 투입되는 원료의 속도와 배출되는 속도가 일정해짐에 따라 혼합기 내부에 존재하는 혼합물의 무게가 일정하게 유지된다. 따라서 Hold up mass 를 통해서 해당

단위공정이 정상상태를 유지하고 있는지 간접적으로 확인할 수 있으며, hold up mass 에 따라 혼합물의 혼합기에서의 장입률이 변화하여 물질흐름과 혼합 양상이 영향을 받을 수 있다.

Hold up mass 에 대한 ANOVA 결과는 표 3.2.P.2.3-24 및 그림 3.2.P.2.3-11 에 나타내었고, Blade speed 가 유의한 인자임을 확인하였다($p\text{-value} < 0.05$). 이때 Blade speed 가 증가할수록 hold up mass 는 감소하였다. 하지만 설정한 Total flow rate 와 Blade speed 의 범위에서 hold up mass 의 변화에 따른 함량과 혼합균일성에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

표 3.2.P.2.3-23 Hold up mass 결과에 대한 ANOVA 결과

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	p-값	Comments
Model	2.60E+05	1	2.60E+05	59	0.0015	significant
B-blade speed	2.60E+05	1	2.60E+05	59	0.0015	-
Curvature	46107.43	1	46107.43	10.48	0.0317	-
Residual	17593.7	4	4398.42	-	-	-
Lack of Fit	17593.7	2	8796.85	-	-	-
Pure Error	0	2	0	-	-	-
Cor Total	3.23E+05	6	-	-	-	-

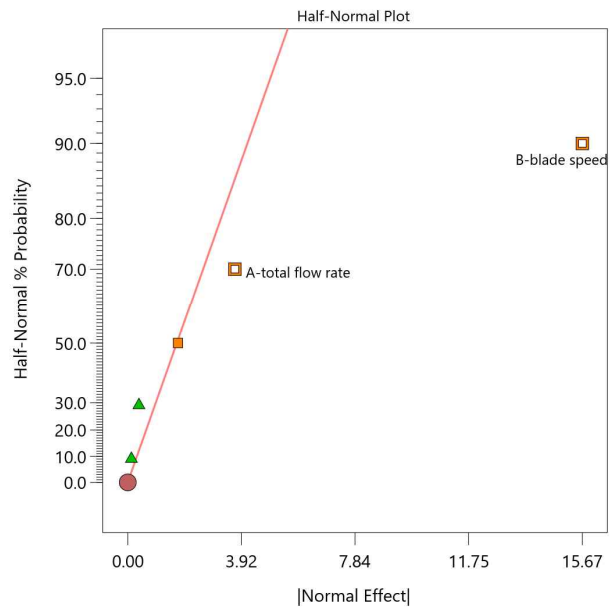
그림 3.2.P.2.3-11 Hold up mass 에 대한 (a) Half-Normal plot, (b) pareto chart, (c) interaction plot

Hold up mass

▲ Error estimates

A: total flow rate

B: blade speed



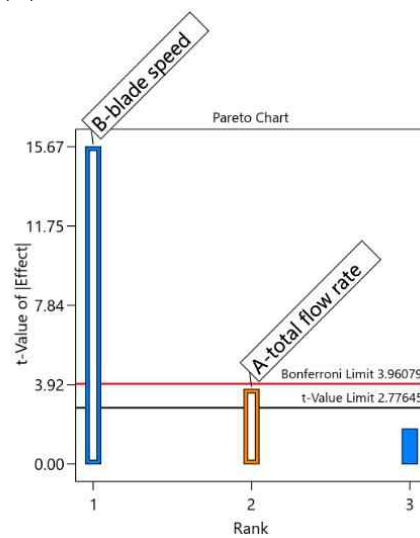
(a)

Hold up mass

A: total flow rate

B: blade speed

Positive Effects
Negative Effects



(b)

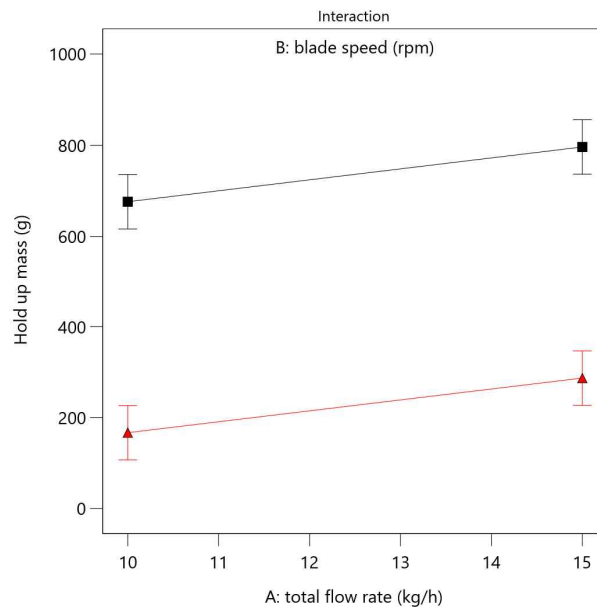
Factor Coding: Actual

Hold up mass (g)
(adjusted for curvature)

X1 = A

X2 = B

■ B- 20
▲ B+ 100



(c)

주요인자 영향평가 결과 요약

혼합 공정에 대한 실험설계법을 적용한 주요인자에 대한 영향의 평가 결과, 탐색범위인 원료공급속도 10~15 kg/h, 패들속도 20~100 rpm 내에서 해당 공정변수는 혼합물의 함량과 혼합균일성에 유의한 영향을 미치지 않았다. 전체 연속제조공정의 생산속도와 혼합 공정의 설비사양, 제조편의성을 고려하여 혼합 공정의 조건을 원료공급속도 12.6 kg/h, 패들속도 60 rpm 으로 설정하였으며 이후 제조공정 연구에 해당 조건을 적용하였다.

3.2.P.2.3.5.4 혼합공정의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략

혼합 공정은 Blade 가 설정된 속도로 일정하게 혼합을 진행하고, blender 에서 배출되는 혼합물의 양은 일정하게 유지되기 때문에 피드백 제어를 진행하지 않는다. 따라서 혼합공정의 공정 관리 전략은 원료투입 공정에 따라 진행한다.

3.2.P.2.3.5.5 혼합의 공정역학적 이해

혼합 공정에 대한 공정역학적 이해는 원료 투입과 동시에 되어야 한다.

3.2.P.2.3.6 주성분 투입에 대한 공정역학의 이해 (Understanding of Process dynamic)

연속제조공정시, 연속적으로 수행되는 공정을 통해 생산되는 제품의 품질이 일관됨을 입증해야하며, 이를 위해서는 제조공정을 구성하는 단위 공정 및 전체 공정에 대한 공정

역학 이해가 필수적이다. 공정역학을 이해하기 위한 과학적인 접근 방식으로 체류시간분포(Residence Time Distribution; 이하 RTD) 특성화가 있으며, 이를 통해 연속제조공정 중 발생할 수 있는 계획 혹은 계획되지 않은 일시적 사건이 최종 산출물의 품질에 어떠한 영향을 줄 수 있는지를 이해할 수 있다.

3.2.P.2.3.6.1 RTD study: 장애 관리 전략 (Control strategy of disturbance)

계획된 공정 조건에 대한 단위 조작 및 통합 시스템의 RTD 연구를 통해 시간 경과에 따른 물질의 농도 분포를 추적할 수 있다. 이를 통해, 상위 공정에서 발생한 장애(disturbance)가 하위 공정에서 생산된 제품의 품질에 미치는 영향을 이해할 수 있다.

장애란 생산 도중 공정변수, 물질특성, 장비 상태 등 다양한 원인에 의해 계획하지 않았던 상황이 발생한 것으로, 장애 발생 시 해당 장애가 제품 품질에 어떠한 영향을 미치는지 지속적으로 모니터링하는 것이 중요하다.

연속제조공정에서는 각각의 원료가 정량주입장치(LIWF)를 통해 일정한 Feed rate 로 공급되며, 해당 원료들은 blender 에 연속적으로 투입된다. 혼합된 원료들은 순차적으로 타정기로 투입되어 나정으로 생산된다. 따라서, 원료 공급 공정에서 발생한 장애는 최종 완제 함량에 영향을 미치므로, 완제품의 품질 규격을 벗어나지 않도록 원료공급 공정의 장애에 대한 허용기준 설정이 필수적이다. 허용기준을 벗어나는 장애가 발생한 경우, 품질 규격을 만족하지 못하므로 해당 물질에 대한 배출(diversion) 전략이 필요하다.

원료공급 공정에서의 장애(disturbance) 정도(severity)는 장애의 진폭(amplitude)과 지속시간(duration)에 의해 결정되며, 이러한 변수의 적절한 허용기준 설정을 통해 장애 관리 전략을 구축할 수 있다. 원료공급 공정에서 장애가 발생한 시점으로부터 해당 원료들로 생산되는 타정공정까지의 원료 추적을 통한 제품 품질 관리가 필요하다. 따라서, 장애가 완제의 함량에 미치는 영향을 이해하기 위해 장애의 진폭과 지속시간에 따른 RTD 특성화 실험을 진행하였으며, 이를 통해 원료공급 공정의 장애에 대한 적절한 관리 기준을 설정하고자 하였다.

3.2.P.2.3.6.2 Feed disturbance 실험방법

단계 입력 방법(Step input method)을 사용하여 RTD 실험을 진행하였으며, 원료의약품이 추적자(tracer)로서 사용되었다. 단계 입력 방법은 일정시간 동안 추적자를 반응기에 투입한 후, 시간 흐름에 따라 출구에서의 추적자 농도 변화를 측정하여 확인하는 방법이다.

원료 공급공정에서의 장애가 완제의 함량에 미치는 영향을 확인하기 위한 Feeder disturbance 실험은 원료의약품이 공급되는 Feeder 3 으로 진행하였으며, Feeding rate 의 진폭(Target of Feed rate)과 지속시간(Residence times)을 변수로 하여 다양한 조건의 장애를 인위적으로 발생시켰다. 연속제조를 위한 공정 조건은 표 3.2.P.2.3-25, 원료 조성표는 표 3.2.P.2.3-26

표 3.2.P.2.3-25 에 나타내었다. 해당 공정 조건에서 Hold up mass 가 정상상태(Steady state)에 도달함을 확인한 후에 설정된 장애조건 변경하여 교란을 주는 방식으로 실험을 진행하였다. 설정된 장애 발생은 Feeder 3 의 Feed rate 를 110 ~ 130% 범위에서 150 ~ 300 초 동안 작동시켰다. 해당 인위적인 장애조건은 표 3.2.P.2.3-27 에 나타내었다.

원료의약품이 투입되는 Feeder 3 의 인위적으로 설정된 장애가 발생하면, 해당 원료들이 연속식 혼합기를 거쳐 혼합기 배출구를 통해 배출된다. 따라서 배출구에서 시간별 검체를 채취하여 HPLC 함량 분석하여 시간에 따른 함량 변화를 확인하였다.

표 3.2.P.2.3-24 Feeder disturbance 실험을 위한 Feeder 공정 조건

Feeding process				
Feeder No.	Feeder1	Feeder2	Feeder3	Feeder4
Material	자당	딸기향 분말	아세틸 시스테인	Mannitol/ Aspartame
Feeding rate(kg/h)	1.42	0.25	2.52	8.41
Blending process				
Total Throughput (kg/hr)		12.6		
Blade speed (rpm)		60		
Hold up mass (g)		315		

표 3.2.P.2.3-25 Feeder disturbance 실험을 위한 원료 조성표

Feeder No.	Feeding rate (kg/hr)			
	100 %*	110%	120%	130%
Feeder 1	0.26	0.26	0.26	0.26
Feeder 2	0.12	0.12	0.12	0.12
Feeder 3	2.76	3.04	3.31	3.56
Feeder 4	2.86	2.86	2.86	2.86

Total	6.00	6.3	6.6	6.8
-------	------	-----	-----	-----

*원료의약품이 투입되는 Feeder 3 의 Feeding rate=2.76kg/h 를 100% 기준으로 함.

표 3.2.P.2.3-26 Feeder disturbance 실험을 위한 장애 발생 조건

No.	Target of Feed rate (%)	Residence times (sec)
1	110%	300s
2	120%	150s
3	120%	300s
4	130%	200s

3.2.P.2.3.6.3 Feed disturbance 실험결과

Feeder disturbance 실험 조건에 따른 최대 Peak 농도실험 결과는 표 3.2.P.2.3-28 에 나타내었고, 장애의 진폭과 지속시간에 따라 혼합기의 배출기에서 채취된 혼합물 내 원료의약품의 실제 측정된 함량 변화와 체류시간분포 시뮬레이션 모델 적용결과 예측된 함량 결과를 나타내는 그래프는 그림 3.2.P.2.3-12 에 나타내었다.

Blender 조건으로 Total throughput - 12.6kg/h 와 Blade speed - 60rpm 이 공통적으로 설정되었고, 해당 조건에서 설정된 인위적인 모든 장애 발생 시 해당 원료가 혼합기를 거쳐 배출구로 배출되는 혼합물의 lag time 이 약 1 분 이내이다. 따라서 장애가 발생하는 즉시 혼합물의 품질에 미치는 영향을 볼 수 있었다.

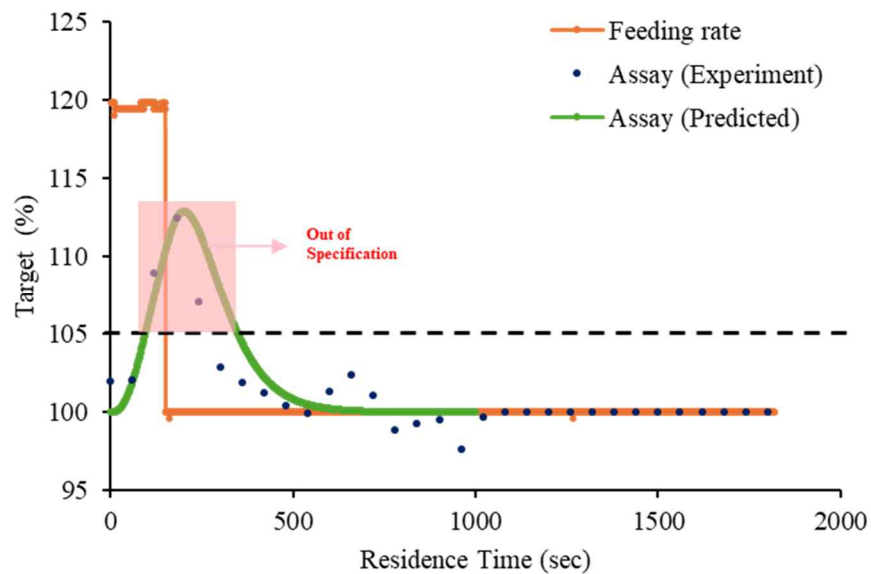
그림 3.2.P.2.3-12 (a)는 Feeder 가 110 %로 300 초 동안 작동하면 최대 함량 농도가 109.1 %, (b)는 120 %, 150 초 작동 시 112.4 %, (c) 120 %, 300 초 작동 시 114.8 %, (d)는 130 %, 200 초 작동 시 123.1 %로 나타났다. 그림 3.2.P.2.3-12 (a), (c) 조건은 유지시간을 300 초로 유지하고 Target feeder rate 농도를 10 % 차이 나도록 설정한 조건이다. 이때 주성분 내부 체류시간에 의해 최대 농도는 약 5 % 정도 차이가 난다. 그림 3.2.P.2.3-12 (b), (c)는 Target feeder rate 를 120 %로 고정하고, 유지시간 차이를 150 초로 하였다. 이때 주성분 내부 체류시간에 의해 최대 농도는 약 2 %가 났다. 그림 3.2.P.2.3-12 (d)는 장애 관리 전략 수립을 위한 깔때기 플롯(Funnel plot)을 그리기 위한 조건으로 설정하였다. 이러한 4 가지 조건에서 최대 함량은 완제 함량 규격인 95 - 105%를 만족하지 못하는 부적합 제품들이 일부분 생산되었다(그림 3.2.P.2.3-12 의 빨간색 박스). 이러한 장애는 산출물의 품질에 부정적인 영향이 발생하므로, 공정은 계속해서 작동하지만 사전에 설정된 절차에

따라 장애의 관리 전략을 수립하여야 한다. 따라서 관리 전략을 세우기 위해 체류시간분포 시뮬레이션 모델을 적용하여 예측된 함량 결과를 도출하고 이를 이용하여 함량 예측 모델 Funnel plot 을 도출하였다.

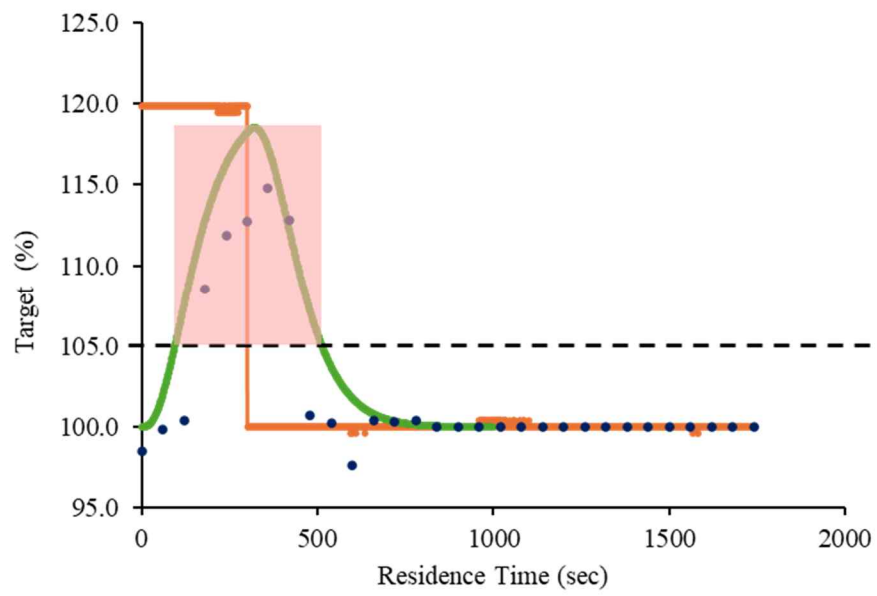
표 3.2.P.2.3-27 인위적 장애 발생 조건에서 최대 Peak 농도

No.	Target of Feed rate (%)	Residence times (sec)	최대 Peak 농도 (%)
1	110%	300s	109.1
2	120%	150s	112.4
3	120%	300s	114.8
4	130%	200s	123.1

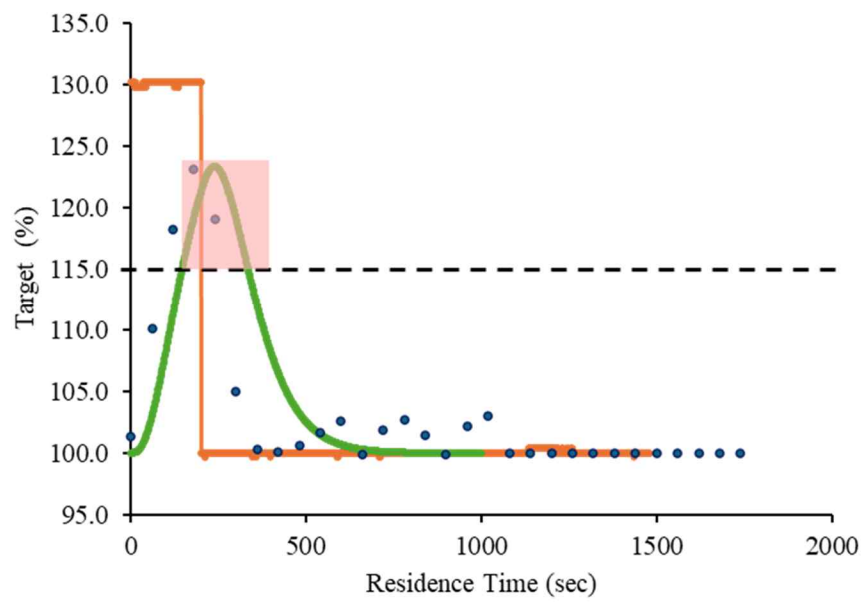
그림 3.2.P.2.3-12 Throughput 과 혼합기의 blade speed 에 따른 RTD 그래프 (a) Throughput 6kg/hr, blade speed 40rpm, (b) Throughput 6kg/hr, blade speed 70rpm, (c) Throughput 12kg/hr, blade speed 40rpm, (d) Throughput 12kg/hr, blade speed 70rpm



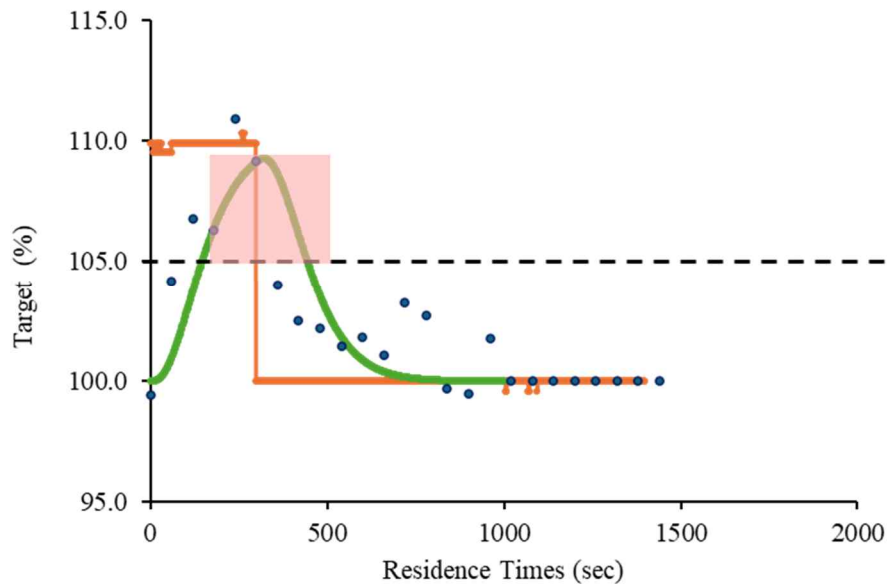
(a)



(b)



(c)



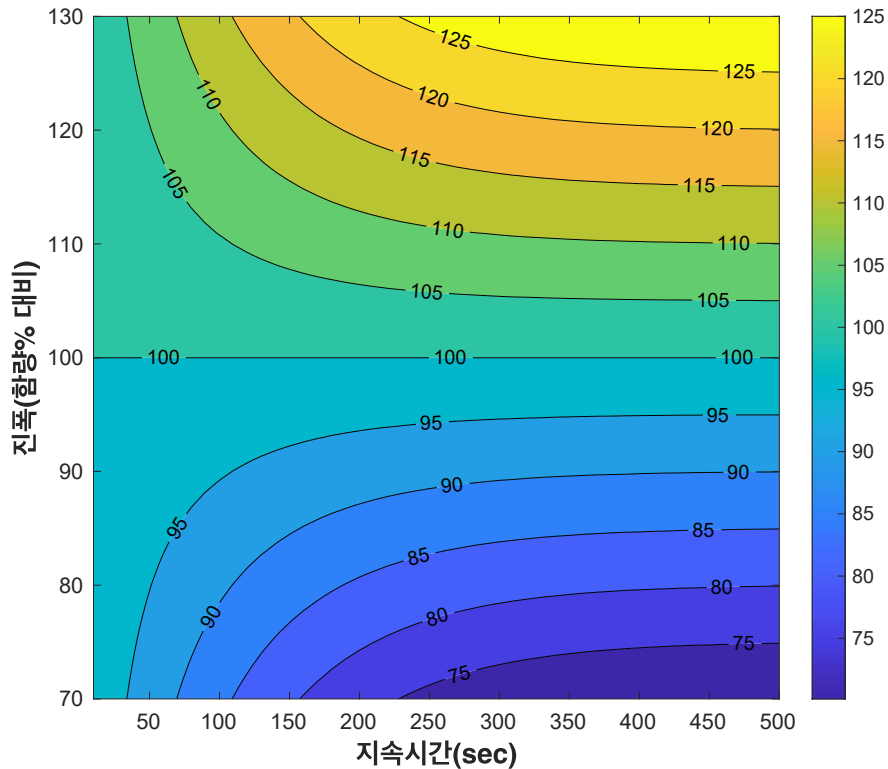
(d)

3.2.P.2.3.6.4 공정학적 이해를 바탕으로 장애의 관리 전략 수립

연속 제조 공정 중 발생할 수 있는 일시적 장애를 관리하기 위해 관리 전략 수립이 필수적이다. 상위 공정에서 발생한 일시적 장애가 하위공정 단계에서 생산되는 제품의 품질에 영향을 미치게 된다. 즉, 원료를 일정속도로 공급해주는 Feeder 에서 발생한 장애로 인해 완제품의 품질에 영향을 주게 된다. 따라서, 앞에서 설명한 결과들을 토대로, 장애의 진폭과 지속시간에 따라 적절한 허용 기준을 설정하여 효과적인 장애 관리 전략을 구축하고자 하였다.

RTD 모델을 기반으로 한 깔때기 플롯(Funnel plot)을 도출하였고 결과는 그림 3.2.P.2.3-13 에 나타내었다. Funnel plot 은 외부에서 발생한 장애의 진폭과 지속시간에 따라 제품의 품질에 미치는 영향을 이해할 수 있는 유용한 도구이며, 적절한 허용기준을 설정할 수 있게 한다. Funnel plot 에서 짧은 시간 동안 발생한 낮은 진폭의 장애는 품질규격을 만족하지만, 긴 시간 동안 발생한 큰 진폭의 장애는 품질규격을 만족시키지 못하는 제품이 생산될 수 있다는 것을 확인할 수 있다.

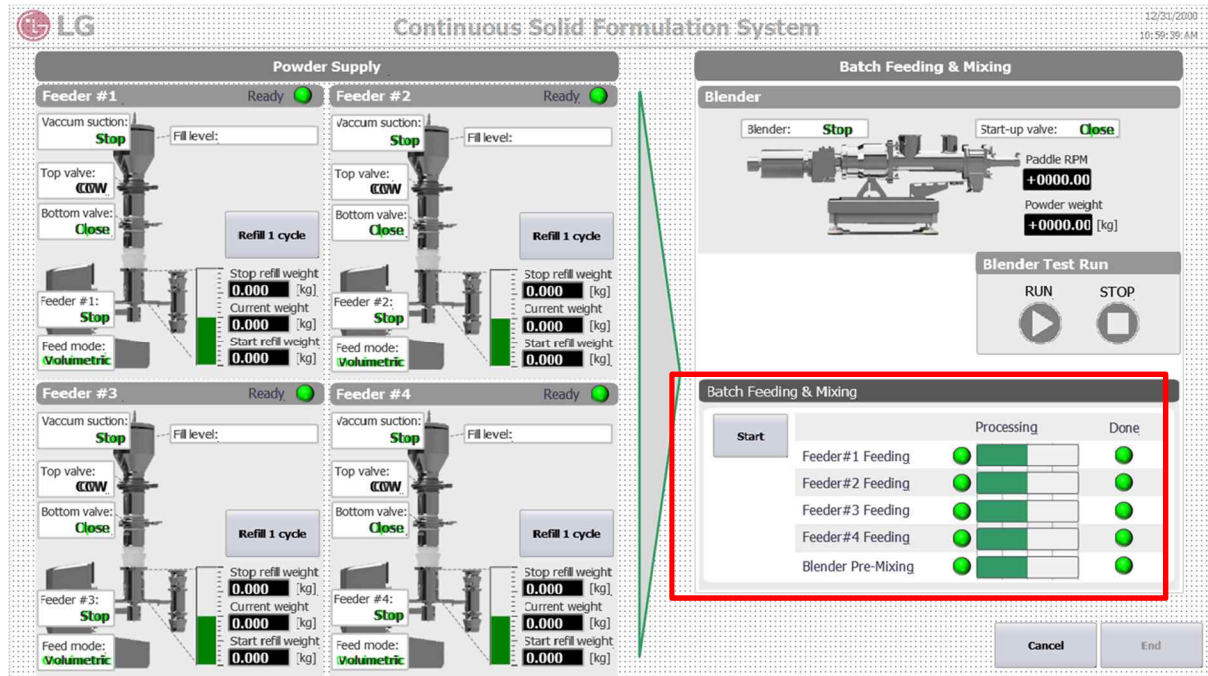
그림 3.2.P.2.3-13 일시적 장애 진폭과 지속시간에 따른 Funnel plot



3.2.P.2.3.7 원료 투입 및 혼합 공정 (Dosing system)의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략

Dosing system 의 개시는 Feeder 에서 설정된 Formulation 비율대로 정량 투입되어 Blender 에 300 g 이 채워지고, 설정된 Batch mixing 이 완료된 시점으로 한다. Blender 의 300 g 은 Blender 의 권고된 용량이며, 해당 용량에 대한 연구는 Hold up mass 에서 연구되었다. 시스템 개시 시작에 대한 예시 화면은 그림 3.2.P.2.3-14 에 나타내었고, 특히 빨간 박스의 Processing 이 완료되면 개시가 가능하다.

그림 3.2.P.2.3-14 Dosing system 화면 예시



앞에서 Dosing system 의 Feeder 공정변수 설정을 통한 전략과 주성분의 공정학적 이해를 통한 전략을 토대로 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략을 수립하였고, 전략 내용은 그림 3.2.P.2.3-29 에 정리하였다. Feeder 공정변수를 통한 피드백 제어 설정 범위가 주성분의 공정학적으로 설정된 범위보다 작다. 때문에 Feeder 공정변수를 기준으로 전략을 수립하였고, Target feeding rate 에서 벗어나는 시간을 RTD 결과로 설정하였다.

표 3.2.P.2.3-28 Feeder 의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략

Action	Activity
Start-up / Restart	1. 각각의 Feeder 에서 정량이 투입되어 Blender 에 300 g 이 채워지고, Batch mix 가 완료된 시점 2. Feeding rate 가 Pause 구간에 도달 후 원인 파악이 완료된 경우 3. Target feeding rate 에서 벗어나서 30 초 이상 유지되는 경우 4. Feeder 의 청소가 필요하여 Pause 후 청소가 완료된 경우
Pause / Stop	1. Feeding rate 가 Pause 구간에 도달한 경우 2. Feeder 의 청소가 필요한 경우
Shutdown	1. Feeding rate 가 Shutdown 구간에 도달한 경우

3.2.P.2.3.8 습식과립화 공정 (연합, 건조 및 정립)에 대한 전략 및 타당성

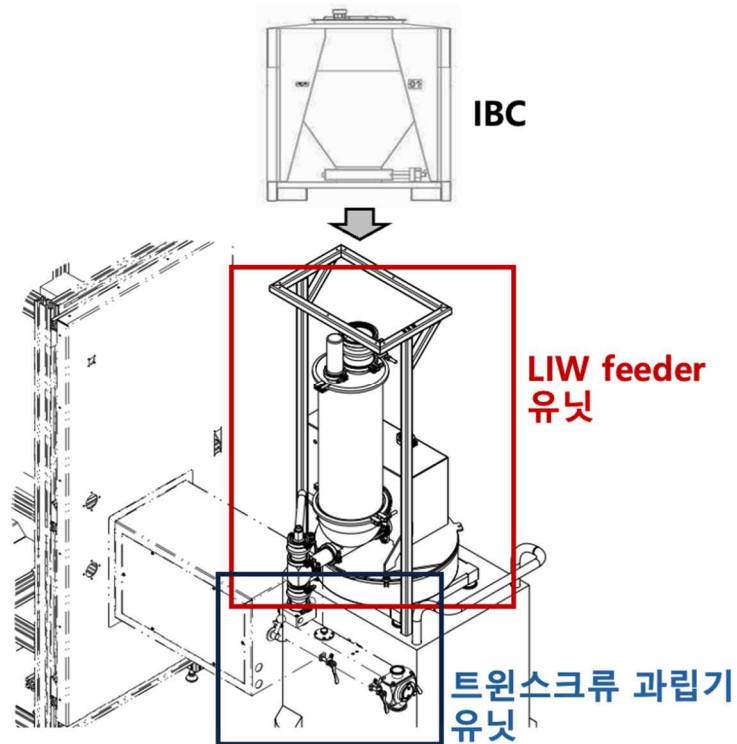
3.2.P.2.3.8.1 Initial Risk Assessment

습식 과립화 공정의 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해 위험성 평가를 수행하였다. 이에 대한 상세한 결과는 첨부된 3.2.A.6 항에 나타내었다. 위험성평가 결과, 습식과립화 공정의 원료공급속도, 스크류속도, L/S ratio, 정립체의 크기가 과립물의 입도분포에 높은 수준의 위험성을 가진 것으로 판단되었다.

3.2.P.2.3.8.2 습식 과립화 장비 설계 및 사양

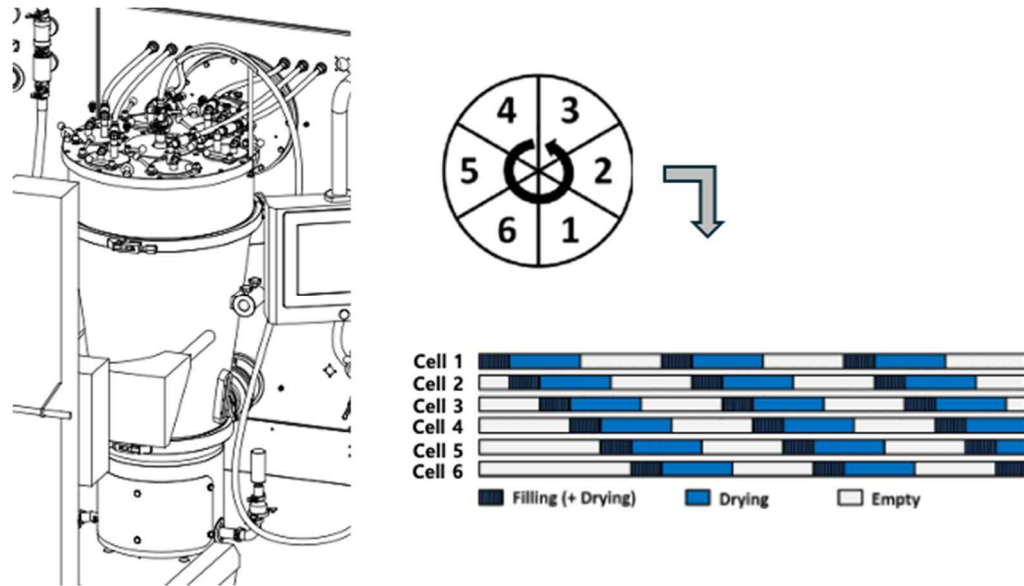
연속 습식 과립화 공정은 세부적으로 트윈스크류 방식의 연합, 유동층 건조, 정립 공정을 이루어져 있다. 전단의 혼합공정에서 배출된 혼합물은 진공이송기를 거쳐 IBC 로 투입되며, LIW feeder 의 주기적인 refill 을 통해 feeder hopper 로 공급된 후 일정한 공급속도로 twin-screw 과립기로 이송된다. 연합을 위한 결합액은 결합액 저장탱크에서 peristaltic pump 를 통해 과립기로 공급되며, 이 과정에서 결합액의 공급속도는 mass flowmeter 에 의해 지속적으로 모니터링되고 관리된다. 과립기 내부는 2 개의 트윈스크류가 장착되어 있으며, 해당 스크류는 conveying 및 kneading element 로 구성되어 있다. 혼합물은 과립기 내부에서 conveying element 에 의해 1 차적으로 혼합이 이루어지면서 물질의 이송이 진행되며, 결합액이 투입된 이후 혼합물과 결합액이 혼합되는 과정에서 습윤화, 핵화의 과정에 의해 과립물이 형성된다. 이후 트윈스크류의 kneading element 를 통과하는 혼합물에 전단력이 가해지면서 과립물의 응집과 연합, 파쇄에 의해 최종 과립물이 형성되며, 연합공정에서 배출된 과립물은 진공이송 라인을 통해 건조공정으로 투입된다.

그림 3.2.P.2.3-15 연속제조를 위한 연합 공정의 LIW feeder 및 트윈스크류 과립기 모식도



건조공정에서는 6 개의 챔버 cell 로 구성된 유동층 설비를 적용하여, 연합 공정에서 배출된 연합물은 로터리 밸브에 의해 순차적으로 각 챔버 cell 로 공급된다. 각 cell 은 연합물이 공급되면 설정된 급기유량과 온도의 조건에서 바로 건조가 시작되며 일정 시간이 경과하여 건조가 완료되면 로터리 밸브에 의해 다시 순차적으로 유동층 설비에서 배출되어 정립기로 이송된다. 이때 6 개의 cell 이 순차적으로 건조가 되어야 하므로 6 개의 cell 에 과립물을 채운 이후, 첫번째 cell 은 건조가 완료되어 다시 과립물의 공급이 가능한 상태로 연속적인 건조 공정이 진행된다. 이를 도식화하여 나타내면 그림 3.2.P.2.3.16 과 같다.

그림 3.2.P.2.3-16 연속제조를 위한 건조 공정의 6 cell 구조의 유동층 건조기 및 건조 cycle 작동원리



정립공정은 회분식 공정에도 일반적으로 적용되는 코밀(co-mill) 설비를 적용하였으며, 유동층 설비에서 건조가 완료된 과립물이 연속적으로 정립공정으로 공급되어 분쇄에 의한 정립이 이루어진다. 정립이 완료된 과립물은 배출구를 통해 연속적으로 배출되어 IBC 로 수거된다.

그림 3.2.P.2.3-17 연속제조를 위한 정립 공정의 코밀(co-mill) 유닛 및 제품배출 경로



3.2.P.2.3.8.1 주요인자 설정 및 평가

연속 습식 과립화 공정에서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 공정변수는 연합공정의 원료공급속도, 스크류 속도, 결합액 공급속도, L/S ratio, bridge breaker 속도와 건조공정의 cell 당 투입량, 급기유량, 건조온도, 건조시간, 그리고 정립공정의 정립 및 대기 cycle 시간, 정립속도 및 정립 체의 크기를 들 수 있다. 따라서 이들 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해 위험성평가를 실시하였으며, 그 결과 위험성이 높은 공정변수들을 대상으로 최적화 연구를 실시하였다.

연속 습식 과립화 공정에 대한 위험성 평가를 통해 원료공급속도, 스크류 속도, L/S ratio 및 정립체의 크기에 대한 위험성이 존재함을 확인하였으며, 따라서 연속 습식 과립화 공정의 최적화 연구를 수행하기 위하여 이들을 입력변수로 하여 실험설계를 진행하였다. 이때 원료공급속도는 연속제조공정의 생산속도와 관련이 있으며 연속 습식과립화 공정의 전단에 위치한 원료공급 및 혼합 공정의 생산속도와 연동되어야 하므로 이와 동일한 10~15 kg/h 의 범위를 선정하였다. 스크류 속도는 제제연구 단계에서 설정하였던 조건을 고려하여 과립기 내부에서 혼합물이 적절히 이동되어 혼합될 수 있는 조건인 400~800 rpm 의 범위를 선정하였다. L/S ratio 는 제제연구 단계에서 제제조성 인자와 함께 고려하여 완제의약품의 핵심품질특성에 미칠 수 있는 영향과 핵심품질특성의 기준을 만족할 수 있는 범위를 설정하였으므로 고정변수로 두고자 하였으며, 제조공정 연구 단계에서는 L/S ratio 를 12.2 로 고정하여 적용하였다. 정립체의 크기는 과립제의 입도시험법의 기준을 고려하였을 때, 10 호(1700 μ m)를 전량 통과할 수 있도록 1400 μ m 과 1200 μ m 을 선정하였다. 연속 습식 과립화 공정의 최적화 연구를 위해 설정한 공정변수의 조건을 정리하면 아래 표와 같다. 혼합 공정의 최적화 연구를 위해 선별된 원료공급속도, 스크류 속도, 정립기 체의 크기의 3 가지 인자들에 대해 면중심합성설계법(Central Composite Design, Face Centered)을 적용하였으며, 중심점 3 회를 추가하여 총 22 번의 실험을 실시하였다. 제조한 과립물에 대해서는 습식과립화 공정의 핵심품질특성이라고 판단되는 과립물의 함량, 용출, 입도분포, 수분, 겔보기밀도, 탭밀도, 흐름성을 평가하여 공정변수에 의한 영향을 확인하였다.

표 3.2.P.2.3-29 습식과립화 공정의 최적화 연구를 위한 공정변수 설계

제제 조성 및 공정변수		수준(Level)			반응변수
		-1	0	+1	
A	원료공급속도 (kg/h)	10.0	12.5	15.0	함량, 용출, 입도분포, 수분, 겉보기밀도, 탭밀도, 흐름성, 토크
B	스크류속도 (rpm)	400	600	800	
C	정립체의 크기 (μm)	1200	-	1400	

표 3.2.P.2.3-30 습식과립화 공정의 최적화 연구를 위한 실험설계 조건

무작위 실험순서	입력변수(X)		
	A	B	C
	원료공급속도 (kg/h)	스크류속도 (rpm)	정립체의 크기 (μm)
1	10	800	1400
2	15	600	1400
3	10	800	1200
4	12.5	400	1200
5	15	400	1200
6	10	400	1400
7	10	600	1400
8	10	400	1200
9	12.5	600	1200
10	15	800	1200
11	12.5	800	1400
12	12.5	800	1200
13	12.5	600	1200
14	12.5	400	1400
15	15	800	1400
16	12.5	600	1400
17	12.5	600	1400

무작위 실험순서	입력변수(X)		
	A	B	C
	원료공급속도 (kg/h)	스크류속도 (rpm)	정립체의 크기 (μm)
18	15	600	1200
19	15	400	1400
20	10	600	1200
21	12.5	600	1400
22	12.5	600	1200

습식과립화 공정에 대한 최적화 연구를 위해 도출된 실험설계 표에 따라 과립물을 제조하였으며, 이들에 대한 핵심품질특성의 평가 결과를 다음의 표에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-31 과립물의 핵심품질특성에 대한 평가 결과

무작위 실험순서	과립물의 품질특성						
	함량 (%)	용출 (%)	건조감량 (%)	겉보기밀도 (g/ml)	탭밀도 (g/ml)	흐름성	토크 (Nm)
1	100.6	99.6	0.77	0.57	0.62	1.08	5.1
2	96	93.8	0.83	0.55	0.69	1.26	6
3	100	103.2	0.64	0.59	0.66	1.12	5.1
4	98.1	102.4	0.56	0.54	0.62	1.14	9.8
5	96.6	95.1	1.32	0.51	0.63	1.22	13
6	98.8	97.4	1.1	0.53	0.63	1.18	6.3
7	97.6	101.5	0.98	0.66	0.69	1.05	5.6
8	98.9	99	1.09	0.53	0.63	1.21	6.3
9	99.5	97.9	1.02	0.52	0.61	1.16	5.4
10	96.1	98.7	0.98	0.48	0.59	1.24	5.8
11	101.1	102.9	0.76	0.65	0.76	1.16	5.3
12	97.4	104.1	0.55	0.63	0.75	1.18	5.3
13	98.6	101.2	1.1	0.51	0.62	1.2	5.4

무작위 실험순서	과립물의 품질특성						
	함량 (%)	용출 (%)	건조감량 (%)	겉보기밀도 (g/ml)	탭밀도 (g/ml)	흐름성	토크 (Nm)
14	99.4	103	0.47	0.56	0.65	1.17	9.8
15	99.1	101.2	1.04	0.48	0.58	1.22	5.8
16	97.8	104.8	1.1	0.55	0.65	1.18	5.4
17	99.4	96.3	0.96	0.54	0.65	1.2	5.4
18	98.7	92.1	0.87	0.54	0.62	1.16	6
19	96.8	102.6	1.4	0.53	0.63	1.2	13
20	100.6	96.8	0.8	0.52	0.63	1.21	5.6
21	97.7	92.6	1.12	0.54	0.66	1.22	5.4
22	98.3	89	0.95	0.52	0.61	1.18	5.1

표 3.2.P.2.3-32 과립물의 핵심품질특성(입도분포)에 대한 평가 결과

무작위 실험순서	입도분포			
	10 호체 잔류량 (%)	12 호체 잔류량	42 호체 잔류량	42 호체 통과량
1	0	1.00	98.0	1.0
2	0	1.17	78.5	20.3
3	0	0.58	89.8	9.6
4	0	0.00	86.3	13.7
5	0	0.49	79.4	20.1
6	0	0.60	82.1	17.3
7	0	1.10	93.4	5.5
8	0	0.98	92.8	6.2
9	0	0.50	87.9	11.6
10	0	0.10	94.9	5.0
11	0	1.19	95.4	3.5

무작위 실험순서	입도분포			
	10 호체 잔류량 (%)	12 호체 잔류량	42 호체 잔류량	42 호체 통과량
12	0	2.01	90.5	7.4
13	0	0.59	89.2	10.2
14	0	2.05	85.1	12.9
15	0	2.07	73.0	24.9
16	0	1.14	92.6	6.3
17	0	1.05	91.8	7.2
18	0	2.96	84.7	12.3
19	0	1.61	76.4	22.0
20	0	0.38	90.3	12.0
21	0	1.15	93.5	5.4
22	0	0.59	88.5	10.9

과립물의 함량에 대한 영향 분석

최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 함량은 96.0~101.1%로 기준인 95~105% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 함량에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 모형의 p 값이 통계적으로 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향성을 보이지 않았으므로 적합한 모형을 개발할 수 있었다. 과립물의 함량에 영향을 주는 인자는 원료공급속도였으며(p 값<0.05), 이때 함량은 모두 기준을 만족하였으므로 실험범위 내에서 원료공급속도가 함량에 미치는 영향은 크지 않다고 판단하였다.

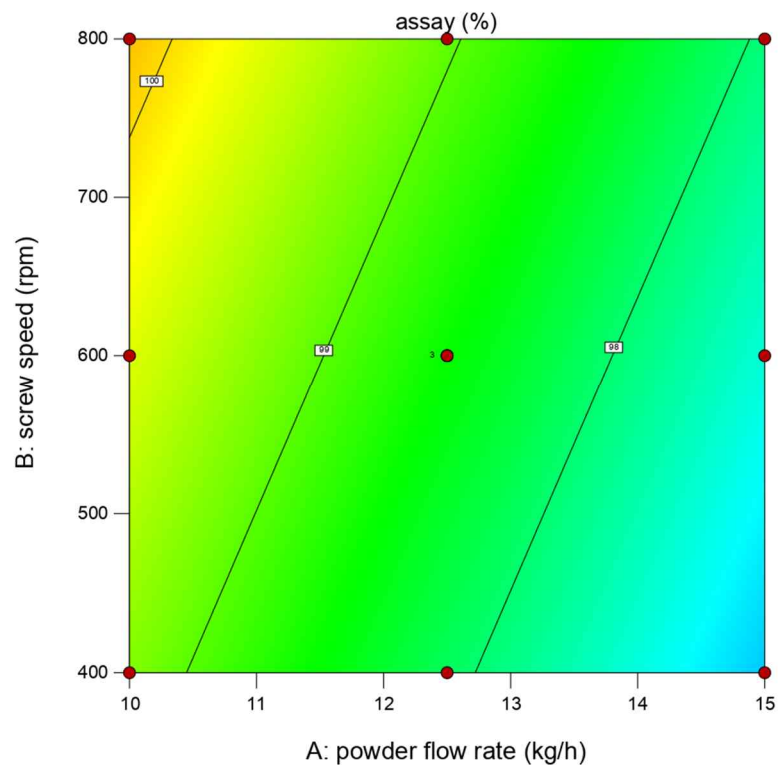
표 3.2.P.2.3-33 과립물의 함량에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	17.33	3	5.78	4.06	0.023	significant
A: 원료공급속도	14.52	1	14.52	10.19	0.005	

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	
B: 스크류속도	2.71	1	2.71	1.9	0.1849	
C: 정립체 크기	0.1023	1	0.1023	0.0718	0.7918	
Residual	25.64	18	1.42			
Lack of Fit	23.04	14	1.65	2.53	0.1911	not significant
Pure Error	2.6	4	0.65			
Cor Total	42.97	21				

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

그림 3.2.P.2.3-18 함량에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μ m)



과립물의 용출에 대한 영향 분석

최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 용출은 89.0~104.8%로 기준인 30 분에 75% 이상을 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 용출에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 모형의 p 값이 유의하지 않았다. 따라서 실험범위 내에서 원료공급속도와 스크류 속도 및 정립 체의 크기는 과립물의 용출에 영향을 주지 않는다.

표 3.2.P.2.3-34 과립물의 함량에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Model	178.94	8	22.37	1.34	0.3063	not significant
A: 원료공급속도	16.33	1	16.33	0.9793	0.3404	
B: 스크류속도	8.67	1	8.67	0.5198	0.4837	
C: 정립체 크기	11.93	1	11.93	0.7152	0.413	
AB	2.2	1	2.2	0.1322	0.722	
AC	12.4	1	12.4	0.7437	0.4041	
BC	6.45	1	6.45	0.3869	0.5447	
A ²	26.25	1	26.25	1.57	0.2317	
B ²	115.46	1	115.46	6.92	0.0207	
Residual	216.82	13	16.68			
Lack of Fit	58.91	9	6.55	0.1658	0.9878	not significant
Pure Error	157.91	4	39.48			
Cor Total	395.76	21				

과립물의 입도에 대한 영향 분석

최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 입도분포는 10 호체 잔류량이 0%, 12 호체 잔류량이 0~2.96%, 42 호체 잔류량이 73.0~98.0%, 42 호체 통과량이 1.0~24.9%로 과립제의 입도시험법 기준을 만족하지 못하는 조건이 존재하였다.

12 호체 잔류량에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p 값이 유의하지 않았다. 따라서 실험범위 내에서 원료공급속도와 스크류 속도 및 정립 체의 크기는

과립물의 입도분포 중, 12 호체 잔류량에 영향을 미치지 않으며 모든 조건에서 기준인 5% 이내를 만족한다.

표 3.2.P.2.3-35 과립물의 입도(12 호체 잔류량)에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Model	2.42	3	0.8053	1.71	0.201	not significant
A: 원료공급속도	1.18	1	1.18	2.5	0.1313	
B: 스크류 속도	0.124	1	0.124	0.2631	0.6142	
C: 정립체 크기	1.11	1	1.11	2.36	0.1416	
Residual	8.48	18	0.4714			
Lack of fit	8.47	14	0.6052	211.12	< 0.0001	
Pure Error	0.0115	4	0.0029			
Cor Total	10.9	21				

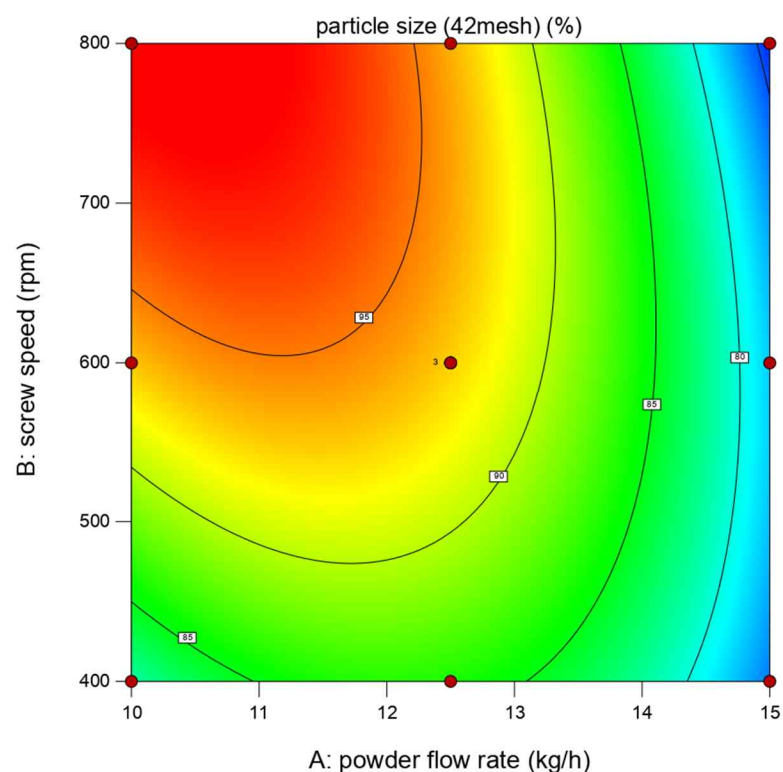
42 호체 잔류량에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p 값이 통계적으로 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향성을 보이지 않았으므로 적합한 모형을 개발할 수 있었다. 이때 42 호체 잔류량에 영향을 주는 인자는 원료공급속도와 스크류속도, 정립체의 크기와 이들의 제곱항 및 교호작용이었으며 (p 값<0.05), 분산분석 결과는 아래와 같다.

표 3.2.P.2.3-36 과립물의 입도(42 호체 잔류량)에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Model	904.5	11	82.23	63.21	< 0.0001	significant
A:원료공급속도	295.02	1	295.02	226.8	< 0.0001	
B: 스크류 속도	130.02	1	130.02	99.95	< 0.0001	
C: 정립체 크기	42.73	1	42.73	32.85	0.0002	
AB	0.08	1	0.08	0.0615	0.8092	
AC	83.74	1	83.74	64.38	< 0.0001	
BC	3.1	1	3.1	2.38	0.1536	

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
A ²	68.72	1	68.72	52.83	< 0.0001	
B ²	5.94	1	5.94	4.57	0.0583	
ABC	178.61	1	178.61	137.3	< 0.0001	
A ² C	66.68	1	66.68	51.26	< 0.0001	
B ² C	18.83	1	18.83	14.47	0.0035	
Residual	13.01	10	1.3			
Lack of Fit	10.71	6	1.79	3.11	0.1456	not significant
Pure Error	2.29	4	0.5733			
Cor Total	917.51	21				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
1.14	0.9858	0.9702	0.8846

그림 3.2.P.2.3-19 42 호체 잔류량에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μ m)

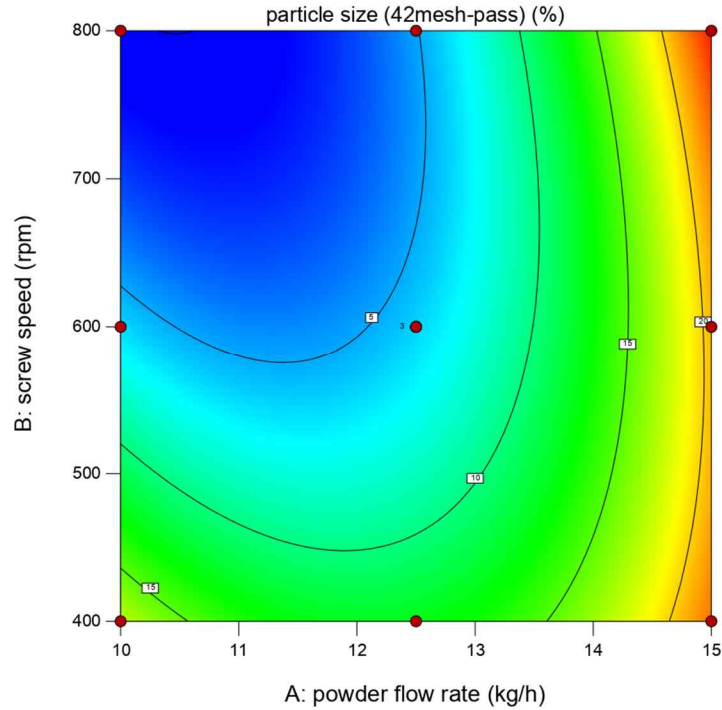
42 호체 통과량에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석을 실시한 결과 모형의 p 값이 통계적으로 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향성을 보이지 않았으므로 적합한 모형을 개발할 수 있었다. 이때 42 호체 잔류량에 영향을 주는 인자는 원료공급속도와 스크류속도, 정립체의 크기와 이들의 제곱항 및 교호작용이었으며 ($p < 0.05$), 기준인 15% 이내를 만족하지 못하는 조건이 존재하므로 핵심공정변수의 범위를 설정하여 관리할 필요가 있다. 42 호체 통과량에 대한 분산분석 결과는 아래 표와 그림에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-37 과립물의 입도(42 호체 통과량)에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	886.69	11	80.61	156.02	< 0.0001	significant
A:원료공급속도	258.54	1	258.54	500.41	< 0.0001	
B: 스크류 속도	138.72	1	138.72	268.49	< 0.0001	
C: 정립체 크기	80.02	1	80.02	154.87	< 0.0001	
AB	0.0612	1	0.0612	0.1185	0.7377	
AC	80.6	1	80.6	156	< 0.0001	
BC	1.92	1	1.92	3.72	0.0827	
A ²	61.18	1	61.18	118.42	< 0.0001	
B ²	5.07	1	5.07	9.81	0.0107	
ABC	177.66	1	177.66	343.86	< 0.0001	
A ² C	92.03	1	92.03	178.12	< 0.0001	
B ² C	21.02	1	21.02	40.68	< 0.0001	
Residual	5.17	10	0.5167			
Lack of Fit	4.46	6	0.7433	4.21	0.0928	not significant
Pure Error	0.7067	4	0.1767			
Cor Total	891.86	21				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.7188	0.9942	0.9878	0.9497

그림 3.2.P.2.3-20 42 호체 통과량에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μm)



과립물의 수분(건조감량)에 대한 영향 분석

최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 건조감량은 0.47~1.4%로 기준인 2% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 건조감량에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 모형의 p 값이 유의하지 않았다. 따라서 실험범위 내에서 원료공급속도와 스크류 속도 및 정립체의 크기는 과립물의 건조감량에 영향을 주지 않는다.

표 3.2.P.2.3-38 과립물의 건조감량에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Model	0.2328	3	0.0776	1.43	0.2669	not significant
A: 원료공급속도	0.0936	1	0.0936	1.73	0.2055	
B: 스크류 속도	0.12	1	0.12	2.21	0.1543	
C: 정립체 크기	0.0192	1	0.0192	0.3538	0.5594	
Residual	0.9769	18	0.0543			
Lack of Fit	0.9505	14	0.0679	10.26	0.0184	significant
Pure Error	0.0265	4	0.0066			
Cor Total	1.21	21				

과립물의 겉보기밀도에 대한 영향 분석

최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 겉보기밀도는 0.48~0.66 g/ml 로 측정되었다. 이때 겉보기밀도에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 모형의 p 값이 유의하지 않았다. 따라서 실험범위 내에서 원료공급속도와 스크류 속도 및 정립 체의 크기는 과립물의 겉보기밀도에 영향을 주지 않는다.

표 3.2.P.2.3-39 과립물의 겉보기밀도에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Model	0.0147	3	0.0049	2.65	0.0797	not significant
A: 원료공급속도	0.008	1	0.008	4.35	0.0515	
B: 스크류 속도	0.0033	1	0.0033	1.81	0.1951	
C: 정립체 크기	0.0033	1	0.0033	1.8	0.1964	
Residual	0.0331	18	0.0018			
Lack of Fit	0.033	14	0.0024	70.71	0.0004	significant

과립물의 탭밀도에 대한 영향 분석

최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 탭밀도는 0.58~0.76 g/ml 로 측정되었다. 이때 겉보기밀도에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 모형의 p 값이 유의하지 않았다. 따라서 실험범위 내에서 원료공급속도와 스크류 속도 및 정립 체의 크기는 과립물의 탭밀도에 영향을 주지 않는다.

표 3.2.P.2.3-40 과립물의 탭밀도에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Model	0.0062	3	0.0021	1.04	0.3987	not significant
A: 원료공급속도	0.0012	1	0.0012	0.6014	0.4481	
B: 스크류 속도	0.0024	1	0.0024	1.21	0.2864	
C: 정립체 크기	0.0026	1	0.0026	1.31	0.267	
Residual	0.0359	18	0.002			

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Lack of Fit	0.0358	14	0.0026	76.68	0.0004	significant

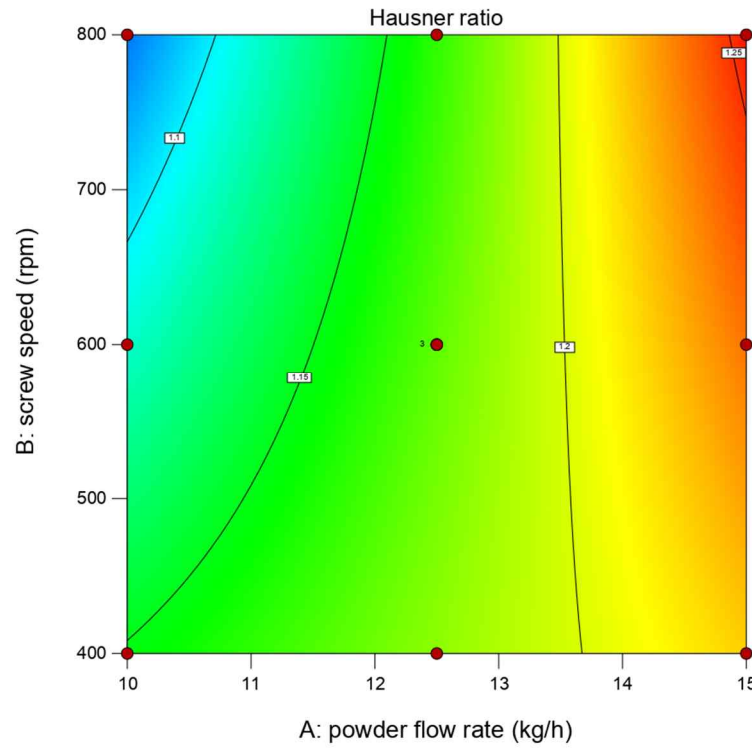
과립물의 흐름성(카르지수)에 대한 영향 분석

최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 흐름성은 하우스너 지수(Hausner's ratio) 기준으로 1.05~1.26 으로 측정되었다. 이때 흐름성에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 모형의 p 값이 통계적으로 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향성을 보이지 않았으므로 적합한 모형을 개발할 수 있었다. 이때 흐름성에 영향을 주는 인자는 원료공급속도와 원료공급속도*스크류속도 및 원료공급속도*정립체 크기의 교호작용이었으며 (p 값<0.05), 상세한 분산분석 결과는 아래 표와 그림에 나타내었다. 이때 과립물의 흐름성은 모두 Fair 수준 이상으로 양호하여 탐색범위 내에서 흐름성에 대한 큰 위험성은 없을 것으로 판단된다.

표 3.2.P.2.3-41 과립물의 흐름성에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Model	0.0322	5	0.0064	5.41	0.0042	significant
A: 원료공급속도	0.0169	1	0.0169	14.19	0.0017	
B: 스크류 속도	0.0012	1	0.0012	1.01	0.3301	
C: 정립체 크기	0.0005	1	0.0005	0.3821	0.5452	
AB	0.0066	1	0.0066	5.56	0.0314	
AC	0.007	1	0.007	5.89	0.0274	
Residual	0.019	16	0.0012			
Lack of Fit	0.0174	12	0.0015	3.63	0.1117	not significant
Pure Error	0.0016	4	0.0004			
Cor Total	0.0512	21				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.0345	0.6282	0.512	0.2293

그림 3.2.P.2.3-21 흐름성 지수에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μm)

공정중 토크에 대한 영향 분석

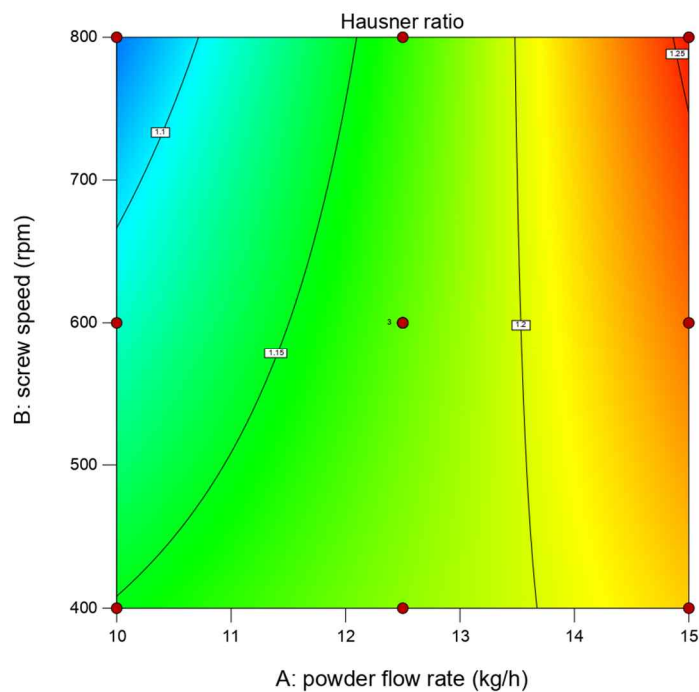
최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 공정 중 측정된 토크는 5.1~13 Nm 이었다. 이때 토크는 연합물에 가해지는 전단력(shear force)의 크기를 나타내므로 이에 따라 과립물의 물성이 변화할 수 있다. 토크에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 모형의 p 값이 통계적으로 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향성을 보이지 않았으므로 적합한 모형을 개발할 수 있었다. 이때 토크에 영향을 주는 인자는 원료공급속도와 스크류속도 및 이들의 제곱항 및 교호작용이었으며 (p 값 <0.05), 상세한 분산분석 결과는 아래 표와 그림에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-42 과립물의 건조감량에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	-
Model	116.24	5	23.25	48.62	< 0.0001	significant
A: 원료공급속도	20.28	1	20.28	42.41	< 0.0001	
B: 스크류 속도	55.47	1	55.47	116	< 0.0001	
AB	18	1	18	37.64	< 0.0001	
A ²	0.2302	1	0.2302	0.4814	0.4977	
B ²	19.53	1	19.53	40.84	< 0.0001	
Residual	7.65	16	0.4782			
Lack of Fit	7.59	12	0.6326	42.17	0.0013	
Pure Error	0.06	4	0.015			
Cor Total	123.89	21				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
0.6915	0.9382	0.9189	0.8704

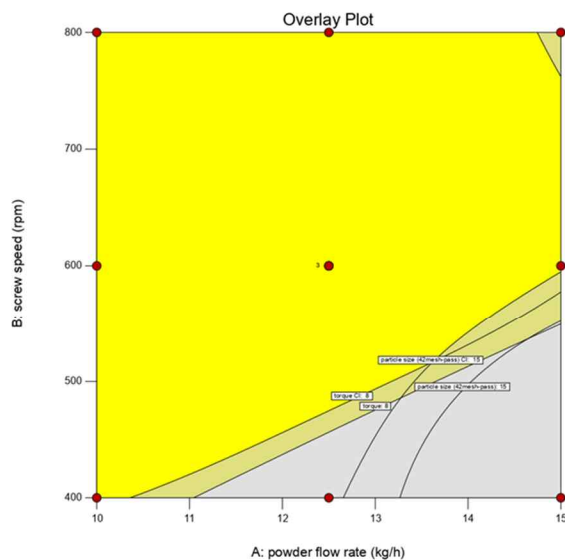
그림 3.2.P.2.3-22 토크에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μm)



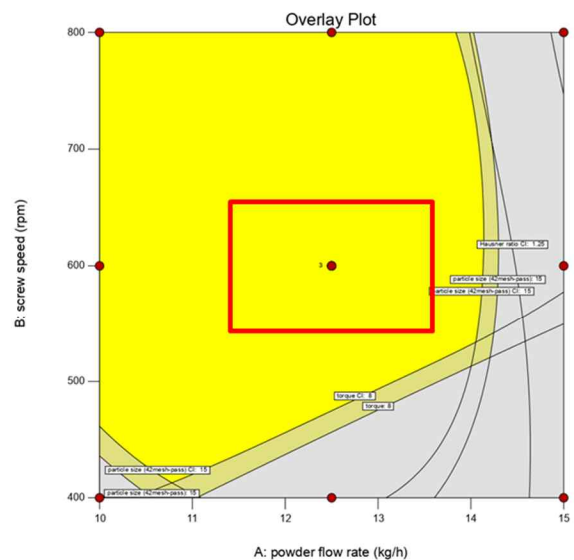
연속 습식과립화 공정의 최적화 결과 요약

연속 습식과립화 공정의 핵심공정변수인 원료공급속도, 스크류 속도 및 정립체의 크기가 과립물의 함량, 용출, 수분, 입도, 겔보기밀도, 탭밀도 및 흐름성에 미치는 영향을 면중심합성설계법을 적용하여 평가하였다. 분산분석을 실시한 결과, 함량, 용출, 수분(건조감량)은 모두 완제의약품의 기준인 95-105%, 80% 이상, 2% 이내의 범위를 만족하였으며 각 공정변수들의 탐색범위 내에서 핵심공정변수는 핵심품질특성에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 하지만 과립물의 입도에 대한 분산분석을 실시하였을 때, 42 호체 잔류량과 통과량(수기)가 통계적으로 유의한 영향을 가짐을 확인하였으며 이들 간의 상관관계로부터 과립물의 입도시험법 기준을 만족하기 위한 핵심공정변수의 설계공간을 도출할 수 있었다. 이를 핵심공정변수에 대한 핵심품질특성의 등고선도로 나타내면 아래 그림과 같다. 이때 정립체의 크기가 1200 μ m 일때보다 1400 μ m 일 때 미분의 양과 42 호체 통과량이 가장 작은 운전조건을 확보할 수 있었으므로 설계공간의 범위로부터 완전한 연속 습식과립화 공정의 운전영역을 도출하여 원료공급속도는 11.5~13.5 kg/h, 스크류속도는 550~650 rpm, 정립체의 크기는 1400 μ m 로 설정하였다.

그림 3.2.P.2.3-23 습식과립화 공정의 설계공간의 설정



정립체 크기 = 1200 μ m



정립체 크기 = 1400 μ m

3.2.P.2.3.8.4 습식과립화 공정의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략

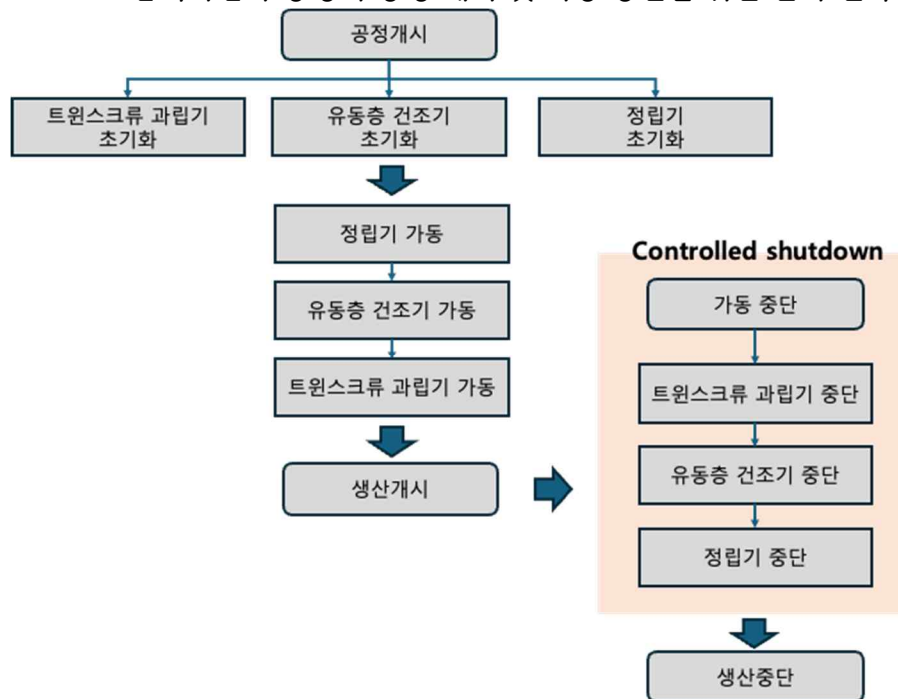
습식과립화 공정의 연속제조를 안정적으로 개시하기 위해 설비의 연동 및 작동 상태를 점검하고, 미리 설정된 운전조건에서 생산개시를 대기하기 위한 초기화(initialization)을 실시한다. 아래 표는 습식과립화 공정의 각 유닛 별 설비 초기화를 위한 확인 순서이며, 초기화의 자동화를 통해 안정적인 공정이 개시될 수 있도록 관리전략을 수립하였다.

표 3.2.P.2.3-43 공정개시를 위한 습식과립화 공정의 초기화 전략

서브 유닛		초기화 관리방안
습식 과립화 공정	트윈스크류 과립기	1. 결합액 공급상태를 확인하고 이송튜브에 결합액을 채워 공정개시와 함께 결합액이 공급될 수 있도록 확인한다. 2. 트윈스크류 과립기의 스크류 속도를 30 rpm 으로 가동하여 작동상태를 확인한다. 3. LIW feeder 의 무게의 0 점을 잡고, 원료공급을 시작하여 IBC 로부터 LIW feeder 에 원료를 충전한다. 4. Feed factor calibration 을 실시하여 60 초동안 feed factor 를 안정화한다. 4. bridge breaker 상태를 확인한다. 5. 온도제어를 활성화하여 120 초간 평균온도를 측정하고, 냉각과 가온을 실시하여 1°C 이상 온도가 변화함을 확인한다.
	유동층 건조기	1. 연합물 이송라인의 작동상태를 확인한다. 2. 제품의 투입 및 배출을 위한 로터리밸브의 개폐위치와 작동상태 및 백필터의 blowback 시점과의 동기화를 확인한다. 3. 급기를 위한 공기조화시스템의 급기유량(100m ³ /h 이상), 온도제어, 제습제어 상태를 확인한다. 4. 급기를 가동하여 급기유량이 안정적으로 유지되는지 확인한다.
	정립기	1. 정립기 호퍼(hopper)의 작동상태를 확인한다. 2. 정립기를 300rpm 의 조건에서 가동하여 작동상태를 점검한다.

공정의 초기화 이후, 공정의 개시와 가동 중단은 습식과립화 공정의 체류시간 차이와 유닛 간 연계를 고려하여 공정이 개시되거나 가동이 중단되는 과정에서의 품질의 변동을 최소화하기 위해 각 유닛의 개시 및 중단 순서를 사전에 설정하여 자동화 관리가 가능하도록 수립하고자 하였다. 공정을 개시하는 과정에서 모든 유닛이 한번에 작동이 개시되면 매우 짧은 체류시간분포를 가지는 트윈스크류 연합기에서 연합물이 즉시 배출되어 후단의 유동층 건조기에서 적절한 건조온도가 유지되지 못하거나 품질의 변동이 발생할 수 있다. 모든 유닛이 한번에 멈출 경우, 유동층 건조 유닛과 정립 유닛은 번호가 부여된 cell 단위로 생산위 진행되므로 해당 cell 을 폐기하여야 한다. 또한 가동 중단 이후 다시 공정이 재시작될 때, 공정 중 잔류하고 있는 반제품은 품질을 보증할 수 없으므로 제품 배출을 통한 관리가 필요하다. 따라서 습식과립화 공정의 공정 개시와 가동 중단을 위한 작동 순서를 아래 그림과 같이 자동화하여 공정에 따른 품질변동의 위험을 최소화하였다. 이때 습식과립화 공정의 각 유닛은 가동이 중지되더라도 정립기가 가동을 중단할때까지는 생산이 지속되어 제품이 배출되며, 그 후 제조가 종료된다.

그림 3.2.P.2.3-24 습식과립화 공정의 공정 개시 및 가동 중단을 위한 관리 전략



3.2.P.2.3.9 습식과립화 공정에 대한 공정역학적 이해 (Understading of Process Dynamics)

3.2.P.2.3.9.1 RTD study: 장애 관리 전략

연속 습식과립화 공정은 트윈스크류 연합, 건조, 정립 공정으로 구성되어 있다. 이때 유동층 건조공정은 6 개의 챔버 cell 에서 회분식 제조방식에 의해 독립적으로 과립물이 건조되어 배출되며, 정립 공정에서는 각 건조챔버 cell 에서 배출된 과립물을 호퍼(hopper)에서 수거하여 한번에 정립되므로 체류시간분포가 존재하지 않는다. 따라서 유동층 건조 공정 이후, 반제품의 추적은 유동층 건조 공정에서 개별적으로 부여되는 cell 번호로 물질의 추적 및 배출 등의 관리가 가능하다. 하지만 습식과립화의 첫 단계인 트윈스크류 연합공정의 경우, 연속적인 물질의 투입과 과립물의 배출이 이루어지므로 해당 공정의 위험성 관리와 공정 역학의 이해를 위해서는 체류시간분포의 파악이 필요하다.

3.2.P.2.3.9.2 RTD study 평가

트윈스크류 연합공정의 체류시간분포 파악을 위해서는 연합공정의 공정역학 특성에 적합한 추적물질과 측정주기의 선정이 필요하며, 이를 위해 적색 1 호 색소를 이용하였다. 적색 1 호 색소는 색차계 또는 동영상 촬영을 통한 L^*a^*b 색공간에서의 적색 신호의 실시간 추출이 가능하므로 30 초 이내의 체류시간을 가지는 트윈스크류 연합공정의 동특성을 고려하였을 때, 추적자의 측정주기를 매우 짧게 적용할 수 있다. 또한 소량의 추적자를 사용하여 체류시간분포 측정을 진행할 수 있으므로 추적자의 주입에 따른 물질흐름 거동의 변동 영향을 최소화할 수 있으므로 트윈스크류 연합공정에 적용하기에 적합한 추적자라고 판단하였다. 체류시간분포 측정을 위한 색소의 투입량은 색소의 투입량에 따른 과립물의 성상을 육안으로 확인하여 약 1g 을 펄스(Pulse)방식으로 투입하였다. 이때 이론적인 트윈스크류 과립기의 mass hold-up 은 약 20g 정도이므로 색소 투입량은 전체 hold-up 의 약 5%(w/w)에 해당하는 양이다.

연속 습식과립화 공정의 체류시간의 파악을 위한 공정의 운전조건은 핵심공정변수인 원료공급속도와 스크류 속도의 탐색범위인 10.0~15.0 kg/h, 400~800 rpm 의 범위를 포함하여 설정하였다.

표 3.2.P.2.3-44 연속 습식과립화 공정의 체류시간 파악을 위한 공정변수의 범위

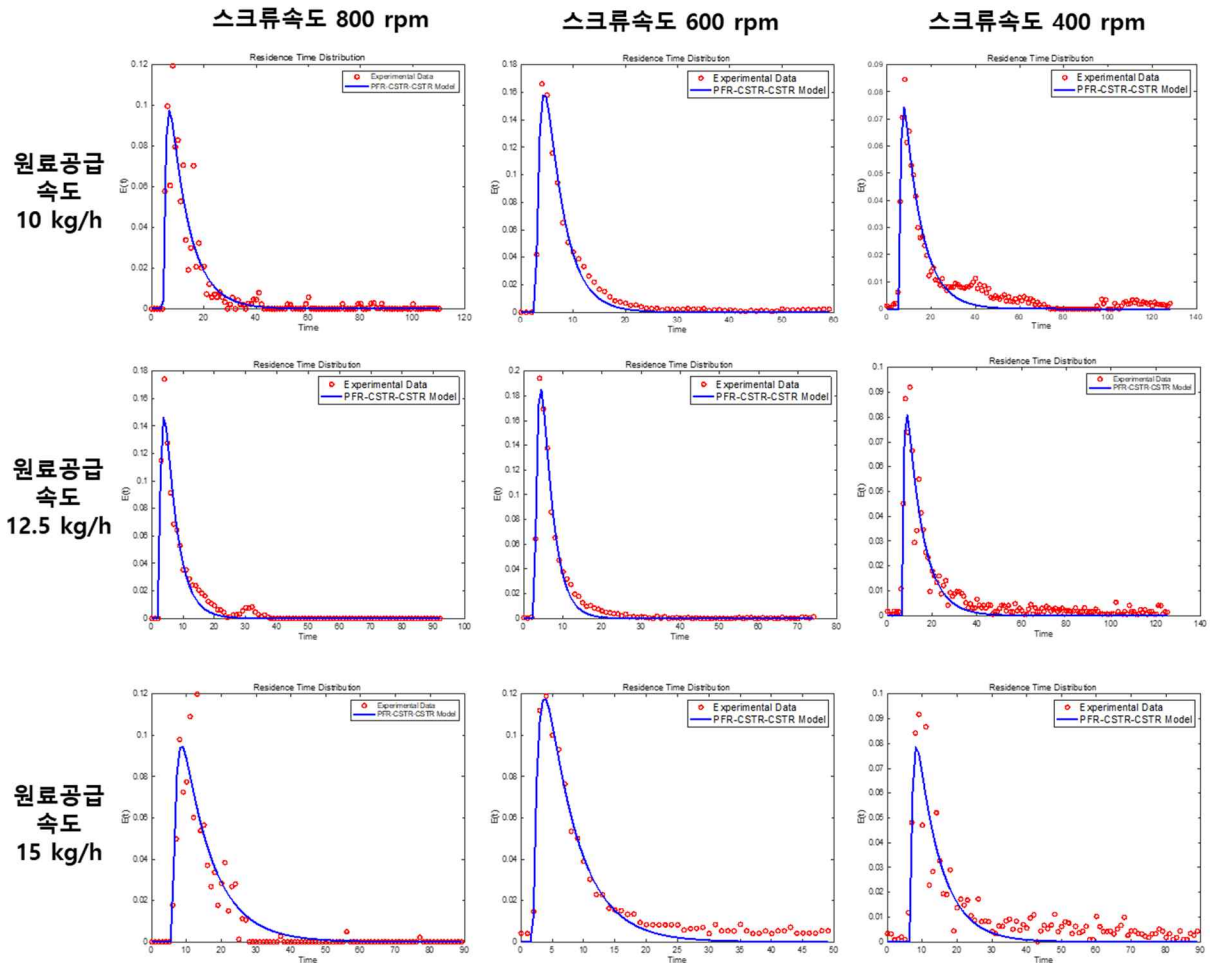
공정변수		수준(Level)		
		-1	0	+1
A	원료공급속도 (kg/h)	10.0	12.5	15.0
B	스크류속도 (rpm)	400	600	800

습식과립화 공정의 체류시간을 측정한 결과, 체류시간분포는 추적자 투입 직후 지연시간을 가짐을 확인하였으며, 따라서 이를 모사하기 위한 체류시간분포 모델로 1 개의 플러그 흐름 반응기와 2 개의 연속교반 탱크로 구성된 Tank-in-series(TIS) 모델을 적용하였다. 연속 습식과립화 공정의 공정 조건에 따른 체류시간분포의 측정 결과와 이에 따른 평균체류시간과 평균중심분산을 정리하여 아래 표에 제시하였다.

표 3.2.P.2.3-45 연속 습식과립화 공정의 체류시간 측정 결과

실험순서	입력변수(X)		출력변수	
	원료공급속도 (kg/h)	스크류속도 (rpm)	평균체류시간 (초)	평균중심분산 (초)
1	10	800	12.88	49.90
2	10	600	7.12	63.27
3	10	400	14.30	268.88
4	12.5	800	6.96	64.46
5	12.5	600	6.43	49.93
6	12.5	400	14.50	263.40
7	15	800	15.60	318.57
8	15	600	7.80	86.63
9	15	400	14.04	243.97

그림 3.2.P.2.3-25 연속 습식과립화 공정의 공정조건에 따른 체류시간분포 및 TIS 모델을 이용한 모사



이때 체류시간분포의 평균과 분산에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과, 평균과 분산에 대한 모형의 p 값이 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향성을 나타내지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 이때 평균과 분산에 유의한 영향을 주는 인자는 스크류속도*스크류속도의 제곱항으로 나타났다. 따라서 원료공급속도의 변동에 따른 체류시간분포의 영향은 거의 없었으며, 스크류속도에 따라 과립기 내부의 물질이동과 혼합 거동이 변화하였다. 또한 평균체류시간은 각 공정조건에 따라 약 6~15 초 사이로 측정되었으며 매우 빠른 공정역학 동특성을 가짐을 확인하였다.

표 3.2.P.2.3-46 체류시간분포의 평균에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	79.44	2	39.72	5.94	0.0378	significant
B: 스크류 속도	9.14	1	9.14	1.37	0.2867	
B ²	70.30	1	70.3	10.52	0.0176	
Residual	40.10	6	6.68			
Cor Total	119.54	8				

그림 3.2.P.2.3-26 습식과립화 공정의 체류시간분포 평균에 대한 핵심공정변수의 등고선도

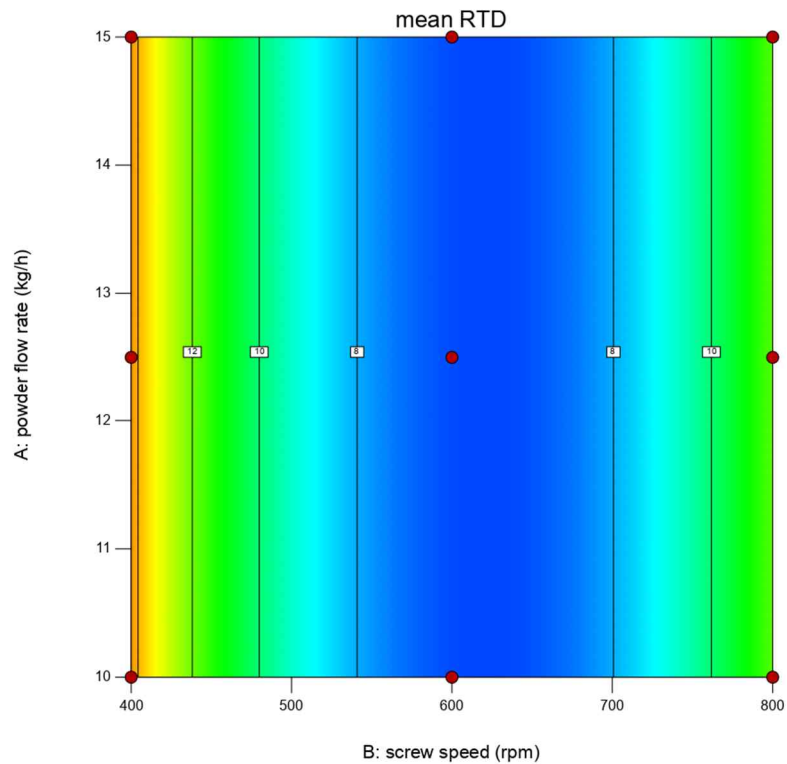
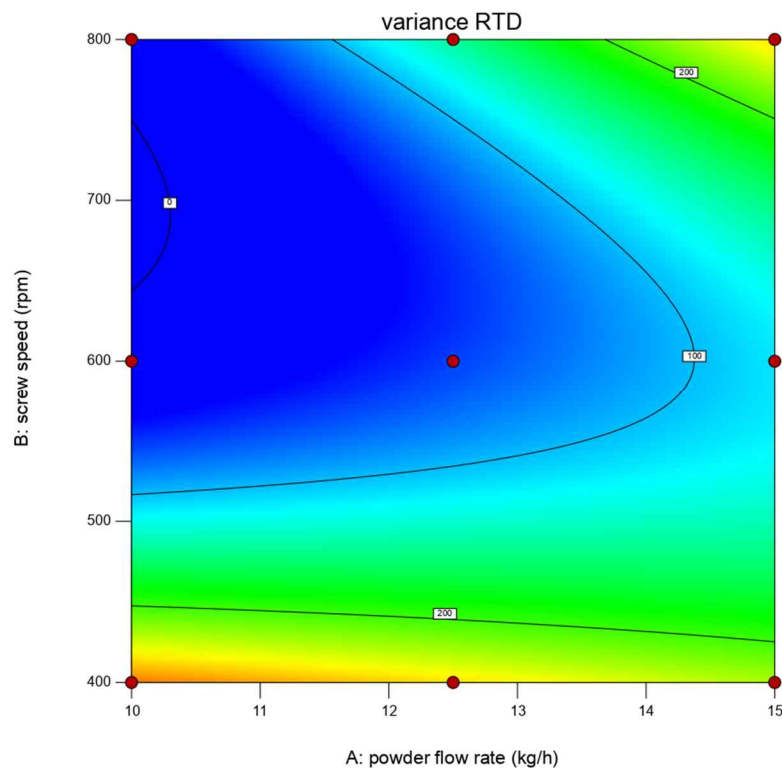


표 3.2.P.2.3-47 체류시간분포의 평균중심분산에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	89493.45	4	222373.36	6.75	0.0456	significant
A: 원료공급속도	11892.15	1	11892.15	3.59	0.1310	
B: 스크류 속도	19644.76	1	19644.76	5.93	0.0716	
AB	21548.45	1	21548.45	6.51	0.0633	

B ²	36408.10	1	36408.1	10.99	0.0295	
Residual	13249.26	4	3312.32			
Cor Total	1.03E+05	8				

그림 3.2.P.2.3-27 습식과립화 공정의 체류시간분포 분산에 대한 핵심공정변수의 등고선도



3.2.P.2.3.9.3 공정학적 이해를 바탕으로 장애의 관리 전략 수립

연속제조공정의 제조과정에서 발생할 수 있는 일시적 장애와 외란은 완제의약품의 핵심품질특성에 변동을 야기할 수 있으므로 이에 대한 위험성의 관리가 필요하다. 공정 장애는 장애의 진폭, 지속시간 및 빈도에 따라 핵심품질특성에 영향을 줄 수 있으므로 이들 장애 매개변수의 허용 범위를 확인하고 적절한 허용 기준을 설정함으로써 연속제조공정의 효과적인 장애 관리 전략을 구축하고자 하였다.

연속 습식과립화 공정의 트윈스크류 공정에서 측정한 체류시간분포 모델을 바탕으로 장애 진폭과 지속시간이 완제의약품의 품질특성에 어떠한 영향을 미치는지 평가하였다.

체류시간분포 모델을 이용할 경우, 습식과립화 공정에서 혼합물의 함량 또는 제제균일성의 일시적 장애 또는 외란이 연합물의 핵심품질특성인 함량에 미치는 영향의 예측이 가능하다.

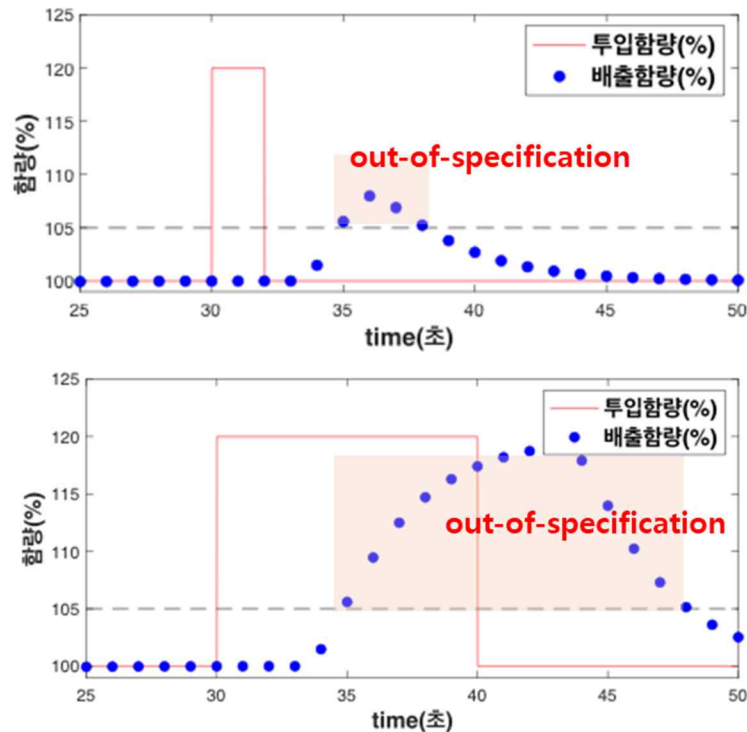
체류시간분포는 연속 습식과립화 공정의 조건에 따라 달라지므로 아래 공정조건에서 습식과립화 공정으로 투입되는 혼합물의 함량 변동에 따른 배출되는 연합물의 함량을 예측하여 함량에 대한 장애 관리전략을 수립하고자 하였다.

표 3.2.P.2.3-48 연속 습식과립화 공정에서 트윈스크류 연합에 대한 장애 관리전략 설정을 위한 운전조건

공정변수		설정값
1	원료공급속도 (kg/h)	12.5 kg/h
2	스크류속도 (rpm)	600 rpm
3	L/S ratio	12.2

연속 습식과립화 공정의 트윈스크류 연합 단계에서 투입되는 혼합물 함량이 120%로 증가하였을 때, 해당 공정장애의 지속시간이 각각 2 초, 10 초일 경우 연합공정에서 배출되는 연합물의 함량에 대한 영향을 예측한 결과는 아래 그림과 같다. 동일한 진폭의 외란에서 지속시간이 늘어날수록 연합물 함량의 영향은 늘어나고 품질의 변동이 지속되는 시간 또한 늘어남을 확인할 수 있다.

그림 3.2.P.2.3-28 트윈스크류 연합공정에서의 투입함량의 변동 장애에 따른 배출연합물의 함량 영향

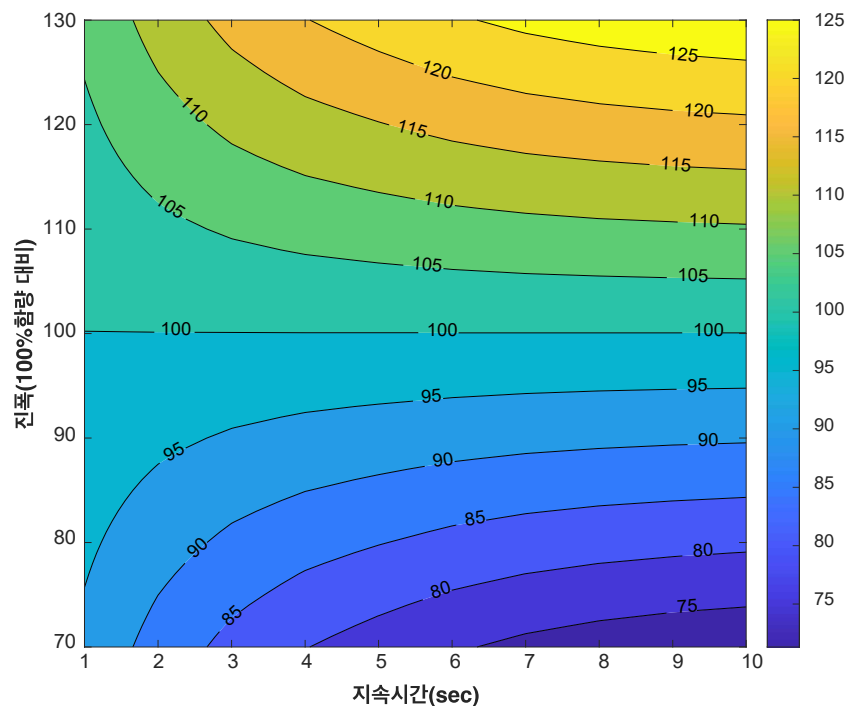


트윈스크류 연합공정으로 투입되는 혼합물의 함량에 대한 장애와 외란에 대한 품질영향을 깔대기 그림(Funnel plot)을 작성하여 정량적으로 평가하였다. 이때 혼합물 투입함량에 대한 진폭과 장애크기는 트윈스크류 연합공정의 평균체류시간을 고려하여 아래와 같이 설정하였다. 각 장애 매개변수의 범위에서 투입함량과 체류시간분포의 합성곱으로부터 배출물의 함량을 예측하여 작성한 깔대기 그림은 아래와 같다. 깔대기 그림으로부터 3초 미만동안 지속되는 10%의 진폭을 가지는 장애는 연합물의 함량이 95~105%의 범위를 초과하지 않음을 확인하였다. 트윈스크류 연합공정은 매우 짧은 체류시간을 가지므로 투입함량의 장애에 대한 지속시간의 허용범위가 매우 짧으며, 장애의 진폭과 지속시간의 사전에 정의된 허용 범위 내에서 배출되는 반제품의 함량은 영향을 받지 않는다. 하지만 허용 범위를 벗어날 경우, 산출물의 품질에 부정적인 영향이 발생하므로 사전에 설정된 절차에 따라 장애 관리 전략을 수립하여야 한다.

표 3.2.P.2.3-49 투입함량에 대한 장애의 위험성 관리를 위한 깔대기 그림의 장애 매개변수 범위

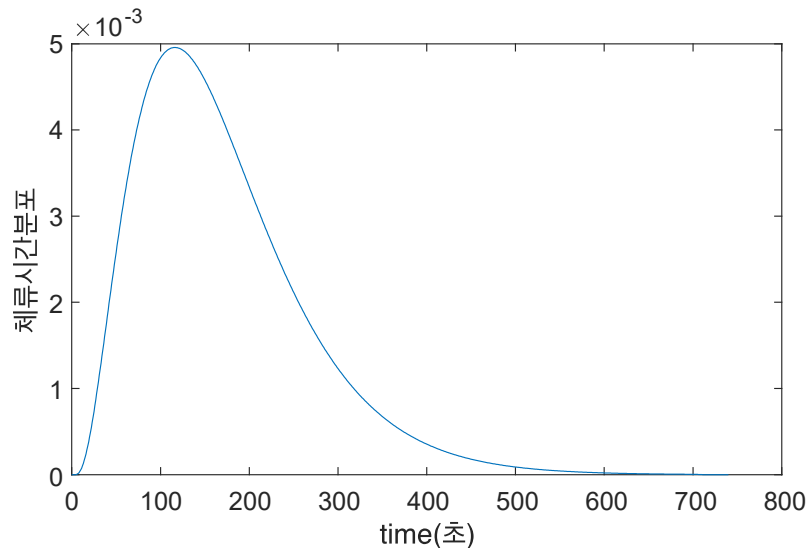
장애 매개변수		설정값	
		하한	상한
1	진폭 (%)	70	130
2	지속시간 (초)	0	10

그림 3.2.P.2.3-29 트윈스크류 연합공정에서 투입함량 장애에 대한 산출물 함량의 깔대기 그림



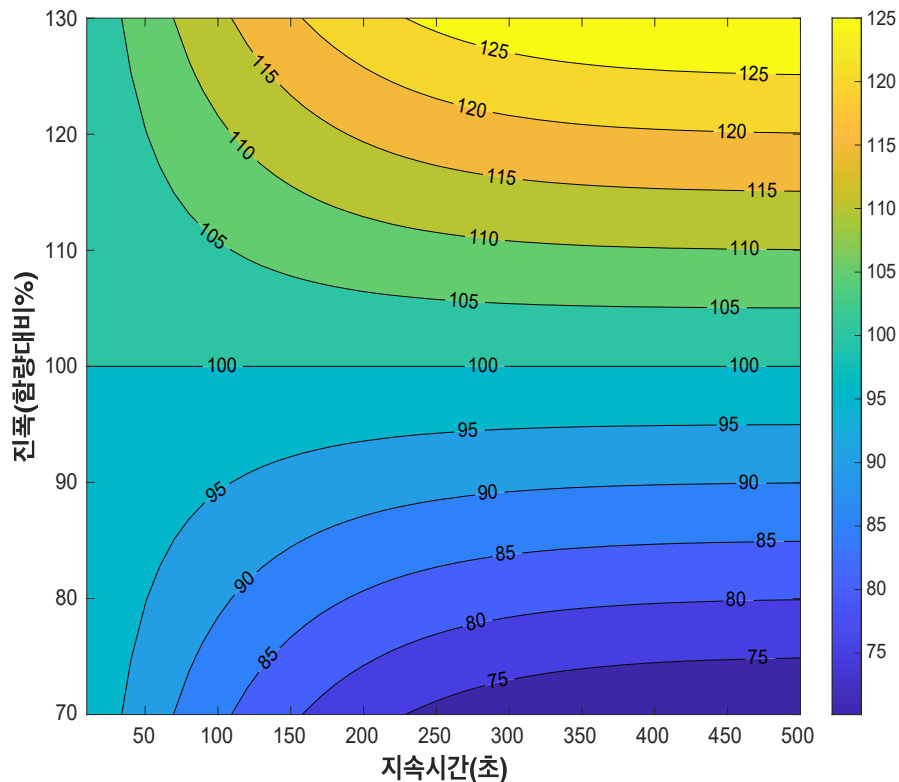
혼합 공정과 트윈스크류 연합공정의 체류시간분포함수에 대해 합성곱을 적용하면 원료투입 공정에서 발생한 일시적인 장애 또는 외란이 혼합 공정을 거쳐 전파되어 습식과립화 공정에서 제조되는 연합물의 함량에 미치는 영향의 예측이 가능하다. 따라서 합성곱을 적용한 혼합 및 트윈스크류 연합공정의 체류시간분포 모델로부터, 원료투입 공정에서 발생한 장애의 진폭과 지속시간을 매개변수로 하여 다양한 조건의 장애에 대한 연합물의 함량 변동을 예측하여 연속제조공정의 연계된 단위공정들에 대한 추가적인 장애 관리전략을 수립하고자 하였다. 통합 체류시간분포를 합성곱으로 계산한 결과는 아래 그림과 같다. 통합 체류시간분포로부터 구한 평균체류시간과 평균중심분산은 각각 131 초, 37,918 초였다.

그림 3.2.P.2.3-30 혼합 공정과 트윈스크류 연합공정의 합성곱을 이용한 통합 체류시간분포 함수



원료투입 속도의 장애와 외란에 대한 트윈스크류 연합공정의 품질영향을 깔대기 그래프(Funnel plot)을 작성하여 정량적으로 평가하였다. 이때 원료투입속도에 따른 투입합량 장애의 진폭과 장애크기는 표 3.2.P.2.3-50 과 같이 설정하였다. 각 장애 매개변수의 범위에서 투입합량과 체류시간분포의 합성곱으로부터 연합물의 함량을 예측하여 작성한 깔대기 그림은 아래와 같다. 깔대기 그림으로부터 30 초 미만동안 지속되는 70~130%의 진폭을 가지는 장애는 연합물의 함량이 95~105%의 범위를 초과하지 않음을 확인하였다. 이는 혼합 공정에서 확인한 투입원료 함량의 변동에 따른 깔대기 그래프의 경향과 유사하였으며, 상대적으로 긴 체류시간을 가지는 혼합 공정과 매우 짧은 체류시간을 가지는 트윈스크류 연합공정의 공정역학 특성이 합쳐진 결과이다. 깔대기 그래프를 바탕으로 장애의 진폭과 지속시간의 사전에 정의된 허용 범위를 도출할 수 있으며, 이를 바탕으로 원료투입 공정에서 발생한 장애가 허용 범위를 벗어날 경우, 산출물의 품질에 부정적인 영향이 발생하므로 사전에 설정된 절차에 따라 장애 관리 전략을 수립하여야 한다. 이때 투입합량의 장애의 관리전략은 혼합 공정에서 도출한 깔대기 그래프를 이용하여 혼합 공정에서 적용하거나 또는 통합 공정의 깔대기 그래프를 이용하여 연합 공정에서 적용할 수 있다.

그림 3.2.P.2.3-31 트윈스크류 연합공정에서 원료투입속도의 장애에 대한 산출물 함량의 깔대기 그래프



3.2.P.2.3.10 부적합 제품의 배출 관리전략

연속제조공정에서 시스템의 개시 및 가동 중단 또는 장애가 적절하게 관리 및 완화되지 않을 시에는 부적합 물질의 생산이 발생할 수 있다. 따라서 제품의 연속적인 생산 과정에서 잠재적인 부적합 물질을 감지하고 배출하기 위한 관리 전략이 고려되어야 한다. 이때 개별 단위 조작과 통합 시스템의 체류시간분포 및 공정 역학을 이해함으로써 공정이 연속적으로 진행되는 동안의 시간에 따른 반제품 물질의 분포를 추적할 수 있으므로 공정분석기술 등을 활용하여 부적합 제품이 발생할 시, 해당 부적합 제품의 수집 또는 배출의 개시 및 중단의 시점을 실시간으로 결정할 수 있다.

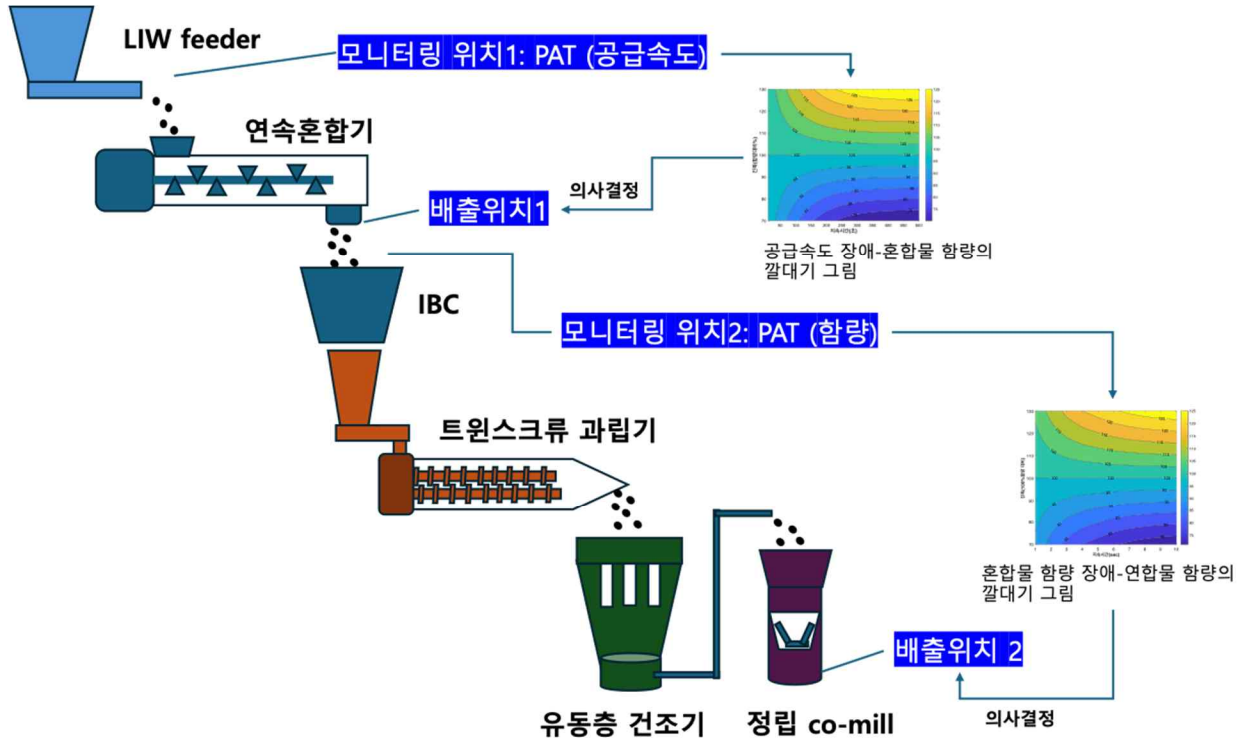
혼합 공정과 습식과립화 공정에 대한 체류시간분포 특성화를 통해 원료투입 공정과 혼합 공정의 함량의 일시적 변동이 발생하였을 경우, 해당 장애가 혼합 공정 또는 습식과립화 공정의 함량에 미치는 영향을 예측할 수 있다. 이때 원료투입 공정에서는 실시간으로 원료투입속도가 지속적으로 모니터링되며, 혼합 공정에서는 혼합물의 함량이

공정분석기술을 통해 실시간으로 모니터링되므로 함량의 일시적인 장애에 대한 지속적인 감시가 가능하다. 따라서 개별 단위공정과 통합된 공정의 체류시간분포와 공정 역학 정보로부터 다음과 같은 부적합 제품의 배출 관리전략을 수립하였다.

- 모니터링 위치 1: 개별 원료공급 Feeder 는 실시간으로 원료공급 속도가 측정되어 기록되며 상한과 하한선을 설정하여 Pause 및 shutdown 구간을 설정하여 관리된다.
- 배출 위치 1: 물질배출은 혼합 공정에서 배출되는 제품에 대해 실시한다. 모니터링 위치 1 과 배출 위치 1 사이의 체류시간분포는 혼합 공정의 체류시간분포 특성화를 통해 분석하였다. 혼합 공정의 장애관리 전략과 깔대기 그림을 통해 설정한 혼합 공정의 투입 함량에 대한 변동이 한계 값을 벗어날 경우, 체류시간분포로부터 예측되는 배출 시점과 종료 시점에 부적합 제품의 배출을 실시한다.
- 모니터링 위치 2: 근적외선 프로브를 사용하여 혼합 공정에서 배출되는 혼합물의 함량을 모니터링한다. 해당 근적외선 프로브는 적절한 방법으로 공정분석기술 모델이 개발되었고 시험법이 검증되었다.
- 배출위치 2: 물질배출은 최종 정립 단계에서 실시한다. 모니터링 위치 2 와 배출위치 2 사이의 체류시간분포는 습식과립화 공정의 트윈스크류 과립기의 체류시간분포 특성화를 통해 분석하였다. 트윈스크류 과립기에서 배출된 연합물은 이후 유동층 건조 공정과 정립 공정에서 개별 cell 단위로 관리되고 물질의 추적이 가능하다. 습식과립화 공정의 장애 관리전략과 깔대기 그림을 통해 설정한 습식과립화 공정의 투입 함량에 대한 변동이 한계 값을 벗어날 경우, 체류시간분포로부터 예측되는 배출 시점과 종료 시점에 해당하는 cell 에 해당하는 부적합 제품의 배출을 실시한다.
- (모니터링 위치 1 과 배출위치 2 사이의 체류시간분포는 혼합 공정과 트윈스크류 과립기의 통합 공정에 대한 체류시간분포 특성화를 통해 분석되었으며, 장애 관리전략 수립을 위한 깔대기 그림을 통해 원료투입 공정의 장애에 대한 통합 공정의 함량에 대한 영향이 파악되었다. 따라서 모니터링 위치 1 과 배출위치 2 사이의 공정역학 정보로부터 부적합 제품의 배출 또한 가능하다)

K 과립제의 부적합 제품의 배출을 위한 관리 전략을 도식화하여 아래 그림과 같이 나타내었다.

그림 3.2.P.2.3-32 K 과립제의 일시적 부적합 제품의 배출 관리전략 도식도



3.2.P.2.3.11 관리 전략 설정에 대한 타당성 확인

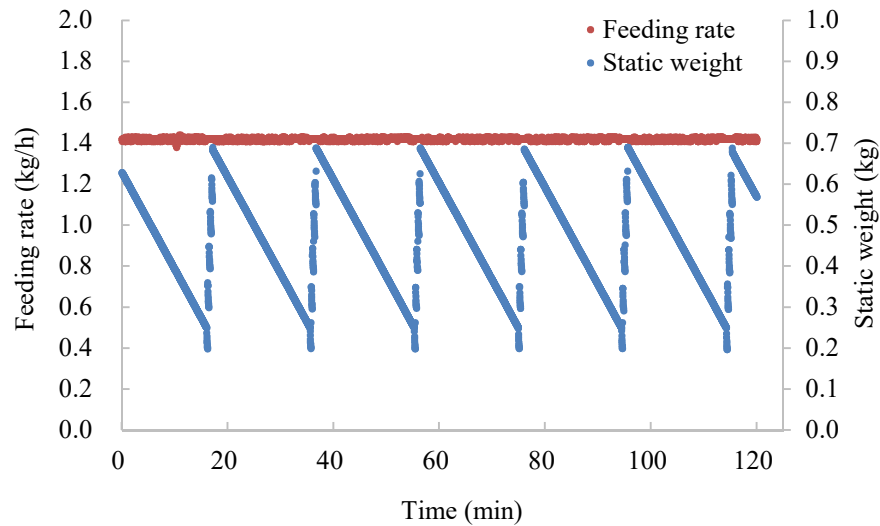
3.2.P.2.3.11.1 원료투입 및 혼합(Dosing system) 관리 전략 확인

설정된 Process parameter 중 모니터링하고 피드백 제어를 진행하는 Refill 시점과 Feeding rate 의 pause 구간과 shutdown 구간 설정이 제대로 세워졌는지 확인하는 것이 중요하다. Feeder 의 Refill 전략의 Refill 시점이 적절하지 않으면 원료 투입이 원활하지 않을 수 있고, 원료 투입 전략으로 Feeding rate 설정 구간이 적절하지 않으면 원료의 투입이 일정하지 않아 적절한 함량을 가지는 혼합물이 배출되지 않을 수 있다. 따라서 Dosing system 의 전략이 적절하게 설정되었는지 확인하기 위해 시험 생산을 하였다. 시험생산의 총 운행 시간은 원료 배출이 가장 늦어 Refill 간격이 가장 적은 Feeder 2 를 바탕으로 120 분으로 설정하였다.

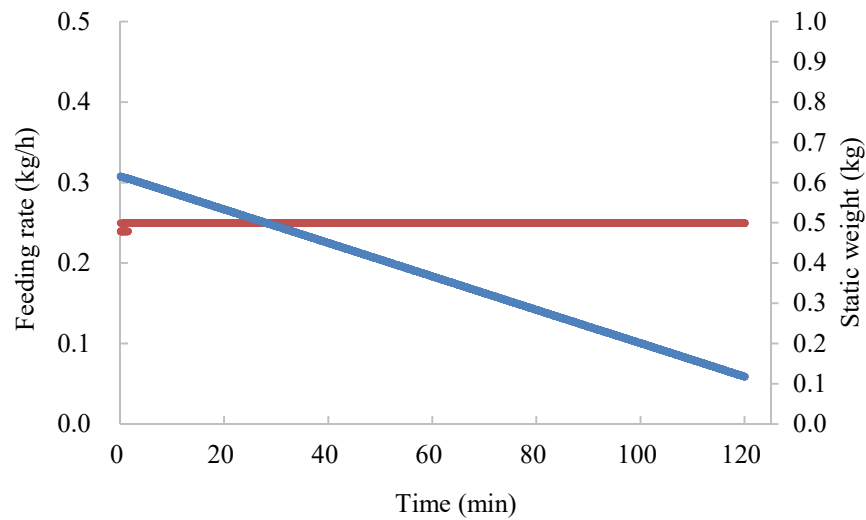
공정이 시작되면 원료의 투입량이 실시간으로 모니터링 되고, 공정진행 중 일시적인 장애가 발생하면 피드백 제어를 진행한다. Feeder 1 과 2 는 미량이 투입되므로 일시적인 장애가 발생하였을 경우 Feeding rate 가 변화할 가능성이 크다. Material transfer 의 Tank 에서

Feeder hopper 로 원료가 Refill 되는 중 Feeding rate 변화를 확인하였고, 그 결과는 그림 3.2.P.2.3-33 에 나타내었다.

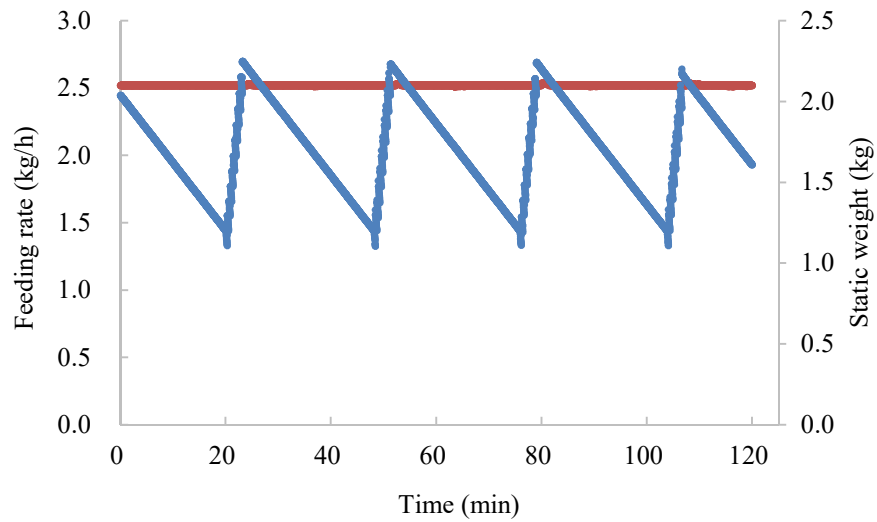
그림 3.2.P.2.3-33 시험생산 중 Material transfer tank 의 원료가 Feeder hopper 에 투입 시 Feeding rate 의 변화 확인(a) Feeder 1, (b) Feeder 2, (c) Feeder 3, (d) Feeder 4



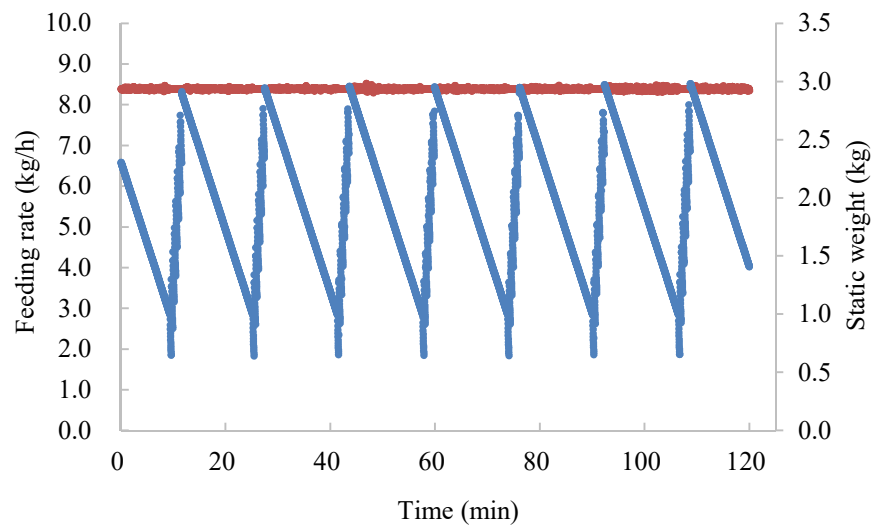
(a)



(b)



(c)

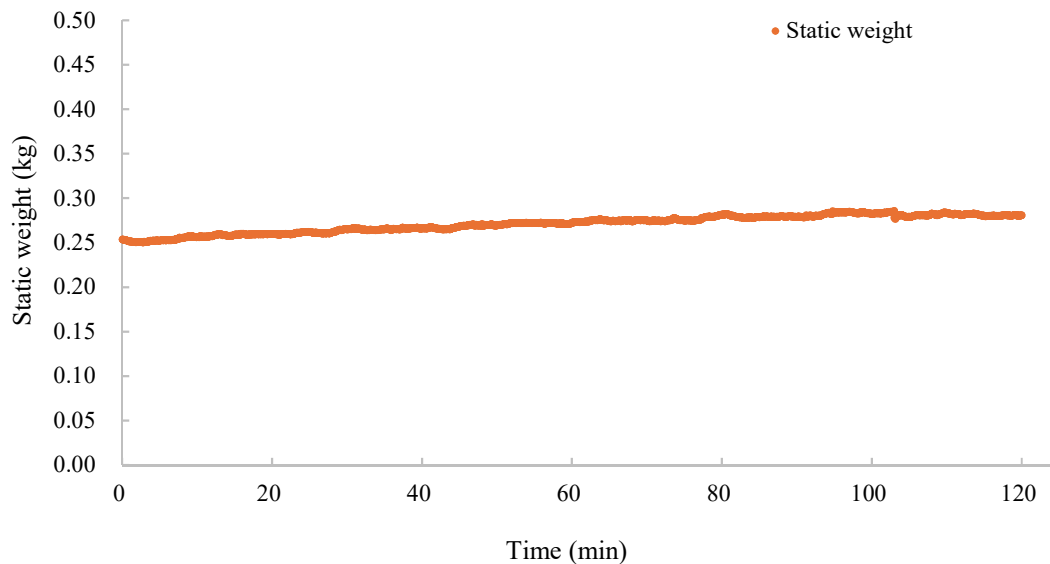


(d)

그림 3.2.P.2.3-33 에서 Feeding rate 는 왼쪽 y 축이고, static weight 은 오른쪽 y 축이다. Static weight 는 원료가 Refill 되어 Feeder 의 hopper 에 투입되었을 때 hopper 에 감지되는 원료의 양이다. 즉 해당 static weight 은 feeder hopper 에 원료가 투입되었을 때 Feeding rate 가 변화하는지 확인할 수 있는 척도가 된다. 시험생산결과 120 분 작동 결과 Feeding rate 의 변화는 설정된 Feeder 관리전략 범위에서 적절히 피드백 되고 있음을 확인하였다. 시험생산 도중 4 개의 Feeder 에서 pause 조건과 shutdown 조건은 발생하지

않았고, 원료 무게가 Start refill 무게에 도달하면 refill 을 시작하였으며 Stop refill 무게에 도달하면 정지되었다. Refill 중 Feeding rate 는 변화하지 않고 일정하게 유지하는 것을 확인하였다. 따라서 공정 중의 인위적인 장애가 없을 경우 일정한 Feeding rate 를 가지며 원료가 투입되고 적절하게 피드백되며 모니터링 됨을 확인하였다. 시험생산 중 모니터링되는 Blender 내부의 무게는 그림 3.2.P.2.3-34 에 나타내었다.

그림 3.2.P.2.3-34 시험생산 중 Blender 내부 무게 변화 확인



Blender 내부의 무게는 초기 공정시작 시 약 0.25 kg 으로 시작되어 안정화되어 유사하게 유지된다. 또한 Blender 의 내부 Capacity 는 0.5 kg 으로 Feeder 를 통해 투입되는 만큼 배출되는 것을 확인하였다. 따라서 Dosing system 에서 원료 투입과 배출이 원활하게 이루어지고 적절히 피드백 되고 있음이 확인되었다.

3.2.P.2.3.12 Pilot scale 생산을 통한 배치 크기에 대한 타당성 확인

3.2.P.2.3.12.1 원료투입 및 혼합(Dosing system)

원료투입 및 혼합(Dosing system)에 대한 관리 전략 확인 설명과 피드백에 대한 타당성에 확인을 실시하였다. Pilot scale 생산은 연속 공정의 장점인 Scale up 이 필요하지 않는 장점을 이용하여 시험생산에서 확인된 Process parameter 를 적용하였고, 공정 운영시간을 근로자의 피로도와 휴식시간을 고려하여 240 분으로 하였다.

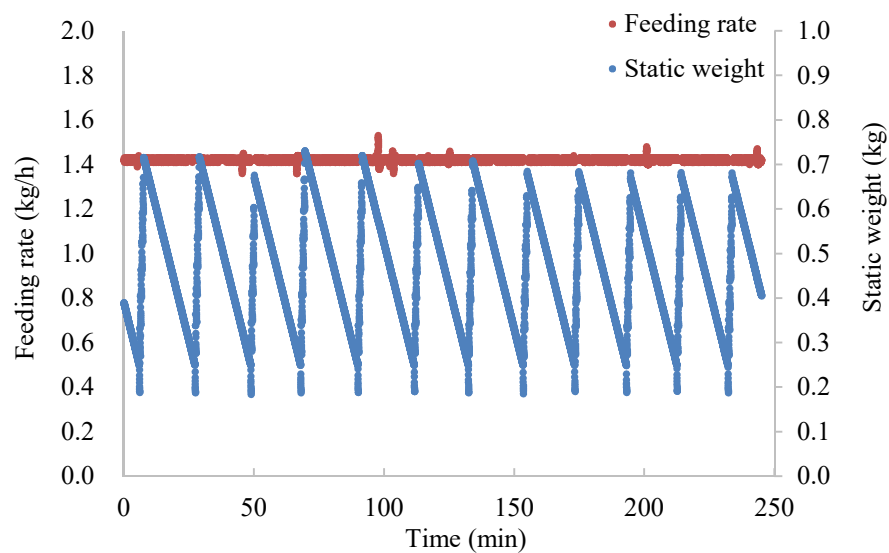
Pilot scale 의 공정 조건은 표 3.2.P.2.3-51 에 나타내었고, 공정이 진행되는 동안의 Feeding rate 의 변화와 원료 Refill 시 Feeder hopper 에서 측정되는 Static weigh 은 그림 3.2.P.2.3-35 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-50 Pilot scale process parameters

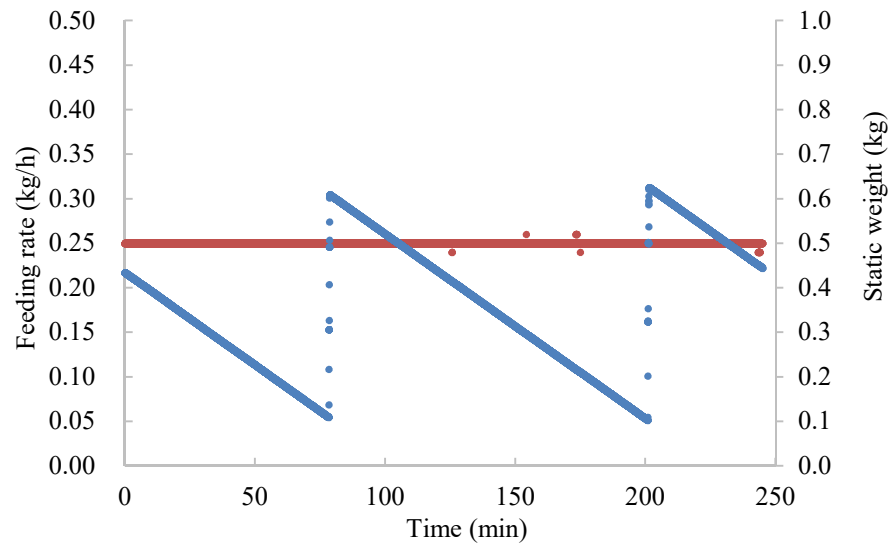
No.	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	N-acetyl cysteine	Mannitol/ Aspartame
Formulation 함량 비율 (%)	11.27	1.98	20.00	66.75
Process	Material Transfer			
Feeder hopper Refill start level (kg)	0.25	0.07	1.20	1.00
Feeder hopper Refill stop level (kg)	0.68	0.40	2.20	2.90
Process	Feeding			
Feeding rate (kg/h)	1.42	0.25	2.52	8.41
Shutdown Feeding rate level (min / max, kg)	0.36 / 2.84	0.00 / 1.50	2.21 / 2.85	7.26 / 9.59
Pause Feeding rate level (min / max, kg)	0.47 / 2.22	0.12 / 0.37	2.21 / 2.85	7.48 / 9.51
Process	Blending			
Throughput (kg/hr)	12.6			
Blade speed (rpm)	60			
Process	Twin Screw Wet Granulation			
Refill start level (kg)	6			
Refill stop level (kg)	8			
원료 공급속도 (kg/hr)	12.6			
스크류 속도 (rpm)	600			
결합액 공급속도 (g/min)	25.6 (L/S ratio=12.2)			
배럴 온도 (oC)	25			
Process	Fluid-bed Drying			

급기유량 (m ³ /h)	300
급기온도 (oC)	65
Filling Time (분)	5 (cell 당 투입량 약 1kg)
건조시간 (분)	15
배출시간 (초)	30
Process	Granule Conditioning (milling)
정립속도 (rpm)	300
정립체 크기 (um)	1400
대기시간 (분)	1

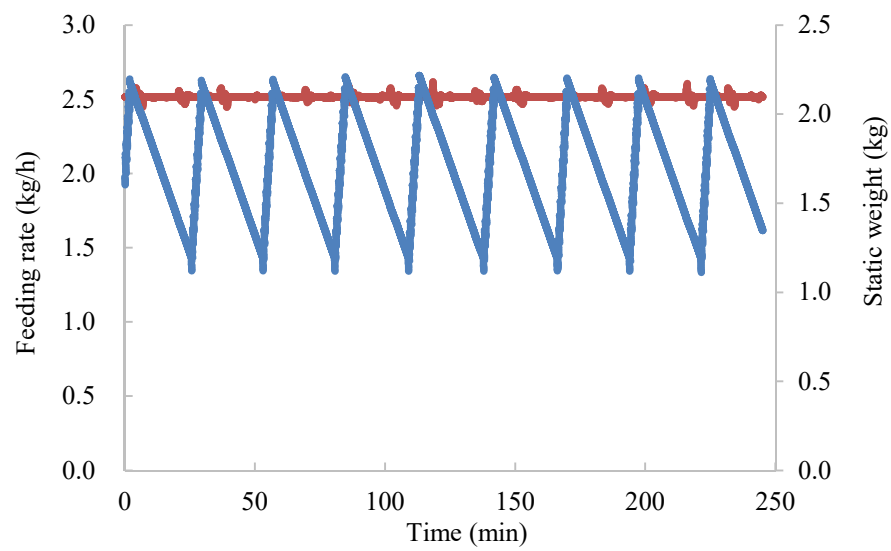
그림 3.2.P.2.3-35 Pilot 생산 중 Feeding rate 및 Static weigh 의 변화 확인(a) Feeder 1, (b) Feeder 2, (c) Feeder 3, (d) Feeder 4



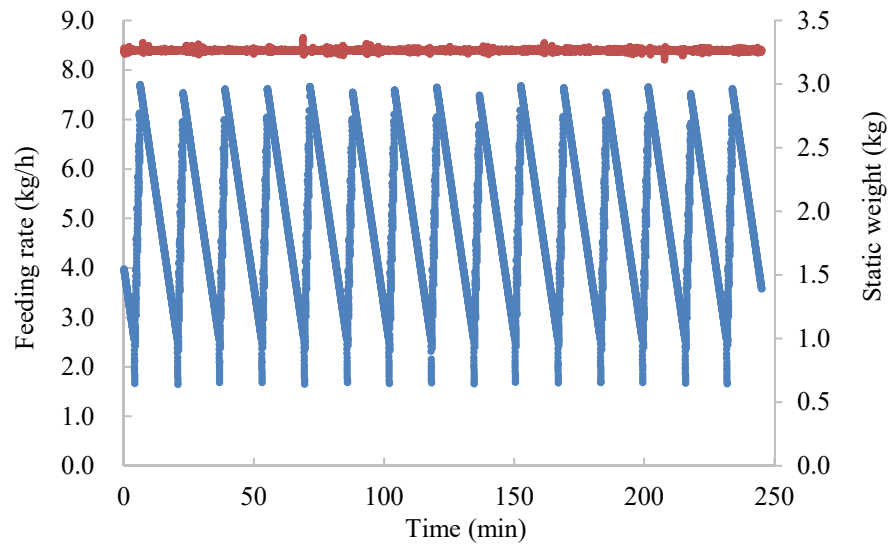
(a)



(b)



(c)

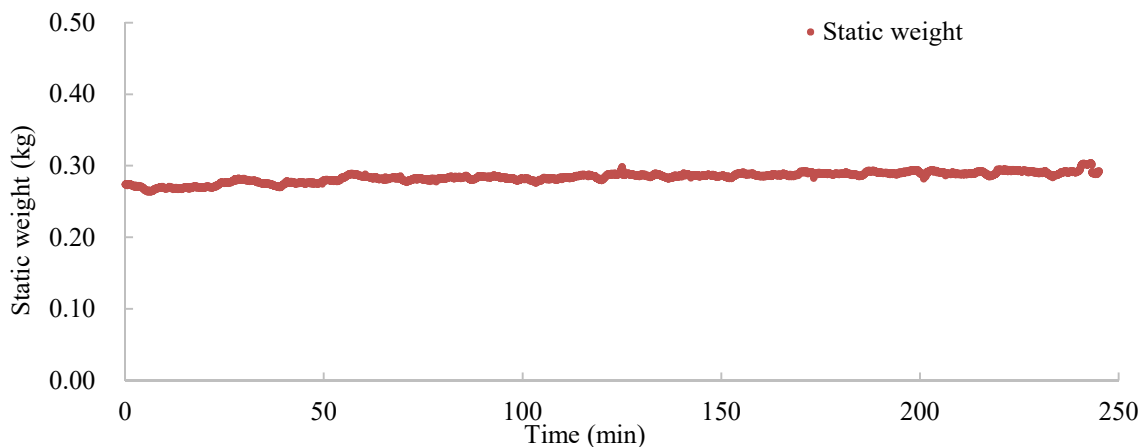


(d)

생산도중 Feeding rate 는 안정적으로 유지되었으며, pause 와 shutdown 구간에 도달하는 장애는 발생하지 않았다. 원료의 Refill 도 일정한 시간 간격으로 일정한 양이 투입되었으며, Refill 도중 Feeding rate 에 장애를 발생시키지 않았다. 따라서 Feeder 에서 적절히 피드백되고 관리되는 것을 확인하였다.

생산 중 투입량과 배출량이 일정한 정상상태인지 확인하기 위해 Blender 내부 혼합물 무게를 모니터링 하였고, 해당 측정된 값을 그림 3.2.P.2.3-36 에 나타내었다.

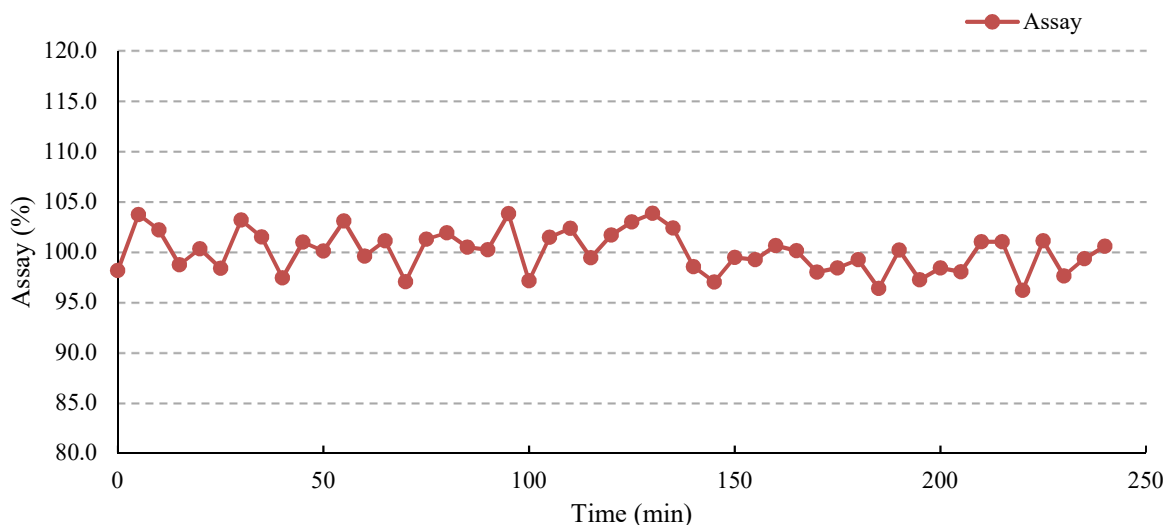
그림 3.2.P.2.3-36 Pilot 생산 중 Blender 내부 무게 변화 확인



Blender 내부의 무게는 초기 공정시작 시 약 0.3 kg 으로 시작되고 공정 중 안정화되어 유사하게 유지된다. 또한 Blender 의 내부 Capacity 는 0.5 kg 으로 Feeder 를 통해 투입되는 만큼 배출되는 것을 확인하였다. 따라서 Dosing system 에서 원료 투입과 배출이 원활하게 이루어지고 적절히 피드백 되고 있음이 확인되었다.

배출되는 혼합물의 함량이 목표하는 함량 기준에 적합한지 확인하기 위해 Blender 배출구에서 혼합물을 받아 HPLC 를 통해 함량을 분석하였다. 분석한 함량 값 및 함량 추이는 그림 3.2.P.2.3-37 에 나타내었다.

그림 3.2.P.2.3-37 Pilot scale 로 생산되는 전수함량검사 결과와 HPLC 함량 결과 비교



4 시간 동안 연속공정을 진행한 Pilot Scale 생산 결과 혼합물의 함량이 목표하는 함량기준에 적합한 것을 확인하였다.

3.2.P.2.3.12.2 습식과립화 (Continuous Wet Granulation, Drying and Milling)

습식과립화 공정의 최적화 연구과정에서 핵심공정변수로 도출되었던 원료공급속도, 스크류속도 및 L/S ratio 가 공정이 수행되는 4 시간의 범위 내에서 일정한 범위 내로 완전하게 제어되어 관리 상태에 있는지 확인하였다.

습식과립화 공정에서 실시간으로 1 초 간격으로 측정한 원료공급속도, 스크류속도 및 결합액 공급속도는 공정 최대가동 시간인 4 시간 동안 일정한 수준으로 유지됨을 확인하였다. 각 공정변수에 대한 적절한 관리상태를 정량적으로 판단하기 위해 공정변수 별로 설정한 목표치의 $\pm 10\%$ 를 상한선과 하한선의 범위로 설정하였을 때, 원료공급속도와 스크류 속도

및 결합액 공급속도는 관리범위 내에서 일정하게 유지되었음을 확인하였다. 이때 설정한 상한과 하한의 범위에서 각 공정변수들에 대한 공정능력지수를 확인한 결과, 원료공급속도와 스크류속도 및 결합액의 공급속도는 모두 Cpk 수치가 1.0 이상으로 공정성능이 우수하여 시간에 따른 변동성이 낮다고 판단하였다.

그림 3.2.P.2.3-38 원료공급속도의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수 확인

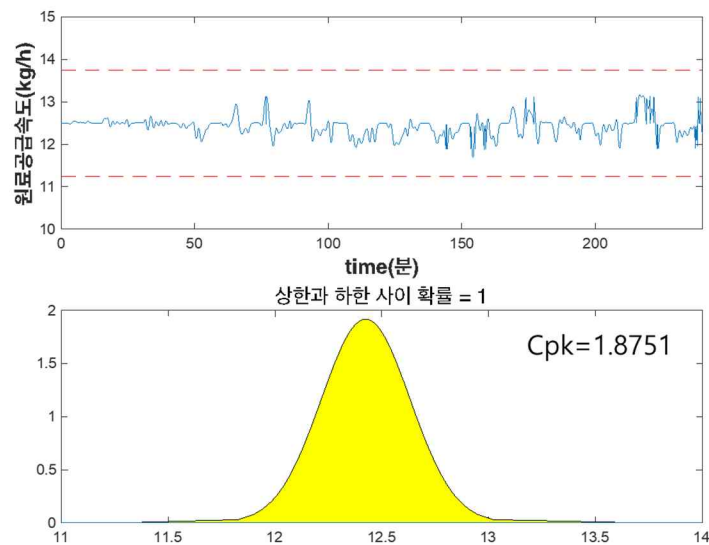


그림 3.2.P.2.3-39 스크류속도의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수 확인

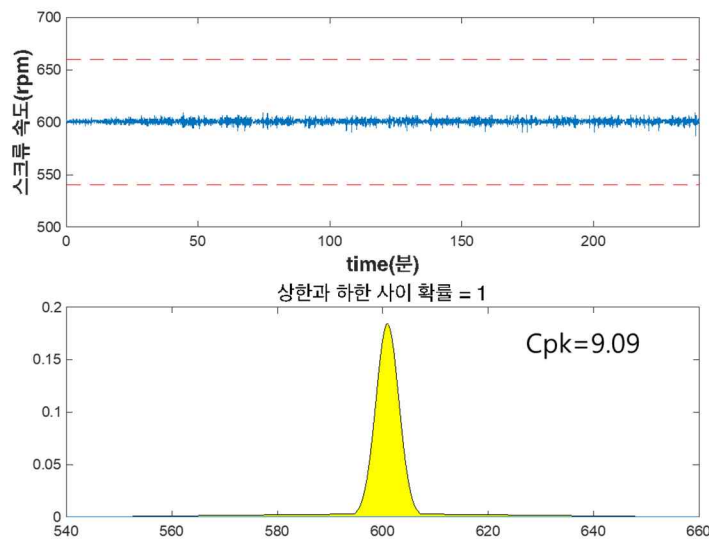
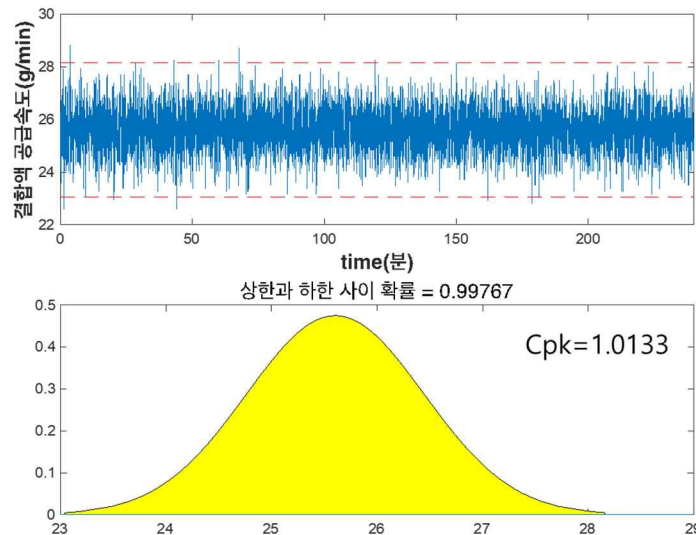


그림 3.2.P.2.3-40 결합액 공급속도의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수 확인



연속제조공정의 생산규모가 확대됨에 따라 공정의 가동시간의 증가로 인해 최대 가동시간인 4 시간 내에서 물질의 축적 또는 온도의 증가, 최대 사용한계 초과 등으로 인하여 변동이 발생할 수 있는 위험성을 가진 공정 조건으로 연합물 이송라인의 유량과 유동층 백필터 차압을 확인하였다. 연합물 이송라인의 유량은 트윈스크류 과립기에서 배출되는 연합물을 건조기로 이송하기 위해 공급되는 공기의 부피속도를 측정한 값이다. 이때 과립기에서 배출되는 연합물을 결합액의 수분을 함유하고 있고, 과립물의 입자크기가 크므로 이송되는 과정에서 이송라인 내부에 축적이 되거나 막힐 경우 유량의 압력강하가 일어나나 제품이 유동층 건조기로 원활하게 공급되지 못할 수 있다. 연속제조공정의 유동층 챔버 내에서 반복적인 과립물의 건조로 인해 미분이 축적되면 백필터 차압 또한 상승할 수 있다. 이때 차압이 일정 수준 이상으로 증가할 경우, 유동층 챔버 내부에서의 기류 흐름을 방해하여 건조효율이 감소하여 품질의 저하가 발생할 수 있다.

생산량의 증가에 따른 공정가동 시간인 4 시간의 범위 내에서 실시간으로 측정된 연합물 이송라인의 유량을 확인한 결과, 유량은 가동 초기에 설정한 $6 \text{ m}^3/\text{h}$ 내외로 일정하게 유지되었다. 유동층 백필터의 차압 또한 초기 차압 수준인 20 mbar 에서 큰 변동 없이 유지되었다. 다만 시간의 경과에 따라 백필터의 차압이 상승하는 경향이 관찰되었으므로 생산 롯트의 크기를 4 시간 이상의 범위로 변경할 경우, 백필터 차압의 시간에 따른 관리상태의 검증이 필요하다고 판단된다.

그림 3.2.P.2.3-41 연합물의 이송라인 유량의 시간에 따른 추이 확인

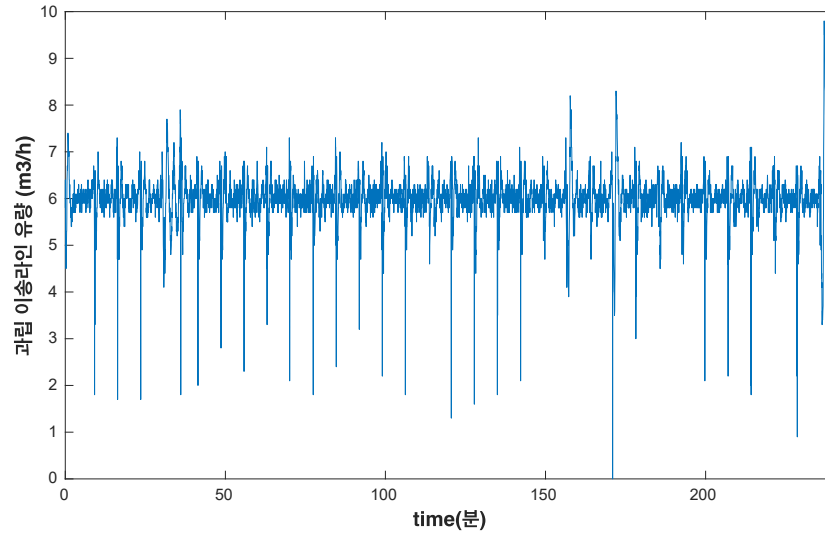
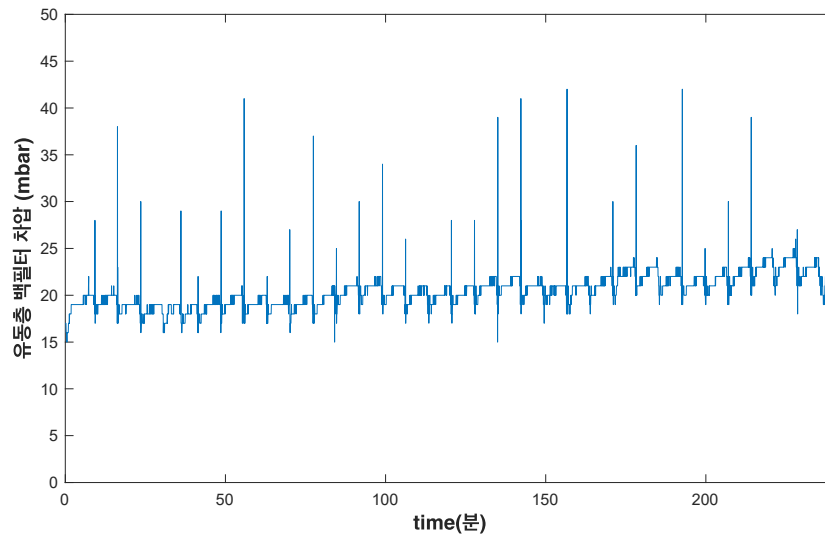


그림 3.2.P.2.3-42 유동층 건조 공정의 백필터 차압의 시간에 따른 추이 확인



습식과립화 공정에서 생성한 과립물의 핵심품질특성은 함량과 건조감량 및 입도분포이므로 해당 핵심품질특성에 대해서도 공정가동 시간의 증가에 따른 영향을 평가하였다. 이때 연속 습식과립화 공정의 유동층 건조 챔버는 6 개의 cell 에 연합물이 독립적으로 투입되어 정립까지 이루어지므로 1 회의 cell 투입분량에 해당하는 제품분량에 대해 개별 cell 번호가 부여되어 반제품의 공정중 추적과 관리가 이루어진다. 따라서 습식과립화 공정을 이용한 연속생산이 진행되는 동안 각 cell 별로 검체를 채취하여 함량과 건조감량 및 입도를 평가하였다.

연속적인 과립물의 생산이 이루어지는 동안, 과립물의 함량은 기준으로 설정한 95-105% 이내의 범위 내에서 일정한 수준으로 관리가 가능하였으며 공정가동 시간인 4 시간 동안 특별한 추세나 경향은 관찰되지 않았다. 건조감량 또한 기준으로 설정한 2% 이내를 만족하였으며 설정한 공정 조건 내에서 시간에 따른 추세나 경향이 관찰되지 않았다. 과립물의 입도분포는 연속공정의 최적화 연구를 통해 42 호체 통과량의 기준인 15% 미만을 만족하는 핵심공정변수의 범위를 적용하였으므로 공정이 가동되는 4 시간의 범위 내에서는 그 기준을 만족하였으며 이를 통해 과립물 입도분포의 시간에 따른 품질일관성을 확인하였다. 과립물의 함량, 건조감량 및 입도분포에 대해 공정능력지수를 계산한 결과, 모든 핵심품질특성의 공정능력지수가 1.2 이상이었으며, 공정가동 시간의 4 시간의 범위 내에서 공정수행시간 증가에 따른 핵심품질특성의 위험성은 관리가능한 수준으로 판단되었다. 따라서 K 과립제의 롯트 사이즈로 설정한 생산속도 12.6kg/h 조건에서의 공정가동 시간 4 시간 동안 연속공정의 핵심공정변수가 적절하게 관리되며, 핵심품질특성이 기준을 만족함을 확인하였다.

그림 3.2.P.2.3-43 과립물 함량의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수의 확인

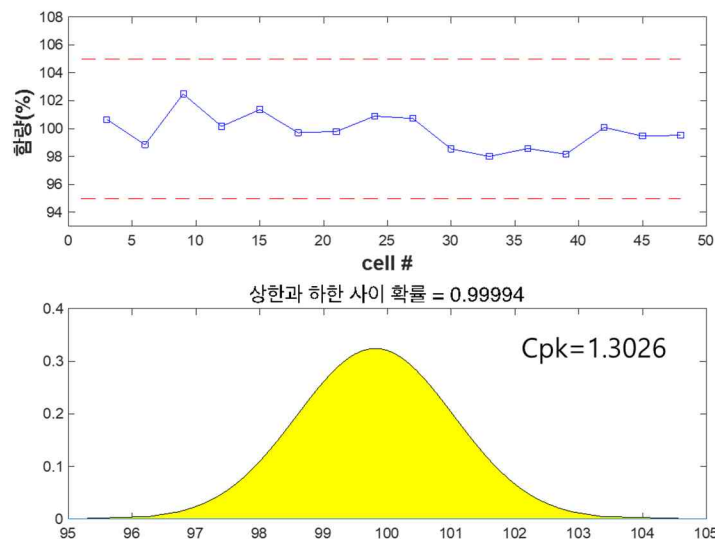


그림 3.2.P.2.3-44 과립물 건조감량의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수의 확인

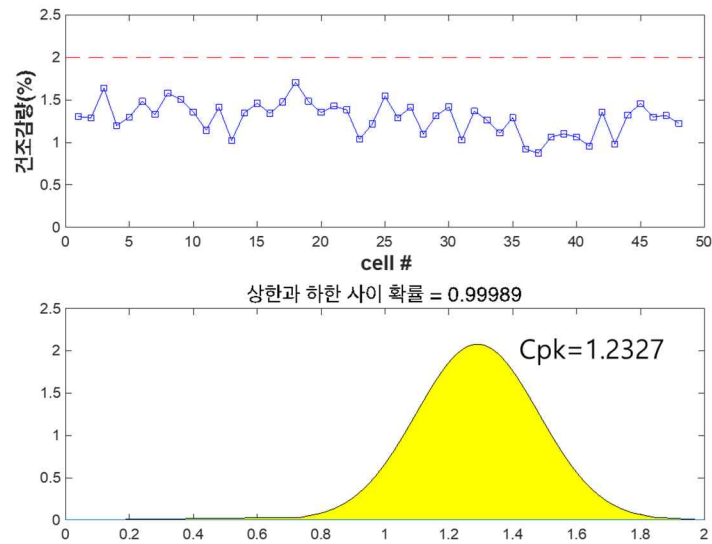
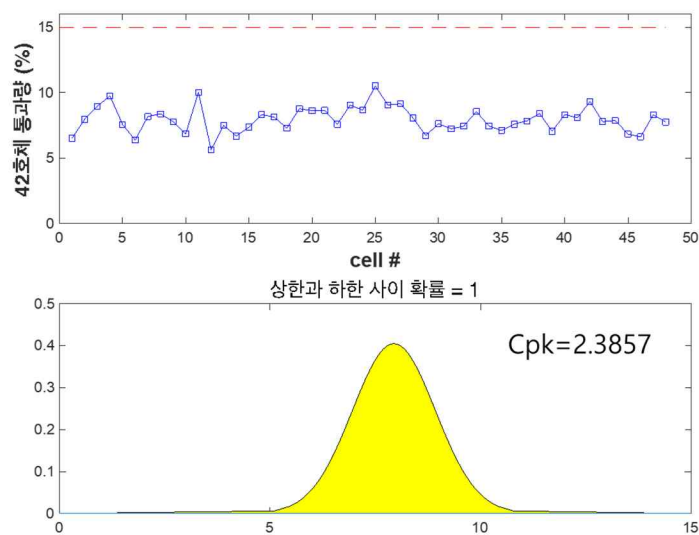


그림 3.2.P.2.3-45 과립물 입도분포(42 호체 통과량)의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수의 확인



3.2.P.2.3.13 원료투입 및 혼합(Dosing system) 공정시험(IPC)에 사용된 공정분석기술(PAT)

3.2.P.2.3.13.1 밸리데이션 개발 개요

원료투입 및 혼합 공정에서 설정할 수 있는 공정 변수에 따라 함량과 제제 균일성에 미치는 영향은 낮았지만 원료 투입과 배출하는 양에 따라 정해지는 Hold up mass 은 영향을 미치는 것으로 파악되었다. 따라서 원료투입 및 혼합 공정에 대한 모니터링과 피드백 제어에 대한 작업자의 관찰이 되지 않는다면 최종 제품에 영향을 줄 수 있다.

투입되는 원료가 혼합되어 배출될 때 적절한 함량값을 가지는지 지속적인 모니터링이 필수적으로 이뤄져야 하므로 배출 부분에 근적외선(NIR)분광법을 이용하여 공정시험(IPC)을 실시하였다. 해당 공정시험으로 얻어지는 함량값은 기준에 적절하지 않을 경우 배출하기 위한 data 로 사용되고 실시간 출하시험(RTRT)으로 사용하지 않는다.

공정시험(IPC) 적용을 위한 공정분석기술(PAT)은 근적외선(NIR)분광법을 사용하였다. 근적외선(NIR)분광법의 모델을 개발하고 밸리데이션을 실시하여 data 의 정확성을 높이는 것이 중요하기 때문에 밸리데이션 샘플 제조 시 분석법 모델링에 영향을 줄 수 있는 파라미터의 변동성을 모두 고려해야 한다. 밸리데이션 모델은 모델의 예측능력을 평가하고 예측값과 실측값의 차이를 나타내는 RMSEP (root-mean-square error of prediction)가 최소화되는 모델을 찾는 것이 중요하다. 해당 모델에서 정확성, 정밀성, 특이성, 선형성, 완전성 등의 기준을 모두 만족하는 모델로 최종적으로 선정하여 적용한다.

3.2.P.2.3.13.2 Calibration model 샘플 제조

USP <856> Near-infrared spectroscopy 에 따라, 제제균일성 분석을 위해 Calibration model 의 range 는 70.0%~130.0%로 설정하였다. 주성분 함량별 제조하여 Calibration 및 Validation 에 사용하여 모델을 개발 및 검증하였다.

Calibration 샘플의 제조는 Batch 방식으로 제조하여 근적외선(NIR) 스펙트럼을 측정하였다. 해당 샘플의 검체별 배치 사이즈는 전체 500 g 으로 하였고, 처방비율에 맞게 칭량 후 비닐백에 담아 수동 혼합하였다. 제조된 처방은 표 3.2.P.2.3-52 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-51 Calibration sample 처방

Ingredient	70%		80%		90%		100%	
	mg/T	%	mg/T	%	mg/T	%	mg/T	%
아세틸시스테인	70.00	14.00	80.00	16.00	90.00	18.00	100.00	20.00
딸기향분말	10.00	2.00	10.00	2.00	10.00	2.00	10.00	2.00
Mannitol	348.75	69.75	338.75	67.75	328.75	65.75	318.75	63.75
Sucrose	56.25	11.25	56.25	11.25	56.25	11.25	56.25	11.25
아스파탐	15.00	3.00	15.00	3.00	15.00	3.00	15.00	3.00
Total	500.00	100.00	500.00	100.00	500.00	100.00	500.00	100.00
Ingredient	110%		120%		130%			
	mg/T	%	mg/T	%	mg/T	%		
아세틸시스테인	110.00	22.00	120.00	24.00	130.00	26.00		
딸기향분말	10.00	2.00	10.00	2.00	10.00	2.00		
Mannitol	308.75	61.75	298.75	59.75	288.75	57.75		
Sucrose	56.25	11.25	56.25	11.25	56.25	11.25		
아스파탐	15.00	3.00	15.00	3.00	15.00	3.00		
Total	500.00	100.00	500.00	100.00	500.00	100.00		

3.2.P.2.3.13.3 밸리데이션 실시

원료 (Raw material) 스펙트럼 측정

구성하는 원료물질에 대해 각각 스펙트럼을 측정한 후, 기계적 시스템 혹은 외부의 물리적 영향으로부터 변동성을 완화하고 데이터의 신뢰성을 확보하기 위해서 수학적 함수를 사용하여 보정하는 전처리 과정을 거쳤다. 본 분석법에서는 1 차 미분 및 SNV (Standard Normal Variate, 표준정규변수) 수학적 전처리를 진행하였다. 원료 스펙트럼의 Raw data 는 그림 3.2.P.2.3-46 에 나타내었고, SNV 로 전처리된 원료 스펙트럼은 그림 3.2.P.2.3-47 에 나타내었다. API 의 고유한특이성 Peak 가 보이는 영역을 빨간색 박스로 표시하였으며, 해당 Peak 영역에서 모델을 만들고 밸리데이션을 진행하였다.

그림 3.2.P.2.3-46 원료 스펙트럼 Raw data

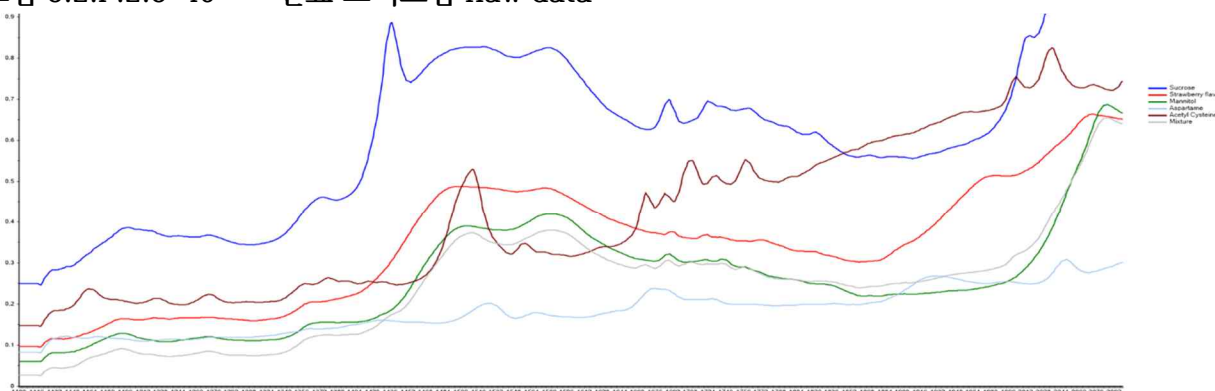
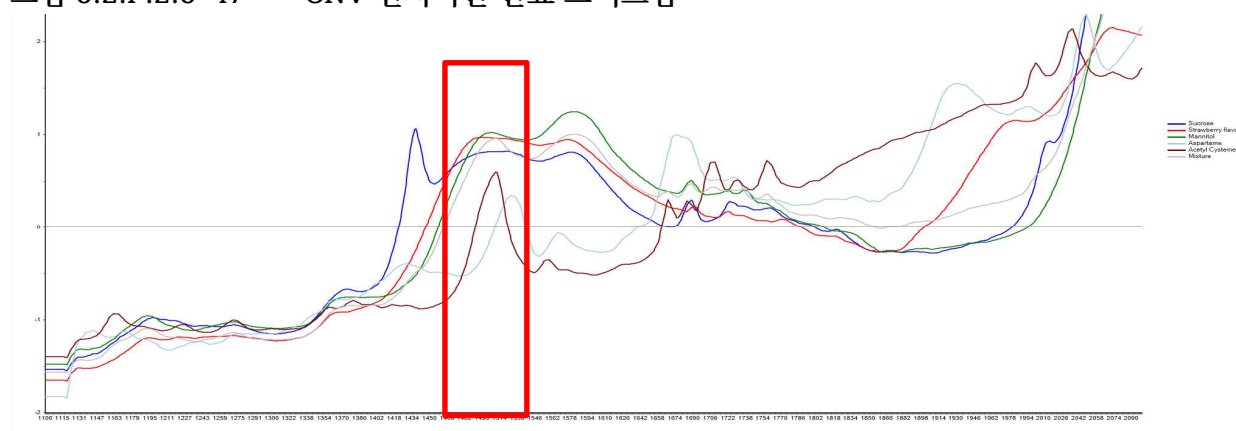


그림 3.2.P.2.3-47 SNV 전처리된 원료 스펙트럼



정확성

모델 개발을 위해 주성분 농도 70, 100, 130 % 샘플의 함량을 NIR 을 이용하여 스펙트럼을 측정하고 얻어진 예측함량값과 기존분석법인 HPLC 분석법으로 얻어진 함량값을 비교하여 회수율을 확인하였다. USP <856>Near-infrared spectroscopy 에 따라, 함량분석법의 회수율 기준은 $100 \pm 5 \%$ 이다. 채취한 시료를 모델 검량을 위한 시료와 검증을 위한 시료로 나누어 검량 시료로 모델을 개발하고 이를 검증 시료에 적용하여 이로부터 계산된 예측값과 실제값을 비교함으로써 정확성을 평가하였다. API 함량 예측 모델의 개발 조건은 표 3.2.P.2.3-53 에 나타내었다. 이들로부터 각각 검량오차(RMSEC, Root Mean Squared Error of Calibration), 교차밸리데이션 오차(RMSECV, Root Mean Squared Error of Cross-validation), 예측검증 오차(RMSEP, Root Mean Squared Error of Prediction)를 계산한 결과하였고 표 3.2.P.2.3-54와 그림 3.2.P.2.3-48, 그림 3.2.P.2.3-49에 나타내었다. 예측 모델의 정확성 검증 결과는 표 3.2.P.2.3-55 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-52 API 함량 예측 모델의 개발 조건

주요항목	모델 검량
검체샘플	70, 100, 130% API 함량 샘플
스펙트럼 전처리	SNV
회귀분석모델	부분자승법 (PLS)
검량 factor	교차밸리데이션(Cross-validation)을 적용하여 RMSECV 를 최소화하는 factor 를 선정함: 5 개

표 3.2.P.2.3-53 API 함량 예측 모델의 정확성 검증 결과

항목	오차	오차결과
정확성	RMSEC	0.953
	RMSECV	1.160
	RMSEP	0.903

그림 3.2.P.2.3-48 API 함량에 대한 모델의 검량 결과

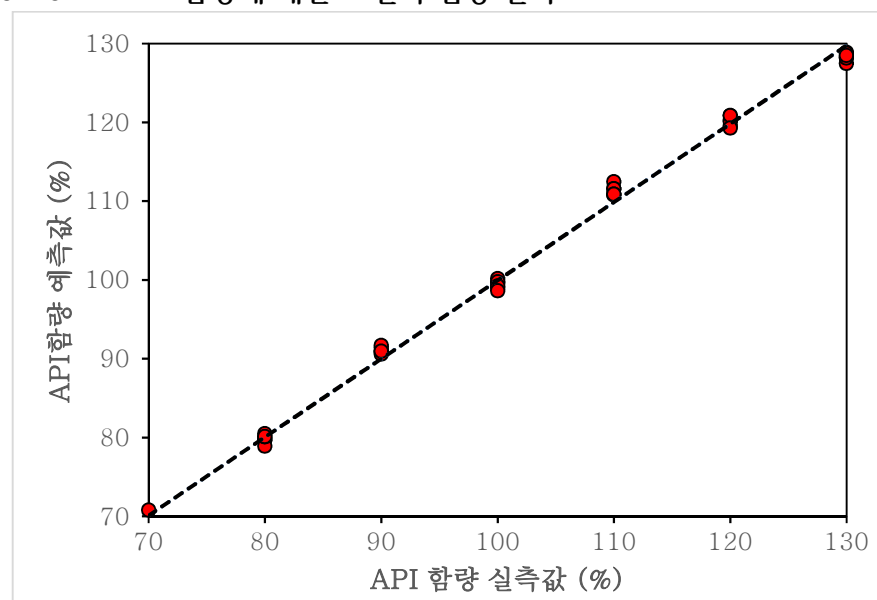


그림 3.2.P.2.3-49 API 함량에 대한 모델에 대한 교차 밸리데이션 결과

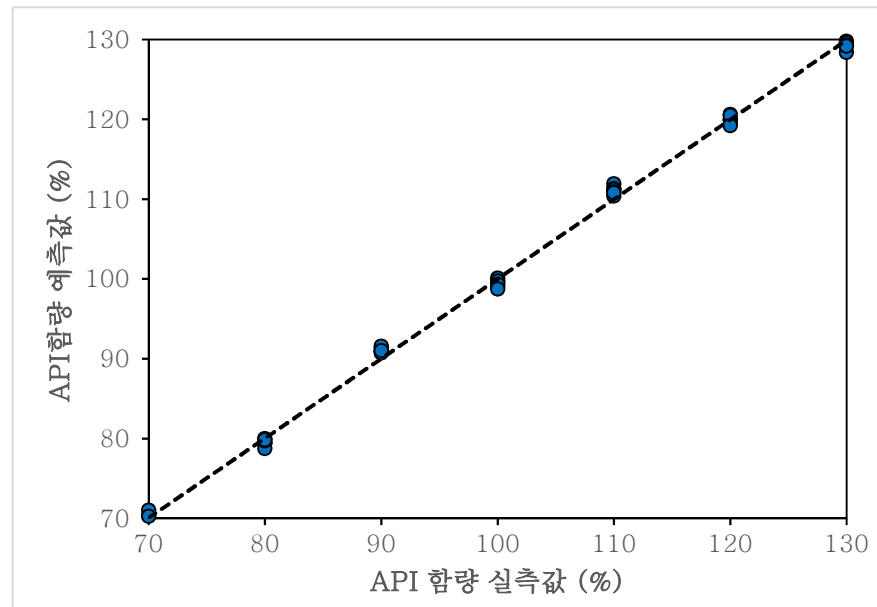


표 3.2.P.2.3-54 예측 모델의 정확성 검증 결과

Target Concentration (%)	HPLC 함량 (%)	NIR 함량 (%)	Recovery (%)
70	70.7	70.6	100.8
	70.0	69.6	99.4
	71.0	70.1	100.2
100	99.4	98.9	98.9
	99.6	98.9	98.9
	97.8	99.3	99.3
130	130.1	130.4	100.3
	130.8	130.2	100.1
	129.7	130.0	100.0
Average			99.8
Acceptance Criteria			100 ± 5%

예측 모델의 정확성 검증 결과 회수율은 기준 $100 \pm 5\%$ 에 모두 적합하였음을 확인하였고, 따라서 해당 예측 모델의 정확성이 적절하다.

정밀성

정밀성 항목 중, 반복성 실험을 진행하였으며, 함량 100 %에 해당하는 샘플을 6 번씩 반복 측정을 통해 %RSD 를 확인하였다. 해당 분석법의 평균 %RSD 는 1.2 %로 USP <856> Near-infrared spectroscopy 의 기준인 NMT 2.0 %를 만족함을 확인하였다. API 의 함량을 알고 있는 시료에 대해 각 3 회씩 반복하여 스펙트럼을 수집하고 검량모델로부터 획득한 예측값에 대한 정밀성을 평가한 결과는 표 3.2.P.2.3-56 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-55 예측 모델의 정밀성 결과

시험함량	1 정 6 회 측정
	NIR 함량 (%)
100%	99.4
	99.6
	99.3
	97.8
	99.8
	97.6
평균	98.9
표준편차	0.9
정밀선 (반복성, %RSD)	0.9

직선성 및 범위

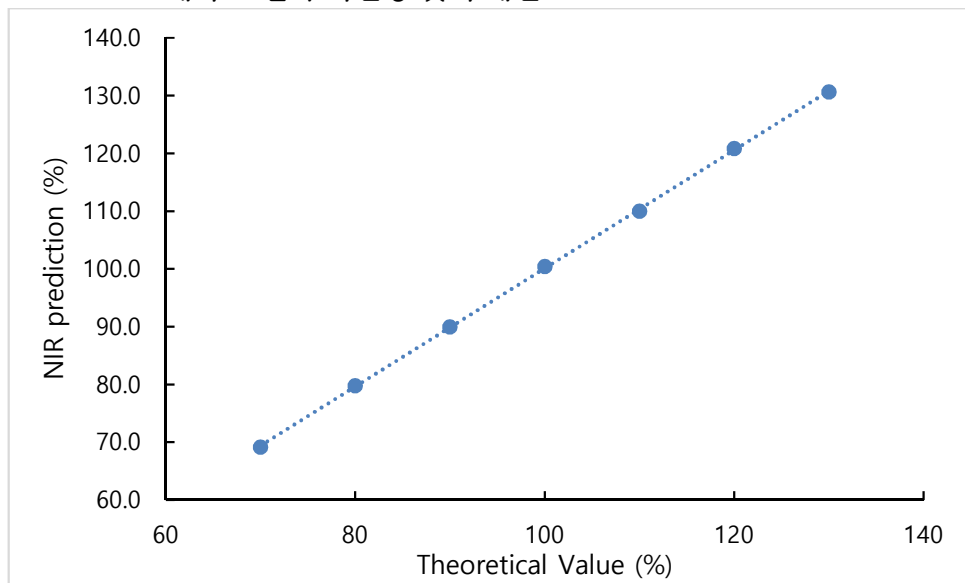
모델 검량 결과로부터 실제값과 예측값의 추세선의 기울기와 y-절편 및 상관계수를 구하고 직선성과 범위를 평가한 결과는 표 3.2.P.2.3-57 표 3.2.P.2.3-56 에 나타내었다. 예측 모델의 직선성 및 추세선은 그림 3.2.P.2.3-50 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-56 예측 모델의 직선성 및 범위

Target Concentration (%)	NIR 함량 (%)
70	69.1
80	79.8
90	89.9
100	100.4

Target Concentration (%)	NIR 함량 (%)
110	110.0
120	120.8
130	130.6
기울기	0.9771
y-절편	2.2011
상관계수	0.999
범위	70 ~ 130 %

그림 3.2.P.2.3-50 예측 모델의 직선성 및 추세선



3.2.P.2.3.14 Update risk assessment of the overall manufacturing process

Drug Product manufacturing process 에 대한 Initial Risk Assessment 를 수행하였고, 이를 바탕으로 연속 공정 연구를 진행하였다. 연속 공정 연구를 실시하여 얻어진 공정 연구 데이터를 바탕으로 Update Risk Assessment 를 수행했으며, 아래 표 3.2.P.2.3-58 에 나타내었다. 표 3.2.P.2.3-59 에는 제조 공정의 Update Risk Assessment 에 대한 내용을 요약하여 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-57 K 과립제 제조공정의 Update Risk Assessment

공정변수		완제의약품의 핵심품질특성				
		성상	함량	제제 균일성	용출	입도분포
원료 투입	투입속도	낮음	*낮음	*낮음	낮음	낮음
	스크류 속도	낮음	*낮음	*낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	*낮음	*낮음	낮음	낮음
혼합	원료의 공급속도	낮음	**낮음	** 낮음	낮음	낮음
	패들속도	낮음	** 낮음	** 낮음	낮음	낮음
습식 과립화 (연합)	Powder mass flow	*낮음	낮음	낮음	낮음	**낮음
	Liquid pump speed	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Liquid/solid ratio	낮음	낮음	낮음	낮음	**낮음
	Granulator screw speed	낮음	낮음	낮음	낮음	**낮음
	Granulator jacket temperature	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Bridge breaker	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
습식 과립화 (건조)	투입량(cell 당)	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	Dryer air flow	낮음	*낮음	*낮음	낮음	*낮음
	Dryer air inlet temperature	낮음	낮음	낮음	낮음	*낮음
	Drying time	낮음	낮음	낮음	낮음	*낮음
습식 과립화 (정립)	정립/대기 cycle 시간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기의 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음	*낮음
	정립기의 체 사이즈	낮음	낮음	낮음	낮음	**낮음

* 중간 → 낮음으로 변경, ** 높음 → 낮음으로 변경

공정 연구를 바탕으로 각 공정 단계에 관련된 위험 정도를 갱신하였다.

원료 투입과 혼합 공정이 최종 제품에 영향을 미치는 CQA 는 함량과 제제 균일성이고, 이 두 항목의 Initial Risk Assessment 는 순서대로 중간과 높음으로 예상되었다. 하지만 공정연구를 바탕으로 Risk Assessment 를 재 평가하였을 때 최종 제품의 함량과 제제 균일성에 영향을 미치는 단계는 한 단계 낮게 평가하였다.

표 3.2.P.2.3-58 K 과립제의 위험성 평가 업데이트에 대한 설정근거

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
원료투입	성상	원료투입 공정은 과립물의 성상에 직접적인 영향을 미치지 않기 때문에 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 low 로 평가하였고 이에 대한 연구는 진행하지 않았다.
	함량	원료 투입 공정은 연속 공정 제조에 중요한 원료를 꾸준하고 지속적으로 공급하는 역할을 한다. 지속적으로 공급이 가능한지에 대해 Product A formulation 에 맞춰 각 원료에 대해 사전연구를 바탕으로 원하는 유량에 대한 공급 성능에 대한 연구를 진행하였다. 특히 Feeding rate 가 지속적으로 원료를 공급하는 Parameter 로 공정 중이나 원료 Refill 중에 일정한 값을 유지하는 정상 상태를 유지하는 것이 중요하다.
	제제 균일성	Pilot scale 생산을 통해 Dosing system 에서 설정된 의도한 범위 내의 공정 결과를 유지하기 위해 공정을 자동으로 조정하는 피드백 제어가 적절하게 이뤄지고 있음을 확인하였다. 또한 공정 도중 발생하는 일시적 장애에 대한 범위를 설정하여 기기의 작동이 멈추는 일시 정지 기능과 과도한 장애에 대한 기기의 작동이 멈추는 shut down 기능을 적용하여 능동 공정 제어가 작동되는지 확인하였다. 따라서 설정된 Process parameter 로 공정을 진행할 경우 최종 제품의 함량과 제제 균일성에 영향을 미칠 가능성은 low 이다.

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
	용출	원료투입 공정은 원료를 일정한 양으로 Blender 에 투입하는 것이 주된 목적인 공정으로 용출과 입도분포에 직접적인 영향을 미치지 않기 때문에 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 low 로 평가하였고 이에 대한 연구는 진행하지 않았다.
	입도분포	
혼합	성상	혼합 공정은 과립물의 성상에 직접적인 영향을 미치지 않기 때문에 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 low 로 평가하였고 이에 대한 연구는 진행하지 않았다..
	**함량	혼합 공정에서 설정할 수 있는 공정 변수에 따라 함량과 제제 균일성에 미치는 영향은 낮았다. 하지만 원료 투입과 배출되는 양에 종속하는 공정 인자인 Hold up mass 에 대해서 영향을 미치는 것으로 파악되었다.
	**제제 균일성	따라서 모니터링이나 피드백에 대한 작업자의 관찰이 되지 않는다면 최종 제품에 영향을 줄 수 있으므로 지속적인 모니터링이 필수 적으로 이뤄져야한다. 해당 모니터링은 NIR 센서를 통해 실시간으로 확인되기 때문에 Risk 는 Low 이다.
	용출	혼합 공정은 원료를 일정한 양으로 Blender 에 투입하는 것이 주된 목적인 공정으로 용출과 입도분포에 수분함량에 직접적인 영향을 미치지 않기 때문에 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 low 로 평가하였고 이에 대한 연구는 진행하지 않았다.
	입도분포	

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
연합	*성상	제제조성 연구 단계에서 과연합되거나 저연합된 과립물의 성상이 관찰되었으므로 Initial Risk Assessment 에서 risk 를 medium 으로 평가하였으나, 최적화된 제제조성을 적용한 연합 공정의 연구 단계에서 공정 인자는 성상에 유의미한 영향을 미치지 않았다. 해당 연합 공정에서의 연합의 강도는 공정 중 측정되는 토크로 지속적인 모니터링이 가능하며, 공정인자와 토크 간의 상관성 또한 확인하였으므로 설정된 Process parameter 로 공정을 진행할 경우 최종 제품의 성상에 영향을 미칠 가능성은 low 이다.
	함량	연합 공정은 과립물을 제조하는 단계로 공정 인자의 조건과 제조된 과립물의 물성에 의해 함량, 제제균일성, 용출이 영향을 받을 수 있으나 주성분의 물성과 제제조성의 조건에서 큰 위험성이 존재하지 않는다고 판단하여 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 low 로 평가하였고 이에 대한 연구는 진행하지 않았다. 연합 공정의 최적화 및 생산규모를 확대한 파일럿 규모 생산에서 완제의약품의 함량을 확인하였으며, 함량이 기준을 만족함을 확인하였다.
	제제 균일성	
	용출	
	**입도분포	연합 공정의 공정 인자가 과립물의 입도분포에 유의미한 영향을 미침을 확인하였으며, 이를 통해 과립물의 입도분포의 기준을 만족할 수 있는 설계공간을 도출하였다. 설계공간 내 공정인자의 조건을 적용하여 파일럿 생산을 진행하고 제조된 과립이 입도분포의 기준을 충족하며 시간에 따른 일관성을 유지함을 확인하였으므로 설정한 연속제조공정의 공정수행 시간의 범위 내에서 최종 제품의 입도분포에 영향을 미칠 위험성은 Low 이다.

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
건조	성상	건조 공정은 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다고 판단하여 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 low 로 평가하였고 이에 대한 연구는 진행하지 않았다.
	함량	건조 공정에서 온도나 급기유량의 영향을 받아 미분 등이 발생하면 함량과 제제균일성에도 영향을 미칠 수 있다고 판단하여 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 Medium 으로 평가하였다. 과거 유사한 제품에 대한 경험과 제제조성 연구결과를 바탕으로 건조 공정의 공정인자를 적용한 결과, 제조공정의 최적화 및 생산규모 확대한 파일럿 생산에서 함량과 제제균일성은 큰 위험성이 없음을 확인하였으며 모든 실험조건에서 함량이 기준을 만족하였다. 따라서 건조 공정의 설정된 Process parameter 로 공정을 진행할 경우 최종 제품의 함량과 제제균일성에 영향을 미칠 가능성은 low 이다.
	제제 균일성	주성분의 물성과 제제조성 연구결과를 바탕으로 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 low 로 평가하였고 이에 대한 연구는 진행하지 않았다.
	용출	건조 공정에서 온도나 급기유량의 영향을 받아 미분 등이 발생할 수 있다고 판단하여 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 Medium 으로 평가하였다. 하지만 건조 공정과 연계된 연합 공정의 공정 인자를 대상으로 입도분포의 기준을 만족하는 설계공간을 도출하였고 과거 유사한 제품에 대한 경험과 제제조성 연구결과를 바탕으로 건조 공정의 공정인자를 적용한 결과, 제조공정의 최적화 및 생산규모를 확대한 파일럿 생산에서 입도분포는 공정수행 시간의 범위 내에서 큰 영향이 없음을 확인하였다. 따라서 건조 공정의 설정된
	입도분포	

공정단계	완제의약품 핵심품질특성	설정근거
		설정된 Process parameter 로 공정을 진행할 경우 최종 제품의 입도분포에 영향을 미칠 가능성은 low 이다.
정립	성상	정립 공정은 과립물을 분쇄하는 단계로 주성분의 특성과 제제조성의 연구결과를 바탕으로 정립 공정의 공정 인자들이 성상, 함량, 제제균일성, 용출과 직접적인 연관성이 낮거나 영향을 미칠 가능성이 낮다고 판단하여 Initial Risk Assessment 에서 risk 는 Low 으로 평가하였다. 따라서 이에 대한 연구는 따로 진행하지 않았으나 생산규모를 확대한 파일럿 생산에서 공정수행 시간의 범위 내에서 모든 품질특성은 기준을 만족함을 확인하였다.
	함량	
	제제 균일성	
	용출	
	입도분포	정립 공정은 과립물을 분쇄하는 단계로 이에 따른 공정인자의 조건에 따라 입도분포에 직접적인 영향을 준다. 따라서 정립 공정에 대한 공정인자의 영향을 평가하여 과립의 입도분포 기준을 만족할 수 있는 설계공간을 도출하였다. 도출된 설계공간 내 조건을 적용하여 파일럿 규모의 생산을 진행하였을 때 공정수행시간의 범위 내에서 입도분포의 일관성과 기준을 충족함을 확인하였다. 따라서 연속제조공정에서 설정한 공정수행 시간의 범위 내에서 정립 공정의 설정된 설정된 Process parameter 로 공정을 진행할 경우 최종 제품의 입도분포에 영향을 미칠 가능성은 low 이다.

* High → Medium 으로 변경

** High → Low 로 변경

3.2.P.2.3.15 최종 확정된 공정 인자와 가동 범위

Initial Risk Assessment 를 통해 CQA 설정과 그에 대한 타당성을 주장하였고, 해당 근거 자료를 토대로 제조공정개발을 진행하였다. 제조공정개발에 대한 내용은 3.2.P.2.3 항을

통해 서술하였다. 해당 제조공정개발 내용을 통해 Update Risk Assessment 를 작성하여 CQA 를 Update 하였다. 최종적으로 적합한 품질을 만들기 위한 공정인자와 그의 가동 범위는 표 3.2.P.2.3-60 에 나타내었다.

표 3.2.P.2.3-60 Pilot scale process parameters

No.	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	N-acetyl cysteine	Mannitol/ Aspartame
Formulation 함량 비율 (%)	11.27	1.98	20.00	66.75
Process	Material Transfer			
Feeder hopper Refill start level (kg)	0.25	0.07	1.20	1.00
Feeder hopper Refill stop level (kg)	0.68	0.40	2.20	2.90
Process	Feeding			
Feeding rate (kg/h)	1.42	0.25	2.52	8.41
Shutdown Feeding rate level (min / max, kg)	0.36 / 2.84	0.00 / 1.50	2.21 / 2.85	7.26 / 9.59
Pause Feeding rate level (min / max, kg)	0.47 / 2.22	0.12 / 0.37	2.21 / 2.85	7.48 / 9.51
Process	Blending			
Throughput (kg/hr)	12.6			
Blade speed (rpm)	60			
Process	Twin Screw Wet Granulation			
Refill start level (kg)	6			
Refill stop level (kg)	8			
원료 공급속도 (kg/hr)	12.6			
스크류 속도 (rpm)	600			
결합액 공급속도 (g/min)	25.6 (L/S ratio=12.2)			
배럴 온도 (°C)	25			
Process	Fluid-bed Drying			

급기유량 (m3/h)	300
급기온도 (°C)	65
Filling Time (분)	5
건조시간 (분)	15
배출시간 (초)	30
Process	Granule Conditioning (milling)
정립속도 (rpm)	300
정립체 크기 (um)	1400
대기시간 (분)	1

3.2.P.3.2 배치 정의

연속공정의 장점은 Scale-up 이 필요하지 않고, 생산 시간을 늘려 생산량을 조절할 수 있다. 따라서 생산량의 유연함을 부여하고자 K 과립제는 공정 운영시간으로 설정하였다.

배치에 대한 크기는 3.2.P.2.3 에 자세히 설명하였다. 연속 공정 제조 배치는 Test Scale 과 Pilot scale 가 있다. Test scale 의 경우 공정 운영 시간을 2 시간하였고, Pilot scale 은 4 시간으로 하였다. 이때 Pilot scale 공정 운영 시간은 근로자의 피로도와 휴식시간을 고려하였다. 따라서 K 과립제의 연속공정은 최소 2 시간에서 4 시간 생산할 때 적합한 것을 확인하였다. 이 후 생산량을 늘릴 예정일 경우 4 시간씩 공정 단위를 추가하여 최대 생산량에 대한 적합성을 판단할 예정이다.

표 3.2.P.3.3-1 연속 공정 제조 배치

공정 Scale	공정 운영 시간	배치 생산 목적
Test scale	2 시간	관리 전략 설정을 위한 생산 (Dosing system 의 원료 투입 적합성 확인)
Pilot scale	4 시간	공정 설정 단위 시간 설정

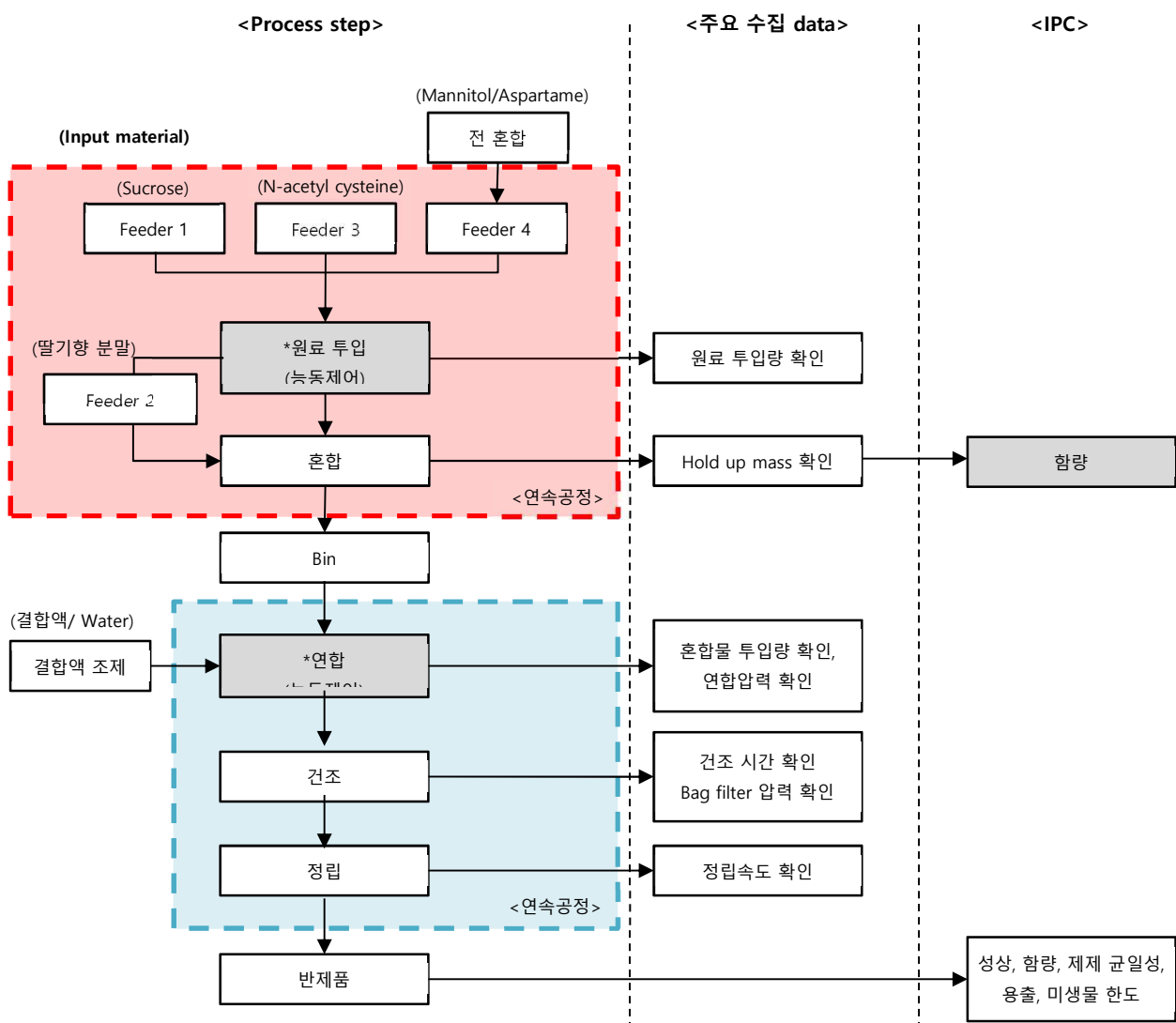
3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리

각 해당 공정의 장비 설계 및 시스템 통합기술과 공정 변수와 그에 따른 관리 기준 등은 3.2.P.2.3 제조 공정개발에 자세히 설명하였다. 또한 제품 배출 전략도 설명하였다.

3.2.P.3.3.1 연속공정 흐름도

K 과립제는 연속 공정을 적용하여 습식과립으로 제조되고, 각 공정 단계는 전 혼합(부형제 2 가지) - 원료 투입 - 혼합 - 연합 - 건조 - 정립 순서로 진행된다. 연속 공정에 대한 흐름도는 그림 3.2.P.3.3-1 에 나타내었다.

그림 3.2.P.3.3-1 Flow chart of Continouous Manufacturing Process



Feeder 를 통해 원료 투입이 진행되고 혼합이 진행되는 공정을 하나의 연속공정으로 진행하였다. 원료 투입은 관리전략과 배출 전략에 따라 능동적으로 이뤄지고, 발생하는 Data 는 중앙 컴퓨터에 자동으로 저장된다. 원료 투입부 연속공정으로 얻어지는 혼합물은 Bin 에 담겨진다. 이 혼합물은 습식과립 연속공정에 투입된다. 해당 장비에서는 연합 공정이 진행되고 건조되어 정립까지 완료된다.

3.2.P.3.2 연속공정의 특이적 측면

기존의 배치단위공정은 각 단위공정이 개별적으로 수행되며, 일정량의 원료를 투입하여 단위공정별로 반제품을 제조한 다음 이를 이후 공정 단계로 투입하여 최종 완제의약품을 제조하는 방식이다. 이러한 배치단위공정은 작업자의 개입이 필요하며, 공정마다 멈추고 시작하는 단계를 반복하기 때문에 다음 공정을 수행하기 전에 대기 시간이 존재한다. 배치단위공정은 생산량을 조절하기 용이하여 제품의 다양성을 확보하는데 유리할 수 있으며, 배치 간의 변경이 가능하여 품질을 만족하지 못하는 배치가 관찰될 경우 해당 배치를 쉽게 제거할 수 있는 장점이 있다. 그러나 개별 작업 단위로 구성된 배치단위공정은 배치 간 변동이 발생할 수 있으며, 이로 인해 공정 효율성과 일관성 면에서는 한계가 있다. 이러한 이유로 배치단위공정은 주로 소규모 생산이나 다양한 제품을 소량으로 제조할 때 사용된다. 반면에 연속제조공정은 의약품의 모든 공정 단계가 단일 연속 시스템으로 완전히 통합되는 접근방식을 의미한다. 이는 높은 수준의 자동화를 가능하게 하며, 작업자의 개입을 최소화함으로써 작업 오류를 줄이고 높은 품질의 의약품을 제조할 수 있게 한다. 연속제조공정에서는 공정분석기술을 적용하여 공정을 실시간으로 모니터링하고 제어할 수 있으며, 이를 통해 제품의 품질을 지속적으로 평가 및 관리할 수 있다. 이러한 연속제조공정의 도입은 환자에게 안전성과 효능이 보장된 의약품을 일관되게 제공할 뿐만 아니라 제조 과정에서 시간과 공간을 효율적으로 활용하여 자원을 절약할 수 있다. 이를 토대로 생산 비용이 절감되고 생산성이 향상되며, 신약 개발 시간을 단축시켜 시장 진입을 가속화할 수 있다. 또한 연속제조공정은 배치단위공정보다 생산 규모 확대가 용이하다는 장점이 있다. 배치 생산과 연속제조공정의 비교는 표 3.2.P.3.3-1 에 나타내었다.

표 3.2.P.3.3-1 배치단위공정과 연속제조공정의 비교

구분	배치단위공정	연속제조공정
특징	여러 개의 개별 단계와 다음 공정으로의 대기 시간이 존재하며, 완료 시점에서 품질을 평가	연속적인 작업으로 공정이 수행되며 인라인 또는 온라인으로 품질을 평가

구분	배치단위공정	연속제조공정
비용	기존의 자본 집약적인 시설 사용하며 소규모 생산에 적합함, 장기적으로 인력 및 장비 비용이 증가할 수 있음	초기에는 큰 자본 투자 필요하지만 장기적으로 인력 및 장비 비용을 절감할 수 있음
유연성	규모 확대에 따른 비용이 많이 듦, 1~2 년의 긴 공급망으로 인해 의약품의 긴 유통기한이 필요함	다른 제품에 맞게 조정이 어려우며 적절한 관리전략 필요함 효율적인 생산 규모 확대가 가능함
생산성	개별 단위에 대하여 시작 시간이 짧지만 세분화된 긴 작동 시간을 특징으로 함	연속적인 생산의 시작을 위해서 필요한 시간이 길지만 연속적인 작동 시간은 짧음
품질	품질 부적합시 대응이 용이 용이함, 더 많은 인력이 개입해야 하며 품질의 변동성이 존재함	공정 전반에 걸친 잠재적 장애가 존재할 수 있음, 물질의 공정 내 체류시간이 짧고 인력의 개입이 적음

3.2.A 첨부

목차

3.2.A.1	제제조성 인자에 대한 위험성 평가 상세근거	152
3.2.A.2	제제조성 최적화	158
3.2.A.3	제제조성 최적화 후 위험성 평가 상세근거	163
3.2.A.4	원료투입 공정의 초기 위험성평가	169
3.2.A.5	혼합 공정의 초기 위험성평가	173
3.2.A.6	습식과립화 공정의 초기 위험성평가	176
3.2.A.7	고장모드 및 영향분석(FMEA) 기반 위험성 평가의 점수부여 기준	193

3.2.A.1 제제조성 인자에 대한 위험성 평가 상세근거

표 3.2.A-1 제제조성에 따른 위험성 평가 상세

제제조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
만니톨 200SD	성상	만니톨 200SD 의 양이 과다하거나 부족함	부적합한 성상의 과립 형성	2	1	2	4	낮음	부형제로 사용되는 만니톨 200SD 는 흐름성이 양호하고 입도분포가 균일하므로 연속제조공정에서 적합한 성상의 과립이 형성될 것으로 판단됨
	함량		연합물의 부착으로 인한 함량 저하	3	3	3	27	중간	만니톨 200SD 의 양 및 혼합 비율에 따른 연구를 수행하여 목표 함량을 달성할 수 있는 최적화된 제제조성을 확보하고자 함
	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	만니톨 200SD 는 수용해도가 높으므로 완제의약품의 용출 특성에 대한 영향이 제한적일 것으로 판단됨

제제조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	입도분포		미분 발생으로 인한 기준에 부적합한 입도분포	4	3	4	48	높음	만니톨 200SD 는 양호한 흐름성과 균일한 입도분포를 가지지만 사용되는 양에 따라 과립의 입도분포가 달라질 수 있음. 따라서 사용 분량에 대한 연구를 수행하여 균일한 입도분포를 달성할 수 있는 최적화 제제조성을 확보하고자 함
자당	성상	자당의 양이 과다하거나 부족함	부적합한 성상의 과립 형성	3	1	2	6	낮음	부형제로 사용되는 자당은 양호한 흐름성과 균일한 입도분포를 가지고 있으므로 연속제조공정을 통해 적합한 성상의 과립이 형성될 것으로 판단됨
	함량		연합물의 부착으로 인한 함량 저하	3	3	3	27	중간	자당의 양 및 혼합 비율에 따른 연구를 수행하여 목표 함량을 달성할 수 있는

제제조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
									최적화된 제제조성을 확보하고자 함
	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	자당은 수용해도가 높으므로 완제의약품의 용출 특성에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨
	입도분포		미분 발생으로 인한 기준에 부적합한 입도분포	4	3	4	48	높음	자당은 흐름성이 양호하고 입도분포가 균일하지만 사용되는 양에 따라 연속제조공정에서 형성되는 과립의 입도분포가 달라질 수 있음. 따라서 사용 분량에 대한 연구를 수행하여 균일한 입도분포를 달성할 수 있는 최적화 제제조성을 확보하고자 함

제제조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
아스파탐	성상	아스파탐의 양이 과다하거나 부족함	감미가 지나치거나 부족하여 환자의 복약순응도 저하	3	1	2	6	낮음	원료의약품의 불쾌한 맛을 차폐하기 위해 적절한 양의 감미제를 사용함
	함량		소량을 사용하며 함량에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	감미제로 사용되는 아스파탐은 제제조성에서 소량으로 사용되며 용해도가 높아 완제의약품의 함량에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨
	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	감미제로 사용되는 아스파탐은 제제조성에서 소량으로 사용되며 용해도가 높아 완제의약품의 용출에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨
	입도분포		입도분포는 부형제에 의해 결정되므로	2	1	2	4	낮음	감미제로 사용되는 아스파탐은 제제조성에서 소량으로 사용되며

제제조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
			아스파탐이 입도분포에 큰 영향을 미치지 않음						완제의약품의 입도분포에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨
딸기향 분말	성상	딸기향분말의 양이 과다하거나 부족함	향이 지나치거나 부족하여 환자의 복약순응도 저하	3	1	2	6	낮음	원료의약품의 불쾌한 냄새를 차폐하기 위해 적절한 양의 착향제를 사용함
	함량		소량을 사용하며 함량에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	착향제로 사용되는 딸기향분말은 제제조성에서 소량으로 사용되며 용해도가 높아 완제의약품의 함량에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨
	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	감미제로 사용되는 딸기향분말은 제제조성에서 소량으로 사용되며 용해도가 높아 완제의약품의 용출에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨

제제조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	입도분포		입도분포는 부형제에 의해 결정되므로 딸기향분말이 입도분포에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	감미제로 사용되는 딸기향분말은 제제조성에서 소량으로 사용되며 완제의약품의 입도분포에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨

3.2.A.2 제제조성 최적화

제제조성의 최적화 연구를 위해 설계된 실험설계 표에 따라 과립을 제조하고 이의 품질특성을 평가한 결과를 바탕으로 제제조성의 인자들에 의한 영향을 살펴보고자 분산분석(ANOVA)을 실시하였다.

함량에 대한 영향 분석

실험설계점에 따라 제조된 과립의 함량은 99.1~103.8%를 나타내었다. 함량에 대한 모형의 p 값이 0.05 보다 크므로 유의하지 않았다.

표 3.2.A-2 함량에 대해 반응표면분석을 수행한 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	13.80	2	6.90	2.61	0.1221	<i>not significant</i>
A-자당의 비율	3.03	1	3.03	1.15	0.3090	
B-L/S ratio	10.77	1	10.77	4.06	0.0710	
Residual	26.40	10	2.64			
Cor Total	40.20	12				

모형 요약

표준편차(S)	R ²	R ² (수정)	R ² (예측)
1.62	0.3434	0.2120	-0.0705

용출에 대한 영향 분석-5 분

제조된 과립의 5 분 시점에서의 용출률은 95.7~102.3%를 나타내었다. 용출(5 분)에 대한 모형의 p 값이 0.05 보다 크므로 유의하지 않았다.

표 3.2.A-3 용출(5 분)에 대해 반응표면분석을 수행한 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	13.80	5	6.90	2.61	0.1221	<i>not significant</i>
A-자당의 비율	0.0701	1	0.0701	0.0232	0.8832	
B-L/S ratio	0.6185	1	0.6185	0.2046	0.6647	

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
AB	9.62	1	9.62	3.18	0.1175	
A ²	5.23	1	5.23	1.73	0.2298	
B ²	6.35	1	6.35	2.10	0.1905	
Residual	21.16	7	3.02			
Cor Total	40.50	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R ²	R ² (수정)	R ² (예측)
1.74	0.4777	0.1046	-0.0474

용출에 대한 영향 분석-10 분

제조된 과립의 10 분 시점에서의 용출률은 96.8~103.7%를 나타내었다. 용출(10 분)에 대한 모형의 p 값이 0.05 보다 크므로 유의하지 않았다.

표 3.2.A-4 용출(10 분)에 대해 반응표면분석을 수행한 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	20.30	5	4.06	1.81	0.2299	<i>not significant</i>
A-자당의 비율	0.1144	1	0.1144	0.0510	0.8278	
B-L/S ratio	3.21	1	3.21	1.43	0.2705	
AB	8.27	1	8.27	3.68	0.0965	
A ²	0.5339	1	0.5339	0.2378	0.6407	
B ²	8.70	1	8.70	3.87	0.0898	
Residual	15.72	7	2.25			
Cor Total	36.02	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R ²	R ² (수정)	R ² (예측)
1.50	0.5636	0.2520	0.2620

용출에 대한 영향 분석-30 분

제조된 과립의 30 분 시점에서의 용출률은 99.3~103.3%를 나타내었다. 용출(30 분)에 대한 모형의 p 값이 0.05 보다 크므로 유의하지 않았다.

표 3.2.A-5 용출(30 분)에 대해 반응표면분석을 수행한 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	13.49	5	2.70	3.08	0.0876	<i>not significant</i>
A-자당의 비율	0.8616	1	0.8616	0.9827	0.3546	
B-L/S ratio	1.67	1	1.67	1.90	0.2104	
AB	5.02	1	5.02	5.72	0.0480	
A ²	0.1005	1	0.1005	0.1146	0.7448	
B ²	5.79	1	5.79	6.61	0.0370	
Residual	6.14	7	0.8768			
Cor Total	19.63	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R ²	R ² (수정)	R ² (예측)
0.9364	0.6873	0.4639	-0.5012

입도분포에 대한 영향 분석-355µm 잔류율

제조된 과립의 입도분포(355µm 잔류율)는 57.8~94.0%를 나타내었다. 입도분포(355µm 잔류율)에 대한 모형의 p 값이 0.05 보다 작으므로 유의하고 중심점 반복에 의한 적합성 결여도 0.05 이상으로 반복의 분산에 대해 문제가 없음을 확인하였다. 주효과 A, B, 교호작용 A*B, 제곱항 A², B² 은 유의수준이 0.05 보다 작으므로 입도분포(355µm 잔류율)에 대해 유의한 영향을 미치는 인자라고 판단할 수 있으며, 도출된 회귀 방정식을 바탕으로 등고선도를 작성하였다.

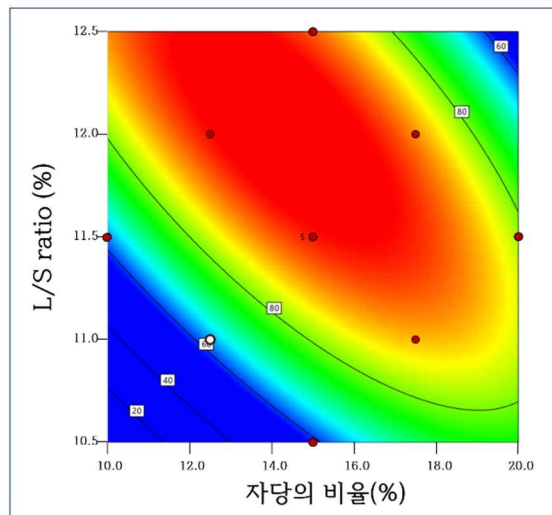
표 3.2.A-6 입도분포(355µm 잔류율)에 대해 반응표면분석을 수행한 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	2115.43	5	423.09	293.11	<0.0001	<i>significant</i>
A-자당의 비율	269.36	1	269.36	186.61	<0.0001	

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
B-L/S ratio	766.96	1	766.96	531.34	<0.0001	
AB	205.51	1	205.51	142.37	<0.0001	
A ²	621.03	1	621.03	430.24	<0.0001	
B ²	497.94	1	497.94	344.97	<0.0001	
Residual	10.10	7	1.44			
Lack of fit	8.30	3	2.77	6.15	0.0559	<i>not significant</i>
Pure Error	1.80	4	0.4501			
Cor Total	2125.53	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R ²	R ² (수정)	R ² (예측)
1.20	0.9952	0.9919	0.9615

그림 3.2.A-1 입도분포(355µm 잔류율)에 대한 등고선도



입도분포에 대한 영향 분석-미분

제조된 과립의 입도분포(미분)는 6.0~42.2%를 나타내었다. 입도분포(미분)에 대한 모형의 p 값이 0.05 보다 작으므로 유의하고 중심점 반복에 의한 적합성 결여도 0.05 이상으로 반복의 분산에 대해 문제가 없음을 확인하였다. 주효과 A, B, 교호작용 A*B, 제곱항 A²,

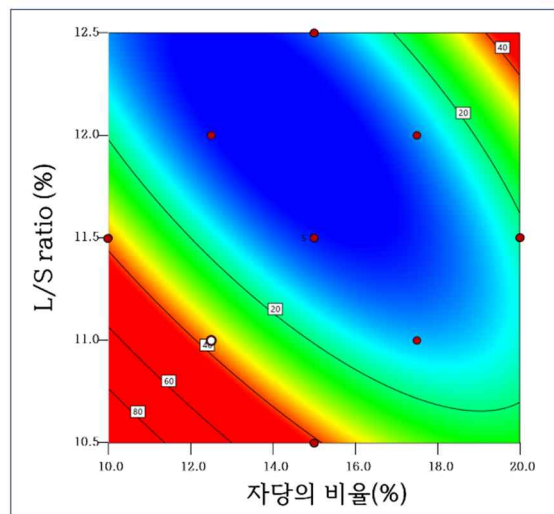
B2 은 유의수준이 0.05 보다 작으므로 입도분포(미분)에 대해 유의한 영향을 미치는 인자라고 판단할 수 있으며, 도출된 회귀 방정식을 바탕으로 등고선도를 작성하였다.

표 3.2.A-7 입도분포(미분)에 대해 반응표면분석을 수행한 결과

출처	Sum of Squares	df	Mean Square	F-값	P-값	
Model	2115.43	5	423.09	293.11	<0.0001	<i>significant</i>
A-자당의 비율	269.36	1	269.36	186.61	<0.0001	
B-L/S ratio	766.96	1	766.96	531.34	<0.0001	
AB	205.51	1	205.51	142.37	<0.0001	
A ²	621.03	1	621.03	430.24	<0.0001	
B ²	497.94	1	497.94	344.97	<0.0001	
Residual	10.10	7	1.44			
Lack of fit	8.30	3	2.77	6.15	0.0559	<i>not significant</i>
Pure Error	1.80	4	0.4501			
Cor Total	2125.53	12				

모형 요약			
표준편차(S)	R ²	R ² (수정)	R ² (예측)
1.20	0.9952	0.9919	0.9615

그림 3.2.A-2 입도분포(미분)에 대한 등고선도



3.2.A.3 제제조성 최적화 후 위험성 평가 상세근거

표 3.2.A-8 제제조성에 따른 위험성 평가 상세

제제조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
만니톨 200SD	성상	만니톨 200SD 의 양이 과다하거나 부족함	부적합한 성상의 과립 형성	2	1	2	4	낮음	637.5 mg	최적화 연구를 바탕으로 도출된 분량으로 만니톨 200SD 를 사용하였을 때 목표하는 성상을 만족하였음
	함량		연합물의 부착으로 인한 함량 저하	3	1	2	6	낮음	637.5 mg	만니톨 200SD 의 양은 설정된 범위에서 완제의약품의 함량에 유의미한 영향을 미치지 않았음. 최적화 연구를 통해 도출된 분량으로 완제품을 제조하였을 때 제조된 과립이

K 과립제
3.2.A 첨부

										함량의 기준을 만족하였음
	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	637.5 mg	최적화 연구를 바탕으로 도출된 분량으로 완제품을 제조하였을 때 제조된 과립이 용출의 기준을 만족하였음
	입도분포		미분 발생으로 인한 기준에 부적합한 입도분포	4	1	2	8	낮음	637.5 mg	최적화 연구를 통해 만니톨 200SD 의 양이 입도분포에 직접적인 영향을 미치는 것을 확인하였으며, 입도분포를 만족하는 완전한 설계공간을 도출하였음
자당	성상	자당의 양이 과다하거나 부족함	부적합한 성상의 과립 형성	3	1	2	6	낮음	112.5 mg	최적화 연구를 바탕으로 도출된 분량으로 자당을

K 과립제
3.2.A 첨부

									사용하였을 때 목표하는 성상을 만족하였음.	
	함량		연합물의 부착으로 인한 함량 저하	3	1	2	6	낮음	112.5 mg	자당의 양은 설정된 범위에서 완제의약품의 함량에 유의미한 영향을 미치지 않았음. 최적화 연구를 통해 도출된 분량으로 완제품을 제조하였을 때 제조된 과립이 함량의 기준을 만족하였음
	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	112.5 mg	최적화 연구를 바탕으로 도출된 분량으로 완제품을 제조하였을 때 제조된 과립이 용출의 기준을 만족하였음

K 과립제
3.2.A 첨부

	입도분포		미분 발생으로 인한 기준에 부적합한 입도분포	4	1	2	8	낮음	112.5 mg	최적화 연구를 통해 자당의 양이 입도분포에 직접적인 영향을 미치는 것을 확인하였으며, 입도분포를 만족하는 완전한 설계공간을 도출하였음
아스파탐	성상	아스파탐의 양이 과다하거나 부족함	감미가 지나치거나 부족하여 환자의 복약순응도 저하	3	1	2	6	낮음	30 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 아스파탐을 사용하였을 때 제조된 과립은 성상에 대한 기준을 만족하였음
	함량		소량을 사용하며 함량에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	30 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 아스파탐을 사용하였을 제조된 과립은 함량에 대한 기준을 만족하였음

K 과립제
3.2.A 첨부

	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	30 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 아스파탐을 사용하였을 때 제조된 과립은 용출에 대한 기준을 만족하였음
	입도분포		입도분포는 부형제에 의해 결정되므로 아스파탐이 입도분포에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	30 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 아스파탐을 사용하였을 때 제조된 과립은 입도분포에 대한 기준을 만족하였음
딸기향 분말	성상	딸기향분말의 양이 과다하거나 부족함	향이 지나치거나 부족하여 환자의 복약순응도 저하	3	1	2	6	낮음	20 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 딸기향분말을 사용하였을 때 제조된 과립은 성상에 대한 기준을 만족하였음

K 과립제
3.2.A 첨부

	함량		소량을 사용하며 함량에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	20 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 딸기향분말을 사용하였을 때 제조된 과립은 함량에 대한 기준을 만족하였음
	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	20 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 딸기향분말을 사용하였을 때 제조된 과립은 용출에 대한 기준을 만족하였음
	입도분포		입도분포는 부형제에 의해 결정되므로 딸기향분말이 입도분포에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	20 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 딸기향분말을 사용하였을 때 제조된 과립은 입도분포에 대한 기준을 만족하였음

3.2.A.4 원료투입 공정의 초기 위험성평가

표 3.2.A-9 원료투입 공정에 대한 위험성 평가

공정변수	완제의약품 핵심품질 특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
투입 속도	성상	3	2	2	12	낮음	원료투입 공정의 투입 속도는 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 투입속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.
	함량	3	3	3	27	중간	원료투입은 원료를 정량으로 일정하게 투입하는 공정으로 투입 속도에 변동이 일어나면 주성분의 농도가 달라져 함량변화에 직접적인 영향을 준다. 또한 투입속도의 변동은 원료의 총량이 변동되기 때문에 장입물에 변화를 주어 혼합불균일을 초래하여 제제 균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 개별 원료 물질을 사전학습을 통해 투입 속도에 따른 정량공급여부를 확인하기 때문에 원료투입 공정에서 투입속도의 위험성은 중간이다.
	제제균일성	3	3	3	27	중간	
	용출	3	2	2	12	낮음	원료투입 공정의 투입 속도는 과립물의 용출에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 다만 투입 속도에 대한 변화에 의한 혼합물이 불균일해져, 함량 변화에 따른 용출의 간접적인 변화가 있을 수 있지만, 일반적으로 투입 속도가 용출에 직접적인 영향을 주지 않는다. 따라서 투입속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.

공정변수	완제의약품 핵심품질 특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도	3	2	2	12	낮음	원료투입 공정의 투입 속도는 과립물의 입도에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 다만 투입 속도에 대한 변화에 의한 혼합물이 불균일해져, 간접적으로 입도 분포의 변화를 줄 수 있으나, 일반적인 투입 속도가 입도에 직접적인 영향을 주지 않는다. 따라서 투입속도에 따른 입도의 위험성은 낮음이다.
스크류 속도	성상	3	2	2	12	낮음	원료투입 공정의 스크류 속도는 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 스크류 속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.
	함량	3	3	3	27	중간	원료 투입 공정의 스크류 속도는 직접 설정할 수 있는 공정 변수값이 아니고 각 피더에 사용되는 개별 원료 물질을 사전학습을 통해 설정되는 값이다.
	제제균일성	3	3	3	27	중간	따라서 스크류속도에 따른 정량공급여부를 사전적으로 확인하고, 원료의 투입속도의 변화가 없으면 정량적인 투입이 가능하므로 따라서 원료투입 공정에서 스크류 속도의 위험성은 중간이다.
	용출	3	2	2	12	낮음	원료투입 공정의 스크류 속도는 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 스크류 속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.

공정변수	완제의약품 핵심품질 특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도	3	2	2	12	낮음	원료투입 공정의 스크류 속도는 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 스크류 속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.
장입률	성상	3	2	2	12	낮음	혼합공정의 장입률은 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 장입률에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.
	함량	3	3	3	27	중간	혼합공정의 장입률은 원료의 공급속도에 변동이 일어나면 개별 원료 물질의 blender 장입률에 변화를 주어 혼합불균일을 초래할 수 있는 간접적으로 확인하는 지표이다.
	제제균일성	3	3	3	27	중간	원료의 공급속도는 사전학습을 통해 정량공급여부를 확인하기 때문에 원료 투입 공정에서 장입률의 위험성은 중간이다.
	용출	3	3	2	18	낮음	혼합공정의 장입률은 과립물의 용출에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 다만 장입률 변화에 의한 혼합물이 불균일해져, 함량 변화에 따른 용출의 간접적인 변화가 있을 수 있지만, 일반적으로 장입률이 용출에 직접적인 영향을 주지 않는다. 따라서 장입률에 따른 용출의 위험성은 낮음이다.
	입도	3	2	2	12	낮음	혼합공정의 장입률은 과립물의 입도에 직접적인 연관성을 가지지

공정변수	완제의약품 핵심품질 특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							<p>않는다. 다만 장입률 변화에 의한 혼합물이 불균일해져, 간접적으로 입도 분포의 변화를 줄 수 있으나, 일반적인 장입률이 입도에 직접적인 영향을 주지 않는다. 따라서 원료공급속도에 따른 입도의 위험성은 낮음이다.</p>

3.2.A.5 혼합 공정의 초기 위험성평가

표 3.2.A-10 혼합 공정에 대한 위험성 평가

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
원료의 공급속도	성상	3	2	2	12	낮음	혼합공정의 원료의 공급속도는 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 원료공급속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.
	함량	5	3	3	45	높음	원료의 공급의 속도에 변동이 일어나면 개별 원료 물질의 blender 장입률에 변화를 주어 혼합불균일을 초래할 수 있다. 원료의 공급속도는 과립물의 함량 및 제제균일성에 직접적인 영향을 주기 때문에 위험성은 높다.
	제제균일성	5	3	3	45	높음	
	용출	3	3	2	18	낮음	혼합공정의 원료의 공급속도는 과립물의 용출에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 원료공급속도에 따른 용출의 위험성은 낮음이다.
	입도	3	2	2	12	낮음	혼합공정의 원료의 공급속도는 과립물의 입도에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 원료의 공급속도에 따른 입도의 위험성은 낮음이다.
패들 속도	성상	3	2	2	12	낮음	혼합공정의 패들 속도는 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							않는다. 따라서 패들 속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.
	함량	5	3	3	45	높음	혼합공정은 정량적으로 Blender 에 투입된 원료를 내부의 패들을 이용하여 균일하게 섞어주는 공정으로 패들속도의 영향에 따라 혼합불균일을 초래할 수 있다. 또한 연속공정에서 패들 속도는 섞인 원료의 배출량에 영향을 미치므로 장입량에 직접적인 영향을 준다. 따라서 패들 속도는 함량과 제제균일성에 직접적인 영향을 주기 때문에 위험성은 높음이다.
	제제균일성	5	3	3	45	높음	혼합공정의 패들 속도는 과립물의 용출에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 다만 패들 속도가 너무 낮을 경우 혼합물이 불균일해져, 함량 변화에 따른 용출의 간접적인 변화가 있을 수 있지만, 일반적인 패들 속도의 범위에서는 그 가능성이 매우 낮다. 따라서 패들속도에 따른 용출의 위험성은 낮음이다.
	용출	3	3	2	18	낮음	혼합공정의 패들속도는 과립물의 입도에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 다만 패들 속도가 너무 낮을 경우 혼합물이 불균일해져, 입도 분포에 간접적인 변화가 있을 수 있지만, 일반적인 패들 속도의
	입도	3	2	2	12	낮음	

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							범위에서는 그 가능성이 매우 낮다. 따라서 패들속도에 따른 입도의 위험성은 낮음이다.

3.2.A.6 습식과립화 공정의 초기 위험성평가

표 3.2.A-11 습식과립화(연합) 공정에 대한 위험성 평가

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
Powder mass flow	성상	3	4	2	24	중간	원료의 공급속도는 트윈스크류 과립기 내부의 장입률에 영향을 미칠 수 있으며 이에 따라 스크류에 의해 받는 혼합물이 받는 전단력(shear force)과 체류시간이 변화하여 과립의 입자도, 미분비율 등이 영향을 받을 수 있다. 특히, 수크로즈가 포함된 제제조성에서 연합 조건에 따라 과립물이 과연합될 경우 과립 크기가 커지고 강도, 거칠기 등이 변화하여 제품의 성상, 외관 등에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다. 하지만 성상의 경우 육안으로 쉽게 관찰이 가능하므로 이에 대한 위험성은 중간이다.
	함량	3	2	3	18	낮음	연속혼합 공정을 통해 혼합균일성이 이미 확보된 원료가 과립 공정으로 공급이 되므로 원료 공급속도가 함량에 영향을 미칠 가능성은 높지 않다. 다만 원료공급을 위한 hopper 내부에서 원료의 유동성으로 인해 분리(segregation)가 일어날 수 있으나 제제조성 연구 단계에서 이에 대한 위험성은 낮음이 확인되었다.

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	원료의 공급속도에 변동이 일어나면 연합조건 또한 변화하여 과립물의 물성이 불균일할 수 있으나, 이미 혼합된 원료를 일정한 속도로 공급하는 조건에서는 함량불균일이 발생할 가능성은 낮다.
	용출	4	1	3	12	낮음	원료 공급속도에 따라 과립물의 밀도와 입도, 다공성 등이 영향을 받을 수 있으며 이는 약물의 용출 속도에도 변동을 야기한다. 공급속도가 빠를 경우에는 과립 밀도가 높아져 약물 용출이 지연될 수 있다. 하지만 아세틸시스테인 약물의 경우, 용해도가 매우 높으며 제제조성 연구 단계에서 과연합될 경우에도 용출은 기준을 만족함을 확인하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	입도	4	3	4	48	높음	원료의 공급속도는 과립물의 크기 및 입도 분포에 직접적인 영향을 미친다. 공급속도가 빠르거나 느리면 과립공정의 체류시간, 전단력 등이 변화하여 과립물의 입도분포가 달라질 수 있다. 과립제의 입도 기준을 충족하기 위해서는 미분을 최소화하고 적절한 입자 크기를 가지는 과립물을 제조하여야 하므로 이에 대한 위험성은 높음이다.

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
Liquid pump speed	성상	3	2	2	12	낮음	결합액의 공급 속도가 너무 빠르면 과립이 과도하게 습윤해져 응집 및 덩어리가 형성될 수 있으며 이는 성상 품질의 저하를 야기할 수 있다. 하지만 이는 원료의 공급속도에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리되어야 하며, 연속 습식과립 공정에서 결합액의 공급속도는 L/S ratio 에 따라 조절되어야 한다.
	함량	3	2	3	18	낮음	결합액의 공급속도가 일정하지 않을 경우, 과립 내 약물 및 결합제 등의 분포가 균일하지 않으므로 국소적인 약물 함량의 편차가 발생할 수 있다.
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	하지만 연속습식과립 공정에서는 결합액의 공급속도에 대한 실시간 관리가 가능하므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	용출	3	2	3	18	낮음	결합액의 공급속도는 연합을 통해 연속적으로 제조되는 과립물의 강도와 입도분포, 밀도 및 다공성 등에 영향을 주며, 결합액의 과량 공급으로 과립의 경도와 밀도가 증가하고 다공성이 감소하면 약물의 용출이 느려질 수 있다. 하지만 이는 결합액의 공급속도보다는 원료 공급속도와 함께 고려하여 적절한 L/S ratio 로 관리되어야 한다.

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도	3	2	3	18	낮음	결합액의 과량 공급 시에는 과립 크기가 커지며, 결합액의 과소 공급 시에는 과립 내 미분의 비율이 증가할 수 있으므로 적절한 L/S ratio 의 범위 설정이 필요하다. Peristaltic pump 를 통해 결합액이 공급되는 경우, 결합액 공급량의 시간에 따른 파형 변동이 일어날 수 있으며, 이는 과립물의 입도분포에 영향을 미칠 수 있으나 별도의 peristaltic pump 를 사용할 경우 이에 대한 영향은 크지 않으므로 위험성이 낮다.
Liquid/solid ratio	성상	3	3	2	18	낮음	L/S ratio 가 높으면 크고 구형의 모양을 가지는 과립물이 제조되나 L/S ratio 가 과도하면 지나친 습윤이 일어나 성상에도 영향을 미칠 수 있다. L/S ratio 가 낮으면 과립이 작고 불규칙한 형태가 되며 미분의 비율이 높아질 수 있다.
	함량	3	3	2	18	낮음	L/S ratio 가 너무 높거나 낮으면 결합제의 과립 내 분포에 영향을 미치고 이에 따라 불균일한 과립물이 제조될 수 있다. 하지만 일반적인 L/S ratio 의 조건에서 함량이 영향을 받을 가능성은 낮으며, 너무 과도하거나 낮은 L/S ratio 에 의한 함량불균일은 과립물의 성상의 변화도 함께
	제제균일성	3	3	2	18	낮음	

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							야기하므로 육안으로 쉽게 예측이 가능하다.
	용출	3	2	3	18	낮음	L/S ratio 에 따라 과도한 결합액의 비율 조건에서는 과립물의 밀도 및 강도 증가로 용출이 지연될 수 있으며, L/S ratio 가 너무 낮으면 과립의 결합력이 약하여 쉽게 분해되며 용출이 빨라질 수 있다. 하지만 아세트시스테인 약물의 경우, 용해도가 매우 높고 과립제 제형으로 개발하고자 하였으므로 일반적인 정제 또는 캡슐제보다 용출이 빨라 이에 대한 위험성이 낮다.
	입도	4	4	3	48	높음	L/S ratio 는 과립물의 크기와 입도 분포에 직접적인 영향을 미친다. L/S ratio 가 증가할 수록 과립물의 크기는 커지고 입도분포가 넓어지며, L/S ratio 가 감소하면 과립물의 크기가 작아지고 미분의 비율이 증가한다. 과립제의 입도기준을 충족하기 위해서는 적절한 L/S ratio 의 범위가 설정되어야 한다.
Granulat or screw speed	성상	3	2	2	12	낮음	스크류 속도가 높을 수록 전단력이 증가하여 과립물의 표면이 매끄러워지고 밀도가 증가하는 경향이 있으나 의약품의 안정성, 유효성 측면에서 위험성은 크지 않다.

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	함량	3	2	3	18	낮음	스크류의 속도는 투입물질의 체류시간분포와 혼합 거동에 영향을 준다. 이때 스크류의 회전에 의해 일어나는 투입물질의 혼합과 back-mixing 은 투입원료의 함량 변동이 일어나더라도 이를 희석시키는 효과를 가지므로 제제균일성을 향상시킬 수 있다. 따라서 스크류 속도에 따른 함량과 제제균일성의 위험성은 낮음으로 설정하였다.
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	
	용출	3	2	3	18	낮음	스크류 속도가 높을수록 전단력이 증가하여 치밀한 구조를 가지는 밀도가 높은 과립물이 제조되므로 용출에도 영향을 미칠 수 있다. 하지만 해당 약물의 경우, 용해도가 매우 높으므로 이에 따라 용출이 변화할 가능성은 낮다.
	입도	4	4	3	48	높음	스크류의 회전속도는 과립의 크기와 입도분포에 직접적인 영향을 미친다. 회전속도가 증가할수록 일반적으로 과립의 크기는 감소하고 입도분포가 좁아지는 경향이 있으므로 적절한 스크류의 회전속도 범위를 설정하여야 과립제의 입도기준을 충족할 수 있다.
Granulat or jacket	성상	3	1	2	6	낮음	결합액의 점도가 온도에 따라 영향을 받아 변화할 경우, 과립물의 물성과 성상에도 영향을 받을 수 있으나

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
temperat ure							과립기의 온도 관리가 가능하므로 그 가능성은 매우 낮다.
	함량	3	1	3	9	낮음	과립기의 온도가 따라 결합액의 점도가 변화하여 과립 내 결합액이 불균일하게 분포하면 함량 및 제제균일성에도 문제가 발생할 수 있으나 그 발생가능성은 매우 낮으므로 위험성 또한 낮다.
	제제균일성	3	1	3	9	낮음	과립기의 온도와 용출 간의 직접적인 연관성은 매우 낮으므로 위험성 또한 낮다.
	입도	3	1	3	9	낮음	과립기의 온도변화가 결합액 점도에 영향을 미치면 이를 통해 제조된 과립물의 물성과 입도 또한 변화할 수 있으나, 일정한 과립기 온도의 관리가 가능하므로 과립기 온도가 입도에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
Bridge breaker	성상	3	1	2	6	낮음	Bridge breaker 는 LIW feeder 내에서 유동성이 좋지 않거나 다져진 원료를 깨주는 역할을 하므로 흐름성이 좋지 않은 원료를 사용하는 경우 적절한 범위로 관리되지 않으면 원료공급이 원활하지 않아 과연합되거나 저연합된 과립물이 제조될 수 있다. 하지만 원료공급속도의 지속적인 모니터링을

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							통해 쉽게 관측이 가능하므로 이에 대한 발생가능성과 위험성은 낮다.
	함량	3	2	2	12	낮음	Bridge breaker 의 속도가 적절하지 않을 경우, 원료의 원활한 공급이 이루어지지 않거나 feeder 내에서 원료와 첨가제의 분리로 인해 함량과 제제균일성에 문제가 발생할 수 있다. 하지만 제조공정 중에 원료공급속도와 feed factor 의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 관측이 가능하며, 사전 원료공급 실험을 통해 원료 공급에 문제가 없음이 확인되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	제제균일성	3	2	2	12	낮음	하지만 제조공정 중에 원료공급속도와 feed factor 의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 관측이 가능하며, 사전 원료공급 실험을 통해 원료 공급에 문제가 없음이 확인되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	용출	3	1	3	9	낮음	Bridge breaker 의 부적절한 가동으로 인해 함량불균일이 발생하면 용출에도 간접적으로 영향을 미칠 수 있으나 발생가능성이 매우 낮다.
	입도	3	2	2	12	낮음	Bridge breaker 의 속도에 따라 원료의 공급이 원활하지 않으면 L/S ratio 가 달라져서 과립물의 입도 또한 변화할 수 있다. 하지만 연속공정의 제조과정에서 원료공급속도의 지속적인 관리가 이루어지므로 그 발생가능성은 낮다.

표 3.2.A-12 습식과립화(건조) 공정에 대한 위험성 평가

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
투입량 (cell 당)	성상	2	2	2	8	낮음	연속 유동층 건조공정에서 각 cell 당 투입량은 생산효율 및 속도와 관련이 있다. 투입량이 너무 많을 경우 적절한 유동이 일어나지 않아 건조효율이 감소할 수 있고, 반대의 경우에는 과다한 유동으로 미분이 발생할 수 있다. 하지만 성상은 육안으로 쉽게 관측이 가능하므로 적절한 관리가 용이하여 일반적인 조건에서 성상에 문제가 발생할 위험성은 높지 않다.
	함량	2	2	3	12	낮음	연속 유동층 건조공정에서 각 cell 당 투입량이 함량 또는 제제균일성에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 유동층 챔버 내에서 적절한 유동이 발생할 수 있도록 적절한 범위로 투입량이 관리되면 함량 및 제제균일성에 대한 위험성은 낮다.
	제제균일성	2	2	3	12	낮음	
	용출	3	1	3	9	낮음	각 cell 당 투입량에 따라 건조효율이 달라질 수 있으나 용출에는 큰 영향이 없다. 약물의 용해도가 높으므로 용출과 관련된 직접적인 위험성은 낮다.
	입도	3	2	3	18	낮음	각 cell 당 투입량에 따라 투입량이 너무 적을 경우 과다한 챔버 내에서의 유동으로 인해 미분이 발생할 수 있으나 적절한 투입 범위 내에서는 그

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							발생가능성이 낮다. 따라서 투입량이 입도에 미치는 위험성은 낮음이다.
Dryer air flow	성상	2	2	2	8	낮음	급기유량이 과도할 경우, 과립물의 유동층 설비 내부에서의 마모와 분쇄를 유발하여 성상에 부정적인 영향을 줄 수 있으나, 육안으로 쉽게 관측이 가능하며 일반적인 급기유량의 범위 내에서 그 심각도와 발생도 또한 높지 않다.
	함량	3	3	3	27	중간	급기유량이 과도할 경우, 과립물의 유동 과정에서 미분이 발생하여 원료의 손실 및 분리로 인한 함량의 저하와 불균일이 발생할 수 있다.
	제제균일성	3	3	3	27	중간	연합과정에서 적절한 강도를 가진 연합물이 제조될 경우, 건조 과정에서 함량과 제제균일성에 문제가 발생할 가능성은 높지 않으나, 이들은 의약품의 유효성, 안정성과 연관성을 가지는 품질특성이므로 이에 대한 영향을 확인할 필요가 있다.
	용출	3	2	3	18	낮음	과도한 급기유량으로 인해 과립물의 입도크기가 작아질 경우 용출이 빨라질 수 있으나, 해당 약물은 용해도가 매우 좋으므로 그 영향이 매우 제한적이다. 따라서 급기유량이 용출에 미치는 위험성은 낮다.

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도	3	3	3	27	중간	급기유량이 클수록 과립물의 유동에 의한 마찰과 충격으로 과립의 크기가 감소하는 경향이 있으며, 과도한 급기유량은 미분의 발생을 촉진할 수 있다. 따라서 적용하고자 하는 급기유량 조건에서의 과립제 입도기준의 충족여부에 대한 확인이 필요하다.
Dryer air inlet temperature	성상	2	2	2	8	낮음	과도한 건조 온도는 과립물의 수축과 표면 균열 등을 야기하여 성상에 부정적인 영향을 미칠 수 있으나 일반적인 건조온도 조건에서 문제가 발생할 확률이 낮고 육안 확인 또한 쉽게 가능하므로 위험성이 낮다고 판단하였다.
	함량	3	2	3	18	낮음	건조 온도가 너무 높을 경우, 과립물의 강도 저하로 미분이 발생할 수 있으며 이는 간접적으로 함량과 제제균일성에도 문제를 야기할 수 있다. 또한 열에 대한 안정성이 떨어지는 약물의 경우에는 열에 의해 분해되어 함량저하와 함량불균일이 일어날 가능성이 있다. 하지만 해당 약물은 열에 대한 안정성이 뛰어나고 사전 예비실험 단계에서 미분이 발생하더라도 함량과 제제균일성에 큰 문제가 없음이 확인되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	용출	3	1	3	9	낮음	건조 온도는 과립물의 다공성과 밀도 등에 영향을 미칠 수 있으므로 용출 거동이 변화할 수 있다. 하지만 해당 약물의 경우, 용해도가 우수하여 용출에 대한 위험성은 크지 않은 것으로 판단하였다.
	입도	3	3	3	27	중간	과도한 건조 온도는 과립물의 유동 과정에서의 파쇄와 분쇄를 유발하여 미분 발생을 촉진시킬 수 있다. 해당 제형은 과립제의 입도기준을 만족하여야 하므로 이에 대한 확인이 필요하다.
Drying time	성상	2	2	2	8	낮음	건조시간이 길어지면 과립물이 과건조되어 표면이 거칠어지거나 성상에도 영향을 미칠 수 있으나 육안으로 쉽게 관찰이 가능하며 그 심각도가 낮아 위험성 또한 낮다.
	함량	3	2	3	18	낮음	건조시간에 따라 과립물의 유동에 따른 미분이 발생하면 약물의 손실과 함량의 분리에 의해 과립물의 함량 및 제제균일성이 변동할 수 있으나 건조 과정에서 제품온도를 지속적으로 모니터링하므로 그 발생가능성이 낮다. 또한 제제연구 단계에서 함량 및 제제균일성에 큰 문제가 없음이 확인되었으므로 위험성은 낮음이다.
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	용출	3	1	4	12	낮음	건조시간이 과다할 경우, 과립물의 강도와 입도에도 변화를 야기하므로 용출 속도에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 해당 주성분은 용해도가 우수하여 용출에 미치는 영향이 제한적이므로 건조시간에 의한 용출의 위험성은 낮다.
	입도	3	3	3	27	중간	건조시간에 따라 과립물의 유동에 따른 분쇄로 인해 입도 또한 간접적인 영향을 받는다. 제제연구 단계에서 과립물의 입도에 대한 변동이 확인되었으므로 건조시간의 설정된 조건에서 입도의 영향을 확인할 필요가 있다.

표 3.2.A-13 습식과립화(정립) 공정에 대한 위험성 평가

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
정립/대기 cycle 시간	성상	2	2	2	8	낮음	정립/대기 cycle 시간은 전체 공정의 생산속도에 맞추어 조절되어야 하는 인자이며, 쉽게 관리가 가능하다. 적절한 범위로 설정이 되면 품질에 큰 영향을 미치지 않으므로 그 위험성이 낮다.
	함량	3	2	3	18	낮음	정립 시간이 생산속도에 비해 너무 짧을 경우, 생산된 과립물의 적절한 정립이 진행되지 못하고 잔여물이 계속 정립공정에서 정체하여 긴 체류시간으로 인해 과립물의 균일성에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 일반적인 공정 조건에서 이를 육안으로 쉽게 확인할 수 있으며 함량과 제제균일성이 영향을 받을 가능성 또한 낮으므로 정립/대기 cycle 시간에 의한 위험성을 낮음으로 판단하였다.
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	
	용출	3	1	3	9	낮음	과립물의 정립과 대기 시간은 생산속도에 맞추어 조절이 가능하다. 회분석 공정에서는 정립기에서 과립물이 오래 머무를 경우, 입자 크기가 작아져서 용출에도 변동을 야기할 수 있으나 연속공정에서는 반제품이 연속적으로 투입되고 배출되는 구조이므로 그 영향이

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							제한적이다. 따라서 정립/대기 cycle 시간이 용출에 미치는 위험성은 낮다.
	입도	3	2	3	18	낮음	과립물의 정립/대기 cycle 시간은 생산속도에 맞추어 조절되는 인자로 정립 시간에 따른 간접적인 입도의 영향이 있을 수 있으나 연속공정의 특성상 체류시간이 짧아 그 영향이 제한적이므로 위험성 또한 낮다.
정립기의 회전속도	성상	2	2	2	8	낮음	정립기의 회전 속도에 따라 과도한 회전속도에서는 과립물의 분쇄가 일어나 성상에도 변동을 야기할 수 있으나 일반적인 정립 공정의 회전속도 범위에서는 그 영향이 매우 제한적이다. 따라서 회전속도가 성상에 미치는 영향의 위험성은 낮다.
	함량	3	2	3	18	낮음	적절한 범위의 정립기 회전속도를 적용할 경우, 정립 과정에서 과립물의 균일한 파쇄와 혼합을 촉진하여 함량 및 제제균일성에도 도움을 줄 수 있다.
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	회전 속도가 과도할 경우 과립물의 물성, 입도 등의 편차를 유발할 수 있으며 함량과 제제균일성에도 간접적인 영향을 준다. 하지만 연속공정의 정립 공정에서는 입도 기준을 충족하기 위해 정립기 회전속도를 낮은 범위로 설정하고자 하였으므로 회전속도가 함량과 제제균일성에 문제를 야기할

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							가능성과 발생정도가 낮아 위험성을 낮음으로 판단하였다.
	용출	3	1	3	9	낮음	회전속도가 증가할 수록 과도한 파쇄로 인하여 과립물의 크기가 감소하고 비표면적이 증가하여 용출이 빨라질 수 있다. 하지만 해당 약물은 용해도가 우수하여 과립물 입도에 따른 용출의 영향은 매우 제한적이므로 위험성 또한 낮다.
	입도	3	3	3	27	중간	정립기의 회전속도는 과립의 크기와 입도분포에 직접적인 영향을 미친다. 일반적으로 정립기의 회전속도가 증가할 수록 미분 발생이 증가하지만 해당 K 과립제의 경우, 미분 발생을 최소화하고 과립제의 입도 기준을 충족하기 위해 회전속도를 최소값이 범위로 설정하고자 하였으므로 그 영향이 제한적이나 입도 기준의 충족 여부에 대한 확인은 필요하다.
정립기의 체 사이즈	성상	3	2	2	12	낮음	정립기 체의 크기의 변화는 과립물의 입자크기에 영향을 줄 수 있으므로 성상과도 연관성을 가진다. 하지만 성상의 경우 육안으로 쉽게 판별이 가능하므로 위험성은 높지 않다.
	함량	3	2	3	18	낮음	정립기 체의 크기는 함량 및 제제균일성과 직접적인 연관성은 없으나 과도하게 큰 체의 크기는
	제제균일성	3	2	3	18	낮음	

공정변수	완제의약품 의 핵심품질특 성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							불균일한 과립 입도분포를 야기하여 함량 및 제제균일성에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 하지만 제제연구 단계에서 함량 및 제제균일성에 대한 위험성이 높지 않음이 확인되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	용출	3	1	3	9	낮음	체의 크기에 따라 과립물의 입도분포가 변화할 수 있으므로 이에 따른 용출 속도의 변동을 야기할 수 있다. 하지만 해당 약물은 용해도가 우수하여 용출에는 큰 위험성이 없는 것으로 판단하였다.
	입도	4	4	3	48	높음	체의 크기는 과립물의 크기와 입도에 직접적인 영향을 미치는 인자이다. 체의 크기가 작을수록 과립의 크기가 감소하고 입도분포가 좁아지거나 미분 발생이 증가하므로 적절한 체의 크기를 설정하여 과립제의 입도기준을 만족시킬 수 있도록 공정 조건을 확립하여야 한다.

3.2.A.7 고장모드 및 영향분석(FMEA) 기반 위험성 평가의 점수부여 기준

고장모드 및 영향분석(Failure mode & effect analysis, FMEA)은 설계와 관련된 불완전이나 잠재적 결점을 찾아내기 위해서 구성요소의 고장모드와 그 상위 아이টে에 대한 영향을 해석하는 방법이다. 이는 완성된 것이 아닌 앞으로의 설계 개선에 활용하며, 고장모드를 파악하여 위험을 감소 또는 제거한다. 고장모드 및 영향분석은 복잡한 설계 및 공정을 분석하여 관리가 가능한 여러 단계로 이를 세분화한 후에 중요 고장모드, 고장 유발 요소, 이에 따른 파급효과를 분석 및 정리하는데 유용하다.

위험수준은 위험우선순위(risk priority number, RPN)를 이용하여 측정된 점수를 바탕으로 분류할 수 있다. 위험우선순위는 잠재적 고장 요인에 의해 발생할 가능성이 있는 위험이 가지는 심각도(severity), 발생도(probability 또는 occurrence), 검출도(detectability)에 적절한 수준의 점수를 부여한 후 이를 모두 곱하여 값을 도출할 수 있으며, 이는 각 요인의 위험수위를 평가하는 척도가 된다. 심각도는 고장요인이 가지는 영향의 심각한 정도, 발생도는 고장요인의 발생률, 검출도는 고장요인을 검출할 수 있는 검출률과 관계가 있다. 이 과정을 통해 가장 큰 위험을 내재하고 있는 인자를 확인하고 해당 인자에 대해 집중적으로 적절한 대안을 제시하여 이를 개선하고자 하였다. 심각도, 발생도, 검출도는 각각 1~5 점으로 등급을 나누었으며, 이에 위험우선순위는 1~125의 범위를 가진다. 위험수준은 20 미만은 낮음, 20 이상 40 미만은 중간, 40 이상은 높음으로 분류하였다.

표 3.2.A-14 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, 철저히 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, 철저히 관리되지 않으면 핵심품질특성의 목표기준을 전혀 충족하지 못하는 위험을 초래할 수 있다.

표3.2.A-15 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.
--------------	---	--

표3.2.A-16 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.