

-글로벌 GMP기반 제약혁신기술 도입-

의약품 품질시스템 기반 예시모델 (공개본)

K-과립제
(K-Granules)

면책고지(Disclaimer)

본 보고서는 “글로벌 GMP 기반 제약혁신기술 도입-의약품 품질시스템 기반 예시모델 및 기초기술 개발” 위탁사업의 수행 결과로 제출된, “의약품 품질시스템 기반 연속제조공정 예시모델 개발-K 과립제”에 연속제조공정을 어떻게 논리적이고 체계적으로 개발하는가를 한 예로 제시하기 위한 보고서이다.

본 예시모델의 기본적인 목적은 연속제조공정을 기반으로 한 의약품의 품질관리전략을 수립하는데 있어 어떤 개발 연구와 방법들이 있는가를 예시하여 설명함으로써 의약품 개발자의 연속공정 적용 의약품 개발과 식품의약품안전처의 허가 심사 및 실사에 실질적으로 활용할 수 있게 하고 이에 대한 추가 논의를 촉진하기 위함이다.

본 연속제조공정 적용 개발 사례를 통해 과학 및 위험 기반 접근법에 철저히 의거한 개발 연구로부터 나온 결과와 지식을 바탕으로 최대한 실제적으로 예시하여 왔으나, 이와 다른 의약품 또는 다른 형태의 연속제조공정에 대해서는 실제의 경우와는 다를 수 있음을 밝혀 둔다. 즉, 본 보고서의 경우는 한 실례를 제시하기 위한 것에 한하기 때문에, 특정 공정이나 의약품에 대한 해당 지식, 연구결과 및 경험에 따라 연구 및 개발의 범위와 방법이 다를 수도 있다. 또한 연속공정 기반의 의약품 개발에 적용하는데 있어 과학 및 위험 기반 입증과 검증 및 관리전략의 수립에 본 예시에서 보인 것과 다른 방법, 도구 및 수단을 사용할 수 있을 것이다.

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

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

목 차

I. 서문

1	개 요	1
---	-----	---

II. 본문

1	개 발 전 략	4
1.1	제약혁신기술-연속제조공정	4
1.2	대조약 정보	23
2	제제조성 개발	29
2.1	원료의약품	29
2.2	첨가제	48
2.3	완제의약품의 제제조성 개발	56
2.3.1	제제조성 선정을 위한 사전 연구	60
2.3.2	제제조성에 대한 최적화 연구	77
3	제조공정 개발	95
3.1	제조공정의 최적화 연구	126
3.2	제조공정의 생산규모 확대	165
3.3	제조공정의 최적화 후 위험성 평가	179
4	관리전략	211
4.1	원료물질의 관리전략	211
4.2	제조공정의 관리전략	215
4.3	완제의약품의 관리전략	264

III. 결론

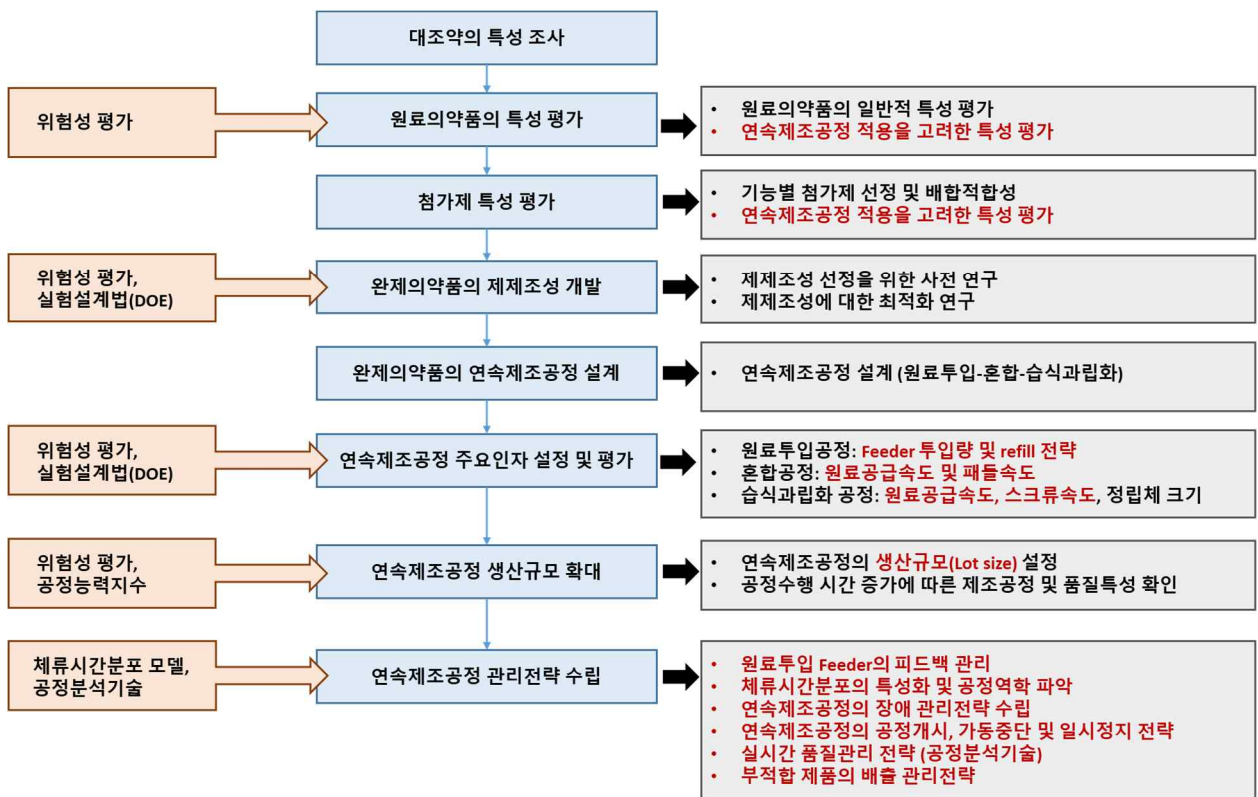
결론	265
----	-----

IV. 부록

부록	268
----	-----

요 약 본

연속제조공정을 적용한 K 과립제의 예시모델은 크게 제제조성 개발, 제조공정 개발, 관리전략수립으로 이루어져 있다. 각 상세 개발단계는 아세틸시스테인을 모델약물로 하여 과립제 제형을 습식과립 제법의 연속공정으로 구현하기 위한 연구개발 내용을 포함하고 있다. 전체 연구결과와 예시모델의 내용을 요약하여 정리하면 아래와 같다.



1. 제제조성의 개발

1.1 대조약 정보

대조약에 대한 허가사항을 바탕으로 대조약의 제제조성 및 분량을 확인하였으며, 물리화학적 특성으로 색상, 함량, 용출, 입도분포, 흡습성을 평가하였다.

품질특성	평가결과
색상	엷은 분홍색을 띠는 과립제이며, 딸기향과 약간의 감미를 나타냄
함량	99.79 ± 0.01%
용출	98.2 ± 1.6% (제1법 회전검체통법, 30분 시점)

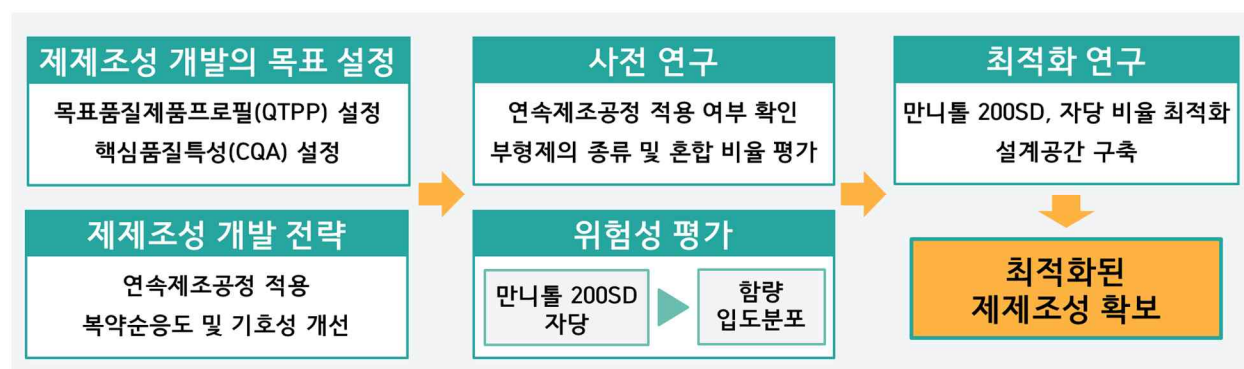
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
입도분포	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

1.4 첨가제

- 연속제조공정 기반의 K 과립제를 제조하기 위해 첨가제를 기능에 따라 부형제, 결합제, 감미제, 착향제로 분류하고 첨가제의 배합적합성 평가를 통해 배합적합성을 확보하였음
- 연속제조공정의 특성을 고려하여 흐름성과 관련된 겔보기밀도, 탭밀도, 진밀도, 동적 안식각, 아발란체 에너지, 비표면적, 기공 부피, 기공 직경, Basic flowability energy, specific energy, flow function, angle of internal friction, 입도분포를 평가함
- 최종적으로 부형제로 만니톨과 자당, 유당수화물, 감미제로 아스파탐, 착향제로 딸기향분말을 선정하여 제제조성의 사전 연구를 수행하였음

1.5 완제의약품의 제제조성 개발

완제의약품의 목표품질특성을 충족하고 연속제조공정에 적합한 제제조성을 확립하기 위한 제제조성 개발 전략을 아래와 같이 수립하였다.



1.5.1 핵심품질특성

K 과립제의 안정성과 유효성을 보장하기 위해 핵심품질특성을 설정하였다.

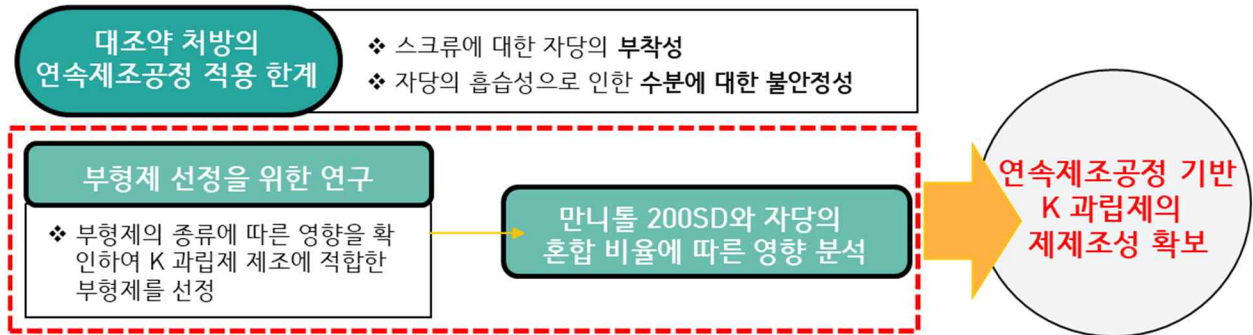
CQA	목표	설정근거
성상	약간의 감미와	성상은 완제의약품의 품질 변화를 간접적으로 확인할 수 있는 중요

CQA	목표	설정근거
	딸기향이 있는 흰색의 과립제	한 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	확인은 의약품의 안전성과 유효성에 직접적으로 관련이 있으며 치료 효과를 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	30분에 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.
입도분포	10호(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.
	12호(1400 μm) 체 잔류: 전체량의 5% 이하	
	42호(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(TAMC) < 10^2	

1.5.2 제제조성 선정을 위한 사전 연구

- 대조약 처방의 연속제조공정 적용 여부 확인 → 자당이 포함된 처방 조성으로 연합물을 제조하였을 때 부착성으로 인해 연합물이 스크류에 달라붙는 현상이 발생하였고, 자당이 포함된 대조약의 수분 안정성이 좋지 않았음
- 부형제의 종류에 따른 영향 확인 → 제조 과정에서 원료물질의 흐름성 및 원료의약품의 입도를 고려하여 만니톨 200SD 를 부형제로 선정하였으며 이후 자당과 혼합하여 사용하고자 함

- 만니톨 200SD 와 자당의 혼합 비율에 따른 영향 확인 → 입도분포 기준을 만족하고 수분 안정성이 좋은 과립을 제조하기 위해서는 자당의 비율을 20% 이하로 설정하여야 함



1.5.3 제제조성에 따른 위험성 평가

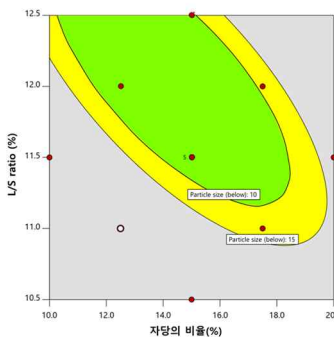
K 과립제의 제제조성 개발을 위해 제제조성에 포함된 각 첨가제들이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 평가하였으며, 이를 바탕으로 첨가제의 양과 혼합 비율에 대한 연구를 수행하고자 하였음

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

1.5.4 제제조성에 대한 최적화 연구

제제조성 연구를 위한 핵심인자로 부형제 중 자당의 비율과 L/S ratio 를 선정하고 실험설계표를 작성하여 품질특성을 평가하였다.

외접중심합성설계($\alpha=2$)						
입력변수	항목	-2	-1	0	1	2
	A: 자당의 비율(%)	10.0	12.5	15.0	17.5	20.0

	B: L/S ratio (%)	10.5	11.0	11.5	12.0	12.5																														
품질 특성 영향분석	핵심품질특성	허용기준	결과		영향인자																															
	함량	95-105%	99.1-103.8%		-																															
	용출(5분)	-	95.7-102.3%		-																															
	용출(10분)	-	96.8~103.7%		-																															
	용출(15분)	70% 이상	99.3~103.3%		-																															
	입도분포(355 μm 잔류율)	-	57.8~94.0%		A, B, AB, A ² , B ²																															
	입도분포(355 μm 통과율)	15% 미만	6.0~42.2%		A, B, AB, A ² , B ²																															
설계공간 도출	제제조성에 대한 최적화 연구를 통해 목표품질을 만족하는 설계공간과 제제조성을 확립																																			
		<table><tr><th colspan="4">K 과립제</th></tr><tr><th>구분</th><th>성분명</th><th>분량</th><th>함량</th></tr><tr><td>주성분</td><td>원료의약품</td><td>200 mg</td><td>20.00%</td></tr><tr><td rowspan="2">부형제</td><td>만니톨 200SD</td><td>637.5 mg</td><td>63.75%</td></tr><tr><td>자당</td><td>112.5 mg</td><td>11.25%</td></tr><tr><td>감미제</td><td>아스파탐</td><td>30 mg</td><td>3.00%</td></tr><tr><td>착향제</td><td>딸기향분말</td><td>20 mg</td><td>2.00%</td></tr><tr><td colspan="2">합계</td><td>1000 mg</td><td>100.00%</td></tr></table>					K 과립제				구분	성분명	분량	함량	주성분	원료의약품	200 mg	20.00%	부형제	만니톨 200SD	637.5 mg	63.75%	자당	112.5 mg	11.25%	감미제	아스파탐	30 mg	3.00%	착향제	딸기향분말	20 mg	2.00%	합계		1000 mg
K 과립제																																				
구분	성분명	분량	함량																																	
주성분	원료의약품	200 mg	20.00%																																	
부형제	만니톨 200SD	637.5 mg	63.75%																																	
	자당	112.5 mg	11.25%																																	
감미제	아스파탐	30 mg	3.00%																																	
착향제	딸기향분말	20 mg	2.00%																																	
합계		1000 mg	100.00%																																	

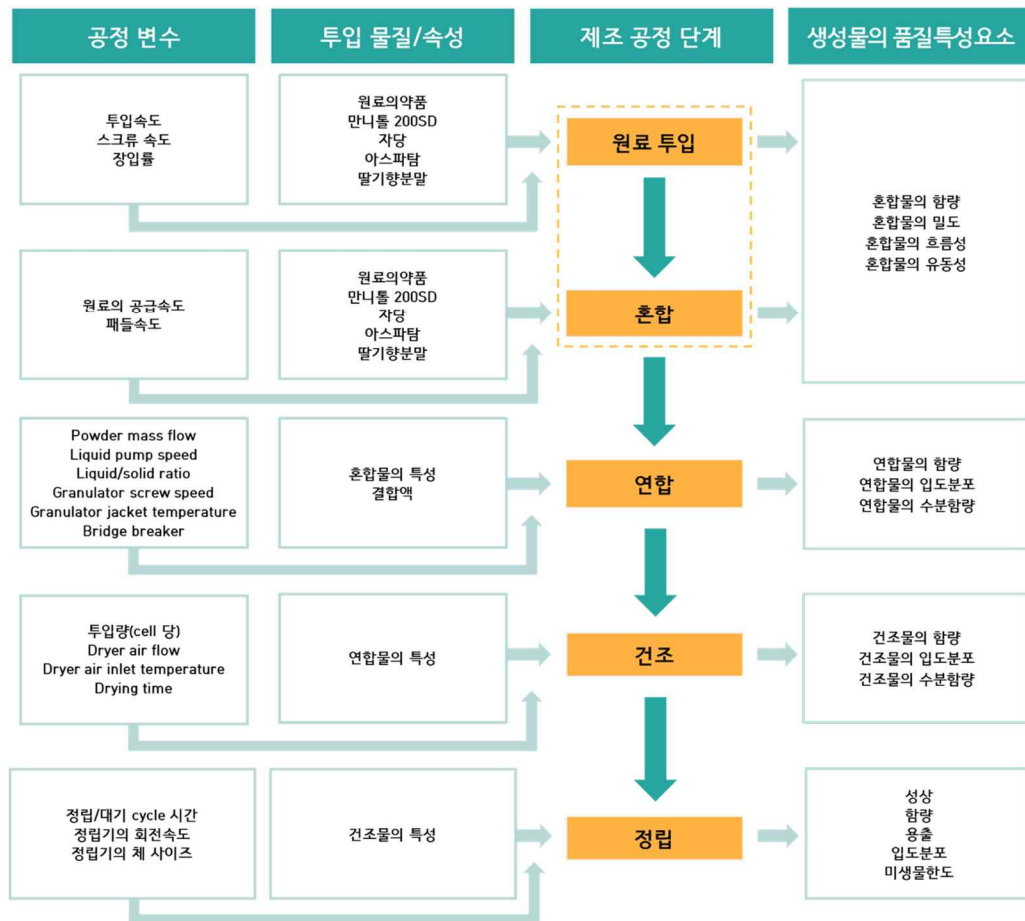
1.5.5 제제 조성에 대한 최적화 후 위험성 평가

제제 조성에 대한 연구를 바탕으로 위험성 평가를 재수행하여 위험성이 모두 저감된 것을 확인하였다.

제제 조성	완제의약품의 핵심 품질 특성			
	성상	함량	용출	입도 분포
만니톨 200SD	낮음	낮음	낮음	낮음
자당	낮음	낮음	낮음	낮음
아스파탐	낮음	낮음	낮음	낮음
딸기향분말	낮음	낮음	낮음	낮음

2. 제조공정 개발

K 과립제의 제조공정은 각 단위공정이 서로 연계되어 연속적인 원료의 투입과 생산 및 제품의 배출이 이루어지는 연속제조공정으로 설계하였으며, 원료투입, 혼합, 습식과립화(연합, 건조, 정립) 공정으로 구성하였다.



2.1 제조공정에 따른 초기 위험성 평가

K 과립제의 제조공정에 대한 위험성 평가를 수행한 결과는 아래와 같으며, 위험수준이 높은 공정변수는 제조공정 최적화 연구를 수행하여 목표로 하는 품질특성을 확보하고자 하였다.

공정변수		완제의약품의 핵심품질특성			
		성상	함량	용출	입도분포
원료 투입	투입속도*	낮음	중간	낮음	낮음
	스크류 속도	낮음	중간	낮음	낮음
	장입률	낮음	중간	낮음	낮음

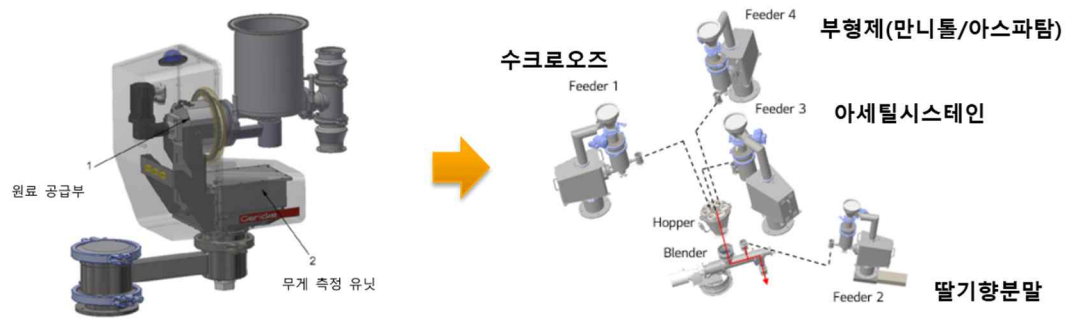
공정변수		완제의약품의 핵심품질특성			
		성상	함량	용출	입도분포
혼합	원료의 공급속도*	낮음	높음	낮음	낮음
	패들속도	낮음	높음	낮음	낮음
습식과립화 (연합)	Powder mass flow*	중간	낮음	낮음	높음
	Liquid pump speed*	낮음	낮음	낮음	낮음
	Liquid/solid ratio	낮음	낮음	낮음	높음
	Granulator screw speed	낮음	낮음	낮음	높음
	Granulator jacket temperature	낮음	낮음	낮음	낮음
	Bridge breaker	낮음	낮음	낮음	낮음
습식과립화 (건조)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

2.2 제조공정의 최적화 연구

2.2.1 원료투입 공정

1) 원료투입 공정의 설계

K 과립제의 원료투입 공정은 Loss-in-weight (LIW) Feeder 방식을 적용하였고, 각 원료의 연속투입과 공급을 위해 4 개의 LIW Feeder 로 공정을 설계하였다.



2) Feeder 투입량 설정

- 각 원료별로 개별 Feeder 를 사용하므로 원료의 사용량 및 투입속도의 범위에 적합한 Feeder 를 선택하고, 혼합기의 수용가능한 용량과 생산성을 고려하여 개별 Feeder 의 투입량을 설정하였음

3) Feeder refill 전략 설정

- Feeder refill 에 따른 원료의 밀도변화와 이에 의한 원료투입속도의 변동에 대한 위험성을 관리하기 위해 Feed factor(PPU)가 안정적으로 유지되는 구간 내에서 Refill 의 시작시점과 종료시점을 설정하였음

항목	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	아세틸시스테인	만니톨200SD/ 아스파탐
Refill start (kg)	0.25	0.07	1.20	1.00
Refill stop (kg)	0.68	0.40	2.20	2.90

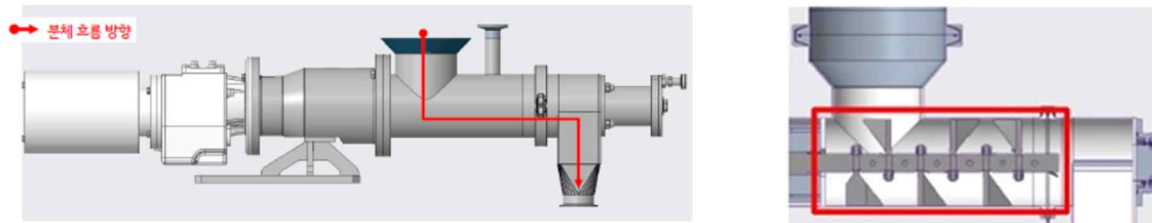
- Feeder refill 구간에서의 원료투입 속도의 위험성을 저감하고자 Feeder 충전량과 Feed factor(PPU)간의 관계를 학습하여 Feeder 의 체적측정 모드에서 원료투입 스크류 속도를 제어하는 방식을 적용하였음

2.2.2 혼합 공정

1) 혼합 공정의 설계

각 Feeder 에서 해당 원료의 무게를 측정하여 균일하고 일정하게 연속투입된 원료를 균일하고 일정하게 혼합하기 위해 연속혼합기를 적용하였으며, 혼합기 내부의 혼합물은 회전축에 장착된

패들의 형상에 의해 한쪽 방향으로 이동하며 대류, 확산, 전단에 의해 혼합이 이루어지고 최종 배출구로 혼합물이 배출되도록 설계하였다.



장비사양	
Hopper volume (L)	7.5 L
Capacity (kg/h)	1-25 kg/h
Mixing chamber volume (mm ³)	100 x 230 mm
Rotating speed (rpm)	0-300 rpm

2) 주요인자 설정 및 평가

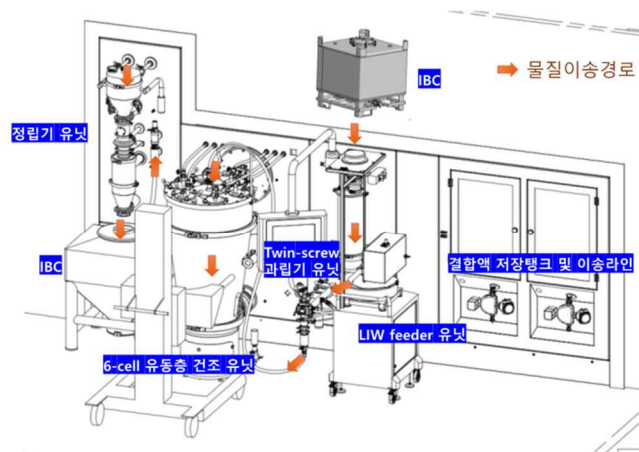
혼합 공정의 주요인자로 원료의 공급속도와 패들속도를 선정하고 실험설계표를 작성하여 주요인자의 변동에 따른 혼합물의 품질특성을 평가하였다.

완전요인설계 (2인자-2수준, 7 실험점)				
입력변수	항목	-1	0	1
	A: 원료공급속도 (Total flow rate) (kg/hr)	10	12.5	15
	B: 패들속도 (Blade speed) (rpm)	20	60	100
품질특성 영향분석	핵심품질특성	허용기준	결과	영향인자
	함량	95-105%	97.8-101.4%	-
	혼합균일성	5% 이내	1.9-2.8% (RSD)	-
	Hold up mass	-	194.9-824.4g	B
설계공간 도출	<ul style="list-style-type: none"> • 설정한 실험범위 내에서 함량과 혼합균일성이 모두 목표로 하는 기준을 만족하였고 유의미한 영향인자가 관찰되지 않았음. • Hold up mass는 혼합기 내에서의 장입률과 물질흐름 및 혼합 양상에 영향을 줄 수 있으며 패들속도가 유의한 영향을 미치는 것으로 확인되었으나, 함량과 혼합균일성의 핵심품질특성에 영향을 미치지 않았음. <p>→ 설정한 실험범위 내에서 혼합 공정이 품질특성이 완전함을 확인</p>			

2.2.3 습식과립화 공정

1) 습식과립화 공정의 설계

습식과립화 공정은 트윈스크류 과립기, 유동층 건조기(6 cell 챔버) 및 정립 설비를 적용하였으며, 혼합기에서 연속적으로 배출된 혼합물이 IBC 와 LIW Feeder 통해 과립기로 투입된 후 연속적인 물질의

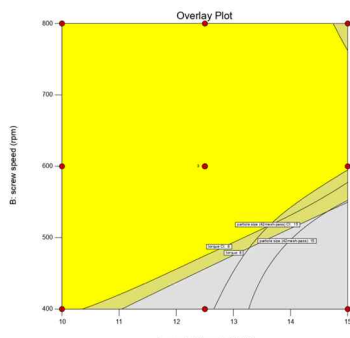
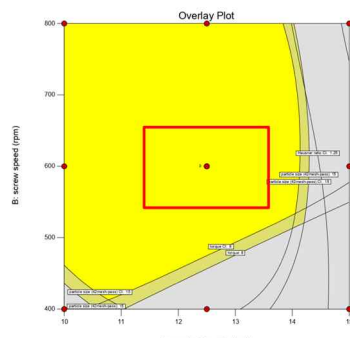


이송에 의한 연합, 건조, 정립을 거쳐 최종 완제의약품이 IBC 로 수거되도록 설계하였다.

2) 주요인자 설정 및 평가

습식과립화 공정의 주요인자로 원료공급속도와 스크류 속도, 정립체의 크기를 선정하고 실험설계표를 작성하여 주요인자의 변동에 따른 과립물의 품질특성을 평가하였다.

면중심합성설계 (22 실험점)				
입력변수	항목	-1	0	1
	A: 원료공급속도 (kg/hr)	10.0	12.5	15.0
	B: 스크류속도 (rpm)	400	600	800
	C: 정립체의 크기 (μm)	1200	-	1400
품질특성 영향분석	핵심품질특성	허용기준	결과	영향인자
	함량	95~105%	96.0~101.1%	A
	용출	80% 이상	89.0~104.8%	-
	입도 (10호체 잔류량)	10호체: 전량 통과	0 %	-
	입도 (12호체 잔류량)	12호체 잔류량: 5% 이하	0~2.96 %	-

	입도 (42호체 잔류량)	-	73.0~98.0 %	A, B, C, AB, AC, BC, A ² , B ² , ABC, A ² C, B ² C
	입도 (42호체 통과량)	42호체 통과량: 15% 이하	1.0~24.9 %	A, B, C, AB, AC, BC, A ² , B ² , ABC, A ² C, B ² C
	수분 (건조감량)	2% 이내	0.47~1.4%	-
	겉보기밀도	-	0.66~0.48 g/ml	-
	탭밀도	-	0.58~0.76 g/ml	-
	흐름성	-	1.05~1.26	A, AB, AC
	토크	-	5.1~13 Nm	A, B, AB, A ² , B ²
설계공간 도출	<p>습식과립화 공정의 최적화 연구를 통해 과립물의 품질특성의 기준을 만족하는 설계공간을 도출하였음</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p style="text-align: center;">정립체 크기 = 1200 um 정립체 크기 = 1400 um</p>			

2.3 제조공정의 생산규모 확대

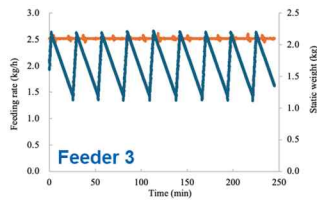
K 과립제 제조를 위해 확립된 제제조성 및 제조공정의 최적화 연구결과를 바탕으로 생산규모를 증대하여 생산규모 확대에 따른 완제의약품의 핵심품질특성의 영향을 확인하고 실생산 규모에 적용할 제조공정의 최종 조건을 확립하였다. 생산규모의 확대 시, 제조공정의 최적화 연구에서 도출한 핵심공정변수 및 생산속도의 조건을 변경하지 않고 동일하게 적용하여 공정수행 시간만 변경하고자 하였으므로 생산규모 확대에 따른 제조공정 연구는 운전시간의 확대에 따른 완제의약품 품질특성의 위험성을 확인할 필요가 있다.

1) 생산규모의 설정

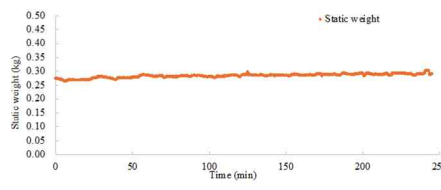
K 과립제의 제조단위는 생산속도 12.6 kg/h 의 조건에서 4 시간 동안의 공정 수행시간 분량으로 하였다.

2) 원료투입 및 혼합 공정의 확인

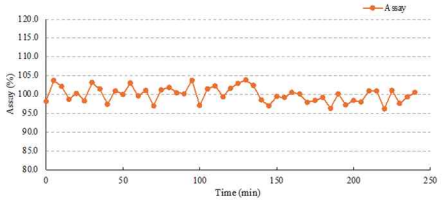
- 공정수행 시간 동안 모든 개별 feeder 의 투입속도는 안정적으로 유지되었으며, 원료의 refill 은 일정한 시간 간격으로 반복적으로 투입되어 적절히 피드백되고 관리됨을 확인하였음.
- 혼합 공정의 hold up mass 는 공정중 안정화되어 원료 투입과 배출이 원활하게 이루어지고 적절히 피드백 되고 있음이 확인되었음.
- 배출되는 혼합물의 함량은 공정수행 시간 동안 목표로 하는 함량 기준에 적합함을 확인하였음.



< Feeder refill 및 투입속도 >



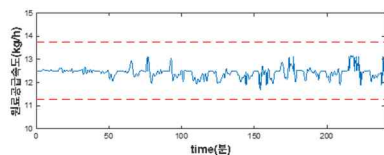
< 혼합기의 hold-up mass >



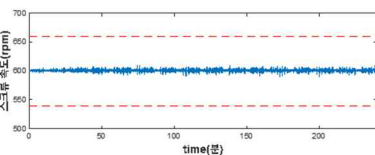
< 시간에 따른 혼합물의 함량 추이 >

3) 습식과립화 공정의 확인

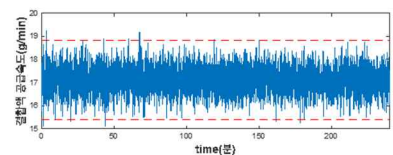
- 공정수행 시간 동안 원료공급속도, 스크류속도 및 결합액 공급속도가 안정적으로 유지되었으며, 적절히 피드백되고 관리됨을 확인하였음.



< 원료공급속도 >

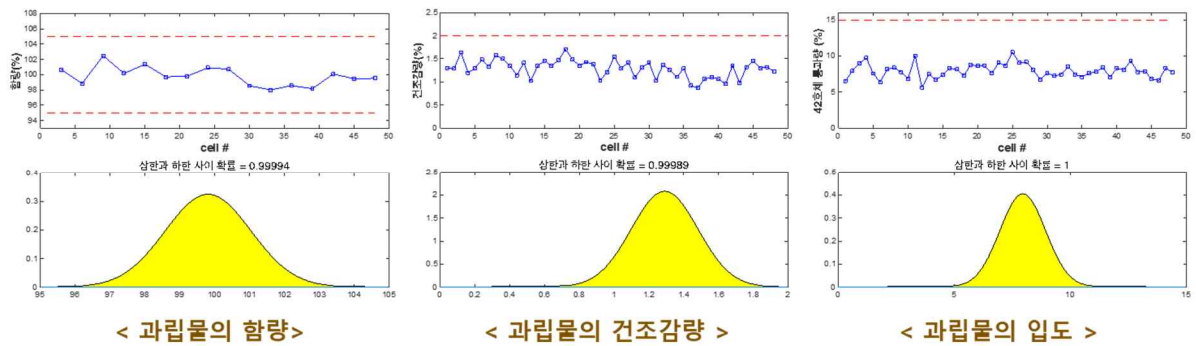


< 스크류 속도 >



< 원료공급 속도 >

- 생산규모의 확대에 따른 공정가동시간의 증가로 변동이 발생할 수 있는 위험성을 가진 공정조건으로 연합이송라인의 유량과 유동층 백필터 차압의 변동성을 확인하고 설정된 공정수행 시간의 범위 내에서 이에 따른 위험성이 크지 않음을 검증하였음.
- 습식과립화 공정에서 생성한 과립물의 함량과 건조감량 및 입도(42 호체 통과량)이 공정수행 시간동안 목표로 하는 범위 내에서 관리가 가능함을 확인하였음.



2.4 제조공정의 최적화 연구 후 위험성 평가

K 과립제의 제조 공정 연구를 바탕으로 최적화된 제조 공정이 반제품 및 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해 위험성 평가를 재수행하여 위험성이 저감됨을 확인하였다. 혼합 공정에 대해서는 잔존하는 위험성이 중간 수준이었으므로 관리전략으로 혼합물 함량에 대한 공정분석기술을 적용하고자 하였다.

공정변수		완제의약품의 핵심품질 특성			
		성상	함량	용출	입도분포
원료 투입	투입속도	낮음	낮음	낮음	낮음
	스크류 속도	낮음	낮음	낮음	낮음
	장입률	낮음	낮음	낮음	낮음
혼합	원료의 공급속도	낮음	중간	낮음	낮음
	패들속도	낮음	중간	낮음	낮음
연합	Powder mass flow	낮음	낮음	낮음	낮음
	Liquid pump speed	낮음	낮음	낮음	낮음
	Liquid/solid ratio	낮음	낮음	낮음	낮음
	Granulator screw speed	낮음	낮음	낮음	낮음
	Granulator jacket temperature	낮음	낮음	낮음	낮음
	Bridge breaker	낮음	낮음	낮음	낮음
건조	투입량(cell 당)	낮음	낮음	낮음	낮음
	Dryer air flow	낮음	낮음	낮음	낮음
	Dryer air inlet temperature	낮음	낮음	낮음	낮음
	Drying time	낮음	낮음	낮음	낮음

공정변수		완제의약품의 핵심품질특성			
		성상	함량	용출	입도분포
정립	정립/대기 cycle 시간	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기의 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기의 체 사이즈	낮음	낮음	낮음	낮음

3. 관리전략

3.1 원료물질의 관리전략

- 핵심품질특성을 만족하는 K 과립제를 제조하기 위해 제제조성에 포함되는 원료의약품과 첨가제를 각각의 규격에 따라 관리하고자 하였음.

3.2 제조공정의 관리전략

3.2.1 원료투입 Feeder 의 피드백 관리전략

- 연속적으로 원료가 공급되는 과정에서 공급속도의 일시적 장애가 발생하면 함량과 제제균일성에 영향을 줄 수 있으며, 이후 혼합과 습식과립화 공정에도 변동을 야기할 수 있으므로 허용가능한 원료투입속도의 상한치와 하한치를 설정하고자 하였음.
- 이를 위해 각 Feeder 의 투입속도 변동에 따른 주성분의 함량을 계산하고 worst case 를 바탕으로 원료투입 Feeder 의 투입속도에 대한 상한과 하한의 범위를 설정함.

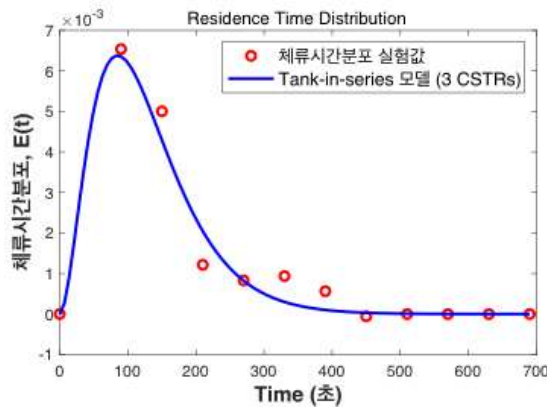
No.	투입속도 (kg/h)				
	Shutdown	Pause	Target	Pause	Shutdown
Feeder 1	0.36	0.47	1.42	2.22	2.84
Feeder 2	0.00	0.12	0.25	0.37	1.50
Feeder 3	2.85	2.85	2.52	2.21	2.21
Feeder 4	7.25	7.48	8.41	9.51	9.59

3.2.2 체류시간분포의 특성화 및 장애 관리전략

1) 원료 투입 및 혼합 공정

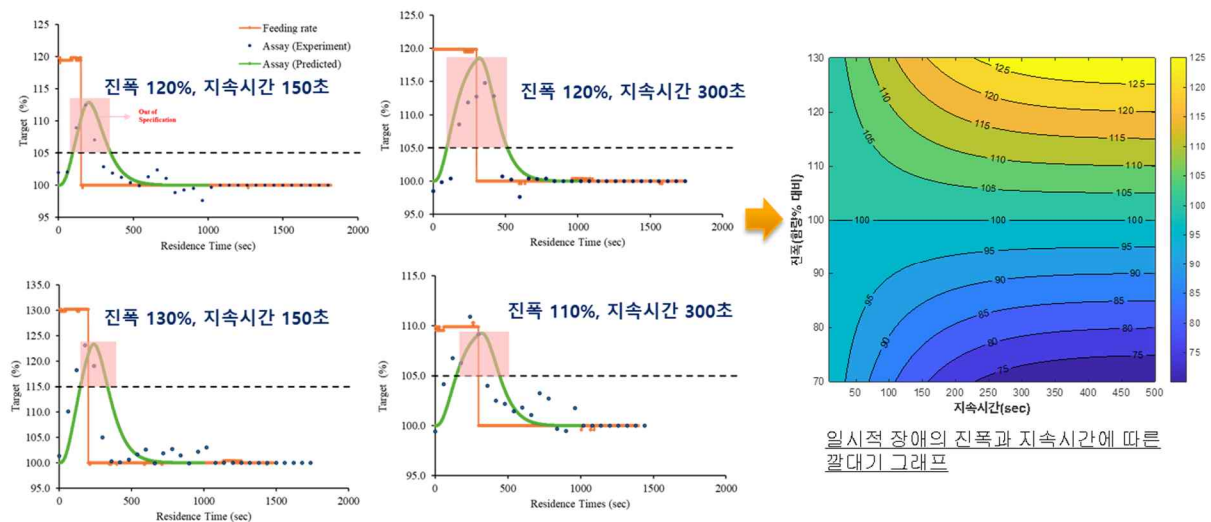
- 공정역학을 이해하기 위한 과학적 접근방법으로 체류시간분포에 대한 특성화를 혼합 공정에 대해 실시하고 연속제조공정에서 발생할 수 있는 계획되거나 계획되지 않은 일시적 장애가 혼합물의 함량에 어떠한 영향을 미치는지 파악하고자 하였음.

→ 혼합 공정의 체류시간분포 파악을 위해 원료공급속도 12.6 kg/h, 패들속도 60 rpm 의 조건에서 주성분을 추적물질로 사용하여 스텝변화 방식으로 체류시간분포 함수를 도출함.



- 원료의 투입속도에 대한 장애의 진폭과 지속시간을 변수로 하여 다양한 조건의 장애를 인위적으로 발생시키고 시간에 따른 혼합 공정의 함량 변화를 확인하여 허용범위를 설정하였음.

→ 원료투입 속도의 장애에 대한 혼합물의 함량의 영향평가 결과와 이에 대한 체류시간분포 모델을 기반으로 깔대기 그래프를 도출하였으며 이를 바탕으로 원료투입 장애에 대한 관리전략을 수립하였음

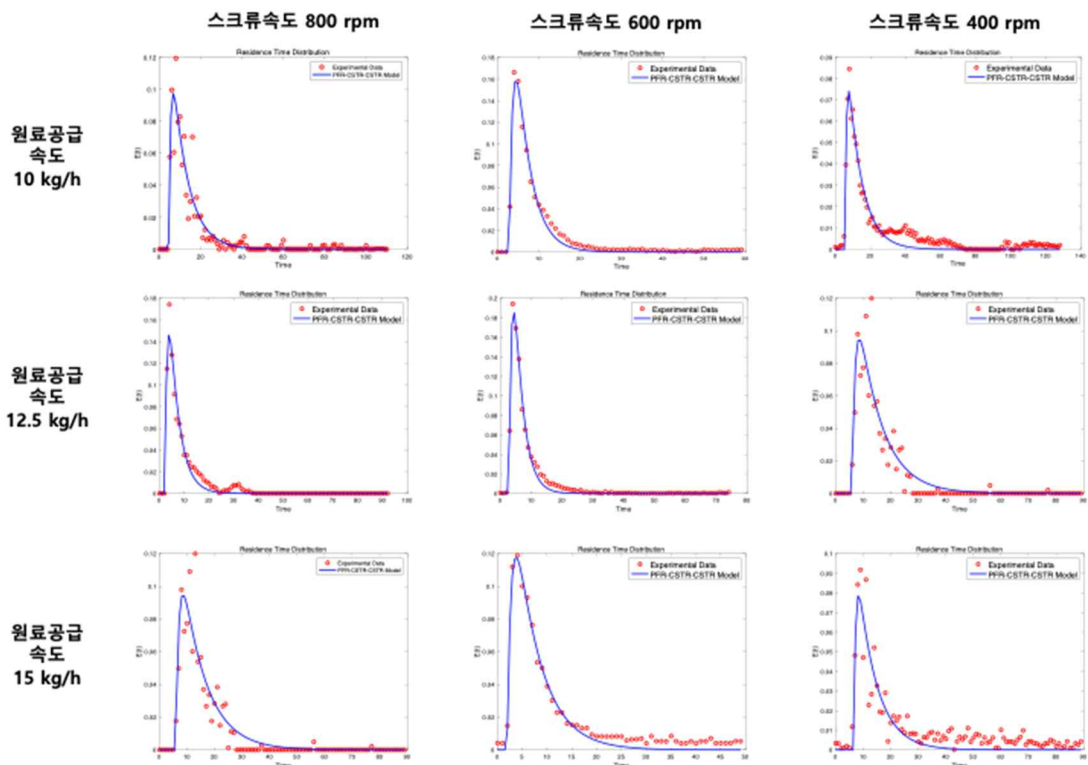
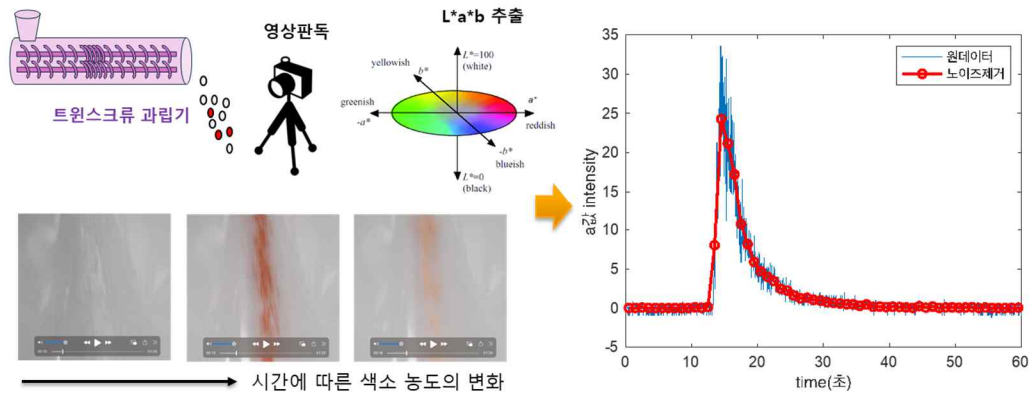


2) 습식과립화 공정

- 공정역학을 이해하기 위한 과학적 접근방법으로 체류시간분포에 대한 특성화를 습식과립화 공정에 대해 실시하고 연속제조공정에서 발생할 수 있는 계획되거나 계획되지 않은 일시적 장애가 과립물의 함량에 어떠한 영향을 미치는지 파악하고자 하였음.

→ 혼합 공정의 체류시간분포 파악을 위해 색소(적색 1 호)를 추적물질로 사용하여 펄스 방식으로 공정에 투입하고 영상판독을 통한 색공간 추출을 통해 추적물질의 농도를 측정하였음.

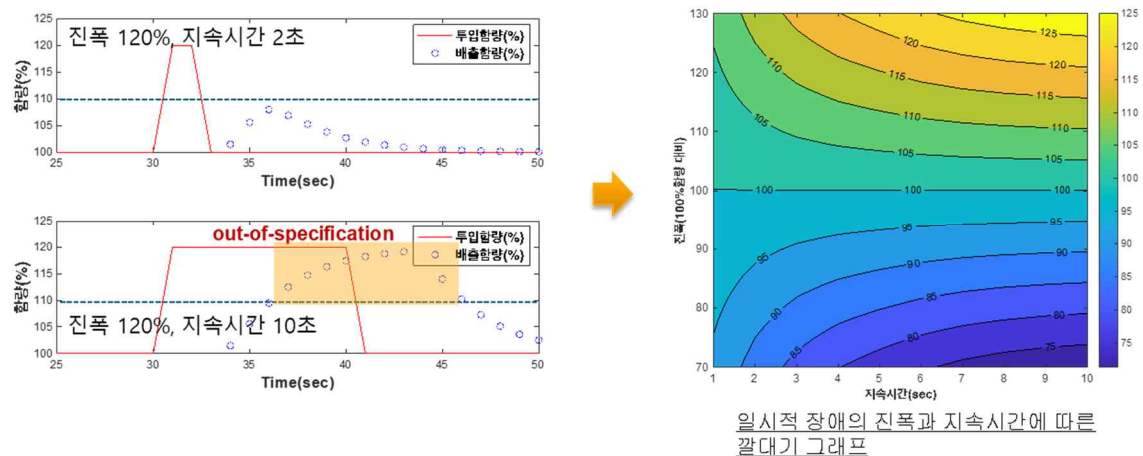
→ 혼합 공정의 체류시간분포 파악을 위해 색소(적색 1 호)를 추적물질로 사용하여 펄스 방식으로 공정에 투입하고 영상판독을 통한 색공간 추출을 통해 추적물질의 농도를 측정하였음.



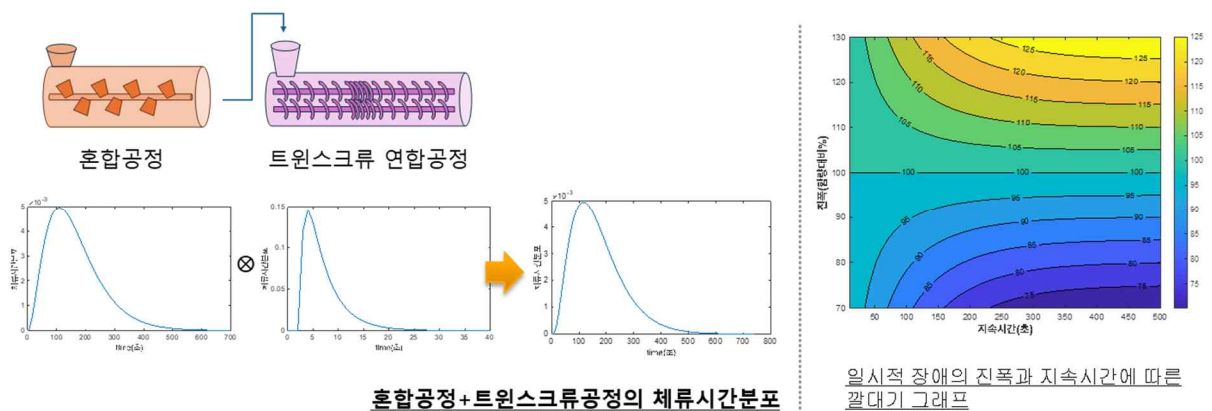
→ 체류시간분포의 평균과 분산에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과, 스크류의 속도와 스크류속도*스크류속도의 제곱항이 유의한 영향을 주는 것으로 나타남.

- 혼합물의 투입함량에 대한 장애의 진폭과 지속시간을 변수로 하여 다양한 조건의 장애를 인위적으로 발생시키고 시간에 따른 트윈스크류 연합 공정의 함량 변화를 확인하여 허용범위를 설정하였음.

→ 혼합물 투입함량의 장애에 대한 혼합물의 함량의 영향평가 결과와 이에 대한 체류시간분포 모델을 기반으로 깔대기 그래프를 도출하였으며 이를 바탕으로 트윈스크류 연합 공정의 장애에 대한 관리전략을 수립하였음



- 원료의 투입속도에 대한 장애의 진폭과 지속시간을 변수로 하여 다양한 조건의 장애를 인위적으로 발생시키고 합성곱을 이용한 통합 체류시간분포의 특성화 결과를 바탕으로 시간에 따른 트윈스크류 연합 공정의 함량 변화를 확인하여 허용범위를 설정하였음.



3.2.3 공정개시, 가동중단 및 일시정지 전략

원료 투입 및 혼합 공정의 Feeder 공정변수 설정과 주성분의 공정역학 이해를 토대로 시스템 개시, 가동중단 및 일시정지 전략을 수립하였다.

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

습식과립화 공정의 안정적인 개시를 위해 각 단계별 설비 초기화 및 공정개시를 위한 관리전략을 수립하였다.

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 rpm으로 가동하여 작동상태를 확인한다. 3. LIW feeder의 무게의 0점을 잡고, 원료공급을 시작하여 IBC로부터 LIW feeder에 원료를 충전한다. 4. Feed factor calibration을 실시하여 60초동안 feed factor를 안정화한다. 4. bridge breaker 상태를 확인한다. 5. 온도제어를 활성화하여 120초간 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, 제습

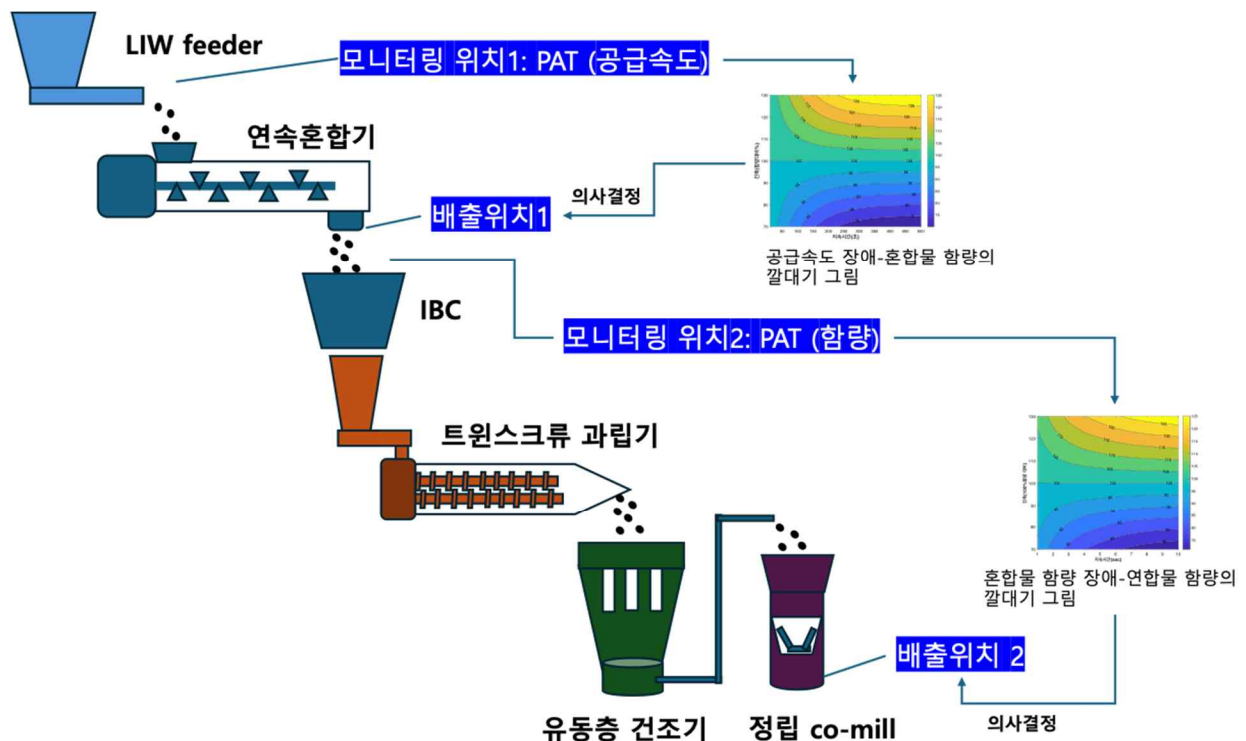
서브 유닛	초기화 관리방안
	제어 상태를 확인한다. 4. 급기를 가동하여 급기유량이 안정적으로 유지되는지 확인한다.
정립기	1. 정립기 호퍼(hopper)의 작동상태를 확인한다. 2. 정립기를 300rpm의 조건에서 가동하여 작동상태를 점검한다.

3.2.4 공정분석기술: 실시간 품질 관리전략

제품이 연속적으로 생산되는 과정에서 혼합 공정에 공정분석기술을 적용하여 혼합물의 함량에 대한 지속적인 모니터링과 관리를 실시하고자 공정분석기술 모델을 개발하였다. 이에 대한 상세한 결과는 결과보고서 본문을 참고한다.

3.2.5 부적합 제품의 배출 관리전략

K 과립제의 연속제조공정에서 시스템의 개시 및 가동 중단 또는 장애가 적절하게 관리되거나 완화되지 않을 시에는 부적합 물질의 생산이 발생할 수 있으므로, 통합된 제조공정의 체류시간분포 및 공정 역학의 이해를 바탕으로 잠재적인 부적합 물질을 감지하고 배출하기 위한 관리전략을 아래와 같이 수립하였다.



3.3 완제의약품의 관리전략

관리전략 수립에 따른 완제의약품의 최종 시험항목과 허용기준을 설정하였다.

시험항목	허용기준
성상	약간의 감미와 딸기향이 있는 흰색의 과립제
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 피크 유지시간이 동일
함량	표시량의 95.0 ~ 105.0%
용출	30분에 75% 이상
입도분포	10호(1700 μm) 체 잔류: 전량 통과
	12호(1400 μm) 체 잔류: 전체량의 5% 이하
	42호(355 μm) 체 통과(미분): 전체량의 15% 이하
미생물한도	대장균은 검출되지 않아야 함
	총호기성미생물수(TAMC) < 10^2

I. 서 문

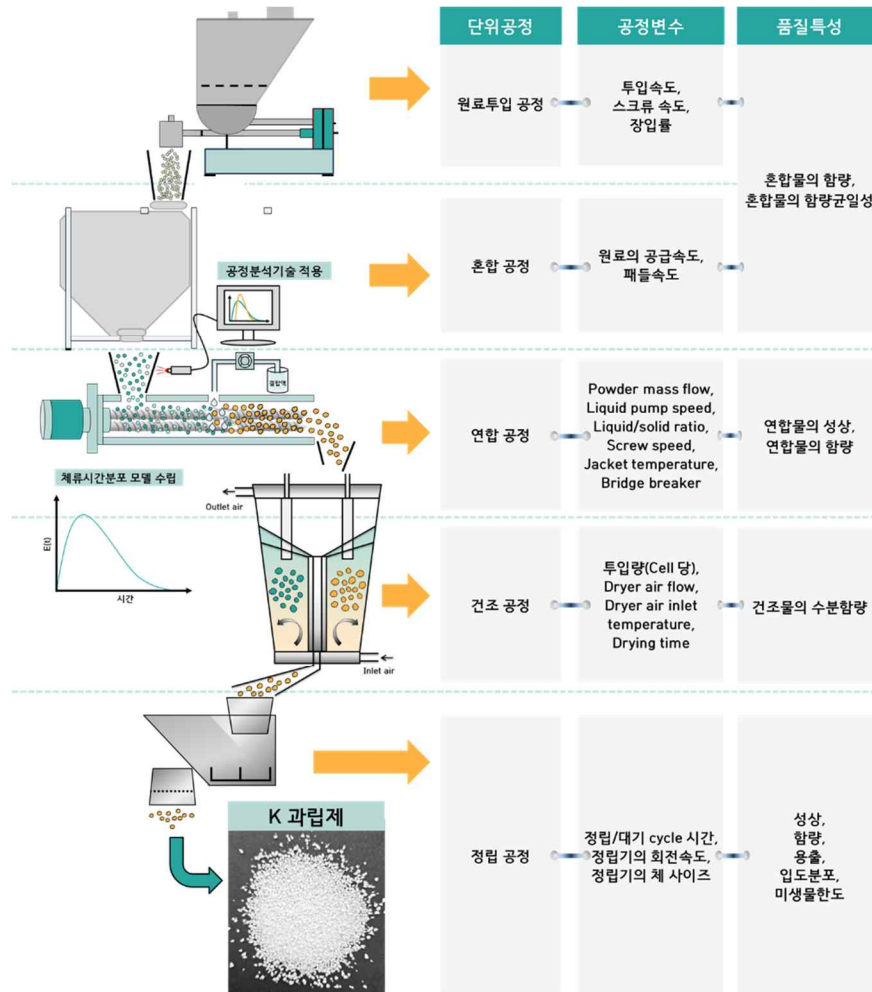
1 개요

K 과립제는 급·만성기관지염, 기관지천식, 후두염, 부비동염, 낭성섬유증에서 객담배출을 돕기 위해 사용되는 의약품이며, 기존의 배치단위공정으로 제조되는 대조약과 달리 연속제조공정을 기반으로 제조하고자 하였다. 연속제조공정에서는 의약품의 생산이 중단 없이 지속적으로 이루어지기 때문에 배치단위공정에서 연속제조공정으로 제조공정을 전환함에 따라 고려해야 하는 물질특성 및 공정변수에 대한 확인이 필요하다. 연속제조공정에서는 공정 시스템에 따라 원료 물질과 반제품이 유동하며 완제의약품이 제조되기 때문에 흐름성과 유동성과 같은 동적인 분말의 물질특성이 매우 중요하게 고려된다. 이러한 특성에는 분말의 입자크기, 모양, 밀도, 응집력, 마찰, 분진형성, 압축성, 정전기적 특성 등이 포함된다. 또한 연속제조공정에서는 투입 및 배출이 서로 연결되어 있기 때문에 투입속도, 스크류 속도, 혼합속도, 결합액의 투입속도와 같이 물질의 질량유량과 관련된 공정변수를 확인해야 한다. 특히, 제조공정 중 공정외란이 발생하여 산출물 품질에 어떠한 영향을 줄 수 있는지를 확인하기 위해 공정 역학을 기반으로 투입물질의 공정 내 체류시간을 의미하는 체류시간분포(Residence time distribution, RTD) 모델을 확립해야 한다. 이를 위해 연속제조공정에서는 공정을 모니터링할 수 있는 공정분석기술(Process analytical technology, PAT)을 적용하여 제품의 품질을 실시간으로 평가할 수 있는 시스템을 구축해야 한다.

K 과립제를 개발하기 위해 대조약의 특성 분석을 수행하였으며, 이를 바탕으로 개발 방향과 전략을 수립하고 K 과립제의 목표품질제품프로필과 핵심품질특성을 설정하였다. 연속제조공정 적용 측면에서 평가해야 하는 특성을 고려하여 원료의약품에 대한 특성 평가를 수행하고 이에 근거하여 원료의약품의 특성이 완제의약품의 품질특성에 미치는 위험성을 확인하였다. 또한 대조약에서 사용된 첨가제들의 물질특성을 확인하고 재평가하여 해당 성분이 연속제조공정에서 사용하기 적합한지 판단하였다. 이를 바탕으로 연속제조공정에 적용가능한 첨가제들을 분류 및 평가하여 K 과립제의 제조에 적합한 첨가제들을 선정하였다. 원료의약품에 대한 위험성 평가와 선정된 첨가제의 특성을 토대로 이들이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 고려하여 K 과립제의 제제조성 및 제조공정을 설계하였다. 제제조성 및 제조공정의 공정변수에 대한 위험성 평가를 통해 완제

의약품의 품질에 영향을 미치는 핵심 인자를 선별하였다. 이를 기반으로 연속제조공정을 적용한 완제의약품의 제조를 위해 제제조성 및 제조공정에 대한 연구를 수행하였다. 제제조성에 대한 사전 연구 및 최적화 연구를 통해 최적화된 K 과립제의 제제 조성을 확립하였다. 기존에 배치단위공정으로 수행된 원료투입, 혼합, 연합, 건조, 정립 공정을 연속제조공정으로 전환하기 위해 연속제조공정의 관점에서 고려해야 하는 요소들을 검토하고 연속제조공정에 적합한 제조 장비와 공정 조건을 확인하였다. 연속제조공정으로의 전환 과정에서 발생할 수 있는 물질 흐름의 변동성, 공정 간 연결성을 바탕으로 품질 특성에 미치는 영향을 분석하기 위해 제조공정의 공정변수와 투입물질의 특성을 면밀히 검토하였다. 연속제조공정의 특성을 반영한 관리전략을 수립하여 완전한 K 과립제의 제조공정을 확보하고 공정 변동성을 체계적으로 관리하고자 하였다. 이를 통해 연속제조공정의 완전성과 완제의약품의 품질특성에 대한 일관성을 확보한 최적의 제제조성과 제조공정을 확립하였다.

[그림 1] K 과립제의 개요



II. 본 문

1

개발전략

연속제조 공정 중 습식과립화공정을 적용하여 K 과립제를 개발하고자 한다. 배치단위공정을 기반으로 생산되는 기존의 의약품에 대하여 연속제조공정을 적용하기 위해서 연속제조 공정 장비와 그 원리를 파악하였다. 연속제조 공정으로의 효율적인 전환을 위해서 대조약의 정보도 면밀히 검토하였다.

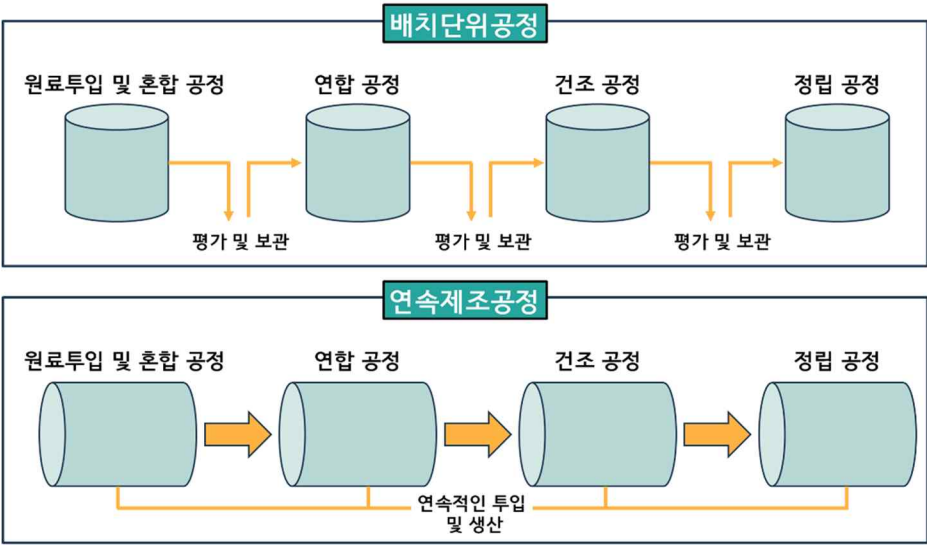
1.1 제약혁신기술-연속제조 공정

1) 연속제조 공정

기존의 배치단위 공정에서는 각 단위공정을 개별적으로 수행하며, 일정량의 원료를 투입하여 단위공정별로 반제품을 제조하고 이를 이후 공정 단계에 투입하여 최종 완제의약품 제조한다. 이러한 방식은 작업자의 개입이 필요하고 공정마다 멈추고 시작하는 작업을 반복해야 하기 때문에 다음 공정을 수행하기 전에 대기 시간이 존재한다. 배치단위 공정은 생산량을 조절하기 용이하며, 배치 간의 변경이 가능하여 품질을 만족하지 못하는 배치가 관찰되면 해당 배치를 쉽게 제거할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 개별 작업단위로 구성된 공정 특성으로 인해 배치 간 변동이 발생할 수 있기 때문에 공정의 효율성과 일관성 측면에서 한계를 가진다. 이러한 이유로 배치단위 공정은 주로 소규모 생산이나 다양한 제품을 소량으로 제조할 때 사용한다.

연속제조 공정은 의약품의 모든 공정 단계가 단일 연속 시스템으로 완전히 통합되는 접근 방식을 의미한다. 이는 높은 수준의 자동화를 구현하여 작업자의 개입을 최소화함으로써 작업 오류를 줄이고 고품질의 의약품을 제조할 수 있게 한다. 연속제조 공정에서는 공정분석기술을 적용하여 공정을 실시간으로 모니터링하고 제어할 수 있으며, 이를 통해 제품의 품질을 지속적으로 평가 및 관리할 수 있다. 연속제조 공정의 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 시간이 단축되어 시장 진입을 가속화할 수 있다.

[그림 1-1] 배치단위공정과 연속제조공정에 대한 모식도



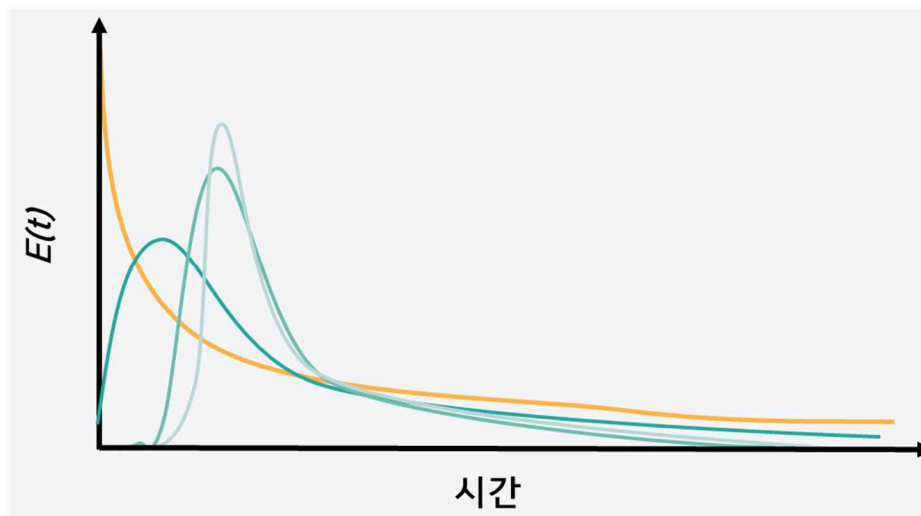
[표 1-1] 배치단위공정 및 연속제조공정 비교

구분	배치단위공정	연속제조공정
특징	<ul style="list-style-type: none">· 여러 개의 개별 단계가 존재함· (단점) 다음 공정을 수행하기 전 대기 시간이 필요한 경우가 있어 생산성이 저하될 수 있음· 완료 시점에서 품질을 평가함	<ul style="list-style-type: none">· 연속적인 작업으로 공정이 수행됨· (장점) 인라인(In-line) 또는 온라인(On-line)으로 품질을 평가하여 실시간 품질관리가 가능함
비용	<ul style="list-style-type: none">· 기존의 자본 집약적인 시설을 사용하며, 소규모 생산에 적합함· (단점) 장기적인 관점에서 볼 때 인력 및 장비 비용이 증가할 수 있음	<ul style="list-style-type: none">· (단점) 초기에 큰 자본 투자가 필요함· (장점) 장기적인 관점에서 볼 때 인력 및 장비 비용을 절감할 수 있음
유연성	<ul style="list-style-type: none">· (단점) 규모 확대에 따른 비용이 높고 많은 시간이 소요될 수 있음· 공급망이 1~2년 정도로 길기 때문에 의약품의 유통기한이 길어야 함	<ul style="list-style-type: none">· (단점) 다른 제품에 맞게 조정하기 어려우며 적절한 공정관리전략(예. 피드백, 피드포워드)이 필요함· (장점) 생산 규모를 효율적으로 확대할 수 있음
품질	<ul style="list-style-type: none">· (장점) 품질 부적합시 대응이 용이함· (단점) 더 많은 인력이 개입해야 하며 품질의 변동성이 존재함	<ul style="list-style-type: none">· (단점) 공정 전반에 잠재적 외란이 존재할 수 있음· (장점) 물질의 공정 내 체류시간이 짧고 인력의 개입이 적으며 품질일관성 확보 용이

2) 체류시간분포

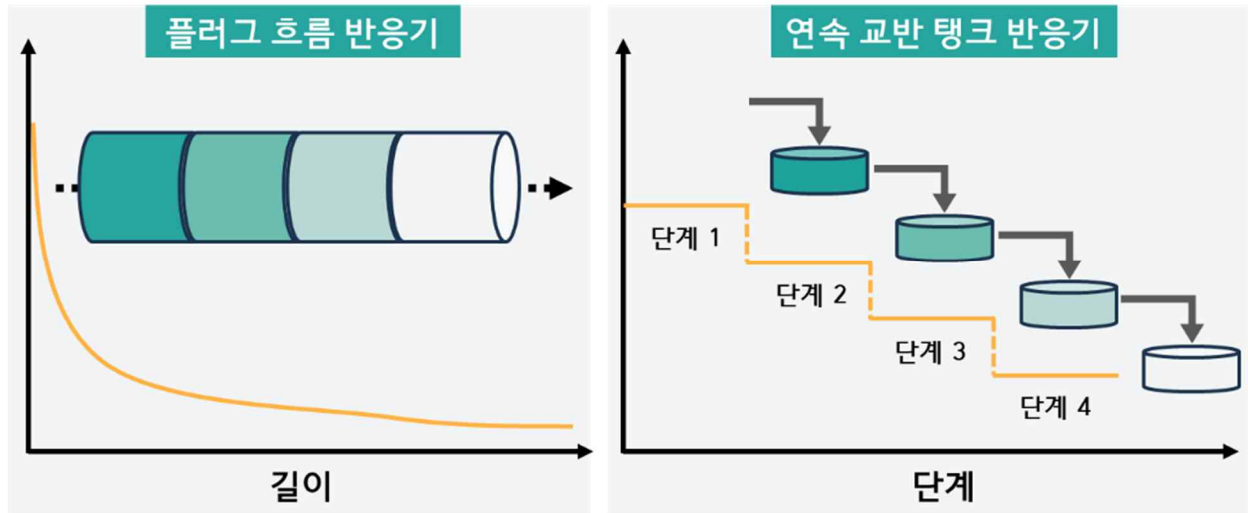
연속제조공정에서는 공정 외란 발생 시 부적합한 원료와 반제품을 제거할 수 있도록 물질의 추적성을 설정하여 제품 생산 중 품질의 균일성을 유지하는 것이 중요하다. 이를 위해 체류시간분포(Residence time distribution, RTD) 개념의 도입이 필요하다. 체류시간분포란 고체 또는 액체 물질이 연속 시스템 내 특정 공정 단계에서 머무르는 시간의 확률분포를 의미하며, 공정 내 물질의 혼합과 흐름 거동과 같은 공정 역학을 이해하는데 도움을 준다.

[그림 1-2] 체류시간분포



체류시간분포의 모델을 적용할 수 있는 주요 유형에는 플러그 흐름 반응기(Plug flow reactor, PFR)와 연속 교반 탱크 반응기(Continuous stirred tank reactor, CSTR)가 있다. 플러그 흐름 반응기의 공정 흐름은 연속적이고 반응물의 전환율이 높은 특징을 가진다. 반면, 탱크 반응기는 투입된 모든 입자가 즉시 완전히 혼합되어 균등하게 분산된다는 가정을 바탕으로 작동한다.

[그림 1-3] 플러그 흐름 반응기 및 연속 교반 탱크 반응기



체류시간분포를 측정하기 위해서는 일정량의 추적물질(트레이서)을 공정에 투입한 다음 생성물에서 추적물질의 농도를 시간이 지남에 따라 검출하여 분석한다. 이후 검출된 데이터는 확률분포함수(Probability distribution function, $E(t)$)와 누적분포함수(Cumulative distribution function, $F(t)$)를 활용하여 정규화한다. 확률분포함수는 추적물질의 급격한 도입(펄스)에 대한 반응을 분석할 때 사용되며, 누적분포함수는 추적물질의 길고 지속적인 도입(스텝)에 대한 반응을 나타내는 데 유용하다.

[표 1-2] 확률분포함수 및 누적분포함수

함수의 종류	방정식
확률분포함수	$E(t) = \frac{C_{out}(t)}{\int_0^\infty C_{out}(t)dt} = \frac{C_{out}(t)}{C_{0,Pulse}}$
누적분포함수	$F(t) = \frac{C_{out}(t)}{C_x}$

분포함수를 통해 추적물질에 대한 데이터를 정규화한 후 이를 기반으로 체류시간분포 메트릭으로 해석할 수 있는 분포 모멘트를 도출할 수 있다. 이 과정에서 중요한 체류시간분포 메트릭으로 평균 체류시간(Mean residence time, MRT)과 평균 중심 분산(Mean centered variance)이 있다. 평균 체류시간은 입자가 시스템 상에서 체류하는 평균 시간을 의미하며, 평균 중심 분산은 평균에 대한 분포의 정규화된 확산을 나타낸다.

[표 1-3] 평균 체류시간 및 평균 중심 분산

체류시간분포 메트릭	방정식
평균 체류시간	$\tau = \int_0^{\infty} tE(t)dt$
평균 중심 분산	$S_{\tau} = \sigma_{\tau}^2 = \int_0^{\infty} \frac{(t - \tau)^2 E(t)}{\tau^2} dt$

연속제조공정 시스템에서 추적물질을 도입하는 방법으로 펄스 및 스텝 변화 방법을 주로 사용한다. 펄스 입력은 추적물질을 공정 시스템에 순간적이고 일시적으로 도입하는 방법으로 시스템의 특정 시점에서 추적물질의 농도가 급격히 증가한 뒤 시간에 따라 감소하는 패턴을 보인다. 이 방법은 공정 내 물질의 혼합 및 분포를 신속하고 명확하게 분석하는데 유리하다. 스텝 변화는 추적물질을 공정 시스템에 갑작스럽고 지속적으로 도입하는 방법으로, 추적물질의 농도가 일정 수준으로 유지되고 시스템이 새로운 평형 상태에 도달할 때까지 지속된다. 스텝 변화는 공정 전체에 걸쳐 물질의 흐름 특성을 평가하고 시스템의 반응 시간 및 안정성을 분석하고자 할 때 유용하다.

추가적으로 펄스 입력의 지속 시간을 늘리는 형태로 일정 시간 동안 상위 단계로 물질을 도입한 후 갑자기 중단하는 방식인 가변 단계 방법을 사용하기도 한다. 가변 단계 방법은 추적물질이 부족하여 장시간 추적물질의 투입을 유지할 수 없을 때와 펄스가 시스템의 외란을 정확하게 나타내지 못할 때 권장된다. 이 방법은 투입물질이 도입되는 속도의 증가와 감소에 대한 정확한 타이밍이 필요하다는 단점이 있다. 투입물질의 도입 방법에 따라 펄스 입력은 Dirac delta 함수를 사용하여 표현되며, 스텝 변화와 가변 단계 입력은 Heaviside theta 함수를 이용하여 나타낼 수 있다.

[표 1-4] 추적물질의 도입 방법에 따른 비교

방법	함수	설명	방정식
펄스	Dirac delta	· 매우 짧은 시간 동안 즉각적이고 정밀한 추적물질을 추가한 경우에 시간 α 에서 값이 무한대로 접근하지만, 전체 시간 동안의 적분은 1에 근접함	$\delta(t - a) = \begin{cases} \infty & t = a \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$ $\int_0^{\infty} \delta(t - a) dt = 1$
스텝 변화	Heaviside theta	· 시간 α 가 지난 후에 갑작스럽고 지속적인 추적물질을 추가한 경우로 추적물질의 농도는 실험 종료시까지 지속됨	$u(t - a) = \begin{cases} 0 & t < a \\ 1 & t > a \end{cases}$
가변 단계	Heaviside theta	· 시간 α 가 지난 후에 추적물질을 갑작스럽게 투입하고 시간 b 동안 지속된 후 초기 상태로 되돌아가는 경우	$u(t - a) - u(t - a + b)$

체류시간분포와 관련된 다양한 모델은 이상적인 혼합 시나리오를 벗어난 실제 장비와 용기의 체류시간분포를 이해하기 위해 개발하였다. 대부분의 모델은 플러그 흐름과 혼합 탱크 시스템 간 조합된 공정 시스템을 설명하며, 실제 공정에서 물질 흐름의 특성을 반영하도록 설계하였다. 분말 시스템에서 체류시간분포를 분석하기 위해 널리 사용되는 두 가지 모델은 Fokker-planck 식으로 알려진 축 분산(Axial dispersion, AD) 모델과 Tank-in-series 모델이다. 이 두 모델은 액체 시스템을 위해 개발되었지만 분말 혼합물의 거동에 대한 좋은 근사치를 제공하고 단위 내 물질 수송과 관련하여 중요한 정보를 제공할 수 있다. 모델들은 비슷한 예측을 제공하며, 변수와 방정식의 공식이 적절하다면 상호보완적으로 활용할 수 있다.

2-1) 축 분산 모델

축 분산 모델은 구성 요소가 시스템 내 단위 길이를 따라 대류와 분산 방식으로 이동하는 과정을 설명하는 모델이다. 단순화를 위해 방정식은 단위 길이를 따라 일정한 속도와 수송 영역(즉, 플럭스)을 가정하여 도출된다. 이러한 가정은 단위가 유량 증가 및 블레이드 속도의 변화와 같은 일시적인 변화를 겪고 있는 동안에는 유효하지 않지만 정상 상태에서는 적합한 결과를 제공한다.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_z \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} - v_z \frac{\partial C}{\partial z}$$

2-2) Tank-in-series 모델

Tank-in-series 모델은 이상적인 혼합 교반 모델을 직렬로 적용한 것으로부터 파생되었다. 동일한 부피의 여러 연속 교반 탱크를 사용하여 이전 장비의 출구를 다음 장비의 입구로 배치하여 직렬로 시뮬레이션을 수행한다. 여러 개의 동일한 탱크는 장비의 길이를 따라 다른 혼합 영역을 시뮬레이션 하는데 사용된다. 연속 교반 탱크의 열을 두 개 이상의 탱크로 설정한 결과는 상미분 방정식 시스템으로 나타나며, 이는 유한 급수나 라플라스 변환을 통해 분석적으로 풀 수 있다. 단순화를 위해 축 분산 모델과 유사하게 변수 ($\vartheta = t/\tau_{tank}$)를 도입하여 정규화할 수 있다.

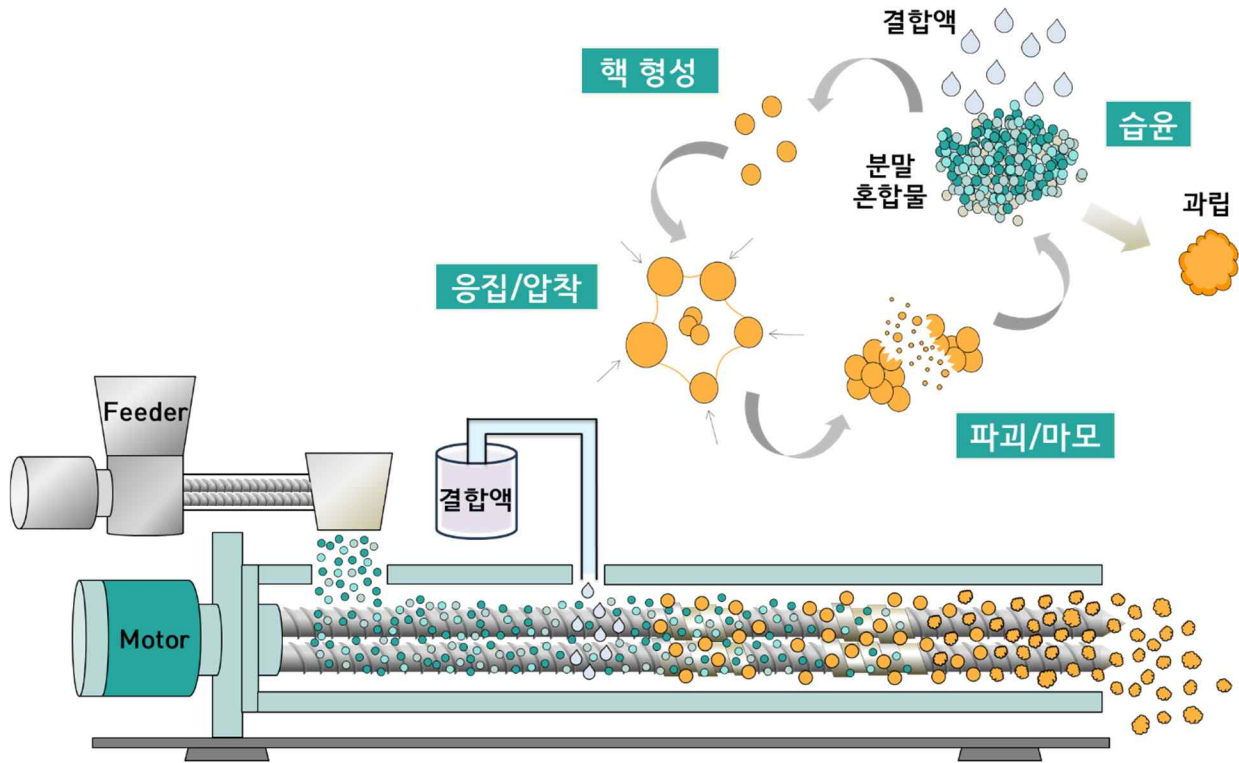
$$C_{n_r}(\vartheta) = C_0 \exp \left(1 - \exp[-\vartheta] \sum_{k=0}^{n_r-1} \frac{\vartheta^k}{k} \right)$$

3) 연속제조공정이 적용된 습식과립화

습식과립화(Wet granulation)는 원료의약품과 첨가제가 포함된 분말 혼합물에 결합액을 첨가하여 고체 형태의 균일한 과립을 형성하는 제제 기술이다. 이 과정에서 분말 상태의 원료의약품과 첨가제는 습윤, 핵 형성, 핵 성장, 구형 성장, 파괴 및 마모 단계를 거쳐 최종적으로 균일한 물리적 특성을 가진 과립을 형성한다. 분말 혼합물에 첨가된 결합액은 분말 입자들 사이의 간격을 줄여 초기 핵을 형성하고 이 단계에서 생성된 작은 핵들이 서로 응집하면서 점차 큰 과립으로 성장한다. 핵 성장 단계에서는 응집과 성장이 주도적으로 일어나 과립의 밀도와 강도가 향상되고 더욱 균일한 크기와 모양을 갖추게 된다. 그러나 과립이 과도하게 성장하여 큰 구형 과립을 형성하거나 과립 간의 마찰로 인해 파괴 또는 마모가 발생하면 작은 입자가 형성될 수 있으며, 이는 과립의 흐름성과 균일성을 저하시켜 과립의 품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 이에 따라 과립의 품질을 유지하기 위해서 첨가제의 양이나 결합액의 양을 적절히 조절하는 것이 매우 중요하다.

연속제조공정을 적용한 습식과립화 공정에서는 트윈 스크류 과립기를 사용하여 원료 물질을 연속적으로 혼합하고 스크류의 특정 지점에서 결합액을 주입하여 과립의 핵을 형성하고 성장시킨다. 트윈 스크류 과립기는 스크류 회전속도, 온도, 결합액의 양 등과 같은 공정변수를 정밀하게 제어할 수 있기 때문에 과립의 물리적 특성을 최적화하고 완제의약품의 품질을 확보할 수 있다. 습식과립화로 제조된 과립은 크기와 밀도를 일정하게 유지할 수 있으며, 첨가제를 적절히 사용하여 약물의 방출 특성을 조절하고 쓴 맛과 불쾌한 향을 개선할 수 있다. 연속제조공정을 적용함으로써 공정의 중단 없이 대량 생산이 가능하고 품질을 실시간으로 모니터링하여 완제의약품의 일관성을 유지할 수 있다. 이와 같이 연속제조공정이 적용된 습식과립화는 불균일한 분말 혼합물을 균일한 과립으로 제조하여 물리적 특성이 개선된 과립제를 생산함으로써 제조 효율성과 품질의 일관성을 동시에 달성할 수 있는 이점을 가지고 있다.

[그림 1-4] 트윈 스크류 과립기를 이용한 습식과립의 제조



3-1) 원료투입 및 혼합 공정

- 원료투입 및 혼합공정을 위한 연속제조조공정 장비

연속 제조 공정에 사용되는 Feeder는 XXX (Switzerland)사의 gravimetric feeder, XXX.XX와 XXX.XX 모델을 사용하였다. 해당 feeder는 Loss-In-Weight (LIW)방식이 적용되었으며, 원료 공급부와 무게 측정 유닛부로 나뉜다. 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 cell로 구성되어 있으며 feeder 내 해당 원료의 무게를 측정하여 균일하고 일정하게 Blender에 투입한다.

[표 1-5] 연속 제조 공정 feeder 의 사양

No.	Feeder1	Feeder2	Feeder3	Feeder4
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)	1.0	0.6	3.5	3.5

Blender는 각 Feeder의 무게 측정 유닛부의 Load cell에서 해당 원료의 무게를 측정하여 균일하고 일정하게 투입된 원료들을 섞어 주는 역할을 한다. 연속 제조 공정에 사용하는 Blender는 XXX(Switzerland)사의 000 Continuous Mixer, XXX 모델을 사용하였다. 해당 Blender 내부의 혼합물은 Blade의 모양으로 인해 한쪽 방향으로 이동하여 바깥으로 배출된다.

[표 1-6] 연속 제조 공정 Blender 의 사양

Hopper volume (L)	7.5
Capacity (kg/h)	1~25
Mixing chamber volume (mm ³)	∅ 100 x 230
Rotating speed (rpm)	0~300

[그림 1-5] 원료투입 및 혼합 공정을 위한 연속제조공정 장비



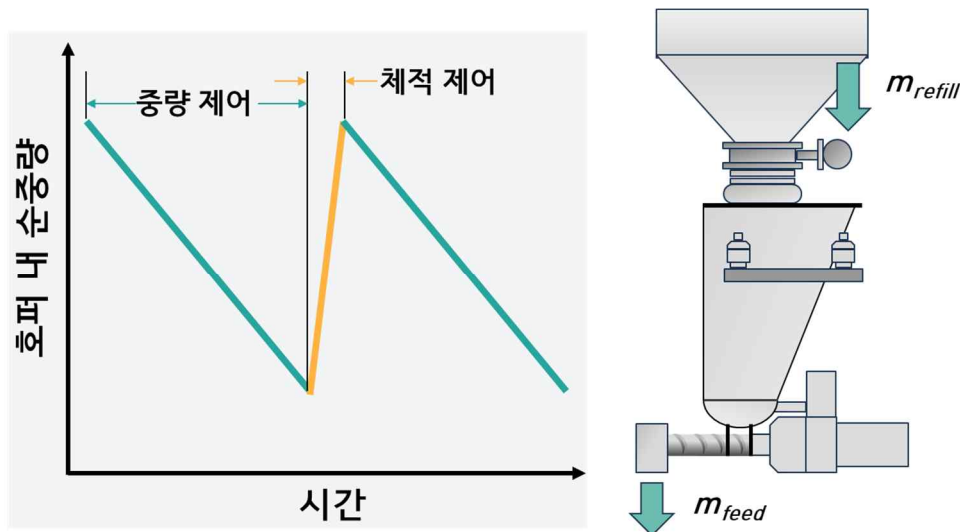
• 원료투입 공정

연속제조공정에서 원료투입 공정은 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. 이 과정에서 Feed integrity weigher (FIW) feeder는 실시간으로 원료물질의 무게와 부피를 측정하고 공급속도를 조절하는 시스템으로 제조공정의 효율성과 정확성을 보장하고 원료물질을 정밀하게 공급하기 위해 사용한다.

FIW feeder 중에서 대표적으로 사용되는 Loss-in-weight (LIW) feeder는 무게를 정밀하게 측정하여 공급하는 시스템이다. LIW feeder는 계량 호퍼, 저장 호퍼, 중량 측정 플랫폼, 중량 제어 장치 등으로 구성되어 있으며, LIW feeder의 공급속도는 계량 호퍼의 원료물질이 소모됨에 따라 중량감소 모드와 체적측정 모드를 이용하여 자동으로 조절된다. 중량감소 모드는 LIW feeder에서 주로 사용되는 제어 방식으로 원료가 호퍼에서 계

속 배출되는 동안에 적용된다. 이 모드에서는 호퍼의 순 중량 감소를 실시간으로 감지하고 이를 기반으로 공급속도를 제어한다. 분말의 밀도는 압축 상태, 환경 요인, 입자크기 변화 등으로 인해 변동할 수 있으므로 이 모드는 체적측정 모드보다 정밀한 제어가 가능하다. 체적측정 모드는 저장 호퍼로부터 계량 호퍼에 원료를 보충하는 동안에 적용되며 시간당 부피를 일정하게 하여 공급속도를 일정하게 유지한다. 원료가 보충되는 동안에는 순 중량을 기준으로 공급속도를 측정할 수 없으므로 Feeder는 체적측정 모드로 전환하여 설정된 체적 비율에 따라 공급속도를 제어한다. 이 두 모드는 Feeder의 상황에 따라 자동적으로 전환되며 이를 통해 원료의 정확한 공급과 공정의 일관성을 유지하고 원료의 부족한 투입 또는 과잉 투입을 방지한다. LIW feeder의 모드 전환과 실시간 데이터 수집은 공정의 안정성을 유지하고 완제의약품의 품질 특성을 확보하는 데 중요한 역할을 한다.

[그림 1-6] Loss-in-weight feeder 의 모식도 및 작동 원리



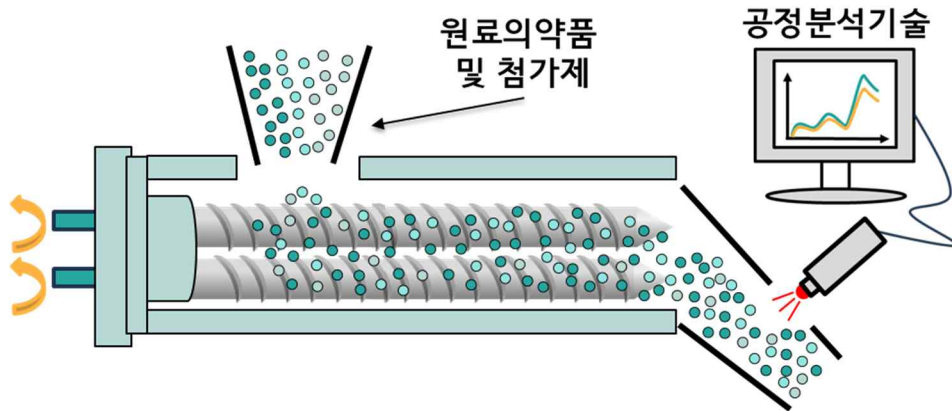
• 혼합 공정

연속제조공정에서 혼합 공정은 균일한 혼합물을 생성하는 중요한 공정이다. 원료투입 공정에 의해 투입된 원료물질은 혼합기로 공급되어 연속적으로 혼합되고, 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(매크로 혼합)을 가능하게 하며, 전단은 미세 혼합을 담당한다. 축 방향 혼합은 혼합기의 입구에서 출구로 원료가 이동하는 방향에 따라 이루어지며, 이를 통해 공급속도의 변동성을 조절할 수 있다. 축 방향 혼합과 수직을 이루는 단면 혼합은 공급된 원료가 고르게 혼합될 수 있도록 한다.

혼합 공정에서는 혼합기의 부피, 패들의 형상과 크기, 패들 속도, 원료 공급속도 등의 공정변수 및 장비변수를 설정해야 한다. 투입되는 원료의 밀도, 흐름성, 입도분포와 같은 특성도 혼합 공정에 영향을 미칠 수 있으므로 원료 특성들을 고려하여 혼합 공정을 최적화해야 한다. 혼합 공정의 효율적인 수행을 위해 근적외선 분광법(Near-infrared spectroscopy, NIRS)과 같은 비파괴적인 분석 기술을 사용하여 실시간으로 혼합물의 균일성을 측정한다. 이 기술은 혼합물의 화학적 조성을 빠르고 정확하게 분석하여 조성 변동을 최소화하고 결과적으로 균일한 혼합물을 생산할 수 있도록 도와준다. 실시간 모니터링을 통해 혼합 공정에서 발생할 수 있는 편차를 즉시 확인하고 조정할 수 있으며, 이를 통해 원료투입 공정과 습식과립화 공정 사이에서의 변동성을 줄이고 연속제조공정의 공정 안정성을 높이는 데 기여한다.

[그림 1-7] 혼합 공정의 모식도



3-2) 습식과립화 공정

- 습식과립화 공정을 위한 연속제조공정 장비

트윈 스크류가 장착된 연속제조공정 장비는 연속 습식과립화와 유동층 건조를 통합하여 안정적이고 일관된 품질의 과립을 생산할 수 있다. 연속적인 습식과립화 공정을 위한 제조장비는 XXX사(Begium)의 XXX 모델을 적용하였다. 이 시스템은 트윈 스크류를 사용해 원료물질을 이동시키고 혼합함으로써 균일한 크기의 과립을 형성한다. 트윈 스크류 과립기는 연속적인 습식과립화를 통해 원료물질을 효율적으로 혼합하고, 해당 장비에서 결합액은 질량 유량계(Mass flow meter)를 통해 정밀하게 제어되어 설정한 양만큼 투입된다. 이를 통해 과립의 핵이 형성되고 균일한 크기와 밀도를 가진 과립으로 성장한다. 또한 시스템의 유동층 건조 기능은 독특한 셀 구조를 가진 반연속(Semi-continuous) 방식으로 설계되어 과립의 수분을 균일하게 제거한다. 각 셀은 독립적으로 작동할 수 있어 유연하고 효율적인 생산을 가능하게 하며, 이를 통해 과립제의 품질특성을 최적화하고 완전성이 확보된 완제의약품을 생산할 수 있다. 트윈 스크류가 장착된 연속제조공정 장비는 다양한 공정변수를 유연하게 조정할 수 있어 목표 품질특성을 확보하고 실시간 품질 모니터링 시스템을 통해 공정 효율성을 높인다. 뿐만 아니라 에너지 소비를 최소화하고 친환경적인 생산을 지원하는 장점이 있다.

[그림 1-8] 습식과립화를 적용한 연속제조공정 장비



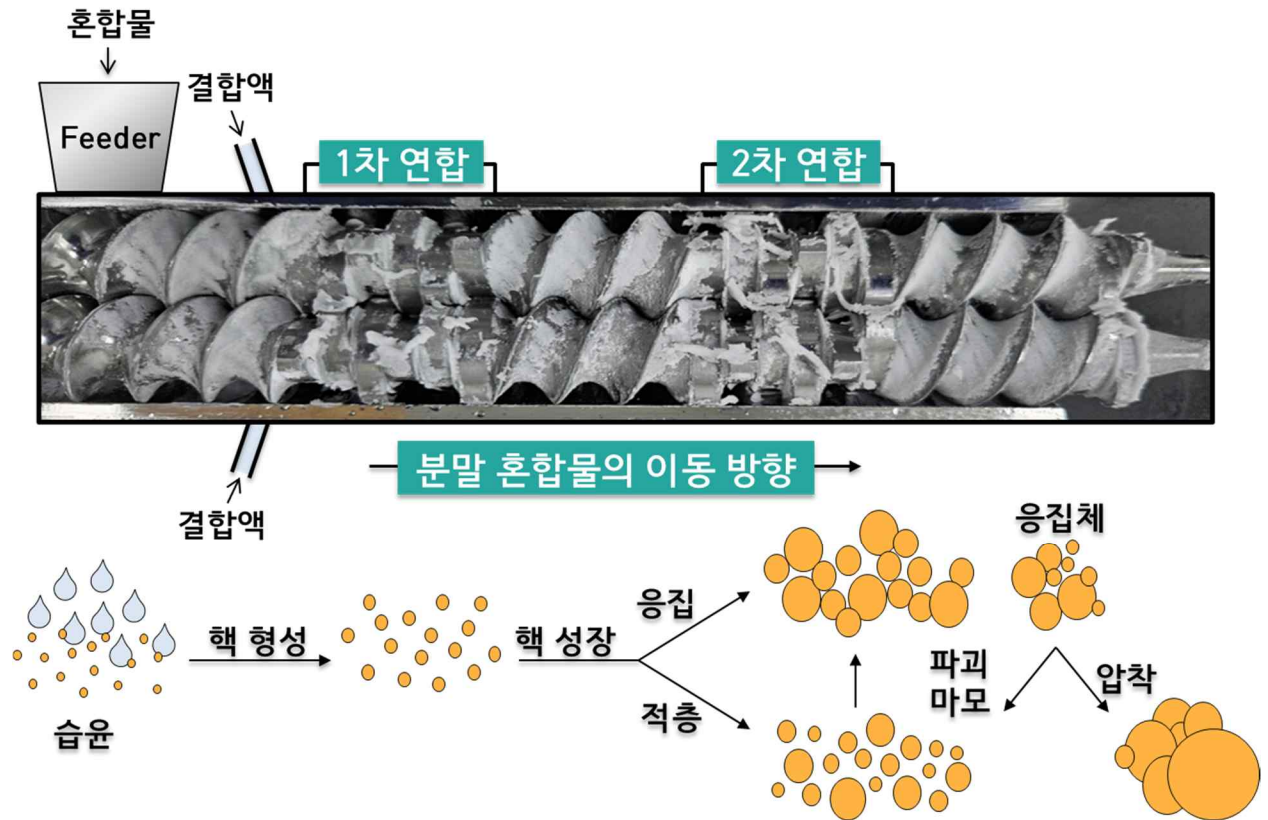
[표 1-7] 연속제조공정 습식과립화 설비의 사양

습식과립화 (연합)	Hopper volume (L)	20
	Capacity (kg/h)	1~25
	스크류 속도 (rpm)	30~900
	배럴 온도 (°C)	~ 55
	결합액 공급속도 (g/min)	15~100
습식과립화 (건조)	급기온도 (°c)	~ 100
	챔버구성	6 셀 구조
	건조시간	충진시간 x 6 < 건조시간
습식과립화 (정립)	정립 속도 (rpm)	300~3000

- 연합 공정

연속 연합 공정은 과립의 형성과 성장을 결정하는 핵심적인 단계이며, 스크류의 회전속도, 결합액의 유량, 온도 등의 공정변수를 조절하여 원하는 형태와 특성을 가진 과립을 완전하게 제조할 수 있다. 연합 공정에서 결합액은 질량 유량계를 통해 제어되며 설정된 양에 따라 트윈 스크류 과립기의 중앙 또는 말단 영역에 투입된다. 결합액이 분말 혼합물에 첨가되면 분말 입자 간의 물리적 접촉이 일어나며 작은 응집체인 핵이 생성된다. 결합액의 양과 점도는 과립의 형태와 크기에 직접적인 영향을 미친다. 적절한 양과 점도의 결합액을 사용하면 분말 입자들이 서로 결합하여 균일하고 크기가 일정한 과립이 형성된다. 결합액의 양이 과다하거나 점도가 높으면 분말 입자 간의 접촉이 더 강하게 이루어져 과립의 크기와 밀도가 증가할 수 있다. 이로 인해 과립이 과도하게 커지거나 구형으로 성장하게 되며, 이는 완제의약품의 품질(성상, 입도분포 등)에 영향을 미칠 수 있다. 연속 연합 공정에서 스크류는 회전에 의한 분말의 혼합과 전단력(shear force)에 의한 과립의 형성에 관여하며, 이때 전단력을 가하는 kneading element의 구성과 운전조건에 따라 과립물의 크기와 밀도 등이 영향을 받을 수 있다. 해당 설비는 통상적으로 2개의 kneading element가 장착되어 1차 연합 이후 2차연합이 이루어지면서 체류시간이 짧은 공정 조건에서도 균일한 과립물이 형성된다.

[그림 1-9] 트윈 스크류 과립기를 사용한 연합 공정

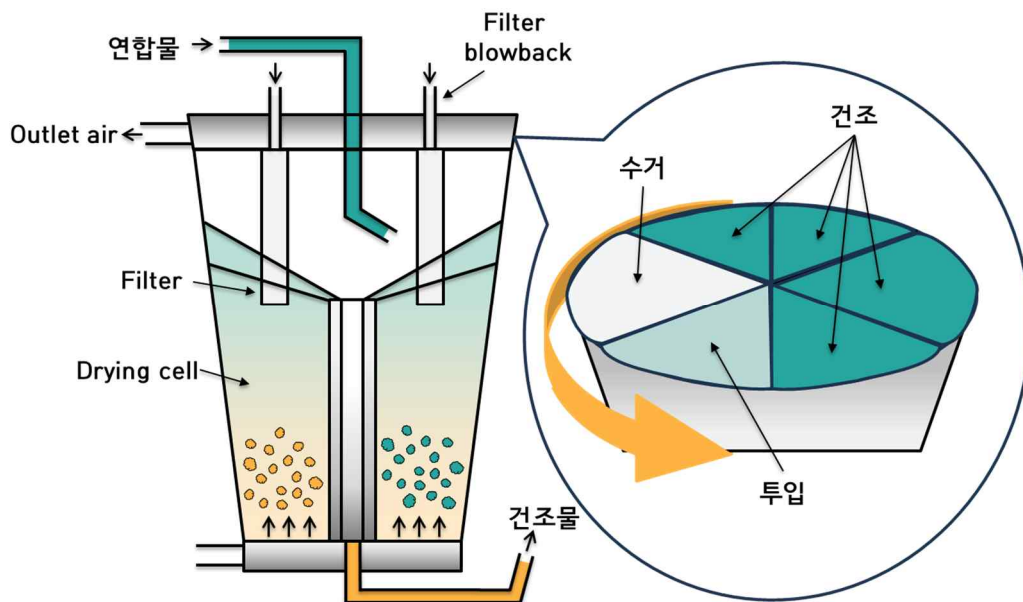


- 건조 공정

연속제조공정에서의 건조 공정은 과립의 물리적 특성을 결정하는 중요한 단계이며 연속적으로 생성된 습윤 과립에서 액체를 효과적으로 제거하기 위해 유동층 건조 방식을 사용한다. 유동층 건조는 공기 흐름에 의해 과립을 회전시키면서 균일하게 건조시키는 방법이며, 과립의 크기와 형태를 일정하게 유지하면서도 신속하고 효율적으로 수분을 제거할 수 있다. 이 과정에서 제거되지 않은 수분은 과립의 분해를 초래하거나 미생물 성장을 유도할 수 있어 최종 제품의 안정성과 유효기간에 영향을 미칠 수 있으므로 공정변수(건조온도, 풍량 등)를 조절하여 과립의 수분을 완전히 제거하는 것이 중요하다.

연속 유동층 건조 공정은 6개의 셀로 구성된 반연속 방식으로 수행되며, 각 셀은 독립적으로 작동할 수 있으므로 공정을 6개의 개별적인 단위로 나눌 수 있다. 연합물은 각 셀에 투입되어 건조 공정을 거친 후 정립 공정으로 이송된다. 각 셀은 투입, 건조, 수거의 순서로 개별 작동하며, 이를 통해 연속적으로 연합물의 투입과 건조물의 이송이 가능하도록 설계되었다. 특정 셀에서 오류가 발생하면 해당 셀만 제거하여 전체 공정에 미치는 영향을 최소화할 수 있다는 장점이 있다. 셀을 기반으로 하는 유연한 공정 설계를 통해 개별 셀에 대한 관리를 가능하게 하며, 이를 통해 과립의 품질특성을 면밀하게 제어할 수 있어 효율적으로 완제의약품을 제조할 수 있다.

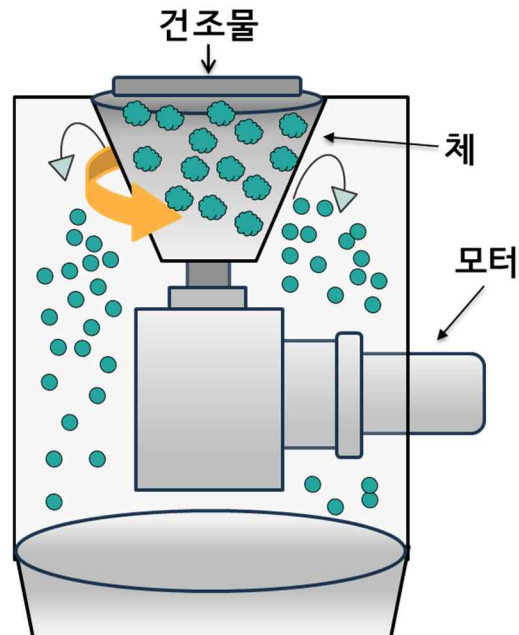
[그림 1-10] 반연속 방식의 연속 유동층 건조



- 정립 공정

연속 정립 공정에서는 코밀(Co-mill) 장비를 사용하여 습식과립화 공정에서 건조된 과립의 입자크기와 분포를 조절하여 물리적 특성을 확보한다. 과립은 코밀 장비를 통과하면서 일정한 크기와 형태로 정립되며, 과립의 밀도와 강도가 증가하고 표면이 균일해진다. 정립 공정에서는 다양한 크기의 체를 사용하여 과립의 크기를 정밀하게 조절할 수 있으며, 이를 통해 최종 완제의약품의 품질(성상, 입도분포 등)을 결정할 수 있다. 정립 공정에서의 정립속도는 과립의 균일성을 결정하는 중요한 요소이므로 과도하게 높은 속도로 정립 공정을 수행하면 과립의 균일성이 떨어질 수 있다.

[그림 1-11] 정립 공정의 모식도



1.2 대조약 정보

1) 대조약의 정보 요약

K 과립제의 대조약에 대한 정보는 식품의약품안전처의 의약품통합정보시스템, 공정서 및 문헌자료를 참고하여 확인하였다.

[표 1-8] 대조약의 정보

항목		내용
기본정보	제품명	XXX과립 200밀리그램
	업체명	XX제약
원료의약품	성분명	아세틸시스테인 (USP)
	분량	1포 (1 g) 중 200 mg
첨가제		시트르산수화물, 레몬오일, 아스코르브산, 분말백당, 나무딸기향, 아스파탐, 적색40호
효능 및 효과		급·만성기관지염, 기관지천식, 후두염, 부비동염, 낭성섬유증의 질환에서 객담배출곤란 개선
용법용량		아세틸시스테인으로서 다음 용량을 소량의 물과 함께 복용한다. 1. 급성질환 성인: 1회 200 mg 1일 3회, 소아: 6 ~ 14세 1회 200 mg 1일 2회, 2 ~ 5세 1회 100 mg 1일 3회 2. 만성질환 성인: 1회 200 mg 1일 2회, 소아: 6 ~ 14세 1회 100 mg 1일 3회 3. 낭성섬유증 소아: 6세 이상 1회 200 mg 1일 3회, 2 ~ 5세 1회 100 mg 1일 4회
기타정보	포장 및 용기	10, 20, 50, 100 포/상자 및 200 g/병, 기밀용기
	저장방법	실온(1~30℃) 보관
	사용기간	제조일로부터 24개월
원료의약품의 약전 수재 현황		USP, EP, JP, BP, KP
완제의약품의 약전 수재 현황		수재 현황 없음
BCS 분류		BCS Class I

2) 대조약과 관련된 특허 및 허가 사항

2-1) 대조약과 관련된 특허

연속제조공정 기반의 K 과립제를 개발하기 위한 참고자료로 활용하기 위해 대조약에 대한 원개발사의 특허를 확인하였다. 이를 통해 대조약의 제제조성 및 제조공정에 대한 개발 경위를 파악하고 연속제조공정으로의 전환에 필요한 정보를 확보하고자 하였다. 대조약과 관련하여 등록된 국내 특허는 확인되지 않았다.

2-2) 대조약과 관련된 국내 허가 사항

배치단위공정에서 연속제조공정으로 전환하여 의약품을 제조함에 따라 기존에 허가된 대조약과 관련된 허가 사항을 검토하였다. 대조약의 제제조성, 보관조건, 제조공정 등과 같은 세부 정보를 파악하였으며, K 과립제의 개발 방향성과 개발 전략을 수립하는 과정에서 이러한 정보들을 유용한 참고자료로 활용하였다. K 과립제의 대조약과 관련하여 국내에서 일반의약품으로 신고된 완제의약품은 총 8개로 확인되었다.

[표 1-9] 식품의약품안전처의 의약품통합정보시스템에 등재된 국내 허가 사항

제 품 명	업 체 명	허 가 일
XXX과립	XX 제약	1987.08.31
XXX과립	XX 제약	2018.12.17
XXX과립	XX 제약	2015.06.16
XXX과립	XX 제약	2016.04.26
XXX과립	XX 제약	2015.11.13
XXX과립	XX 제약	2015.07.09
XXX과립	XX 제약	2014.08.01
XXX과립	XX 제약	2005.02.17

3) 대조약의 품질특성

3-1) 대조약의 조성 및 분량

대조약에 대한 허가 사항을 바탕으로 대조약의 제제조성 및 분량을 확인하였으며, K 과립제의 제제조성 개발 과정에서 이를 참고자료로 활용하였다.

[표 1-10] 대조약의 제제조성

XXX 과립			
구분	성분명	분량(1포 중)	함량
주성분	아세트틸시스테인	200 mg	20 %
부형제	분말백당	XX mg	XX %
항산화제	시트르산수화물	XX mg	XX %
항산화제	아스코르브산	XX mg	XX %
감미제	아스파탐	XX mg	XX %
착향제	나무딸기향	XX mg	XX %
착향제	레몬오일	XX mg	XX %
착색제	적색40호	XX mg	XX %
합계		1000 mg	100 %

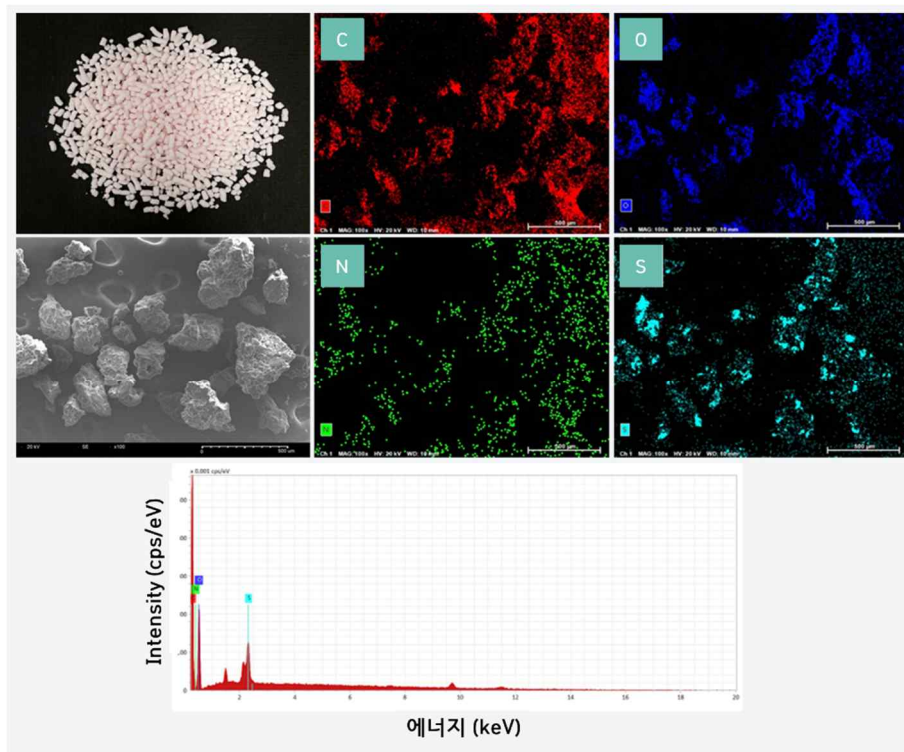
3-2) 대조약의 물리화학적 특성

대조약의 물리화학적 특성은 다양한 분석법과 평가방법을 이용하여 측정하였으며, 이후 K 과립제의 제제조성 및 제조공정 개발과 관리전략을 수립하기 위한 중요한 참고자료로 활용하였다. 대조약의 성상, 함량, 용출, 입도분포, 흡습성을 평가하였으며, 평가를 위해 시중에 유통 중인 대조약을 사용하였다.

- 성상

대조약의 성상은 조밀하고 견고한 얇은 분홍색을 띠는 막대형의 과립제이며, 딸기향과 약간의 감미를 나타낸다. 대조약에 대한 원소분석은 에너지분광분석법을 통해 수행하였으며, 대조약은 화학 원소 중 황에 대한 특이성이 있음을 확인하였다.

[그림 1-12] 대조약의 성상 및 원소 분석



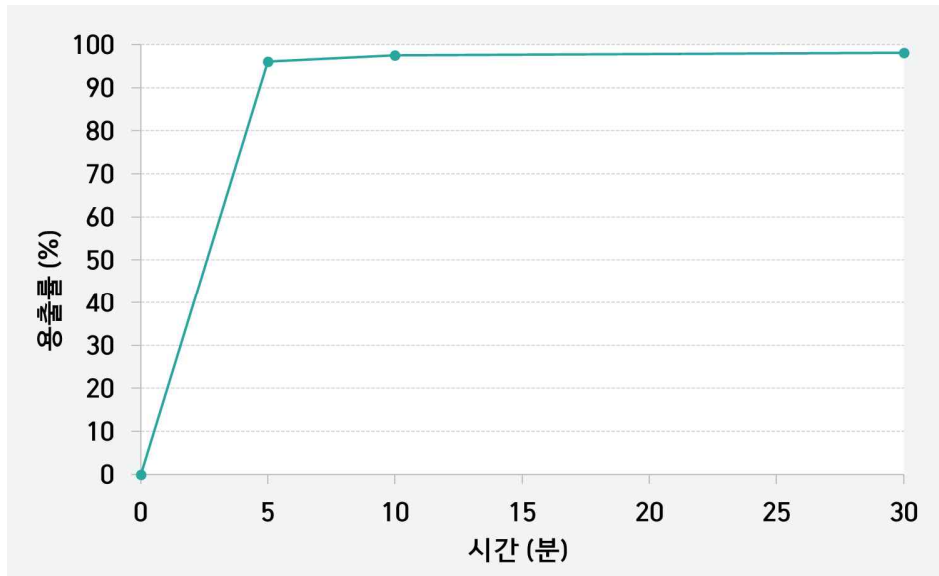
- 함량

대조약의 함량은 $99.79 \pm 0.01\%$ (대한민국약전 일반시험법 중 액체크로마토그래프법)이며, 이는 함량에 대한 기준인 95.0~105.0%를 만족하였다.

- 용출

대조약의 30분 시점에서의 용출률(대한민국약전 일반시험법의 용출시험법 중 제1법 회전검체통법)은 $98.2 \pm 1.6\%$ 이며, 이는 목표값인 75% 이상을 만족하였다.

[그림 1-13] 대조약의 용출 프로파일



- 입도분포

과립제인 대조약의 입도분포(대한민국약전 일반시험법의 입도시험법)를 평가하였을 때, 10호($1700 \mu\text{m}$) 체를 전량 통과하였으며 12호($1400 \mu\text{m}$) 체에 대한 잔류량이 2.3%이고 42호($355 \mu\text{m}$) 체를 통과한 양이 전체량의 1.2%이므로 입도시험법에 대한 기준을 만족하였다.

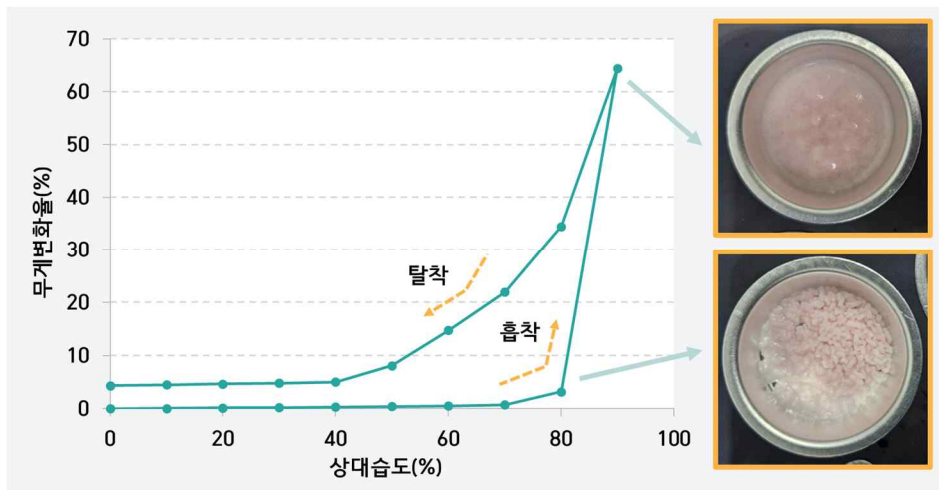
[표 1-11] 대조약의 입도분포 및 평가 기준

체의 규격	잔류량(%)	평가 기준
10호(1700 μm)	0.0	전량 통과
12호(1400 μm)	2.3	전체량의 5% 이하 잔류
42호(355 μm)	96.8	전체량의 15% 이하 통과
미분(수기)	1.2	-

- 흡습성

대조약의 흡습성은 동역학적 증기 흡착 측정기(Dynamic vapor sorption, DVS)를 이용하여 25℃ 및 상대습도 0~90% 범위에서 흡착 및 탈착 과정 동안의 무게변화율을 측정하여 평가하였다. 대조약은 상대습도 80%와 90%에서 각각 3.17%와 64.42%의 무게증가율을 나타내었다. 특히 상대습도가 80%일 때 흡수된 수분에 의해 대조약이 용해되기 시작하였으며 상대습도 90%에서는 대조약이 완전히 용해되었다. 대조약은 상대습도가 증가함에 따라 무게변화율이 급격히 증가하므로 흡습성이 높다고 판단하였다.

[그림 1-14] 대조약의 상대습도에 따른 무게변화율



2

제제조성 개발

K 과립제의 제제조성 개발은 완제의약품의 목표 품질특성을 달성하고 연속제조공정에 적합한 제조조성을 확보하는 데 중점을 두었다. 원료의약품의 물리화학적 특성과 잠재적 위험을 평가하고, 첨가제의 배합적합성과 물리적 특성을 분석하여 적합한 첨가제를 선정하였다. 완제의약품에 대한 목표품질제품프로필과 핵심품질특성을 설정하고, 연속제조공정을 고려한 개발 전략을 수립하였다. 제제조성에 대한 위험성 평가를 통해 각 첨가제의 분량이 품질특성에 미치는 영향을 분석하고, 최적화 연구를 바탕으로 설계공간을 도출하여 최종 제제조성을 확보하였다.

2.1 원료의약품

K 과립제가 목표하는 완제의약품의 품질 특성과 안정성을 확보하기 위해서는 원료의약품의 특성을 파악하고 이에 대한 위험성을 평가하는 것이 중요하다. 완제의약품의 효능과 안정성에 미치는 영향을 최소화하기 위해 원료의약품에 대한 기준을 설정하고 품질을 평가하였다. 원료의약품의 물리화학적 특성을 분석하여 연속제조공정 기반의 습식과립화 공정을 수행하기 위해 필요한 기초 자료를 확보하였다. 위험성 평가에서는 원료의약품의 물리화학적 특성이 완제의약품 품질에 미치는 영향을 실패모드와 실패영향을 고려하여 분석하고, 실제 측정된 결과와 비교하여 위험 수준을 설정하였다. 이를 통해 원료의약품의 특성이 완제의약품에 미치는 잠재적인 문제를 식별하였으며 제제조성 개발 단계에서 완제의약품의 목표하는 품질을 달성하기 위해 활용하였다.

1) 원료의약품에 대한 기준 설정 및 시험 결과

원료의약품의 기준을 수립하고 이에 맞는 시험방법을 설정하여 완제의약품의 일관된 품질을 확보하고자 하였다. 대한민국약전에 따라 색상, 확인, 함량, 비선광도, pH, 건조감량, 강열잔분에 대한 기준을 설정하였다.

설정된 기준 및 시험방법에 따라 K 과립제 개발에 사용된 원료의약품을 평가하였으며 모든 품질 특성이 허용 기준을 충족하였다. 이러한 결과는 K 과립제의 개발 과정에서 일관된 품질을 유지할 수 있는 적합한 원료의약품이 사용되었음을 나타내며, 이를 통해 완제의약품의 품질과 안전성을 보장할 수 있는 기반이 마련되었음을 의미한다.

[표 2-1] 원료의약품의 기준 및 시험방법과 시험 결과

시험항목	기준 및 시험방법		시험 결과
	시험방법	허용 기준	
성상	육안 관찰을 통해 원료의약품의 색상과 형태를 확인한다.	흰색의 결정형 가루	적합
확인	적외부스펙트럼 측정법을 사용하여 「대한민국약전」의 일반시험법에 따라 브롬화칼륨 정제법으로 분석한다.	표준품과 동일한 적외부스펙트럼	적합
함량	표준액과 검액을 조제한 후 「대한민국약전」의 액체크로마토그래프법을 참고하여 다음의 조건에 따라 분석한다. - 컬럼: 길이 300 mm, 직경 3.9 mm, 입자크기 10 μ m 또는 동등한 성능의 컬럼 - 이동상 - 검출기: 자외선 흡광 검출기 - 유속: 1.5 mL/min - 주입량: 5 μ L - 시스템 적합성 시험: 표준용액을 6회 반복 주입한 후, 분석 시스템의 적합성을 확인하며 피크 면적의 상대표준편차는 2.0% 이하이어야 한다.	98.0~102.0% (건조물)	99.8%
비선광도	원료의약품 건조물 1.25 g을 정확하게 달아 10 mg/mL 에틸렌디아민테트라아세트산나트륨 용액 1 mL와 40 mg/mL 수산화나트륨 용액 7.5 mL을 이용하여 녹인다. 이 용액을 pH 7.0 인산염 완충액으로 25 mL로 정용하여 「대한민국약전」의 선광도 측정법에 따라 분석한다.	+21~+27°	+22.6°
pH	원료의약품 1.0 g을 취하여 새로 끓여 식힌 물 100 mL에 녹여 검액을 제조한 후 「대한민국약전」의 pH 시험법에 따라 측정한다.	2.0~2.8	2.2
건조감량	원료의약품 1 g을 취해, 70°C에서 4시간 동안 0.67 kPa 이하의 감압 상태에서 건조한 후 「대한민국약전」의 건조감량 시험법을 통해 측정한다.	0.1% 이하	0.08%
강열잔분	원료의약품 2 g을 사용하여 「대한민국약전」의 강열잔분 시험법을 적용하여 분석한다.	0.5% 이하	0.07%

2) 원료의약품에 대한 특성

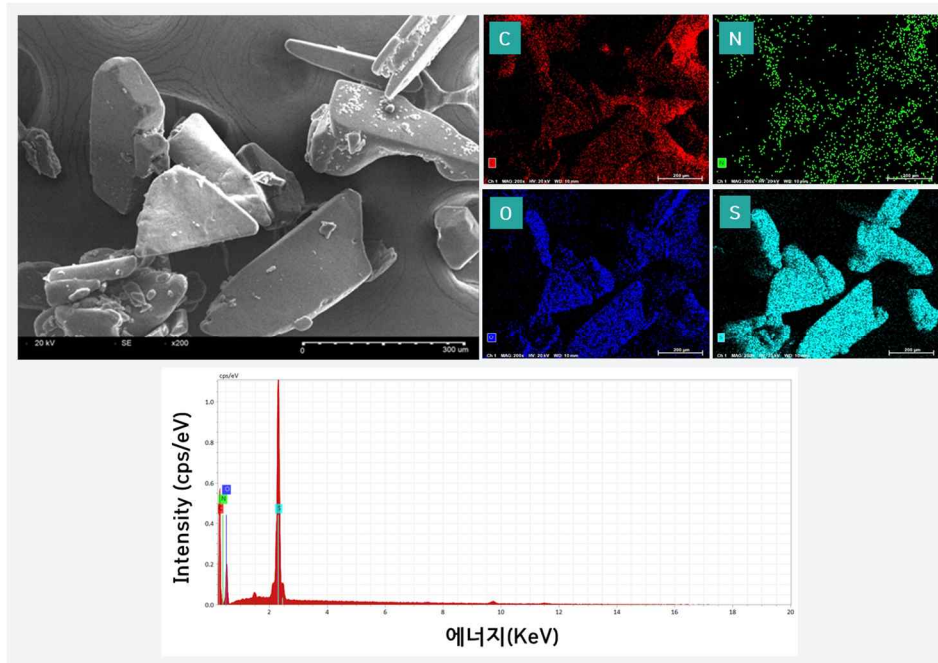
연속제조공정을 적용하여 K 과립제를 제조하고 목표로 하는 품질 특성을 일관되게 확보하기 위해서 원료의약품의 물리화학적 특성을 평가하여 기초 자료를 마련하였다. 연속제조공정이 적용됨에 따라 원료의약품의 물리화학적 특성이 연속제조공정 중 혼합, 이송, 과립 형성 과정에 직접적인 영향을 줄 수 있으므로 이러한 특성을 면밀히 분석하여 제조공정에서 발생할 수 있는 변동을 최소화해야 한다. 원료의약품에 대한 물리화학적 특성을 바탕으로 K 과립제의 목표 품질을 달성할 수 있는 근거를 마련하고 이후 제제 조성 및 제조공정 연구에 활용하였다.

2-1) 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.

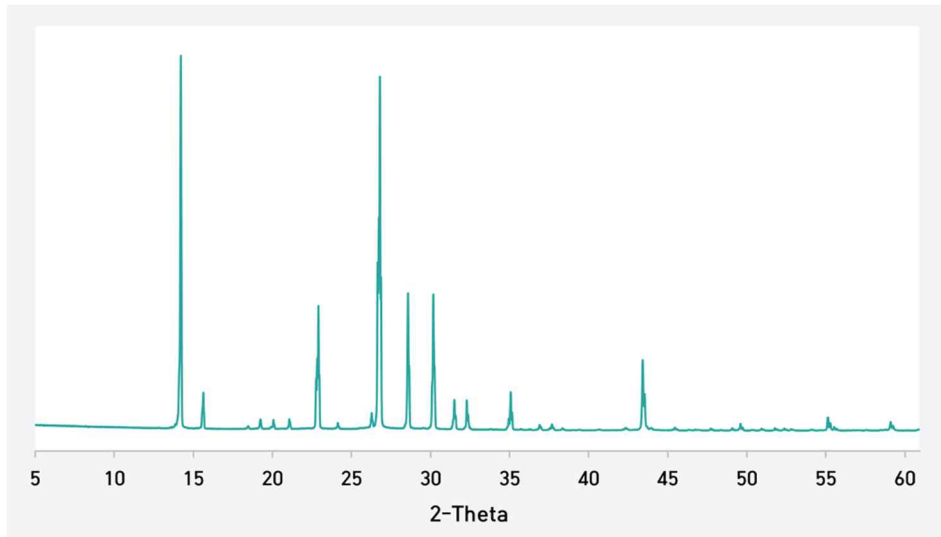
[그림 2-1] 원료의약품의 성상 및 원소 분석



- 결정형

원료의약품은 결정다형 중 Form-I과 Form-II를 가지며, 사용한 원료의약품의 결정형 (분말 X선 회절측정법)은 가장 안정한 형태인 Form-I이다.

[그림 2-2] 원료의약품에 대한 분말 X선 회절패턴



- 용해도

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

[표 2-2] 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

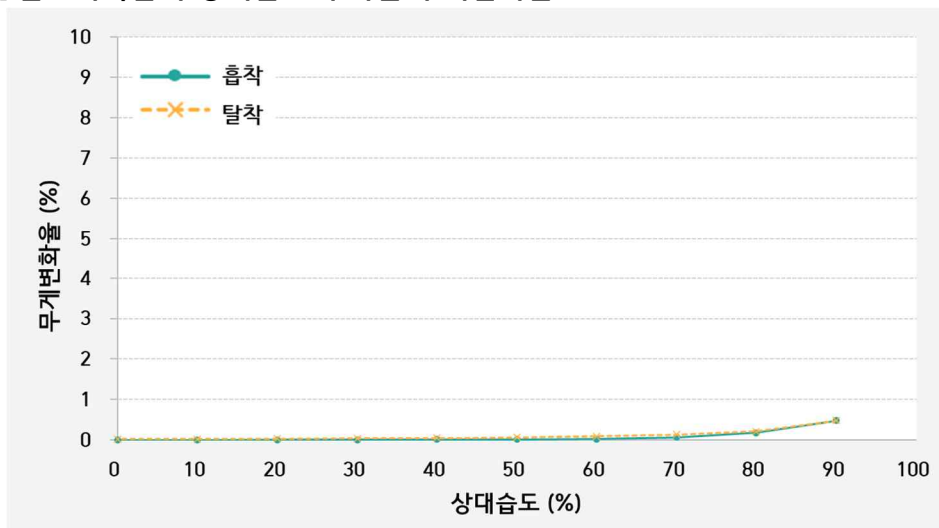
- 수분함량

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 2-3] 원료의약품의 상대습도에 따른 무게변화율



- 안정성

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

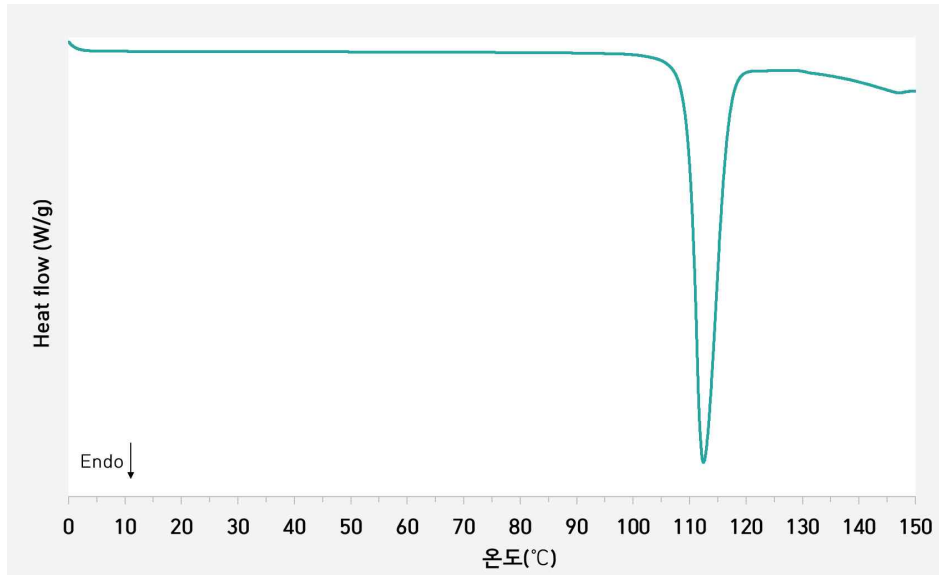
[표 2-3] 가속조건에서 원료의약품의 안정성

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

- 열역학적 특성-시차주사열량측정법

원료의약품은 약 112°C에서 흡열성 피크가 관찰되었다.

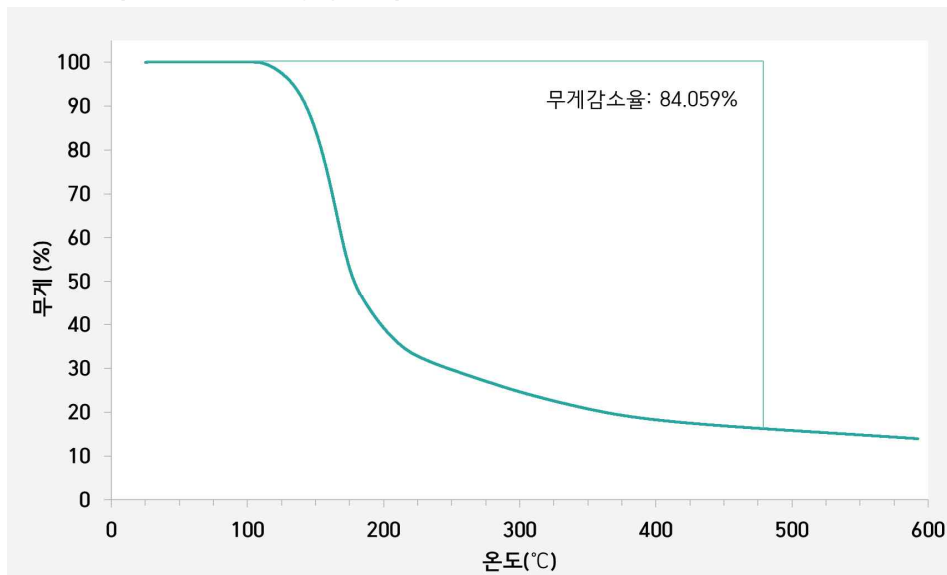
[그림 2-4] 원료의약품에 대한 시차주사열량계 곡선



- 열역학적 특성-열중량분석법

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

[그림 2-5] 원료의약품에 대한 열중량분석 그래프

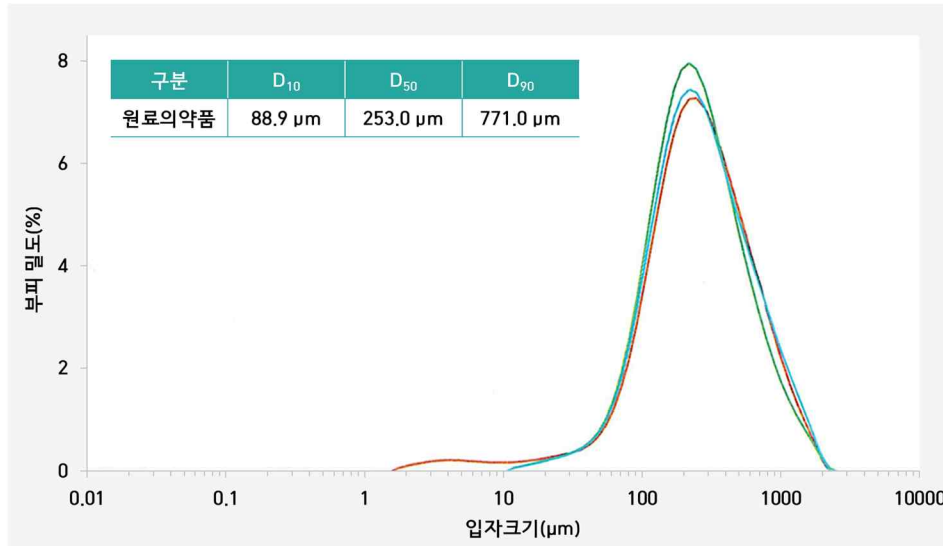


2-2) 연속제조공정 적용 시 고려해야 하는 원료의약품의 특성

- 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 2-6] 원료의약품의 입도분포



- 흐름성-겉보기밀도, 탭밀도, 진밀도

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

[표 2-4] 원료의약품의 밀도에 따라 계산된 압축지수 및 하우스너비

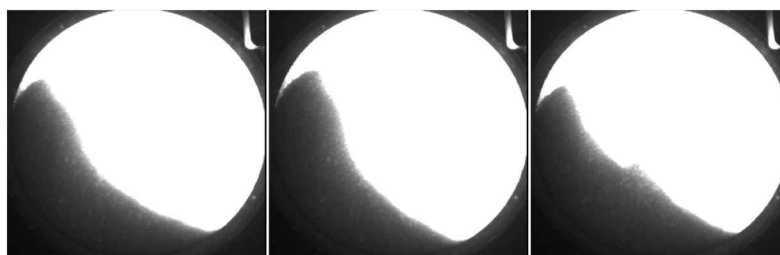
겉보기밀도(g/mL)	탭밀도(g/mL)	압축지수(%)	하우스너 비	진밀도(g/mL)
0.678	0.842	19.5	1.24	1.485

- 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 2-7] 원료의약품의 동적안식각 측정에 따른 분말의 흐름 거동

1) 빌딩 상태 → 2) 피크 상태 → 3) 변화 상태



- 1) 빌딩 상태: 드럼이 회전함에 따라 분말이 점점 높은 위치로 거동하는 상태
- 2) 피크 상태: 드럼이 회전함에 따라 분말이 위치 에너지가 최대인 상태
- 3) 변화 상태: 피크에 도달한 후 분말이 무너진 상태

- 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 2-5] 원료의약품의 분말 유량계 측정에 따른 흐름 특성

Basic flowability energy (mJ)	Specific energy (mJ/g)	Flow function	Angle of internal flow ($^\circ$)
454.87	7.78	3.87	33.52

- 비표면적

원료의약품의 비표면적(비표면적측정법)은 $0.077 \text{ m}^2/\text{g}$ 이다. 또한 원료의약품의 기공 부피 및 직경을 측정하였으며, 각각 $8.03 \times 10^{-5} \text{ cm}^3/\text{g}$, 64.42 \AA 이다.

참고자료 (ICH Q13 가이드라인)

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정에서의 물질 특성 확인 및 관리에 대해 아래와 같이 제시하고 있다..

3.1.3 물질 특성 확인 및 관리

물질 속성은 물질 주입, 공정 역학, 산출 물질 품질 등 연속제조공정 성능의 다양한 측면에 영향을 미칠 수 있다. 관리 전략의 개발을 위해 물질 속성과 이들의 변동성이 공정 수행 및 제품 품질에 대해 미치는 영향을 이해하는 것이 중요하다. 배치제조 공정에서 사용되는 물질 규격에 대하여 일반적으로 고려되는 것이 상으로 투입 물질 속성의 관리 및 평가가 필요할 수 있다. 예를 들어:

- 고형제 제조공정에서, 원료의약품과 첨가제의 입자도, 응집성, 점착성, 흡습성, 정전기 또는 비표면적은 분말 투입과 시스템 중 물질 흐름성에 영향을 미칠 수 있다.
- 합성 원료의약품 제조공정에서, 투입 물질의 점도, 농도 또는 다중상(multiphase) 성질은 흐름 특성 또는 변환에 영향을 미칠 수 있다.
- 치료용 단백질(예. 단클론 항체) 제조공정에서 세포배양 배지 또는 영양소 성분 물질 (Feed components)의 제조단위간(Lot-to-Lot) 변동성은 세포 배양, 공정 수행 또는 공정 일관성에 영향을 줄 수 있다.

2-3) 원료의약품의 순도

- 공정 불순물

원료의약품의 합성 공정 중 생성된 불순물로는 L-cysteine, L-cystine, N,S-diacetylcysteine, N,N-diacetylcysteine이 있다. 이들 불순물은 각각 공정 중에 생성되며, 보관 중에는 N,N-diacetylcysteine이 형성될 수 있다. 유럽약전 Acetylcysteine항에서는 이러한 불순물에 대해 아래 표와 같이 관리할 것을 규정하고 있으므로 이에 대한 관리가 필요하다.

[표 2-6] 원료의약품의 공정 불순물 및 관리 기준

구분	기원	관리 기준
L-cysteine	공정 관련 불순물	0.2% 이하
L-cystine	공정 관련 불순물	0.1% 이하
N,S-diacetylcysteine	공정 관련 불순물	0.15% 이하
N,N-diacetylcystine	보관 관련 불순물	0.3% 이하

- 잔류용매

원료의약품의 합성 과정에서 사용된 용매로는 에탄올, 메탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 디에틸에테르 등이 있으며, 이들 용매에 대한 잔류 농도는 각각 5000 ppm, 3000 ppm, 5000 ppm, 600 ppm, 5000 ppm 이하로 관리해야 한다. 원료의약품 합성 과정에서 사용된 용매의 종류와 제한농도는 식품의약품안전처의 '의약품잔류용매기준지침'을 바탕으로 설정하였다.

[표 2-7] 원료의약품의 잔류용매에 대한 분류 및 제한농도

구분	기원	잔류용매의 분류 및 제한농도	
		분류	제한농도(ppm)
에탄올	합성 공정	분류 3	5000
메탄올	합성 공정	분류 2	3000
아세톤	합성 공정	분류 3	5000
디클로로메탄	합성 공정	분류 2	600
디에틸에테르	합성 공정	분류 3	5000

3) 원료의약품의 특성에 따른 위험성 평가

K 과립제의 개발 과정에서 원료의약품의 물리화학적 특성이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 체계적으로 평가하였다. 원료의약품의 각 특성이 완제의약품의 핵심품질특성에 대해 잠재적인 실패원인으로 작용할 때 그로 인해 발생할 수 있는 실패영향을 분석하였다. 원료의약품에 대해 실제로 측정한 평가 결과와 비교하여 완제의약품에 미치는 영향에 따른 위험수준을 설정하였으며 이에 대한 관리사항을 파악하였다.

원료의약품의 성상은 약간의 불쾌한 맛과 냄새를 나타내며 이는 완제의약품의 성상에 직접적인 영향을 미칠 수 있어 추가적인 관리 및 조치가 필요하다. 이외의 특성들은 핵심품질특성에 대한 위험수준이 낮은 것으로 판단하였으며, 이러한 품질 특성들은 설정 기준 내에서 일관되게 관리한다면 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 제한적일 것으로 예상된다.

[표 2-8] 원료의약품 특성에 따른 위험성 평가

완제의약품의 핵심품질특성	원료의약품의 특성									
	성상	결정형	용해도	수분함량	흡습성	안정성	열역학적 특성	입도분포	흐름성	비표면적
성상	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
입도분포	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

원료의약품의 특성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	평가 결과	위험수준	권고조치/관리사항
성상	성상	불쾌한 맛과 냄새	환자의 복약순응도 저하	불쾌한 맛과 냄새	중간	환자의 복약순응도를 향상시키기 위해 감미제 및 착향제를 사용하여 원료의약품의 맛과 냄새를 개선할 수 있는 제제조성을 확보하고 이의 최적 조성을 도출하기 위한 연구를 수행하고자 함
	함량	불규칙한 입자형태 및 거친 표면	흐름성 및 혼합 균일성 저하로 인한 함량 편차 발생	흐름성 및 유동성 양호	낮음	원료의약품의 입자 형태 및 표면 특성이 흐름성과 입도분포에 영향을 미치지 않았으므로 완제의약품의 함량, 용출 및 입도분포에 미치는 영향이 제한적임. 따라서 원료의약품의 설정된 기준을 유지하며 품질 관리를 지속적으로 수행함
	용출		표면적 감소, 응집에 의한 용출 속도 저하		낮음	
	입도분포		흐름성 및 혼합 균일성 저하로 인한 불균일한 과립 형성		낮음	
결정형	성상	결정형 변화	흐름성 및 혼합 균일성 저하로 인한 과립의 크기 및 형태 불균일	열역학적으로 가장 안정한 Form I 결정형	낮음	원료의약품은 열역학적으로 가장 안정한 결정형이므로 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 제한적임. 따라서 원료의약품의

원료의약품의 특성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	평가 결과	위험수준	권고조치/관리사항
	함량		흐름성 저하로 인한 함량 편차 발생, 열역학적 특성 변화로 인한 함량 저하		낮음	설정된 기준을 유지하며 품질 관리를 지속적으로 수행함
	용출		용해도 변화로 인한 용출 속도 저하		낮음	
	입도분포		흐름성 및 혼합 균일성 저하로 인한 불균일한 과립 형성		낮음	
용해도	성상	낮은 용해도	결합액에 충분히 용해되지 않음으로 인해 과립의 크기 및 형태 불균일 발생	높은 수용해도	낮음	원료의약품의 용해도는 높은 수용해도를 나타내며 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 제한적임. 따라서 원료의약품의 설정된 기준을 유지하며 품질 관리를 지속적으로 수행함
	함량		결합액에 충분히 용해되지 않음으로 인한 함량 편차 발생		낮음	

원료의약품의 특성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	평가 결과	위험수준	권고조치/관리사항
	용출		용출 속도 저하, 약물 방출 지연, 생체이용률 감소		낮음	
	입도분포		결합액에 충분히 용해되지 않음으로 인한 불균일한 과립 형성		낮음	
수분함량	성상	높은 수분함량	응집성, 점착성 증가로 인한 흐름성 및 혼합 균일성 저하, 과립의 크기 및 형태 불균일	0.2% 이하의 수분함량	낮음	원료의약품의 수분함량을 0.2% 이내로 관리하고 있으므로 분말의 흐름성과 혼합 균일성에 대한 영향이 경미하며 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 제한적임. 따라서 원료의약품의 설정된 기준을 유지하며 품질 관리를 지속적으로 수행함
	함량		중량 당 함량 손실 발생, 함량 편차 발생		낮음	
	용출		과립의 응집으로 인한 용출 속도 저하		낮음	

원료의약품의 특성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	평가 결과	위험수준	권고조치/관리사항
	입도분포		응집성, 점착성 증가로 인한 흐름성 및 혼합 균일성 저하, 불균일한 과립 형성		낮음	
흡습성	성상	높은 흡습성	흡습성 증가로 인한 흐름성 및 혼합 균일성 저하, 과립의 크기 및 형태 변형	비흡습성	낮음	원료의약품은 비흡습성이므로 분말의 흐름성과 혼합 균일성에 대한 영향이 경미하며 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 낮음. 따라서 수분 흡수로 인한 흐름성 저하 및 과립의 응집이 발생하지 않도록 적절한 보관 조건을 준수하며 품질 관리를 지속적으로 수행함
	함량		약물 분해 촉진, 함량 저하		낮음	
	용출		과립의 형태 변화, 용출 속도 저하		낮음	
	입도분포		흡습성 증가로 인한 흐름성 및 혼합 균일성 저하,		낮음	

원료의약품의 특성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	평가 결과	위험수준	권고조치/관리사항
			응집에 의한 불균일한 과립 형성			
안정성	성상	낮은 안정성	물리화학적 변성에 의한 색상 변화 및 냄새 유발	높은 안정성	낮음	원료의약품은 가속 조건에서도 안정성을 확보하고 있음. 따라서 적정 보관 조건을 준수하고 품질 관리를 지속적으로 수행하여 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 최소화함
	함량		약물 분해 및 유연물질 발생으로 인한 함량 저하		낮음	
	용출		약물 분해 및 유연물질 발생으로 인한 용출 속도 저하		낮음	
	입도분포		분해 산물의 응집 유발로 인한 불균일한 과립 형성		낮음	
열역학적 특성	성상	열 민감성	제조공정 중 열에 의한 약물의 용융 또는 분해로 인한 성상 변화	열역학적으로 안정한 Form I 결정형	낮음	원료의약품의 열 민감성이 낮으며 습식과립화 과정에서 분해될 위험이 낮음. 따라서 적정 보관 조건을 준수하고 품질 관리를 지속적으로

원료의약품의 특성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	평가 결과	위험수준	권고조치/관리사항
	함량		약물 분해로 인한 함량 저하		낮음	수행하여 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 최소화함
	용출		결정형 변화로 인한 약물의 용해도 및 용출 속도 변화		낮음	
	입도분포		약물이 부분적으로 녹아 점착 및 응집 증가, 불균일한 과립 형성		낮음	
입도분포	성상	불균일한 입도분포	흐름성 저하 및 분리로 인한 과립의 크기 및 형태 불균일	균일한 입도분포	낮음	원료의약품의 입도분포가 균일하기 때문에 분말의 흐름성이 저하되거나 분리가 발생하지 않으므로 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 제한적임. 따라서 원료의약품의 설정된 기준을 유지하며 품질 관리를 지속적으로 수행함
	함량		흐름성 및 혼합 균일성 저하로 인한 함량 편차 발생		낮음	
	용출		미분에 의한 과립의 표면적 감소 및		낮음	

원료의약품의 특성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	평가 결과	위험수준	권고조치/관리사항
			용출 속도 저하			
	입도분포		흐름성 저하 및 분리로 인한 불균일한 과립 형성		낮음	
흐름성	성상	낮은 흐름성	혼합 균일성 저하로 인한 과립의 크기 및 형태 불균일	흐름성 및 유동성 양호, 낮은 응집력	낮음	원료의약품의 흐름성이 양호하여 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 제한적임. 따라서 원료의약품의 설정된 기준을 유지하며 품질 관리를 지속적으로 수행함
	함량		혼합 균일성 저하로 인한 함량 편차 발생		낮음	
	용출		혼합 불균일로 인한 과립의 표면적 및 용출 속도 변동		낮음	
	입도분포		혼합 균일성 저하로 인한 불균일한 과립 형성		낮음	

원료의약품의 특성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	평가 결과	위험수준	권고조치/관리사항
비표면적	성상	큰 비표면적	분말 간 응집성 증가로 인한 흐름성 및 혼합 균일성 저하, 과립의 크기 및 형태 불균일	상대적으로 작은 비표면적	낮음	원료의약품의 비표면적은 분말의 흐름성에 영향을 미칠 수 있음. 원료의약품은 양호한 흐름성을 가지므로 비표면적이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 경미함. 따라서 원료의약품의 설정된 기준을 유지하며 품질 관리를 지속적으로 수행함
	함량		분말 간 응집성 증가로 인한 흐름성 및 혼합 균일성 저하, 함량 편차 발생		낮음	
	용출		분말 간 응집성 증가로 인한 흐름성 및 혼합 균일성 저하, 과립의 표면적 변화 및 용출 속도 저하		낮음	
	입도분포		분말 간 응집성 증가로 인한 흐름성 및 혼합 균일성 저하, 불균일한 과립 형성		낮음	

2.2 첨가제

K 과립제 개발을 위해 첨가제를 사용 목적에 따라 분류하고, 원료의약품과 첨가제의 배합적합성 평가를 통해 화학적 안정성을 확인하였다. K 과립제는 연속제조공정 기반의 습식과립화 공정을 적용하여 제조되기 때문에 선별된 첨가제에 대해 연속제조공정에서 고려해야 하는 특성을 파악하였다. 이를 바탕으로 연속제조공정의 적용 가능성을 종합적으로 검토하였으며 K 과립제의 제조를 위해 첨가제를 선정하였다.

1) 첨가제의 분류

연속제조공정 기반의 K 과립제를 제조하기 위해 첨가제를 기능에 따라 부형제, 결합제, 감미제, 착향제로 분류하였다. 대조약에서는 안정화제로 시트르산수화물과 아스코르브산을 사용하였지만 안정성 평가 결과에서 원료의약품이 가속조건에 대한 안정성을 확보하고 있으므로 안정화제의 추가 사용이 필요하지 않다고 판단하였다.

부형제는 과립 형성 시 원료의약품의 흐름성과 압축성을 개선하고 균일한 의약품을 제조하기 위해 사용한다. 결합제는 습식과립화 공정에서 과립의 결합력을 강화하여 제조된 과립제의 물리적 안정성을 향상시키는 역할을 한다. 감미제는 복약편의성을 높이기 위해 쓴 맛을 차폐하며, 착향제는 불쾌한 냄새를 개선하여 완제의약품의 기호성을 높이는 목적으로 사용한다. 이러한 첨가제의 사용 목적을 고려하여 각 첨가제의 분류에 따라 다양한 종류의 첨가제를 분류 및 선별하였다.

2) 첨가제의 배합적합성 평가

첨가제의 배합적합성 평가를 위해 원료의약품과 각 첨가제를 통상적인 배합 비율로 혼합하였다. 배합된 혼합물을 가속 조건(40°C, 75% RH)에서 일정 기간 동안 보관한 후 완제의약품의 기준 및 시험방법에 따라 함량을 평가하였으며, 초기 함량과 비교하여 유의적인 변화가 나타나는지 확인하였다.

[표 2-9] 배합적합성 연구를 위한 첨가제의 분류

구분			
부형제	결합제	감미제	착향제
만니톨 100SD	HPC SSL	아스파탐	딸기향분말
만니톨 200SD	HPC ELF	스테비오사이드	사과향분말
만니톨 50C	HPC LF	아세설팜칼륨	포도향분말
만니톨 160C	HPMC 2910 (603)	수크랄로스	-
만니톨 300DC	HPMC 2910 E4M	-	
자당	HPMC 2910 E10M		
유당수화물 200M	HPMC 2208 K100LV		
유당수화물 70	HPMC 2208 K750		
유당수화물 140	HPMC 2208 K1500		
유당수화물 230	PVP K25		
소르비톨 100C	PVP K30		
소르비톨 300C	PVP K90		
자일리톨	L-HPC LH 11		
-	L-HPC LH 21		
	L-HPC LH 22		
	L-HPC LH 31		
	L-HPC NBD 021		
	PVP VA64		

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

[표 2-10] 첨가제의 종류에 따른 배합적합성 평가

분류		초기	가속조건	
			2주	1개월
부형제	만니톨 100SD	99.8	99.7	99.6
	만니톨 200SD	98.4	97.5	98.2
	만니톨 300DC	98.9	98.7	98.8
	만니톨 50C	96.9	97.2	97.7
	만니톨 160C	97.2	97.2	97.5
	자당	101.2	101.6	102.2
	유당수화물 200M	99.3	99.5	99.6
	유당수화물 70	99.2	100.1	100.7
	유당수화물 140	98.9	99.1	100.1
	유당수화물 230	98.5	97.9	98.1
	소르비톨 100C	100.4	100.4	99.3
	소르비톨 300C	100.3	99.9	100.0
	자일리톨	99.0	100.8	100.4
결합제	HPC SSL	97.1	97.2	96.9
	HPC ELF	96.9	95.4	96.6
	HPC LF	99.9	100.4	100.4
	HPMC 2910 (603)	98.6	98.5	98.7
	HPMC 2910 E4M	98.7	98.8	98.9
	HPMC 2910 E10M	99.3	100.0	102.5
	HPMC 2208 K100LV	96.1	97.1	96.0
	HPMC 2208 K750	98.5	97.1	99.5
	HPMC 2208 K1500	96.4	97.8	98.9

분류		초기	가속조건	
			2주	1개월
결합제	PVP K25	99.8	100.9	99.5
	PVP K30	98.8	98.9	98.6
	PVP K90	97.6	95.7	96.2
	L-HPC LH 11	97.1	98.8	97.6
	L-HPC LH 21	96.8	96.4	97.2
	L-HPC LH 22	97.2	98.6	96.7
	L-HPC LH 31	96.1	96.3	98.4
	L-HPC NBD 021	99.2	100.1	98.3
	PVP VA64	99.7	100.0	100.6
감미제	아스파탐	99.1	100.5	100.0
	스테비오사이드	99.3	100.5	99.0
	아세실팜칼륨	100.7	99.0	99.7
	수크랄로스	98.3	98.2	98.9
착향제	딸기향분말	98.2	97.2	98.3
	사과향분말	98.7	98.2	99.1
	포도향분말	98.9	99.0	98.8

3) 연속제조공정 적용 시 고려해야 하는 첨가제의 특성

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 혼합 균일성과 과립 형성에 중요한 역할을 하며 흐름성, 압축성, 분산성 등의 특성이 최종 완제의약품의 품질특성을 결정한다. 대조약에서 부형제로 사용된 자당을 K 과립제의 제제조성으로 채택할 수 있지만 연속제조공정으로의 적용 가능성에 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 적용 가능성을 확인하기 위해 아스파탐과 딸기향분말의 특성을 평가하였다.

[표 2-11] 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

4) 첨가제 선정

배합적합성 평가와 연속제조공정 적용에 따른 품질특성을 종합적으로 고려하여 K 과립제의 제조를 위한 첨가제를 선정하였다. 부형제로 다양한 등급의 만니톨과 자당, 유당수화물을 선정하였으며, 이를 이용하여 제제조성의 사전 연구를 수행할 예정이다. 감미제와 착향제는 아스파탐과 딸기향분말을 채택하였다.

[표 2-12] 첨가제의 선정근거

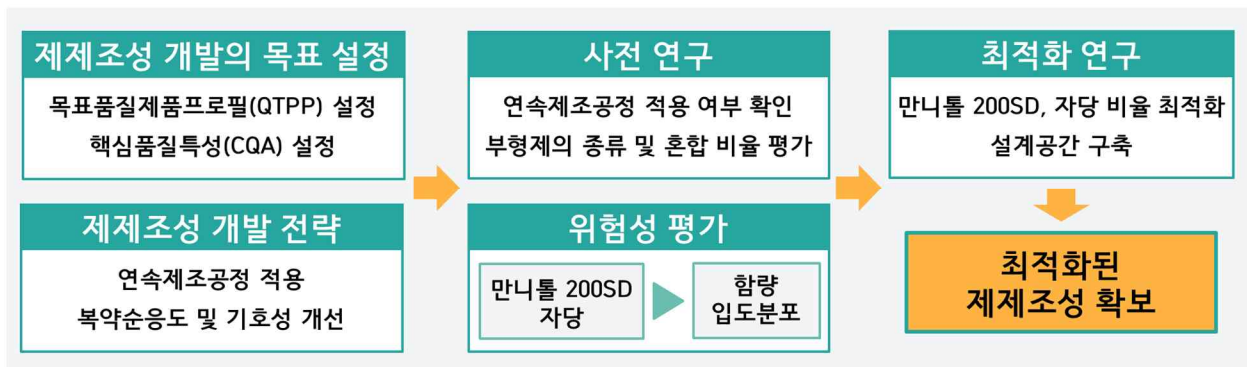
분류	첨가제 종류	선정근거	
부형제	만니톨 100SD	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 상대적으로 작은 입자크기 및 균일한 입도분포 - 연속제조공정의 혼합 및 과립화공정에서 안정적으로 적용될 수 있을 것으로 예상됨
	만니톨 200SD	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 원료의약품과 유사한 입자크기 및 양호한 흐름성 - 측정 결과를 바탕으로 습식과립화 공정 중 균일한 과립 형성이 가능할 것으로 예상됨
	만니톨 300DC	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 약간 큰 입자크기, 양호한 흐름성 및 균일한 입도분포 - 측정 결과를 바탕으로 습식과립화 공정 중 균일한 과립 형성이 가능할 것으로 예상됨
	만니톨 160C	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 균일한 입도분포 및 양호한 흐름성 - 연속제조공정을 적용할 때 균일한 입도분포를 가지는 과립이 형성될 것으로 예상됨
	자당	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 균일한 입도분포 및 양호한 흐름성 - 대조약에서 사용된 부형제로 연속제조공정 적용 가능성에 대한 검토가 필요함
	유당수화물 200M	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 상대적으로 작은 입자크기 및 균일한 입도분포 - 습식과립화에서 널리 사용되는 첨가제이며 연속제조공정 적용 가능성에 대한 검토가 필요함

분류	첨가제 종류	선정근거	
결합제	미선택	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 습식과립법으로 과립을 제조할 때 결합력 향상 및 물리적 안정성의 개선을 위해 사용됨 - 흐름성이 양호함 - 대조약에서 사용한 부형제인 자당이 결합제의 역할을 충분히 수행하므로 결합제를 선정하지 않음
감미제	아스파탐	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 원료의약품의 쓴 맛을 차폐하기 위해 사용됨 - 입도분포 및 흐름성 등의 특성이 적합함 - 대조약에서 사용된 감미제이며 연속제조공정 적용 가능성에 대한 검토가 필요함
착향제	딸기향분말	배합적합성 평가	- 원료의약품의 화학적 안정성을 유지함
		연속제조공정의 적용 가능성	- 원료의약품의 불쾌한 냄새를 차폐하기 위해 사용됨 - 입도분포 및 흐름성 등의 특성이 적합함 - 대조약에서 사용된 착향제이며 연속제조공정 적용 가능성에 대한 검토가 필요함

2.3 완제의약품의 제제조성 개발

K 과립제의 제제조성 개발은 완제의약품의 목표 품질특성을 충족하고 연속제조공정에 적합한 제제조성을 확립하는 데 중점을 두었다. 완제의약품의 목표품질제품프로필과 핵심품질특성을 설정하고 이를 달성하기 위한 제제조성 개발 전략을 수립하였다. 복약순응도를 높이기 위해 감미제, 착향제를 제제조성에 포함하였으며, 연속제조공정 기반의 습식과립화 공정을 원활히 수행하기 위해 흐름성을 개선할 수 있는 부형제를 사용하여 제제조성을 설계하였다. 사전 연구에서는 연속제조공정 적용 가능성을 확인하고, 부형제의 종류와 혼합 비율이 품질에 미치는 영향을 평가하여 K 과립제 제조에 적합한 부형제를 선정하였다. 확립된 제제조성에 대해 첨가제의 분량에 따른 위험성 평가를 실시하여 각 첨가제가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 분석하고, 이를 해결하기 위한 최적화 연구를 진행하였다. 이후 실험설계법을 활용하여 부형제 분량에 따른 품질특성을 평가하고, 이를 바탕으로 설계공간을 도출하여 최종 제제조성을 확립하였다. 마지막으로 최적화된 제제조성에 대한 위험성 평가를 재수행하여 잠재적 위험이 저감되었음을 확인하였으며, 목표 품질을 안정적으로 유지할 수 있는 제제조성을 확보하였다.

[그림 2-8] 완제의약품의 제제조성 개발을 위한 과정



1) 목표품질제품프로필

K 과립제의 목표품질제품프로필(Quality target product profile, QTPP)은 제형의 특성과 연속제조공정의 적용 가능성을 고려하여 체계적으로 설정하였다. 경구 투여용 과립제인 K 과립제는 환자의 복용편의성을 위해 불쾌한 맛과 냄새를 차폐하여 기호성을 개선하고, 완제의약품의 품질을 일관되게 유지하는 것을 목표로 한다. 물리적 특성, 화학적 안정성, 함량, 용출 특성 등의 품질특성을 고려하여 K 과립제의 QTPP를 정의하였다. 설정한 QTPP는 K 과립제의 품질을 안정적으로 보증하고 체계적으로 관리하기 위한 기준으로 활용하고자 하였다.

[표 2-13] 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, 부비동염, 만성염부염에서 객담배출 개선	원료의약품은 점액의 이항화결합을 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: 1회 200 mg, 1일 3회 투여 2. 만성질환: 1회 200 mg, 1일 2회 투여 3. 만성염부염: 1회 200 mg, 1일 3회 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 24개월 이상의 유효기간 확보	의약품의 보관 안정성에 따라 품질과 효능이 달라질 수 있으므로 실온에서 최소 24개월 이상의 안정성을 확보하고자 하였다.

2) 핵심품질특성

K 과립제의 안전성과 유효성을 보장하기 위해 핵심품질특성(Critical quality attribute, CQA)을 설정하였다. 경구 투여되는 완제의약품의 복약편의성과 연속제조공정에 따른 품질의 일관성을 확인하기 위해 성상, 확인, 함량, 용출, 입도분포, 미생물한도를 CQA로 설정하였다.

[표 2-14] 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	확인은 의약품의 안전성과 유효성에 직접적으로 관련이 있으며 치료 효과를 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	30분에 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.
입도분포	10호(1700 µm) 체 잔류: 전량 통과 12호(1400 µm) 체 잔류: 전체량의 5% 이하 42호(355 µm) 체 통과 (미분): 전체량의 15% 이하	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.
미생물 한도	대장균은 검출되지 않아야 함 총호기성미생물수(TAMC) < 10 ²	미생물한도는 제제조성 및 제조공정 보다는 작업환경에 영향을 받는 특성이다. 제제 내의 미생물은 인체에 중대한 감염증을 유발할 수 있으므로 안전성을 확보하기 위해 핵심품질특성으로 설정하였다.

3) 제제조성 개발 전략

K 과립제의 제제조성 개발에 대한 주요 목표는 완제의약품의 목표 품질을 일관되게 유지하고 습식과립화 기반의 연속제조공정을 통해 효율적인 제조공정을 구축하는 것이다. 원료의약품의 특성과 연속제조공정의 적용을 고려하여 제제조성에 대한 개발 전략을 수립하였으며, 완제의약품의 안정성과 약효를 극대화하고 환자의 복약순응도를 높여 치료 효과를 향상시키는 것을 목표로 하였다.

- 연속제조공정 기반의 습식과립화 적용

습식과립화 연속제조공정에서 과립제의 품질을 유지하기 위해 원료물질 및 혼합물의 흐름성과 균일성을 개선하는 것이 중요하다. K 과립제의 제제조성에서는 흐름성을 개선할 수 있는 적절한 부형제를 사용하여 연속제조공정이 원활하게 수행되도록 함으로써 완제의약품의 품질에 대한 일관성을 확보하고자 하였다.

- 환자의 복약순응도 개선

K 과립제의 제제조성은 환자의 복약순응도와 기호성을 고려하여 감미제와 착향제를 포함한다. 감미제와 착향제는 원료의약품의 쓴 맛과 냄새를 차폐하여 완제의약품의 성상을 개선한다. 이를 통해 환자들이 보다 쉽게 복용할 수 있도록 하여 치료 효과를 향상시키는 것을 목표로 하였다.

따라서 K 과립제의 제제조성은 연속제조공정의 특성을 반영하여 흐름성 개선을 위한 부형제를 사용하고, 복약순응도를 고려하여 감미제와 착향제를 배합함으로써 목표 품질을 달성할 수 있도록 설계하였다.

[표 2-15] K 과립제의 제제조성에 대한 개발 전략

개발 목표	고려사항	제제조성 개발 전략	기대 효과
연속제조공정 기반의 습식과립화 적용	원료물질의 흐름성 및 균일성	부형제	연속제조공정의 효율성 증대 및 일관된 목표 품질의 달성
환자의 복약순응도 개선	원료의약품의 불쾌한 맛과 냄새	감미제 및 착향제	환자의 복약순응도 개선 기호성 향상

2.3.1 제제조성 선정을 위한 사전 연구

K 과립제의 제제조성을 최종 선정하기 위한 사전 연구는 배합적합성 및 품질특성에 대한 평가를 바탕으로 선정된 첨가제를 이용하여 수행하였다. 사전 연구를 위해 기존의 제조 경험과 연속제조공정에 대한 지식을 토대로 제조공정의 초기 설정값을 설정하였다. 사전 연구에서는 비닐백에 원료를 칭량하고 혼합한 다음 이를 과립화 공정의 feeder에 수동으로 투입하는 방식으로 원료투입 및 혼합 공정을 수행하였다. 연속제조공정 장비에 투입된 분말 혼합물은 트윈 스크류에 의해 이동 및 혼합된 다음 연합 공정을 거쳐 연합물로 제조되었고, 이후 연속적으로 건조 공정을 수행하였다. 건조 공정은 제품의 온도가 일정해지는 시점에 종결하였으며, 해당 건조물을 이용하여 정립 공정을 수행하여 최종적으로 과립을 제조하였다. 제제조성 연구에서는 미생물 한도에 대한 평가는 수행하지 않았다.

[표 2-16] 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

1) 대조약 처방의 연속제조공정 적용 여부 확인

연속제조공정을 적용하여 완제의약품 개발함에 따라 기존의 대조약에서 사용 중인 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 ratio를 조정하면서 연합물을 제조하였다.

[표 2-17] 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 ratio가 6.5%인 조건에서 연합물의 성상이 적합하였다. L/S ratio가 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 2-18] 자당이 포함된 처방 조성에 대한 연합물 및 정립물의 성상

구분	성상		
L/S ratio (%)	6.5	7	8
연합물			
	적합	덩어리짐	덩어리짐
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 2-9] 스크류 내부와 배출구 성상



2) 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 2-19] 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 ratio를 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 200SD를 사용하면 미분의 양이 상대적으로 가장 작았다. 이는 만니톨 200SD의 입자크기가 원료의약품과 유사하여 혼합물의 분리가 최소화된 결과로 판단하였다. 연속제조공정과 관련하여 정립물의 물리적 특성을 추가적으로 평가하였으며, 이에 대한 내용은 부록의 '4. 제제조성 연구에 대한 추가데이터'에 제시하였다.

[표 2-20] 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 ratio가 18%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio가 17.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	
만니톨 300DC			만니톨 160C		
	적합	부적합 (미분포함)		적합	부적합 (미분포함)
	L/S ratio가 12%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio가 11%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	
유당 수화물 200M					
	적합	부적합 (미분포함)			
	L/S ratio가 11%일 때 연합물의 성상이 적합하 였음. 건조 시 유동성이 확보되었음				

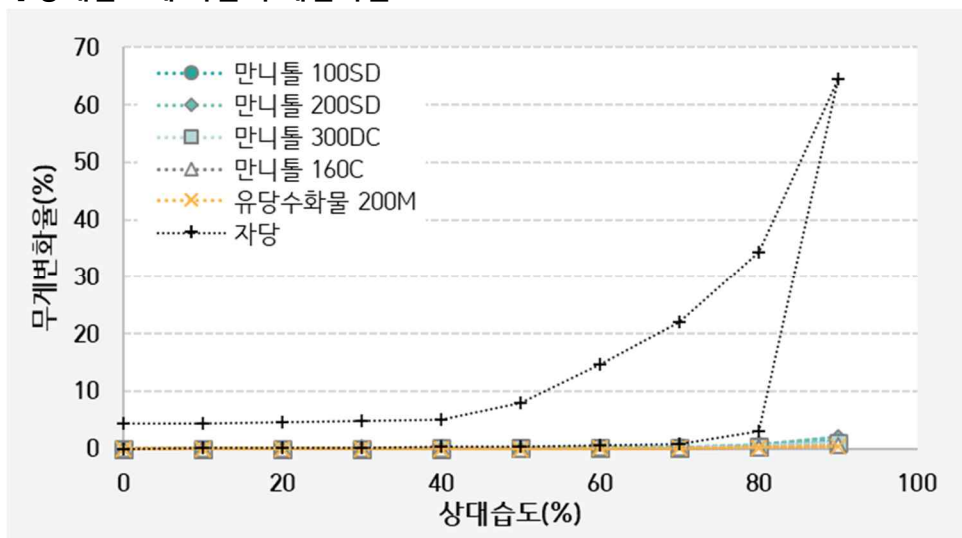
[표 2-21] 부형제의 종류에 따라 제조된 과립의 품질특성 평가 결과

핵심품질특성								
부형제 종류	성상		함량(%)	용출(%)			입도분포(%)	
	연합물	정립물		5분	10분	30분	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 200SD를 부형제로 선정하였으며, 이를 이용하면 연속제조공정에 적용하기 적합하고 혼합물의 분리를 최소화할 수 있을 것으로 판단하였다.

[그림 2-10] 상대습도에 따른 무게변화율



3) 만니톨 200SD와 자당의 혼합 비율에 따른 영향 확인

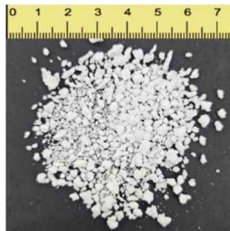

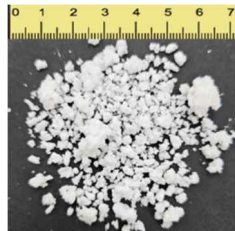
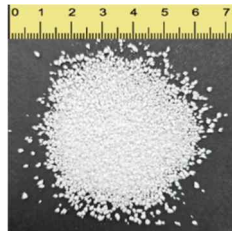


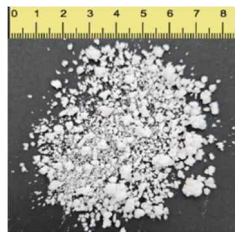
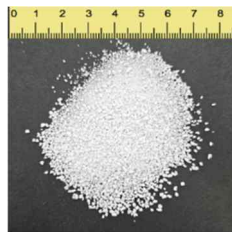




부형제의 종류에 따른 연구를 바탕으로 만니톨 200SD를 선정하고 이와 자당의 혼합 비율에 따른 영향을 확인하였다. 이때 아스파탐과 딸기향분말은 완제의약품에 감미와 향을 부여할 수 있는 적절한 분량으로 설정하였다.

[표 2-22] 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 ratio를 설정하고 이를 일정한 간격으로 변경하면서 연합물을 제조한 다음 적합한 성상의 연합물을 이용해 정립물을 제조하였다. 이때 만니톨 200SD와 자당의 혼합 비율 중 자당의 비율이 증가함에 따라 적합한 성상의 연합물을 제조할 수 있는 L/S ratio가 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 200SD와 자당을 혼합하여 사용할 때에 자당의 비율은 20% 이하로 설정할 필요가 있다. 연속제조공정과 관련하여 정립물의 물리적 특성을 추가적으로 평가하였으며, 이에 대한 내용은 부록의 '4. 제제조성 연구에 대한 추가데이터'에 제시하였다.

[표 2-23] 혼합 비율에 따라 제조된 연합물 및 정립물의 성상

자당의 비율	성상		자당의 비율	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
0%			10%		
	적합	적합		적합	적합
	L/S ratio가 15.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio가 13%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	
15%			20%		
	적합	적합		적합	부적합 (미분포함)
	L/S ratio가 11%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio가 11.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	
30%			100%		
	적합	적합		적합	적합
	L/S ratio가 9.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio가 6.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	

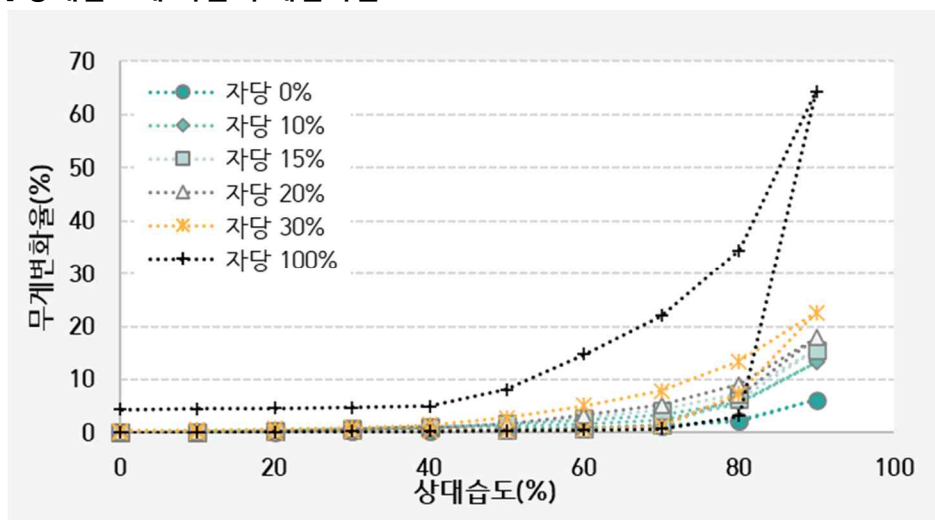
[표 2-24] 혼합 비율에 따라 제조된 과립의 품질특성 평가 결과

핵심품질특성								
자당의 비율	성상		함량(%)	용출(%)			입도분포(%)	
	연합물	정립물		5분	10분	30분	355 μm 잔류율	미분
0%	적합	적합	100.8	88.3	88.4	88.7	91.1	8.9
10%	적합	적합	99.2	88.8	89.6	93.5	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.

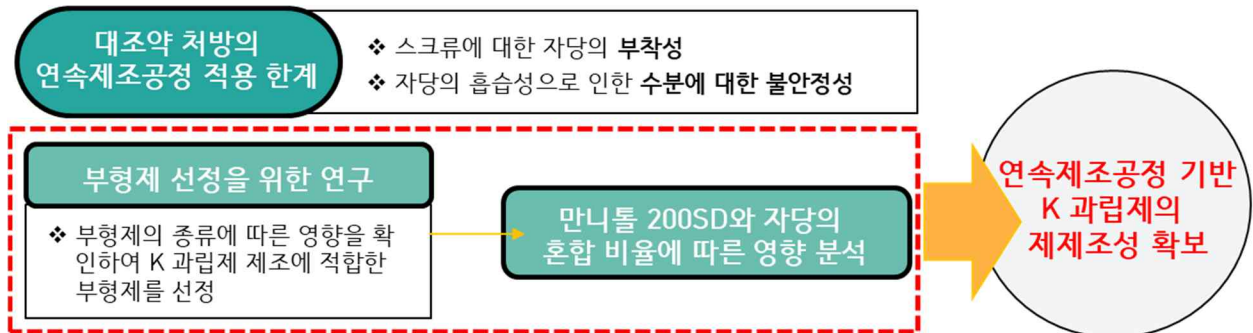
[그림 2-11] 상대습도에 따른 무게변화율



4) 제제조성에 대한 사전 연구에 대한 요약

K 과립제의 제제조성을 선정하기 위해 연속제조공정의 적용 가능성을 고려하여 사전 연구를 수행하였다. 대조약의 처방 조성을 이용하여 연속제조과정 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 원료 의약품과 유사한 입자크기를 가지는 만니톨 200SD를 부형제로 선정하였다. 연합물의 연합력을 증가시키기 위해 만니톨 200SD와 자당의 혼합 비율에 따른 영향을 추가적으로 확인하였다. 만니톨 200SD와 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 200SD와 자당을 혼합하여 사용하고자 하였다. 사전 연구의 결과를 바탕으로 자당의 비율을 20% 이하로 설정하고 이들의 최적의 양을 결정하기 위해 제제조성 최적화 연구를 수행하였다.

[그림 2-12] K 과립제의 제제조성에 대한 사전 연구의 결론



5) 제제조성 선정

제제조성에 대한 사전 연구를 바탕으로 K 과립제를 제조하기 위한 부형제를 최종 선정하였으며, 이에 대한 자세한 내용은 다음과 같다.

[표 2-25] K 과립제의 부형제 최종 선정

분류	첨가제 종류	첨가제 등급	첨가제의 품질특성	선정 여부	접근방안
부형제	만니톨	100SD	입도분포, 흐름성	아니오	수분에 대한 안정성이 확보되어 있으며, 원료의약품과 유사한 입자크기를 가지는 만니톨 200SD를 사용하여 제제조성 최적화 연구를 수행하고자 한다.
		200SD		예	
		300DC		아니오	
		160C		아니오	
	자당	-		예	대조약에서 사용되는 처방인 자당을 단독으로 사용했을 때 연속제조공정 적용의 어렵다고 판단하였다. 이를 보완하기 위해 자당을 만니톨 200SD와 혼합하여 사용하고자 한다. 이에 따른 영향을 제제조성 최적화 연구에서 파악하고자 한다.
	유당수화물	200M		아니오	수분에 대한 안정성이 확보되었지만 입도분포와 흐름성이 만니톨 200SD보다 상대적으로 좋지 않았으므로 이를 선정하지 않았다.

[표 2-26] K 과립제의 제제조성

K 과립제			
구분	성분명	분량	함량
주성분	원료의약품	200 mg	20.00%
부형제	만니톨 200SD	제제조성에 대한 최적화 연구 후 결정	
	자당		
감미제	아스파탐	30 mg	3.00%
착향제	딸기향분말	20 mg	2.00%
합계		1000 mg	100.00%

6) 제제조성에 따른 위험성 평가

K 과립제의 제제조성 개발을 위해 제제조성에 포함된 각 첨가제들이 완제의약품의 핵심 품질특성에 미치는 영향을 체계적으로 평가하였다. 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. 위험성 평가를 위해 심각도, 발생도, 검출도는 각각 1~5점으로 등급을 나누었으며, 위험수준은 RPN(Risk Priority Number)를 기준으로 20 미만은 낮음, 20 이상 40미만은 중간, 40 이상은 높음으로 분류하였다.

K 과립제의 제제조성에서 사용된 만니톨 200SD와 자당은 제조공정 중 과도한 부착이나 미분 발생으로 함량 및 입도분포에 영향을 미칠 수 있으며 자당은 흡습성으로 인해 안정성 저하를 초래할 수 있다. 이러한 문제를 극복하기 위해 첨가제의 양과 혼합 비율에 대한 연구를 수행하고자 하였다. 감미제와 착향제로 사용되는 아스파탐과 딸기향분말은 핵심품질특성에 미치는 영향이 적은 것으로 판단하였다.

[표 2-27] 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

제제 조성	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
	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

제제 조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
									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
자당	함량	자당의 양이 과다하거나 부족함	연합물의 부착으로 인한 함량 저하	3	3	3	27	중간	자당의 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	자당은 수용해도가 높으므로 완제의약품의 용출 특성에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨

제제 조성	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	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
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
아스파탐	용출		수용해도가 높으며 용출에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	감미제로 사용되는 아스파탐은 제제조성에서 소량으로 사용되며

제제 조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
		아스파탐의 양이 과다하거나 부족함							용해도가 높아 완제의약품의 용출에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨
	입도분포		입도분포는 부형제에 의해 결정되므로 아스파탐이 입도분포에 큰 영향을 미치지 않음	2	1	2	4	낮음	감미제로 사용되는 아스파탐은 제제조성에서 소량으로 사용되며 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

제제 조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
									용해도가 높아 완제의약품의 용출에 대한 영향이 경미할 것으로 판단됨
	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

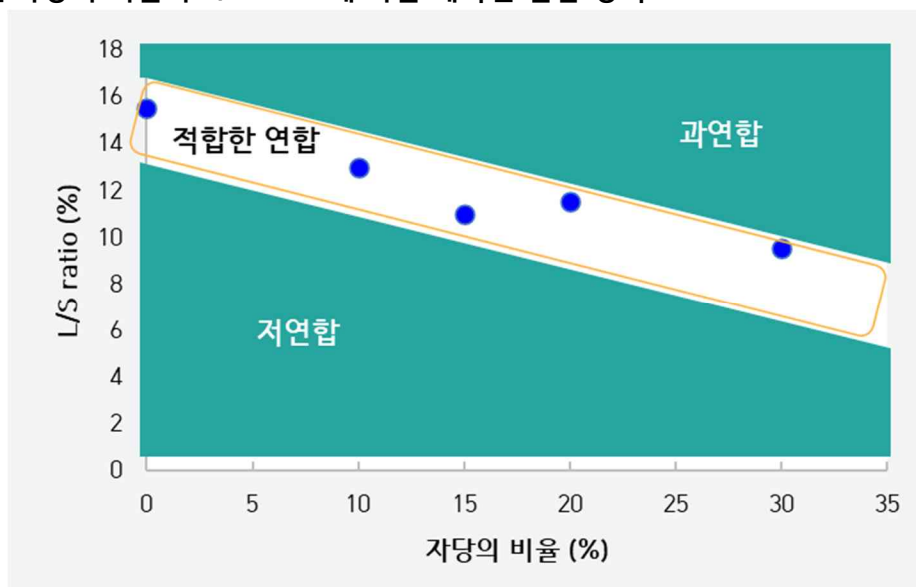
2.3.2 제제조성에 대한 최적화 연구

1) 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 ratio에 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 2-13] 자당의 비율과 L/S ratio에 따른 예측된 연합 영역



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


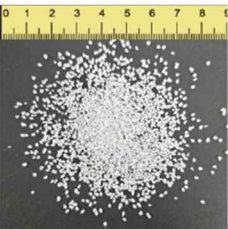



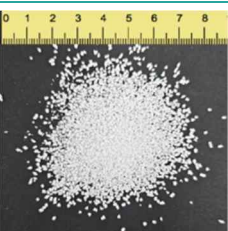

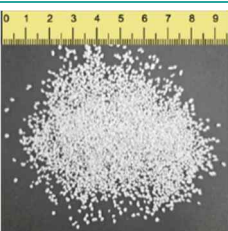


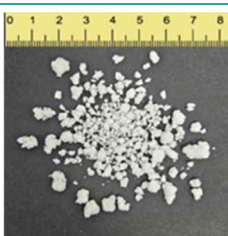
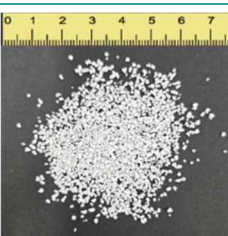
[표 2-28] 제제조성의 최적화 연구를 위한 실험설계

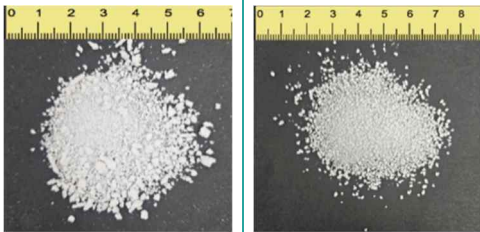
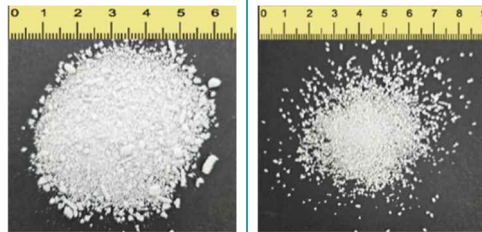
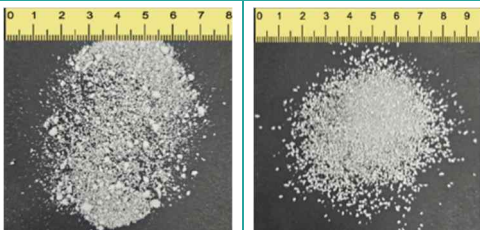
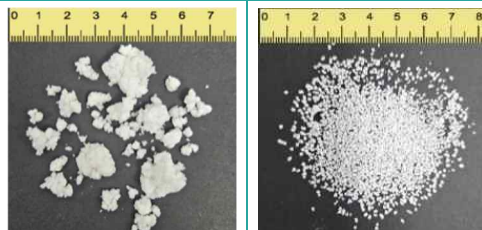
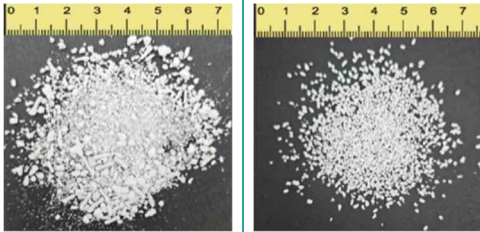
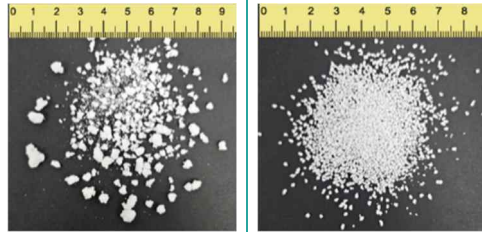
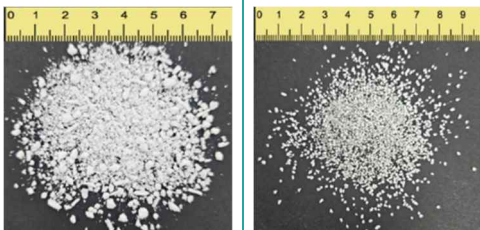
입력변수	수준				
	-2	-1	0	+1	+2
X_1 : 자당의 비율(%)	10.0	12.5	15.0	17.5	20.0
X_2 : L/S ratio (%)	10.5	11.0	11.5	12.0	12.5

무작위 실험순서	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	
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 품질 특성을 평가하였다. 자당의 비율과 L/S ratio에 따라 연합물은 적합하거나 부적합한 성상을 보였으며, 부적합한 성상의 연합물을 사용하여 정립물을 제조하면 정립물의 성상도 부적합하였다. 연속제조공정과 관련하여 정립물의 물리적 특성을 추가적으로 평가하였으며, 이에 대한 내용은 부록의 '4. 제제조성 연구에 대한 추가데이터'에 제시하였다.

[표 2-29] 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 상 대적으로 긴 건조 시간이 필요하였음			건조 시 연합물의 유동성이 확보되지 않아 상 대적으로 긴 건조 시간이 필요하였음	
3			4		
	부적합 (미분포함)	부적합 (미분포함)		적합	적합
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음			연합물 건조 시 유동성이 확보되었음	
5			6		
	부적합 (미분포함)	부적합 (미분포함)		적합 (덩어리 포함)	적합
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음			연합물 건조 시 유동성이 확보되었음	

실험순서	성상		실험순서	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
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			건조시 연합물의 유동성이 확보되지 않아 상대적으로 긴 건조 시간이 필요하였음	
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 2-30] 제조된 과립에 대한 품질특성 평가

핵심품질특성								
실험순서	성상		함량(%)	용출(%)			입도분포(%)	
	연합물	정립물		5분	10분	30분	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
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

2) 품질특성에 대한 영향 분석

- 함량에 대한 영향 분석

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

[표 2-31] 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-5분

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

[표 2-32] 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	
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-10분

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

[표 2-33] 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-30분

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

[표 2-34] 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-355 μ m 잔류율

제조된 과립의 입도분포(355 μ m 잔류율)는 57.8~94.0%를 나타내었다. 입도분포(355 μ m 잔류율)에 대한 모형의 p값이 0.05보다 작으므로 유의하고 중심점 반복에 의한 적합성 결여도 0.05 이상으로 반복의 분산에 대해 문제가 없음을 확인하였다. 주효과 A, B, 교호작용 A*B, 제곱항 A², B²은 유의수준이 0.05보다 작으므로 입도분포(355 μ m 잔류율)에 대해 유의한 영향을 미치는 인자라고 판단할 수 있으며, 도출된 회귀 방정식을 바탕으로 등고선도를 작성하였다.

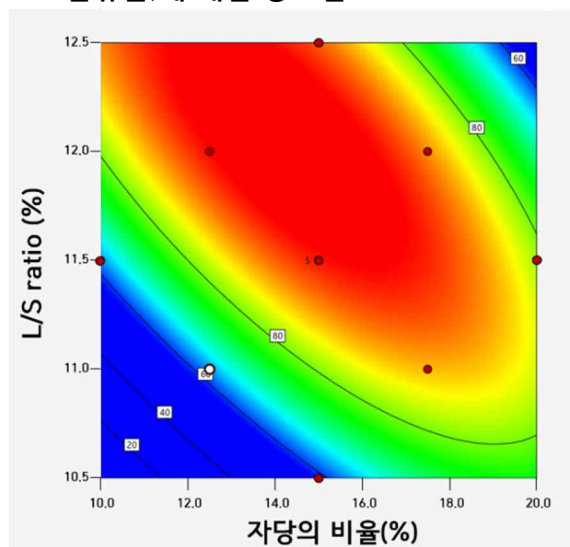
[표 2-35] 입도분포(355 μ m 잔류율)에 대해 반응표면분석을 수행한 결과

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	
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 2-14] 입도분포(355 μ m 잔류율)에 대한 등고선도



• 입도분포에 대한 영향 분석-미분

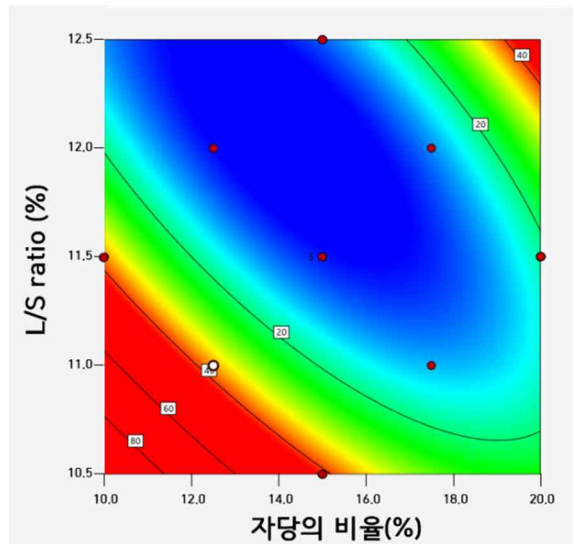
제조된 과립의 입도분포(미분)는 6.0~42.2%를 나타내었다. 입도분포(미분)에 대한 모형의 p값이 0.05보다 작으므로 유의하고 중심점 반복에 의한 적합성 결여도 0.05 이상으로 반복의 분산에 대해 문제가 없음을 확인하였다. 주효과 A, B, 교호작용 A*B, 제곱항 A^2 , B^2 은 유의수준이 0.05보다 작으므로 입도분포(미분)에 대해 유의한 영향을 미치는 인자라고 판단할 수 있으며, 도출된 회귀 방정식을 바탕으로 등고선도를 작성하였다.

[표 2-36] 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

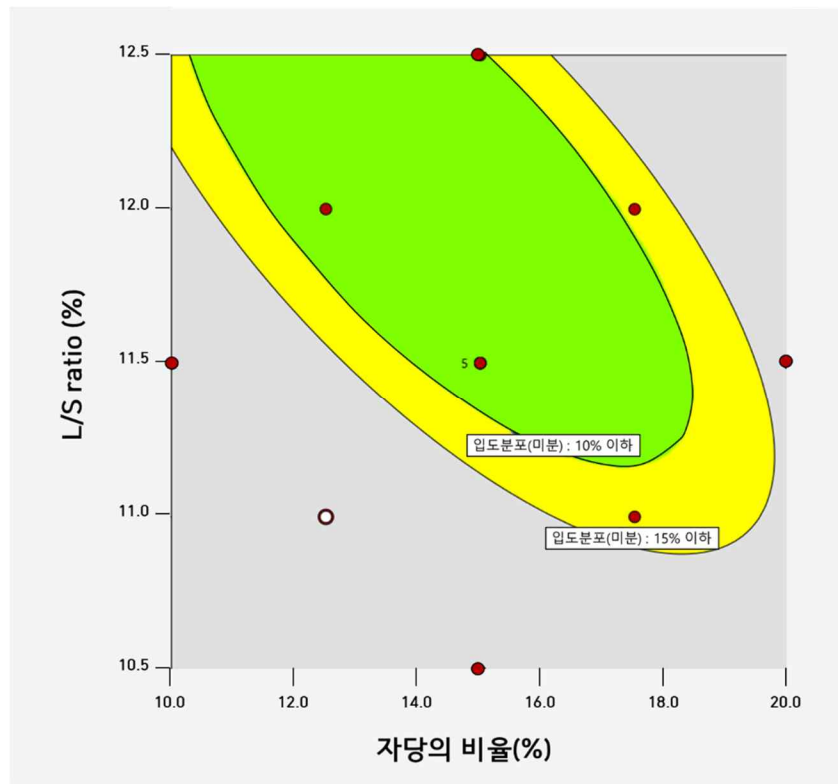
[그림 2-15] 입도분포(미분)에 대한 등고선도



3) 제제조성의 최적화 연구에 대한 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.

[그림 2-16] 최적화 연구를 바탕으로 도출된 제제조성에 대한 설계공간



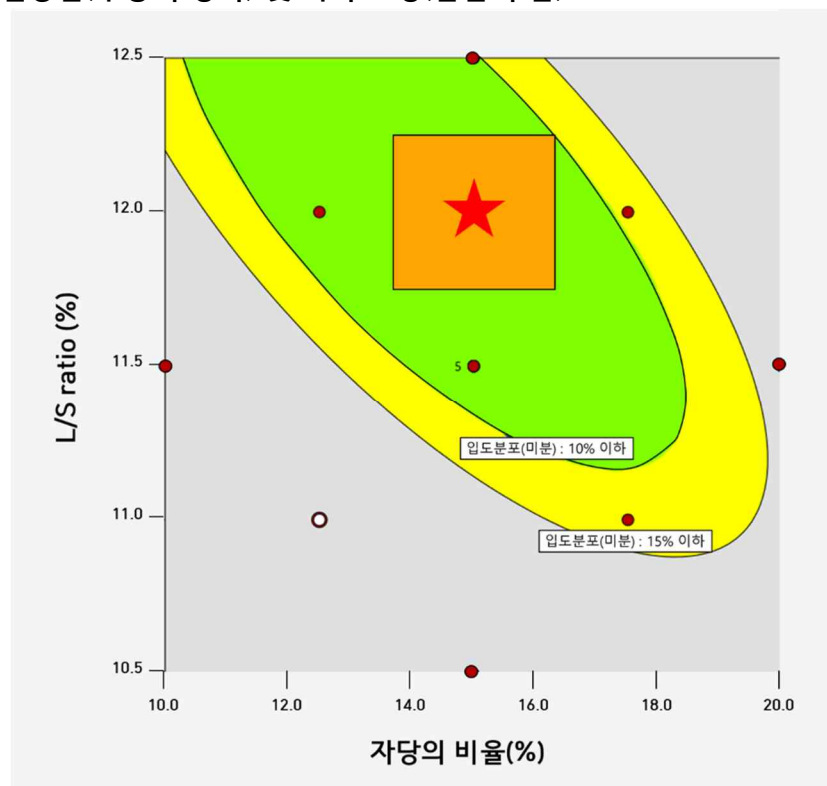
4) K 과립제의 제제조성 확립

제제조성에 대한 최적화 연구를 통해 K 과립제의 원료의약품과 첨가제의 분량을 확립하였으며, 부형제인 만니톨 200SD와 자당 중 자당의 비율이 15%(전체 조성 중 11.25%)일 때 최적 조성이라고 판단하였다.

[표 2-37] 확립된 K 과립제의 제제조성 및 분량

K 과립제			
구분	성분명	분량	함량
주성분	원료의약품	200 mg	20.00%
부형제	만니톨 200SD	637.5 mg	63.75%
	자당	112.5 mg	11.25%
감미제	아스파탐	30 mg	3.00%
착향제	딸기향분말	20 mg	2.00%
합계		1000 mg	100.00%

[그림 2-17] 운전공간(주황색 영역) 및 최적 조성(빨간색 별)



5) 제제조성에 대한 최적화 후 위험성 평가

제제조성에 대한 연구를 바탕으로 최적화된 K 과립제의 제제조성이 완제의약품의 핵심 품질특성에 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 2-38] 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

제제 조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
만니톨 200SD	성상	만니톨 200SD의 양이 과다하거나 부족함	부적합한 성상의 과립 형성	2	1	2	4	낮음	637.5 mg	최적화 연구를 바탕으로 도출된 분량으로 만니톨 200SD를 사용하였을 때 목표하는 성상을 만족하였음
	함량		연합물의 부착으로 인한 함량 저하	3	1	2	6	낮음	637.5 mg	만니톨 200SD의 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	637.5 mg	최적화 연구를 바탕으로 도출된 분량으로 완제품을 제조하였을 때 제조된 과립이 용출의 기준을 만족하였음

제제 조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	입도분포		미분 발생으로 인한 기준에 부적합한 입도분포	4	1	2	8	낮음	637.5 mg	최적화 연구를 통해 만니톨 200SD의 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 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

제제 조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	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
	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

제제 조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	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
	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

제제조성	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
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
	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

제제 조성	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	20 mg	최적화 연구를 위해 설정된 분량으로 딸기향분말을 사용하였을 때 제조된 과립은 입도분포에 대한 기준을 만족하였음

3

제조공정 개발

K 과립제의 제조공정 개발은 최적화된 제제조성을 바탕으로 연속제조공정을 구성하는 각 단위공정에 대한 운전조건을 확립한 후, 생산규모를 확대하여 연속제조공정의 롯트사이즈로 설정한 공정수행 시간의 조건에서 제조공정변수와 품질특성의 일관성을 확인하는데 중점을 두었다. 이를 위한 K 과립제의 제조공정은 원료공급, 혼합, 습식과립화 공정이 연계된 연속제조공정으로 설계하였다. 위험성 평가를 통해 품질특성들에 대해 잠재적인 위험성을 가지는 연속제조공정의 핵심 공정변수를 설정하고 최적화 연구를 통해 완전한 연속제조공정의 조건을 도출하였다. 이후 연속공정의 생산규모 확대를 위해 공정수행 시간을 증가하여 목표로 하는 범위 내에서 제조공정과 품질의 일관성을 확인하였으며, 최종적으로 위험성 평가를 수행하여 최적화된 제조공정 조건에서 위험성이 저감된 것을 확인하였다.

K 과립제의 제조공정 최적화 연구를 수행하기 위해 연속제조공정의 세부적인 제조공정도를 설계하였다. K 과립제의 제조공정은 각 단위공정이 서로 연계되어 연속적인 원료의 투입과 생산 및 제품의 배출이 이루어지도록 완전 연속제조공정으로 구성하였다. 세부적으로 해당 제조공정은 크게 원료투입, 연속 혼합 및 연속 습식과립화 공정으로 나누어지며, 연속 습식과립화 공정은 다시 연합, 건조, 정립의 세부 단계로 구분된다.

원료투입 단계에서는 주성분과 첨가제를 연속적으로 정량 투입하기 위해 Loss-in-weight (LIW) Feeder를 사용하였으며 분말 상태인 원료의 유동성, 밀도, 입도 등의 특성과 제제조성의 비율에 따라 필요한 공급속도의 범위를 고려하여 안정적으로 원료를 투입할 수 있도록 원료별로 Feeder를 구성하였다.

혼합 단계에서는 주성분과 첨가제가 LIW Feeder를 통해 혼합기로 연속 투입되며, 혼합기의 내부에 장착된 blade paddle의 회전에 의해 물질전달과 확산이 일어나면서 혼합이 이루어진다. 혼합기를 통과하여 혼합이 완료된 반제품은 IBC (Intermediate Bulk Container)로 수거되어, 연속 습식과립화 공정의 LIW Feeder로 공급된다.

습식과립화 공정의 연합 단계에서는 혼합물이 LIW feeder에 의해 일정한 속도로 트윈스크류 과립기로 이송된다. 트윈스크류 과립기는 2개의 회전하는 스크류가 장착되어 있으며 스크류의 회전에 의해 이송되는 혼합물에 결합액이 연속적으로 공급되어 습윤화, 핵화, 응집, 통합, 파쇄 등의 작용이 일어나면서 연합물이 제조된다. 트윈스크류 과립기

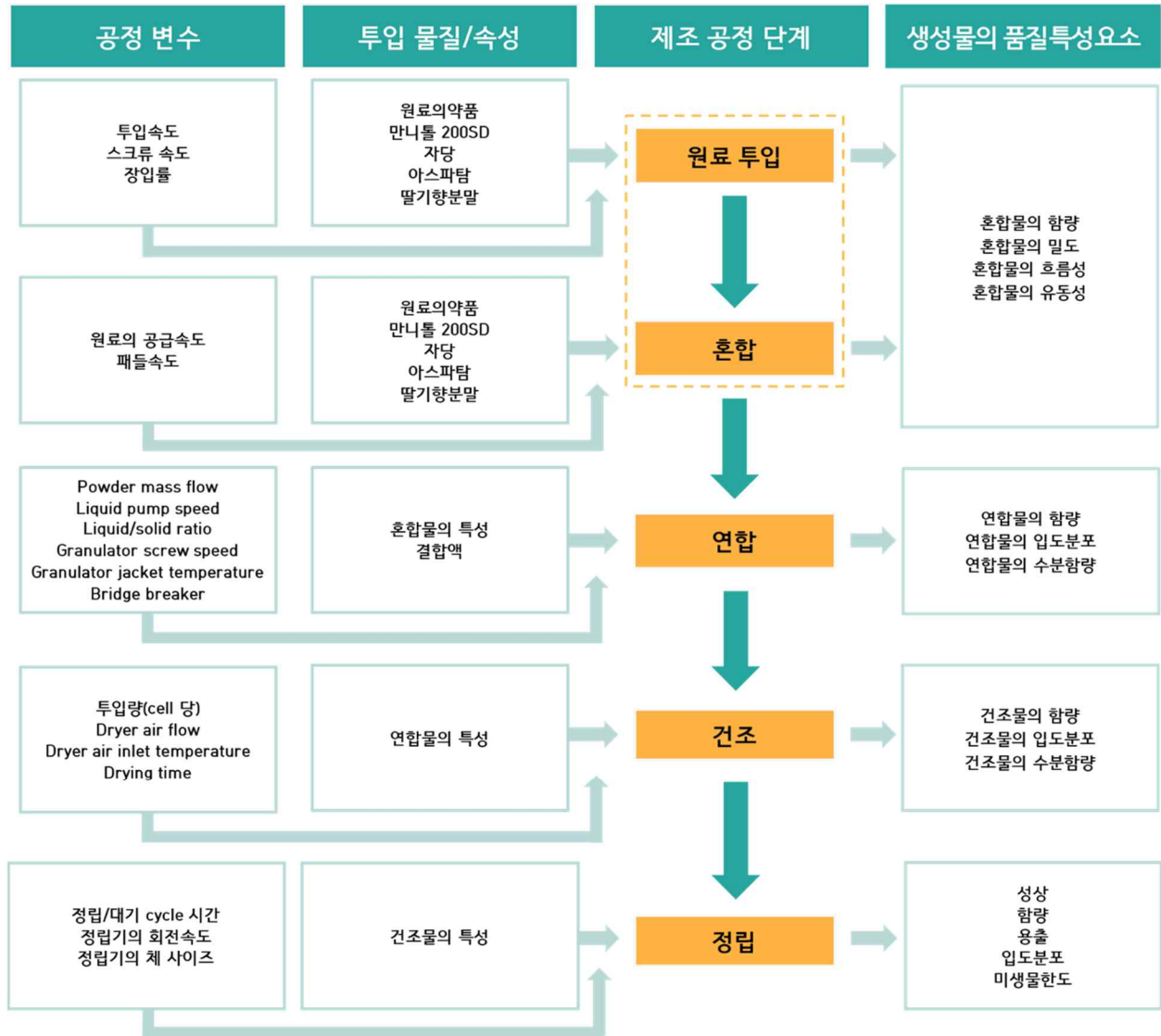
를 통과하여 배출되는 연합물은 진공이송 방식으로 후단의 건조 공정으로 이송된다.

건조 단계는 습윤화된 연합물의 용매를 제거하고 과립물의 수분함량을 조절하는 단계로 건조온도, 건조시간, 풍량 등의 공정변수들을 적절한 범위를 가동하여 미리 설정한 과립물의 건조감량의 기준을 충족할 수 있도록 건조물을 제조한다. 연속적으로 과립물을 건조하기 위해 6개의 구획된 유동층 챔버 cell 구조를 가진 설비를 적용하였다. 해당 유동층 건조기는 반연속 생산방식으로 작동하며, 순차적으로 각 cell로 연합물을 충전하여 건조를 실시하며 미리 설정한 건조시간이 경과하면 건조가 완료된 과립물은 진공이송 방식으로 정립 공정으로 배출된다. 이때 6개의 cell에 대한 충전-건조-배출의 사이클이 순차적으로 반복되며 연속적인 건조가 진행된다.

정립 단계는 과립물의 분쇄를 통해 일정한 크기와 입도분포를 가지는 과립물을 제조하는 단계로 정립공정을 통해 최종 과립제 완제의약품이 제조된다. 정립공정으로 이송된 과립물은 일정량의 과립물이 hopper 내에서 포집되면 코밀(co-mil)로 공급되어 정립이 이루어지고 이때 정립 체를 통과한 과립물은 IBC로 배출되어 최종 수거된다.

K 과립제의 연속제조방식으로 구성된 제조공정도와 각 제조 단계별 공정변수, 투입물질의 속성 및 생성물의 품질특성을 정리하여 아래 그림 3-1에 제시하였다.

[그림 3-1] K 과립제의 제조공정도



참고자료 (ICH Q13 가이드라인)

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정에서의 개념을 아래와 같이 제시하고 있으며, 본 예시모델은 완제의약품 제조 공정의 전체 단위 조작을 통합하여 연속제조방식으로 하는 제조공정을 제시하고자 한다.

2. 연속제조공정 개념

2.1 연속제조공정의 다양한 방식

연속제조공정은 제조공정 중 일부 또는 모든 단위 조작에 적용할 수 있다. 연속제조공정 방식 예시는 다음과 같다.:

- 일부 단위 조작을 배치(Batch) 방식으로 하고 나머지는 통합하여 연속제조 방식으로 제조
- 원료의약품 또는 완제의약품 제조 공정의 전체 단위 조작을 통합하여 연속제조방식으로 하는 제조
- 원료의약품과 완제의약품 단위 조작을 통합하여 원료의약품과 완제의약품 간 경계를 없앤 방식으로 제조(즉, 원료의약품이 연속으로 제조되고 통합 단위 조작을 통해 최종 완제의 pharm을 제조)

위에서 기술한 모든 연속제조공정 방식에서 투입물과 산출물의 흐름을 일정하게 유지하기 위해 서지(Surge) 라인 또는 서지 탱크를 포함할 수 있다.

1) 단위공정별 물질특성 및 공정변수

K 과립제의 연속제조공정 기반의 제조공정을 개발하기 위해 제제조성과 각 단위 공정에서의 물질특성(Material Attributes, MA)과 공정변수(Process Parameters, PP)를 도출하였다. 반제품의 품질특성을 정의하여 공정 연구에 활용하고자 하였으며, 각 단위공정에 사용되는 장비의 특성을 분석하고 고정변수를 확인하였다. 이를 바탕으로 연속제조공정에 대한 변동성을 최소화하기 위한 기초 자료로 삼았다.

[표 3-1] 구성성분 및 단위공정에 따른 물질특성, 공정변수, 장비관련 변수

구분		물질특성	공정변수	장비관련 변수
원료의약품		성상, 결정형, 용해도, 수분함량, 입도분포, 흐름성, 흡습성, 안정성, 열역학적 특성	-	-
첨가제		건조감량, 밀도, 흐름성, 비표면적, 기공특성, 입도분포	-	-
단위 공정	원료 투입	밀도, 흐름성, 유동성 입도분포, 응집성 정전기적 특성	투입속도 스크류 속도 장입률	스크류 형상 호퍼 직경 및 높이 Agitator 형상
	혼합	밀도, 흐름성, 유동성 입도분포	원료의 공급속도 패들속도	패들 형상 및 크기 혼합기 길이 및 높이
	습식 과립화 (연합)	혼합물 흐름성, 유동성, 결합액 농도, 결합액 점도	Powder mass flow Liquid pump speed Liquid/solid ratio Granulator screw speed Granulator jacket temperature Bridge breaker	호퍼 크기 호퍼 장입률 하한/상한 호퍼 스크류/agitator 형상 스크류 형상 Liquid injector head diameter 과립기 길이 및 부피
	습식 과립화 (건조)	연합물 함량 연합물 입도분포, 연합물 수분함량	투입량(cell 당) Dryer air flow Dryer air inlet temperature Drying time	Chamber cell의 부피 및 높이 Chamber cell 개수 Bottom plate 면적 Bag filter 형상 및 개수 연합물 이송방식

구분		물질특성	공정변수	장비관련 변수
	습식	건조물 함량	정립/대기 cycle 시간	정립체 형상
	과립화	건조물 입도분포,	정립기의 회전속도	
	(정립)	건조물 수분함량	정립기의 체 사이즈	

2) 제조공정에 따른 초기 위험성 평가

K 과립제의 제조공정에서 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성인 성상, 함량, 용출, 입도분포에 미치는 영향을 확인하기 위해 원료투입, 혼합, 습식과립화(연합, 건조, 정립) 공정에 대하여 위험성 평가를 수행하였다. 핵심품질특성에 미치는 주요 공정변수와 위험수준을 도출하였으며, 위험 수준이 높거나 중간으로 평가된 공정변수는 추가적인 연구를 통해 공정을 최적화하고 품질특성을 확보하기 위한 방안을 마련하고자 하였다.

[표 3-2] 제조공정에 따른 초기 위험성 평가

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

* 연속제조공정에서 물질의 연속적인 흐름 및 이송과 관련된 공정변수

2-1) 원료투입 공정

원료투입 공정의 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이에 대한 자세한 내용은 다음의 표와 같다.

[표 3-3] 원료투입 공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

[표 3-4] 공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
투입속도	성상	투입속도의 급격한 변동 발생	투입속도는 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	투입속도가 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		투입속도 변동으로 인해 blender 내 혼합불균일을 초래할 수 있으므로 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있음	3	3	3	27	중간	원료의 투입속도에 대한 지속적인 모니터링이 가능하나, 혼합물의 함량에 대한 확인이 필요하므로 혼합 공정 단계에서 공급속도에 대한 연구 진행

	용출		지나치게 급격한 투입속도의 변동은 혼합물의 분균일을 일으켜 간접적인 영향을 줄 수 있으나 일반적인 투입속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	일정한 투입속도로 정량 원료 투입 시 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포		투입속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	일정한 투입속도로 정량 원료 투입 시 투입속도가 입도분포에 미치는 영향은 제한적임
스크류 속도	성상	스크류 속도의 급격한 변동 발생	스크류속도는 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	스크류속도가 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		스크류속도의 변동에 따라 원료의 투입량이 달라지므로 함량에 영향을 미칠 수 있음	3	3	3	27	중간	스크류 속도는 무게측정모드에 의해 제어되는 변수이므로 안정적인 스크류 속도와

									원료투입속도를 유지할 수 있는 조건에 대한 연구 진행
	용출		스크류속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	일정한 스크류속도로 원료 투입 시 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포		스크류속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	일정한 스크류속도로 원료 투입 시 입도분포에 미치는 영향은 제한적임
장입률	성상	지정된 장입률 범위 벗어남	장입률은 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	장입률 설정 범위 내 원료 투입 시 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		장입율로 인한 원료 공급속도의 변동은 blender 내 함량변동과 혼합불균일을 초래할 수 있으므로	3	3	3	27	중간	개별 장비에 대한 장입율 범위 설정 연구 진행

		완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있음						
	용출	지나치게 낮은 장입률은 혼합물의 불균일을 일으켜 간접적인 영향은 있을 수 있으나 일반적인 장입률은 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	3	2	18	낮음	장입률 설정 범위 내 원료 투입 시 장입률이 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포	장입률은 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	장입률 설정 범위 내 원료 투입 시 장입률이 입도분포에 미치는 영향은 제한적임

2-2) 혼합 공정

혼합 공정의 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해 위험성 평가를 수행하였으며, 이에 대한 자세한 내용은 다음의 표와 같다.

[표 3-4] 혼합공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
원료의 공급속도	성상	원료의 공급속도 급격한 변동 발생	원료의 공급속도는 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	원료의 공급 속도는 원료 투입 공정 중 feeder 의 투입속도 합이므로 개별 feeder 의 투입속도가 일정하다면 혼합공정 중 원료의 공급속도는 일정하여 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		원료의 공급속도는 혼합기 내 체류시간분포와 장입률에 영향을 줄 수 있으며 이에 따른 혼합효율의 변동을 야기할 수 있음	5	3	3	45	높음	원료 공급속도에 대한 연구 진행

	용출		원료의 공급속도는 과립물의 함량에 영향을 주어 간접적인 영향을 미칠 수는 있으나 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	3	2	18	낮음	원료의 공급 속도는 원료 투입 공정 중 feeder 의 투입속도 합이므로 개별 feeder 의 투입속도가 일정하다면 혼합공정 중 원료의 공급속도는 일정하여 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포		원료의 공급속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	원료의 공급 속도는 원료 투입 공정 중 feeder 의 투입속도 합이므로 개별 feeder 의 투입속도가 일정하다면 혼합공정 중 원료의 공급속도는 일정하여 입도분포에 미치는 영향은 제한적임
패들속도	성상	패들속도 급격한 변동 발생	지나치게 낮은 패들속도로 인해 혼합물의 불균일이 일어나면 성상에 영향을 줄 수 있으나 일반적인 패들속도는 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	원료의 공급 속도에 따른 적절한 패들속도를 설정하기 때문에 성상에 미치는 영향은 제한적임

	함량	패들속도의 영향으로 혼합불균일을 초래할 수 있으므로 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있음	5	3	3	45	높음	패들속도에 대한 연구 진행
	용출	지나치게 낮은 패들속도는 혼합물의 불균일에 영향을 주므로 용출에도 간접적인 영향이 있을 수 있으나 일반적인 패들속도 범위에서는 완제의약품의 용출에 큰 영향을 미치지 않음	3	3	2	18	낮음	원료의 공급 속도에 따른 적절한 패들속도를 설정하여 균일한 혼합물을 배출하기 때문에 패들속도가 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포	일반적인 패들속도 범위에서는 완제의약품의 입도분포에 큰 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	원료의 공급 속도에 따른 적절한 패들속도를 설정하여 균일한 혼합물을 배출하기 때문에 패들속도가 입도분포에 미치는 영향은 제한적임

2-3) 습식과립화(연합) 공정

연합 공정에서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 공정변수를 파악하기 위해 위험성 평가를 실시하였다. 이를 바탕으로 Powder mass flow, Liquid/solid ratio, Granulator screw speed가 품질특성에 영향을 미칠 수 있는 것을 확인하였다. 위험 수준이 중간 또는 높은 공정변수에 대해서는 추가적인 연구와 검토가 필요하다.

[표 3-5] 연합 공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
Powder mass flow	성상	Powder mass flow의 급격한 변동	Powder mass flow에 따라 연합물이 과연합될 경우 제품의 성상에 영향을 미칠 수 있음	3	4	2	24	중간	Powder mass flow에 대한 연구 수행
	함량		혼합 공정을 통해 균일성이 확보된 원료가 공급되므로 Powder mass flow가 완제의약품의 함량에 큰 영향을 미치지 않음	3	2	3	18	낮음	Powder mass flow가 함량에 미치는 영향이 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	용출		제제조성 단계에서 과연합된 경우에도 용출은 기준을 만족하였으므로 Powder mass flow 가 완제의약품의 용출에 큰 영향을 미치지 않음	4	1	3	12	낮음	Powder mass flow 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
Powder mass flow	입도분포	Powder mass flow 의 급격한 변동	과립화 공정의 체류시간 및 전단력 등이 변화하여 입도분포가 불균일해지고 품질이 저하될 수 있음	4	3	4	48	높음	Powder mass flow 에 대한 연구 수행
Liquid pump speed	성상	Powder mass flow 의 급격한 변동	Liquid pump speed 가 너무 빠르면 과립이 과도하게 습윤해져 성상의 품질이 저하될 수 있음	3	2	2	12	낮음	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하기 때문에 Liquid pump speed 가 성상에 미치는 영향이 제한적임
	함량		결합액의 공급이 일정하지 않은 경우 과립 내 약물의	3	2	3	18	낮음	연속제조공정에서는 실시간으로 Liquid pump speed 를 관리하므로 이에 대한 영향은 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
			분포가 균일하지 않아 함량의 편차가 발생할 수 있음.						
	용출		결합액의 과량 공급으로 인해 과립의 경도와 밀도가 증가하여 용출이 느려질 수 있음.	3	2	3	18	낮음	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하기 때문에 Liquid pump speed 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		결합액이 과량 공급되면 과립의 크기가 커지며, 과소 공급시에는 미분이 발생할 수 있음	3	2	3	18	낮음	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하기 때문에 Liquid pump speed 가 입도분포에 미치는 영향이 제한적임
Liquid/solid ratio	성상	L/S ratio 가 너무 높거나 낮음	L/S ratio 가 너무 높으면 지나친 습윤이 일어나며, 너무 낮으면 과립 내 미분의 비율이	3	3	2	18	낮음	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하고 성상은 육안으로 쉽게 관찰할 수

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
			높아져 성상의 품질이 저하될 수 있음						있기 때문에 L/S ratio 가 성상에 미치는 영향이 제한적임
	함량		과립 내 결합액의 분포에 영향을 미쳐 불균일한 과립물이 제조되어 함량이 변동될 수 있음	3	3	2	18	낮음	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하고 성상의 변화를 통해서도 쉽게 함량 불균일의 확인이 가능하므로 L/S ratio 가 함량에 미치는 영향이 제한적임
	용출		결합액의 비율 조건에 따라 용출이 지연되거나 너무 빨라질 수 있음.	3	2	3	18	낮음	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 L/S ratio 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		L/S ratio 에 따라 과립물의 크기가 커지거나 작아질 수 있어 입도분포의 품질이 저하될 수 있음	4	4	3	48	높음	L/S ratio 에 대한 연구 수행

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
Granulator screw speed	성상	Granulator screw speed 너무 빠르거나 느림	Screw speed 가 높을수록 전단력이 증가하여 과립물의 표면이 매끄러워지고 밀도가 증가하는 경향이 있음	3	2	2	12	낮음	Granulator screw speed 에 따라 과립의 성상에 일부 영향을 미칠 수 있으나 목표하는 품질의 과립을 제조함에 있어서 영향이 제한적임
	함량		투입물질의 체류시간분포와 혼합 거동에 영향을 주어 함량의 일시적인 변동이 발생할 수 있음	3	2	3	18	낮음	연속제조경험을 바탕으로 적합한 Granulator screw speed 로 수행하므로 함량에 미치는 영향이 제한적임
	용출		Screw speed 에 따라 전단력이 증가하여 밀도가 높은 과립물이 제조되어 용출이 변동될 수 있음	3	2	3	18	낮음	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 Granulator screw speed 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		Screw speed 가 증가할수록 입도분포는 좁아지나 과립의 크기가 감소하고 미분이 발생할 수 있음	4	4	3	48	높음	Granulator screw speed 에 대한 연구 수행

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
Granulator jacket temperature	성상	Granulator jacket temperature 가 너무 높거나 낮음	결합액의 점도가 온도에 따라 영향을 받아 과립물의 물성과 성상이 달라질 수 있음	3	1	2	6	낮음	실시간으로 Granulator jacket temperature 를 관리하므로 이에 대한 영향은 제한적임
	함량		결합액의 점도가 변화하여 불균일한 과립이 형성되면 함량의 변동이 발생할 수 있음	3	1	3	9	낮음	실시간으로 Granulator jacket temperature 를 관리하므로 이에 대한 영향은 제한적임
	용출		용출과의 직접적인 연관성이 낮음	3	1	3	9	낮음	Granulator jacket temperature 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		결합액의 점도의 변화로 인해 과립물의 물성이 변화하면 입도분포가 변동될 수 있음	3	1	3	9	낮음	실시간으로 Granulator jacket temperature 를 관리하므로 이에 대한 영향은 제한적임
Bridge breaker	성상	Bridge breaker 의	Bridge breaker 의 속도가 적합하지 않으면 원료공급이 원활하지 않아 과연합 또는	3	1	2	6	낮음	Powder mass flow 의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 Bridge

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
		부적절한 속도 및 가동	저연합된 과립이 제조되어 성상에 영향을 미칠 수 있음						breaker의 관측이 가능하므로 이에 대한 위험성은 제한적임
	함량		Bridge breaker의 속도가 적합하지 않으면 원료공급이 원활하지 않거나 혼합물의 분리로 인해 함량이 변동될 수 있음	3	2	2	12	낮음	Powder mass flow와 Feed factor의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 Bridge breaker의 관측이 가능하므로 이에 대한 위험성은 제한적임
	용출		Bridge breaker의 부적절한 가동으로 인해 불균일한 과립이 제조되면 용출에 간접적으로 영향을 미칠 수 있음	3	1	3	9	낮음	Powder mass flow와 Feed factor의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 Bridge breaker의 관측이 가능하므로 이에 대한 위험성은 제한적임
	입도분포		Bridge breaker의 속도가 적합하지 않아 원료의 공급이 원활하지 않으면 L/S ratio가	3	2	2	12	낮음	Powder mass flow와 Feed factor의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 Bridge breaker의

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
			달라져 과립물의 입도분포가 변동될 수 있음.						관측이 가능하므로 이에 대한 위험성은 제한적임

2-4) 습식과립화(건조) 공정

건조 공정에서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 공정변수를 파악하기 위해 위험성 평가를 실시하였다. Dryer air flow는 함량과 입도분포에 영향을 미치며, Dryer air inlet temperature와 Drying time은 입도분포에 영향을 주는 것으로 판단하였다. 이러한 공정변수는 품질 특성에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 연구와 검토가 필요하다.

[표 3-6] 건조 공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
투입량 (Cell 당)	성상	투입량(Cell 당)이 너무 많거나 적음	투입량에 따라 적절한 유동이 일어나지 않아 건조효율이 감소하거나 미분이 발생하여 성상의 품질이 저하될 수 있음	2	2	2	8	낮음	투입량(Cell)은 적절한 관리가 용이하고 연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 수행하므로 성상에 미치는 영향이 제한적임
	함량		함량과의 직접적인 연관성이 낮음	2	2	3	12	낮음	투입량(Cell)은 적절한 범위로 관리되므로 함량에 미치는 영향이 제한적임
	용출		용출과의 직접적인 연관성이 낮음	3	1	3	9	낮음	투입량(Cell)이 용출에 미치는 영향이 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	입도분포		투입량이 너무 적으면 챔버 내에서의 유동으로 인해 미분이 발생할 수 있음	3	2	3	18	낮음	투입량(Cell)은 적절한 범위로 관리되므로 입도분포에 미치는 영향이 제한적임
Dryer air flow	성상	Dryer air flow 가 너무 과하거나 낮음	Dryer air flow 가 과도하면 과립물의 마모와 분쇄를 유발하여 성상의 품질이 저하될 수 있음	2	2	2	8	낮음	성상은 쉽게 관측이 가능하며, 연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 공정을 수행하므로 Dryer air flow 가 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		Dryer air flow 가 과도하면 미분이 발생하여 원료의 손실 및 분리로 인해 함량 저하가 발생할 수 있음	3	3	3	27	중간	연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 공정을 수행하므로 Dryer air flow 가 함량에 미치는 영향은 제한적이며 제제연구 단계에서 설정한 Dryer air flow 조건에서 과립물의 유동 상태를 확인하고 과립물의 함량을 평가함

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	용출		과도한 Dryer air flow 로 인해 입자크기가 작아져 용출이 빨라질 수 있음	3	2	3	18	낮음	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 Dryer air flow 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		Dryer air flow 이 클수록 과립물이 유동에 의한 마찰과 충격으로 크기가 감소하여 입도분포의 기준을 만족하지 못함	3	3	3	27	중간	제제연구 단계에서 설정한 Dryer air flow 조건에서 육안으로 과립물의 유동 상태를 확인하여 Dryer air flow 를 설정함
Dryer air inlet temperature	성상	Dryer air inlet temperature 가 너무 높거나 낮음	Dryer air inlet temperature 가 너무 높으면 과립물의 수축 및 표면의 균열이 발생하여 성상의 품질이 저하될 수 있음	2	2	2	8	낮음	성상은 쉽게 관측이 가능하며, 연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 공정을 수행하므로 Dryer air inlet temperature 가 성상에 미치는 영향은 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	함량		Dryer air inlet temperature 가 너무 높으면 과립물의 강도가 저하되어 미분이 발생하여 간접적으로 함량에 영향을 미칠 수 있음	3	2	3	18	낮음	원료의약품은 열 안정성이 확보되어 있으며, 사전 연구를 통해 미분이 발생하더라도 함량에 문제가 없었음
	용출		Dryer air inlet temperature 는 과립물의 다공성과 밀도에 영향을 미쳐 용출 거동이 변화할 수 있음	3	1	3	9	낮음	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 Dryer air inlet temperature 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		Dryer air inlet temperature 가 과립물의 유동 시 파쇄와 분쇄를 유발하여 미분의 발생을 촉진할 수 있음	3	3	3	27	중간	제제조성 연구 단계에서 설정한 Drying temperature 의 조건에서 제조한 과립물의 입도분포에 대한 확인이 필요함
Drying time	성상	Drying time 이 너무 짧거나 김	Drying time 이 길면 과립물이 과건조되어 성상이 변화될 수 있음	2	2	2	8	낮음	성상은 쉽게 관측이 가능하며, Drying time 이 성상에 미치는 심각도가 낮음

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	함량		Drying time 에 따라 미분이 발생하면 약물의 손실과 혼합물의 분리에 의해 함량이 변동될 수 있음	3	2	3	18	낮음	건조 공정 동안 제품온도를 지속적으로 모니터링하므로 Drying time 이 함량에 미치는 영향은 제한적임
	용출		Drying time 이 과다할 경우 과립물의 강도와 입도분포가 변화하여 용출 속도가 달라질 수 있음	3	1	4	12	낮음	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 Drying time 이 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		Drying time 에 따라 과립물의 유동에 따른 분쇄로 인해 입도분포가 달라질 수 있음	3	3	3	27	중간	제제연구 결과를 바탕으로 Drying time 을 cell 충전시간*6 보다 낮은 범위에서의 값으로 설정하고, 설정된 조건에서 입도분포를 확인함

2-5) 습식과립화(정립) 공정

정립 공정의 공정변수인 정립/대기 cycle 시간, 정립기의 회전속도, 정립기의 체 사이즈가 완제의약품 핵심품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해 위험성 평가를 수행하였다. 정립기의 회전속도와 체 사이즈가 입도분포에 영향을 미치는 것으로 확인되어 이에 대한 검토와 연구가 필요하다.

[표 3-7] 정립 공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
정립/대기 cycle 시간	성상	정립/대기 cycle 시간이 너무 짧거나 김	성상과의 직접적인 연관성이 낮음	2	2	2	8	낮음	정립/대기 cycle 은 쉽게 관리가 가능하며, 성상에 미치는 영향이 제한적임
	함량		정립 시간이 생산속도에 비해 너무 짧으면 잔여물이 정체하여 과립물의 균일성에 영향을 미칠 수 있음	3	2	3	18	낮음	연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 수행하므로 정립/대기 cycle 시간이 함량에 미치는 영향은 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	용출		과립물이 오래 정체할 경우 입자크기가 작아져 용출의 변동이 발생할 수 있음	3	1	3	9	낮음	연속제조공정에서는 반제품이 연속적으로 투입되고 배출되므로 정립/대기 cycle 시간이 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포		정립 시간에 따라 간접적으로 입도분포에 영향을 미칠 수 있음	3	2	3	18	낮음	연속제조공정에서는 특성상 체류시간이 짧으므로 정립/대기 cycle 시간이 입도분포에 미치는 영향은 제한적임
정립기의 회전속도	성상	정립기의 회전속도가 너무 빠르거나 느림	너무 빠른 회전속도에 의해 과립물의 과도한 분쇄가 일어나 성상의 품질이 저하될 수 있음	2	2	2	8	낮음	연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건에서 최소값의 범위로 공정을 수행하므로 정립기의 회전속도가 성상에 미치는 영향은 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
	함량		회전속도가 너무 과도할 경우 과립의 물성에 대한 편차가 발생하여 함량이 변동될 수 있음	3	2	3	18	낮음	연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건에서 최소값의 범위로 공정을 수행하므로 정립기의 회전속도가 함량에 미치는 영향은 제한적임
	용출		회전속도가 너무 과도할 경우 과립물의 크기가 감소하고 비표면적이 증가하여 용출이 빨라질 수 있음	3	1	3	9	낮음	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 정립기의 회전속도가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		정립기의 회전속도가 증가할수록 미분이 발생하는 양이 증가하여 입도분포의 기준을 만족하지 못할 수 있음	3	3	3	27	중간	제제연구 단계에서 확인한 미분의 발생을 최소화하기 위해 가장 낮은 회전속도를 적용하고 입도분포를 확인함

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항
				심각도	검출도	발생도	RPN		
정립기의 체 사이즈	성상	부적절한 정립기의 체 사이즈의 사용	정립기의 체 사이즈에 따라 과립물의 입자크기가 달라지므로 성상이 달라질 수 있음	3	2	2	12	낮음	성상은 육안관찰로 쉽게 관찰이 가능하고 정립기의 체 사이즈가 성상에 미치는 위험성은 경미함
	함량		과도하게 큰 정립기의 체 사이즈로 인해 불균일한 과립이 제조되어 함량에 영향을 미칠 수 있음	3	2	3	18	낮음	제제조성에 대한 연구를 바탕으로 정립기의 체 사이즈가 함량에 미치는 영향이 제한적임
	용출		체 사이즈에 따라 과립물의 입도분포가 변화하여 용출 속도가 달라질 수 있음	3	1	3	9	낮음	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 정립기의 체 사이즈가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		정립기의 체 사이즈에 따라 과립의 크기가 달라질 수 있으며, 미분이 발생할 수 있음	4	4	3	48	높음	정립기의 체 사이즈에 대한 연구가 필요함

3.1 제조공정의 최적화 연구

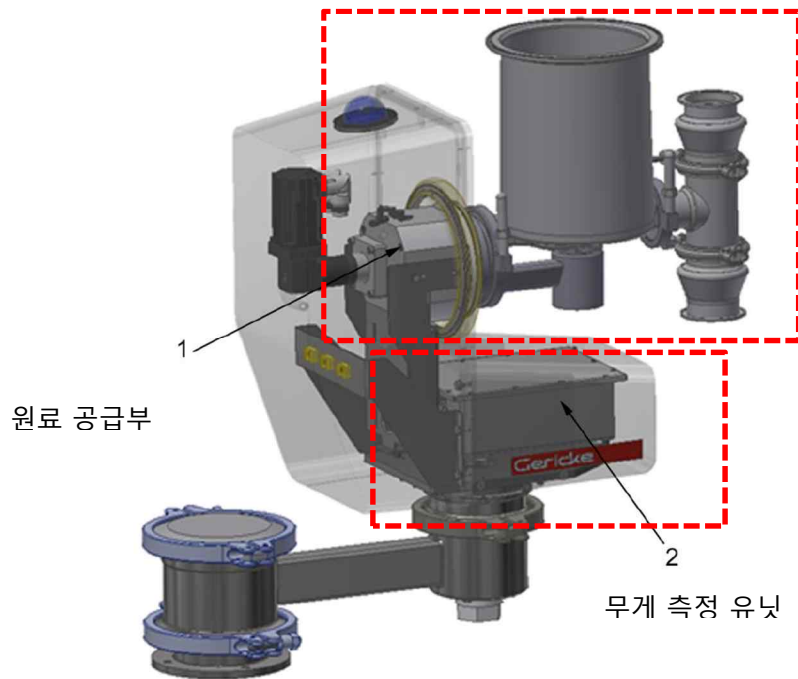
1) 원료공급 공정

1-1) 원료공급 공정의 설계

Feeder는 Loss-In-Weight (LIW)방식이 적용되었고, 해당 Feeder는 ①원료 공급부 와 ②무게 측정 유닛부로 나뉜다. Feeder의 구성 형태는 아래 그림에 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 cell로 구성되어 있으며 해당 원료의 무게를 측정하여 균일하고 일정하게 Blender에 투입한다.

[그림 3-2] LIW Feeder 설비의 모식도



K 과립제 연속 공정생산에 사용되는 Feeder는 XXX사의 XXX gravimetric feeder, XXX-XX와 XXX-XX 모델을 사용하였다. 각 Feeder의 Material supply tank volume과 Load cell의 Feeding rate range, calibration weight은

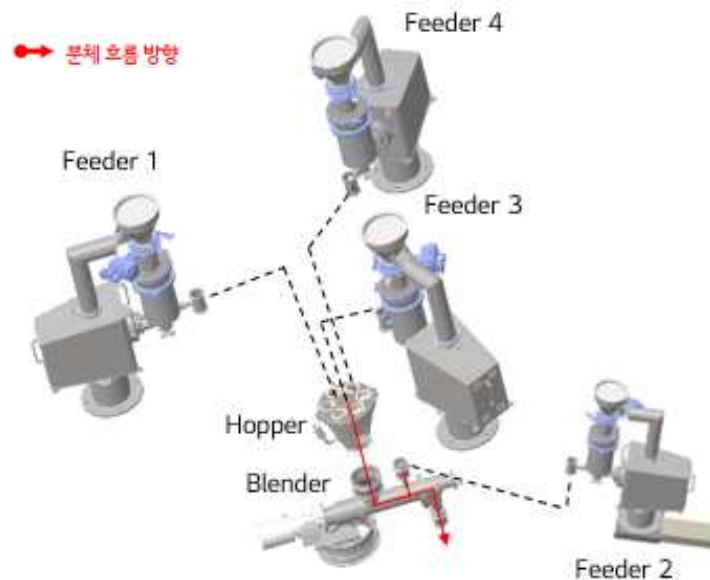
3-9에 나타내었다.

[표 3-8] LIW Feeder의 사양 및 규격

항목	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
Material supply tank volume (L)	1.1	1.1	7.5	7.5
Load cell	0.05 ~ 2.5	0.05 ~ 2.5	0.5 ~ 25	0.5 ~ 25
feeding rate range (kg/h)	0.6	0.6	3.5	3.5

Feeder 1, 2, 4는 부형제, Feeder 3은 원료의약품이 투입되고 해당 원료들은 Hopper를 통해 Blender로 투입된다. Feeder의 투입위치와 원료 흐름방향은 아래 그림 3-3에 나타내었다.

[그림 3-3] 원료공급을 위한 LIW Feeder의 구성도



참고자료 (ICH Q13 가이드라인)

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정의 장비 설계를 위한 고려사항을 아래와 같이 제시하고 있다.

3.1.1 장비 설계 및 시스템 통합

연속제조공정 시스템 구성을 위한 장비의 설계 및 이의 통합은 공정 역학, 물질 이송 및 변환, 산출물 품질 등에 영향을 미친다. 연속제조공정과 관리 전략을 개발할 때 공정 수행에 영향을 미칠 수 있는 개별 장비 특성 및 통합 시스템의 특성을 고려하는 것이 중요하다. 이는 통합된 흐름의 유지, 연속제조공정 수행의 잠재적인 중단 관리, 장비의 계획된 작동 범위 내에서 의도한 물질 흐름 변환을 완료하는 시스템의 능력을 포함한다. 추가적으로, 시스템 통합을 목적으로 RTD를 포함한 이송 단계들 역시 평가되어야 한다. 설계 고려사항 예시는 다음과 같다.

- 장비의 설계와 배열(예. 최대 공정 수행 시간 또는 주기를 목적으로 한 장비의 구성 성분의 적합성 및 완전성(Compatibility and Integrity), 원하는 변환을 촉진하는 구성 부품(Constituent parts)의 기하학, 물질 흐름 및 유지보수를 원활하게 만들고 축적이나 오염(Fouling)을 방지하기 위한 장비의 공간적 배치)

- 장비 간 물리적 연결 및 디지털 제어 인터페이스(예. 질량 유속의 일시적 차이를 완화하는 2개 단위 조작 간 서지 탱크 사용)

- 물질 배출(Material diversion) 및 검체채취 위치(예. 물질 흐름과 변환의 장애 없는 배출 밸브 및 검체 채취 프로브(Probe) 지점 선택)

연속제조공정을 위한 장비의 적절한 설계 또는 선택은 공정 간소화(예. 단위 조작 수 감소), 공정 모니터링 및 물질 배출을 원활하게 하고, 공정 능력 및 수행을 향상할 수 있다.

1-2) Feeder 투입량 설정

원료투입 공정에서는 각 원료 별로 개별 Feeder 를 사용하며, 사용량과 처방에서의 비율 또한 원료마다 상이하므로 원료의 사용량 및 투입속도의 범위에 적합한 Feeder 를 선택하고 투입량을 적절히 설정하여야 한다. Feeder 의 투입량 설정은 혼합기의 수용가능한 용량과 생산성을 고려하여 시간당 생산되는 총량을 약 12kg/h 를 목표로 계산하였다. 이때 가장 적은 양이 투입되는 Feeder 2 를 기준으로 각 Feeder 의 투입속도를 계산하였다. 아스파탐은 투입되는 양이 소량이므로 투입량이 가장 많은 만니톨 200SD 와 선혼합하여 Feeder 4 에서 함께 투입하였다.

Feeder 2 의 설정 가능한 투입속도는 0.05 ~ 2.5 kg/h 이다. 딸기향분말의 투입이 원활하게 할 수 있도록 투입속도를 0.25 kg/h 로 설정하였고 이를 기준으로 Formulation 함량 비율에 맞게 Feeder 1, 3, 4 의 투입속도를 설정하였다. 이에 따라 결정된 최종 해당 연속생산 제조의 Total flow rate 은 12.6 kg/h 이다.

[표 3-9] 원료의 함량 비율과 최종 설정된 Feeding rate

조건	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향분말	아세틸시스테인	만니톨200SD/ 아스파탐
처방 비율 (%)	11.27	1.98	20.00	66.75
투입속도 (kg/h)	1.42	0.25	2.52	8.41

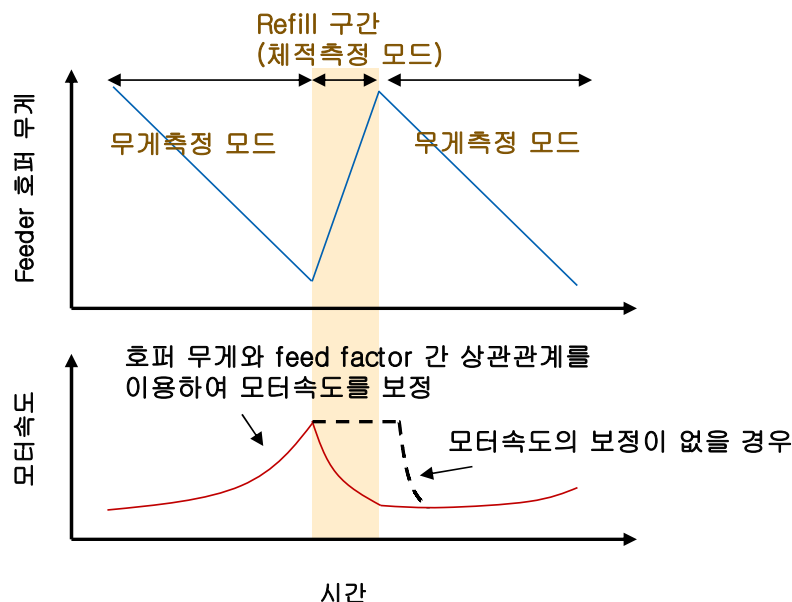
1-3) Feeder Refill 전략 설정

연속 공정에서 Feeder 에 투입되는 원료는 Feeder 에 충전된 원료의 양이 설정된 범위 이하로 줄어들면 자동으로 Material supply tank 로 Refill 된다. 이때 원료가 추가되면 투입된 원료에 의해 Load cell 의 무게가 변화되기 때문에 Feeder 는 체적측정모드로 작동된다. Refill 이 이루어지는 동안 Material supply tank 하부에서 원료가 압축됨에 따라 밀도는 증가하게 되므로 Feeder 에서의 원료 공급의 정확도가 저하될 수 있다. 따라서 원료가 일정한 양으로 지속적으로 투입될 수 있도록 Feeder 의 Refill 주기와 시점을 관리할 필요가 있다.

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.

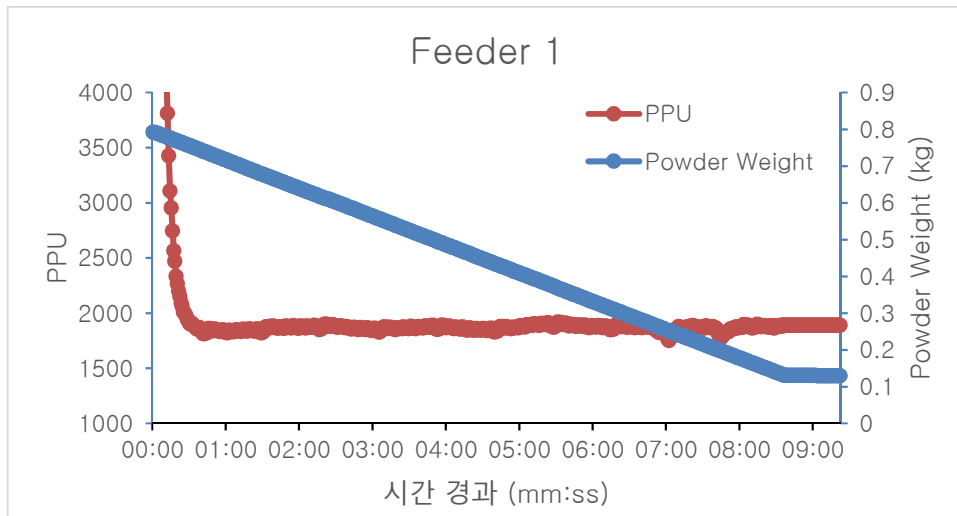
이러한 문제를 피하기 위해 Feeder 에서 weight-to-speed relationship 를 학습하고 추세를 파악하여 원료투입 속도를 제어하는 방법인 Smart refill algorithm 방식이 적용되었다. 해당 방식은 Refill 단계에서 단순히 일정한 속도로 투입되는 방식에서 원료가 투입되는 동안 얻은 추세 데이터에 따라 Volumetric feeding 으로 전환해서 학습하고, 학습된 데이터를 바탕으로 Feeder 의 투입 모터의 속도를 조절하는 방식이다. 이때 원료의 투입을 위해 모터에 의해 회전하는 스크류가 1 회전하는 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)단위를 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.

[그림 3-4] Refill 구간에서의 모터속도 보정을 위한 smart refill algorithm

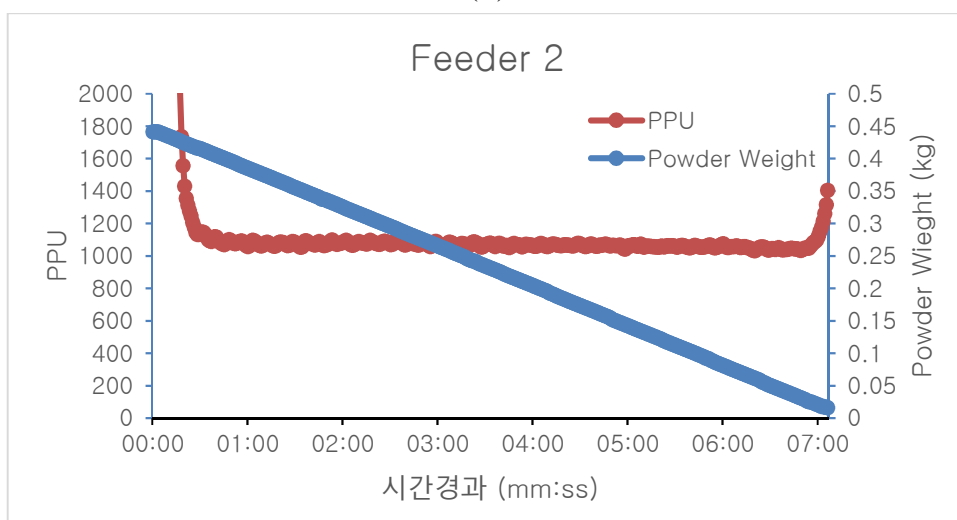


이때 각 Feeder 는 원료가 Material supply tank 에 Refill 을 시작하는 시점과 그만두는 시점을 설정하여야 원료투입량의 안정적인 관리가 가능하다. 따라서 Refill 구간을 찾기 위해 Material supply tank 의 용량과 원료의 Density 를 참고하여 최대 투입량을 투입하였고, 시간에 따른 Feed Factor(PPU)의 기울기가 변화될 때까지 원료를 배출하며 PPU와 Weight의 관계를 파악하였다. PPU와 Weight 수치는 1 초에 한 번씩 측정하였다. 각 feeder 의 material supply tank 의 부피와 최대 투입량 및 투입 후 배출 잔량 등을 확인하였다. 또한 원료를 투입하며 파악된 PPU와 feeder 내 원료의 무게에 대한 관계를 확인하였다.

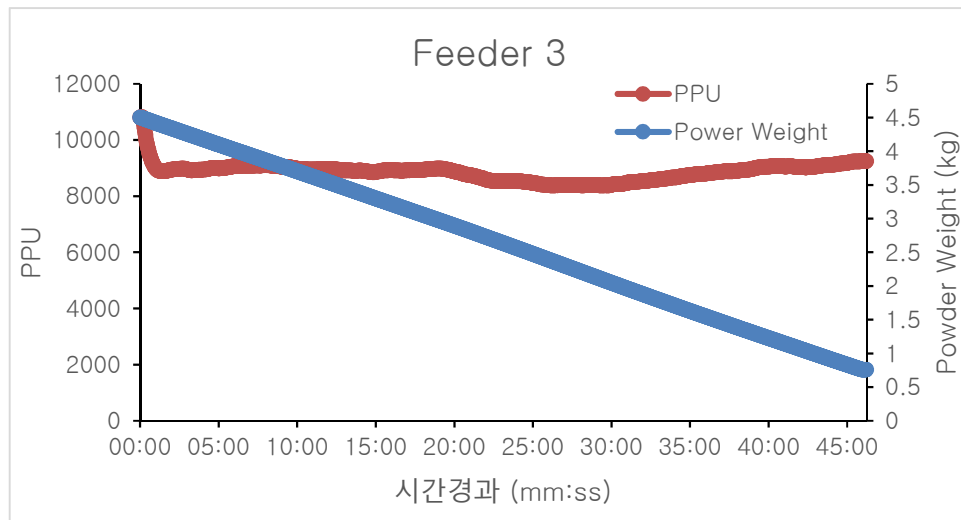
[그림 3-5] 각 Feeder 의 PPU와 Weight 간의 상관관계 (a) Feeder 1, (b) Feeder 2, (c) Feeder 3, (d) Feeder 4



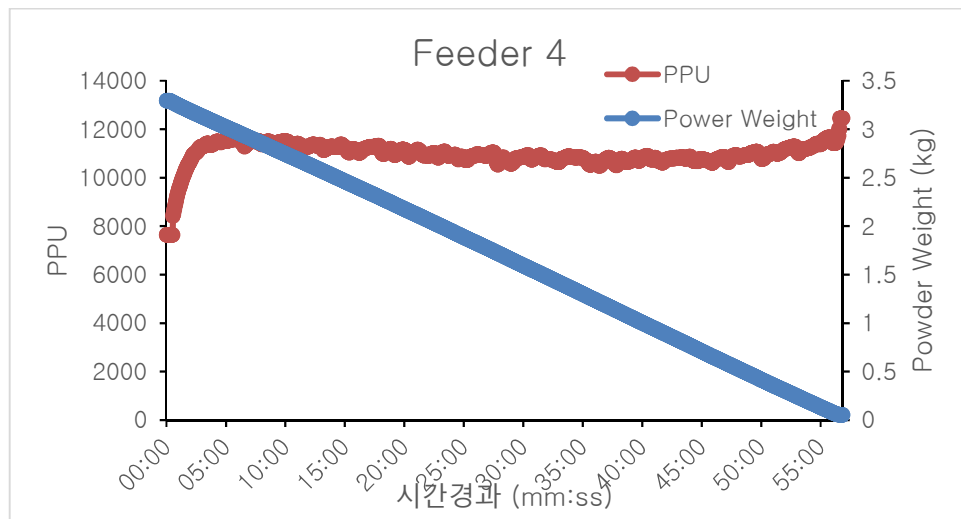
(a)



(b)



(c)



(d)

Feeder 1의 자당은 약 0.730 kg에서 약 0.680 kg까지 PPU가 급격하게 줄어들고 이후 약 0.680 kg부터 안정적으로 유지되는 것을 확인하였다. 이후 배출 잔량이 약 0.120 kg까지 PPU의 변화없이 일정하게 유지되는 것을 확인하였다. 하지만 배출 잔량 0.120 kg 시점은 PPU와 Weight의 상관관계를 확인하기 위해 설정된 최소값으로 Refill start 시점으로 설정할 시 Refill 시작하는 중에 모든 원료가 투입이 되어 Feeding이 멈출 수 있는 위험성이 있다. 따라서 Refill stop 시점은 0.680 kg으로 설정하였고, Refill start 시점은 Refill stop 시점은 0.250 kg로 설정하였다.

Feeder 2 의 딸기향 분말은 약 0.450 kg 에서 약 0.400 kg 까지 PPU 가 급격하게 줄어 들고 약 0.030 kg 에서 급격한 증가를 보인다. 이는 해당 원료의 흐름성이 좋지 않기 때문에 Material supply tank 의 원료량이 적을 시 설정된 투입속도로 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 아세틸시스테인은 약 4.200 kg 에서 약 3.800 kg 까지 PPU 가 급격히 감소하는 양상을 보이고 약 3.800kg 에서 약 3.000kg 까지 안정적으로 유지되다가 3.000kg 부근에서 불규칙적인 감소가 관찰되었다. 이후 2.200kg 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 원료량과의 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 만니톨 200SD/아스파탐은 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.

[표 3-10] 최종 설정된 Refill 시점

항목	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	아세틸시스테인	만니톨200SD/ 아스파탐
Refill start (kg)	0.25	0.07	1.20	1.00
Refill stop (kg)	0.68	0.40	2.20	2.90

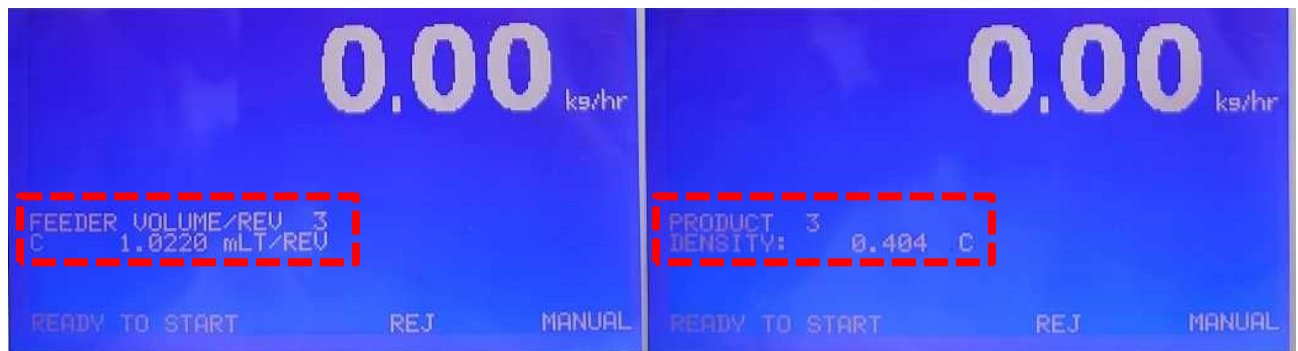
최종 설정된 투입속도와 Refill 구간 설정이 완료되면 해당 설정된 값에서 원료가 투입되는 동안 weight-to-speed relationship 의 추세를 파악하기 위한 학습을 진행한다. 학습은 총 2 회 진행하며 첫번째 학습은 Volume per revolution, 두번째 학습은 Bulk density 을 계산하기 위함이다. 학습이 완료된 후 학습된 값을 확인하였다.

[표 3-11] Feeder 학습 결과

번호	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	아세틸시스테인	만니톨200SD/ 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

* Feeder가 완전히 1회전할 때 배출되는 원료의 양

[그림 3-6] Feeder 3 의 학습 결과 예시



2) 혼합 공정

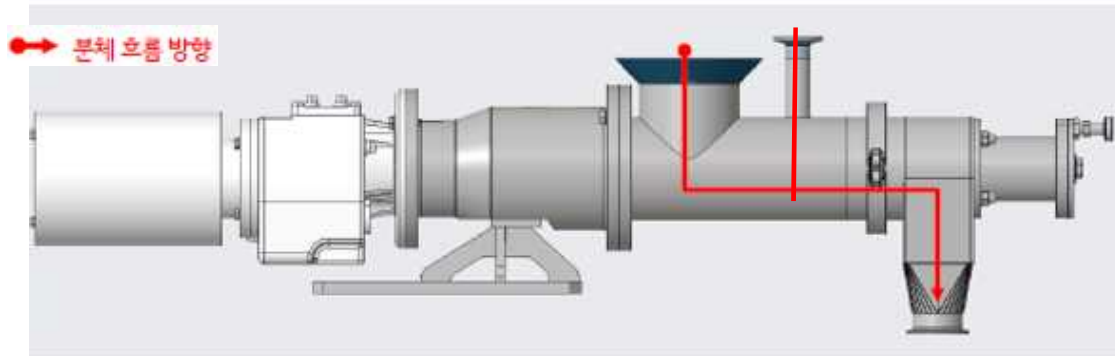
2-1) 혼합 공정의 설계

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

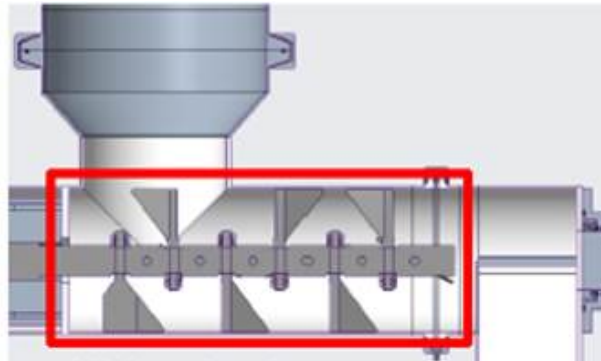
연속공정에 사용하는 혼합기는 XXX 사의 XXX Continuous Mixer, XXX250 모델을 사용하였다. 해당 혼합기의 설계와 분체방향은 아래 그림 3-6 에 나타내었고, 주요부분의 단면도는그림 3-7 에 나타내었다. 또한 혼합기의 장비 사양은 아래 표 3-14에 나타내었다.

해당 혼합기 내부의 혼합물은 Blade 의 모양으로 인해 한쪽 방향으로 이동하여 바깥으로 배출된다.

[그림 3-7] 혼합 공정의 설계 및 분체 흐름 방향



[그림 3-8] 혼합기의 주요부분 단면도 및 모식도



[표 3-12] 혼합 공정의 혼합기 주요 사양 및 규격

장비사양	내용
Hopper volume (L)	7.5
Capacity (kg/h)	약 0.500- 0.600
Mixing chamber volume (mm ³)	ø 100 X 230
Rotating speed (rpm)	0-300

2-2) 주요인자 설정 및 평가

혼합 공정은 원료의약품과 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(kg/hr)와 원료의약품과 부형제를 섞어주는 패들속도(rpm)가 있다. 원료의 공급속도에 따라 Blender 내부의 양이 결정되고, 내부의 양에 따라 섞임성에 차이를 보일 수 있다. 또한 패들속도에 따라 섞임성에 차이를 보일 수 있다. 따라서 Blender 의 주요 인자는 원료의 공급속도와 패들속도로 선정하였다. 따라서 원료의 공급속도의 실험계획법(Design of Experiment, DoE)를 위한 공정 변수로 10 kg/hr 와 15 kg/hr 를 선정하였다. 패들속도는 적절히 섞일 수 있도록 20 rpm 과 100 rpm 으로 선정하였다.

[표 3-13] 혼합공정에 대한 2 인자-2 수준 완전요인 설계

인자	수준		품질특성
	-1	+1	
A: 원료공급속도 (Total flow rate) (kg/hr)	10	15	함량, 혼합균일성(%RSD), Hold-up mass
B: 패들속도 (Blade speed) (rpm)	20	100	

설정한 주요인자 2 가지에서 나올 수 있는 조합은 4 가지이고, 해당 조건으로 공정을 진행하며 배출되는 혼합물의 함량값을 통해 혼합 공정의 혼합도를 확인하였다. 연속 혼합 공정에서는 연속적으로 혼합물이 배출되기 때문에 혼합기 내부의 함량균일성 평가가 어렵다. 따라서 혼합 시간에 따라 배출되는 혼합물을 채취하여 함량 평가를 하였다.

[표 3-14] 혼합공정에 대한 2 인자-2 수준 완전요인 설계

Run	원료공급 속도 (kg/hr)	패들속도 (rpm)	혼합물 함량 및 혼합균일성		Hold-up mass* (g)
			함량 (%)	혼합균일성(%RSD)	
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

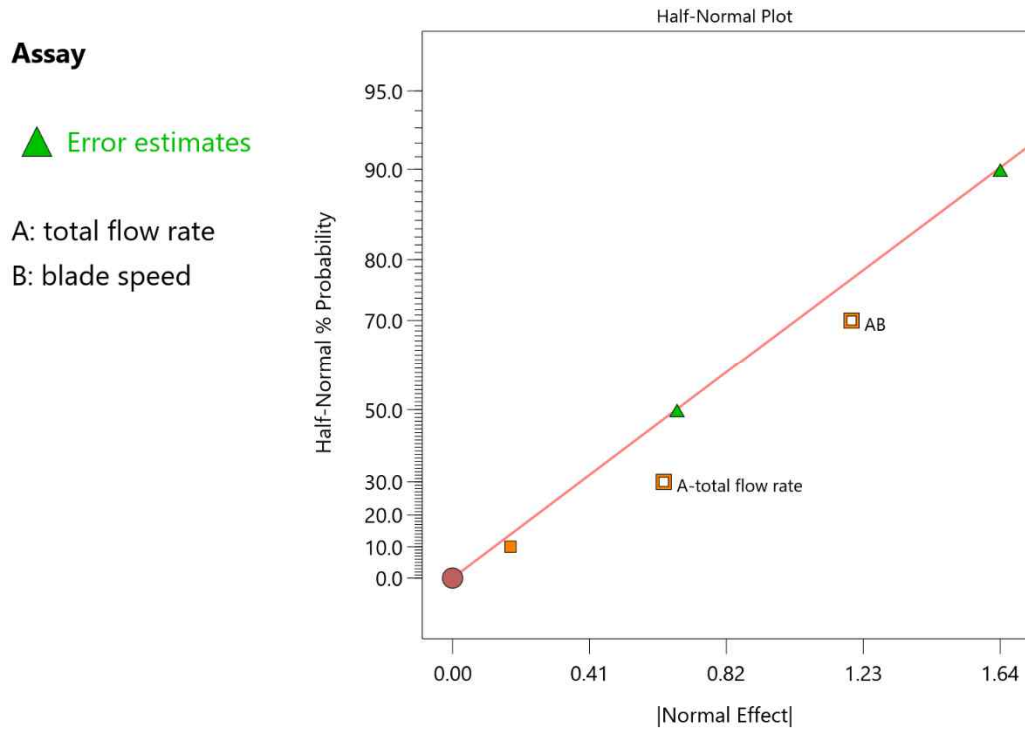
· 혼합물의 함량에 대한 영향 분석

설정된 주요 인자들이 혼합물 함량에 대한 영향은 분산분석(ANOVA, analysis of Variance)을 통해 확인하였다. 분산분석 결과 원료 공급속도와 패들속도에 따른 유의한 결과를 보이지 않고 모든 조건에서 품질 규격 조건에 만족하였다. 따라서 혼합 공정의 원료 공급속도와 패들속도는 함량에 영향을 주지 않는다.

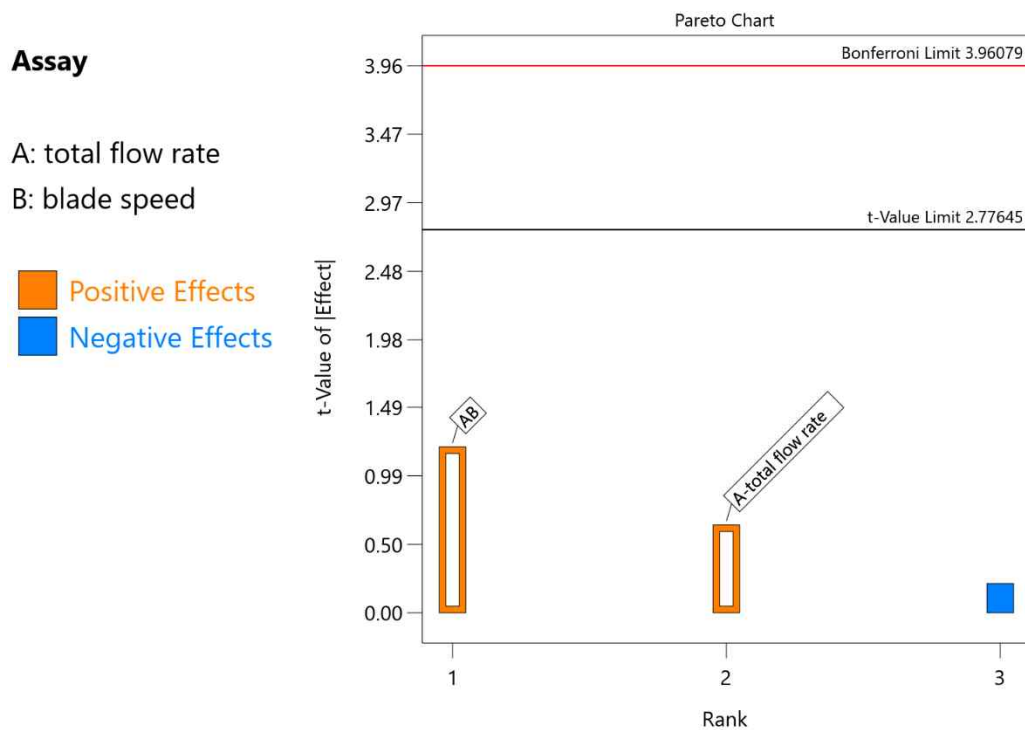
[표 3-15] 혼합물 함량에 대한 분산분석 결과

Source	Sum of Squares	df	MS	F-값	p-값	
Model	0.9475	3	0.3158	0.4249	0.7571	not significant
A: 원료공급속도	0.2025	1	0.2025	0.2724	0.6538	-
B: 패들속도	0.0225	1	0.0225	0.0303	0.8779	-
AB	0.7225	1	0.7225	0.972	0.4281	-
Curvature	7.62	1	7.62	10.25	0.0853	-
Pure Error	1.49	2	0.7433	-	-	-
Cor Total	10.05	6	-	-	-	-

[그림 3-9] 혼합물 함량에 대한 (a) Half-Normal plot, (b) pareto chart, (c) interaction plot



(a)



(b)

Factor Coding: Actual

Assay (%)

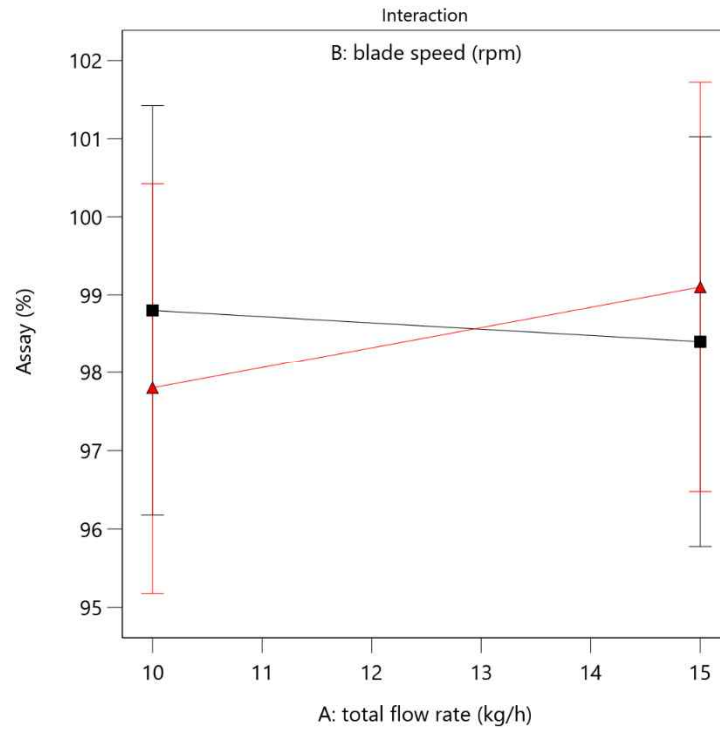
(adjusted for curvature)

X1 = A

X2 = B

■ B- 20

▲ B+ 100



(c)

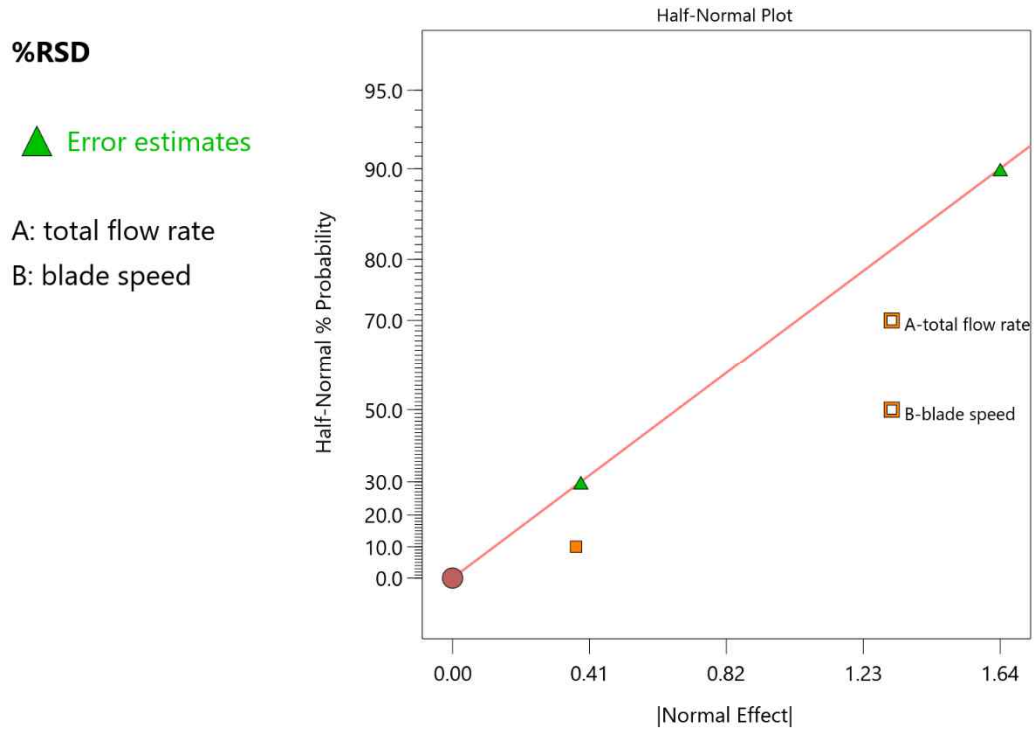
· 혼합균일성에 대한 영향성 평가

혼합균일성에 대한 분산분석 결과를 통해 균일성이 원료의 공급속도와 패들속도에 따른 유의한 결과를 보이지 않고 모든 조건에서 품질 규격 조건에 만족하였다. 따라서 혼합 공정의 원료 공급속도와 패들속도는 함량에 영향을 주지 않는다.

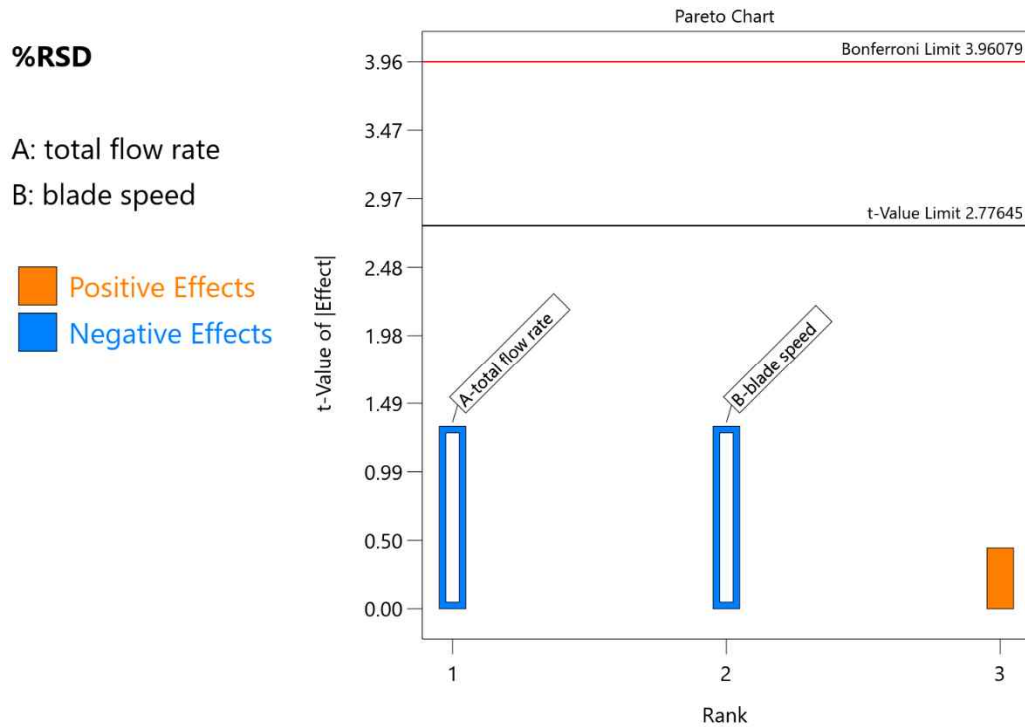
[표 3-16] 혼합물의 혼합균일성에 대한 분산분석 결과

Source	Sum of Squares	df	MS	F-값	p-값	
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 3-10] 혼합균일성에 대한 (a) Half-Normal plot, (b) pareto chart, (c) interaction plot



(a)



(b)

Factor Coding: Actual

%RSD (%)

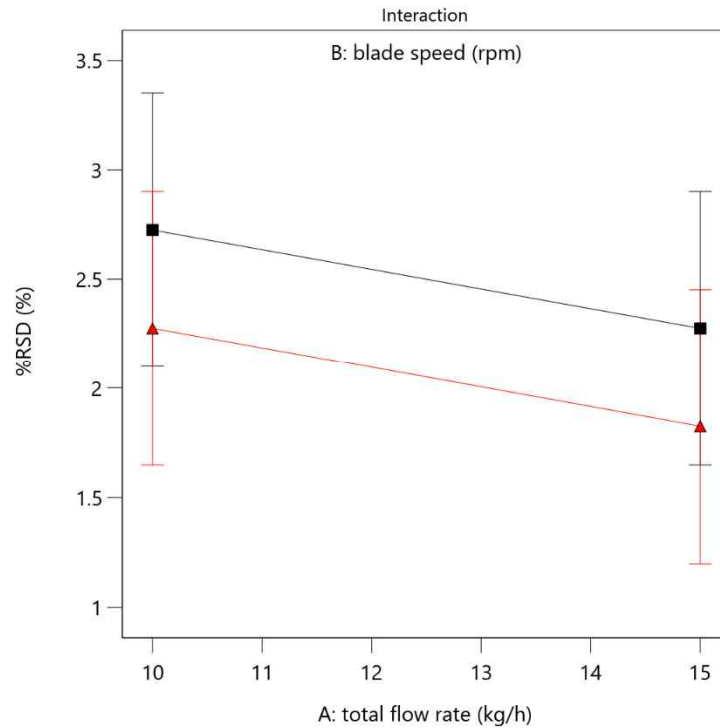
(adjusted for curvature)

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, 혼합기 내부에 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 결과를 통해 패들속도가 유의한 인자임을 확인하였으며($p\text{-value} < 0.05$), 이때 패들속도가 증가할수록 Hold up mass 는 감소하였다. 하지만 실험설계법을 통해 설정한 원료공급속도와 패들속도의 범위에서 hold up mass 의 변화에 따른 함량과 혼합균일성의 핵심품질특성에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

[표 3-17] 혼합공정의 Hold up mass 에 대한 분산분석 결과

Source	Sum of Squares	df	MS	F-값	p-값	
Model	2.60E+05	1	2.60E+05	59	0.0015	significant
B: 패들속도	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	-	-	-	-

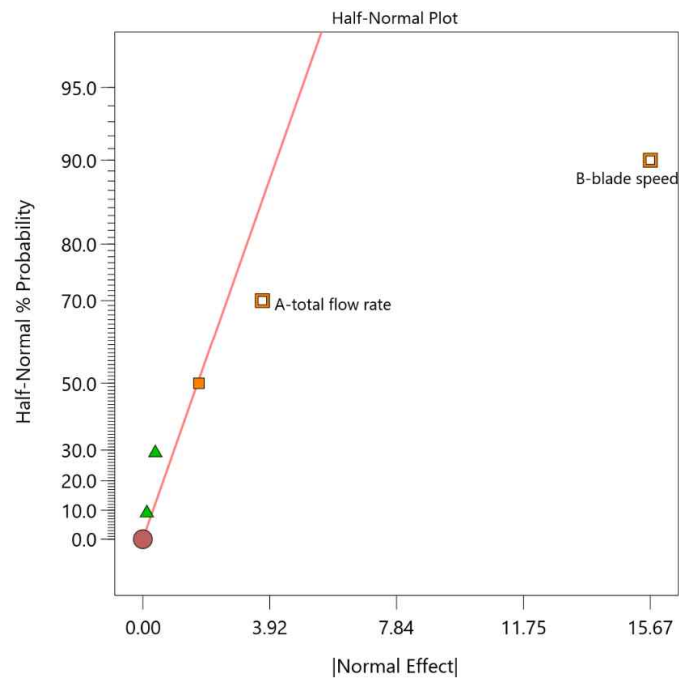
[그림 3-11] Hold up mass 에 대한 (a) Half-Normal plot, (b) pareto chart, (c) interaction plot

Hold up mass

▲ Error estimates

A: total flow rate

B: blade speed



(a)

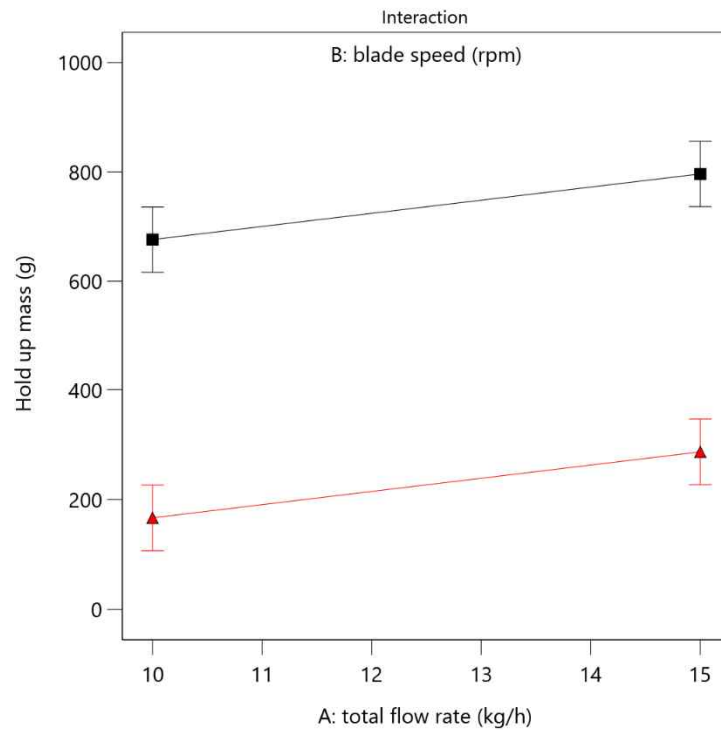
Factor Coding: Actual

Hold up mass (g)
(adjusted for curvature)

X1 = A

X2 = B

■ B- 20
▲ B+ 100



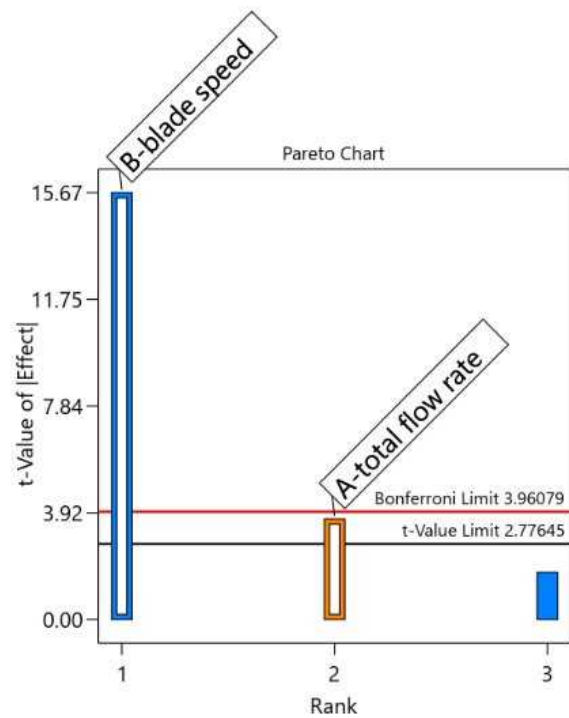
(b)

Hold up mass

A: total flow rate

B: blade speed

■ Positive Effects
■ Negative Effects



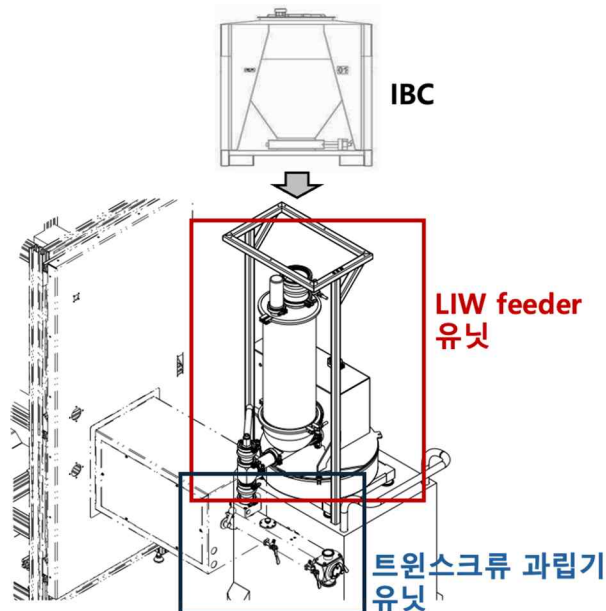
(c)

3) 연속 습식과립화 공정

3-1) 연속 습식과립화 공정의 설계

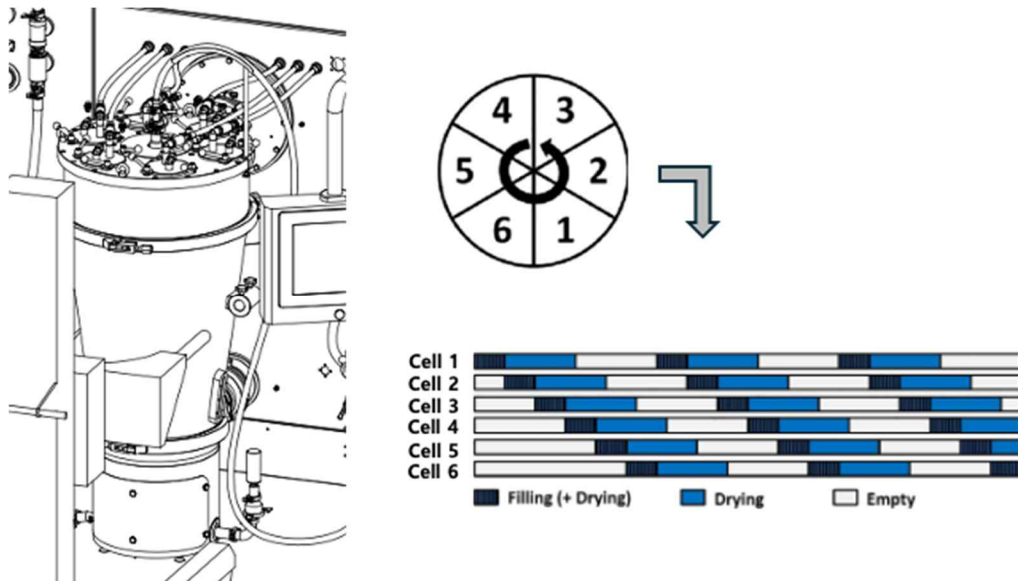
연속 습식 과립화 공정은 세부적으로 트윈스크류 방식의 연합, 유동층 건조, 정립 공정을 이루어져 있다. 전단의 혼합공정에서 배출된 혼합물은 진공이송기를 거쳐 IBC 로 투입되며, LIW feeder 의 주기적인 refill 을 통해 feeder hopper 로 공급된 후 일정한 공급속도로 트윈스크류 과립기로 이송된다. 연합을 위한 결합액은 결합액 저장탱크에서 peristaltic pump 를 통해 과립기로 공급되며, 이 과정에서 결합액의 공급속도는 질량유속계(mass flow meter)에 의해 지속적으로 모니터링되고 관리된다. 과립기 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 twin screw 의 kneading element 를 통과하는 혼합물에 전단력이 가해지면서 과립물의 응집과 연합, 파쇄에 의해 최종 과립물이 형성되며, 연합공정에서 배출된 과립물은 진공이송 라인을 통해 건조공정으로 투입된다.

[그림 3-12] 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 아래 그림과 같다.

[그림 3-13] 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 3-14] 연속제조를 위한 정립 공정의 코밀(co-mill) 유닛 및 제품배출 경로



연속 습식 과립화 공정에서는 연합, 건조, 정립을 통해 균일한 과립물을 제조하는 것이 가장 중요한 목표로서, 습식 과립화 공정을 통해 생성된 과립물은 최종 완제의약품의 형태이므로 완제의약품의 핵심품질특성의 기준을 만족하여야 한다. 과립물의 함량 및 제제균일성은 목표품질제품프로필 중 유효성과 안전성에 영향을 줄 수 있는 핵심품질특성으로서 이들이 기준에 적합하지 않을 경우, 목표로 하는 약동학적 특성과 대조약과의 의약품 동등성을 달성하지 못할 수 있다. 과립물의 용출은 완제의약품의 약동학적 특성과 직결된 핵심품질특성으로 중요하게 관리되어야 한다. 또한 과립의 입도분포는 과립제 제형으로서 기본적으로 가져야 할 품질특성으로 제제조성 및 제조공정의 조건에 따라 큰 영향을 받을 수 있음이 제제연구 단계에서 확인되었으므로 이에 대한 위험성의 관리가 필요하다. 수분함량은 습식 과립화 공정에서 사용하는 결합액 용매를 제거하는 과정에서 관리가 필요하며, 수분함량이 과다할 경우 약물의 제조와 보관과정에서 약물의 가수분해 등으로 인해 함량과 제제균일성에도 간접적인 영향을 미칠 수 있으므로 해당 품질특성에 대한 확인이 필요하다.

이때 연속 습식 과립화 공정에서 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 수 있는 공정변수는 연합공정의 원료공급속도(powder mass flow), 스크류 속도(Granulator screw speed), 결합액 공급속도(Liquid pump speed), L/S ratio, 배럴온도(Granulator jacket temperature), bridge breaker 속도와 건조공정의 cell 당 투입량, 급기유량(Dryer air flow), 건조온도(Dryer air inlet temperature), 건조시간(Drying time), 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.

3-2) 연속 습식 과립화공정의 주요인자 설정 및 평가

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 핵심품질특성의 기준을 만족할 수 있는 범위를 설정하였으므로 고정변수로 두고자 하였으며, 제조공정 연구 단계에서는 제제조성 연구단계에서의 결과를 참고하여 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, 겉보기밀도, 탭밀도, 흐름성, 토크를 평가하여 공정변수에 의한 영향을 확인하였다.

[표 3-18] 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 (μ m)	1200	-	1400	

[표 3-19] 습식과립화 공정의 최적화 연구를 위한 실험설계 조건

무작위 실험순서	입력변수(X)		
	A: 원료공급속도 (kg/h)	B: 스크류속도 (rpm)	C: 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
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 제조

하였으며, 이들에 대한 핵심품질특성의 평가 결과를 다음의 표에 나타내었다.

[표 3-20] 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
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 3-21] 과립물의 핵심품질특성(입도분포)에 대한 평가 결과

무작위 실험순서	입도분포			
	10호체 잔류량 (%)	12호체 잔류량	42호체 잔류량	42호체 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
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

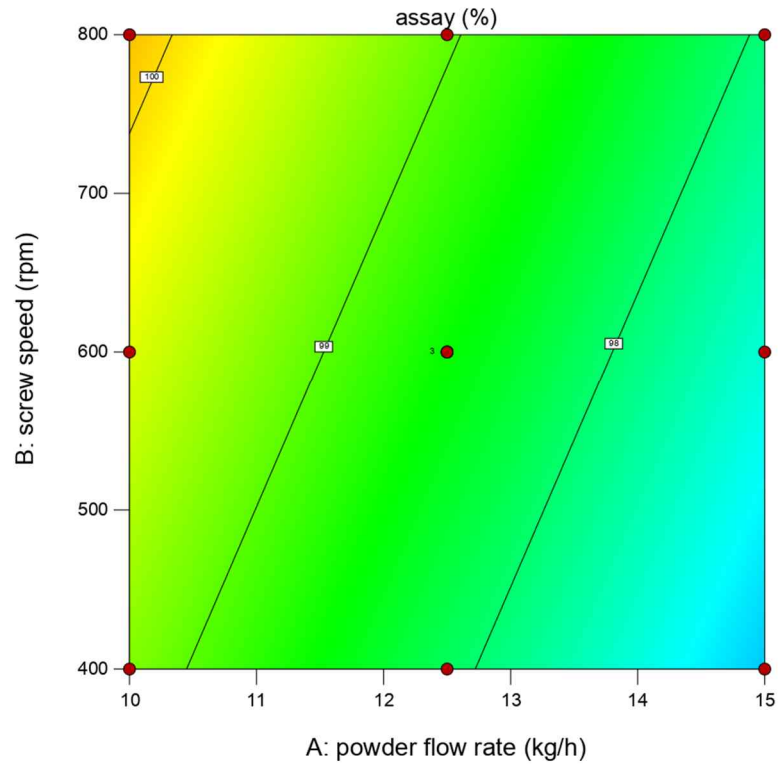
최적화 실험설계에 따라 제조한 과립물의 함량은 96.0~101.1%로 기준인 95~105% 이내를 모든 실험점에서 만족하였다. 이때 함량에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 모형의 p 값이 통계적으로 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향성을 보이지 않았으므로 적합한 모형을 개발할 수 있었다. 과립물의 함량에 영향을 주는 인자는 원료공급속도였으며(p 값 <0.05), 이때 함량은 모두 기준을 만족하였으므로 실험범위 내에서 원료공급속도가 함량에 미치는 영향은 크지 않다고 판단하였다.

[표 3-22] 과립물의 함량에 대한 분산분석 결과

Source	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	
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)
1.19	0.4033	0.3039	0.1057

[그림 3-15] 과립물의 함량에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μm)



- 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 3-23] 과립물의 함량에 대한 분산분석 결과

Source	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 3-24] 과립물의 입도(12 호체 잔류량)에 대한 분산분석 결과

Source	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 ($p < 0.05$), 분산분석 결과는 아래와 같다.

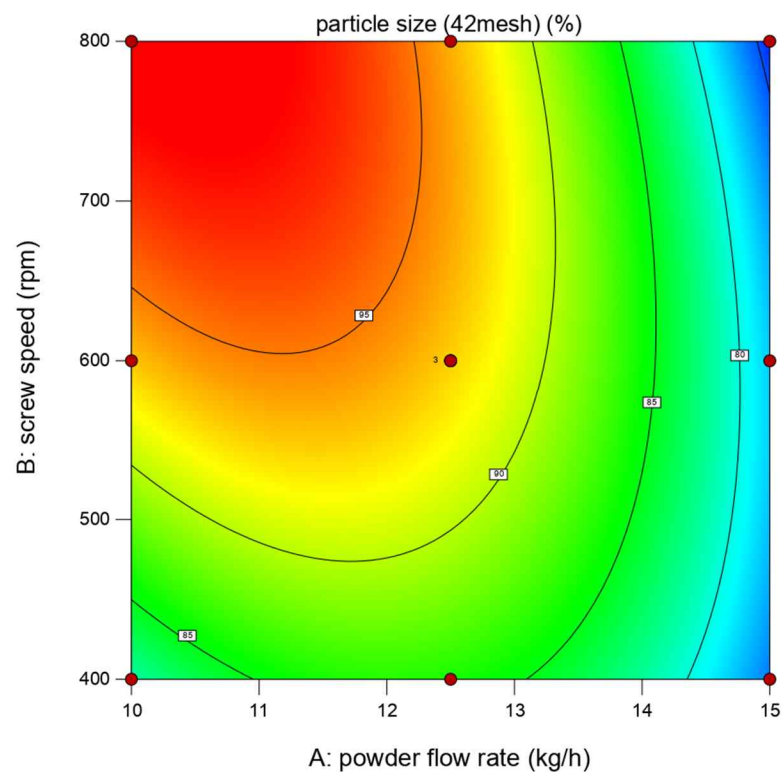
[표 3-25] 과립물의 입도(42 호체 잔류량)에 대한 분산분석 결과

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	
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 3-16] 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 값<0.05), 기준인 15% 이내를 만족하지 못하는 조건이 존재하므로 핵심공정변수의

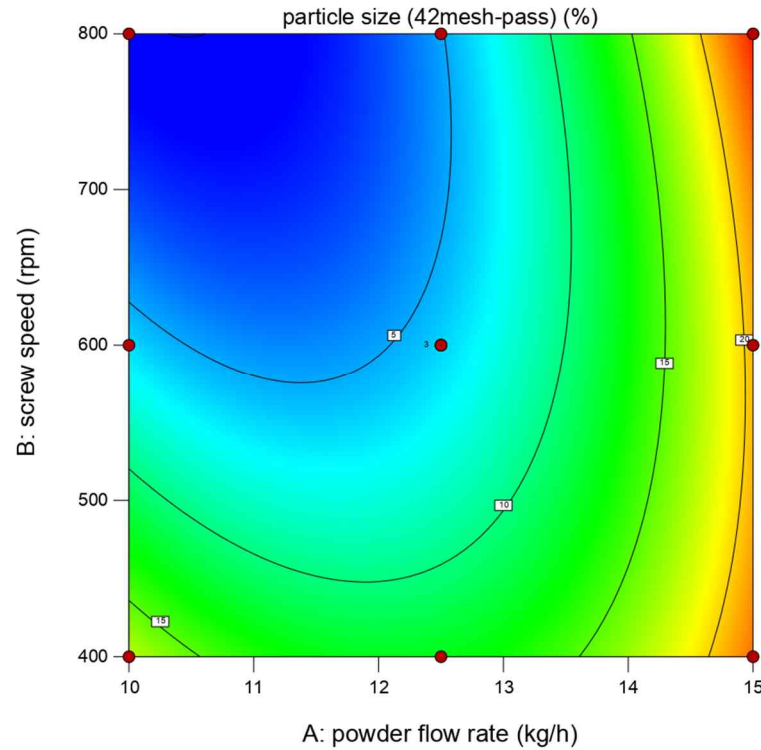
범위를 설정하여 관리할 필요가 있다. 42 호체 통과량에 대한 분산분석 결과는 아래 표와 그림에 나타내었다.

[표 3-26] 과립물의 입도(42 호체 통과량)에 대한 분산분석 결과

출처	Sum of Squares	df	MS	F-값	P-값	
Model	851.18	11	77.38	53.45	< 0.0001	significant
A:원료공급속도	234.08	1	234.08	161.7	< 0.0001	
B: 스크류 속도	138.72	1	138.72	95.83	< 0.0001	
C: 정립체 크기	52.32	1	52.32	36.14	0.0001	
AB	0.0612	1	0.0612	0.0423	0.8412	
AC	95.2	1	95.2	65.77	< 0.0001	
BC	1.92	1	1.92	1.33	0.2763	
A ²	77.27	1	77.27	53.38	< 0.0001	
B ²	2.89	1	2.89	2	0.188	
ABC	177.66	1	177.66	122.73	< 0.0001	
A ² C	61.51	1	61.51	42.49	< 0.0001	
B ² C	18.96	1	18.96	13.09	0.0047	
Residual	14.48	10	1.45			
Lack of Fit	11.88	6	1.98	3.05	0.1503	not significant
Pure Error	2.6	4	0.65			
Cor Total	865.65	21				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
1.2	0.9833	0.9649	0.8624

[그림 3-17] 42 호체 통과량에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μ m)



· 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 정립 체의 크기는 과립물의 건조감량에 영향을 주지 않는다.

[표 3-27] 과립물의 건조감량에 대한 분산분석 결과

Source	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 겔보기밀도에 대한 영향 분석

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

[표 3-28] 과립물의 겔보기밀도에 대한 분산분석 결과

Source	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 정립체의 크기는 과립물의 탭밀도에 영향을 주지 않는다.

[표 3-29] 과립물의 탭밀도에 대한 분산분석 결과

Source	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			
Lack of Fit	0.0358	14	0.0026	76.68	0.0004	significant

· 과립물의 흐름성(하우스너 지수)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.

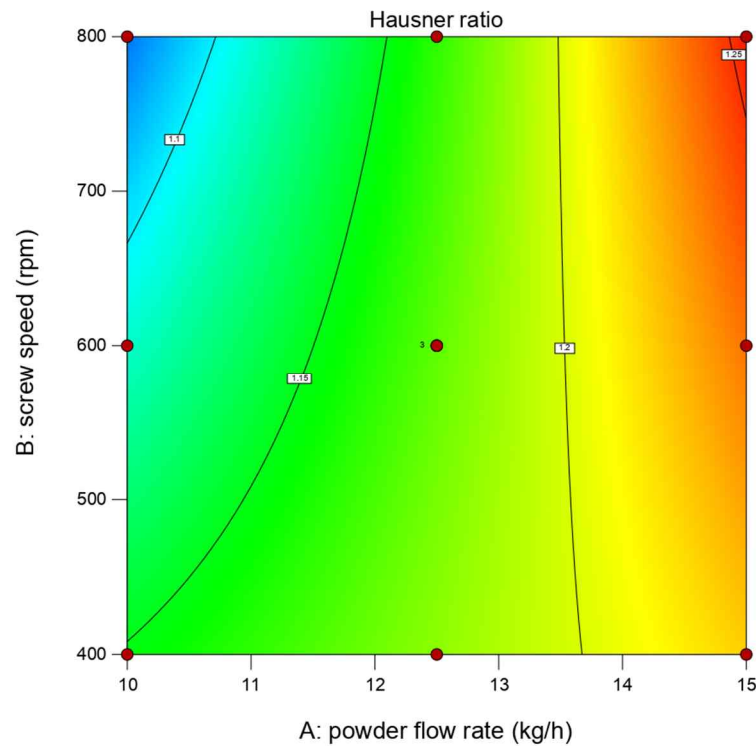
[표 3-30] 과립물의 흐름성에 대한 분산분석 결과

Source	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	0.5120	0.2293

[그림 3-18] 흐름성 지수에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μ m)



· 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.

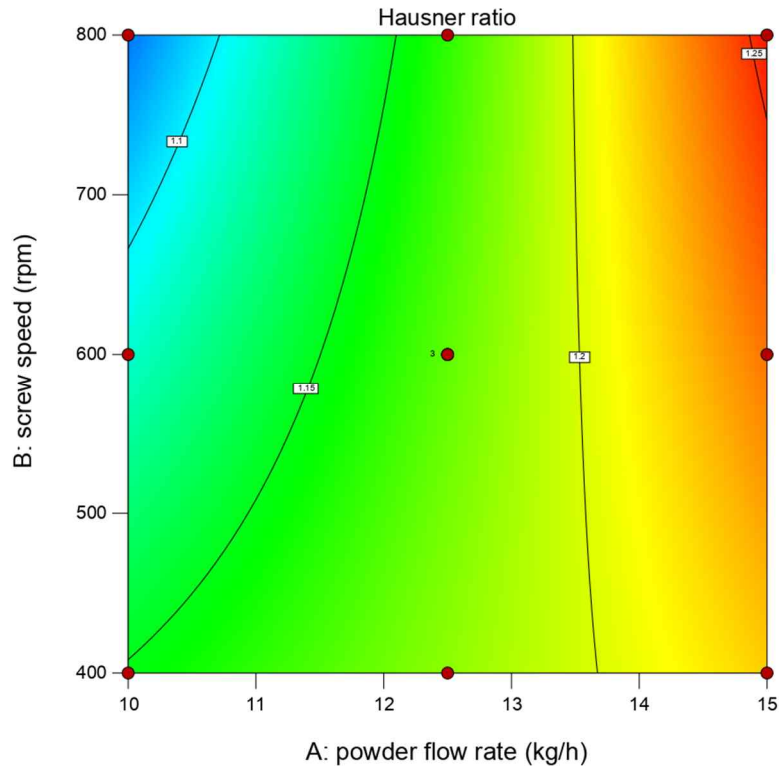
[표 3-31] 과립물의 건조감량에 대한 분산분석 결과

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 3-19] 토크에 대한 등고선도 (정립체 크기: 1400 μ m)



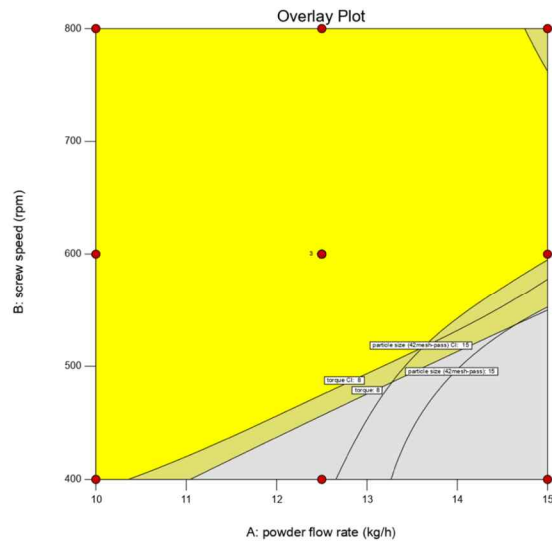
3-3) 연속 습식 과립화공정의 최적화 결과 요약

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 않거나 그 영향이 제한적임을 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.

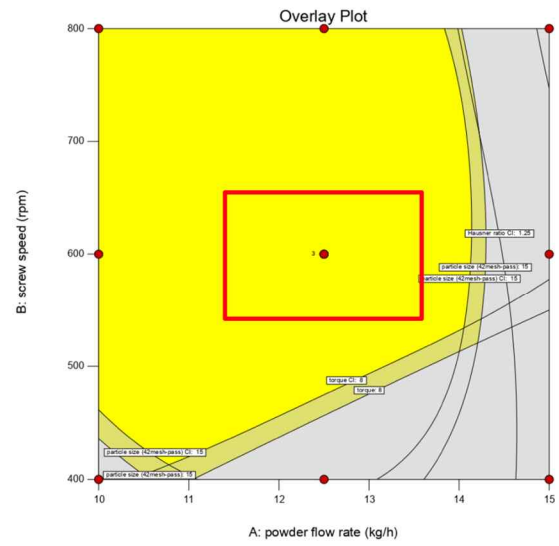
[표 3-32] 습식 과립화 공정의 최적화 연구 결과 요약표

품질 특성	측정값의 범위	영향인자		비고
		주효과	교호작용	
과립물의 핵심품질특성				
함량	96.0~101.1%	A:원료공급속도	-	95~105% 이내
용출	89.0~104.8%	-	-	80% 이상
입도 (10호체 잔류량)	0 %	-	-	10호체: 전량 통과
입도 (12호체 잔류량)	0~2.96 %	-	-	12호체 잔류량: 5% 이하
입도 (42호체 잔류량)	73.0~98.0 %	A:원료공급속도 B:스크류 속도 C: 정립체 크기	AB, AC, BC, A ² , B ² , ABC, A ² C, B ² C	-
입도 (42호체 통과량)	1.0~24.9 %	A:원료공급속도 B:스크류 속도 C: 정립체 크기	AB, AC, BC, A ² , B ² , ABC, A ² C, B ² C	42호체 통과량: 15% 이하
수분(건조감량)	0.47~1.4%	-	-	2% 이내
겉보기밀도	0.66~0.48 g/ml	-	-	-
탭밀도	0.58~0.76 g/ml	-	-	-
흐름성	1.05~1.26	A:원료공급속도	AB, AC	-
토크	5.1~13 Nm	A:원료공급속도 B:스크류 속도	AB, A ² , B ²	-

[그림 3-20] 연속 습식과립화 공정의 위험성 저감을 위한 공정변수 범위



정립체 크기 = 1200 um



정립체 크기 = 1400 um

3.2 제조공정의 생산규모 확대

K 과립제 제조를 위해 확립된 제제조성 및 제조공정의 최적화 연구결과를 바탕으로 생산규모를 증대하여 생산규모 확대에 따른 완제의약품의 핵심품질특성의 영향을 확인하고 실생산 규모에 적용할 제조공정의 최종 조건을 확립하여야 한다.

K 과립제의 연속제조공정에서는 실생산 규모와 동일한 설비를 적용하여 제조공정의 핵심공정변수와 설계공간을 도출하였으므로, 제조장비의 제조원리 및 작동원리의 차이에 따른 핵심품질특성의 위험성은 존재하지 않는다. 생산규모의 확대 시, 제조공정의 최적화 연구에서 도출한 핵심공정변수 및 생산속도의 조건을 변경하지 않고 동일하게 적용하여 공정수행 시간만 변경하고자 하였으므로 생산규모 확대에 따른 제조공정 연구는 운전시간의 확대에 따른 완제의약품 품질특성의 위험성을 확인할 필요가 있다. 특히 공정수행 시간이 길어질 경우, 시간에 따른 공정물질의 축적, 장비 구성요소의 수행한계, 온도 증가 등의 추가적인 위험요소가 발생할 수 있으므로 이에 대한 확인이 필요하다. 또한 동일한 장비, 공정 및 관리전략을 사용한 경우 생산량 감소와 생산규모의 축소는 추가적인 위험성이 낮다고 판단되므로, 예상되는 공정수행 시간의 최대 범위에서 생산규모 확대에 따른 완제의약품 품질특성의 위험성을 확인하여 생산규모 확대를 실시하였다.

· 생산규모 및 롯트사이즈(Lot size)의 설정

K 과립제의 제조단위는 생산속도 12.6 kg/h 의 조건에서 4 시간 동안의 공정 수행시간 분량으로 하였다. 이는 근로자의 피로도와 휴식시간을 고려하여 선정한 시간의 분량이다.

[표 3-33] 4 시간 생산 시 원료 투입 및 혼합 공정 중 공정 변수

No.	Feeder 1	Feeder 2	Feeder 3	Feeder 4
투입 원료	자당	딸기향 분말	아세틸시스테인	만니톨 200SD /아스파탐
제제 조성 비율 (%)	11.27	1.98	20.00	66.75
공정	원료 이송			
Refill start level (kg)	0.25	0.07	1.20	1.00
Refill stop level (kg)	0.68	0.40	2.20	2.90
공정	원료 투입			

투입 속도 (kg/h)	1.42	0.25	2.52	8.41
가동 중단 - 투입속도 기준 (min / max, kg)	0.36 / 2.84	0.00 / 1.50	2.21 / 2.85	7.26 / 9.59
일시정지 - 투입속도 기준 (min / max, kg)	0.47 / 2.22	0.12 / 0.37	2.21 / 2.85	7.48 / 9.51
공정	혼합			
원료 공급속도 (kg/hr)	12.6			
패들속도 (rpm)	60			
공정	습식과립화 (연합)			
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			
공정	습식과립화 (건조)			
급기유량 (m3/h)	300			
급기온도 (°C)	65			
Filling Time (분)	5 (celle 당 투입량 약 1 Kg)			
건조시간 (분)	15			
배출시간 (초)	30			
공정	습식과립화 (정립)			
정립속도 (rpm)	300			
정립체 크기 (um)	1400			
대기시간 (분)	1			

참고자료 (ICH Q13 가이드라인)

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정에서의 배치의 정의를 아래와 같이 기술하고 있다.

2.2. 배치 정의

ICH Q7 가이드라인의 배치 정의는 원료의약품과 완제의약품의 모든 연속제조공정 방식에 적용할 수 있다. 이 정의를 기반으로 연속제조공정으로 생산한 배치 크기는 다음 중 한가지로 정의할 수 있다:

- 산출물의 양
- 투입물의 양
- 정해진 질량 유량의 공정 수행 시간

연속제조공정의 공정 특성을 기반으로 과학적 타당성이 입증된다면 배치 크기를 정의하는 다른 방식도 고려될 수 있다.

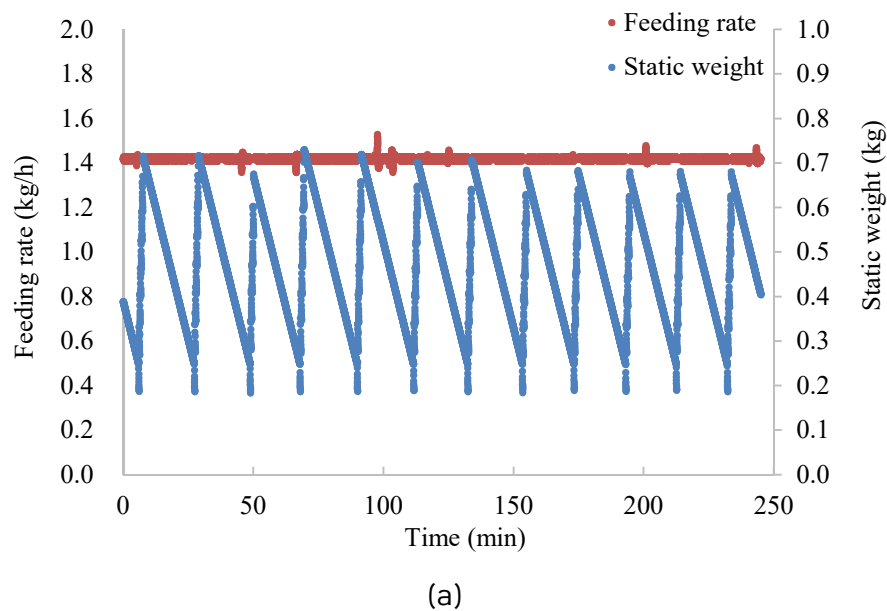
배치 크기를 범위로 정할 수도 있다. 예를 들어, 배치 크기 범위를 최소 및 최대 공정 수행 시간을 정해서 결정할 수 있다.

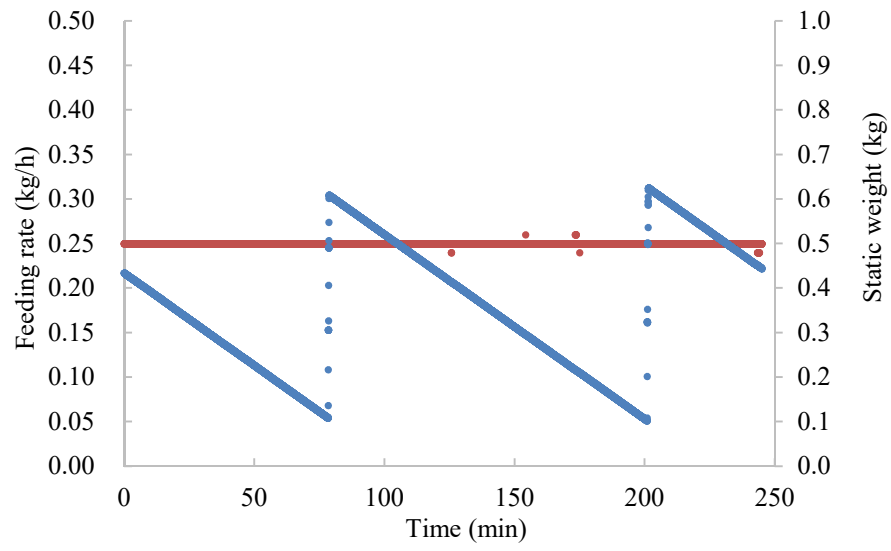
1) 원료 투입 및 혼합 공정의 확인

앞서 언급된 바와 같이 K 과립제의 연속제조공정은 실생산 규모와 동일한 설비를 적용하여 핵심공정 변수의 적용 범위를 설정하였고 제조장비의 제조원리 및 작동 원리의 차이에 따른 핵심품질특성에 대한 위험성이 존재하지 않는다. 생산규모 확대 시, 동일한 생산속도 및 공정변수를 유지하여 생산하고 생산량에 따라 생산시간을 변경하고자 한다. 우선적으로 관리 전략의 타당성을 입증하기 위해 2 시간(120 분)에 대한 생산을 진행하였고 효율적인 공정운동을 위해 4 시간(240 분) 생산을 진행하였다. 이는 근로자의 피로도와 휴식시간을 고려하여 선정한 시간이다.

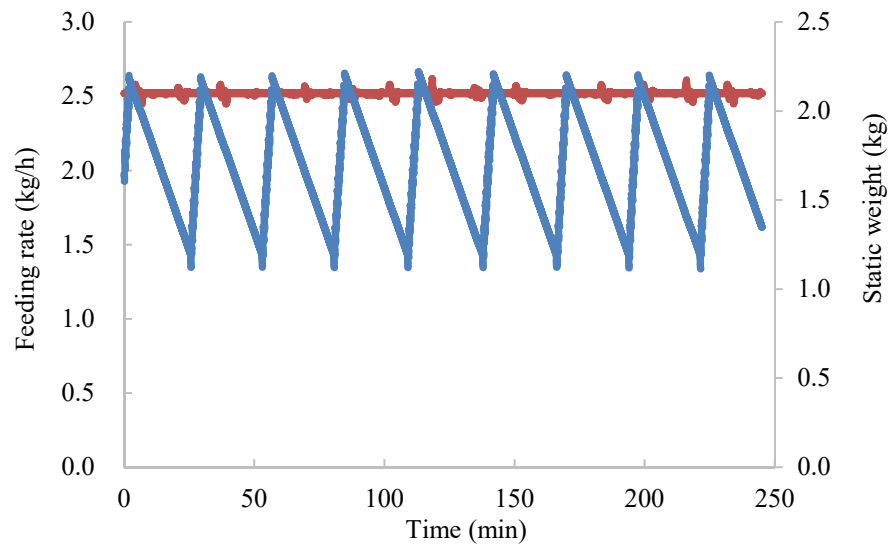
4 시간(240 분) 동안 원료 투입 및 혼합 공정을 진행하며 공정 중 원료 투입의 안정성을 확인하기 위해 각 feeder 의 원료 투입 속도와 feeder 내 원료의 무게를 그래프로 나타내었다.

[그림 3-21] 4 시간 생산 중 개별 feeder 의 투입속도 및 feeder 내 원료 무게 (a) Feeder 1, (b) Feeder 2, (c) Feeder 3, (d) Feeder 4

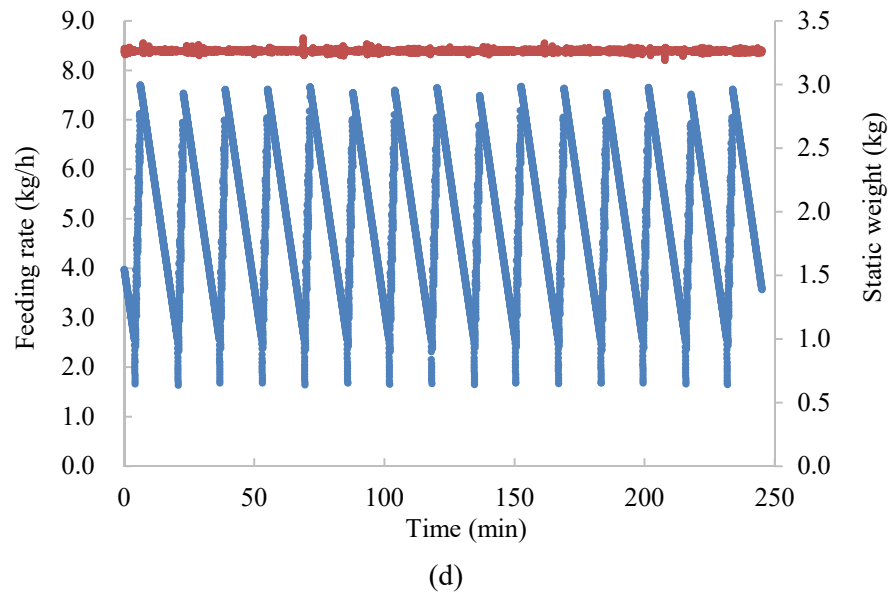




(b)



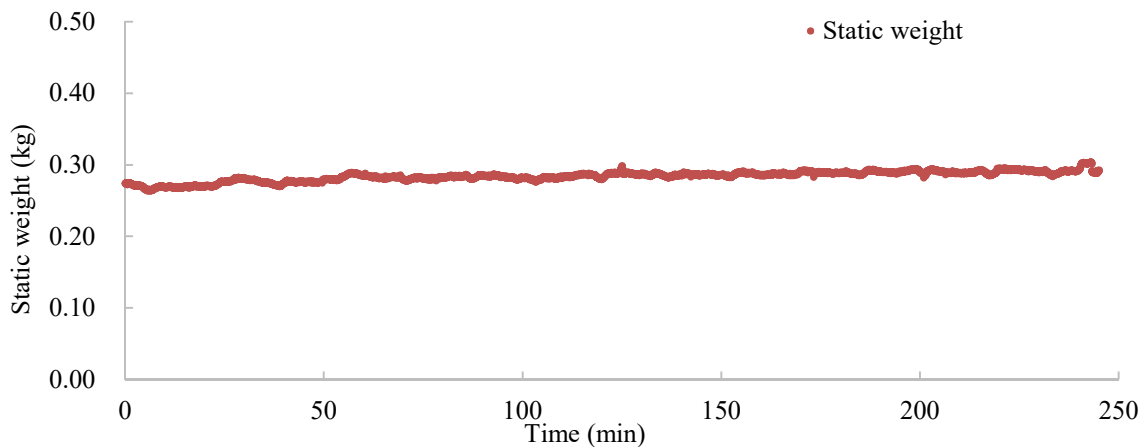
(c)



생산 중 모든 개별 feeder의 투입속도는 안정적으로 유지되었으며, 일시정지와 가동중단 구간에 도달하는 장애는 발생하지 않았다. 원료의 Refill은 일정한 시간 간격으로 Refill 시작 무게부터 Refill 종료 무게까지 일정한 양이 반복적으로 투입되었으며, Refill 도중 투입 속도에 장애를 발생시키지 않았다. 따라서 Feeder에서 적절히 피드백되고 관리되는 것을 확인하였다.

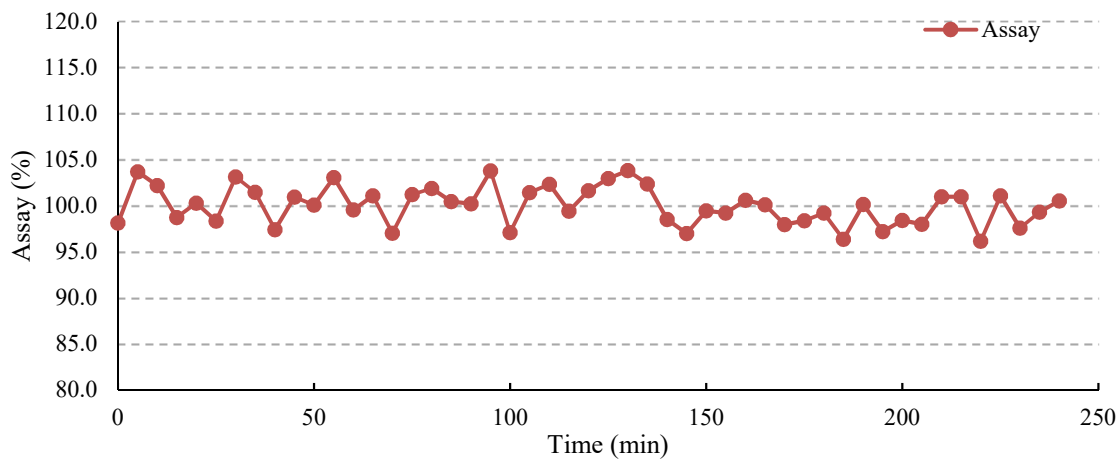
생산 중 투입량과 배출량이 일정한 정상상태인지 확인하기 위해 Blender 내부 혼합물 무게를 모니터링하였다.

[그림 3-22] Pilot 생산 중 Blender 내부 무게 변화 확인



Blender 내부의 무게는 초기 공정시작 시 약 0.28 kg 으로 시작되고 공정 중 안정화되어 공정 종료시점까지 유사하게 유지되었다. 또한 Blender 의 내부 Capacity 는 0.5 kg 으로 Feeder 를 통해 투입되는 만큼 배출되는 것을 확인하였다. 따라서 4 시간 (240 분) 동안 원료 투입 및 혼합 공정 중 원료 투입과 배출이 원활하게 이루어지고 적절히 피드백 되고 있음이 확인되었다.

[그림 3-23] Pilot 생산 중 배출되는 혼합물의 함량 추이



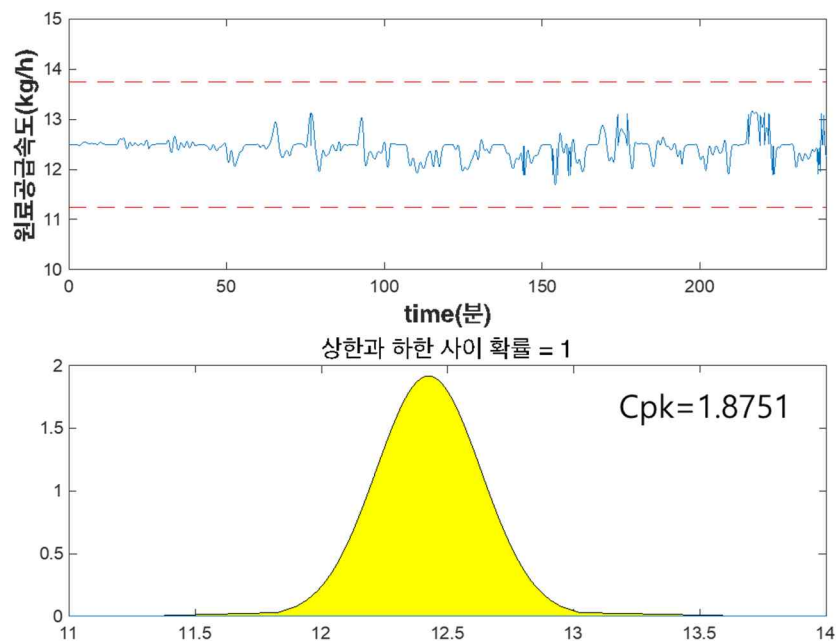
배출되는 혼합물의 함량이 목표하는 함량 기준에 적합한지 확인하기 위해 Blender 배출구에서 혼합물을 받아 HPLC 를 통해 함량을 분석하였다. 4 시간 동안 원료 투입 및 혼합 공정을 연속제조공정으로 생산한 결과 해당 공정에서 가장 크게 영향을 미칠 수 있는 핵심 품질 특성인 혼합물의 함량이 목표하는 함량기준에 적합한 것을 확인하였다.

2) 습식과립화 공정의 확인

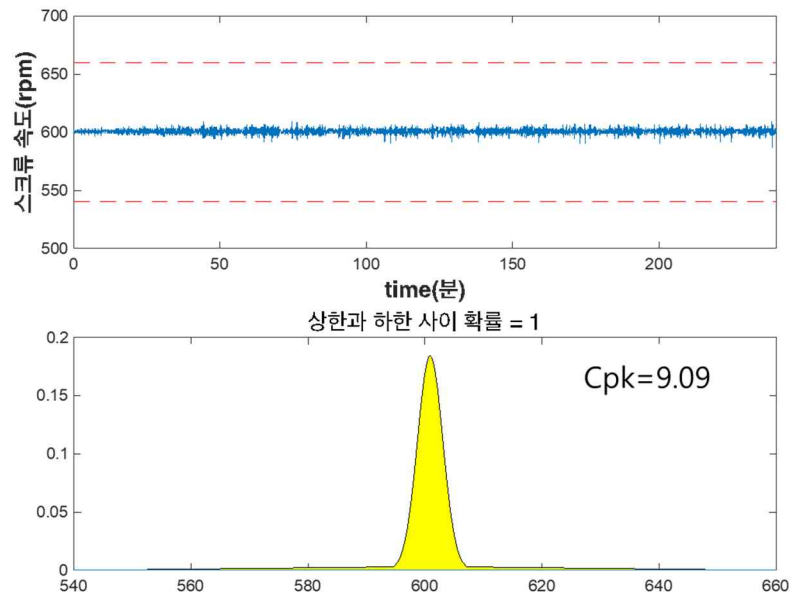
습식과립화 공정의 최적화 연구과정에서 핵심공정변수로 도출되었던 원료공급속도, 스크류속도 및 L/S ratio가 공정이 수행되는 4시간 동안 일정한 범위 내로 완건하게 제어되어 관리 상태에 있는지 확인하였다.

습식과립화 공정에서 실시간으로 1초 간격으로 측정된 원료공급속도, 스크류속도 및 결합액 공급속도의 시간에 따른 변동추이를 확인한 결과, 해당 공정변수들은 공정 최대가동 시간인 4시간 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 공정능력이 우수하여 시간에 따른 변동성이 낮다고 판단하였다.

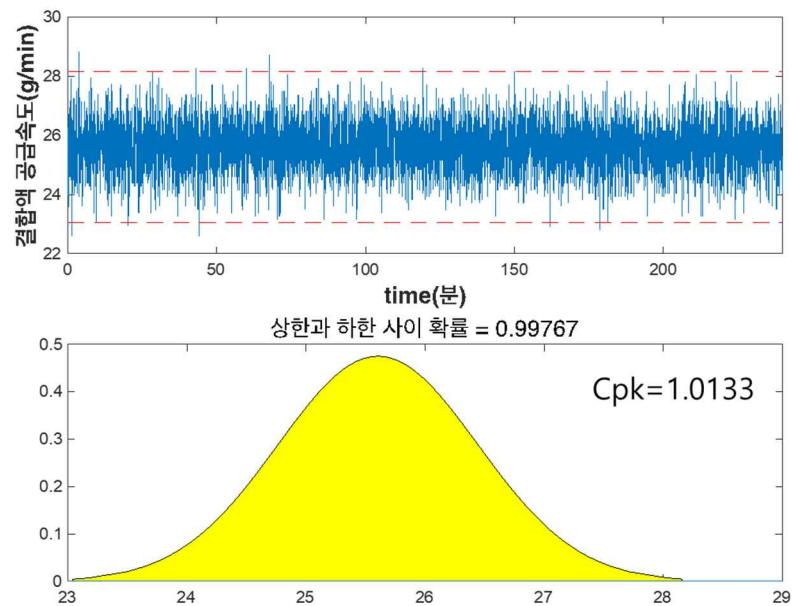
[그림 3-24] 원료공급속도의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수 확인



[그림 3-25] 스크류속도의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수 확인



[그림 3-26] 결합액 공급속도의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수 확인

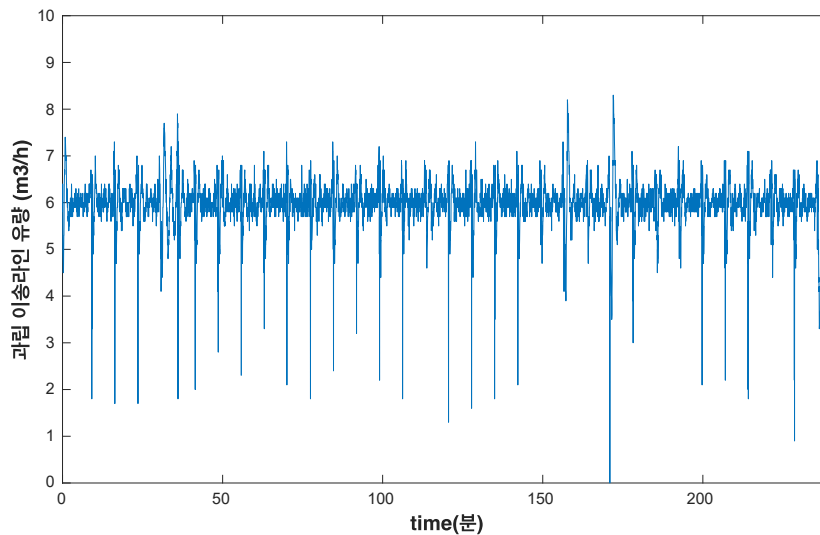


연속제조공정의 생산규모가 확대됨에 따라 공정의 가동시간의 증가로 인해 최대 가동시간인 4시간 내에서 물질의 축적 또는 온도의 증가, 최대 사용한계 초과 등으로 인하여 변

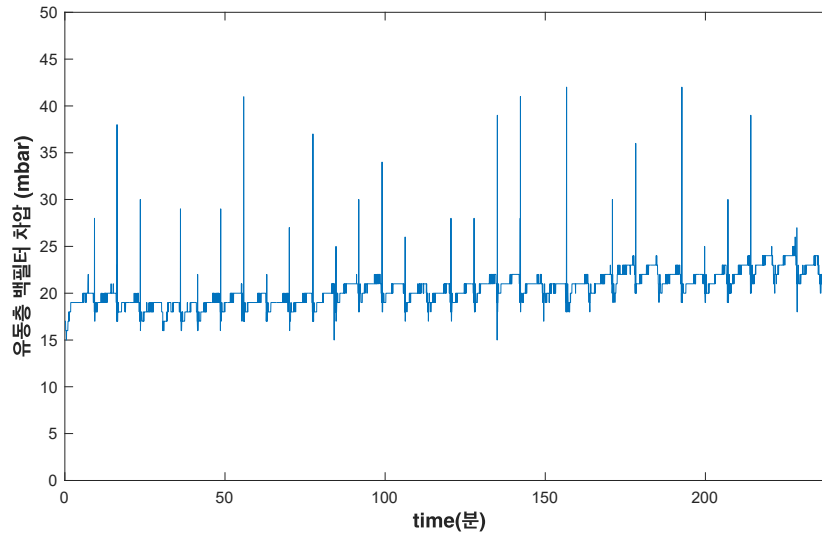
동이 발생할 수 있는 위험성을 가진 공정 조건으로 연합물 이송라인의 유량과 유동층 백필터 차압을 확인하였다. 연합물 이송라인의 유량은 트윈스크류 과립기에서 배출되는 연합물을 건조기로 이송하기 위해 공급되는 공기의 부피속도를 측정한 값이다. 이때 과립기에서 배출되는 연합물을 결합액의 수분을 함유하고 있고, 과립물의 입자크기가 크므로 이송되는 과정에서 이송라인 내부에 축적이 되거나 막힐 경우 유량의 압력강하가 일어나나 제품이 유동층 건조기로 원활하게 공급되지 못할 수 있다. 연속제조공정의 유동층 챔버 내에서 반복적인 과립물의 건조로 인해 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 4시간의 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 mbar에서 큰 변동 없이 유지되었음을 실시간 측정결과로부터 확인하였다. 다만 시간의 경과에 따라 백필터의 차압이 상승하는 경향이 관찰되었으므로 생산 롯트의 크기를 4시간 이상의 범위로 변경할 경우, 백필터 차압의 시간에 따른 관리상태의 검증이 필요하다고 판단된다.

[그림 3-27] 연합물의 이송라인 유량의 시간에 따른 추이 확인



[그림 3-28] 유동층 건조 공정의 백필터 차압의 시간에 따른 추이 확인

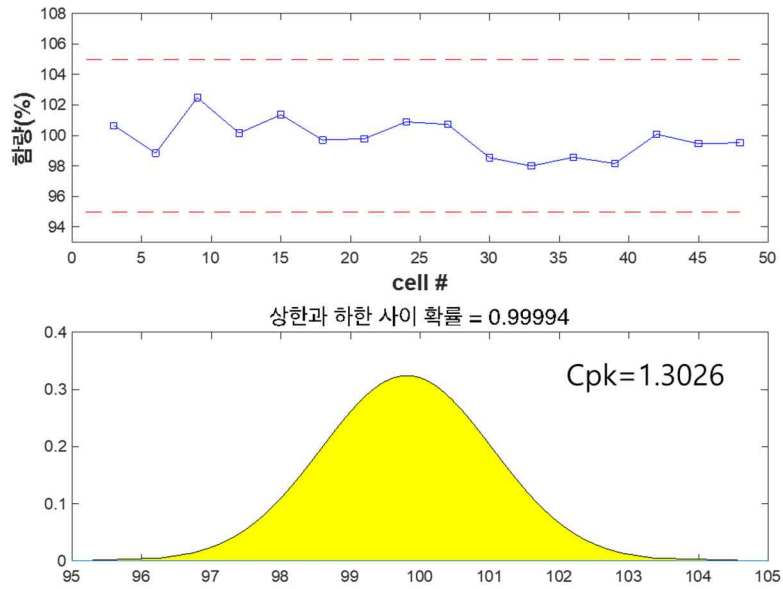


습식과립화 공정에서 생성한 과립물의 핵심품질특성은 함량과 건조감량 및 입도분포이므로 해당 핵심품질특성에 대해서도 공정가동 시간의 증가에 따른 영향을 평가하였다. 이때 연속 습식과립화 공정의 유동층 건조 챔버는 6개의 cell에 연합물이 독립적으로 투입되어 정립까지 이루어지므로 1회의 cell 투입분량에 해당하는 제품분량에 대해 개별 cell 번호가 부여되어 반제품의 공정중 추적과 관리가 이루어진다. 따라서 습식과립화 공정을 이용한 연속생산이 진행되는 동안 각 cell 별로 검체를 채취하여 함량과 건조감량 및 입도를 평가하였다.

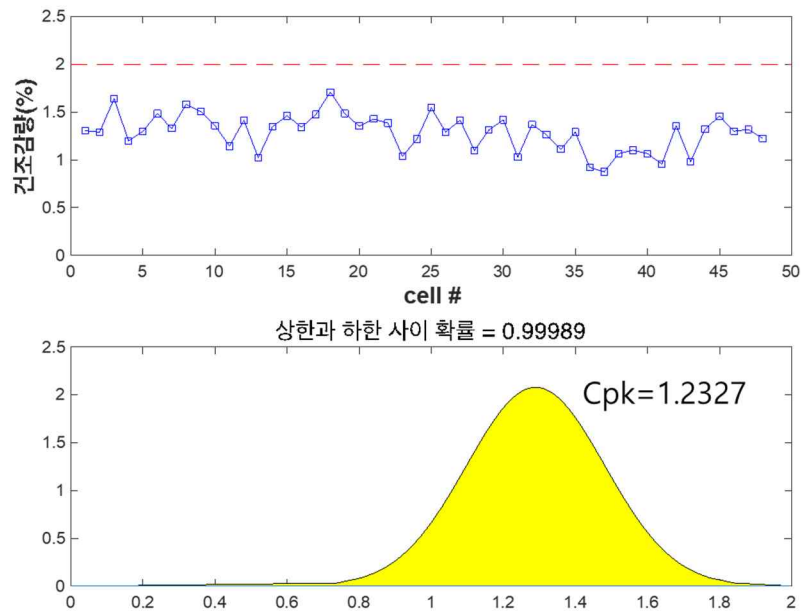
연속적인 과립물의 생산이 이루어지는 동안, 과립물의 함량은 기준으로 설정한 95-105% 이내의 범위 내에서 일정한 수준으로 관리가 가능하였으며 공정가동 시간인 4시간 동안 특별한 추세나 경향은 관찰되지 않았다. 건조감량 또한 기준으로 설정한 2% 이내를 만족하였으며 설정한 공정 조건 내에서 시간에 따른 추세나 경향이 관찰되지 않았다. 과립물의 입도분포는 연속공정의 최적화 연구를 통해 42호체 통과량의 기준인 15% 미만을 만족하는 핵심공정변수의 범위를 적용하였으므로 공정이 가동되는 4시간의 범위 내에서는 그 기준을 만족하였으며 이를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

가동 시간 4시간 동안 연속공정의 핵심공정변수가 적절하게 관리되며, 핵심품질특성이 기준을 만족함을 확인하였다.

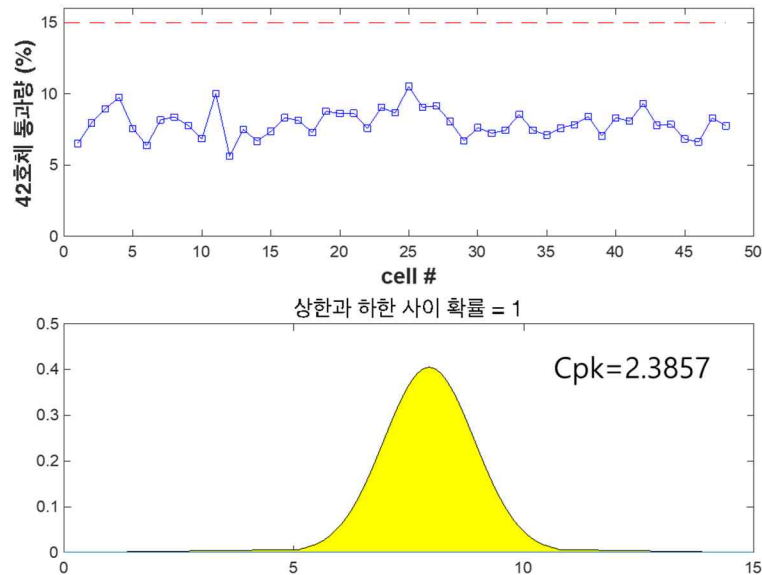
[그림 3-29] 과립물 함량의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수의 확인



[그림 3-30] 과립물 건조감량의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수의 확인



[그림 3-32] 과립물 입도분포(42 호체 통과량)의 시간에 따른 추이 및 공정능력지수의 확인



참고자료 (ICH Q13 가이드라인)

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정에서의 생산규모 확대와 같은 생산량 변경에 따른 품질고려 사항을 아래와 같이 제시하고 있다..

3.2. 생산량 변경

생산량 변경에 대한 여러가지 접근법과 관련된 고려사항이 아래 제시되어 있으며, 이외 접근법도 가능하다. 연속제조공정을 기반으로 이미 승인된 제품의 경우, 선정된 방법의 타당성 입증, 위험평가, 전반적인 관리전략과 공정 수행에 미치는 영향 이해, 필요하다면 관리 전략을 업데이트하는 것이 중요하다. 일부 변경은 공정 개선과 공정 밸리데이션이 필요할 수 있다.

- 질량 유속과 장비 변경 없이 공정 수행 시간 변경: 공정 수행 시간이 짧을 때 발견되지 않은 문제가 공정 수행 시간이 길어지면 드러날 수도 있다. 추가 위험 및 제약사항을 고려해야 하고 공정 변동 장비 온도 증가 물질 축적 구성성분의 수행 한계 초과 (예, 밸리데이션 된 시험관 내 세포 연령(*in vitro* cell age), 레진 주기 수), 물질 분해, 멤브레인 또는 센서 오염(*sensor fouling*), 미생물 오염 등이 포함될 수 있다. 동일한 장비 공정 관리 전략을 사용한 경우 생산량 감소 (이전에 밸리데이션 된 최장 공정 수행 시간 미만)는 일반적으로 추가 위험을 의미하지 않는다.

- 전체 공정 수행 시간 및 장비의 변경 없이 질량 유속 증가: 이 접근법과 관련된 위험요소는 산출물 품질에

참고자료 (ICH Q13 가이드라인)

영향을 미칠 수 있고 질량 유속 증가에 대처하기 위한 공정 역학 및 시스템 용량 변경과 관련이 있을 수 있다. 그러므로 이러한 방식은 위험을 감소하기 위해 공정 변수 및 관리, 물질 추적성, RTD, 검체채취 및 배출 전략 등 관리 전략 재평가와 변경을 필요로 할 수 있다.

- 장비 중목을 통한 산출물 증가(즉, 장비 추가를 통한 확장(scale-out)): 가장 널리 사용되는 두가지 확장 방식 관련한 고려사항이 아래 제시되어 있다.

* 생산 라인 복제(like-for-like): 통합된 연속제조공정 생산라인을 복제하여(즉, 원래 연속제조공정 시스템과 동일한 장비 및 설치) 생산량을 증가시킬 수 있다. 복제된 생산라인은 동일한 관리 전략을 준수한다.

* 동일한 생산라인에 병렬 단위 조작: 동일한 라인에서 일부 단위 조작만 복제하는 경우에, 병렬 단위 조작 전반에 걸쳐 유지 관리에 위험요소가 있다. 고려할 사항으로는 병행 작동 공정 중 단일 흐름 분포 유지, 병행 흐름(parallel flow streams) 재통합, 생산량 증가에 따른 개별 단위 조작 속도 증가, 공정 역학 변경, 물질 추적성이 있다. 고려할 사항으로는 병렬 단위 조작 중에 단일 흐름 분포 유지, 동기화 및 병렬 흐름의 재통합, 공정 역학 변경, 증가된 용량을 관리하기 위해 다른 단위 조작 수행 속도 증가, 물질 추적성이 있다.

- 장비 크기/역량 증대를 통한 확장: 공정 및 장비 설계에 따라 장비 크기를 증가시켜 생산을 증대시키는 것이 가능할 것이다. 배치제조공정의 경우처럼 장비 확장 일반 원칙을 적용한다. RTD, 공정 역학, 시스템 통합 등의 요소들이 변경될 수 있기 때문에 관리 전략의 여러 측면들이 영향을 받을 수 있다. 기존 관리전략의 적용 가능성 및 스케일업 위험성은 새로운 스케일업시 평가되고 필요시 변경해야 한다.

3.3 제조공정의 최적화 연구 후 위험성 평가

K 과립제의 제조 공정 연구를 바탕으로 최적화된 제조 공정이 반제품 및 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향을 확인하기 위해 위험성 평가를 재수행하였다. 위험성 평가를 바탕으로 품질특성에 미칠 수 있는 위험성이 저감되었으며, 최적화된 제조 공정으로 K 과립제를 완전하게 제조할 수 있음을 확인하였다. 다만 혼합 공정에 대해서는 혼합물의 함량과 혼합균일성에 대한 위험성이 저감되었음에도 불구하고, 이후 잔존하는 위험성이 중간 수준으로 평가되었으므로 이후 연속제조공정의 관리전략을 수립하는 과정에서 혼합물의 함량을 실시간으로 관리하기 위한 공정분석기술을 적용하였다. 이에 대한 자세한 내용은 '4. 관리전략'에서 기술하였다.

[표 3-34] 제조공정의 최적화 연구 후 위험성 평가 결과

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

공정변수		완제의약품의 핵심품질 특성			
		성상	함량	용출	입도분포
과립화 (정립)	정립기의 회전속도	낮음	낮음	낮음	낮음
	정립기의 체 사이즈	낮음	낮음	낮음	낮음

[표 3-35] 원료투입 공정의 최적화 후 공정변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
투입 속도	성상	투입 속도의 급격한 변동 발생	투입 속도는 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	12.6 kg/h	투입 속도가 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		투입 속도 변동으로 인해 blender 내 혼합불균일을 초래할 수 있으므로 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있음	3	3	2	18	낮음	12.6 kg/h	LIW Feeder 에 대한 Refill 전략을 수립하여 안정적인 투입 속도가 유지될 수 있는 범위를 설정하였음. 최적화 연구와 생산규모 확대 연구를 통해 혼합물 및 과립물의 함량이 기준을 만족함을 확인하였음
	용출		지나치게 급격한 투입 속도의 변동은 혼합물의 분균일을 일으켜 간접적인	3	2	2	12	낮음	12.6 kg/h	일정한 투입 속도로 정량 원료 투입 시 용출에 미치는 영향은 제한적임

			영향을 줄 수 있으나 일반적인 투입속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음							
	입도분포		투입속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	12.6 kg/h	일정한 투입속도로 정량 원료 투입 시 투입속도가 입도분포에 미치는 영향은 제한적임
스크류 속도	성상	스크류 속도의 급격한 변동 발생	스크류속도는 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	피드백 제어	스크류속도가 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		스크류속도의 변동에 따라 원료의 투입량이 달라지므로 함량에	3	3	3	27	낮음	피드백 제어	스크류 속도는 무게측정모드에 의해 제어되는 변수이며 안정적인 스크류 속도와 원료투입속도를 유지할 수 있는 조건에 대한 연구 진행하여 Feeder 의 Refill 개시 및 종료시점을 설정하였음. 이를 적용하여 최적화 연구와 생산규모 확대 연구에

			영향을 미칠 수 있음							적용하였을 때 혼합물 및 과립물의 함량이 기준을 만족함을 확인하였음
	용출		스크류속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	피드백 제어	일정한 스크류속도로 원료 투입 시 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포		스크류속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	피드백 제어	일정한 스크류속도로 원료 투입 시 입도분포에 미치는 영향은 제한적임
장입률	성상	지정된 장입률 범위 벗어남	장입률은 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	개별 Feeder의 상한/하한 설정	장입률 설정 범위 내 원료 투입 시 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		장입율로 인한 원료 공급속도의 변동은 blender 내 함량변동과 혼합불균일을	3	3	2	18	낮음	개별 Feeder의 상한/하한 설정	Feeder의 Refill 개시 및 종료시점을 설정하여 장입률의 상한과 하한이 관리될 수 있도록 하였음. 이를 적용하여 최적화 연구와 생산규모 확대 연구에 적용하였음

		초래할 수 있으므로 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있음						때 혼합물 및 과립물의 함량이 기준을 만족함을 확인하였음
	용출	지나치게 낮은 장입율은 혼합물의 불균일을 일으켜 간접적인 영향은 있을 수 있으나 일반적인 장입률은 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	3	2	18	낮음	개별 Feeder 의 상한/하한 설정 개별 장비에 대한 장입율 범위 설정 연구 진행
	입도분포	장입률은 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	개별 Feeder 의 상한/하한 설정 개별 장비에 대한 장입율 범위 설정 연구 진행

[표 3-36] 혼합공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험수 준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
원료의 공급속도	성상	원료의 공급속도 급격한 변동 발생	원료의 공급속도는 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	12.6 kg/h	원료의 공급 속도는 원료 투입 공정 중 feeder 의 투입속도 합이므로 개별 feeder 의 투입속도가 일정하다면 혼합공정 중 원료의 공급속도는 일정하여 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		원료의 공급속도는 혼합기 내 체류시간분포와 장입률에 영향을 줄 수 있으며 이에 따른 혼합효율의 변동을 야기할 수 있음	4	3	3	36	중간	12.6 kg/h	제조공정 최적화 연구에서 원료공급속도는 설정된 범위에서 함량에 유의미한 영향을 미치지 않았으나 연속제조공정에서 일시적인 장애가 발생하였을 경우,

									지속적인 핵심품질특성의 모니터링이 필요하므로 공정분석기술을 적용하여 함량의 위험성을 관리하고자 함
	용출	원료의 공급속도는 과립물의 함량에 영향을 주어 간접적인 영향을 미칠 수는 있으나 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	3	2	18	낮음	12.6 kg/h	원료의 공급 속도는 원료 투입 공정 중 feeder 의 투입속도 합이므로 개별 feeder 의 투입속도가 일정하다면 혼합공정 중 원료의 공급속도는 일정하여 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포	원료의 공급속도는 과립물의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	12.6 kg/h	원료의 공급 속도는 원료 투입 공정 중 feeder 의 투입속도 합이므로 개별 feeder 의 투입속도가 일정하다면 혼합공정 중 원료의 공급속도는

										일정하여 입도분포에 미치는 영향은 제한적임
패들속도	성상	패들속도 급격한 변동 발생	지나치게 낮은 패들속도로 인해 혼합물의 불균일이 일어나면 성상에 영향을 줄 수 있으나 일반적인 패들속도는 완제의약품의 성상에 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	60 rpm	원료의 공급 속도에 따른 적절한 패들속도를 설정하기 때문에 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		패들속도의 영향으로 혼합불균일을 초래할 수 있으므로 완제의약품의 함량에 영향을 미칠 수 있음	4	3	3	36	중간	60 rpm	제조공정 최적화 연구에서 패들속도는 설정된 범위에서 함량에 유의미한 영향을 미치지 않았으나 연속제조공정에서 일시적인 장애가 발생하였을 경우, 지속적인 핵심품질특성의 모니터링이 필요하므로 공정분석기술을 적용하여

									함량의 위험성을 관리하고자 함
	용출	지나치게 낮은 패들속도는 혼합물의 불균일에 영향을 주므로 용출에도 간접적인 영향이 있을 수 있으나 일반적인 패들속도 범위에서는 완제의약품의 용출에 큰 영향을 미치지 않음	3	3	2	18	낮음	60 rpm	원료의 공급 속도에 따른 적절한 패들속도를 설정하여 균일한 혼합물을 배출하기 때문에 패들속도가 용출에 미치는 영향은 제한적임
	입도분포	일반적인 패들속도 범위에서는 완제의약품의 입도분포에 큰 영향을 미치지 않음	3	2	2	12	낮음	60 rpm	원료의 공급 속도에 따른 적절한 패들속도를 설정하여 균일한 혼합물을 배출하기 때문에 패들속도가 입도분포에 미치는 영향은 제한적임

[표 3-37] 습식과립화(연합) 공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
Powder mass flow	성상	Powder mass flow 의 급격한 변동	Powder mass flow 에 따라 연합물이 과연합될 경우 제품의 성상에 영향을 미칠 수 있음	3	3	2	12	낮음	12.6 kg/h	제조공정의 최적화와 생산규모 확대 연구를 통해 원료공급속도가 성상에 미치는 영향의 위험성은 낮음을 확인하였으며, 제조된 과립물은 성상의 기준을 모두 만족하였음
	함량		혼합 공정을 통해 균일성이 확보된 원료가 공급되므로 Powder mass flow 가 완제의약품의 함량에 큰 영향을 미치지 않음	3	2	3	18	낮음	12.6 kg/h	Powder mass flow 가 함량에 미치는 영향이 제한적임

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
	용출		제제조성 단계에서 과연합된 경우에도 용출은 기준을 만족하였으므로 Powder mass flow 가 완제의약품의 용출에 큰 영향을 미치지 않음	4	1	3	12	낮음	12.6 kg/h	Powder mass flow 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
Powder mass flow	입도분포	Powder mass flow 의 급격한 변동	과립화 공정의 체류시간 및 전단력 등이 변화하여 입도분포가 불균일해지고 품질이 저하될 수 있음	3	2	3	18	낮음	12.6 kg/h	제조공정의 최적화 연구를 통해 과립물의 입도분포의 기준을 만족할 수 있는 원료공급속도의 범위를 도출하였으며, 생산규모 확대 연구를 통해 도출된 원료공급속도를 적용하였을 때 제조된

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
										과립이 입도분포의 기준을 만족하였음
Liquid pump speed	성상	Powder mass flow 의 급격한 변동	Liquid pump speed 가 너무 빠르면 과립이 과도하게 습윤해져 성상의 품질이 저하될 수 있음	3	2	2	12	낮음	피드백 제어	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하기 때문에 Liquid pump speed 가 성상에 미치는 영향이 제한적임
	함량		결합액의 공급이 일정하지 않은 경우 과립 내 약물의 분포가 균일하지 않아 함량의 편차가 발생할 수 있음.	3	2	3	18	낮음	피드백 제어	연속제조공정에서는 실시간으로 Liquid pump speed 를 관리하므로 이에 대한 영향은 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
	용출		결합액의 과량 공급으로 인해 과립의 경도와 밀도가 증가하여 용출이 느려질 수 있음.	3	2	3	18	낮음	피드백 제어	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하기 때문에 Liquid pump speed 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		결합액이 과량 공급되면 과립의 크기가 커지며, 과소 공급시에는 미분이 발생할 수 있음	3	2	3	18	낮음	피드백 제어	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하기 때문에 Liquid pump speed 가 입도분포에 미치는 영향이 제한적임
Liquid/solid ratio	성상	L/S ratio 가 너무 높거나 낮음	L/S ratio 가 너무 높으면 지나친 습윤이 일어나며, 너무 낮으면 과립 내 미분의 비율이 높아져 성상의 품질이 저하될 수 있음	3	3	2	18	낮음	12.2	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하고 성상은 육안으로 쉽게 관찰할 수 있기 때문에 L/S ratio 가

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
										성상에 미치는 영향이 제한적임
	함량		과립 내 결합액의 분포에 영향을 미쳐 불균일한 과립물이 제조되어 함량이 변동될 수 있음	3	3	2	18	낮음	12.2	Powder mass flow 에 따른 적절한 L/S ratio 로 관리하고 성상의 변화를 통해서도 쉽게 함량 불균일의 확인이 가능하므로 L/S ratio 가 함량에 미치는 영향이 제한적임
	용출		결합액의 비율 조건에 따라 용출이 지연되거나 너무 빨라질 수 있음.	3	2	3	18	낮음	12.2	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 L/S ratio 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		L/S ratio 에 따라 과립물의 크기가 커지거나 작아질 수 있어	3	2	3	18	낮음	12.2	제제조성의 연구 단계에서 과립물의 입도분포의 기준을

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
			입도분포의 품질이 저하될 수 있음							만족할 수 있는 L/S ratio 의 범위를 도출하였으며, 제조공정의 최적화 및 생산규모 확대 연구를 바탕으로 설정한 L/S ratio 를 적용하였을 때 제조된 과립이 입도분포의 기준을 만족하였음
Granulator screw speed	성상	Granulator screw speed 너무 빠르거나 느림	Screw speed 가 높을수록 전단력이 증가하여 과립물의 표면이 매끄러워지고 밀도가 증가하는 경향이 있음	3	2	2	12	낮음	600 rpm	Granulator screw speed 에 따라 과립의 성상에 일부 영향을 미칠 수 있으나 목표하는 품질의 과립을 제조함에 있어서 영향이 제한적임

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
	함량		투입물질의 체류시간분포와 혼합 거동에 영향을 주어 함량의 일시적인 변동이 발생할 수 있음	3	2	3	18	낮음	600 rpm	연속제조경험을 바탕으로 적합한 Granulator screw speed 로 수행하므로 함량에 미치는 영향이 제한적임
	용출		Screw speed 에 따라 전단력이 증가하여 밀도가 높은 과립물이 제조되어 용출이 변동될 수 있음	3	2	3	18	낮음	600 rpm	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 Granulator screw speed 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		Screw speed 가 증가할수록 과립의 크기가 감소하고 입도분포가 좁아짐	3	2	3	18	낮음	600 rpm	제조공정의 최적화 연구를 통해 과립물의 입도분포의 기준을 만족할 수 있는 스크류 속도의 범위를 도출하였으며, 생산규모 확대 연구를 통해 도출된

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
										스크류 속도를 적용하였을 때 제조된 과립이 입도분포의 기준을 만족하였음
Granulator jacket temperature	성상	Granulator jacket temperature 가 너무 높거나 낮음	결합액의 점도가 온도에 따라 영향을 받아 과립물의 물성과 성상이 달라질 수 있음	3	1	2	6	낮음	25 °C	실시간으로 Granulator jacket temperature 를 관리하므로 이에 대한 영향은 제한적임
	함량		결합액의 점도가 변화하여 불균일한 과립이 형성되면 함량의 변동이 발생할 수 있음	3	1	3	9	낮음	25 °C	실시간으로 Granulator jacket temperature 를 관리하므로 이에 대한 영향은 제한적임
	용출		용출과의 직접적인 연관성이 낮음	3	1	3	9	낮음	25 °C	Granulator jacket temperature 가 용출에 미치는 영향이 제한적임

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
	입도분포		결합액의 점도의 변화로 인해 과립물의 물성이 변화하면 입도분포가 변동될 수 있음	3	1	3	9	낮음	25 °C	실시간으로 Granulator jacket temperature 를 관리하므로 이에 대한 영향은 제한적임
Bridge breaker	성상	Bridge breaker 의 부적절한 속도 및 가동	Bridge breaker 의 속도가 적합하지 않으면 원료공급이 원활하지 않아 과연합 또는 저연합된 과립이 제조되어 성상에 영향을 미칠 수 있음	3	1	2	6	낮음	80%	Powder mass flow 의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 Bridge breaker 의 관측이 가능하므로 이에 대한 위험성은 제한적임
	함량		Bridge breaker 의 속도가 적합하지 않으면 원료공급이 원활하지 않거나 혼합물의 분리로 인해 함량이 변동될 수 있음	3	2	2	12	낮음	80%	Powder mass flow 와 Feed factor 의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 Bridge breaker 의 관측이 가능하므로 이에 대한 위험성은 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	발생도	검출도	RPN			
	용출		Bridge breaker 의 부적절한 가동으로 인해 불균일한 과립이 제조되면 용출에 간접적으로 영향을 미칠 수 있음	3	1	3	9	낮음	80%	Powder mass flow 와 Feed factor 의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 Bridge breaker 의 관측이 가능하므로 이에 대한 위험성은 제한적임
	입도분포		Bridge breaker 의 속도가 적합하지 않아 원료의 공급이 원활하지 않으면 L/S ratio 가 달라져 과립물의 입도분포가 변동될 수 있음.	3	2	2	12	낮음	80%	Powder mass flow 와 Feed factor 의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게 Bridge breaker 의 관측이 가능하므로 이에 대한 위험성은 제한적임

[표 3-38] 습식과립화(건조) 공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
투입량 (Cell 당)	성상	투입량(Cell 당)이 너무 많거나 적음	투입량에 따라 적절한 유동이 일어나지 않아 건조효율이 감소하거나 미분이 발생하여 성상의 품질이 저하될 수 있음	2	2	2	8	낮음	1 kg (filling time 5 분)	투입량(Cell)은 적절한 관리가 용이하고 연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 수행하므로 성상에 미치는 영향이 제한적임
	함량		함량과의 직접적인 연관성이 낮음	2	2	3	12	낮음	1 kg (filling time 5 분)	투입량(Cell)은 적절한 범위로 관리되므로 함량에 미치는 영향이 제한적임
	용출		용출과의 직접적인 연관성이 낮음	3	1	3	9	낮음	1 kg (filling time 5 분)	투입량(Cell)이 용출에 미치는 영향이 제한적임

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	입도분포		투입량이 너무 적으면 챔버 내에서의 유동으로 인해 미분이 발생할 수 있음	3	2	3	18	낮음	1 kg (filling time 5 분)	투입량(Cell)은 적절한 범위로 관리되므로 입도분포에 미치는 영향이 제한적임
Dryer air flow	성상	Dryer air flow 가 너무 과하거나 낮음	Dryer air flow 가 과도하면 과립물의 마모와 분쇄를 유발하여 성상의 품질이 저하될 수 있음	2	2	2	8	낮음	300 m ³ /h	성상은 쉽게 관측이 가능하며, 연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 공정을 수행하므로 Dryer air flow 가 성상에 미치는 영향은 제한적임

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	함량		Dryer air flow 가 과도하면 미분이 발생하여 원료의 손실 및 분리로 인해 함량 저하가 발생할 수 있음	3	2	3	18	낮음	300 m ³ /h	연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 공정을 수행하므로 Dryer air flow 가 함량에 미치는 영향은 제한적이며 제조공정의 최적화 및 생산규모 확대 연구를 바탕으로 과립물의 유동 상태를 확인하여 도출된 급기유량을 적용하였을 때 제조된 과립물이 함량의 기준을 만족하였음

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	용출		과도한 Dryer air flow 로 인해 입자크기가 작아져 용출이 빨라질 수 있음	3	2	3	18	낮음	300 m ³ /h	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 Dryer air flow 가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		Dryer air flow 이 클수록 과립물이 유동에 의한 마찰과 충격으로 크기가 감소하여 입도분포의 기준을 만족하지 못함	3	2	3	18	낮음	300 m ³ /h	제조공정의 최적화 및 생산규모 확대 연구를 바탕으로 과립물의 유동 상태를 확인하여 도출된 급기유량을 적용하였을 때 제조된 과립물이 입도분포의 기준을 만족하였음
Dryer air inlet temperature	성상	Dryer air inlet temperature 가 너무 높거나 낮음	Dryer air inlet temperature 가 너무 높으면 과립물의 수축 및 표면의 균열이 발생하여	2	2	2	8	낮음	65 °C	성상은 쉽게 관측이 가능하며, 연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 공정을 수행하므로 Dryer

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
			성상의 품질이 저하될 수 있음							air inlet temperature 가 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		Dryer air inlet temperature 가 너무 높으면 과립물의 강도가 저하되어 미분이 발생하여 간접적으로 함량에 영향을 미칠 수 있음	3	2	3	18	낮음	65 °C	원료의약품은 열 안정성이 확보되어 있으며, 사전 연구를 통해 미분이 발생하더라도 함량에 문제가 없었음
	용출		Dryer air inlet temperature 는 과립물의 다공성과 밀도에 영향을 미쳐 용출 거동이 변화할 수 있음	3	1	3	9	낮음	65 °C	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 Dryer air inlet temperature 가 용출에 미치는 영향이 제한적임

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	입도분포		Dryer air inlet temperature 가 과립물의 유동 시 파쇄와 분쇄를 유발하여 미분의 발생을 촉진할 수 있음	3	2	3	18	낮음	65 °C	제제조성 연구 단계에서 설정한 Drying temperature 의 조건에서 제조공정의 최적화 및 생산규모 확대 연구를 적용하였을 때 제조한 과립물이 입도분포의 기준을 만족하였음
Drying time	성상	Drying time 이 너무 짧거나 김	Drying time 이 길면 과립물이 과건조되어 성상이 변화될 수 있음	2	2	2	8	낮음	15 분	성상은 쉽게 관측이 가능하며, Drying time 이 성상에 미치는 심각도가 낮음
	함량		Drying time 에 따라 미분이 발생하면 약물의 손실과 혼합물의 분리에 의해 함량이 변동될 수 있음	3	2	3	18	낮음	15 분	건조 공정 동안 제품온도를 지속적으로 모니터링하므로 Drying

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
										time 이 함량에 미치는 영향은 제한적임
	용출		Drying time 이 과다할 경우 과립물의 강도와 입도분포가 변화하여 용출 속도가 달라질 수 있음	3	1	4	12	낮음	15 분	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 Drying time 이 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		Drying time 에 따라 과립물의 유동에 따른 분쇄로 인해 입도분포가 달라질 수 있음	3	2	3	18	낮음	15 분	Drying time 을 cell filling time*6(30 분)보다 낮은 수치로 설정하고 설정된 조건에서 제조공정의 최적화 및 생산규모 확대 연구를 적용하였을 때 제조된 과립물이 입도분포의 기준을 만족하였음

[표 3-39] 습식과립화(정립) 공정의 공정변수에 따른 위험성 평가

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
정립/대기 cycle 시간	성상	정립/대기 cycle 시간이 너무 짧거나 김	성상과의 직접적인 연관성이 낮음	2	2	2	8	낮음	1 분	정립/대기 cycle 은 쉽게 관리가 가능하며, 성상에 미치는 영향이 제한적임
	함량		정립 시간이 생산속도에 비해 너무 짧으면 잔여물이 정체하여 과립물의 균일성에 영향을 미칠 수 있음	3	2	3	18	낮음	1 분	연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건으로 수행하므로 정립/대기 cycle 시간이 함량에 미치는 영향은 제한적임
	용출		과립물이 오래 정체할 경우 입자크기가 작아져 용출의 변동이 발생할 수 있음	3	1	3	9	낮음	1 분	연속제조공정에서는 반제품이 연속적으로 투입되고 배출되므로 정립/대기 cycle 시간이 용출에 미치는 영향은 제한적임

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	입도분포		정립 시간에 따라 간접적으로 입도분포에 영향을 미칠 수 있음	3	2	3	18	낮음	1 분	연속제조공정에서는 특성상 체류시간이 짧으므로 정립/대기 cycle 시간이 입도분포에 미치는 영향은 제한적임
정립기의 회전속도	성상	정립기의 회전속도가 너무 빠르거나 느림	너무 빠른 회전속도에 의해 과립물의 과도한 분쇄가 일어나 성상의 품질이 저하될 수 있음	2	2	2	8	낮음	300 rpm	연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건에서 최소값의 범위로 공정을 수행하므로 정립기의 회전속도가 성상에 미치는 영향은 제한적임
	함량		회전속도가 너무 과도할 경우 과립의 물성에 대한 편차가 발생하여 함량이 변동될 수 있음	3	2	3	18	낮음	300 rpm	연속제조경험을 바탕으로 일반적인 조건에서 최소값의 범위로 공정을 수행하므로 정립기의 회전속도가 함량에 미치는 영향은 제한적임

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
	용출		회전속도가 너무 과도할 경우 과립물의 크기가 감소하고 비표면적이 증가하여 용출이 빨라질 수 있음	3	1	3	9	낮음	300 rpm	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 정립기의 회전속도가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		정립기의 회전속도가 증가할수록 미분이 발생하는 양이 증가하여 입도분포의 기준을 만족하지 못할 수 있음	3	2	3	18	낮음	300 rpm	제제연구 단계에서 확인한 미분의 발생을 최소화하기 위해 가장 낮은 회전속도를 적용하여 제조공정의 최적화 및 생산규모 확대 연구를 진행하였을 때, 제조된 과립이 입도분포의 기준을 만족하였음

공정변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
정립기의 체 사이즈	성상	부적절한 정립기의 체 사이즈의 사용	정립기의 체 사이즈에 따라 과립물의 입자크기가 달라지므로 성상이 달라질 수 있음	3	2	2	12	낮음	1400 μm	성상은 육안관찰로 쉽게 관찰이 가능하고 정립기의 체 사이즈가 성상에 미치는 위험성은 경미함
	함량		과도하게 큰 정립기의 체 사이즈로 인해 불균일한 과립이 제조되어 함량에 영향을 미칠 수 있음	3	2	3	18	낮음	1400 μm	제제조성에 대한 연구를 바탕으로 정립기의 체 사이즈가 함량에 미치는 영향이 제한적임
	용출		체 사이즈에 따라 과립물의 입도분포가 변화하여 용출 속도가 달라질 수 있음	3	1	3	9	낮음	1400 μm	원료의약품이 높은 수용해도를 가지므로 정립기의 체 사이즈가 용출에 미치는 영향이 제한적임
	입도분포		정립기의 체 사이즈에 따라 과립의 크기가 감소하고	3	2	3	18	낮음	1400 μm	제조공정의 최적화 연구를 통해 과립의 입도분포의 기준을

공정 변수	완제의약품의 CQA	실패모드/원인	실패영향/근거	점수				위험 수준	권고조치/관리사항	
				심각도	검출도	발생도	RPN			
			입도분포가 좁아지거나 미분이 발생할 수 있음							만족할 수 있는 정립체 크기의 범위를 도출하고 영향을 파악하였으며, 생산규모 확대 연구를 바탕으로 도출된 정립체 크기를 적용하였을 때, 제조된 과립이 입도분포의 기준을 만족하였음

4 관리전략

목표 품질을 충족하는 K 과립제를 제조하기 위해 제제조성과 제조공정에 대한 관리전략을 체계적으로 수립하고 이를 지속적으로 적용하고자 하였다. 원료의약품과 첨가제의 특성이 완제의약품 품질에 미치는 영향을 최소화하기 위해 규격에 따라 관리방안을 마련하였다. 공정 중 관리전략은 원료투입, 혼합, 연합, 건조, 정립 공정으로 이루어진 연속제조공정에서 발생할 수 있는 변동 요소를 사전에 파악하고 이를 안정적으로 관리하는 데 중점을 두었다. 완제의약품 관리전략은 최종 시험항목과 허용기준을 설정하여 품질에 대한 일관성을 확보하도록 설계하였다.

4.1 원료물질의 관리전략

핵심품질특성을 만족하는 K 과립제를 제조하기 위해 제제조성에 포함되는 원료의약품과 첨가제를 각각의 규격에 따라 관리하고자 하였다.

[표 4-1] 원료 물질에 대한 관리전략

특성/변수	설정값	설정범위	관리유형
원료의약품			
성상	흰색의 결정형 가루	흰색의 결정형 가루	
확인 (적외부흡수스펙트럼)	동일 파수에서 동일 강도의 흡수	동일 파수에서 동일 강도의 흡수	
함량	99.8%	98.0~102.0% (건조물)	
비선광도	+22.6°	+21~+27°	
pH	2.2	2.0~2.8	
건조감량	0.08%	0.1% 이하	
강열잔분	0.07%	0.5% 이하	
입도분포	D ₁₀ : 88.9 µm D ₅₀ : 253.0 µm D ₉₀ : 771.0 µm		
겉보기밀도	0.678 g/mL		
탭밀도	0.842 g/mL		
동적안식각	40.9°		
아발란체 에너지	35.19 mJ/kg		
Basic flowability	454.87 mJ		

energy			
Specific energy	7.78 mJ/g		
Flow function	3.87		
Angle of internal flow	33.52°		
만니톨 200SD			
함량	99.0%		
건조감량	0.1%		
중금속	5 mg/Kg 이하		
미생물한도	총호기성미생물수: 5 CFU/g 이하 총진균수: 10 CFU/g 이하 대장균: 불검출 살모넬라균: 불검출		
입도분포	D ₁₀ : 38.4 µm D ₅₀ : 132 µm D ₉₀ : 232 µm		
겉보기밀도	0.550 g/mL		
탭밀도	0.520 g/mL		
동적안식각	53.4°		
아발란체 에너지	20.76 mJ/kg		
Basic flowability energy	177.90 mJ		
Specific energy	4.60 mJ/g		
Flow function	7.93		
Angle of internal flow	27.52°		
자당			
성상	백색 분말	백색 분말	
함량	99.5%	-	
건조감량	0.1% 미만	0.1% 미만	
강열잔분	0.01% 미만	0.05% 미만	
미생물한도	총호기성미생물수: 1 CFU/g 이하 총진균수: 1 CFU/g 이하 대장균: 불검출 살모넬라균: 불검출	총호기성미생물수: 5 CFU/g 이하 총진균수: 5 CFU/g 이하 대장균: 불검출 살모넬라균: 불검출	
입도분포	D ₁₀ : 93.3 µm D ₅₀ : 219.2 µm		

	D ₉₀ : 632.3 µm		
겉보기밀도	0.590 g/mL		
탭밀도	0.830 g/mL		
동적안식각	35.02°		
아발란체 에너지	0.084 mJ/kg		
Basic flowability energy	288.58 mJ		
Specific energy	7.82 mJ/g		
Flow function	2.97		
Angle of internal flow	32.34°		
아스파탐			
성상	감미가 있는 무취의 백색 분말	감미가 있는 무취의 백색 분말	
함량	99.7%	98.0~102.0%	
건조감량	3.3%	4.5% 미만	
강열잔분	0.00%	0.20% 미만	
중금속	10 µg/g 미만	10 µg/g 미만	
미생물한도	총호기성미생물수: 1 CFU/g 이하 총진균수: 1 CFU/g 이하 대장균: 불검출 살모넬라균: 불검출	총호기성미생물수: 250 CFU/g 이하 총진균수: 100 CFU/g 이하 대장균: 불검출 살모넬라균: 불검출	
입도분포	D ₁₀ : 3.8 µm D ₅₀ : 19.8 µm D ₉₀ : 90.1 µm		
겉보기밀도	0.220 g/mL	0.1~0.30 g/mL	
탭밀도	0.260 g/mL		
동적안식각	23.4°		
아발란체 에너지	34.59 mJ/kg		
Basic flowability energy	40.85 mJ		
Specific energy	7.54 mJ/g		
Flow function	5.51		
Angle of internal flow	41.79°		
딸기향분말			
성상	백색에서 미황색 분말	백색에서 미황색 분말	

향취	딸기향	딸기향	
비소	불검출	1.9 이하	
납	불검출	1.7 이하	
입도분포	D ₁₀ : 74.2 µm D ₅₀ : 206.7 µm D ₉₀ : 707.3 µm		
겉보기밀도	0.579 g/mL		
탭밀도	0.640 g/mL		
동적안식각	45.5°		
아발란체 에너지	10.53 mJ/kg		
Basic flowability energy	107.95 mJ		
Specific energy	6.23 mJ/g		
Flow function	3.25		
Angle of internal flow	37.29°		

4.2 제조공정의 관리전략

연속제조공정의 공정역학 특성은 공정의 관리상태를 유지하기 위해 중요한 정보를 제공한다. 특히 연속적인 반제품 및 완제의약품의 생산이 진행되는 동안 일시적으로 일어날 수 있는 변동 요인에 대한 품질영향을 이해함으로써 연속제조공정의 위험요소를 사전에 파악하고 이에 대한 적절한 관리전략을 수립하는데 중요하다. 일시적인 변동은 공정개시 등과 같이 사전에 계획된 것이거나 또는 공정 외란과 같이 계획되지 않은 것일수도 있다. 이때 이러한 일시적인 변동이 완제의약품의 핵심품질특성에 어떠한 영향을 주는 지 이해하기 위해서는 공정역학 특성이 분석되어야 한다.

체류시간분포는 연속제조공정에서 물질이 이송되면서 대상 설비 또는 공정 중에서 머무르는 시간의 분포를 의미하며, 공정역학과 관련된 특성을 결정짓는 핵심요소이다. 체류시간분포는 공정, 제제조성, 제형, 물질특성, 제조설비, 운전조건 등에 따라 특이적으로 파악되어야 하며, 이를 통해 물질추적, 배출전략 수립 등에 활용이 가능하다. 따라서 K과립제의 연속제조공정에서 공정역학과 관련된 각 제조공정의 체류시간분포를 파악함으로써 공정에 대한 완전한 관리전략을 수립하고자 하였다.

4.2.1 원료투입 Feeder의 피드백 관리전략

K과립제에 적용된 연속공정 장비의 Feeder는 원료 특성에 대한 학습이 완료되면 공정 중 배출되는 원료 양에 따라 무게 측정 유닛의 Load cell에서 피드백 관리가 이루어진다. 예를 들어 Feeder에서 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 cell에 일시적 장애(이후 장애로 기제)가 발생하면 적절하지 않은 값이 입력되어 제어 편차가 커지고, 제어 상태가 악화되는 경우가 발생한다. 따라서 해당 공정의 자동 제어에 있어 장애의 영향을 부정하고 원료 투입을 목표하는 값으로 일정하게 유지하는 것이 중요하다. 따라서 Feeder 피드백 관리 전략으로 장애로부터 feeder의 투입속도 장애를 관리하기 위한 관리 전략으로 각 Feeder의 투입속도의 허용가능한 상한치와 하한치를 설정하였다.

1) Feeder 1의 Feeding rate 상/하한치 설정

Feeder 1번의 피드백 제어의 상/하한치에 대한 설정을 하기 위해 장애가 Feeder 1에 작동하였다고 가정하고, Feeder 2, 3, 4의 Feeding rate는 Target과 동일하게 하여 주

성분 함량 이론값을 계산하였다. 이때 계산되는 주성분 함량은 혼합 균일성 관리 기준의 최소값인 90 %와 최대값인 110 %로 하였다.

[표 4-2] 주성분 함량 90%, 110 %가 되는 Feeder 1의 투입속도 상/하한값

주성분 예상 함량	약 100 %		약 110 %		약 90 %	
Feeder 번호	투입속도 (kg/h)	(%)	투입속도 (kg/h)	(%)	투입속도 (kg/h)	(%)
Feeder 1	1.42	(11.27)	0.36	(3.1)	2.84	(20.3)
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)
목표 투입속도 대비 비율(%)	100 %		25 %		200 %	

Feeder 1의 투입속도가 1.42 kg/h에서 0.36 kg/h로 변경되면 예상되는 주성분 함량이 약 110 %이고 2.84 kg/h로 변경되면 예상되는 주성분 함량은 약 90 %이다. 변경되는 투입속도는 목표 투입속도인 1.42 kg/h를 기준으로 순서대로 25 %, 200 %이다.

따라서 Feeder 1에서 단독적으로 장애가 발생할 경우 투입속도 25 ~ 200 % 범위에서 완제의 함량 규격을 만족한다. 하지만 다른 Feeder에서 복합적인 장애가 발생할 경우 주성분의 함량은 각각의 Feeder양에 의거한 종합적인 공정 제어에 의해 결정되기 때문에 모든 Feeder의 조합으로 정해져야 한다. 따라서 최종적으로 설정되는 상/하한치는 종합적으로 계산되어야 하며 이에 대한 내용은 뒤에 설명하고자 한다.

2) Feeder 2의 투입속도 상/하한치 설정

Feeder 2도 Feeder 1과 동일한 과정으로 상/하한치를 계산하였다.

[표 4-3] 주성분 함량 최소값 및 110 %가 되는 Feeder 2의 Feeding rate 상/하한값

주성분 예상 함량	약 100 %		약 102 %		약 90 %	
Feeder 번호	투입속도 (kg/h)	%	투입속도 (kg/h)	%	투입속도 (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)

Feeder 4	8.41	(66.75)	8.41	(68.1)	8.41	(60.7)
목표 투입속도 대비 비율(%)	100 %		0 %		600 %	

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

3) Feeder 3의 Feeding rate 상/하한치 설정

Feeder 3도 Feeder 1, 2와 마찬가지로 동일한 과정으로 계산하였다.

[표 4-4] 주성분 함량 90%, 110 %가 되는 Feeder 3의 투입속도 상/하한값

주성분 예상 함량	약 100 %		약 110 %		약 90 %	
Feeder No.	투입속도 (kg/h)	%	투입속도 (kg/h)	%	투입속도 (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)
목표 투입속도 대비 비율(%)	100 %		113 %		88 %	

Feeder 3은 주성분을 투입하기 때문에 투입속도의 범위를 설정해 주는 것이 중요하다. Target으로 하는 주성분의 함량에 적합한 투입속도는 2.85 kg/h에서 약 110 %, 2.21 kg/h에서 약 90 %이다. 해당 투입속도는 Target 투입속도대비 순서대로 113 %, 88 %이다. Feeder 3도 마찬가지로 복합적인 장애 발생시 종합적인 공정제어가 진행되어야 하므로 최종적인 상/하한치는 뒤에 설명한다.

4) Feeder 4 의 투입속도 상/하한치 설정

Feeder 4도 앞선 Feeder 1, 2,3와 마찬가지로 동일한 과정으로 계산되었다.

[표 4-5] 주성분 함량 90%, 110 %가 되는 Feeder 4 의 투입속도 상/하한값

주성분 예상 함량	약 100 %		약 110 %		약 90 %	
Feeder 번호	투입속도 (kg/h)	%	투입속도 (kg/h)	%	투입속도 (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)
목표 투입속도 대비 비율(%)	100 %		114 %		86 %	

Feeder 4은 Formulation의 66.75 %로 많은 양이 투입되기 때문에 투입속도의 범위를 설정해 주는 것이 중요하다. Target으로 하는 주성분의 함량에 적합한 투입속도는 7.25 kg/h에서 약 110 %, 9.59 kg/h에서 약 90 %이다. 해당 투입속도는 Target 투입속도대비 순서대로 114 %, 86 %이다. Feeder 4도 마찬가지로 복합적인 장애 발생시 종합적인 공정제어가 진행되어야 하므로 최종적인 상/하한치는 뒤에 설명한다.

5) 복합적 장애 발생시 투입속도 상/하한치 설정

위에서 계산된 혼합물 함량 90 ~ 110 %에 적합한 투입속도의 범위의 조합은 16가지이다. 이 조합 중에 Worst case로 주성분이 가장 높을 것으로 예상되는 투입속도 조건과 주성분이 가장 낮을 것으로 예상되는 투입속도 조건 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.

[표 4-6] 개별 feeder 투입속도의 Worst case 조건 설정 시 예상되는 주성분 함량

특징	API 농도 최대		API 농도 최소	
주성분 예상 함량	약 136 %		약 68 %	
Feeder 번호	투입속도 (kg/h)	(%)	투입속도 (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 투입속도의 함량은 136 %, 가장 낮을 것으로 예상되는 함량은 68 %이다. 이와 같이 각 Feeder의 투입속도범위를 개별적으로 설정하는 경우, 모든 Feeder에서 동시 장애가 발생할 시 완제의 함량 규격을 벗어날 수 있다. 복합적인 관점에서의 최대값과 최소값 설정이 필요한 이유이다.

각각의 Feeder의 상한치와 하한치 설정은 확인된 Worst case에서 같은 비율로 조정하여 혼합물 함량 기준인 90 ~ 110 %을 벗어나지 않도록 설정하였다. 이때 Feeder 2는 소량 투입되어 함량에 미치는 영향은 미미하지만 적절한 양이 투입되는 것이 중요하기 때문에 기준을 좁힐 필요가 있다. 따라서 Load cell의 성능과 생산성을 고려하여 목표 투입속도 대비 편차 50 %로 설정하였다. Feeder 3의 경우 주성분이 투입되기 때문에 Worst case에 설정된 투입속도 범위를 유지하여 설정하였다.

[표 4-7] 복합적인 장애 발생시 주성분 예상 함량 90 ~ 110 %의 투입속도

주성분 예상 함량	약 110 %			약 90 %		
Feeder 번호	투입속도 (kg/h)	함량 %	Target 투입속도 %	투입속도 (kg/h)	함량 %	Target 투입속도 %
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

6) 원료 투입 및 혼합 공정의 공정 변수 관리 전략

각 Feeder의 혼합물 함량 기준인 90 ~ 110 %을 보이는 예상 투입속도와 4개의 Feeder의 복합적인 투입속도를 참고하여 원료 투입 및 혼합 공정의 피드백 관리 전략 범위를 설정하였다.

[표 4-8] 투입속도 구간 설정에 따른 관리 전략

No.	투입속도 (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
Feeder 4	7.25	7.48	8.41	9.51	9.59

4개 Feeder에서 동시적인 동적 장애가 발생할 경우 혼합물의 이론 값 90 ~ 110 % 구간에서 Pause구간으로 설정하였다. 이 구간에서의 동적 장애는 최종 혼합물의 함량 변화를 일으킬 위험성은 낮기 때문에 공정 재시작이 가능하다. 따라서 해당 투입속도에 도달하면 Feeder에서 경보음과 함께 일시 정지되고, 작업자는 그 원인을 파악 후 재시작하는 전략을 수립하였다.

1개의 Feeder에서 동적 장애가 발생하였을 경우 혼합물의 이론값 90 ~ 110 %를 벗어나는 구간은 가동 중단 구간으로 설정하였다. 이 구간에서의 지속적인 동적 장애는 최종 제품의 함량에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 위험성은 높기 때문에 가동을 중단한다. 따라서 해당 투입속도에 도달하면 Feeder의 경보음과 함께 동작이 멈추고, 작업자는 그 원인을 파악 후 Blender의 혼합물을 제거한다.

해당 설정된 값은 주성분 투입에 대한 공정역학적인 이해가 포함되지 않았고, Feeder의 피드백 운영에 대한 관리 전략이다. 따라서 장애의 지속 시간에 대한 주성분의 공정역학적인 이해가 실시되어야 하고, 해당 결과를 바탕으로 통합적인 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략을 세우는 것이 중요하다. 또한 Dosing system의 Blender는 설정된 속도로 일정하게 혼합을 진행하고, blender에서 배출되는 혼합물의 양은 일정하게 유지되기 때문에 피드백 제어를 진행하지 않기 때문에 관리 전략은 Feeder에 따라 진행한다.

Feeder에서 설정하는 투입속도가 완제품 CQA에 영향을 미치는 항목은 함량이고, 용출

등 다른 CQA는 이 후 진행되는 연합-건조-정립 공정에서 영향을 미친다. 특히 투입속도의 변화에 따른 원료 의약품 및 부형제들의 성분 변화는 이후 blender에 혼합성능에 영향을 준다. 따라서 K과립제에서 관리되는 혼합 균일성의 관리 규격은 90 ~ 110 %, %RSD \leq 5.0 %으로 설정하였고, Feeder의 Feeding rate 상/하한치는 주성분 예상 함량을 이론적으로 계산하였다.

4.2.2 연속제조공정의 체류시간분포의 특성화 및 장애 관리전략

체류시간분포는 연속적인 투입과 배출이 이루어지는 하나의 단위공정 또는 여러 개의 단위 공정 내에서 물질이 투입되어 배출되기까지 공정 내에서 머무르는 시간을 의미하며, 그 값은 시간에 대한 확률분포로 표현한다. 연속제조공정에서 체류시간은 공정역학과 물질의 이송흐름의 특성 및 공정 내에서의 혼합 양상에 대한 직접적인 정보를 제공하며 물질의 추적, 기준부적합 제품의 배출, 공정 외란의 관리, 반제품의 핵심품질특성 등의 다양한 분야에 활용이 가능하다.

체류시간분포는 적절한 종류의 추적물질(tracer)를 초기 시간($t=0$)에 공정 내로 투입하고 배출되는 추적물질의 농도를 시간의 함수로 측정하여 구한다. 해당 공정에서 추적물질을 펄스(pulse) 형태로 순간적으로 주입하였을 경우, 체류시간분포는 다음과 같은 식을 통해 정규화된 추적물질 농도의 시간에 대한 함수로 직접적으로 나타낼 수 있다.

$$E(t) = \frac{C_{out}(t)}{\int_0^{\infty} C_{out}(t)dt}$$

위 식에서 $E(t)$ 는 체류시간분포의 확률분포식이며, $C_{out}(t)$ 는 배출되는 추적물질의 농도를 의미한다. 체류시간분포 함수는 다음과 같이 누적확률분포, $F(t)$ 로도 표현할 수 있으며, 이때 $E(t)$ 와 $F(t)$ 의 관계식 또한 아래와 같다.

$$F(t) = \int_0^t E(t)dt \text{ or } E(t) = \frac{dF(t)}{dt}$$

추적물질을 계단형(step) 주입방식으로 적용할 경우에는 위 식을 이용하여 체류시간분포를 아래와 같이 구할 수 있다.

$$E(t) = \frac{dF(t)}{dt} = \frac{d}{dt} \left[\frac{C_{out}(t)}{C_0} \right]$$

위 식에서 C_0 는 계단형 주입 이후($t>0$)의 추적물질 투입농도를 의미한다.

대상 단위공정에 대한 체류시간분포를 구하였다고 가정할 때, 확률분포식의 1차 및 2차 모멘텀(momentum)으로부터 해당 체류시간분포 함수의 평균 및 분산을 다음과 같이 구할 수 있다.

$$t_m = \frac{\int_0^{\infty} tE(t)dt}{\int_0^{\infty} E(t)dt} = \int_0^{\infty} tE(t)dt$$

$$\sigma^2 = \int_0^{\infty} (t - t_m)^2 E(t)dt$$

이때, t_m 은 평균체류시간(Mean Residence Time; MRT)으로 체류시간분포의 평균을 의미하며, σ^2 은 체류시간분포의 분산으로 확률적 분포의 확산 정도를 나타내는 수치이다. 이들 수치는 해당 단위공정의 물질흐름과 혼합 양상의 비이상치를 반영하며, 서로 다른 공정들의 체류시간분포 프로필을 정량적으로 비교하기 위해 사용된다.

체류시간분포를 측정하기 위해서는 적절한 종류의 추적물질이 사용되어야 한다. 일반적으로 체류시간분포는 해당 단위공정의 기하학적 형태, 물질특성과 조성, 공정운전 조건 등에 의해 영향을 받는다. 따라서 추적물질과 관련된 흐름계수, 겔보기밀도, 유동성과 같은 물질흐름 특성이 체류시간분포의 측정결과에 큰 영향을 미치므로, 정확한 체류시간분포를 측정하기 위해서는 추적물질과 기존 투입원료들의 특성 간에 유사점이 확보되어야 한다. 적합한 추적물질을 적절히 선택하기 위해서는 다음과 같은 사항들이 고려되어야 한다.

- 투입 원료물질과의 반응성이 없어야 한다
- 투입 원료물질들과 유사한 물리적 특성을 지니고 있으며, 균질한 혼합이 가능하여야 한다.
- 정량적인 측정을 위해 쉽게 분석이 되어야 한다.
- 시스템 내 기벽 또는 설비 표면에 부착되지 않아야 한다.

추적물질을 사용한 실험에서 중요하게 고려하여야 할 또다른 인자는 추적물질의 사용량과 관련이 있다. 추적물질을 필요량 이상으로 사용할 경우, 공정 내 물질흐름의 거동에 영향을 줄 수 있으므로 정확한 체류시간분포의 측정을 위해서는 추적물질의 사용량을 최소화할 필요가 있다. 하지만 이와 동시에, 배출부에서 일정시간 간격으로 지속적으로

추적물질의 농도가 측정되어야 하므로, 사용하고자 하는 추적물질 분석법에 의해 충분히 분석이 가능한 농도 수준을 유지하여야 한다. 일반적으로 펄스 방식을 사용하는 실험에서 추적물질은 정상상태(steady state)에서의 공정 내부 물질 총 무게의 5% 이하를 사용할 것이 권장된다. 계단형 주입의 경우, 3~5% 이내의 추적물질 변동폭 범위를 적용한다. 하지만 분석하고자 단위공정의 물질흐름과 혼합 거동이 공정 조건에 따라 민감하게 변화하는 경우에는 추적물질의 사용량에 대한 사전 예비실험과 분석이 필요할 수 있다.

실험적으로 측정한 체류시간분포는 실험 및 분석 오차 등을 포함하고 있으므로 적절한 체류시간분포 모델을 통해 데이터 분석과 해석을 실시하여야 한다. 체류시간분포 모델링을 위해 가장 간단하게는 체류시간분포 실측치를 가우시안 분포 또는 정규확률분포와 같은 일반적으로 많이 사용되는 확률분포함수로 근사한다. 해당 방법은 적용이 간편한 장점을 가지나 분석하고자 하는 단위공정의 동특성에 대한 해석이 어렵다는 단점을 가진다. 따라서 체류시간분포의 모델링은 이상반응기 또는 비이상반응기 모델을 적용하여 공정 내 물질흐름과 혼합 거동을 모사하는 것이 일반적이다.

이상반응기의 일종인 관류형 반응기의 체류시간분포는 수학적으로 Dirac delta 함수를 사용하여 다음과 같이 표현한다.

$$E(t) = \delta(t - \tau)$$

$$\tau = \frac{V}{Q}$$

이때, $\delta(t)$, τ , V and Q 은 각각 Dirac Delta 함수, 평균체류시간, 공정 총 부피 및 부피유량을 의미한다. 완전교반형 반응기의 체류시간은 추적물질에 대한 대상 단위공정의 물질수지식으로부터 아래와 같이 구할 수 있다.

$$C_{out}(t) = C_o e^{-t/\tau}$$

$$E(t) = \frac{C_{out}(t)}{\int_0^\infty C_{out}(t)dt} = \frac{C_o e^{-t/\tau}}{\int_0^\infty C_o e^{-1/\tau} dt} = \frac{e^{-t/\tau}}{\tau}$$

또다른 이상반응기로는 층류유동 반응기(Laminar flow reactor)가 있으며, 층류유동 반응기에서의 유속은 관형 유동의 중심부에서 최대 유속을 보이며, 벽면 쪽으로 갈수록 마찰로 인해 유속이 감소하여 0으로 수렴한다. 이때 층류유동 반응기의 물질수지식에 의

해 체류시간분포는 다음과 같이 계산된다.

$$E(t) = \begin{cases} 0 & \text{for } t < \tau/2 \\ \frac{\tau^2}{2t^3} & \text{for } t \geq \tau/2 \end{cases}$$

비이상 반응기의 거동을 모델링하기 위한 방법으로는 Tank in series (TIS) 모델 또는 축방확산모델(axial dispersion model)이 흔히 사용된다. TIS 모델은 구획모델(compartment model)의 일종으로 관류형 반응기, 완전교반형 반응기 또는 층류유동 반응기의 모델을 직렬로 조합하여 비이상 물질유동의 거동을 모사하는 방식을 사용한다. 편의상, 완전교반형 반응기의 직렬조합을 가장 많이 사용하며, N개의 완전교반형 반응기가 직렬로 연결된 모델의 체류시간분포는 다음과 같다.

$$E(t) = \frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \left(\frac{1}{\tau}\right)^n e^{-t/\tau}$$

이때 이론적으로 N이 무한대로 근접할수록 TIS 모델의 체류시간분포는 관류형 반응기의 체류시간분포에 수렴하게 된다. 축 분산(axial dispersion) 모델은 반응기 내에서의 물질유동을 대류(convection)와 확산(diffusion)으로 나누어 모델링하며 이를 수학적으로 1차원 좌표, z에 대해 표현하면 아래와 같다.

$$\frac{\partial C(t, z)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(t, z)}{\partial z^2} - v \frac{\partial C(t, z)}{\partial z}$$

위 식에서 D는 확산계수로 확산의 정도를 나타내며, v는 z방향으로의 축방속도로 대류의 정도를 나타내는데 사용된다. 위 모델식에 대해서는 다양한 경계조건에서의 해가 존재하며, 흔하게 사용되는 open-open 경계조건에서의 편미분방정식에 대한 해를 바탕으로 계산한 체류시간분포는 다음과 같이 나타낸다.

$$E(t) = \frac{1}{2\sqrt{\pi t / Pe}} \exp\left\{-\frac{Pe \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^2 \tau}{4t}\right\}$$

이때 Pe는 무차원변수인 Peclet수를 나타내며 $Pe=vL/D$ 로 대류와 확산의 비를 의미한다.

참고자료

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정에서의 공정역학에 대해 아래와 같이 제시하고 있다..

3.1.2. 공정 역학

공정 역학 지식은 연속제조공정 관리상태 유지에 중요하다. 특히 일시적 사건의 영향력을 이해하면 제품 품질에 대한 위험 요소를 파악하고 적절한 관리 전략을 수립하는데 도움이 된다. 연속제조공정 작동 중 발생하는 일시적 사건은 계획된 것일 수도(예. 공정개시, 가동중단, 일시정지), 계획된 것이 아닐 수도 있으며(예. 외란) 시간, 공정변수 및 품질 속성 값을 통해 설명될 수 있다.

일시적 사건이 산출물 품질에 어떠한 영향을 줄 수 있는지를 이해하기 위해 공정역학적 특성이 분석되어야 한다. 이러한 특성은 체류시간분포와 같은 속성을 결정하여 수행될 수 있다. 체류시간분포는 물질이송과 변환에 소요되는 시간을 의미한다. 이는 공정, 조성/제형, 물질특성, 장비 설계 및 배열 등에 특이적이다. 체류시간분포 및 공정 역학을 이해하면 물질 추적이 가능하고 검체채취와 배출 전략수립에 도움이 된다. 뿐만 아니라 공정 성능 측면에서도 이러한 이해는 중요하다. 예를 들어, 공정 역학 또는 체류시간분포 변경은 원료의약품 제조 시 수율 및 불순물 생성과 같은 공정 특성에 영향을 미칠 수 있다.

공정 역학은 과학적으로 타당한 방법을 사용하여 계획된 작동 범위와 예상되는 투입물질 변동성에 대하여 특성화되어야 한다. 물질 이송과 변환에 대한 공정 역학의 영향과 그 변동성을 이해하기 위해 적절한 방법론(예. 체류시간분포 연구, 실험적 확증을 통한 인실리코 모델링)을 활용해야 한다. 이러한 방법은 공정 역학을 간섭하지 않아야 하고, 특성 분석은 시판 공정과 연계되어 있어야 한다. 예를 들어 체류시간분포 연구를 실시할 때 고체 또는 액체 흐름의 구성 성분을 대체하는데 사용된 추적물질은 대체된 구성 성분과 매우 유사한 흐름 특성을 지녀야 한다. 추적물질은 다른 공정의 다른 성분들과 반응하지 않아야 하고, 공정 중 처리된 물질과 장비 표면의 상호작용의 변화를 일으키지 않아야 한다. 공정 흐름의 정량적 조성을 약간 변경하여 시험하는 단계별 시험(예. 구성 성분 증가)은 체류시간분포를 결정하고 공정에 외부 추적물질을 추가하지 않아도 되는 또다른 유용한 기술이다. 다른 방식도 타당성이 입증된 경우 사용할 수 있다.

1) 원료 투입 및 혼합 공정의 체류시간분포 결정을 통한 장애 관리전략

원료 투입 공정에서 개별 feeder는 일정한 속도로 원료를 투입하며 투입된 원료들은 blender에서 혼합 공정을 통해 균일하게 섞이게 된다. 연속적으로 물질이 투입되어 blender에서 혼합되어 혼합물이 배출되므로 공정의 위험성 관리와 공정 역학의 이해를 위해서는 체류시간 분포의 파악이 필요하다. 원료 투입 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.

1-1) 체류분포시간 특성화 연구

계획된 공정 조건에 대한 단위 조작 및 통합 시스템의 체류시간분포 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.

원료 투입 공정에서의 장애 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 최종 단위공정까지의 원료 추적을 통한 제품 품질 관리가 필요하다. 따라서, 장애가 완제의 함량에 미치는 영향을 이해하기 위해 장애의 진폭과 지속시간에 따른 체류시간분포 특성화 실험을 진행하였으며, 이를 통해 원료공급 공정의 장애에 대한 적절한 관리 기준을 설정하고자 하였다.

원료의약품을 추적물질(tracer)로 사용하여 혼합 공정의 체류 분포 시간 실험을 진행하였다. 혼합 공정은 원료 투입이 LIW feeder를 통해 제어가 가능하므로 혼합공정의 체류시간분포 측정을 위한 추적물질로 주성분인 아세틸시스테인을 사용하였으며, 일정 시간 동안 feeder의 투입속도에 변화를 주어 주성분의 농도 변화를 측정하고 체류 분포 시간을 확인하는 스텝변화 방식을 적용하였다. 이때 스텝 변화는 feeder의 투입속도의 변화를 통해 함량을 110%에서 100%로 변화하였으며, 이를 통해 혼합 공정의 설정된 운전 조

건인 원료공급속도 12.6 kg/h, 패들속도 60rpm의 조건에서 일정 시간 동안 배출되는 혼합물 검체를 1분 간격으로 채취하여 함량을 시험분석하였다. 체류시간분포의 누적분포 함수는 혼합물의 함량($C_{out}(t)$)으로부터 아래 식을 통해 체류시간분포의 누적분포함수를 도출하였다.

$$F(t) = 1 - \frac{C_{out}(t)}{C_o}$$

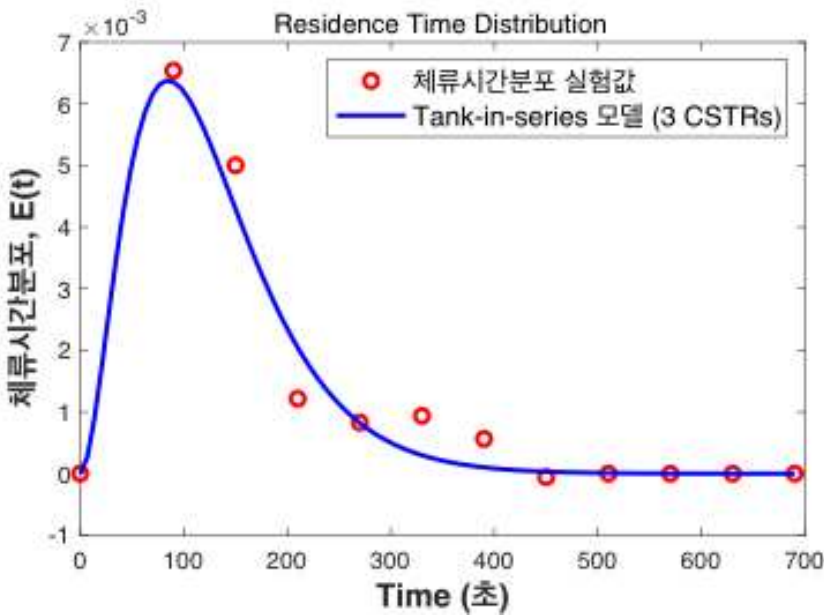
이를 통해 얻어진 체류시간분포함수에서 시간지연 효과는 관찰되지 않았으므로 체류시간분포의 모델링을 위해 3개의 연속교반탱크로 구성된 Tank-in-Series 모델을 아래 식과 같이 구성하였으며, Tank-in-series 모델의 체류시간분포함수의 이론값과 실측값의 차이를 최소화하는 매개변수인 τ_1, τ_2, τ_3 를 도출하였다. 이에 따른 혼합 공정의 설정된 운전 조건에서의 평균체류시간은 127초, 평균중심분산은 21,636초로 계산되었다.

$$E(t) = \frac{t^2}{2\tau^3} e^{-t/\tau}$$

[표 4-9] 혼합 공정의 체류시간분포 모델링을 위한 Tank-in-series 모델의 매개변수

모델 매개변수	도출값
τ	42.47

[그림 4-1] 혼합 공정의 체류시간분포 실측치 및 Tank-in-series 모델을 적용한 모사 결과



원료 공급공정에서의 장애가 완제의 함량에 미치는 영향을 확인하기 위한 장애 실험은 원료의약품이 공급되는 Feeder 3으로 진행하였으며, 투입 속도의 진폭(Target of Feeding rate)과 지속시간(Residence times)을 변수로 하여 다양한 조건의 장애를 인위적으로 발생시켰다.

[표 4-10] Feeder 장애 실험을 위한 원료 투입 및 혼합 공정 조건

원료 투입 공정				
번호	Feeder1	Feeder2	Feeder3	Feeder4
원료	자당	딸기향 분말	아세틸시스테인	만니톨 200SD/ 아스파탐
투입속도(kg/h)	1.42	0.25	2.52	8.41
혼합 공정				
원료의 공급속도(kg/hr)	12.6			
패들속도 (rpm)	60			
Hold up mass (g)	315			

해당 공정 조건에서 Hold up mass가 정상상태(Steady state)에 도달함을 확인한 후에 설정된 장애조건 변경하여 교란을 주는 방식으로 실험을 진행하였다. 설정된 장애 발생은 Feeder 3의 Feed rate를 110 ~ 130% 범위에서 150 ~ 300초 동안 작동시켰다. 원료의약품이 투입되는 Feeder 3의 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 4-11] Feeder 장애 실험을 위한 원료 조성표

Feeder 번호	투입 속도 (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 3의 Feeding rate=2.76kg/h를 100% 기준으로 함.

[표 4-12] Feeder 장애 실험 조건

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

Feeder disturbance 실험 조건에 따른 최대 Peak 농도를 확인하였으며, 장애의 진폭과 지속시간에 따라 혼합기의 배출기에서 채취된 혼합물 내 원료의약품의 실제 측정된 함량 변화와 체류시간분포 시뮬레이션 모델 적용결과 예측된 함량 결과를 그래프로 나타내었다. Blender 조건으로 원료공급속도 (12.6kg/h)와 패들속도 (60rpm)는 공통적으로 설정되었고, 해당 조건에서 설정된 인위적인 모든 장애 발생 시 해당 원료가 혼합기를 거쳐 배출구로 배출되는 혼합물의 lag time이 약 1분 이내이다. 따라서 장애가 발생하는 즉시 혼합물의 품질에 미치는 영향을 확인할 수 있었다.

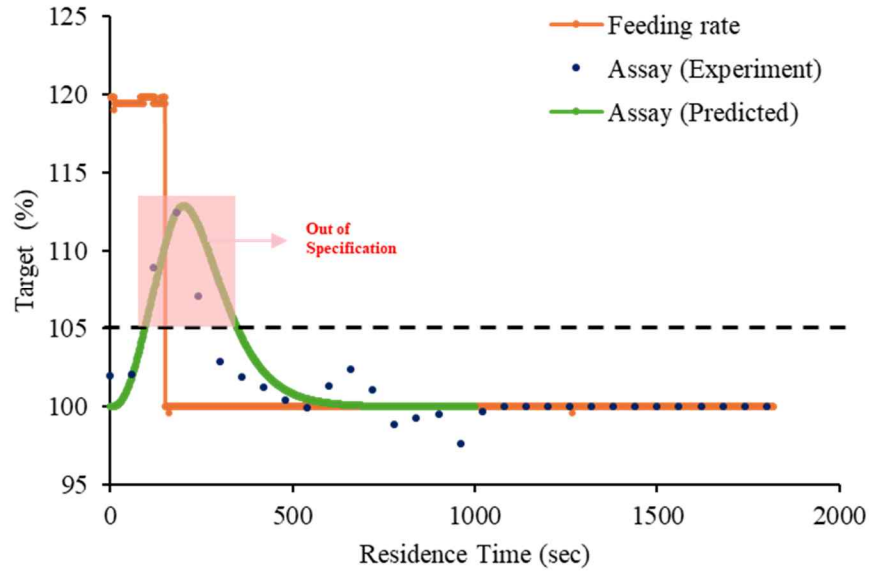
[표 4-13] 인위적 장애 발생 조건에서 최대 Peak 농도

No.	목표 투입속도 (%)	유지시간 (sec)	최대 Peak 농도 (%)
1	110%	300s	109.1
2	120%	150s	112.4
3	120%	300s	114.8
4	130%	200s	123.1

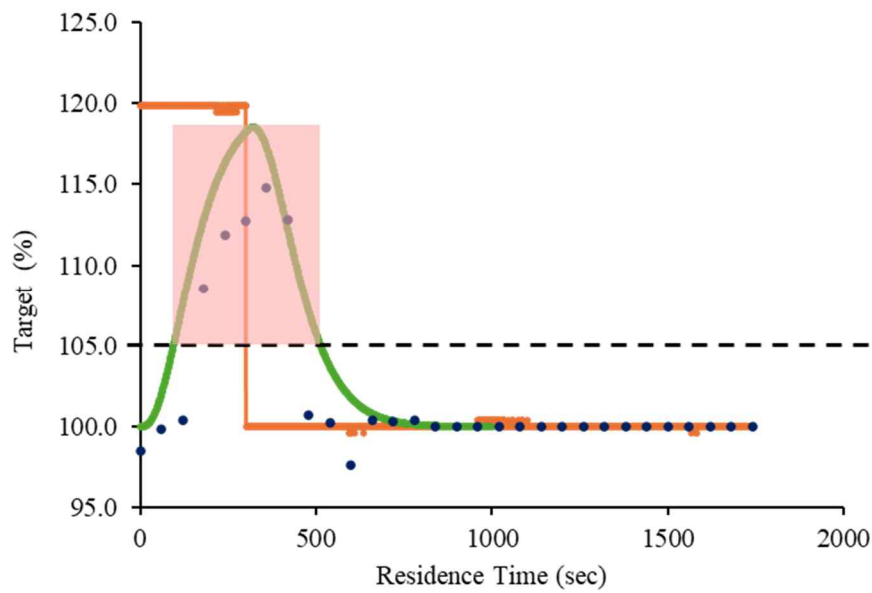
Feeder가 110 %로 300초 동안 작동하면 최대 함량 농도가 109.1 %를 보였으며 각각 120 %, 150초 작동 시 112.4 %, 120 %, 300초 작동 시 114.8 %, 130 %, 200 초 작동 시 123.1 %로 나타났다. 유지시간을 300초로 유지하고 목표 투입속도를 110%와 120%로 10 % 차이 나도록 설정한 조건의 결과를 비교하면, 이때 주성분 내부 체류시간에 의해 최대 농도는 약 5 % 정도 차이가 발생한다. 목표 투입속도를 120 %로 고정하고, 유지시간을 150초와 300초로 150초 차이 나도록 설정한 조건의 결과를 비교하면 주성분 내부 체류시간에 의해 최대 농도는 약 2 % 차이가 발생했다.

[그림 4-2] Feeder 장애 조건(진폭과 지속시간)에 따른 혼합물의 농도 변화 (a)

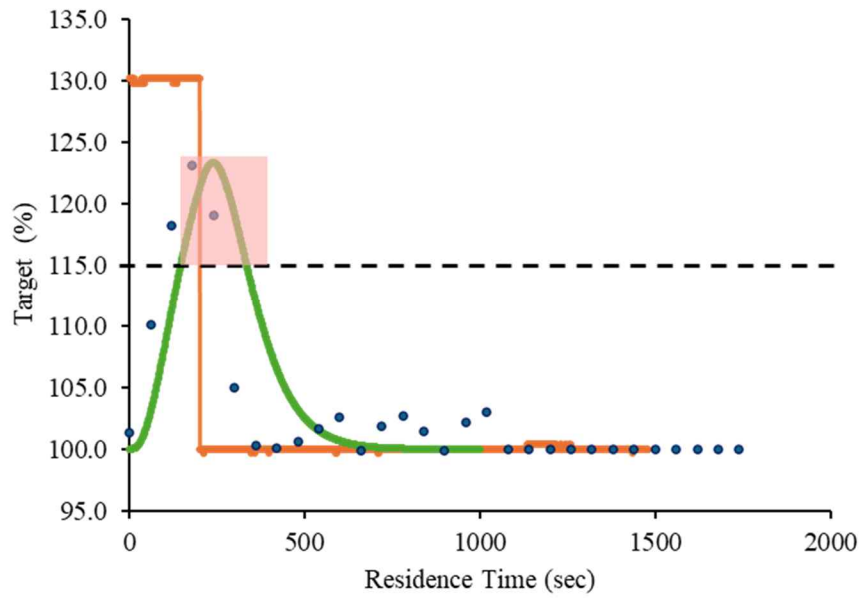
투입속도 110 %, 유지시간 300 초, (b) 투입속도 120 %, 유지시간 150 초, (c) 투입속도 120 %, 유지시간 300 초, (d) 투입속도 130 %, 유지시간 200 초



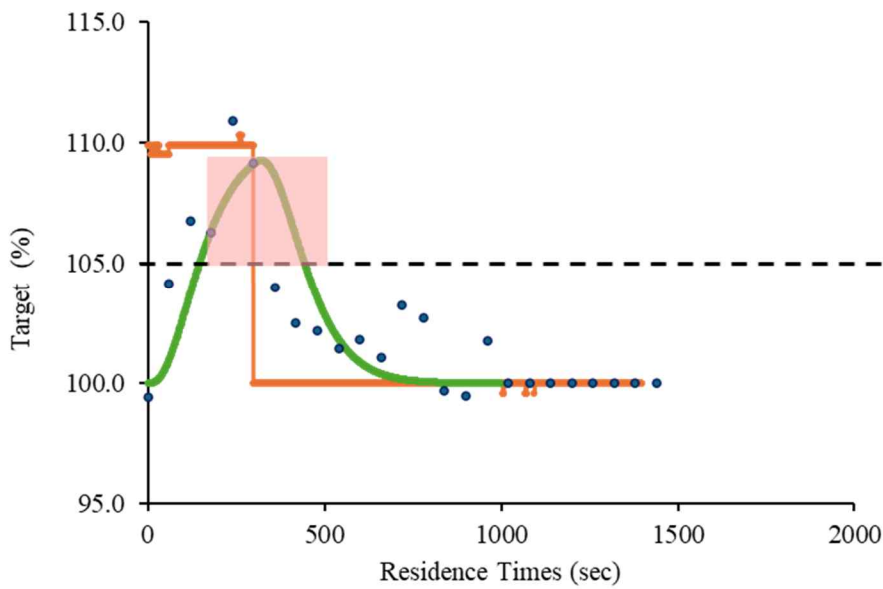
(a)



(b)



(c)



(d)

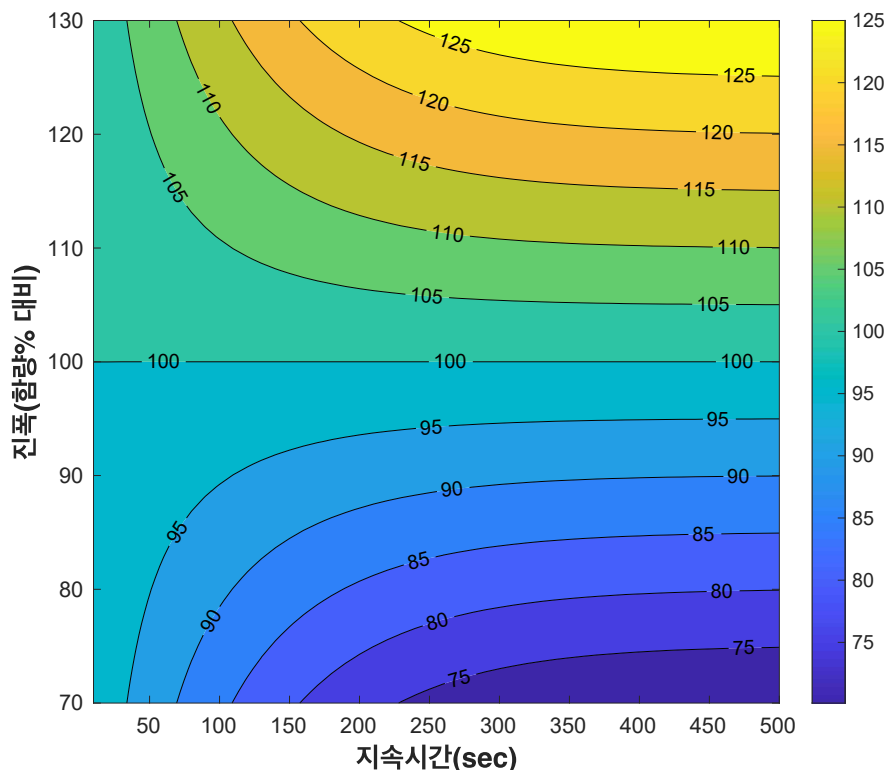
장애 관리 전략 수립을 위한 깔때기 그래프(Funnel plot)을 그리기 위한 조건으로 설정하였다. 이러한 4가지 조건에서 최대 함량은 완제 함량 규격인 95 - 105%를 만족하지 못하는 부적합 제품들이 일부분 생산되었다. 이러한 장애는 산출물의 품질에 부정적인 영향이 발생하므로, 공정은 계속해서 작동하지만 사전에 설정된 절차에 따라 장애의 관리 전략을 수립하여야 한다. 따라서 관리 전략을 세우기 위해 체류시간분포 시뮬레이션 모델을 적용하여 예측된 함량 결과를 도출하고 이를 이용하여 함량 예측 모델의 깔때기 그래프를 도출하였다.

1-2) 체류시간분포 기반의 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 Feeder에서 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.

체류시간분포 모델을 기반으로 한 깔대기 그래프(Funnel plot)을 도출하였다. 깔대기 그래프는 외부에서 발생한 장애의 진폭과 지속시간에 따라 제품의 품질에 미치는 영향을 이해할 수 있는 유용한 도구이며, 적절한 허용기준을 설정할 수 있게 한다. 깔대기 그래프에서 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 4-3] 일시적 장애 진폭과 지속시간에 따른 깔대기 그래프



깔대기 그래프에 나타난 바와 같이 30초 미만으로 지속되는 Feeder의 Feeding rate 70 ~ 130 %에서의 장애는 혼합물 내에서 원료 의약품의 함량이 95 ~ 105 %를 초과하지 않게 된다. 하지만 지속시간이 30 초를 넘어가면 주성분의 함량의 변화가 점차적으로 변화하는 것을 볼 수 있다. 또한 지속시간이 500 초가 지속되더라도 Feeder의 투입속도가 95 ~ 105 %일 경우 함량이 95 ~ 105 %를 초과하지 않게 된다. 따라서 두 조건에서 정상 작동에서는 벗어나지만 품질의 허용기준을 충족하기 때문에 완제이 품질은 영향을 받지 않게 된다. 따라서, 이러한 장애가 발생하더라도 공정을 계속해서 작동하며, 어떠한 물질도 배출(diversion)하지 않아도 된다.

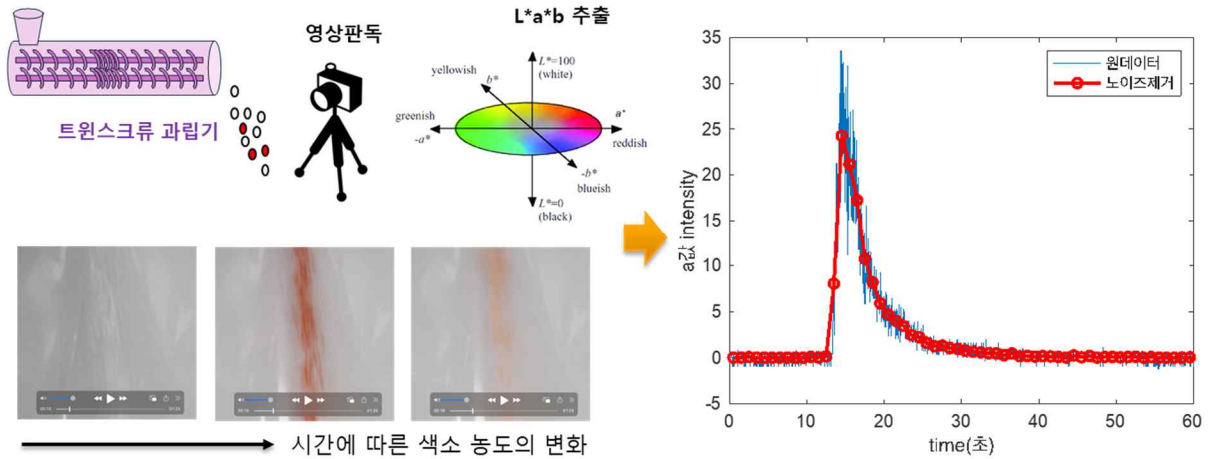
2) 습식과립화 공정의 체류시간분포 결정을 통한 장애 관리전략

2-1) 체류시간분포 특성화 연구

연속 습식과립화 공정은 트윈스크류 연합, 건조, 정립 공정으로 구성되어 있다. 이때 유동층 건조공정은 6개의 챔버 cell에서 회분식 제조방식에 의해 독립적으로 과립물이 건조되어 배출되며, 정립 공정에서는 각 건조챔버 cell에서 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, 연속적으로 물질이 투입과 과립물의 배출이 이루어지므로 해당 공정의 위험성 관리와 공정 역학의 이해를 위해서는 체류시간분포의 파악이 필요하다.

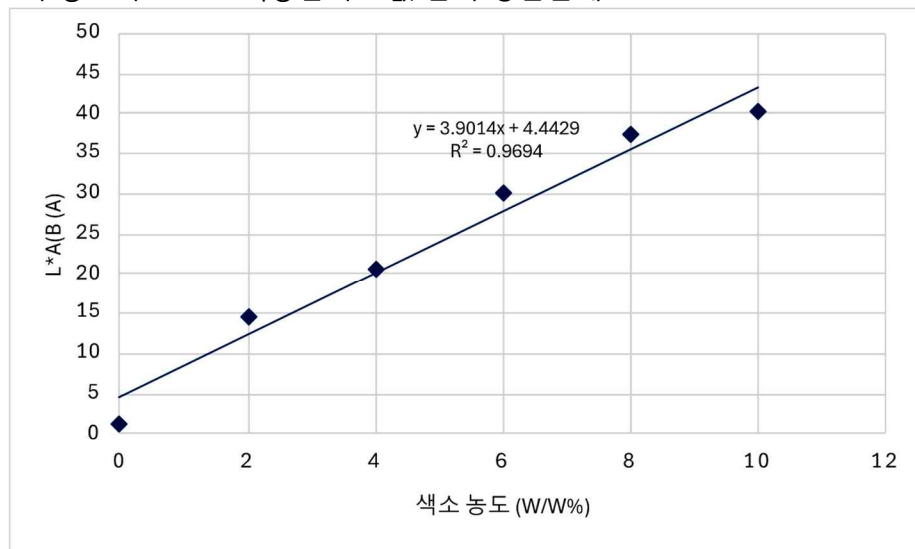
트윈스크류 연합공정의 체류시간분포 파악을 위해서는 연합공정의 공정역학 특성에 적합한 추적물질과 측정주기의 선정이 필요하며, 이를 위해 적색1호 색소를 이용하였다. 적색1호 색소는 색차계 또는 동영상 촬영을 통한 L^*a^*b 색공간에서의 적색 신호의 실시간 추출이 가능하므로 30초 이내의 체류시간을 가지는 트윈스크류 연합공정의 동특성을 고려하였을 때, 추적물질의 측정주기를 매우 짧게 적용할 수 있다. 또한 소량의 추적물질을 사용하여 체류시간분포 측정을 진행할 수 있으므로 추적물질의 주입에 따른 물질흐름 거동의 변동 영향을 최소화할 수 있으므로 트윈스크류 연합공정에 적용하기에 적합한 추적물질이라고 판단하였다. 이때 L^*a^*b 색공간은 sRGB 색공간보다 넓은 영역의 색도를 나타내는 색공간으로 L은 밝기, a는 적색과 녹색의 정도, b는 황색과 청색의 정도를 나타낸다. 따라서 L^*a^*b 색공간 좌표의 a값은 시료의 적색과 비례하여 증가하므로 해당 상관관계를 이용하여 색소의 농도 정량이 가능하다.

[그림 4-4] 색소를 추적물질로 사용한 습식과립 공정의 체류시간분포 측정 절차



체류시간분포 측정을 위한 색소의 투입량은 색소의 투입량에 따른 과립물의 성상을 육안으로 확인하여 약 1g을 펄스 방식으로 투입하였다. 이때 이론적인 트윈스크류 과립기의 mass hold-up은 약 20g 정도이므로 색소 투입량은 전체 hold-up의 약 5%(w/w)에 해당하는 양이다. 이때 색소의 농도에 따른 L*a*b 색공간의 a값은 색소 농도 10% 이내의 범위에서 선형의 상관관계를 가짐을 아래와 같이 확인하였다. 트윈스크류 배출부에서의 과립물 영상은 초당 30 프레임으로 촬영하여 과립물이 이송되는 영역에서의 L*a*b 색공간의 a값을 측정하였으며, 원데이터로부터 노이즈를 제거하기 위해 1초 간격의 이동평균(moving average)값을 적용하였다.

[그림 4-5] 색소의 농도와 L*a*b 색공간의 a 값 간의 상관관계



영상판독을 통해 측정한 추적물질의 농도로부터 아래 식을 이용하여 체류시간분포함수를 도출하였다.

$$E(t) = \frac{dF(t)}{dt} = \frac{d}{dt} \left[\frac{C_{out}(t)}{C_o} \right]$$

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

[표 4-14] 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 추적물질 투입 직후 지연시간을 가짐을 확인하였으며, 따라서 이를 모사하기 위한 체류시간분포 모델로 1개의 플러그 흐름 반응기와 2개의 연속교반 탱크로 구성된 Tank-in-series(TIS) 모델을 아래 식과 같이 적용하였다.

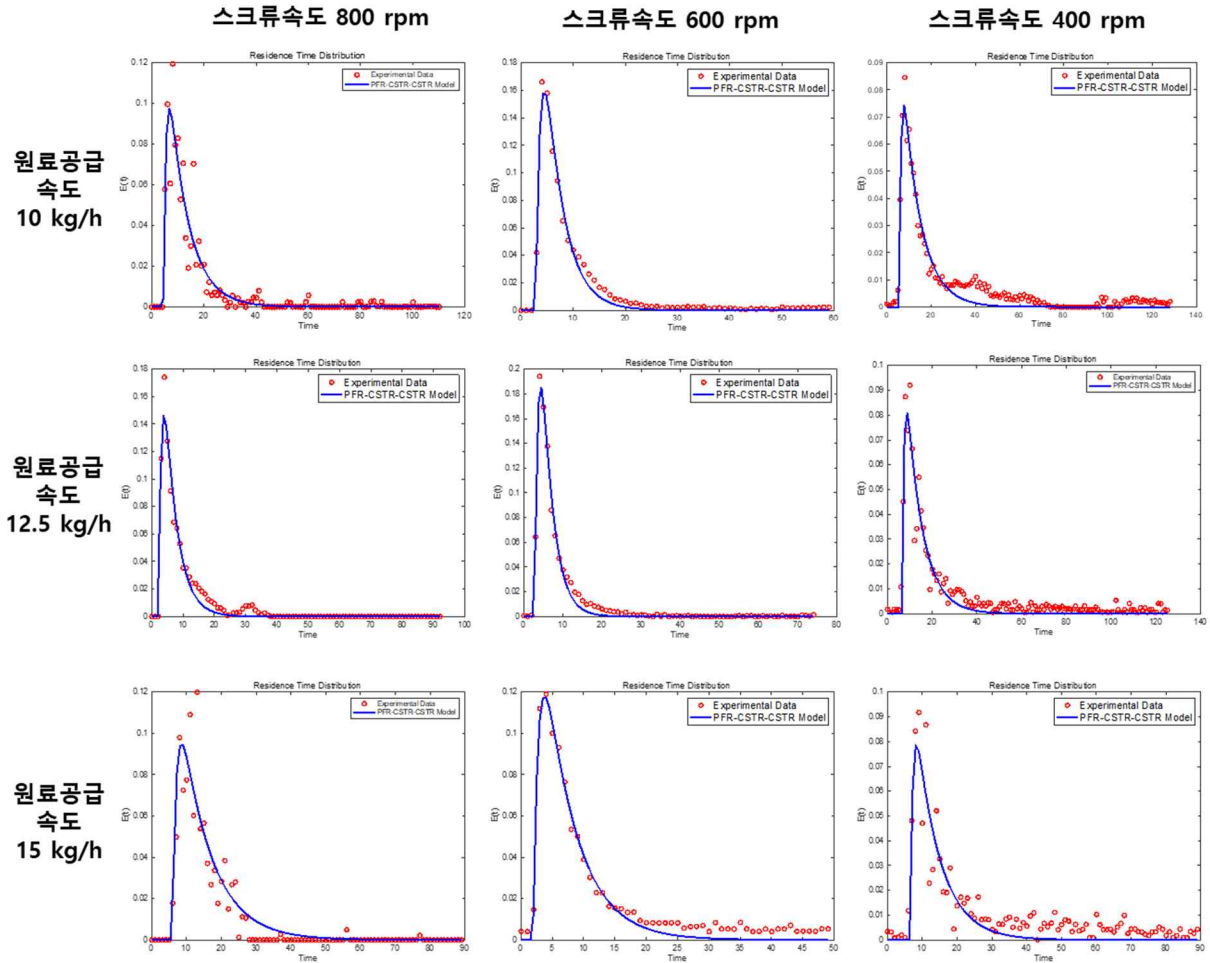
$$E(t) = \frac{t - \tau_{PFR}}{\tau^2} e^{-(t - \tau_{PFR})/\tau}$$

체류시간분포의 실측값과 TIS 모델의 모사값과의 차이를 최소화할 수 있는 1개의 플러그 흐름 반응기와 2개의 연속교반 탱크의 매개변수를 도출하였으며, 연속 습식과립화 공정의 공정 조건에 따른 체류시간분포의 측정 결과와 이에 따른 평균체류시간과 평균중심분산을 정리하여 아래 표와 그림에 제시하였다.

[표 4-15] 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 4-6] 연속 습식과립화 공정의 공정조건에 따른 체류시간분포 및 TIS 모델을 이용한 모사



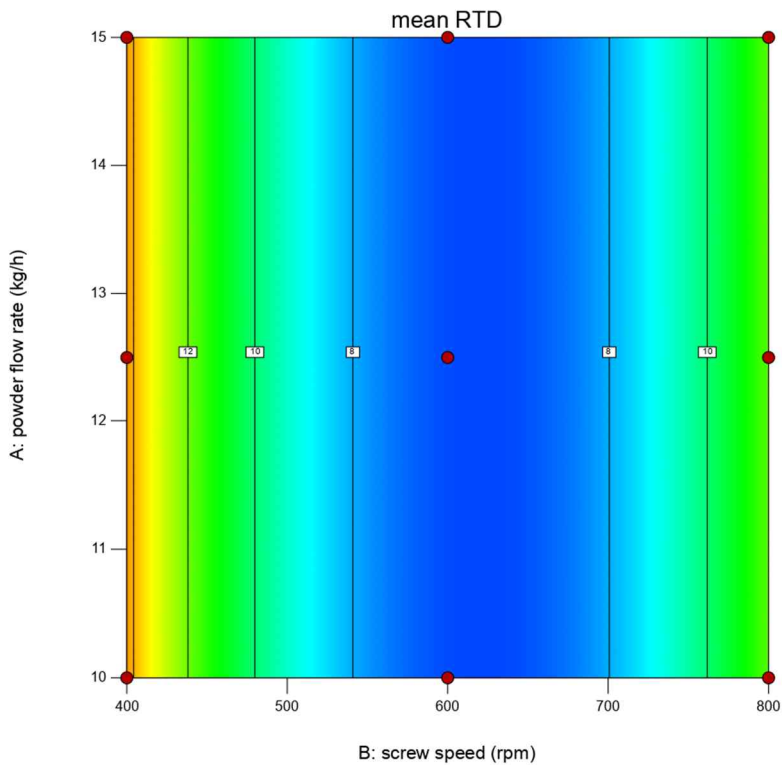
이때 체류시간분포의 평균과 분산에 대한 영향인자를 파악하고자 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과, 평균과 분산에 대한 모형의 p 값이 유의하였고, 데이터가 정규분포를 따르며 잔차가 경향성을 나타내지 않았으므로 모델이 적합하다고 판단하였다. 이때 평균과 분산에 유의한 영향을 주는 인자는 스크류속도*스크류속도의 제곱항으로 나타났다. 따라서 원료공급속도의 변동에 따른 체류시간분포의 영향은 거의 없었으며, 스크류속도에 따라 과립기 내부의 물질이동과 혼합 거동이 변화하였다. 또한 평균체류시간은 각 공정조건에 따라 약 6~15 초 사이로 측정되었으며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

[표 4-16] 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				

모형 요약			
표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
2.59	0.6645	0.5527	0.2452

[그림 4-7] 습식과립화 공정의 체류시간분포 평균에 대한 핵심공정변수의 등고선도



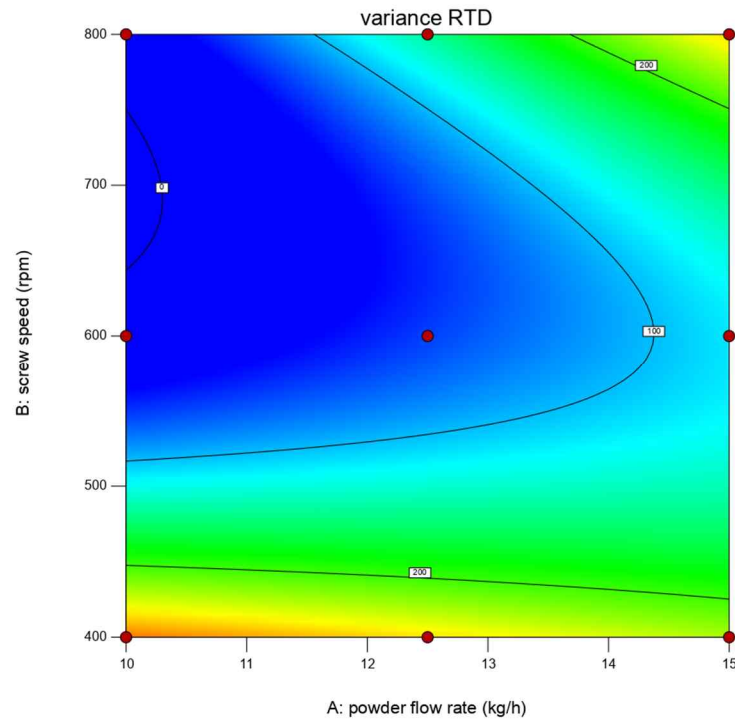
[표 4-17] 체류시간분포의 분산에 대한 분산분석 결과

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				

모형 요약

표준편차(S)	R-제곱	R-제곱(수정)	R-제곱(예측)
57.55	0.8710	0.7421	0.0983

[그림 4-8] 습식과립화 공정의 체류시간분포 분산에 대한 핵심공정변수의 등고선도



2-2) 체류시간분포 기반의 장애의 관리 전략 수립

연속 습식과립화 공정의 트윈스크류 공정에서 측정한 체류시간분포 모델을 바탕으로 장애 진폭과 지속시간이 완제의약품의 품질특성에 어떠한 영향을 미치는지 평가하고자 하였다. 체류시간분포 모델을 이용할 경우, 습식과립화 공정에서 혼합물의 함량 또는 제제균일성의 일시적 장애 또는 외란이 연합물의 핵심품질특성인 함량에 미치는 영향의 예측이 가능하다. 이때 합성곱(convolution)을 이용하면 원료의 투입농도 변화에 따른 연속제조공정의 제품 함량의 변동을 다음과 같은 식에 의해 계산할 수 있다.

$$C_{out}(t) = C_{in}(t) \otimes E(t)$$

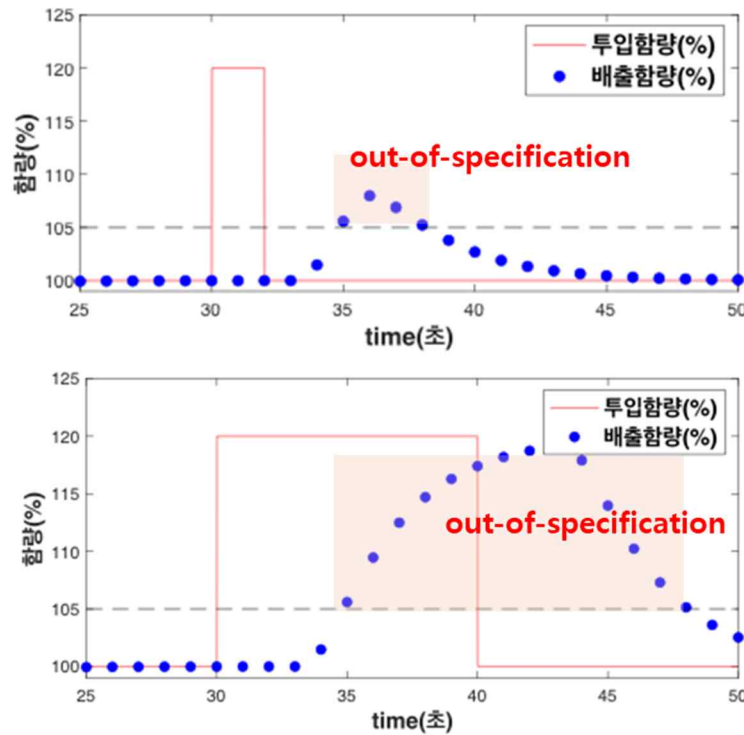
위 식에서 $C_{in}(t)$, $C_{out}(t)$ 는 각각 투입원료와 제품의 농도 또는 함량을 의미하며, 이를 바탕으로 투입원료의 함량에 대한 장애의 진폭과 지속시간에 따른 제품 함량의 변동을 예측하였다. 체류시간분포는 연속 습식과립화 공정의 조건에 따라 달라지므로 아래 공정조건에서 습식과립화 공정으로 투입되는 혼합물의 함량 변동에 따른 배출되는 연합물의 함량을 예측하여 함량에 대한 장애 관리전략을 수립하고자 하였다.

[표 4-18] 연속습식과립화 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 2초, 10초일 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 4-9] 트윈스크류 연합공정에서의 투입함량의 변동 장애에 따른 배출연합물의 함량 영향

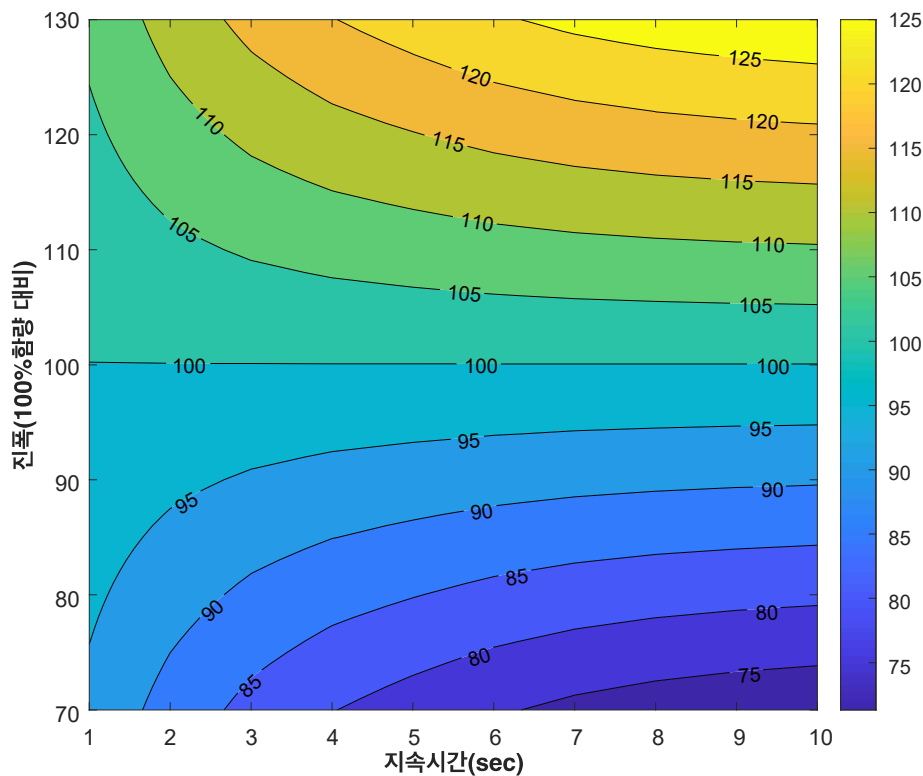


트윈스크류 연합공정으로 투입되는 혼합물의 함량에 대한 장애와 외란에 대한 품질영향을 깔대기 그래프(Funnel plot)을 작성하여 정량적으로 평가하였다. 이때 혼합물 투입함량에 대한 진폭과 장애크기는 트윈스크류 연합공정의 평균체류시간을 고려하여 아래와 같이 설정하였다. 각 장애 매개변수의 범위에서 투입함량과 체류시간분포의 합성곱으로부터 배출물의 함량을 예측하여 작성한 깔대기 그림은 아래와 같다. 깔대기 그림으로부터 3초 미만동안 지속되는 10%의 진폭을 가지는 장애는 연합물의 함량이 95~105%의 범위를 초과하지 않음을 확인하였다. 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 4-19] 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 4-10] 트윈스크류 연합공정에서 투입함량 장애에 대한 산출물 함량의 깔대기 그래프



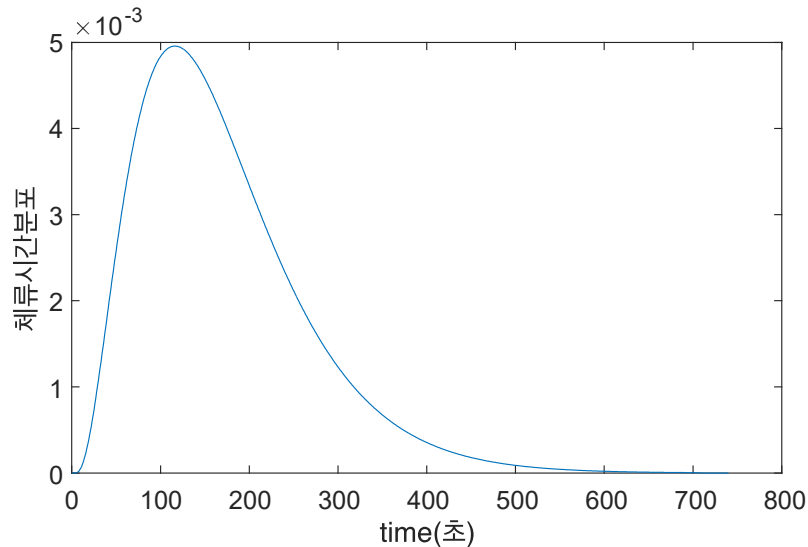
이때 개별 단위공정의 체류시간분포에 대해 합성곱을 사용하면 하나 이상의 서로 연계된 단위공정들에 대한 체류시간분포를 구할 수 있다. 혼합 공정과 트윈스크류 연합공정의 체류시간분포함수에 대해 합성곱을 적용하면 원료투입 공정에서 발생한 일시적인 장애 또는 외란이 혼합 공정을 거쳐 전파되어 습식과립화 공정에서 제조되는 연합물의 함량에 미치는 영향의 예측이 가능하다. 따라서 합성곱을 적용한 혼합 및 트윈스크류 연합공정의 체류시간분포 모델로부터, 원료투입 공정에서 발생한 장애의 진폭과 지속시간을

매개변수로 하여 다양한 조건의 장애에 대한 연합물의 함량 변동을 예측하여 연속제조공정의 연계된 단위공정들에 대한 추가적인 장애 관리전략을 수립하고자 하였다. 이때 혼합 공정과 트윈스크류 연합공정에서 도출한 체류시간분포 함수, $E_{\text{혼합}}(t)$ 및 $E_{\text{연합}}(t)$ 으로부터 혼합 공정과 트윈스크류 연합공정의 통합 체류시간분포를 구하기 위한 합성곱은 아래와 같이 적용하였다.

$$E(t) = E_{\text{혼합}}(t) \otimes E_{\text{연합}}(t)$$

표 4-10과 표 4-18의 공정 조건에서 통합 체류시간분포를 합성곱으로 계산한 결과는 아래 그림과 같다. 통합 체류시간분포로부터 구한 평균체류시간과 평균중심분산은 각각 131초, 37,918초였다.

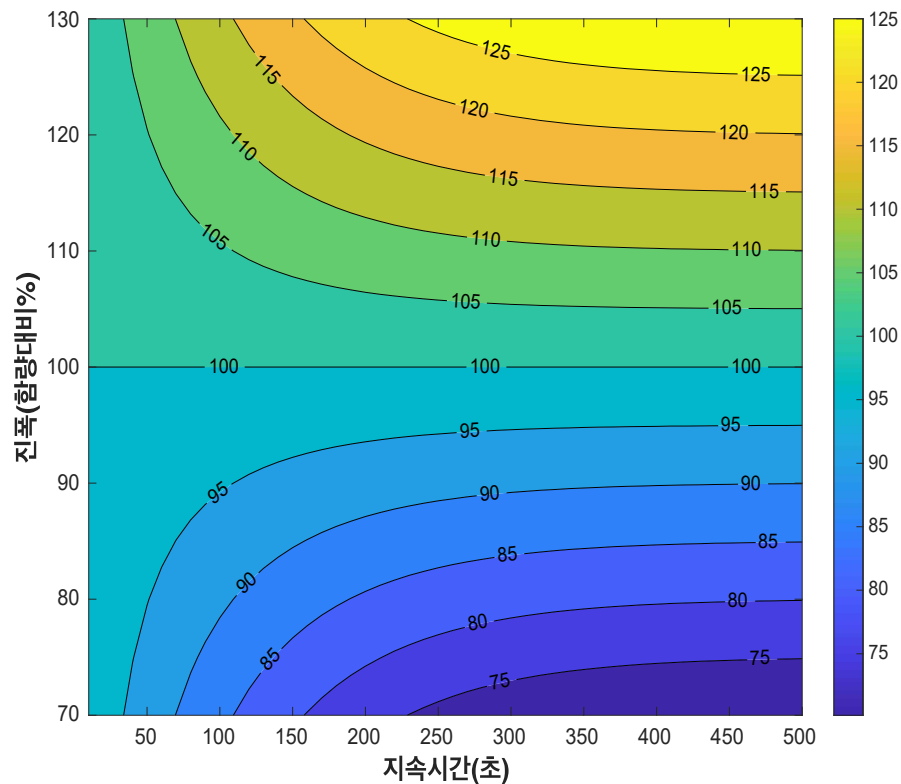
[그림 4-11] 혼합 공정과 트윈스크류 연합공정의 합성곱을 이용한 통합 체류시간분포함수



원료투입 속도의 장애와 외란에 대한 트윈스크류 연합공정의 품질영향을 깔대기 그래프(Funnel plot)을 작성하여 정량적으로 평가하였다. 이때 원료투입속도에 따른 투입함량 장애의 진폭과 장애크기는 표4-19와 같이 설정하였다. 각 장애 매개변수의 범위에서 투입함량과 체류시간분포의 합성곱으로부터 연합물의 함량을 예측하여 작성한 깔대기 그림은 아래와 같다. 깔대기 그림으로부터 30초 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 투입함량의 장애의 관리전략은 혼합 공정에서 도출한 깔대기 그래프를 이용하여 혼합 공정에서 적용하거나 또는 통합 공정의 깔대기 그래프를 이용하여 연합 공정에서 적용할 수 있다.

[그림 4-12] 트윈스크류 연합공정에서 원료투입속도의 장애에 대한 산출물 함량의 깔대기 그래프



참고자료 (ICH Q13 가이드라인)

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정에서의 물질의 추적과 배출을 위한 장애전략에 대해 아래와 같이 제시하고 있다.

3.1.6. 물질 추적성 및 배출

연속제조공정에는 시스템 개시 및 가동 중단 또는 장애가 적절하게 관리 및 완화 되지 않을 동안에 생성된 부적합 물질 생산 기간이 포함될 수 있다. 제품의 생산 흐름에서 잠재적 부적합 물질 감지 및 배출하는 능력은 연속제조공정의 중요한 특성으로 관리 전략 개발에서 고려되어야 한다.

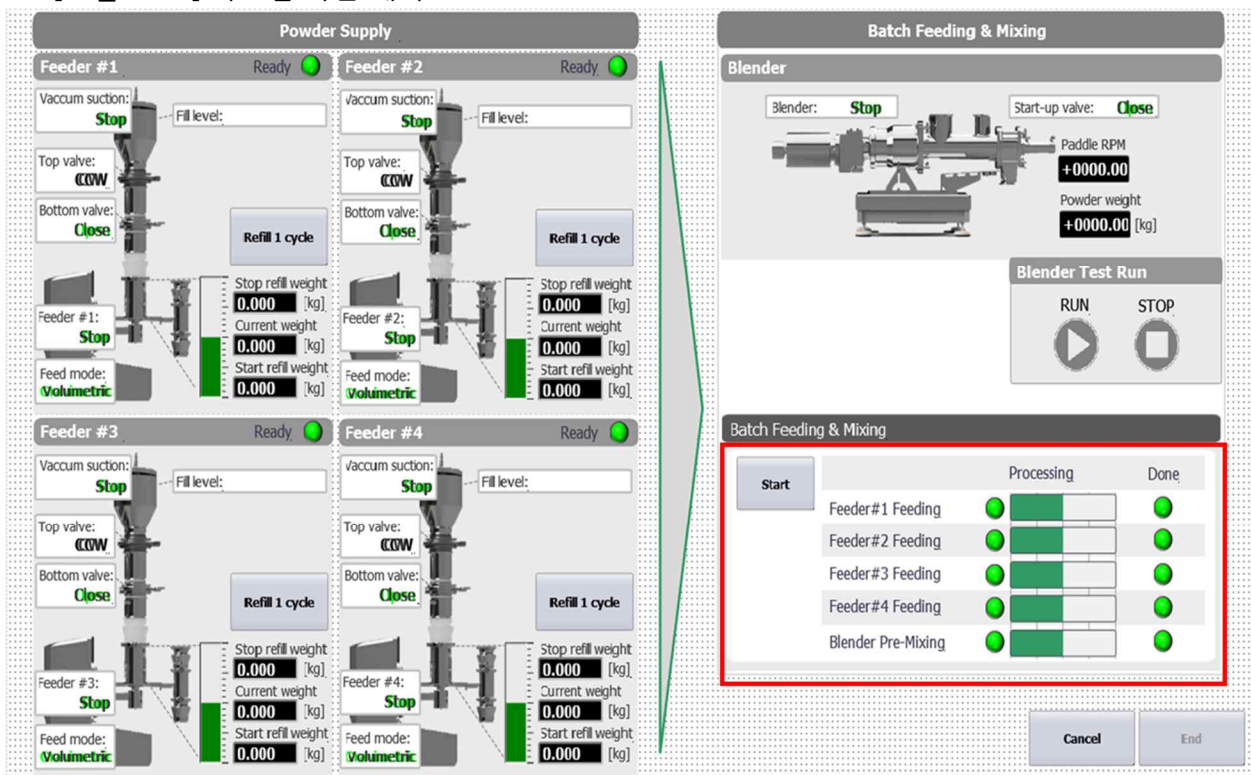
계획한 수행 조건에 대한 개별 단위 조작과 통합 시스템의 RTD 및 공정 역학을 이해하면 시간 경과에 따른 물질의 분포를 추적할 수 있다. 이를 통해 생산 전반에 걸쳐 전반적으로 투입 물질을 추적할 수 있다. 물질 추적성 상위 단계 장애가 하위 단계 물질 품질에 영향을 미치는 방식의 이해 적절한 측정법 사용 (예. PAT)으로 물질 수집 또는 배출 개시 및 중단 시점을 실시간으로 결정할 수 있다. 배출된 물질의 양은 공정 역학 관리 전략 장애 심각도 (예. 규모, 기간, 빈도) 검체채취 및 배출 위치와 같은 일부 요소에 영향을 받을 수 있다. 또한 배출 전략은 물질이 배출될 때 물질 흐름과 공정 역학이 미치는 영향을 설명하는 것이 중요하다. 배출 기간의 시작과 종료 그리고 제품 수집 재시작을 작동시키는 기준이 설정되어야 한다

4.2.3 공정 개시, 가동중단 및 일시 정지 전략

1) 원료 투입 및 혼합 공정의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략

원료 투입 및 혼합 공정의 개시는 Feeder에서 설정된 제제 조성대로 정량 투입되어 Blender에 300 g이 채워지고, 설정된 Batch mixing이 완료된 시점으로 한다. Blender의 300 g은 Blender의 권고된 용량이며, 해당 용량에 대한 연구는 Hold up mass에서 연구되었다. 시스템 개시 시작에 대한 예시 화면에 나타난 바와 같이 빨간 박스의 Processing이 완료되면 개시가 가능하다.

[그림 4-13] 시스템 화면 예시



앞에서 원료 투입 및 혼합 공정의 Feeder 공정변수 설정을 통한 전략과 주성분의 공정학적 이해를 통한 전략을 토대로 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략을 수립하였다. Feeder 공정변수를 통한 피드백 제어 설정 범위가 주성분의 공정학적으로 설정된 범위 보다 작다. 때문에 Feeder 공정변수를 기준으로 전략을 수립하였고, Target feeding rate에서 벗어나는 시간을 체류시간분포 결과로 설정하였다.

[표 4-20] 원료 투입 및 혼합 공정의 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략

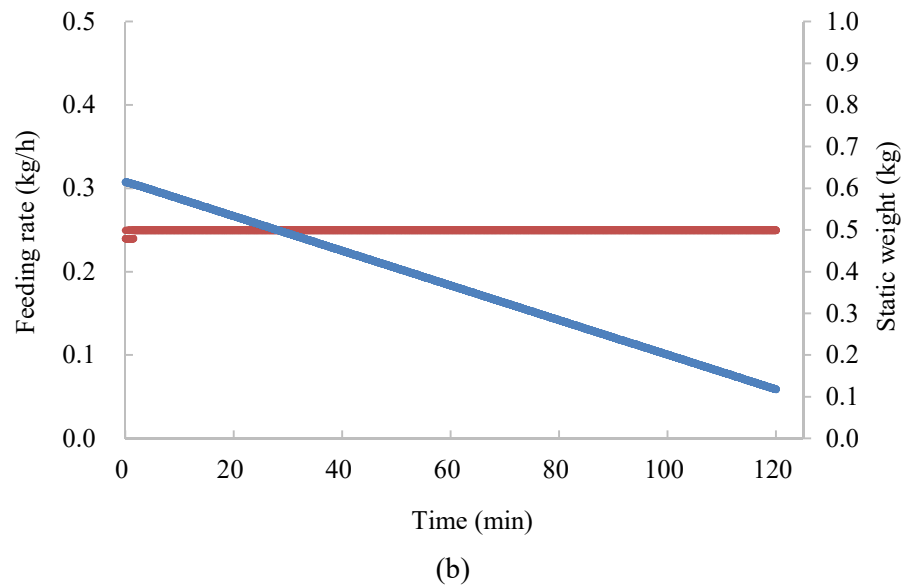
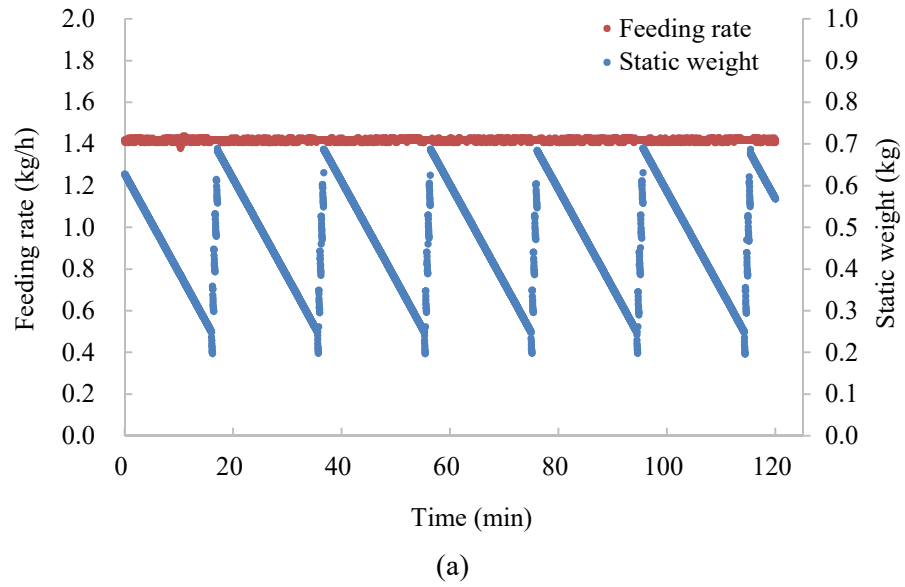
Action	Activity
Start-up / Restart (개시/재시작)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 각각의 Feeder 에서 정량이 투입되어 Blender 에 300 g 이 채워지고, Batch mix 가 완료된 시점 2. 투입속도가 Pause 구간에 도달 후 원인 파악이 완료된 경우 3. Target 투입속도에서 벗어나서 30 초 이상 유지되는 경우 4. Feeder 의 청소가 필요하여 Pause 후 청소가 완료된 경우
Pause / Stop (일시정지)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 투입속도가 Pause 구간에 도달한 경우 2. Feeder 의 청소가 필요한 경우
Shutdown (가동 중단)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 투입속도가 Shutdown 구간에 도달한 경우

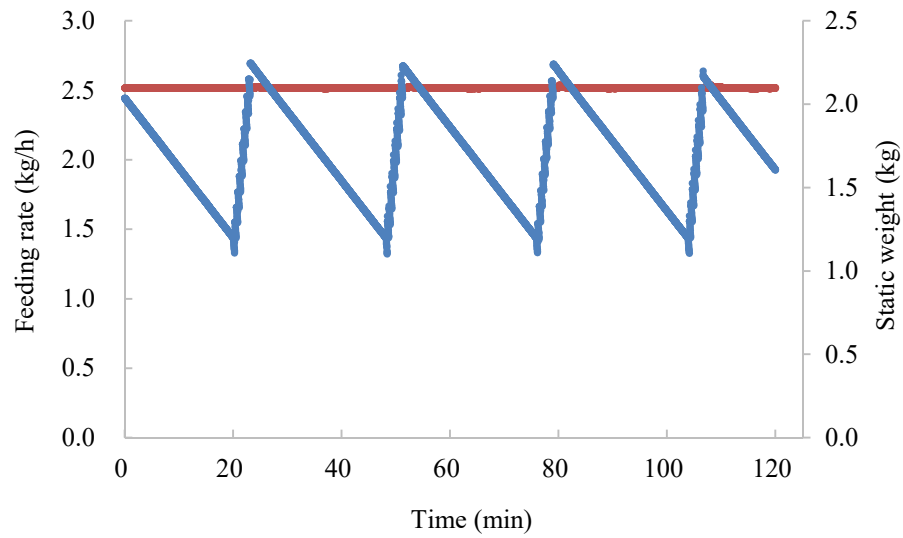
1-1) Dosing system의 관리 전략 설정에 대한 타당성 확인

설정된 공정 변수 중 모니터링하고 피드백 제어를 진행하는 Refill 시점과 투입속도의 일시정지 구간과 가동중단 구간 설정이 제대로 세워졌는지 확인하는 것이 중요하다. Feeder Refill 전략의 Refill 시점이 적절하지 않으면 원료 투입이 원활하지 않을 수 있고, 원료 투입 전략으로 투입속도 설정 구간이 적절하지 않으면 원료의 투입이 일정하지 않아 적절한 함량을 가지는 혼합물이 배출되지 않을 수 있다. 따라서 원료 투입 및 혼합 공정의 전략이 적절하게 설정되었는지 확인하기 위해 시험 생산을 하였다. 시험생산의 총 운행 시간은 원료 배출이 가장 늦어 Refill 간격이 가장 적은 Feeder 2를 바탕으로 120분으로 설정하였다.

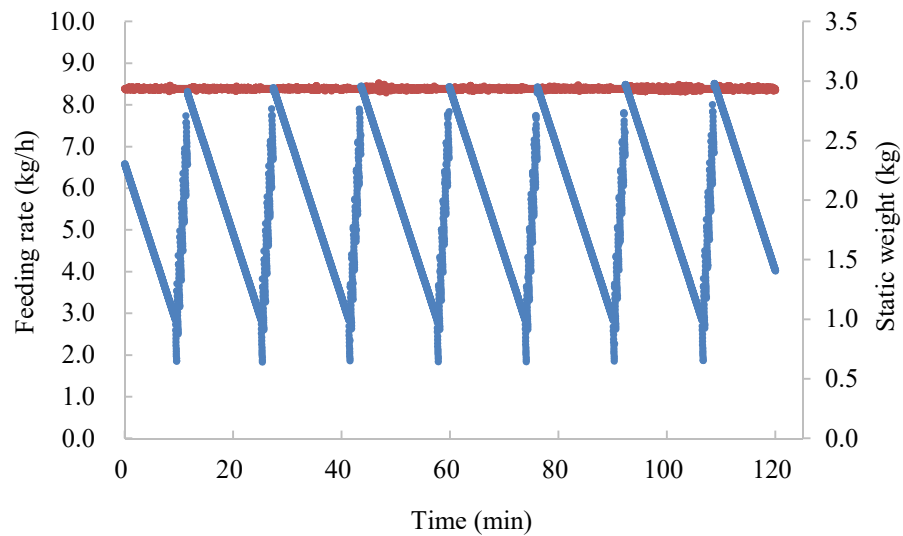
공정이 시작되면 원료의 투입량이 실시간으로 모니터링 되고, 공정진행 중 일시적인 장애가 발생하면 피드백 제어를 진행한다. Feeder 1과 2는 미량이 투입되므로 일시적인 장애가 발생하였을 경우 투입속도가 변화할 가능성이 크다. 원료이송기의 보관 탱크에서 Feeder로 원료가 Refill 되는 중 투입속도 변화를 확인하였다.

[그림 4-14] 시험생산 중 투입속도와 feeder 내 원료 무게의 변화 확인(a) Feeder 1, (b) Feeder 2, (c) Feeder 3, (d) Feeder 4





(c)

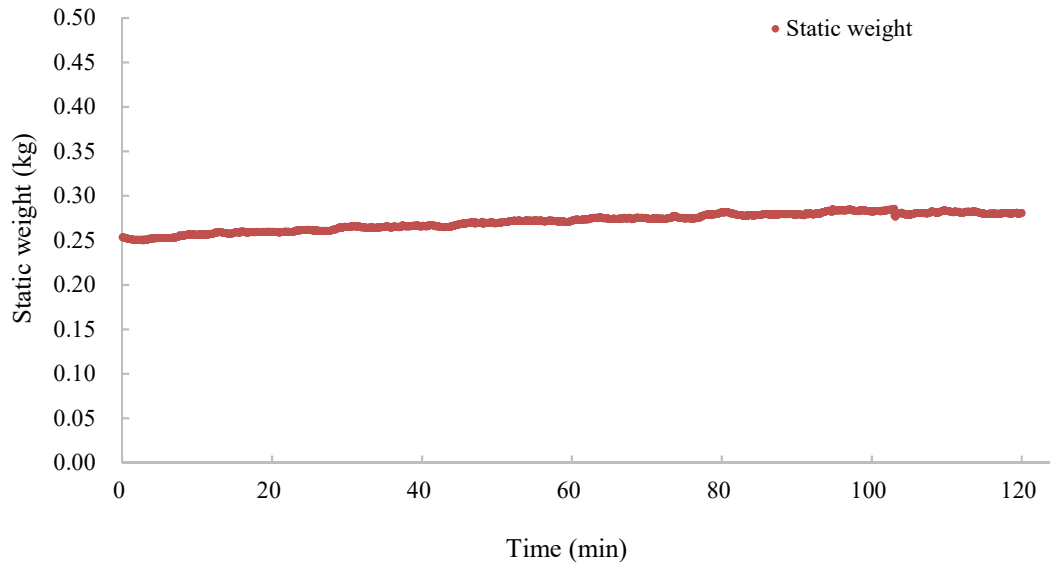


(d)

시험 생산 중 개별 feeder의 이동속도 및 feeder 내 원료 무게 그래프에서 투입속도는 왼쪽 y 축이고, 원료 무게는 오른쪽 y축이다. 원료 무게는 원료가 Refill 되어 Feeder에 투입되었을 때 감지되는 원료의 양이다. 즉 해당 원료 무게는 feeder에 원료가 투입되었을 때 투입속도가 변화하는지 확인할 수 있는 척도가 된다. 시험생산결과 120분 작동 결과 투입속도의 변화는 설정된 Feeder 관리전략 범위에서 적절히 피드백 되고 있음을 확인하였다. 시험생산 도중 4개의 Feeder에서 일시정지조건과 가동 중단 조건은 발생하지 않았고, 원료 무게가 Start refill 무게에 도달하면 refill을 시작하였으며 Stop refill 무게에 도달하면 정지되었다. Refill 중 투입속도는 변화하지 않고 일정하게 유지하는 것을

확인하였다. 따라서 공정 중의 인위적인 장애가 없을 경우 일정한 투입속도를 가지며 원료가 투입되고 적절하게 피드백되며 모니터링 됨을 확인하였다.

[그림 4-15] 시험생산 중 Blender 내부 무게 변화 확인



Blender 내부의 무게는 초기 공정시작 시 약 0.25 kg으로 시작되어 안정화되어 유사하게 유지된다. 또한 Blender의 내부 Capacity는 0.5 kg으로 Feeder를 통해 투입되는 만큼 배출되는 것을 확인하였다. 따라서 Dosing system에서 원료 투입과 배출이 원활하게 이루어지고 적절히 피드백 되고 있음이 확인되었다.

2) 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.

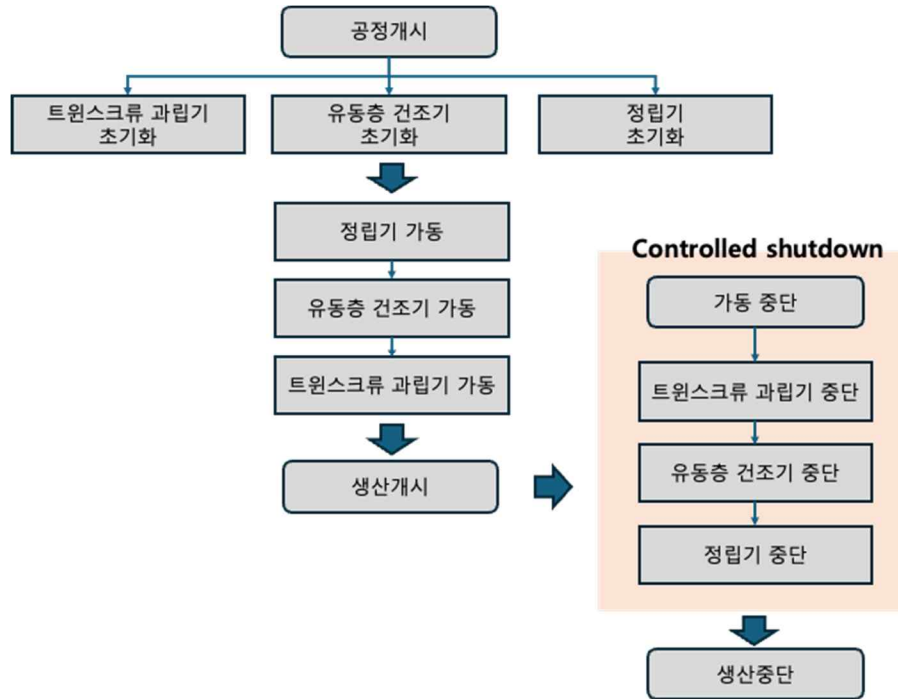
[표 4-21] 공정개시를 위한 습식과립화 공정의 초기화 전략

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 rpm으로 가동하여 작동상태를 확인한다. 3. LIW feeder의 무게의 0점을 잡고, 원료공급을 시작하여 IBC로부터 LIW feeder에 원료를 충전한다. 4. Feed factor calibration을 실시하여 60초동안 feed factor를 안정화한다. 4. bridge breaker 상태를 확인한다. 5. 온도제어를 활성화하여 120초간 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 300rpm의 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 cell을 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 4-16] 습식과립화 공정의 공정 개시 및 가동 중단을 위한 관리 전략



참고자료 (ICH Q13가이드라인)

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정에서의 제조공정의 개시, 가동중단, 일시정지 등에 대해 아래와 같이 제시하고 있다.

4.1. 제조공정 및 공정관리 개요

ICH M4Q와 관련하여 CTD 3.2.S.2.2와 3.2.P.3.3에 제조공정 및 공정관리를 순서대로 서술해야 하고 CTD 3.2.S.2.6 또는 3.2.P.2에 의약품 개발자료를 제공하여 뒷받침해야 한다. 연속제조공정의 경우, CTD 3.2.S.2.2 및 3.2.P.3.3에서 공정 설명에 다음 사항이 보충되어야 한다 (해당하는 경우)

- 통합 연속제조공정 기능을 설명하기 위한 공정 개시, 가동 중단, 일시 정지 및 재시작 절차 요약

(생략)

4.2 관리 전략

공정 수행 시간 동안 생성된 산출물이 설계된 품질에 도달할 수 있도록 연속제조공정 관리 전략을 수립한다. 관리전략은 이 가이드라인의 Section 3에 논의된 사항을 고려해야 한다. 관리 전략에는 제조에 사용되는 관련 제어 및 연속제조공정의 작동 관련 사항을 서술해야 한다. 관리 전략의 일부 사항이 아래 기술되어 있다.

(생략)

- 시스템 작동: 제조소(Site)에서 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 관리와 장애에 대응하기 위한 절차를 수립하고 유지해야 한다(부록 V 참조). 작동 관련 접근법(예. 장애 대응)을 신청서류에 적절한 수준으로 상세히 기술해야 한다. 산출물 품질에 미칠 잠재적 위험을 고려하여 일시적 사건(Transient and pause events)으로 영향을 받은 물질의 처리(Disposition) 타당성을 입증해야 한다 (예. 하위 단계로 전파될 때 장애의 영향).

(생략)

4.2.4 공정분석기술: 실시간 품질 관리전략

연속제조공정에서 시스템의 개시 및 가동 중단 또는 장애가 적절하게 관리 및 완화되지 않을 시에는 부적합 물질의 생산이 발생할 수 있다. 따라서 제품이 연속적으로 생산되는 과정에서 공정분석기술을 적용하여 기준에 부적합한 반제품을 감지함으로써 최종 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향을 관리하기 위한 지속적인 모니터링 수단으로 활용하고자 하였다.

K 과립제의 연속제조공정에 대한 위험성 평가 결과, 혼합 공정에서 함량과 제제균일성에 대한 위험성이 확인되었으므로 혼합 공정에 공정분석기술을 적용하여 혼합물의 함량에 대한 지속적인 모니터링과 관리가 필요할 것으로 판단하였다. 공정분석기술 개발을 위한 분석방법으로는 실시간으로 검체의 전처리 없이 공정 중 시료의 측정이 가능한 근적외선 분광분석법을 선정하였다. 이를 위해 먼저 K 과립제의 제조에 사용되는 원료들의 근적외선 스펙트럼을 측정하여 비교한 결과, 주성분의 근적외선 스펙트럼으로부터 다른 첨가제에서는 관찰되지 않는 주성분에 특이적인 피크들이 관찰되었다. 따라서 근적외선 분광분석법이 K 과립제의 주성분 함량을 측정하기에 적합하다고 판단하여 공정분석기술 모델을 개발하고 시험법의 검증을 실시하였다.

1) Calibration model 샘플의 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 아래 표에 나타내었다.

[표 4-22] Calibration sample 처방

Ingredient	70%		80%		90%		100%	
	mg/T	%	mg/T	%	mg/T	%	mg/T	%
아세트시스테인	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

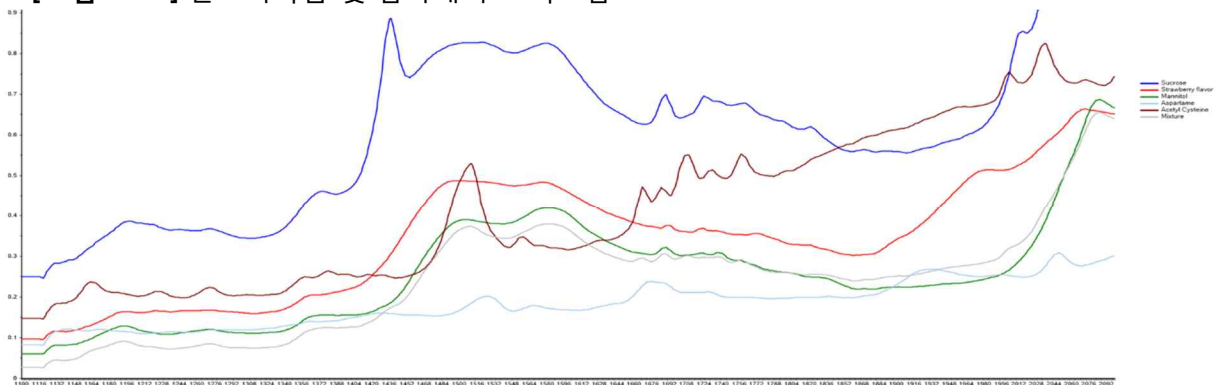
아스파탐	15.00	3.00	15.00	3.00	15.00	3.00	15.00	3.00
Total	500.00	100.00	500.00	100.00	500.00	100.00	500.00	100.00
Ingredient	110%		120%		130%			
	mg/T	%	mg/T	%	mg/T	%		
아세틸시스테인	110.00	22.00	120.00	24.00	130.00	26.00		
딸기향분말	10.00	2.00	10.00	2.00	10.00	2.00		
Mannitol	308.75	61.75	298.75	59.75	288.75	57.75		
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		

2) 공정분석기술 모델 검증

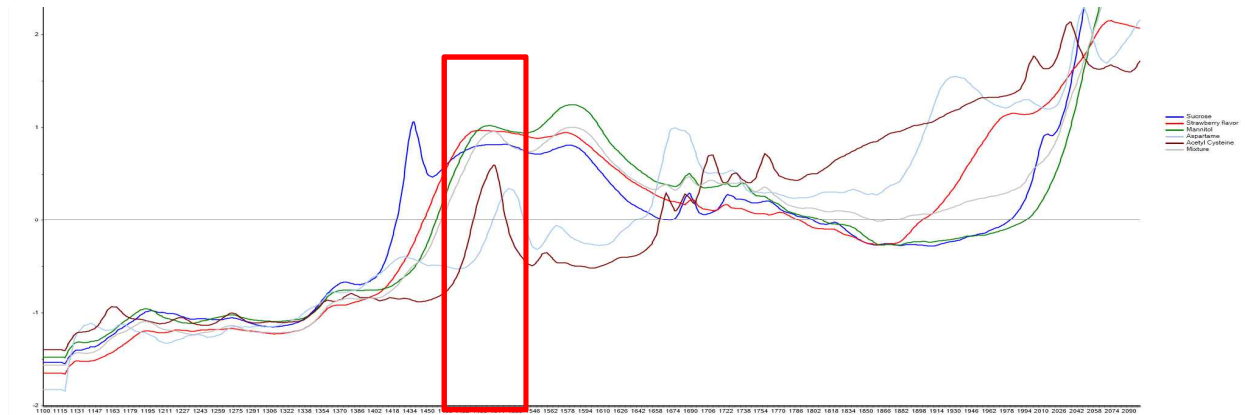
2-1) 원료(raw material) 스펙트럼 측정

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 와 SNV 로 전처리된 원료 스펙트럼은 아래 그림들에 나타내었다. API 의 고유한특이성 Peak 가 보이는 영역을 빨간색 박스로 표시하였으며, 해당 Peak 영역에서 모델을 만들고 밸리데이션을 진행하였다.

[그림 4-17] 원료의약품 및 첨가제의 스펙트럼 raw data



[그림 4-18] SNV 전처리된 원료의약품 및 첨가제의 스펙트럼



2-2) 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 아래 표에 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 예측 모델의 정확성 검증 결과는 아래 그림 및 표에 제시하였다.

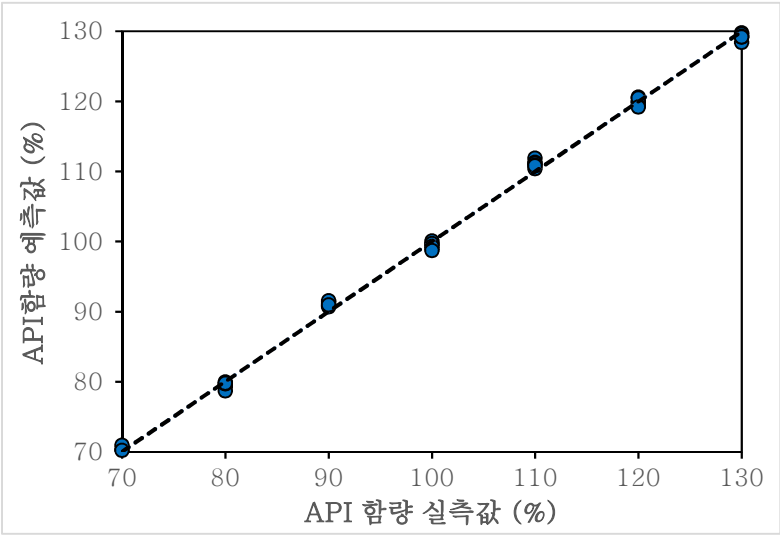
[표 4-23] API 함량 예측 모델의 개발 조건

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

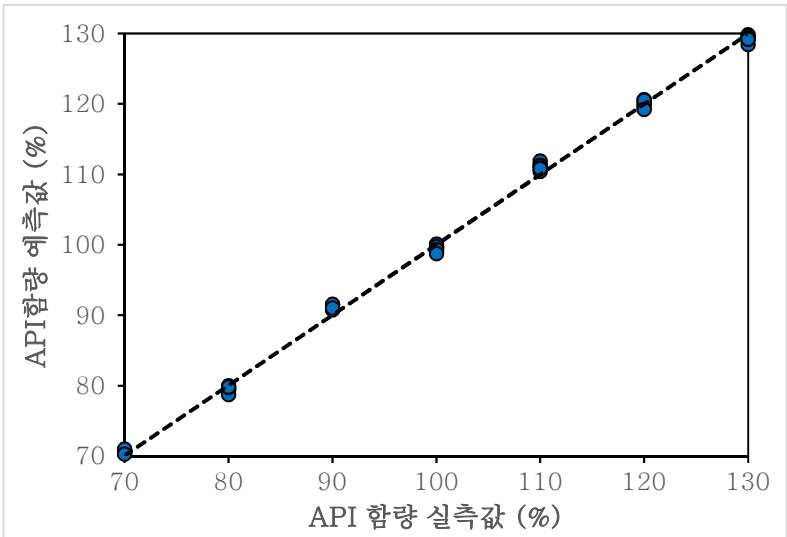
[표 3-40] 혼합물 함량 모델의 정확성 검증 결과

항목	오차	오차결과
정확성	RMSEC	0.953
	RMSECV	1.160
	RMSEP	0.903

[그림 4-19] API 함량에 대한 모델의 검량 결과



[그림 4-20] API 함량에 대한 모델에 대한 교차밸리데이션 결과



[표 4-1] 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%

2-3) 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 아래 표에 나타내었다.

[표 4-2] 예측 모델의 정밀성 결과

시험함량	1정 6회 측정
	NIR 함량 (%)
100%	99.4
	99.6
	99.3
	97.8
	99.8
	97.6
평균	98.9

시험함량	1정 6회 측정
	NIR 함량 (%)
표준편차	0.9
정밀성 (반복성, %RSD)	0.9

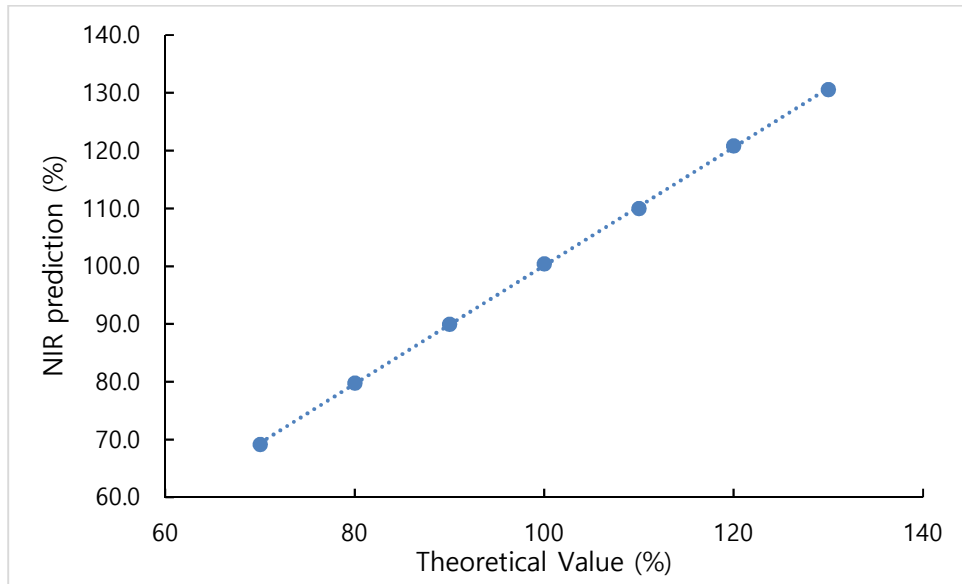
2-4) 직선성 및 범위

모델 검량 결과로부터 실제값과 예측값의 추세선의 기울기와 y-절편 및 상관계수를 구하고 직선성과 범위를 평가한 결과는 아래 표에 나타내었다. 예측 모델의 직선성 및 추세선은 아래 그림과 같다.

[표 4-3] 예측 모델의 직선성 및 범위

Target Concentration (%)	NIR 함량 (%)
70	69.1
80	79.8
90	89.9
100	100.4
110	110.0
120	120.8
130	130.6
기울기	0.9771
y-절편	2.2011
상관계수	0.999
범위	70 ~ 130 %

[그림 4-21] 예측 모델의 직선성 및 추세선



4.2.5 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.

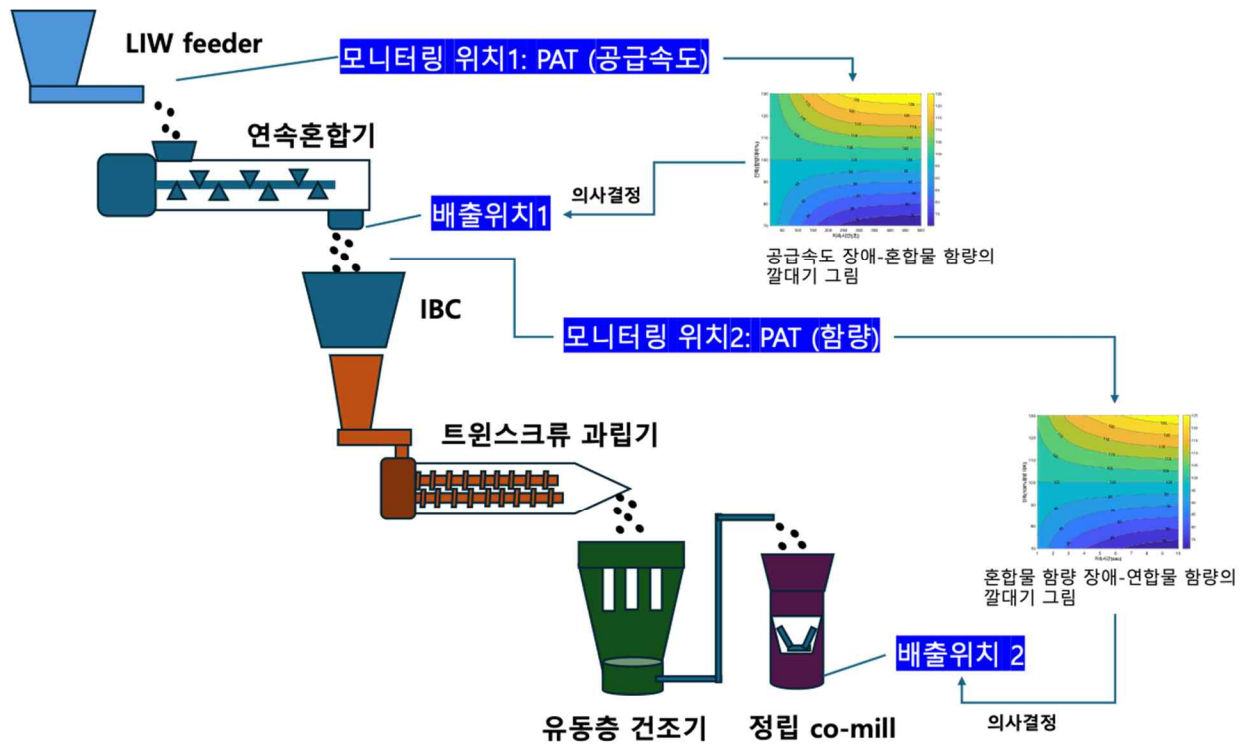
혼합 공정과 습식과립화 공정에 대한 체류시간분포 특성화를 통해 원료투입 공정과 혼합 공정의 함량의 일시적 변동이 발생하였을 경우, 해당 장애가 혼합 공정 또는 습식과립화 공정의 함량에 미치는 영향을 예측할 수 있다. 이때 원료투입 공정에서는 실시간으로 원료투입속도가 지속적으로 모니터링되며, 혼합 공정에서는 혼합물의 함량이 공정분석기술을 통해 실시간으로 모니터링되므로 함량의 일시적인 장애에 대한 지속적인 감시가 가능하다. 따라서 개별 단위공정과 통합된 공정의 체류시간분포와 공정 역학 정보로부터 다음과 같은 부적합 제품의 배출 관리전략을 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 도출하였다.

[그림 4-22] K 과립제의 일시적 부적합 제품의 배출 관리전략 도식도



참고자료 (ICH Q13가이드라인)

ICH Q13 가이드라인 (원료의약품과 완제의약품의 연속제조공정)에서는 연속제조공정에서의 물질배출 및 수집에 대해 아래와 같이 제시하고 있다.

4.2 관리 전략

공정 수행 시간 동안 생성된 산출물이 설계된 품질에 도달할 수 있도록 연속제조공정 관리 전략을 수립한다. 관리전략은 이 가이드라인의 Section 3에 논의된 사항을 고려해야 한다. 관리 전략에는 제조에 사용되는 관련 제어 및 연속제조공정의 작동 관련 사항을 서술해야 한다. 관리 전략의 일부 사항이 아래 기술되어 있다.

(생략)

- 물질 배출 및 수집: 물질 배출 및 수집 전략을 신청서류에 요약하고 타당성을 입증해야 한다. 전략에는 물질 배출을 결정하는 기준, 배출된 물질의 범위를 결정하는 근거, 물질 수집 재개 조건 등이 포함되어야 한다. 검체채취 빈도, RTD, 장애의 폭, 시간 및 확산 등의 요소를 배출 전략 개발 시 고려해야 한다. 배출물질의 양은 RTD와 다른 측정 방법의 불확실성을 고려하여 타당한 안전역을 알맞게 적용해야 한다. 물질 수집, 배치, 처리(예. 격리, 오프라인 시험, 조사) 관리 절차가 신청서류에 포함된 필요는 없지만 의약품 품질시스템(PQS) (ICH Q10)에 따라 관리되어야 한다.

(생략)

부록 II. 완제의약품 연속제조공정(합성의약품)

2. 관리 전략 및 기타 기술적 고려사항

2.2 장비 설계 및 통합

(생략)

- 배출 위치: NIR 프로브 및 배출 위치 사이의 RTD는 추적자를 사용하여 특성을 분석했다. 물질 배출 전략은 LIWF와 NIR 사이에 RTD는 물론 프로브와 배출 위치 사이 RTD에 각각 연결한다.

(생략)

4.3 완제의약품의 관리전략

관리전략 수립에 따른 완제의약품의 최종 시험항목과 허용기준을 설정하였다.

[표 4-4] 완제의약품에 대한 관리전략

시험항목	허용기준
성상	약간의 감미와 딸기향이 있는 흰색의 과립제
확인	함량시험법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 피크 유지시간이 동일
함량	표시량의 95.0 ~ 105.0%
용출	30분에 75% 이상
입도분포	10호(1700 μm) 체 잔류: 전량 통과
	12호(1400 μm) 체 잔류: 전체량의 5% 이하
	42호(355 μm) 체 통과(미분): 전체량의 15% 이하
미생물한도	대장균은 검출되지 않아야 함
	총호기성미생물수(TAMC) < 10^2

Ⅲ. 결 론

1 결론

본 예시모델은 K 과립제를 대상으로 글로벌 품질시스템 기반의 연속공정 예시모델을 도출하고 이를 토대로 연속공정을 도입하고자 하는 현장 실무자들에게 구체적인 연속공정 개발의 실행안의 예시를 제시하기 위해 개발되었다. 본 예시모델의 개발을 통해 점차 그 적용사례가 늘어나고 있는 의약품 연속제조공정에 대한 국내 개발사례를 확보하고 제조 혁신기술의 확산을 위한 기반을 조성하고자 하였다.

의약품 연속제조공정은 연속제조 의 제품화 요건을 만족할 경우, 제품의 품질 일관성을 확보할 수 있을 뿐만 아니라 전통적인 회분식(Batch) 공정과 비교하여 생산효율을 향상하고 제조비용을 절감할 수 있는 제조방식이다. 본 예시모델에 적용한 K 과립제를 예를 들면, 회분식 공정을 적용할 경우 칭량, 혼합, 습식과립화 공정의 수행에 1~1.5일이 소요될 수 있으며, 혼합 단계 이후 혼합균일성 시험을 진행할 경우 제조소요시간은 더 늘어날 수 있다. 이에 반해 연속제조공정에서는 공정 수행 시간을 4시간으로 설정하여 K 과립제를 제조할 경우, 제조시간을 50% 이상 단축할 수 있는 장점을 가진다. 또한 회분식 공정에서는 칭량, 혼합, 습식과립화 공정을 수행하기 위한 각각의 제조실(예. 3개 이상)이 필요하나 연속제조공정에서는 공정의 연계와 통합을 통해 1개의 제조실에서 균일하고 일관된 제품의 생산이 가능하므로 제조면적과 품질관리에 보다 우수한 경제성을 확보할 수 있다. 제조면적과 제품 대기시간의 감소를 통해 에너지 절감 및 폐기물 감소를 통한 추가적인 제조비용의 절감이 가능하다. 회분식 공정을 적용한 의약품의 개발 단계에서는 생산규모의 확대 과정에서 발생할 수 있는 설비의 변경, 규모의 증대 등에 따른 위험성의 저감이 필요하나 연속제조공정은 동일한 설비에서 제조 수행시간의 변경을 통한 생산규모의 확대가 가능하다. 특히 연속제조공정의 롯트/배치 사이즈를 공정수행 시간으로 설정할 경우, 제품수요의 변동에 따른 유연한 제조공정의 관리가 가능한 장점을 가진다.

연속제조공정이 가지는 장점에도 불구하고, 기존 회분식 공정과 비교하여 근본적인 제조방식의 차이에 의해 연속제조공정 기반의 의약품 또는 제조공정을 개발하는 과정에서

기술적, 규제적인 불확실성이 존재할 수 있으며 이는 연속제조공정을 도입하는데 장벽으로 작용할 수 있다. 최근 ICH Q13 가이드라인(원료의약품과 완제의약품의 연속제조 공정)이 발간되었으나 이를 실제 의약품 개발 및 제조 현장에 구현하고 적용하기 위해서는 보다 실제적이고 구체적인 적용사례의 발굴이 필요하다. 따라서 본 예시모델에서는 모델약물을 포함하는 과립제 제형을 대상으로 연속제조공정의 적용에 필요한 품질고려 사항들을 실제 자료를 통해 제시하고자 하였다.

이를 위해 의약품 품질시스템과 과학적 접근방법 및 위험성에 기반을 둔 ICH Q8, Q9 및 Q10의 접근방식을 활용하여 연속공정을 적용하기 위한 초기 단계에서의 첨가제 선정, 제제조성 개발과 제조공정 최적화 연구를 진행하였다. K 과립제에 대한 제제조성과 제조공정의 최적화 이후 확립된 연속제조공정의 특성에 따른 관리전략을 수립하기 위해 ICH Q13 가이드라인에서 기술한 시스템 개시, 가동 중단, 일시 정지 전략 및 체류시간분포와 물질 추적성 자료, 장애 관리를 포함하여 그 타당성을 평가할 수 있는 근거자료와 사례를 예시모델의 형태로 개발하였다.

제제조성과 공정의 개발 과정에서 연속공정 관리에 중요한 물질특성과 공정변수를 확인하기 위한 접근법으로 의약품 설계기반 품질고도화의 접근법을 채택하였으며, 이를 바탕으로 물질특성과 단위공정(특히 원료공급 Feeder와 혼합기 및 트윈스크류 과립기) 및 핵심품질특성에 미치는 영향 간의 관계를 평가하였다.

또한 K 과립제 연속공정의 구현을 위해 필요한 각 단위공정과 시스템 구성 요소 및 단위 공정 간 연계를 위한 세부사항들을 설계하고 적용하였다. 특히 연속공정의 특성을 고려하여 공정 역학에 대한 지식을 바탕으로 연속공정의 운전과정에서 발생할 수 있는 일시적 또는 계획된 물질특성과 공정조건의 변동을 적절하게 관리하기 위한 전략을 과학적, 체계적으로 수립하고자 하였다. 연속공정에서의 물질이송과 공정역학에 대한 변동성을 이해하기 위한 과학적 접근방법으로 체류시간분포를 채택하였다. 연속제조공정의 각 단위공정 또는 단위공정들을 연계한 전체 공정의 체류시간분포 특성화를 통해 원료와 반제품의 이송흐름에 따른 물질 추적방안을 수립하고 핵심물질특성과 핵심공정변수의 시간에 따른 일시적 장애가 품질에 미치는 영향을 파악함으로써 장애 관리 및 배출 전략을 수립하였다. 하지만 체류시간분포 특성화 이외에도 인실리코(in-silico) 모델링 또는 이론수식모델 등과 같은 다른 적절한 방법이 활용가능할 경우, 본 예시모델과는 다른 형태

의 접근방법이 적용될 수 있다.

이에 더하여, K 과립제의 완전한 관리전략의 수립을 위해서는 구체적인 연속제조공정의 설계를 고려한 추가적인 요소의 평가와 이를 뒷받침할 근거자료의 마련이 필요할 수 있다. 예를 들어 본 예시모델에서는 다루지 못했지만 연속적인 제조공정에서 공정역학 및 품질에 영향을 미칠 수 있는 요소로 장비특성과 관련된 인자들(예. 패들의 개수, 스크류의 모양 및 각도, 혼합기의 방향 등)에 대한 영향평가와 실험이 필요할 수 있으며, 최종 선정된 장비설계 요소에 대한 설정 근거자료의 마련이 필요할 수 있다. 따라서 본 예시모델이 반드시 모든 형태의 연속공정 개발에 통용될 수 있는 사항은 아님을 명시하며 다른 방식의 개발방식도 그 타당성이 입증된 경우 사용될 수 있다. 또한 본 예시모델은 연속공정의 개발자료를 주로 다루고 있으나, 연속제조공정의 특성을 반영한 연속적 공정 검증과 실시간 의사결정을 포함하는 의약품 품질시스템(PQS)의 사항이 상업생산 단계에서는 추가적으로 고려되어야 할 것이다.

IV. 부 록

본 예시모델의 부록은 연속제조공정을 적용한 K 과립제의 개발에 대한 추가 데이터를 제시하고 부가적인 개발전략에 따른 연구 결과 등의 내용을 포함한다. 위험성 평가를 비롯해 설계공간의 재현성 확인에 대한 결과를 제시하였으며, 결합제의 종류에 따른 평가와 제제조성 연구 과정에서 도출된 추가적인 데이터에 대한 내용을 포함하였다.

목 차

1	위험성 평가.....	269
1.1	원료의약품에 대한 위험성 평가.....	279
1.2	제제조성에 따른 위험성 평가.....	284
1.3	제제조성에 대한 최적화 후 위험성 평가.....	288
1.4	제조공정에 따른 위험성 평가	291
2	설계공간에 대한 재현성 확인	309
3	결합제의 종류에 따른 영향 평가.....	311
4	제제조성 연구에 대한 추가 데이터.....	314
4.1	부형제의 종류에 따른 영향 평가.....	314
4.2	만니톨 200SD와 자당의 혼합 비율에 따른 영향 평가.....	316
4.3	제제조성에 대한 최적화 연구.....	317
4.4	설계공간에 대한 재현성 확인.....	322
4.5	결합제의 종류에 따른 영향 평가.....	324

1 위험성 평가

K 과립제의 개발 과정에서 원료의약품, 제제조성, 제조공정이 완제의약품 핵심품질특성에 미치는 위험성을 평가하기 위해 고장모드 및 영향분석(Failure mode & effect analysis, FMEA)을 적용하였다. 심각도, 발생도, 검출도를 기반으로 위험우선순위(Risk priority number, RPN)를 산출하여 위험수준을 분석하였으며, 평가 결과를 통해 중점 관리가 필요한 항목을 도출하고 개선 방안을 수립하였다. 위험성 평가를 통해 완제의약품의 목표로 하는 품질을 확보하고 잠재적 위험을 사전에 방지하고자 하였다.

1.1 원료의약품에 대한 위험성 평가

원료의약품의 특성에 따른 위험우선순위를 도출하여 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 위험수준을 평가하였다. 원료의약품의 성상이 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준은 중간으로 평가하였으며, 원료의약품의 성상 외의 특성은 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향이 모두 낮은 것으로 평가하였다. 이를 바탕으로 중간 수준의 위험으로 평가된 성상에 대한 관리 방안을 마련하고 위험수준을 저감하고자 하였다.

[표 1-1] 심각도의 정의

심각도	점수	설명/근거
무시할만한 영향	1	제제조성 및 제조공정의 편차가 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미치지 않는다.
경미한 영향	2	제제조성 및 제조공정의 편차가 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성이 낮다. 추가 연구가 필요하지 않으나 문제를 해결하고 의약품을 출하하기 위해서는 기록이 필요하다.
중간 정도의 영향	3	제제조성 및 제조공정의 편차가 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성이 있다. 이에 따라 추가적인 연구가 필요하다.
중대한 영향	4	제제조성 및 제조공정의 편차가 완제의약품의 핵심품질특성에 영향을 미칠 가능성이 크다. 품질특성의 변동성이 나타나며, 추가적인 연구의 수행이 필요하다.
심각한 영향	5	제제조성 및 제조공정의 편차가 완제의약품의 핵심품질특성에 명확하게 영향을 미쳐서, 해당 의약품은 폐기되어야 한다.

[표 1-2] 발생도의 정의

발생도	점수	설명/근거
극히 낮은 발생률	1	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 만족하지 못할 가능성이 거의 없다(< 0.01%).
낮은 발생률	2	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 만족하지 못할 가능성이 낮다(0.02%).
중간 정도의 발생률	3	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 만족하지 못할 가능성이 있다(0.05%).
높은 발생률	4	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 만족하지 못할 가능성이 높다(0.1%).
매우 높은 발생률	5	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 만족하지 못할 가능성이 매우 높다(1%).

[표 1-3] 검출도의 정의

검출도	점수	설명/근거
매우 높은 검출률	1	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 기준을 만족하지 못하는 경우에 이러한 실패가 이후 공정이 수행되기 전에 In-process 시험, 모니터링을 통해 쉽게 검출될 수 있다.
높은 검출률	2	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 기준을 만족하지 못하는 경우에 이러한 실패를 In-process 시험 또는 모니터링으로 감지할 수 없지만 품질시험을 통해서 이를 검출할 수 있다.
중간 정도의 검출률	3	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 기준을 만족하지 못하는 경우에 이러한 실패가 공정 중 In-process 시험 또는 모니터링으로 검출되지 않는다. 이후 공정을 수행하는 동안에 검출이 지연되지만 품질시험 전에 검출될 수 있다.
낮은 검출률	4	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 기준을 만족하지 못하는 경우에 이러한 실패가 In-process 시험 또는 모니터링으로 검출되지 않는다. 하지만 품질시험에서는 이를 검출할 수 있다.
극히 낮은 검출률	5	제제조성 및 제조공정으로 인해 완제의약품의 핵심품질특성이 기준을 만족하지 못하는 경우에 이러한 실패가 In-process 또는 품질시험에서 검출되지 않는다.

[표 1-4] 위험우선순위의 점수에 따른 위험수준

RPN	위험수준
<20	낮음
20~40	중간
>40	높음

[표 1-5] 원료의약품 특성에 따른 위험성 평가

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
성상	성상	4	4	2	32	중간	원료의약품은 불쾌한 맛과 냄새를 가지고 있으며 이러한 특성은 완제의약품의 맛과 냄새에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다. 원료의약품의 맛과 냄새는 환자의 복약순응도와 관련이 있으므로 원료의약품의 성상이 완제의약품의 성상에 미치는 위험성을 중간으로 설정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 입자 표면과 형태 등과 관련된 성상은 원료의약품의 흐름성 및 입도분포와 같은 물리적 특성과 관련이 있다. 이러한 특성은 연속제조공정으로 제조될 때 흐름성 저하에 따른 혼합 불균일을 유발하여 완제의약품의 함량에 간접적으로 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품은 양호한 흐름성과 균일한 입도분포를 가지므로 원료의약품의 입자 표면 및 형태와 같은 성상이 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 제한적이다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 입자 형태 및 표면적과 관련된 성상은 약물의 용해 속도에 영향을 미쳐 완제의약품의 용출에 영향을 줄 수 있다. 하지만 사용하고자 하는 원료의약품은 BCS Class I에 속하는 약물로써 충분히 높

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							은 수용해도를 가지기 때문에 원료의약품의 성상이 용출에 미치는 영향은 경미하다. 따라서 원료의약품의 성상이 완제의약품의 용출에 미치는 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 입자 형태나 표면 특성에 의해 흐름성이 저하되고 원료의약품의 입도 분포가 불균일할 수 있다. 이러한 특성은 습식과립화를 적용한 연속제조공정으로 완제의약품을 제조할 때 혼합 불균일을 유발하여 완제의약품의 입도분포에 간접적으로 영향을 미칠 수 있다. 하지만 원료의약품의 원료의약품은 양호한 흐름성과 균일한 입도분포를 가지므로 원료의약품의 입자 표면 및 형태와 같은 성상이 완제의약품의 입도분포에 미치는 영향은 제한적이다.
결정형	성상	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 결정형에 따라 원료의약품의 입자 형태 및 크기와 같은 물리화학적 특성이 달라지며, 이는 원료의약품의 흐름성과 혼합 균일성을 저하시킬 수 있으므로 완제의약품의 성상상에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 사용하고자 하는 원료의약품은 열역학적으로 가장 안정한 형태의 결정형이므로 완제의약품 개발 과정에서 결정형의 변화가 나타날 가능성은 낮으므로 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	완제의약품 제조 시 원료의약품의 결정형이 변화되면 원료의약품의 물리적 특성이 변화되어 흐름성이 저하될 수 있다. 또한 열역학적 특성의 변화로 인해 제조과정 중에 약물이 분해될 수 있으며 이러한 물리적

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							및 열역학적 특성 변화로 인해 함량이 저하될 수 있다. 하지만 열역학적으로 가장 안정한 결정형의 원료의약품을 사용하여 완제의약품을 제조하므로 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 함량에 미치는 영향은 제한적이다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 결정형에 따라 원료의약품의 용해도가 달라질 수 있으며, 이는 완제의약품의 용출과 직접적으로 관련이 있다. 사용하고자 하는 원료의약품은 열역학적으로 가장 안정한 형태의 결정형이며, 높은 수용해도를 나타내는 BCS class I에 속하는 약물이므로 완제의약품의 용출에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 용출에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 결정형에 따라 원료의약품의 입자 형태 및 크기와 같은 물리화학적 특성이 달라지며, 이는 원료의약품의 흐름성과 혼합 균일성을 저하시킬 수 있으므로 완제의약품의 입도분포에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 사용하고자 하는 원료의약품은 열역학적으로 가장 안정한 형태이므로 완제의약품의 제조공정에서 결정형이 변화될 가능성은 낮으므로 원료의약품의 결정형이 완제의약품의 입도분포에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
용해도	성상	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 용해도가 낮을 경우 습식과립화 과정에서 원료의약품이 결합액에 충분히 용해되지 않아 불균일한 성상의 과립이 형성될 수 있다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품은 BCS Class I에 속하는 약

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							물로 높은 수용해도를 가지고 있으므로 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	용해가 낮은 원료의약품은 습식과립화 과정에서 결합액에 충분히 용해되지 않아 특정 과립에 약물이 과량으로 포함되거나 부족해지는 현상이 발생할 수 있다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품은 BCS Class I에 속하는 약물로 높은 수용해도를 가지고 있으므로 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 함량에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 용해도는 용출 속도에 영향을 줄 수 있으며, 이는 최종적으로 약물의 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다. 사용하고자 하는 원료의약품은 BCS Class I에 속하는 약물로써 높은 수용해도 나타내기 때문에 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 용출에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 용출에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 용해도가 낮을 경우 습식과립화 과정에서 원료의약품이 결합액에 적절히 용해되지 않아 과립의 미분이 증가하거나 불균일한 과립이 형성될 수 있다. 그러나 원료의약품은 BCS Class I에 속하는 약물로 수용해도가 높으므로 원료의약품의 용해도가 완제의약품의 입도분포에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
수분함량	성상	2	1	2	4	낮음	수분함량은 분말의 응집성, 점착성과 관련이 있으며 원료의약품의 수분함량이 높으

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							면 흐름성 및 혼합 균일성이 저하될 수 있다. 또한 수분에 의해 응집이 발생하여 불균일한 성상의 과립제가 제조될 수 있다. 원료의약품의 수분함량은 일정수준 이하로 관리하고 있으므로 원료의약품의 수분함량이 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 제한적이므로 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 수분함량이 높으면 중량 당 함량의 손실이 발생하거나 수분 흡수로 인해 응집이 발생하여 함량이 불균일한 과립이 형성될 수 있다. 그러나 원료의약품의 수분함량을 일정수준 이하로 관리하고 있으므로 원료의약품의 수분함량이 완제의약품의 함량에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 수분함량이 높으면 수분 흡수로 인해 불균일하고 응집된 과립이 형성되어 용출 속도가 저하될 수 있다. 그러나 원료의약품의 수분함량은 일정수준 이하로 관리하고 있으므로 원료의약품의 수분함량이 완제의약품의 용출에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 수분함량이 높으면 응집성 및 점착성이 증가하여 흐름성이 저하될 수 있으며 불균일한 성상의 과립이 형성될 수 있다. 그러나 원료의약품의 수분함량은 일정수준 이하로 관리하고 있으므로 수분함량이 완제의약품의 입도분포에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
흡습성	성상	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 흡습성이 높으면 제조 및 보관 과정에서 수분을 흡수하면서 점착성이 증가하여 흐름성을 저하시키며 이로인해 입자의 크기 및 형태가 변형될 수 있다. 하지만 사용하고자 하는 원료의약품은 비흡습성이므로 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하다.
	함량	2	1	2	4	낮음	원료의약품이 수분을 과도하게 흡수하면 중량 증가로 인한 중량 당 함량 손실이 발생할 수 있으며 수분에 의해 화학적으로 불안정해져 약물이 분해될 수 있다. 또한 제조공정 중에 흐름성이 낮아져 혼합 균일성에 영향을 미쳐 완제의약품의 함량 저하가 발생할 수 있다. 하지만 사용하고자 하는 원료의약품은 비흡습성을 나타내므로 완제의약품의 함량에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 흡습성이 높으면 과립의 형태가 변화되어 용출 속도에 변화가 나타날 수 있다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품은 흡습성을 나타내지 않기 때문에 완제의약품의 용출에 영향을 미칠 가능성이 낮다. 따라서 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 용출에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 흡습성이 높으면 흐름성이 낮아져 제조공정에서 덩어리가 형성되거나 제조된 과립이 응집되는 현상이 일어날 수 있으며, 이는 완제의약품의 입도분포에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 사용하고자 하는 원료의약품은 비흡습성을 나타내므로 원료의약품의 흡습성이 완제의약품의 입도

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							분포에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
안정성	성상	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 안정성이 확보되지 않으면 완제의약품을 제조 및 보관하는 과정에서 원료의약품의 물리화학적 변성이 발생하여 과립의 색상 변화, 냄새 발생, 표면 결함 등의 변화가 발생할 수 있다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품은 안정성을 확보하고 있으므로 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 안정성이 확보되지 않으면 약물의 분해 및 유연물질이 발생하여 완제의약품의 함량의 기준을 만족할 수 없다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품은 안정성을 확보하고 있으므로 완제의약품의 함량에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 안정성이 확보되지 않으면 약물의 분해 및 유연물질이 발생하여 완제의약품의 용출에 간접적으로 영향을 미칠 수 있다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품은 안정성을 확보하고 있으므로 완제의약품의 용출에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 안정성은 완제의약품의 입도 분포와 연관성이 낮지만, 낮은 안정성으로 인해 생성된 분해 산물이 입자 간 점착 또는 응집을 유발할 경우 입도분포가 불균일해질 수 있다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품은 안정성을 확보하고 있으므로 완제의약품의 입도분포에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
열역학적 특성	성상	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 열역학적 특성은 결정형과 관련이 있으므로 원료의약품의 물리화학적 특성에 영향을 미칠 수 있다. 원료의약품의 용점이 낮으면 건조 공정 중에 용융되어 완제의약품의 품질특성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 사용하고자 하는 원료의약품은 열역학적으로 안정하며 제조공정 중에 용점 이상으로 열을 가하는 과정이 없으므로 원료의약품의 열역학적 특성이 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준은 낮다.
	함량	2	1	2	4	낮음	원료의약품이 열에 민감한 경우 건조 공정 중에 가해지는 열에 의해 화학적으로 불안정해지거나 분해될 수 있으며, 이는 완제의약품의 함량 저하로 이어질 수 있다. 하지만 사용하고자 하는 원료의약품은 열역학적으로 안정하며 제조공정 중에 결정형의 변화 및 열분해가 발생할 위험이 없으므로 원료의약품의 열역학적 특성이 완제의약품의 함량에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 열역학적 특성은 결정형과 밀접하게 연관되어 있다. 제조공정 중에 원료의약품의 결정형이 변하면 용해도가 달라질 수 있으며, 이는 완제의약품에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 하지만 열역학적으로 안정한 결정형의 원료의약품을 사용하였으므로 결정형의 변화가 일어날 가능성이 낮기 때문에 원료의약품의 열역학적 특성이 완제의약품의 용출에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품이 열에 민감할 경우 약물이 부분적으로 녹아 과립 간의 점착 및 응집이

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							증가하여 완제의약품의 입도분포가 불균일해질 수 있다. 하지만 열역학적으로 안정한 원료의약품을 사용하며 제조과정 중에 원료의약품이 용융될 위험이 없으므로 원료의약품의 열역학적 특성이 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향은 제한적이다.
입도분포	성상	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 입도분포는 연속제조공정에서의 원활한 공정 수행과 관련이 있으며, 완제의약품의 성상에 영향을 미칠 수 있는 중요한 요소이다. 습식과립화 과정에서 원료의약품의 불균일한 입도분포로 인해 흐름성이 저하될 수 있으며, 분말의 분리가 발생하여 고르게 분산되지 않으면 크기와 형태가 불균일한 과립이 형성될 수 있다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품의 입자크기가 일정하고 균일한 분포를 나타내었으므로 입도분포가 안정적으로 관리되고 있음을 확인하였다. 이러한 결과는 원료의약품의 입도분포가 성상에 미치는 영향이 제한적임을 의미하므로 이에 따라 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 입도분포 차이가 클 경우 원료의약품의 분리가 발생할 수 있다. 이러한 현상은 혼합 공정에서 흐름성과 혼합 균일성을 저하시켜 완제의약품의 함량에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 그러나 원료의약품의 입도분포를 평가한 결과에서 입도분포가 일정하고 균일하게 나타나 혼합 불균일의 가능성을 낮추는 것으로 확인되었다. 따라서 원료의약품의 입도분포가 함량에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 입도분포에 따라 제조되는 과립의 표면적이 달라질 수 있으며 이는 완제의약품의 용출 속도에 영향을 미칠 수 있다. 입도분포의 불균일로 인해 과립 내에 미세 입자가 과도하게 포함되면 과립의 표면적이 줄어들어 용출 속도가 느려질 가능성 증가한다. 그러나 사용하고자 하는 원료의약품은 균일한 분포를 가지고 있으므로 원료의약품의 입도분포가 완제의약품의 용출에 미치는 영향은 제한적이다. 따라서 원료의약품의 입도분포가 완제의약품의 용출에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	2	4	16	낮음	원료의약품의 입도분포는 최종 완제의약품의 입도분포와 직접적인 관련이 있으며, 혼합 및 과립 과정에서 균일한 입자크기가 유지되어야만 일관된 품질의 제품을 얻을 수 있다. 입도분포가 균일하지 않을 경우 분리가 발생할 수 있으며 흐름성 및 혼합 균일성이 저하되어 크기가 불균일한 과립이 형성될 수 있다. 그러나 측정된 원료의약품의 입도분포는 D_{10} , D_{50} , D_{90} 모두 일정한 범위 내에 있으며, 입도분포가 균일하게 나타났다. 따라서 원료의약품의 입도분포가 완제의약품의 입도분포에 미치는 위험 수준을 낮음으로 설정하였다.
흐름성	성상	3	1	2	6	낮음	원료의약품의 흐름성은 연속제조공정에서 혼합 및 이송의 효율성을 결정하는 중요한 물리적 특성이다. 흐름성이 낮으면 공정 내에서 분체의 유동성이 저하되어 혼합 불균일이나 성형 불량 발생할 수 있으며, 이는 완제의약품의 성상에 영향을 줄 수 있다. 원료의약품의 밀도에 대한 분석 결과를

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							바탕으로 양호한 흐름성이 확인되었으며, 분말흐름측정기와 분말 유량계 분석에서도 원료의약품의 유동성과 응집력이 적절한 수준으로 평가되었다. 이러한 결과는 연속 제조공정에서 원료의약품이 안정적으로 이송되고 혼합이 가능함을 나타낸다. 따라서 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 제한적이라고 판단하여 위험 수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	3	1	2	6	낮음	원료의약품의 흐름성은 연속제조공정에서 혼합 균일성을 좌우하는 중요한 요소로 흐름성이 부족할 경우 혼합 불균일이 발생하여 완제의약품의 함량에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 그러나 분말흐름측정기 및 분말 유량계를 통한 흐름성 평가 결과에서 원료의약품은 유동성과 응집력 모두 적절한 수준으로 나타나 혼합 공정에서 안정적인 분산이 가능하다. 이에 따라 원료의약품의 흐름성이 함량에 미치는 영향은 제한적 이므로 위험 수준을 낮음으로 설정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 흐름성은 습식과립화 공정의 혼합 균일성에 중요한 영향을 미칠 수 있다. 원료의약품의 흐름성이 낮을 경우 혼합 불균일이 발생하여 형성된 과립의 표면적이 변화되어 용출 속도가 변동될 수 있다. 그러나 분말흐름측정기 및 분말 유량계를 통한 흐름성 평가 결과를 통해 원료의약품은 유동성과 응집력 모두 양호하므로 혼합 공정에서 안정적인 분산이 가능함을 확인하였다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 용출에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 흐름성은 혼합 과정에서 입자 간의 분산 상태에 영향을 미치며, 흐름성이 부족할 경우 불균일한 혼합이 발생하여 완제의약품의 입도분포 기준을 충족하지 못할 가능성이 있다. 그러나 원료의약품의 밀도와 분말흐름측정기 및 분말 유량계를 바탕으로 흐름성을 평가한 결과에서 원료의약품이 적절한 유동성과 낮은 응집력을 보여 혼합 공정에서 입자가 안정적으로 분산될 수 있음을 확인하였다. 따라서 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 입도분포에 미치는 영향은 제한적이므로 위험 수준을 낮음으로 설정하였다.
비표면적	성상	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 비표면적은 분말의 흐름성에 영향을 미칠 수 있으며 비표면적이 클수록 분말 간의 정전기, 응집성이 증가하여 흐름성을 저하시킬 수 있다. 이로 인해 혼합 균일성이 감소하여 크기와 형태가 불균일한 과립이 형성될 수 있다. 그러나 원료의약품은 흐름성이 양호하고 유동성과 응집력이 적절한 수준으로 평가되었으므로 완제의약품의 성상에 미치는 영향이 제한적이라고 판단하여 위험 수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 비표면적은 분말의 흐름성에 영향을 미칠 수 있으며 비표면적이 클수록 분말 간의 정전기, 응집성이 증가하여 흐름성을 저하시킬 수 있다. 이로 인해 혼합 불균일이 발생하여 완제의약품의 함량에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 그러나 원료의약품은 흐름성이 양호하기 때문에 완제의약품의 함량에 미치는 영향이 제한적이라고 판단하여 위험 수준을 낮음으로 설정

원료의약품의 특성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 비표면적이 클수록 분말 간의 응집성이 증가하여 흐름성을 저하시킬 수 있다. 이로 인해 혼합 불균일이 발생하여 과립의 표면적이 변화될 수 있으며 완제의약품의 용출 속도에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 원료의약품은 흐름성이 양호하고 적절한 수준으로 유동성과 응집력을 가지기 때문에 완제의약품의 용출에 미치는 영향이 제한적이라고 판단하여 위험 수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	원료의약품의 비표면적은 흐름성과 관련이 있으며 비표면적이 증가할수록 분말 간의 응집성이 증가하여 흐름성을 저하시킬 수 있다. 이로 인해 혼합 균일성이 저하되면 완제의약품의 입도분포 기준을 충족하지 못할 가능성이 있다. 그러나 원료의약품은 흐름성이 양호하고 낮은 응집력을 가지기 때문에 원료의약품의 흐름성이 완제의약품의 입도분포에 미치는 영향은 제한적이므로 위험 수준을 낮음으로 설정하였다.

1.2 제제조성에 따른 위험성 평가

제제조성이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 위험 수준을 평가하였으며, 심각도, 발생도, 검출도를 기반으로 위험우선순위를 도출하였다. 부형제인 만니톨 200SD와 자당은 제조과정 중 연합물의 부착 및 미분 발생으로 인해 완제의약품의 함량과 입도분포에 영향을 미칠 수 있다. 자당의 흡습성은 완제의약품의 안정성을 저하시킬 수 있으므로 첨가제 양과 혼합 비율에 대한 추가 연구가 필요하다. 아스파탐과 딸기향분말은 완제의약품의 품질특성에 미치는 영향이 경미한 것으로 판단하였다. 이러한 위험성 평가를 바탕으로 제제조성에 따른 위험 요소를 파악하였으며 위험성을 저감하기 위해 제제조성 연구를 수행하였다.

[표 1-6] 제제조성에 따른 위험성 평가

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
만니톨 200SD	성상	2	1	2	4	낮음	부형제로 사용되는 만니톨 200SD는 흐름성이 양호하고 입도분포가 균일하므로 연속제조공정에서 적합한 성상의 과립이 형성될 것으로 판단하였다. 이에 근거하여 만니톨 200SD가 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	3	3	3	27	중간	만니톨 200SD의 양에 따라 연합 공정에서 스크류에 연합물이 부착되는 정도가 달라진다. 적절하지 않은 연합물이 제조될 경우 연합물의 과도한 부착으로 인해 함량이 목표를 벗어나 약효 저하나 안전성 문제가 발생할 수 있다. 따라서 만니톨 200SD의 양 및 혼합 비율에 따른 연구가 필요하다.
	용출	2	1	2	4	낮음	만니톨 200SD는 연속제조공정을 적용한 과립화 공정에서 적절한 결합력과 경도를 가지는 완제의약품을 제조하기 위해 사용한다. 만니톨 200SD는 수용해도가 높으며 완제의약품의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않으므로 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	4	3	4	48	높음	만니톨 200SD는 양호한 흐름성과 균일한 입도

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							분포를 가지지만 이의 양에 따라 연합력이 달라져 건조 공정 및 정립 공정을 수행하는 동안 미분이 발생할 수 있다. 미분이 과도하게 발생할 경우 완제의약품의 입도분포가 불균일하여 품질이 저하될 수 있다. 따라서 만니톨 200SD의 양 및 혼합 비율에 따른 연구가 필요하다.
자당	성상	3	1	2	6	낮음	부형제로 사용되는 자당은 양호한 흐름성과 균일한 입도분포를 가지고 있으므로 연속제조공정을 통해 적합한 성상의 과립이 형성될 것으로 판단하였다. 이에 근거하여 자당이 완제의약품의 성상에 미치는 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	3	3	3	27	중간	자당을 단독으로 사용할 경우에는 연합물이 스크류에 부착되는 현상이 발생하여 함량이 목표를 벗어나 약효 저하나 안전성 문제가 발생할 수 있다. 자당의 양에 따라 연합 공정에서 스크류에 연합물이 부착되는 정도가 달라질 수 있으므로 자당의 양에 따른 연구가 필요하다.
	용출	2	1	2	4	낮음	자당은 수용해도가 높으며 자당의 양이 완제의약품의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않으므로 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	4	3	4	48	높음	자당은 양호한 흐름성과 균일한 입도분포를 가지지만 이의 양에 따라 연합력이 달라져 건조 공정 및 정립 공정을 수행하는 동안 미분이 발생할 수 하여 완제의약품의 입도분포에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 미분이 과도하게 발생할 경우 완제의약품의 입도분포가 불균일하여 품질이 저하될 수 있으므로 자당의 양 및 혼합 비율에 따른 연구가 필요하다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
아스파탐	성상	3	1	2	6	낮음	아스파탐은 원료의약품의 불쾌한 맛을 차폐하기 위해 사용하였다. 아스파탐의 양에 따라 감미가 지나치게 강해지거나 부족하여 복약순응도를 저하시킬 수 있다. 그러나 적절한 양의 아스파탐을 사용할 경우 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하여 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	아스파탐은 원료의약품의 불쾌한 맛을 차폐하기 위해 소량으로 사용된다. 또한 아스파탐의 용해도가 높아 완제의약품의 함량에 대한 영향이 경미할 것으로 판단되어 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	아스파탐은 원료의약품의 불쾌한 맛을 차폐하기 위해 소량으로 사용된다. 또한 아스파탐의 용해도가 높아 아스파탐의 양이 완제의약품의 용출에 직접적인 영향을 미치지 않으므로 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	아스파탐은 감미제로써 원료의약품의 불쾌한 맛을 차폐하기 위해 소량으로 사용된다. 아스파탐의 양은 완제의약품의 입도분포에 직접적인 영향을 미치지 않으므로 위험수준이 낮다.
딸기향분말	성상	3	1	2	6	낮음	딸기향분말은 원료의약품의 불쾌한 냄새를 차폐하기 위해 사용하였으며 딸기향분말의 양에 따라 향이 지나치게 강해지거나 냄새를 차폐하기에 부족하여 복약순응도를 저하시킬 수 있다. 이를 극복하기 위한 적절한 양의 딸기향분말을 사용하였으므로 완제의약품의 성상에 미치는 영향은 경미하여 위험수준이 낮다.
	함량	2	1	2	4	낮음	딸기향분말은 원료의약품의 불쾌한 냄새를 차폐하기 위해 소량으로 사용하였으며 적정범위 내에서 사용할 경우 완제의약품의 함량에는 큰 영향을 미치지 않으므로 위험수준을 낮음으로 설정하였다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	용출	2	1	2	4	낮음	딸기향분말은 원료의약품의 불쾌한 냄새를 차 폐하기 위해 소량으로 사용하였으며, 용해도가 높아 용출에 직접적인 영향을 미치지 않으므로 위험수준을 낮음으로 설정하였다.
	입도분포	2	1	2	4	낮음	딸기향분말은 원료의약품의 불쾌한 냄새를 차 폐하기 위해 사용된 첨가제이다. 입도분포는 주 로 부형제에 의해 결정되므로 완제의약품의 입 자의 크기나 분포에는 큰 영향을 미치지 않으므 로 위험수준을 낮음으로 설정하였다.

1.3 제제조성에 대한 최적화 후 위험성 평가

제제조성 개발의 사전 연구와 최적화 연구를 통해 K 과립제 제조를 위한 최적의 조성을 확립하였다. 이후 최적화된 제제조성이 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 위험 수준을 재평가하였으며, 이를 통해 초기 위험성 평가에서 도출된 잠재적 위험 요소들이 저감되었음을 확인하였다.

[표 1-7] 제제조성에 대한 최적화 후 위험성 평가

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
만니톨 200SD	성상	2	1	2	4	낮음	제제조성에 대한 연구를 바탕으로 설정된 637.5 mg의 분량으로 만니톨 200SD를 사용하여 과립을 제조하였을 때, 완제의약품의 성상이 모두 기준에 적합하였다. 이에 근거하여 위험수준을 낮음으로 결정하였다.
	함량	3	1	2	6	낮음	최적화 연구를 바탕으로 만니톨 200SD의 양이 완제의약품의 함량에 유의미한 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 또한 최적화된 637.5 mg의 분량으로 만니톨 200SD를 사용하여 과립을 제조하였을 때, 과립의 함량이 기준에 적합하였으므로 위험수준을 낮음으로 결정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	최적화 연구를 바탕으로 만니톨 200SD의 양이 완제의약품의 용출에 유의미한 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 또한 최적화된 637.5 mg의 분량으로 만니톨 200SD를 사용하여 과립을 제조하였을 때, 과립의 용출이 기준을 만족하였다. 이를 근거하여 위험수준을 낮음으로 결정하였다.
	입도분포	4	1	2	8	낮음	최적화 연구를 바탕으로 설정된 637.5 mg의 분량으로 만니톨 200SD를 사용하여 완제의약품을 제조하였을 때, 적합한 연합력을 가지는 연합물이 제조되었다. 이를 이용해 제조된 완제의약품은 입도분포의 기준을 만족하였으며, 이에 따라 위험수준을 낮음으로 결정하였다.

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
자당	성상	3	1	2	6	낮음	제제조성에 대한 연구를 바탕으로 설정된 112.5 mg의 분량으로 자당을 사용하여 완제의 약품을 제조하였을 때, 완제의약품의 성상이 모두 기준에 적합하였다. 이에 근거하여 위험수준을 낮음으로 결정하였다.
	함량	3	1	2	6	낮음	최적화 연구를 바탕으로 자당의 양이 완제의약품의 함량에 유의미한 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 또한 최적화된 112.5 mg의 분량으로 자당을 사용하여 과립을 제조하였을 때, 과립이 함량의 기준에 적합하였으므로 위험수준을 낮음으로 결정하였다.
	용출	2	1	2	4	낮음	최적화 연구를 바탕으로 자당의 양이 완제의약품의 용출에 유의미한 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 또한 최적화된 112.5 mg의 분량으로 자당을 사용하여 과립을 제조하였을 때, 과립이 용출의 기준을 만족하였다. 이를 근거하여 위험수준을 낮음으로 결정하였다.
	입도분포	4	1	2	8	낮음	최적화 연구를 바탕으로 설정된 112.5 mg의 분량으로 자당을 사용하여 완제의약품을 제조하였을 때, 적합한 연합력을 가지는 연합물이 제조되었다. 이를 이용해 제조된 완제의약품은 입도분포의 기준을 만족하였으며, 이에 따라 위험수준을 낮음으로 결정하였다.
아스파탐	성상	3	1	2	6	낮음	제제조성 연구를 위해 설정된 30 mg의 분량으로 아스파탐을 사용하여 과립을 제조하였을 때, 완제의약품의 품질특성이 모두 기준에 적합하였다. 이에 근거하여 위험수준을 낮음으로 결정하였다.
	함량	2	1	2	4	낮음	
	용출	2	1	2	4	낮음	
	입도분포	2	1	2	4	낮음	
딸기향분말	성상	3	1	2	6	낮음	제제조성 연구를 위해 설정된 20 mg의 분량으로 딸기향분말을 사용하여 과립을 제조하였을 때, 완제의약품의 품질특성이 모두 기준에 적합
	함량	2	1	2	4	낮음	
	용출	2	1	2	4	낮음	

제제 조성	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도분포	2	1	2	4	낮음	하였다. 이에 근거하여 위험수준을 낮음으로 결정하였다.

1.4 제조공정에 따른 위험성 평가

연속제조공정 기반의 제조공정에 대한 공정변수가 완제의약품의 핵심품질특성에 미치는 영향과 정도를 파악하여 위험성 평가를 수행하였다. 제조공정의 공정별로 원료투입, 혼합, 연합, 건조, 정립 공정에서 발생할 수 있는 잠재적 위험 요소를 심각도, 발생도, 검출도를 기준으로 평가하여 위험우선순위를 산출하였다.

1) 원료투입 공정

원료투입 공정의 공정변수인 투입속도, 스크류 속도, 장입률이 완제의약품 핵심품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해서 위험성 평가를 수행하였다.

[표 1-8] 원료투입 공정의 공정 변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
투입속도	성상	3	2	2	12	낮음	원료투입 공정의 투입 속도는 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 투입 속도에 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 장입률에 변화를 주어 혼합 불균일을 초래하여 제제 균일성에 영향을 미칠 수 있다. 하지만 개별 원료 물질을 사전학습을 통해 투입 속도에 따른 정량공급여부를 확인하기 때문에 원료투입 공정에서 투입속도의 위험성은 중간이다.
	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	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도분포	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.
	합량	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. 따라서 스크류속도에 따른 정량공급 여부를 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.
	입도분포	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.
	합량	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. 원료의 공급속도는 사전학습을 통해 정량공급여부를 확인하기 때문에 원료 투입 공정에서 장입률의 위험성

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							은 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.
	입도분포	3	2	2	12	낮음	혼합공정의 장입률은 과립물의 입도에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 다만 장입률 변화에 의한 혼합물이 불균일해져, 간접적으로 입도분포의 변화를 줄 수 있으나, 일반적인 장입률이 입도에 직접적인 영향을 주지 않는다. 따라서 원료공급속도에 따른 입도의 위험성은 낮음이다.

2) 혼합 공정

혼합 공정의 공정변수인 원료의 공급속도와 패들 속도가 완제의약품 핵심품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해서 위험성 평가를 수행하였다.

[표 1-9] 혼합 공정의 공정 변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	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 혼합 불균일을 초래할 수 있다. 원료의 공급속도는 과립물의 함량 및 제제균일성에 직접적인 영향을 주기 때문에 위험성은 높다.
	용출	3	3	2	18	낮음	혼합공정의 원료의 공급속도는 과립물의 용출에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 원료공급속도에 따른 용출의 위험성은 낮음이다.
	입도분포	3	2	2	12	낮음	혼합공정의 원료의 공급속도는 과립물의 입도에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 원료의 공급속도에 따른 입도의 위험성은 낮음이다.
패들속도	성상	3	2	2	12	낮음	혼합공정의 패들 속도는 과립물의 성상에 직접적인 연관성을 가지지 않는다. 따라서 패들 속도에 따른 성상의 위험성은 낮음이다.
	함량	5	3	3	45	높음	혼합공정은 정량적으로 Blender에 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

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							주기 때문에 위험성은 높음이다.
	용출	3	3	2	18	낮음	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.
	입도분포	3	2	2	12	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 범위에서는 그 가능성이 매우 낮다. 따라서 패들속도에 따른 입도의 위험성은 낮음이다.

3) 연합 공정

연합 공정의 공정변수인 Powder mass flow, Liquid pump speed, Liquid/solid ratio, Granulator screw speed, Granulator jacket temperature, Bridge breaker가 완제의약품 핵심품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해서 위험성 평가를 수행하였다.

[표 1-10] 연합 공정의 공정 변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	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 트윈 스크류 과립기 내부의 장입률에 영향을 미칠 수 있으며 이에 따라 스크류에 의해 혼합물이 받는 전단력 (Shear force)과 체류시간이 변화하여 과립의 입자도, 미분비율 등이 영향을 받을 수 있다. 특히, 자당이 포함된 제제조성에서 연합 조건에 따라 연합물이 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	연속 혼합 공정을 통해 혼합 균일성이 이미 확보된 원료가 과립 공정으로 공급되므로 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.
	용출	4	1	3	12	낮음	원료공급속도에 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 원료의약품의 경우, 수용해도가 매우 높으

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							며 제제조성 연구 단계에서 과연합될 경우에도 용출이 기준을 만족함을 확인하였으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	입도분포	4	3	4	48	높음	원료의 공급속도는 과립물의 크기 및 입도 분포에 직접적인 영향을 미친다. 공급속도가 빠르거나 느리면 과립 공정의 체류시간, 전단력 등이 변화하여 과립물의 입도분포가 달라질 수 있다. 과립제의 입도분포에 대한 기준을 충족하기 위해서는 미분을 최소화하고 적절한 입자크기를 가지는 과립물을 제조하여야 하므로 이에 대한 위험성이 높다.
Liquid pump speed	성상	3	2	2	12	낮음	결합액의 공급속도가 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 ratio로 관리되어야 하며, 연속 습식과립 공정에서 결합액의 공급속도는 L/S ratio에 따라 조절되어야 한다.
	함량	3	2	3	18	낮음	결합액의 공급속도가 일정하지 않을 경우, 과립 내 약물 등의 분포가 균일하지 않으므로 국소적인 약물 함량의 편차가 발생할 수 있다. 하지만 연속 습식과립 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 ratio로 설정하여 관리되어야 한다.

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도분포	3	2	3	18	낮음	<p>결합액의 과량 공급 시에는 과립 크기가 커지며, 결합액의 과소 공급 시에는 과립 내 미분의 비율이 증가할 수 있으므로 적절한 L/S ratio의 범위 설정이 필요하다.</p> <p>Peristaltic pump를 통해 결합액이 공급되는 경우, 결합액의 공급량이 시간에 따른 파형 변동이 일어날 수 있으며 이는 과립물의 입도분포에 영향을 미칠 수 있으나 별도의 Peristaltic pump를 사용할 경우 이에 대한 영향은 크지 않으므로 위험성이 낮다.</p>
Liquid/solid ratio	성상	3	3	2	18	낮음	<p>L/S ratio가 높으면 크고 구형의 모양을 가지는 과립물이 제조되나 L/S ratio가 과도하면 지나친 습윤이 일어나 성상에도 영향을 미칠 수 있다. L/S ratio가 낮으면 과립이 작고 불규칙한 형태가 되며 미분의 비율이 높아질 수 있다. 하지만 실시간으로 성상을 관찰하며 조절하므로 이에 대한 위험성은 낮다.</p>
	함량	3	3	2	18	낮음	<p>L/S ratio가 너무 높거나 낮으면 결합액의 과립 내 분포에 영향을 미치고 이에 따라 불균일한 과립물이 제조될 수 있다. 하지만 일반적인 L/S ratio의 조건에서 함량이 영향을 받을 가능성은 낮으며, 너무 과도하거나 낮은 L/S ratio에 의한 함량불균일은 과립물의 성상의 변화도 함께 야기하므로 육안으로 쉽게 예측이 가능하다.</p>
	용출	3	2	3	18	낮음	<p>L/S ratio에 따라 과도한 결합액의 비율 조건에서는 과립물의 밀도 및 강도 증가로 용출이 지연될 수 있으며, L/S ratio가 너무 낮으면 과립의 결합력이 약하여 쉽게 붕해되어 용출이 빨라질 수 있다. 하지만 원료의약품의 경우, 수용해도가 매우 높고 과립제 제형으로 개발하고자 하였으므로 일반적인 정</p>

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							제 또는 캡슐제보다 용출이 빨라 이에 대한 위험성이 낮다.
	입도분포	4	4	3	48	높음	L/S ratio는 과립물의 크기와 입도분포에 직접적인 영향을 미친다. L/S ratio가 증가할수록 과립물의 크기는 커지고 입도분포가 넓어지며, L/S ratio가 감소하면 과립물의 크기가 작아지고 미분의 비율이 증가한다. 입도분포에 대한 기준을 충족하기 위해 적절한 L/S ratio의 범위가 설정되어야 한다.
Granulator screw speed	성상	3	2	2	12	낮음	스크류 속도가 높을수록 전단력이 증가하여 과립물의 표면이 매끄러워지고 밀도가 증가하는 경향이 있으나 의약품의 안정성, 유효성 측면에서 위험성은 크지 않다.
	함량	3	2	3	18	낮음	스크류의 속도는 투입물질의 체류시간분포와 혼합 거동에 영향을 준다. 이때 스크류의 회전에 의해 일어나는 투입물질의 혼합과 Back-mixing에 의해 함량에 일시적인 변동이 일어날 수 있으나 이를 희석시키는 효과를 가지므로 함량에 큰 변동이 발생되지 않는다. 따라서 함량에 대한 스크류 속도의 위험성을 낮음으로 설정하였다.
	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, 수용해도가 매우 높으므로 이에 따라 용출이 변화할 가능성은 낮다.
	입도분포	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 입도분포에 대한 기준을 충족

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							할 수 있다.
Granulator jacket temperature	성상	3	1	2	6	낮음	결합액의 점도가 온도에 따라 영향을 받아 변화할 경우, 과립물의 물성과 성상에도 영 향을 받을 수 있으나 과립기의 온도 관리가 가능하므로 그 가능성은 매우 낮다.
	함량	3	1	3	9	낮음	과립기의 온도가 따라 결합액의 점도가 변 화하여 과립 내 결합액이 불균일하게 분포 하면 함량에 문제가 발생할 수 있으나 그 발 생가능성은 매우 낮으므로 위험성이 낮다.
	용출	3	1	3	9	낮음	과립기의 온도와 용출 간의 직접적인 연관 성은 매우 낮으므로 위험성 또한 낮다.
	입도분포	3	1	3	9	낮음	과립기의 온도변화가 결합액 점도에 영향을 미치면 이를 통해 제조된 과립물의 물성과 입도분포 또한 변화할 수 있으나, 과립기의 온도를 일정하게 관리가 가능하므로 과립기 온도가 입도분포에 영향을 미칠 위험성은 낮다.
Bridge breaker	성상	3	1	2	6	낮음	Bridge breaker는 LIW feeder 내에서 유 동성이 좋지 않거나 다져진 원료를 깨주는 역할을 하므로 흐름성이 좋지 않은 원료를 사용하는 경우 적절한 범위로 관리되지 않 으면 원료공급이 원활하지 않아 과연합되거 나 저연합된 과립물이 제조될 수 있다. 하지 만 원료공급속도의 지속적인 모니터링을 통 해 쉽게 관측이 가능하므로 이에 대한 발생 가능성과 위험성은 낮다.
	함량	3	2	2	12	낮음	Bridge breaker의 속도가 적절하지 않을 경우, 원료의 원활한 공급이 이루어지지 않 거나 Feeder 내에서 원료와 첨가제의 분리 로 인해 함량에 문제가 발생할 수 있다. 하 지만 제조공정 중에 원료공급속도와 Feed factor의 지속적인 모니터링을 통해 쉽게

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							관측이 가능하며, 사전 원료공급 실험을 통해 원료 공급에 문제가 없음이 확인되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	용출	3	1	3	9	낮음	Bridge breaker의 부적절한 가동으로 인해 함량불균일이 발생하면 용출에 간접적으로 영향을 미칠 수 있으나 발생 가능성이 낮다.
	입도분포	3	2	2	12	낮음	Bridge breaker의 속도에 따라 원료의 공급이 원활하지 않으면 L/S ratio가 달라져서 과립물의 입도분포 또한 변화할 수 있다. 하지만 연속공정의 제조공정에서 원료공급 속도의 지속적인 관리가 이루어지므로 그 발생가능성은 낮다.

4) 건조 공정

건조 공정의 공정변수인 투입량(Cell 당), Dryer air flow, Dryer air inlet temperature, Drying time이 완제의약품 핵심품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해서 위험성 평가를 수행하였다.

[표 1-11] 건조 공정의 공정 변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	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 과도한 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 함량에 직접적인 영향을 미치지 않는다. 유동층 챔버 내에서 적절한 유동이 발생할 수 있도록 적절한 범위로 투입량이 관리되면 함량에 대한 위험성은 낮다.
	용출	3	1	3	9	낮음	각 Cell 당 투입량에 따라 건조효율이 달라질 수 있으나 용출에는 큰 영향이 없다. 약물의 수용해도가 높으므로 용출과 관련된 직접적인 위험성은 낮다.
	입도분포	3	2	3	18	낮음	각 Cell 당 투입량에 따라 투입량이 너무 적을 경우 과도한 챔버 내에서의 유동으로 인해 미분이 발생할 수 있으나 적절한 투입 범위 내에서는 발생 가능성이 낮다. 따라서 투입량이 입도분포에 미치는 위험성은 낮다.
Dryer air flow	성상	2	2	2	8	낮음	급기유량이 과도할 경우, 유동층 설비 내부에서 과립물의 마모와 분쇄를 유발하여 성상에 부정적인 영향을 줄 수 있으나, 육안으

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							로 관측이 가능하며 일반적인 급기유량의 범위 내에서 수행하므로 심각도와 발생도가 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. 연합 공정에서 적절한 강도를 가진 연합물이 제조될 경우, 건조 공정에서 함량에 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 입자크기가 작아질 경우 용출이 빨라질 수 있으나, 해당 약물은 수용해도가 매우 높으므로 그 영향이 매우 제한적이다. 따라서 급기유량이 용출에 미치는 위험성은 낮다.
	입도분포	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 입도분포 기준의 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 낮다.
	함량	3	2	3	18	낮음	건조 온도가 너무 높을 경우, 과립물의 강도 저하로 미분이 발생할 수 있으며 이는 간접적으로 함량에 문제를 야기할 수 있다. 또한 열에 대한 안정성이 떨어지는 약물의 경우에는 열에 의해 분해되어 함량저하와 함량

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심각도	발생도	검출도	RPN	위험수준	타당성/설정근거
							불균일이 일어날 가능성이 있다. 하지만 해당 약물은 열에 대한 안정성이 뛰어나고 사전 예비실험 단계에서 미분이 발생하더라도 함량에 큰 문제가 없음이 확인되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	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, 수용해도가 높으므로 용출에 대한 위험성은 크지 않은 것으로 판단하였다.
	입도분포	3	3	3	27	중간	과도한 건조 온도는 과립물의 유동 과정에서 파쇄와 분쇄를 유발하여 미분 발생을 촉진시킬 수 있다. 해당 제형은 과립제의 입도분포 기준을 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 위험성이 낮다.
	함량	3	2	3	18	낮음	건조시간에 따라 과립물의 유동에 따른 미분이 발생하면 약물의 손실과 원료의약품과 첨가제의 분리에 의해 과립물의 함량이 변동할 수 있으나 건조 공정에서 제품온도를 지속적으로 모니터링하므로 그 발생가능성이 낮다. 또한 제제연구 단계에서 함량에 큰 문제가 없으므로 위험성이 낮다.
	용출	3	1	4	12	낮음	건조시간이 과다할 경우, 과립물의 강도와 입도분포에도 변화를 야기하므로 용출 속도에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 원료의약품은 높은 수용해도를 가지기 때문에 용출에 미치는 영향이 제한적이므로 건조시간으로 인한 용출의 위험성은 낮다.

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
	입도분포	3	3	3	27	중간	건조시간에 따라 과립물의 유동에 따른 분 쇄로 인해 입도분포 또한 간접적인 영향을 받는다. 제제연구 단계에서 과립물의 입도 분포에 대한 변동이 확인되었으므로 설정된 건조시간의 조건에서 입도분포의 영향을 확 인할 필요가 있다.

5) 정립 공정

정립 공정의 공정변수인 정립/대기 cycle 시간, 정립기의 회전속도, 정립기의 체 사이즈가 완제의약품 핵심품질특성에 미치는 영향을 파악하기 위해서 위험성 평가를 수행하였다.

[표 1-12] 정립 공정의 공정 변수에 따른 위험성 평가

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	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 정립되지 못하고 잔여물이 계속 정립 공정에서 정체할 수 있다. 이로 인해 체류시간이 길어지고 과립물의 균일성에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 일반적인 공정 조건에서 이를 육안으로 쉽게 확인할 수 있으며 함량이 영향을 받을 가능성 또한 낮으므로 정립/대기 cycle 시간에 의한 위험성을 낮음으로 판단하였다.
	용출	3	1	3	9	낮음	과립물의 정립과 대기 시간은 생산속도에 맞추어 조절이 가능하다. 배치단위공정에서는 정립기에서 과립물이 오래 머무를 경우, 입자크기가 작아져서 용출에도 변동을 야기할 수 있으나 연속제조공정에서는 반제품이 연속적으로 투입되고 배출되는 구조이므로 그 영향이 제한적이다. 따라서 정립/대기 cycle 시간이 용출에 미치는 위험성은 낮다.
	입도분포	3	2	3	18	낮음	과립물의 정립/대기 cycle 시간은 생산속도에 맞추어 조절되는 인자로 정립 시간에 따라 간접적으로 입도분포에 영향이 미칠 수 있으나 연속제조공정의 특성상 체류시간이 짧아 그 영향이

공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
							제한적이므로 위험성 또한 낮다.
정립기의 회전속도	성상	2	2	2	8	낮음	정립기의 회전속도에 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 공정에서 과립물의 균일한 파쇄와 혼합을 촉진하여 함량에 도움을 줄 수 있다. 회전속도가 과도할 경우 과립물의 물성, 입도분포 등에 편차를 유발할 수 있으며 함량에도 간접적인 영향을 준다. 하지만 연속제조공정의 정립 공정에서는 입도분포의 기준을 충족하기 위해 정립기 회전속도를 낮은 범위로 설정하고자 하였으므로 회전속도가 함량에 문제를 야기할 가능성과 발생정도가 낮아 위험성을 낮음으로 판단하였다.
	용출	3	1	3	9	낮음	회전속도가 증가할수록 과도한 파쇄로 인하여 과립물의 크기가 감소하고 비표면적이 증가하여 용출이 빨라질 수 있다. 하지만 해당 약물은 수용해도가 높으므로 과립의 입도분포에 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 증가할수록 미분 발생이 증가한다. 하지만 K 과립제의 경우, 미분 발생을 최소화하고 과립제의 입도분포에 대한 기준을 충족하기 위해 회전속도를 최소값인 범위로 설정하고자 하였으므로 그 영향이 제한적이거나 입도분포 기준의 충족 여부에 대한 확인은 필요하다.

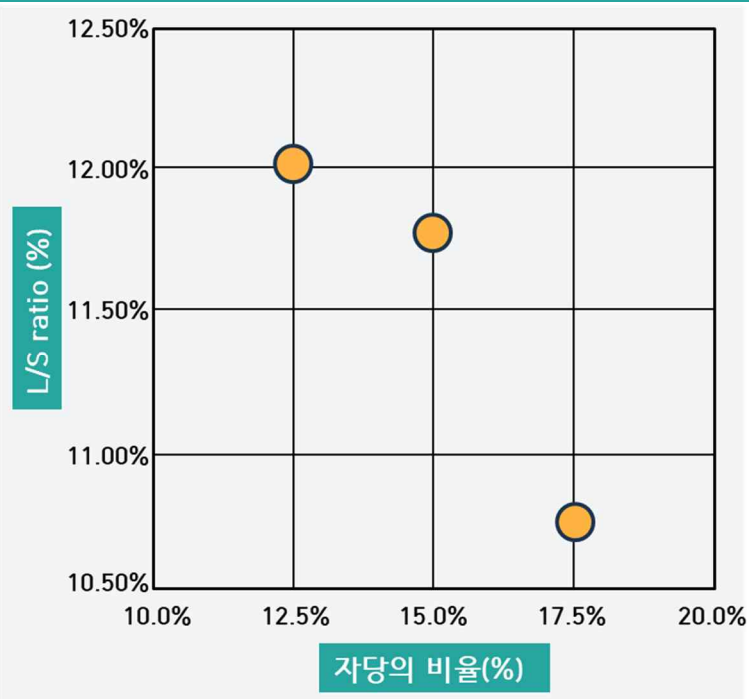
공정변수	완제의약품의 핵심품질특성	심 각 도	발 생 도	검 출 도	R P N	위험 수준	타당성/설정근거
정립기의 체 사이즈	성상	3	2	2	12	낮음	정립기 체 사이즈의 변화는 과립물의 입자크기에 영향을 줄 수 있으므로 성상과도 연관성을 가진다. 하지만 성상의 경우 육안으로 쉽게 판별이 가능하므로 위험성은 높지 않다.
	함량	3	2	3	18	낮음	정립기 체 사이즈는 함량과 직접적인 연관성은 없으나 과도하게 큰 체 사이즈는 불균일한 과립의 입도분포를 야기하여 함량에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 하지만 제제연구 단계에서 함량에 대한 위험성이 높지 않음이 확인되었으므로 이에 대한 위험성은 낮다.
	용출	3	1	3	9	낮음	체 사이즈에 따라 과립물의 입도분포가 변화할 수 있으므로 이에 따른 용출 속도의 변동을 야기할 수 있다. 하지만 해당 약물은 수용해도가 높으므로 용출에는 큰 위험성이 없는 것으로 판단하였다.
	입도	4	4	3	48	높음	체 사이즈는 과립물의 크기와 입도분포에 직접적인 영향을 미치는 인자이다. 체 사이즈가 작을수록 과립의 크기가 감소하고 입도분포가 좁아지거나 미분 발생이 증가한다. 이에 따라 적절한 체 사이즈를 설정하여 과립제의 입도분포에 대한 기준을 만족시킬 수 있도록 공정 조건을 확립하여야 한다.

2 설계공간에 대한 재현성 확인



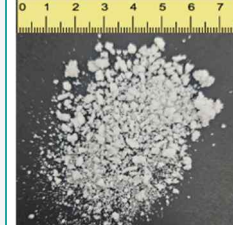

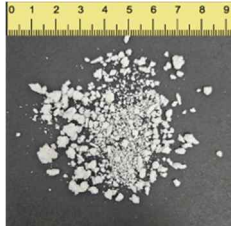
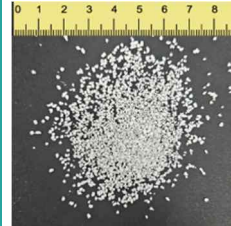
최적화 연구를 통해 도출된 설계공간에 대한 재현성을 확인하기 위해 추가적으로 L/S ratio를 세분화하여 다음의 표에 제시된 조건에 따라 과립을 제조하였다. 제조된 과립에 대하여 품질특성을 평가하였으며, 모든 품질특성이 기준에 적합한 것을 확인하였다.

[표 2-1] 설계공간에 대한 재현성 확인을 위한 실험점

구분	입력변수	
	X ₁ : 자당의 비율(%)	X ₂ : L/S ratio (%)
1	12.5	12.00
2	15.0	11.75
3	17.5	10.75



[표 2-2] 제조된 연합물 및 정립물의 성상

구분	성상		구분	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
1			2		
	적합	적합		적합	적합
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음			연합물 건조 시 유동성이 확보되었음	
3					
	적합	적합			
	연합물 건조 시 유동성이 확보되었음				

[표 2-3] 제조된 과립의 품질특성 평가

핵심품질특성								
실험순서	성상		함량(%)	용출(%)			입도분포(%)	
	연합물	정립물		5분	10분	30분	355 μ m 잔류율	미분
1	적합	적합	101.3	95.7	99.5	101.2	91.5	8.5
2	적합	적합	101.4	96.4	99.4	101.2	91.4	8.6
3	적합	적합	101.5	98.2	100.1	103.5	85.9	14.1

3 결합제의 종류에 따른 영향 평가



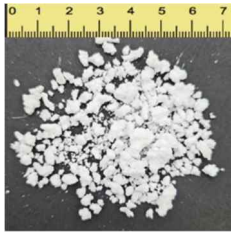
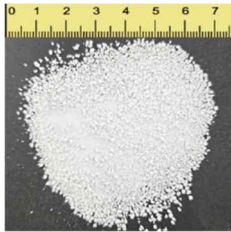


부형제의 종류에 따른 영향 평가를 바탕으로 선정된 만니톨 200SD를 단독으로 사용하면 과립이 적합한 연합력을 확보하지 못하였다. 이에 따라 연합력을 증가시키기 위해 결합제를 사용하고자 하였다. 결합제의 종류에 따른 영향 평가에서 결합제의 양은 기존의 제조 경험을 바탕으로 2%의 분량으로 설정하였다. 아스파탐과 딸기향분말은 완제의약품에 감미와 향을 부여할 수 있는 적절한 분량으로 설정하였다.

[표 3-1] 결합제의 종류에 따른 영향을 확인하기 위한 처방 조성

구분	성분명	분량
주성분	원료의약품	200 mg
부형제	만니톨 200SD	710 mg
결합제	결합제	20 mg
감미제	아스파탐	30 mg
착향제	딸기향분말	20 mg
합계		1000 mg

결합제의 종류에 따라 L/S ratio를 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 결합제로 HPMC 2910 (603)을 사용하여 제조한 과립만 입도분포의 기준을 만족하였다. 이는 사용한 결합제들 중에서 HPMC 2910 (603)이 상대적으로 점도가 높았기 때문이라고 판단하였으며, 이를 통해 결합제의 종류뿐만 아니라 점도도 중요한 요소로 작용함을 확인하였다.

[표 3-2] 결합제의 종류에 따라 제조된 과립의 연합물 및 정립물의 성상

결합제 종류	성상		결합제 종류	성상	
	연합물	정립물		연합물	정립물
HPC SSL			HPMC 2910 (603)		
	적합	적합		적합	적합
	L/S ratio가 14%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음			L/S ratio가 14.5%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음	
PVP K30					
	적합	적합			
	L/S ratio가 14%일 때 적합한 성상의 연합물이 제조되었으며, 건조 시 유동성이 확보되었음				

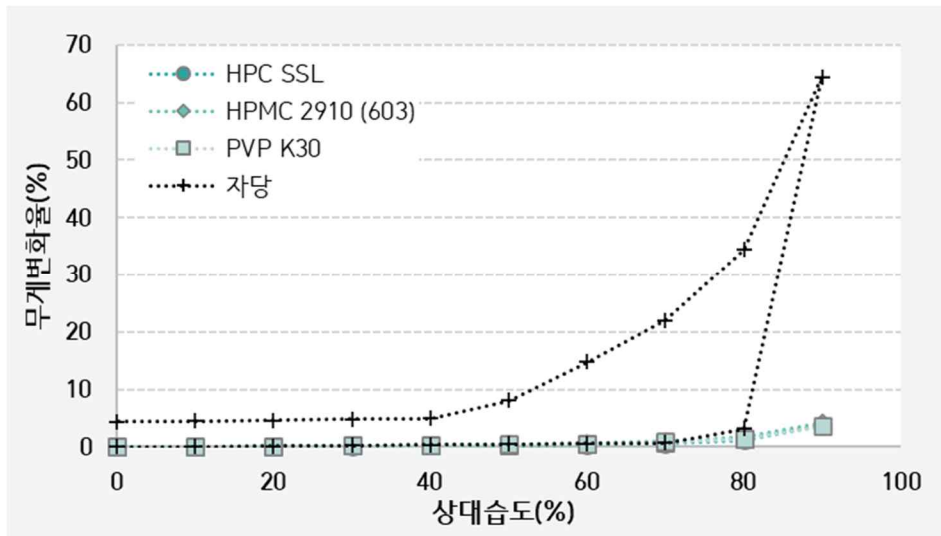
[표 3-3] 결합제의 종류에 따라 제조된 과립의 품질특성 평가

핵심품질특성								
결합제 종류	성상		함량(%)	용출(%)			입도분포(%)	
	연합물	정립물		5분	10분	30분	355 μ m 잔류율	미분
HPC SSL	적합	적합	102.4				74.7	25.3
HPMC 2910 (603)	적합	적합	99.2				85.2	14.8
PVP K30	적합	적합	100.9				83.8	16.2

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 결합제를 사용하더라도 적합한 연합력을 가지는 연합물 및 정립물을 완건하게 제조하기 어렵다고 판단하였다.

[그림 3-1] 상대습도에 따른 무게변화율



4 제제조성 연구에 대한 추가 데이터

4.1 부형제의 종류에 따른 영향 평가

K 과립제를 제조하기 위한 최적의 부형제를 선정하고자 부형제의 종류에 따른 영향을 평가하였다. 연속제조공정을 기반으로 의약품을 개발함에 따라 완제의약품의 품질특성뿐만 아니라 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하는 것이 중요하다. 이에 따라 부형제의 종류에 따라 제조된 과립을 이용하여 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하였다. 만니톨의 입자크기가 증가함에 따라 제조된 과립의 인장강도가 낮아졌으며, 이는 연합 공정에서 부형제의 입자크기가 커짐에 따라 혼합이 불균일해지고, 이로 인해 과립의 결합력이 약해졌기 때문이라고 판단하였다. 분말유량계의 측정 결과를 바탕으로 제조된 모든 과립의 흐름성이 우수하다고 판단하였다.

[표 4-1] 부형제의 종류에 따른 연속제조공정과 관련된 특성 평가

구분		특성 평가											
부형제 종류	L/S ratio (%)	인장 강도 (N)	진밀도 (g/mL)	동적 안식각(°)	아발란체 에너지 (mJ/kg)	아발란체 시간 (sec)	비표면적 (m ² /g)	기공 부피 (cm ³ /g)	기공 직경(Å)	Basic flowability energy (mJ)	Specific energy (mJ/g)	Flow function	Angle of internal friction (°)
만니톨 100SD	18	2.1	1.492	47.9	25.27	6.0	0.797	1.03 x 10 ⁻³	53.43	966.64	35.68	8.92	50.32
만니톨 200SD	17.5	1.9	1.490	48.5	20.34	5.6	0.992	1.02 x 10 ⁻³	53.63	789.97	11.06	3.27	42.09
만니톨 300DC	12	1.0	1.490	56.2	36.16	7.5	0.321	4.20 x 10 ⁻⁴	60.86	418.76	7.00	2.19	42.94

만니톨 160C	11	0.7	1.491	51.2	27.74	6.4	0.342	4.06×10^{-4}	54.32	379.82	6.34	3.12	42.11
유당수화물 200M	11	1.4	1.534	49.6	25.57	6.1	0.116	1.76×10^{-4}	85.20	900.89	10.56	4.60	46.27

4.2 만니톨 200SD 와 자당의 혼합 비율에 따른 영향 평가

만니톨 200SD와 자당을 혼합하여 사용하였을 때 이들의 비율이 품질특성에 미치는 영향을 평가하였다. 연속제조공정을 기반으로 의약품 개발함에 따라 완제의약품의 품질특성뿐만 아니라 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하는 것이 중요하다. 이에 따라 만니톨 200SD와 자당의 혼합 비율에 따라 제조된 과립을 이용하여 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하였다. 분말 유량계의 측정 결과를 바탕으로 자당의 비율이 증가함에 따라 흐름성이 개선되었으며, 이는 제제 조성 내 자당 비율의 증가로 비표면적이 감소하여 입자 간의 마찰이 줄어든 결과로 판단하였다.

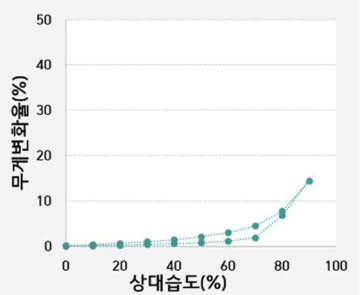
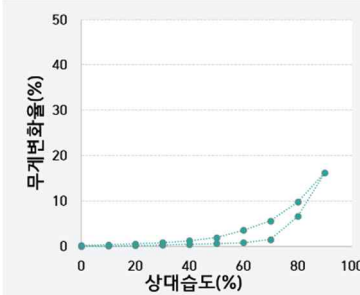
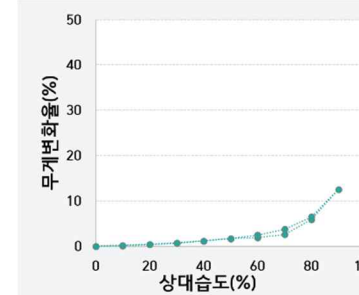
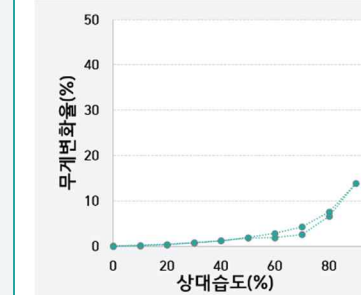
[표 4-2] 혼합 비율에 따른 연속제조공정과 관련된 특성 평가

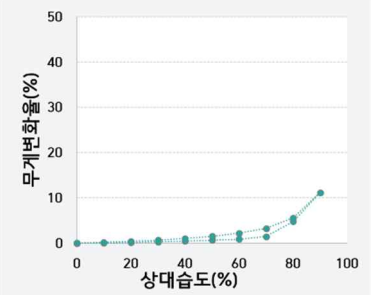
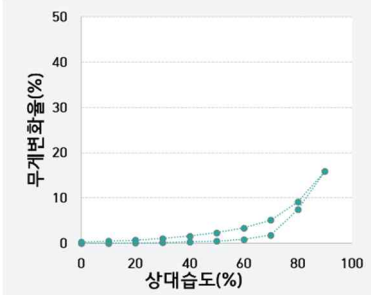
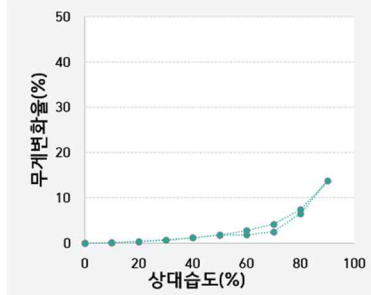
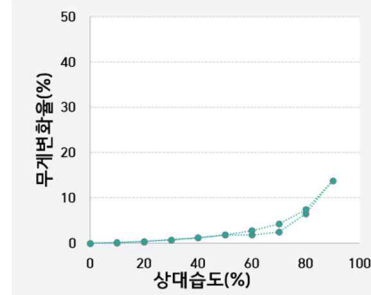
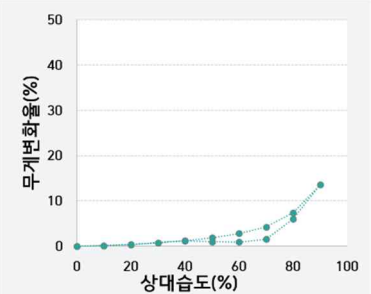
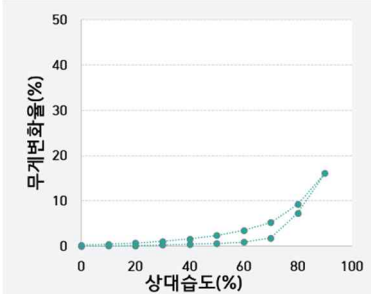
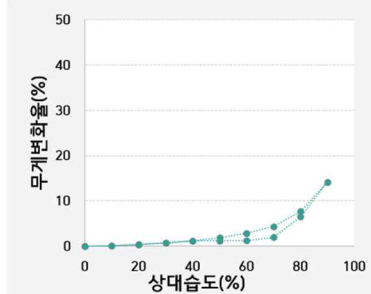
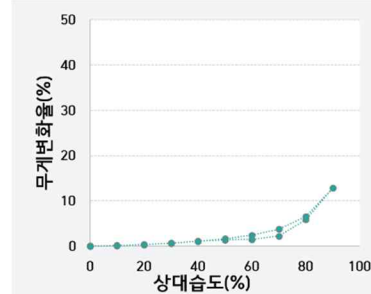
구분		특성 평가											
자당의 비율 (%)	L/S ratio (%)	인장 강도(N)	진밀도 (g/mL)	동적 안식각(°)	아발란체 에너지 (mJ/kg)	아발란체 시간 (sec)	비표면적 (m ² /g)	기공 부피 (cm ³ /g)	기공 직경(Å)	Basic flowability energy (mJ)	Specific energy (mJ/g)	Flow function	Angle of internal friction (°)
0	15.5	1.7	1.474	44.4	25.19	6.5	0.503	6.21 x 10 ⁻⁴	53.31	5229.94	33.06	3.85	46.80
10	13	1.4	1.479	43.9	26.00	6.6	0.484	5.25 x 10 ⁻⁴	49.92	2471.90	30.56	5.46	46.70
15	11	1.7	1.476	44.3	25.73	6.5	0.423	4.98 x 10 ⁻⁴	54.20	1526.50	13.32	3.76	43.07
20	11.5	2.7	1.486	44.2	22.44	6.1	0.410	5.04 x 10 ⁻⁴	54.55	2637.96	30.36	5.26	46.69
30	9.5	1.5	1.463	44.4	27.07	6.6	0.327	4.00 x 10 ⁻⁴	61.04	905.06	11.27	2.53	40.92
100	6.5	2.5	1.560	44.1	27.41	6.5	0.135	2.51 x 10 ⁻⁴	74.84	628.92	7.26	12.32	47.89

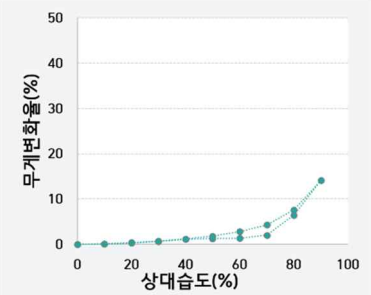
4.3 제제조성에 대한 최적화 연구

핵심인자로 선정된 자당의 비율과 L/S ratio에 대하여 실험설계법을 적용하여 실험점을 도출하였으며, 제조된 과립에 대하여 흡탈착 등온선을 바탕으로 흡습성을 평가하였다. 측정이 완료된 과립을 이용하여 시차주사열량계로 분석을 추가적으로 수행하였으며, 과립이 수분에 과도하게 노출되더라도 시차주사열량계 곡선 상에서 변화가 나타나지 않았다. 이에 근거하여 제조된 정립물들은 대조약보다 수분에 대한 안정성이 높다고

[표 4-3] 제조된 과립의 흡습성을 평가한 결과

실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선
1		2		3		4	

실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선
5		6		7		8	
9		10		11		12	

실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선	실험 순서	흡탈착 등온선
13							

연속제조공정을 기반으로 의약품을 개발함에 따라 완제의약품의 품질특성뿐만 아니라 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하는 것이 중요하다. 이에 따라 도출된 실험점을 바탕으로 제조된 과립을 이용하여 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하였다.

[표 4-4] 제조된 과립의 연속제조공정과 관련된 특성을 평가한 결과

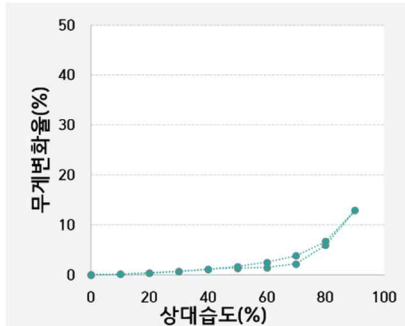
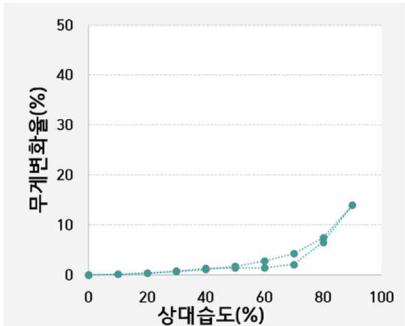
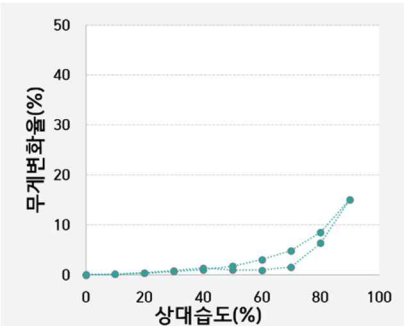
무작위 실험순서	특성 평가											
	인장 강도(N)	진밀도 (g/mL)	동적 안식각(°)	아발란체 에너지 (mJ/kg)	아발란체 시간 (sec)	비표면적 (m ² /g)	기공 부피 (cm ³ /g)	기공 직경(Å)	Basic flowability energy (mJ)	Specific energy (mJ/g)	Flow function	Angle of internal friction (°)
1	1.7	1.460	44.3	27.15	6.9	0.589	7.93 x 10 ⁻⁴	52.77	687.77	10.22	2.19	40.34
2	2.7	1.480	44.5	22.12	6.0	0.533	6.40 x 10 ⁻⁴	51.95	2637.96	30.36	5.26	46.69
3	1.4	1.484	43.3	19.41	5.3	0.525	5.70 x 10 ⁻⁴	49.12	1433.61	13.13	13.07	44.99
4	1.6	1.461	43.9	25.30	6.6	0.355	4.23 x 10 ⁻⁴	51.21	1825.90	15.68	24.36	45.45
5	1.3	1.476	43.7	23.08	6.3	0.532	5.59 x 10 ⁻⁴	51.11	568.41	8.81	3.45	41.81
6	1.8	1.486	44.9	17.79	5.4	0.223	2.38 x 10 ⁻⁴	59.90	1922.71	24.49	8.19	56.52
7	2.1	1.459	44.1	25.62	6.6	0.355	4.23 x 10 ⁻⁴	51.21	1825.90	15.68	24.36	45.45
8	1.7	1.458	44.0	25.85	6.6	0.355	4.23 x 10 ⁻⁴	51.21	1825.90	15.68	24.36	45.45
9	1.6	1.461	42.9	20.34	5.7	0.527	6.13 x 10 ⁻⁴	44.98	710.34	8.63	3.49	41.37

무작위 실험순서	특성 평가											
	인장 강도(N)	진밀도 (g/mL)	동적 안식각(°)	아발란체 에너지 (mJ/kg)	아발란체 시간 (sec)	비표면적 (m ² /g)	기공 부피 (cm ³ /g)	기공 직경(Å)	Basic flowability energy (mJ)	Specific energy (mJ/g)	Flow function	Angle of internal friction (°)
10	2.6	1.469	44.2	23.15	6.1	0.500	6.61×10^{-4}	57.74	1480.40	12.28	2.54	42.01
11	1.5	1.458	44.2	26.24	6.7	0.355	4.23×10^{-4}	51.21	1825.90	15.68	24.36	45.45
12	1.5	1.474	45.0	20.01	5.7	0.240	3.14×10^{-4}	62.26	2276.61	29.23	5.16	47.18
13	1.9	1.464	44.2	25.96	6.6	0.355	4.23×10^{-4}	51.21	1825.90	15.68	24.36	45.45

4.4 설계공간에 대한 재현성 확인

설계공간에 대한 재현성을 확인하기 위해 제조된 과립에 대하여 흡탈착 등온선을 바탕으로 흡습성을 평가하였다. 측정이 완료된 과립을 이용하여 시차주사열량계로 분석을 추가적으로 수행하였으며, 과립이 수분에 과도하게 노출되더라도 시차주사열량계 곡선 상에서 변화가 나타나지 않았다. 이에 근거하여 제조된 정립물들은 대조약보다 수분에 대한 안정성이 높다고 판단하였다.

[표 4-5] 제조된 과립의 흡습성을 평가한 결과

구분	흡탈착 등온선	구분	흡탈착 등온선	구분	흡탈착 등온선
1		2		3	

연속제조공정을 기반으로 의약품 개발함에 따라 완제의약품의 품질특성뿐만 아니라 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하는 것이 중요하다. 이에 따라 설계공간의 재현성을 확인하기 위해 제조된 과립을 이용하여 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하였다

[표 4-6] 제조된 과립의 연속제조공정과 관련된 특성을 평가한 결과

구분	특성 평가											
	인장 강도(N)	진밀도 (g/mL)	동적 안식각(°)	아발란체 에너지 (mJ/kg)	아발란체 시간 (sec)	비표면적 (m ² /g)	기공 부피 (cm ³ /g)	기공 직경(Å)	Basic flowability energy (mJ)	Specific energy (mJ/g)	Flow function	Angle of internal friction (°)
1	1.2	1.453	43.9	19.15	5.5	0.299	3.97 x 10 ⁻⁴	53.32	2276.61	29.23	5.16	47.18
2	2.2	1.459	44.2	24.02	6.2	0.256	3.05 x 10 ⁻⁴	74.45	2333.46	25.52	4.20	42.13
3	0.9	1.449	44.4	24.93	6.7	0.168	1.87 x 10 ⁻⁴	79.75	764.90	7.52	4.34	45.86

4.5 결합제의 종류에 따른 영향 평가

연속제조공정을 기반으로 의약품을 개발함에 따라 완제의약품의 품질특성뿐만 아니라 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하는 것이 중요하다. 이에 따라 결합제의 종류에 따라 제조된 과립을 이용하여 연속제조공정과 관련된 특성을 평가하였다.

[표 4-7] 결합제의 종류에 따른 연속제조공정과 관련된 특성 평가

구분		특성 평가											
결합제의 종류	L/S ratio (%)	인장 강도(N)	진밀도 (g/mL)	동적 안식각(°)	아발란체 에너지 (mJ/kg)	아발란체 시간 (sec)	비표면적 (m ² /g)	기공 부피 (cm ³ /g)	기공 직경(Å)	Basic flowability energy (mJ)	Specific energy (mJ/g)	Flow function	Angle of internal friction (°)
HPC SSL	14	1.6	1.475	44.2	26.08	6.8	0.566	6.24 x 10 ⁻⁴	52.91	2976.27	30.30	10.59	50.86
HPMC 2910 (603)	14.5	2.1	1.470	45.0	27.87	7.0	0.458	5.25 x 10 ⁻⁴	50.14	2712.37	35.96	2.79	45.52
PVP K30	14	1.0	1.468	44.0	22.96	6.0	0.439	5.24 x 10 ⁻⁴	56.67	3713.11	38.58	3.74	41.81