

가이드라인 등록번호

C O - 2 0 1 4 - 2 - 0 0 6

설계기반 품질고도화(QbD) 도입 대비를 위한

# 품질심사 안내서

2014.12



식품의약품안전처  
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

QbD 의약품 품질 심사 자료 작성 및 심사를 위한 안내서는 의약품 품질 심사 선진화 및 글로벌 경쟁력 확보를 위하여 마련되었습니다. QbD 개념에 기반하여 제조된 의약품의 품질 자료 작성과 심사 시 고려하는 주요 사항 및 그 실례를 제시함으로써, 제약업체 종사자들과 심사자들의 이해를 돕도록 하였습니다.

동 안내서는 QbD 시스템 도입 추진 기반 마련을 위하여 작성된 자료로서 국내에서는 QbD 자료 제출이 의무화되어 있지 않으므로 법적 효력이 있는 사항이 아니며, QbD에 기반한 의약품 품질 심사에 대한 이해도를 높이고 민원인의 자료 준비 시 편의성을 기하기 위하여 작성된 것임을 알려드립니다.

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품 심사부 의약품규격과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2967

팩스번호: 043-719-2950

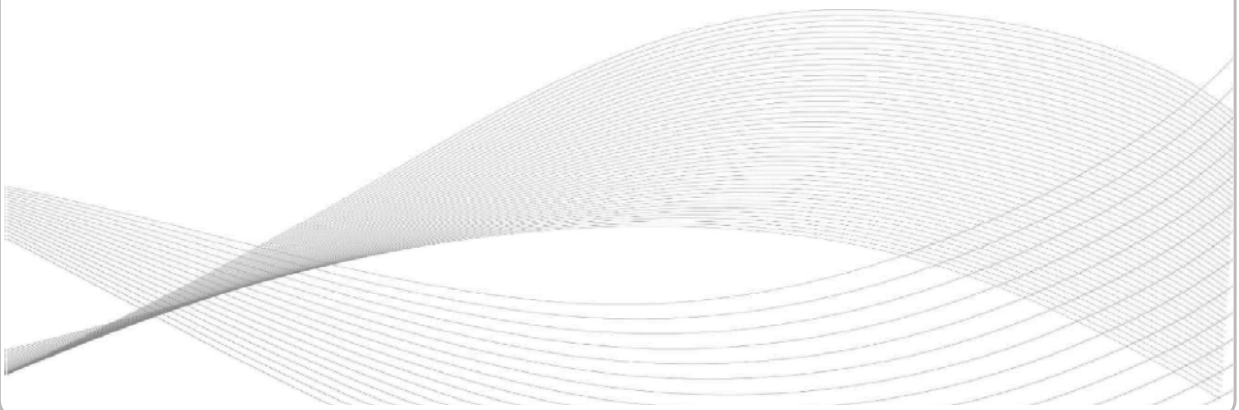
# 목 차

I. 개요 .....	1
II. QbD 일반사항 .....	5
1. QbD 기본 개념 .....	7
가. 의약품 개발 방식 .....	7
2. 제품 개발 시 적용하는 QbD 요소 .....	10
가. 제품의 품질 목표 사항 (Quality Target Product Profile; QTPP) .....	10
나. 주요 품질 특성 (Critical Quality Attributes; CQA) .....	10
다. 위해 평가 (Risk Assessment; RA) .....	11
라. 모델의 이용 .....	12
마. 디자인 스페이스 (Design Space) .....	16
바. 실험설계 (Design of Experiment; DoE) .....	23
사. 품질 관리 전략 (Control Strategy) .....	31
아. 전주기 관리 (Lifecycle Management) .....	32
III. QbD 기반 품질 자료 작성 .....	33
1. QbD 점검표 .....	35
2. 자료 작성 시 고려사항 .....	39
가. 의약품 개발경위 일반사항 .....	39
나. 제품의 품질 목표 사항 (Quality Target Product Profile; QTPP) .....	40
다. 주요 품질 특성 (Critical Quality Attributes; CQA) .....	42

라. 공정 변수 및 공정 관리 (Process Parameter and Process Management)	44
마. 위해 평가 (Risk Assessment; RA)	49
바. 품질 관리 전략 (Control Strategy)	59
사. 디자인 스페이스 (Design Space)	61
아. 실시간 출하 시험 (Real Time Release Test; RTRT)	66
<b>IV. QbD 적용 자료 예시</b>	<b>69</b>
1. 제네릭 속방성 정제의 QbD 사례 요약 (FDA)	71
2. 제네릭 방출제어 정제의 QbD 사례 요약 (FDA)	144
3. 사쿠라정 주요 공정의 디자인스페이스 및 품질 관리 전략 수립 요약 (NIHS)	149
4. Exampplain정 P2(완제의약품 개발경위) 요약 (EFPIA)	178
<b>V. 참고사항</b>	<b>219</b>
1. 용어 정의	221
2. Quality Data Preparation based on QbD	225
3. 참고자료	261

# I. 개 요

---



# I 개 요

설계기반 품질고도화(Quality by Design)란 의약품의 품질 목표를 미리 설정하여 제품 및 공정에 대한 이해와 공정관리를 통해 과학 및 품질위해관리에 근거한 체계적인 의약품 개발 방법을 말한다 (ICH Q8).

과거부터 수행되고 있는 의약품 품질관리는 시험에 의한 품질평가(quality by test)로서 고정된 제조공정으로 제품을 생산하고 공정 중 시험 및 최종제품을 시험하여 의약품 품질을 보증하였다. 그러나 의약품 제조 및 품질확보의 패러다임 변화와 함께 ICH 가이드라인 Q8, Q9, Q10에 따라 과학과 품질위해관리에 근거하여 체계적 설계 및 전주기적 관리를 통한 품질확보(quality by design)가 지향되고 있다.

QbD와 관련한 정의 및 가이드라인은 ICH Q8, Q9 및 Q10에 제시되어 있으며, ICH에서는 해당 가이드라인의 시행 및 이해를 돕기 위하여 ICH Q8, Q9, Q10 Q&A 및 교육자료 등을 제시하였다. 또한, ICH 지역의 규제기관 및 관련 단체 등을 통한 교육 및 사례연구 보고 등과 함께 점차 QbD에 근거한 의약품 개발이 확산, 활성화되고 있다.

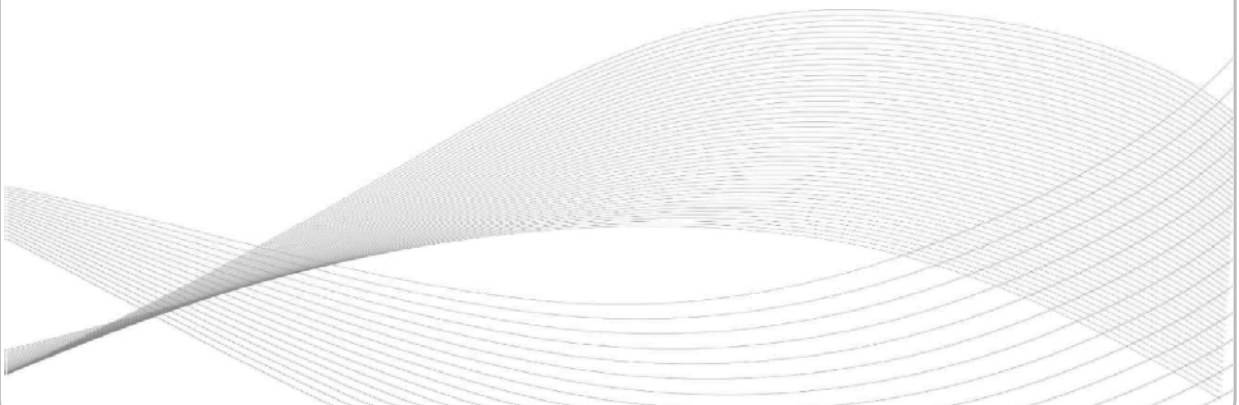
의약품심사부는 우리나라의 QbD 도입을 추진함에 있어 제약업계에서 QbD 기반으로 의약품 개발 및 자료 작성에 도움이 되도록 본 안내서를 마련하였다.

산·학·관 협력을 통한 정보 공유 및 지식 습득을 기반으로 하고, 이미 QbD를 도입한 ICH 국가에서의 적용 사례와 주요 논의사항 등을 통해 QbD에 대한 개념 소개 및 자료 작성 시 고려 사항, 자료 작성 양식 등을 마련하여 실제 자료 작성에 도움이 되도록 하였으며, ICH 국가의 QbD 품목 개발 및 자료 작성 예시를 요약, 첨부함으로써 이해를 돕고자 하였다.

본 안내서를 통하여 QbD에 대한 이해를 돕고 자료 작성에 실질적으로 활용되며 국제 시장 진출에 도움이 되기를 기대한다.

## Ⅱ. QbD 일반사항

---



## 1. QbD 기본 개념

### 가. 의약품 개발 방식

모든 의약품은 환자의 필요를 충족하고 목표로 하는 제품 성능을 발현할 수 있도록 설계되어야 한다. 의약품 개발 전략은 회사 및 제품에 따라 다르고, 의약품 개발 접근 방식과 개발 범위 또한 다양할 수 있다. 의약품 허가 신청 시, 신청인은 의약품 개발에 관한 개요를 제출하여야 한다. 의약품 개발 시 경험적 방식 또는 체계적인 접근 방식(QbD 방식)을 따를 수 있고, 두 가지를 조합한 방식으로 의약품을 개발할 수 있다. 경험에 의한 일반적인 개발 방식과 QbD에 의한 개발 방식을 아래와 같이 비교하여 나타내었다. QbD에 의한 의약품 개발은 선행 지식, 설계에 의한 시험 연구 결과, 품질위해관리 및 의약품 전주기에 걸친 지식관리를 이용한다 (ICH Q10 참조). 이러한 개발 방식은 원하는 품질을 확보하고 규제당국에서 회사의 관리 전략을 이해하는데 도움이 되며, 의약품 전주기에 걸쳐 확보한 지식을 통해 제품과 공정 이해도를 높일 수 있다.

제품과 제조 공정에 대한 이해도가 높아지면 규제를 좀 더 유연하게 할 수 있으며, 규제 유연성 정도는 제시하는 과학적 지식수준에 따른다. 과학 및 위해 기반으로 자료를 제출하고 평가하는 데 있어 기본이 되는 것은 수집한 자료의 분량이 아니라 개발 과정에서 확보하여 제출한 지식이며, 이러한 지식이 타당한 과학적 원칙에 근거함을 입증하는 적절한 자료가 허가 신청 시 함께 제출되어야 한다.

<의약품 개발 시 기존 접근 방식과 QbD 접근 방식 비교>

구분	기존 접근 방식	QbD 접근 방식
의약품 개발 전반	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 주로 경험적</li> <li>• 한 개의 변수에 대해 연구개발 수행</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 의약품 주요 품질 특성에 대해 체계적으로 이해함 (물질 특성 및 공정 변수를 연계하고, 생산 설비와 관련하여 이해함).</li> <li>• 제품과 공정 이해를 위한 단변량 및 다변량 시험 수행</li> <li>• 디자인스페이스 확립</li> <li>• PAT 도구 활용</li> </ul>



제조공정	<ul style="list-style-type: none"> <li>고정됨</li> <li>최초 실생산 배치에 대해 밸리데이션 실시</li> <li>최적화 및 재현성에 중점을 둠</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>디자인스페이스 내에서 조정 가능</li> <li>밸리데이션에 대해 전주기적인 접근 방식을 활용하며 지속적인 공정 확립을 지향함.</li> <li>품질 관리 전략과 공정 완건성에 중점을 둠</li> <li>통계적인 공정 관리 방법 사용</li> </ul>
공정 관리	<ul style="list-style-type: none"> <li>주로 적/부 결정을 위한 공정 검사</li> <li>오프라인 분석</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>적절한 피드포워드 및 피드백 관리와 함께 공정분석기술(PAT) 도구 활용</li> <li>허가 이후 지속적인 공정 개선을 위한 공정 추적 및 경향 분석</li> </ul>
제품 규격	<ul style="list-style-type: none"> <li>주된 품질관리 수단</li> <li>허가 시점의 배치 데이터에 기반함.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전체적인 품질 관리 전략의 일부</li> <li>목표 제품 성능과 관련한 데이터를 기준으로 함.</li> </ul>
관리 전략	<ul style="list-style-type: none"> <li>주로 중간체 관리(공정 중 생성되는 물질) 및 최종 제품 시험으로 의약품 품질 관리</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>제품과 공정에 대한 충분한 이해를 위해 기반 관리 전략으로 의약품 품질 확립</li> </ul>
전주기 관리	<ul style="list-style-type: none"> <li>반응적 조치(문제 해결 및 시정 조치)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>예방적 조치</li> <li>지속적 개선 촉진</li> </ul>

의약품 개발 시 다음 요소를 고려한다.

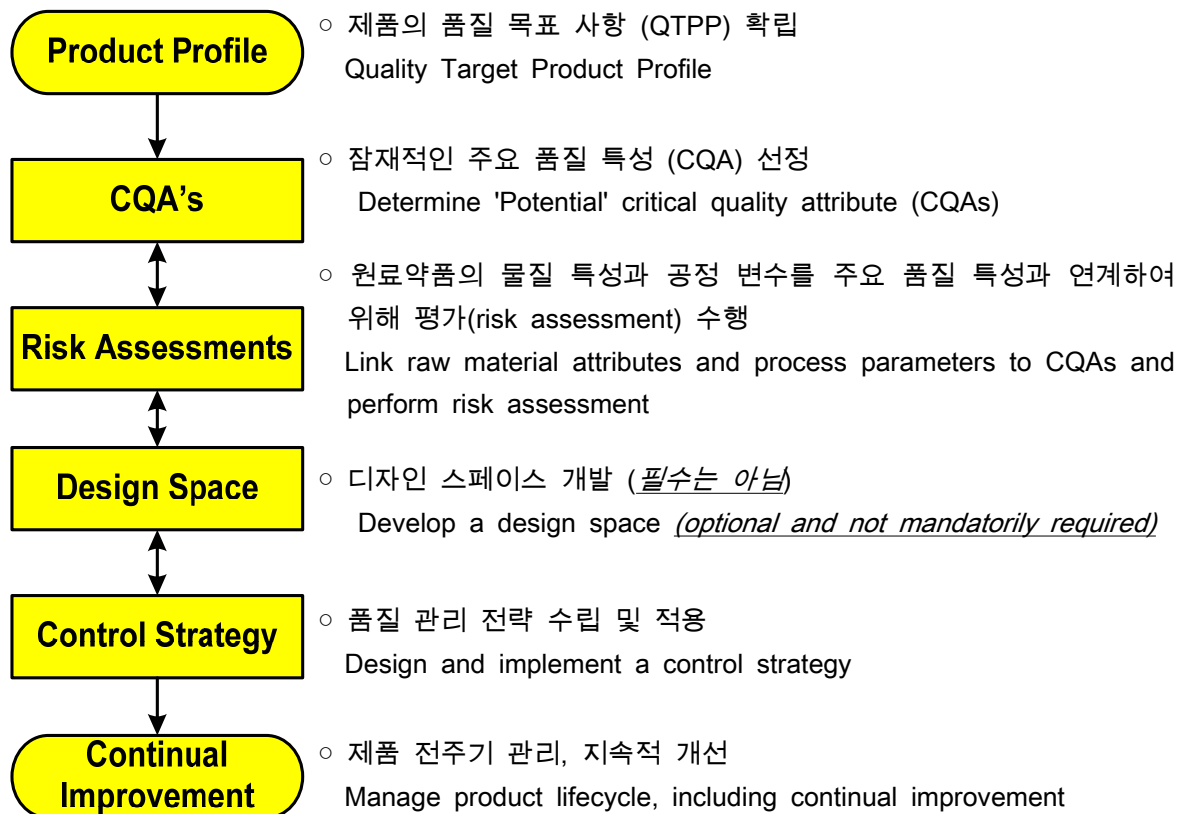
- 제품의 품질 목표 사항 (QTPP, Quality Target Product Profile)
  - 투여 경로, 제형, 생체이용률, 함량, 안정성을 고려하여 제품의 품질, 안전성·유효성과 관련한 제품의 품질 목표 사항(QTPP)을 정한다.
- 주요 품질 특성 (CQAs, Critical Quality Attributes)
  - 제품의 주요 품질 특성을 확인하고, 제품 품질에 영향을 미치는 제품의 성질을 연구하고 관리한다.
- 원료의약품, 첨가제 등의 주요 품질 특성
  - 원료의약품 및 첨가제 등의 주요 품질 특성을 정하고, 목표하는 품질로 제품을 제조하기 위하여 첨가제의 종류와 양을 선택한다.
- 적절한 제조 공정
- 품질 관리 전략 (control strategy)

QbD에 따라 의약품 개발할 경우 추가적으로 다음 요소를 포함할 수 있다.

- 제제 처방(formulation) 및 제조 공정의 체계적 평가 및 이해, 구체화
  - . 선행 지식, 실험, 위험평가 등을 통해 제품의 주요 품질 특성에 영향을 줄 수 있는 원료 특성 및 공정 변수 확인
  - . 물질 특성 및 공정 이해와 제품의 주요 품질 특성을 연계하는 기능적 관계 결정
- 제품 및 공정 이해를 품질 위해 관리와 연계하여 적절한 관리 전략 확립
  - . 디자인스페이스, 실시간 출하 시험 등의 제안

결과적으로 QbD에 의한 의약품 개발방식은 제품의 전주기에 걸쳐 지속적으로 개선 및 혁신을 촉진할 수 있다 (ICH Q10).

QbD에 의한 제품 개발의 예시로서 그 진행 단계는 다음과 같이 나타낼 수 있다.



## 2. 제품 개발 시 적용하는 QbD 요소

### 가. 제품의 품질 목표 사항 (Quality Target Product Profile; QTPP)

제품의 품질 목표 사항(QTPP)은 제품 개발을 위한 설계의 근간이 되며 다음 사항을 고려한다.

- 임상적 용도, 투여 경로, 제형, 전달 시스템
- 함량
- 용기·포장
- 활성 성분의 방출 또는 전달과 약동학적 특성에 영향을 미치는 특성
- 제제의 품질 기준 (예: 무균성, 순도, 안정성, 용출)

### 나. 주요 품질 특성 (Critical Quality Attributes; CQA)

주요 품질 특성(CQA)은 원하는 제품 품질을 보장하기 위해 적절한 한도, 범위 또는 분포 이내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특성을 의미한다. 주요 품질 특성은 일반적으로 주성분, 첨가제, 제조 중 생성되는 중간체(반제품), 의약품과 관련이 있다.

내용 고형제의 주요 품질 특성은 주로 순도, 함량, 용출, 안정성에 영향을 주는 특성들이다. 다른 제형의 주요 품질 특성에는 제제학적인 특성이 추가될 수 있다. 예를 들어 흡입제의 경우 공기역학적 특징, 주사제의 경우 무균성, 경피흡수제의 경우 점착력을 들 수 있다. 주성분, 첨가제, 반제품의 주요 품질 특성에는 완제의약품 주요 품질 특성에 영향을 주는 특성(예: 입자도 분포, 체밀도)을 추가할 수 있다.

제품의 품질 목표 사항 및 선행 지식을 통해 의약품 주요 품질 특성을 파악하고, 이를 활용하여 제품과 공정 개발의 방향을 정한다. 제제 및 제조 공정을 선택하고 제품 지식과 공정 이해도가 높아짐에 따라 주요 품질 특성의 종류를 변경할 수 있다. 품질 위해 관리를 적용하여 주요 품질 특성 중 우선순위를 정하고, 이후 단계에서 평가할 수 있다. 주요 품질 특성 항목의 변화가 의약품 품질에 미치는 영향을 평가하는 실험과 품질 위해 관리를 반복적으로 실시하여 관련 주요 품질 특성을 파악할 수 있다.

## 다. 위해 평가 (Risk Assessment; RA)

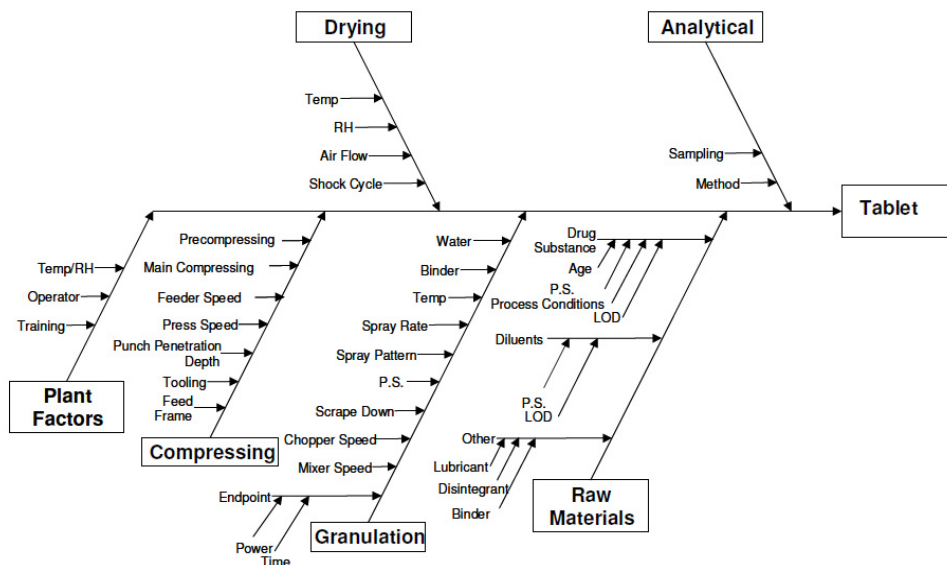
위해 평가는 물질 특성(Material Attributes)과 공정 변수가 제품의 주요 품질 특성에 영향을 주는지 여부를 파악하는 데 도움이 되며 품질 위해 관리(ICH Q9 참조)에 있어 중요한 과학적 프로세스이다. 일반적으로 의약품 개발 초기 단계에서 위해 평가를 실시하며, 새로운 정보와 지식이 확보됨에 따라 이를 반복한다.

위해 평가 도구를 활용하여, 선행 지식과 초기 실험 데이터에 근거해 제품 품질에 영향을 줄 가능성이 있는 변수(예: 공정 및 설비, 투입하는 원료약품)를 파악하고 순위를 정할 수 있다. 아래의 예시를 참조한다. 초기에는 변수의 범위가 꽤 넓을 수 있지만, 추가 실험을 통해(예: 실험 설계(DoE)와 역학 모델의 조합) 이를 수정하고 우선순위를 정할 수 있다. 개별 변수의 유의미성과 상호 작용을 파악하기 위한 실험을 거치면서 변수를 조정할 수 있다. 유의미한 변수가 파악되면, 더 높은 수준의 공정 이해를 위한 연구를 실시할 수 있다 (예: 실험 설계, 수학적 모델, 또는 역학적 이해를 위한 연구의 조합).

예시. 위해 평가 도구의 예

여러 분야의 전문가로 팀을 구성하고 Fishbone diagram을 작성하여 품질에 영향을 줄 수 있는 모든 잠재 변수를 파악한다. 이후 선행 지식과 초기 실험 데이터에 근거하여 실패 모드 영향 분석(Failure Mode Effect Analysis; FMEA) 등의 위해 평가 도구를 활용하여 발생 가능성, 심각성, 감지 가능성을 바탕으로 변수의 순위를 정한다. 다음에 실험계획법 또는 기타 실험적 접근 방식으로 우선순위 변수의 파급 효과를 평가하고 공정 이해도를 높이며 적절한 관리 전략을 개발한다.

Fishbone diagram (Ishikawa Diagram)



## 라. 모델의 이용

시스템을 수학적 개념을 바탕으로 간략하게 표현하는 것이 모델이다. 모델은 과학적 이해도를 향상시키고, 일정 조건에서 시스템의 동태를 예측할 수 있게 한다. 수학적 모델은 모든 개발 및 제조 단계에서 활용할 수 있다. 모델은 물리학 법칙이 반영된 기본 과학 원리(예: 물질 균형, 에너지 균형, 열전달 관계)나 데이터, 또는 이 둘의 조합에서 유래할 수 있다. 다양한 종류의 모델이 있으며, 시스템에 관한 기존 지식과 가용 데이터, 연구의 목적을 감안해 가장 적절한 모델을 선정한다. 이 부분에서는 의약품 개발과 제조 및 제품 전주기에 걸쳐 수학적 모델을 개발하고 적용할 때 고려해야 할 몇 가지 사항을 강조하여 설명한다. 여기에서 설명하지 않은 다른 방법을 활용할 수도 있다.

### 1) 모델의 분류 (Categorisation of Models)

모델은 여러 가지 방법으로 분류할 수 있다. 여기에서 제시된 모델 분류 방법은 의약품 개발, 제조, 품질 관리 및 규제 업무를 포함하여 제품 전주기에 걸쳐 모델을 활용할 수 있도록 하기 위한 것이다. 규제 기관에 허가신청서를 제출할 때 고려해야 할 중요한 요소는 제품 품질 보증에 있어서 모델이 얼마나 기여하는가이다. 특정 모델을 사용할 때의 관리 수준은 그와 관련된 위험 수준에 비례해야 한다. 다음은 모델 분류의 한 가지 예시이다.

- I. 낮은 영향 모델 (Low-Impact Models): 보통 제품 개발 및 공정 개발에 사용된다 (예: 제제 조성 최적화).
- II. 중간 영향 모델 (Medium-Impact Models): 제품 품질 보증에 유용할 수 있으나, 제품 품질의 유일한 지표는 아니다 (예: 디자인스페이스 모델, 공정 중 관리).
- III. 높은 영향 모델(High-Impact Models): 모델을 이용해 제품 품질을 유의미하게 예측할 수 있는 경우 해당 모델은 “높은 영향 모델”이라 할 수 있다 (예: 제품 정량을 위한 화학계량 모델, 용출시험 대체 모델).

모델을 적용하기 위해 해당 모델이 목표한 결과물을 가지고 모델을 분류할 수 있다. 각 분류안에서는 모델이 제품 품질 보증에 미치는 영향에 따라 각각의 모델을 더 세분화할 수 있다. 용도에 따라 분류한 예는 다음과 같다.

- 공정 디자인을 뒷받침하는 모델 (Models for supporting process design): 제제 조성 최적화 모델, 공정 최적화 모델 (예: 반응 역학 모델), 디자인스페이스 결정 모델, 제조규모 확대 모델 등이 있다. 이 분류에 속하는 모델은 영향 수준이 다양할 수 있다. 예를 들어 디자인스페이스 결정 모델은 일반적으로 “중간 영향 모델”로, 제제 조성 최적화 모델은 “낮은 영향 모델”로 간주된다.
- 분석 절차를 뒷받침하는 모델 (Models for supporting analytical procedures): 일반적으로 다양한 공정 분석 기술(PAT)로 확보한 데이터를 바탕으로 하는 경험적(화학계량학적) 모델이 이 분류에 속한다 (예: NIR 기반 방법과 관련된 교정 모델). 분석 절차를 뒷받침하는 모델은 어떤 분석 방법을 사용하느냐에 따라 미치는 영향이 다양하다. 예를 들어 출하 시험을 위한 방법이라면, “높은 영향 모델”로 분류할 수 있다.
- 공정 모니터 및 관리를 위한 모델 (Models for process monitoring and control): 다음과 같은 모델이 있다.
  - 단변량 통계적 공정 관리 또는 다변량 통계적 공정 관리 기반 모델 (Univariate Statistical Process Control(SPC) or Multivariate Statistical Process Control(MSPC) based models): 이 모델은 특별 요인 변동을 감지하는데 활용된다. 목표 조건으로 제조한 배치를 이용해 모델을 도출하고 한도를 정한다. 기존의 출하 시험 방법과 함께 다변량 통계적 공정 관리 기반 모델을 이용해 계속적 공정 검증을 실시한다면, 다변량 통계적 공정 관리 기반 모델은 “중간 영향 모델”로 분류할 수 있다. 하지만 실시간 출하 시험(RTRT) 방법으로 기존 출하 시험 방법을 대체하는 것으로 다변량 통계적 공정 관리 기반 모델을 활용한다면, 이 모델은 “높은 영향 모델”로 분류할 수 있다.
  - 공정 관리를 위한 모델 (Models used for process control) (예, feed forward or feedback): 데이터 기반 모델은 적절히 설계된 실험을 실시하여 개발한다. 이러한 모델은 일반적으로 “중간 영향 모델” 또는 “높은 영향 모델”에 해당한다. 예를 들어 원료약품 특성에 따라 타정 공정 변수를 조정하는 피드포워드 모델은 “중간 영향 모델”로 분류할 수 있다.

## 2) 모델의 개발 및 적용 (Developing and Implementing Models)

모델 개발을 위해 다음 단계를 순차적으로 진행할 수 있지만, 때로 앞서 했던 단계를 반복하여 반복성을 확보할 수 있다. 모델 개발 및 적용 단계는 다음과 같다.

- ① 모델의 목적을 규정한다.
- ② 모델 개발 시에 활용할 모델링 방법(예: 기계적 또는 경험적)과 실험방법 및 검체채취 방법을 정한다.
- ③ 모델의 변수를 선택한다. 이화학적 현상, 공정 지식 및 선행 경험을 바탕으로 위해 평가(risk assessment)를 실시하여 선택한다.
- ④ 다음 사항과 관련하여 모델 가정의 한계를 이해한다.
  - a. 실험의 적절하고 정확한 설계
  - b. 모델 결과의 해석
  - c. 적절한 위험 감소 전략의 수립
- ⑤ 모델 개발에 필요한 실험 데이터를 수집한다. 모델의 특성에 따라 실험실 규모, 파일럿 규모, 상업적 규모에서 데이터를 수집할 수 있다. 모델 개발 시 평가한 변수의 범위는 실제 작업 조건을 대표하도록 하는 것이 중요하다.
- ⑥ 공정에 대한 과학적 지식과 수집한 실험 데이터를 바탕으로, 모델 공식을 개발하고 변수를 추정한다.
- ⑦ 적절한 방법으로 모델을 검증한다.
- ⑧ 상황에 따라서는 모델 예측의 불확실성이 제품 품질에 미치는 영향을 평가하고, 필요한 경우 관련된 잔여 위험을 감소시키는 방법을 규정하고, 적절한 관리 전략을 포함 시킨다 (높은 영향 및 중간 영향 모델에 적용할 수 있다.).
- ⑨ 모델의 가정을 포함하여 모델 개발 성과를 문서화하고, 제품 전 주기에서 모델의 평가와 업데이트를 위한 계획을 수립한다. 문서화 수준은 모델의 영향 수준을 감안해 정할 수 있다.

### 3) 모델 밸리데이션 및 의약품 전주기에 걸친 모델 검증 (Model Validation and Model Verification During the Lifecycle)

모델 개발 및 구축 과정에서 모델 밸리데이션을 검토하여야 한다. 모델을 개발하고 구축한 다음에는 제품의 전주기에 걸쳐 검증을 실시한다. 높은 영향 모델인 경우 모델 밸리데이션과 모델 검증 시 다음 요소를 고려하는 것이 좋다. 과학적 원리를 바탕으로 한 모델인 경우, 선행 지식을 활용하여 모델 밸리데이션과 모델 검증을 할 수 있다. 중간 영향 또는 낮은 영향 모델인 경우에는 각각의 상황에 맞춰 아래 요소의 적용 여부를 검토한다.

- 허용 기준의 설정: 모델의 목적을 정하고 모델의 기대 성능과 관련된 허용 기준을 설정한다. 허용 기준 설정 시에는 샘플링 절차의 변동성(예: 블렌딩인 경우)도 고려할 수 있다. 기존 출하시험 방법을 대체하기 위해 모델을 사용하는 경우에는 모델의 정확성도 고려할 필요가 있다.

예를 들어 용출 시험의 대체 방법으로 다변량 모델(예: 부분최소자승법(Partial Least Squares (PLS) 모델)을 활용할 수 있다. 이 경우 부분최소자승법 모델은 공정 변수와 물질 특성을 바탕으로 개발되며, 이 모델을 활용해 용출률을 예측한다. 이 때 모델의 성능을 밸리데이션 및 검증하는 한 가지 방법은, 기준이 되는 시험 방법(예: 기존의 용출 시험)과 부분최소자승법 모델 예측 결과의 정확성을 비교하는 것이다.

- 정확성의 비교: 예측의 정확성과 교정의 정확성을 비교한다. 교정 데이터 세트와 동일한 데이터를 활용해 내부 교차 밸리데이션 기법으로 할 수 있다.
- 모델의 밸리데이션: 외부 데이터 세트(모델 구축 시 사용하지 않은 배치/실험에서 확보한 데이터 세트)를 이용한 밸리데이션.
- 예측 정확성 확인: 모델 구축 초기 단계에 기준이 되는 시험 방법과 병행해 시험하여 모델의 예측 정확성을 확인하고 전주기에 걸쳐 적절히 반복한다. 실생산 크기의 디자인스페이스에 사용되는 모델이거나 품질 관리 전략의 일부인 경우, 실생산 크기에서 모델을 확인하는 것이 중요하다(예: NIR 방법과 관련된 교정 모델을 실생산 크기에서 개발하고 이 방법을 실생산 크기에 적용하여 사용하는 경우). 또한 교정, 내부 밸리데이션, 외부 밸리데이션을 위한 데이터 세트는 이후 생산에서 예상되는 변동 수준을 감안한 것이어야 한다(예: NIR 예측에 영향을 줄 수 있는 원료 공급처 변경). 낮은 영향 모델은 일반적으로 모델 검증이 필요하지 않다.

모델 검증 방법을 의약품 품질 관리 시스템(PQS)에 따라 문서화할 수 있으며, 이때 기준 방법과 모델의 예측 결과 비교 주기(위해 기반 방식으로 주기 설정), 모델 업데이트 시기(예: 원료나 설비의 변경에 따른 업데이트), 모델이 예측한 기준 이탈(Out of Specification(OOS)) 결과의 처리 절차, 주기적 평가, 모델 재교정 방법 등을 포함시킨다.

#### 4) 모델 관련 정보의 문서화(Documentation of Model-related Information)

규제 기관 제출 문서에 모델과 관련해 기술하는 정보의 구체성 수준은 제품 품질 보증에 있어서 모델 구축이 미치는 영향에 따라 달라진다. 모델 종류별로 다음 사항을 포함해 검토한다.

- I. 낮은 영향 모델 (Low-Impact Models): 공정 개발 시에 의사 결정 과정에서 모델을 어떻게 활용했는지 설명.
- II. 중간 영향 모델 (Medium-Impact Models): 모델 가정, 모델 투입/산출 정보(도표 또는 그래프 형식으로 요약), 관련 모델 공식(예: 기계 주의적 모델인 경우) (신청 문서에 기술하거나 참고 문헌 정보 표기), 적절한 경우에 통계적 분석, 모델 예측 결과와 측정 데이터의 비교, 관리 전략을 구성하는 다른 요소가 모델의 불확실성 완화에 어떻게 기여하는지 설명.



III. 높은 영향 모델 (High-Impact Models): 다음의 데이터 및/또는 선행 지식(예: 과학적 기본 원리를 바탕으로 확립된 모델인 경우) - 모델 가정, 샘플 규모의 적절성, 샘플의 수와 분포, 데이터 전처리, 변수 선정의 타당성, 모델 투입/산출 정보, 모델 공식, 적합성과 예측 능력을 보여 주는 데이터의 통계 분석 정보, 모델 허용 기준 설정 근거, 모델 밸리데이션(내부/외부), 제품 전주기에 걸친 모델 검증을 위한 방법.

## 마. 디자인 스페이스 (Design Space)

### 1) 디자인스페이스의 개발 (Development of Design Space)

제품 전주기에 걸쳐 관련 지식이 축적되면 디자인스페이스를 업데이트할 수 있다. 위해 관리 과정의 일부인 위해 평가(Risk assessment; RA)는 개발 연구의 방향을 잡고 디자인스페이스를 정의하는 데 도움이 된다. 디자인스페이스 내에서 공정을 가동하는 것은 품질 관리 전략의 한 부분이다. 품질 관리 전략과 관련된 디자인스페이스는, 제조 공정을 통해 제품의 품질 목표 사항(QTPP)과 주요 품질 특성(CQA)에 맞는 제품을 생산할 수 있도록 보장한다.

일반적으로 작은 규모에서 디자인스페이스를 개발하므로, 디자인스페이스 개발 및 구축 이후 잠재적 위해 요소를 관리할 수 있는 효과적인 품질 관리 전략이 필요하다. 단일 공정의 디자인스페이스를 정할 때 전체 제조 공정을 고려할 필요가 있다. 특히 해당 단위 공정과 상호작용 할 수 있는 이전 공정과 이후 공정을 고려한다. 주요 품질 특성(CQA)과의 연계 가능성도 디자인스페이스 개발 시 평가한다.

기존 제품의 디자인스페이스를 정할 때는 이전 생산 관련 자료를 바탕으로 다변량 모델을 활용하여 도출하고 평가할 수 있다. 과거 자료의 편차 수준은 디자인스페이스 도출과 신뢰성에 영향을 주며, 편차 수준에 따라 추가 실험이 필요할 수도 있다.

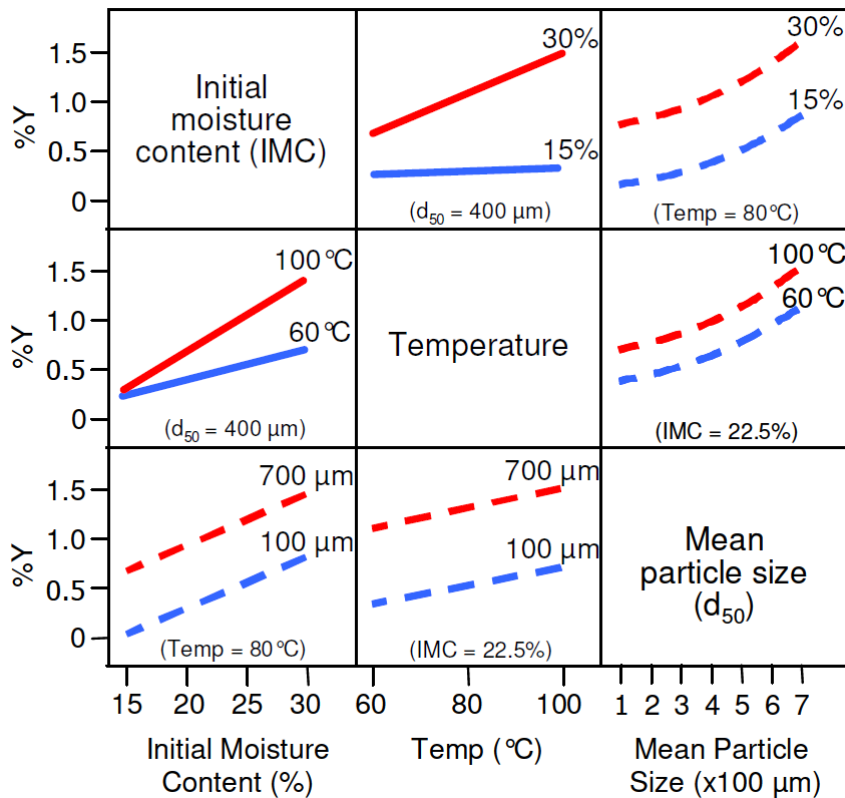
디자인스페이스의 정형화된 형태는 정의하기 어렵지만, 과학적 기본 원리 및/또는 경험적 모델을 바탕으로 디자인스페이스를 정할 수 있다. 승인된 디자인스페이스의 경계 부분을 포함하여, 디자인스페이스의 적절한 신뢰 수준을 확보하기 위해서는 실험설계(Design of Experiment; DoE)를 적용하여 분석 및 평가할 수 있다. 하지만 디자인스페이스의 경계 부근에서 공정을 진행한다면, 정상 공정 편차(일반 요인 변동) 때문에 디자인스페이스를 벗어날 위험성이 커질 수 있다. 디자인스페이스 안에서 선택한 공정 포인트의 잠재적 위해 요소를 관리하기 위한 품질 관리 전략의 수립이 필요하다. 변경을 추진할 때는(예: 공정, 설비, 원료 공급업체 등) 변경 이후 디자인스페이스와 관련 제조 공정 단계의 지속적인 적용 가능성을 확인하기 위한 추가 실험이나 연구에 관한 정보를 위해 검토를 통해 확보할 수 있다.

개발 관련 지식과 그에 대한 이해는 디자인스페이스의 구축과 지속적 개선에 도움이 된다. 디자인스페이스는 다양한 방법(예: 공정 범위, 수학적 표현, 공정 중 변수를 조정하기 위한 피드백 관리)으로 정의할 수 있다(ICH Q8(R2)의 그림 1d 참조). 이 때 선택한 디자인스페이스 설정 방법은 투입 원료약품과 제조 공정이 디자인스페이스 이내로 유지되도록 하기 위한 품질 관리 전략에 반영해야 할 것이다.

디자인스페이스에서는 주요 품질 특성(CQA)과 공정 투입 요소(물질 특성과 공정 변수) 사이의 관계를 기술할 수 있다. 아래의 예시와 같이 변수 간의 상호 작용을 파악한다.

예시. 공정 변수 간 상호 작용 파악

아래 도표는 3 개 공정 변수 간 상호 작용 여부가 분해 산물(Y)의 수준에 미치는 영향을 보여주는 것으로, 과립 건조 공정에서 3 개 공정 변수(초기 함습도, 온도, 평균 입자도)의 상호 작용이 분해 산물(Y)에 미치는 영향을 그래프로 나타낸 것이다. 직선 또는 곡선의 기울기는 상호 작용 여부를 나타낸다. 아래 예시에서는 초기 함습도와 온도 사이에는 상호 작용이 있지만, 초기 함습도와 평균 입자도 사이에는 상호 작용이 없다. 온도와 평균 입자도 사이에도 상호 작용이 없다.



### i) 변수의 선정(Selection of Variables)

위해 평가와 공정 개발 실험은 공정 변수와 물질 특성이 주요 품질 특성(CQA)에 미치는 영향과 그 관계에 대한 이해뿐만 아니라, 일관된 품질을 달성하기 위한 변수와 그 범위를 파악하는데 도움이 된다. 이러한 공정 변수와 물질 특성을 선정하여 디자인스페이스에 포함시킬 수 있다.

디자인스페이스와 관련하여 검토한 공정 변수와 물질 특성 및 이 중 디자인스페이스에 포함시킨 공정 변수와 물질 특성, 그리고 이들이 제품 품질에 미치는 영향을 신청 서류에 기술해야 한다. 이를 디자인스페이스에 포함시킨 근거도 제시한다. 일부 변수를 제외시킨 사유와 그 근거를 제시할 필요가 있을 수도 있다. 연구 활동을 통해 확보한 지식을 제출 서류에 기술한다. 개발 단계에서 변동성을 보이지 않은 공정 변수와 물질 특성을 강조하여 설명한다.

### ii) 디자인스페이스의 기술(Describing a Design Space in a Submission)

디자인스페이스는 보다 복잡한 수학적 관계나 물질 특성과 공정 변수의 범위로 설명할 수 있다. 시간 경과에 따른 변화(예: 동결건조 사이클의 온도 및 압력 사이클)나 다변량 모델의 구성 요소 같은 변수들의 조합으로 디자인스페이스를 설명하는 것이 가능하다. 또한 디자인스페이스가 여러 가동 범위에 걸쳐 있다면, 범위와 관련된 인자를 포함시킬 수도 있다. 과거의 데이터를 분석하여 디자인스페이스 설정 근거를 마련하기도 한다. 디자인스페이스를 어떻게 정하더라도 그 영역 안에서 작업할 때 정해진 품질 특성을 가진 제품이 생산된다고 예상할 수 있어야 한다. 디자인스페이스를 정하는 여러 방법의 예시가 아래에 제시되어 있다.

#### 예시 1.

용출률 그래프를 표면도(그림 1a)와 등고선도(그림 1b)로 나타냈다. 변수 1과 2는 정제의 용출률에 영향을 주는 과립 공정의 변수이다 (예: 첨가제 특성, 수분 함량, 과립 크기).

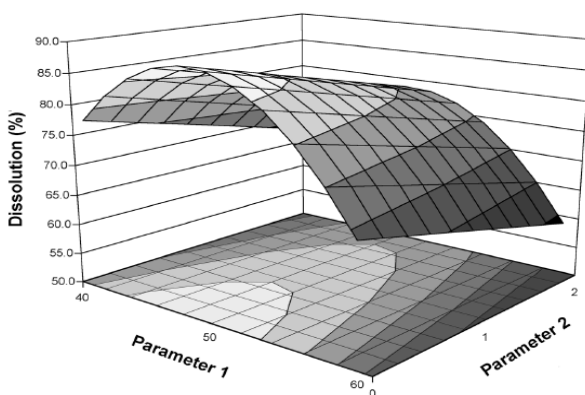


그림 1a. 과립 공정 변수와 용출율의 반응표면도. 용출 기준 80% 이상

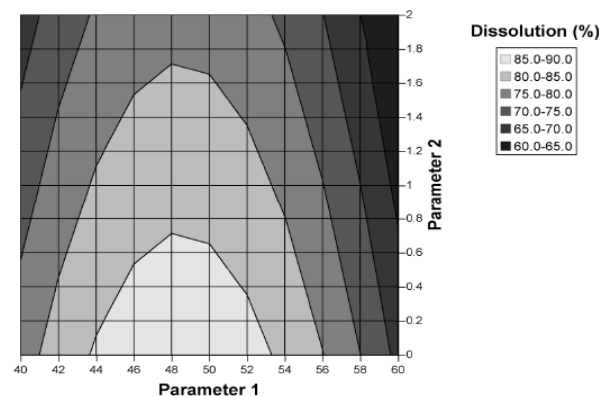


그림 1b. 그림 1a의 등고선도

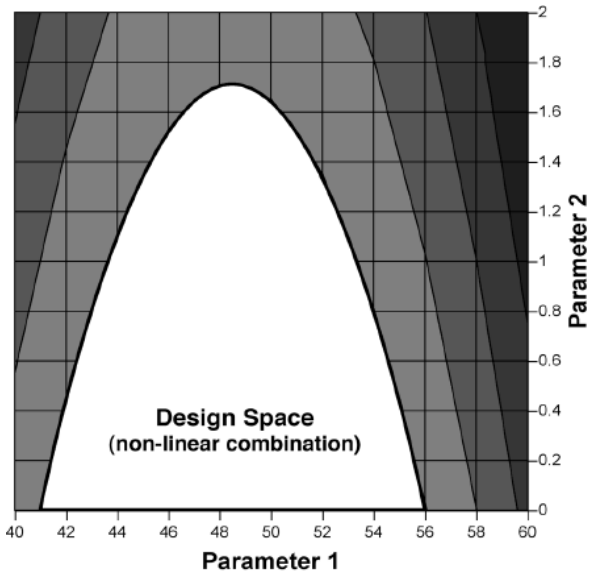


그림 1c. 용출 기준(> 80%)에 적합한  
과립 공정 변수의 디자인스페이스

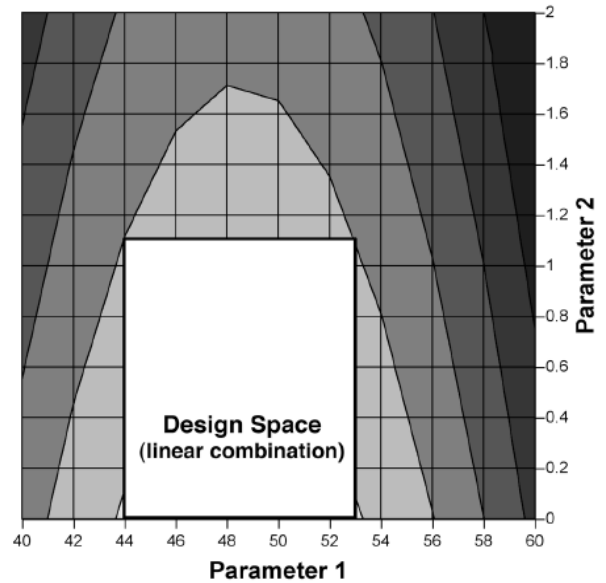


그림 1d. 용출 기준(> 80%)에 적합한  
과립 공정 변수의 디자인스페이스  
(경계를 직선으로 표시)

그림 1c에서는 디자인스페이스를 곡선으로 나타냈다. 용출 기준(80% 이상)에 적합한 한도 수준에서 반응 표면 공식으로 나타냈다. 1개 변수의 허용 범위는 다른 변수의 값에 따라 달라진다.

- . 변수 1이 46이면, 변수 2는 0-1.5 범위를 갖는다.
- . 변수 2가 0.8이면 변수 1은 43-54 범위를 갖는다.

그림 1c는 원하는 용출률을 달성하기 위한 최대 공정 범위를 보여 준다. 그림 1d는 디자인스페이스 경계를 직선으로 나타내어 보다 적은 범위로 나타냈다.

- . 변수 1의 범위는 44-53이다.
- . 변수 2의 범위는 0-1.1이다.

그림 1d의 변수 범위가 더 좁지만, 경계를 직선으로 나타냈기 때문에 제조업체가 이 방식을 좀 더 선호할 수 있다. 이 예시에서는 2개 변수만을 다루었지만, 여러 변수가 관련된 경우, 위의 예와 유사한 방식으로 3번째 변수, 4번째 변수 등의 범위 안에서 서로 다른 값으로(예: 고, 중, 저) 두 변수에 대한 디자인스페이스를 나타낼 수 있다.

또는 변수 사이의 관계를 설명하는 식을 사용하여 디자인스페이스를 수학적으로 나타낼 수도 있다.

예시 2. 여러 주요 품질 특성을 만족시키는 공통 범위의 영역으로 설정한 디자인스페이스.

2 개 주요 품질 특성(정제 마손도, 용출)과 과립 공정에서의 2 개 공정 변수와의 관계가 그림 2a와 2b에 나타나 있다. 변수 1과 2는 정제의 용출률에 영향을 주는 과립 공정의 변수이다(예: 첨가제 특성, 수분 함량, 과립 크기). 그림 2c는 디자인스페이스의 최대 범위와 이들 지역의 중첩 부분을 보여준다. 이 부분의 전체 또는 일부 영역을 디자인스페이스로 정할 수 있다.

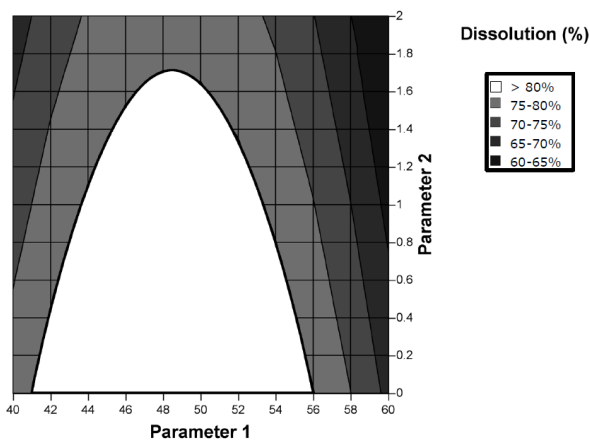


그림 2a. 변수 1과 2의 함수로서 용출의 등고선도

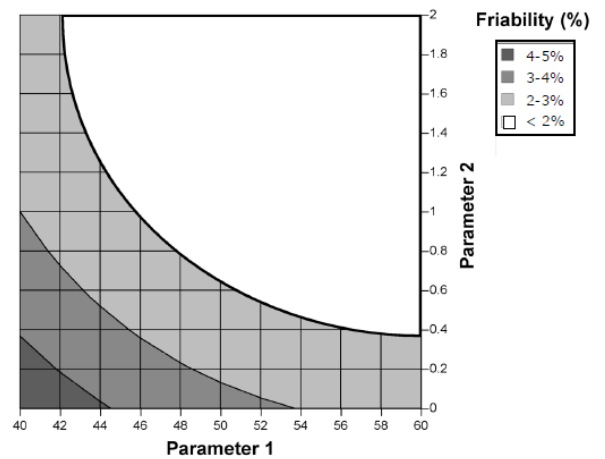


그림 2b. 정제 마손도의 등고선도

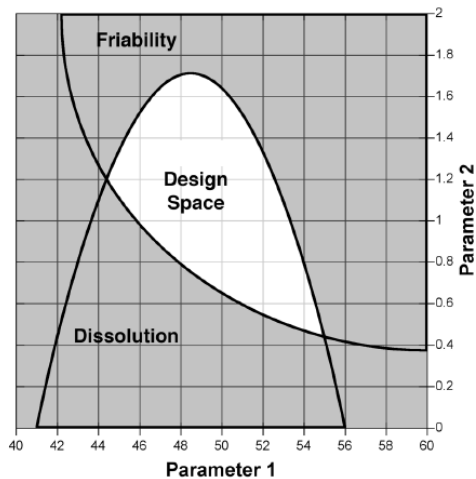
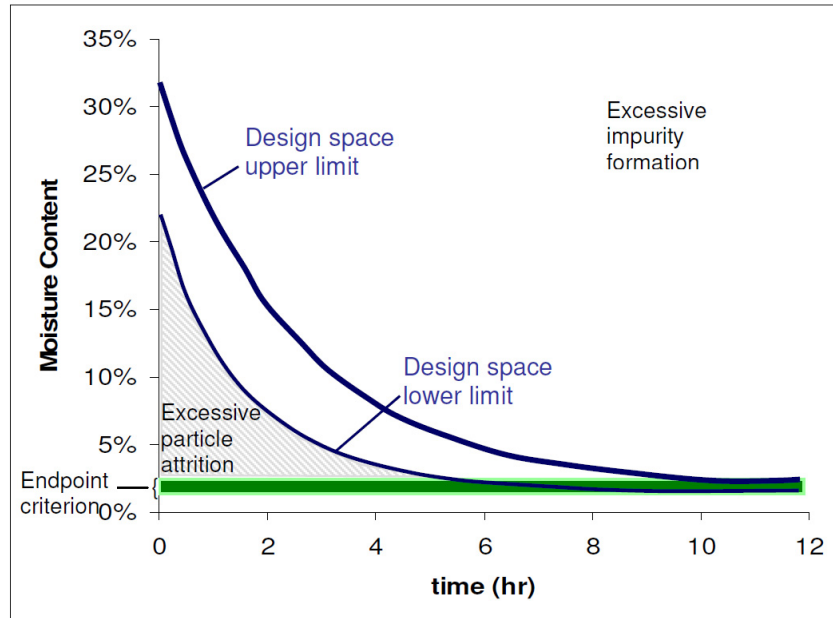


그림 2c. 마손도와 용출률의 중첩 영역으로 표현한 디자인스페이스

### 예시 3. 시간 경과에 따른 온도 및 압력에 관련된 건조 공정의 디자인스페이스.

건조물의 함습도 기준은 1 - 2 %이다. 디자인스페이스의 상한 위 영역에서는 불순물이 과도하게 형성될 수 있으며, 디자인스페이스의 하한 아래 영역에서는 입자 마모가 과도하게 나타날 수 있다.



## 2) 단위 공정 디자인스페이스 (Unit Operation Design Space(s))

하나 이상의 단위 공정에 대하여 독립적인 디자인스페이스를 정하거나 여러 공정을 포괄하여 하나의 디자인스페이스를 정할 수 있다. 단위 공정별로 디자인스페이스를 정하는 것이 더 간단하지만 전체 공정을 포괄하는 디자인스페이스는 보다 유연한 공정을 가능하게 할 수 있다. 예를 들어 동결건조 이전의 용액 상태에서 분해가 발생하는 의약품인 경우, 분해 정도를 관리하기 위한 디자인스페이스(예: 농도, 시간, 온도)를 단위 공정별로 정하거나 모든 단위 공정에 걸친 합으로 나타낼 수 있다.

## 3) 디자인스페이스와 제조 규모 및 설비의 관계 (Relationship of Design Space to Scale and Equipment)

디자인스페이스를 기술할 때는 원하는 공정 수준 및 유연성에 대한 부분을 고려해야 한다. 어떤 제조규모에서도 디자인스페이스를 개발할 수 있다. 소규모나 파일럿 제조규모에서 개발한 디자인

스페이스와 해당 제조 공정과의 연관성에 대하여 타당성을 제시하고, 제조규모 확대 시 잠재 위해성을 설명해야 한다.

신청사가 여러 공정 규모에 적용할 수 있는 디자인스페이스를 원한다면, 제조규모와 무관한 변수들로 디자인스페이스를 표현해야 한다. 예를 들어 혼합 공정에서 전단력에 민감한 제품이라면, 교반을 보다는 전단율을 디자인스페이스에 포함시킬 수 있다. 또한 제조규모변경을 위한 무차원수 및 모델을 디자인스페이스의 일부로 포함시켜 설명할 수 있다.

#### 4) 디자인스페이스와 검증된 허용 범위 (Design Space Versus Proven Acceptable Ranges)

검증된 허용 범위(PAR)의 조합은 디자인스페이스가 되지 않는다. 하지만 단변량 실험에 근거한 검증된 허용 범위는 유용한 공정 관련 지식을 제공할 수 있다.

#### 5) 디자인스페이스와 실패 경계 (Design Space and Edge of Failure)

공정 변수 또는 물질 특성의 실패 경계를 결정하여 관련 품질 특성 요소가 기준에 맞지 않게 되는 범위를 파악하는 것도 도움이 될 수 있다. 하지만 실패 모드를 증명하거나 실패 경계를 결정하는 것이 디자인스페이스를 정하는데 꼭 필요한 것은 아니다.

#### 6) 디자인스페이스 검증과 제조규모 확대 (Verification and Scale-up of Design Space)

디자인스페이스 전체를 실생산 크기에서 다시 확립할 필요는 없지만, 실생산에 앞서 디자인스페이스를 검증해야 한다. 디자인스페이스 검증과 공정 밸리데이션을 혼동해서는 안 된다. 하지만 공정 밸리데이션의 일환으로 디자인스페이스의 제조규모 의존적 변수를 검증하기 위한 실험을 실시할 수 있다. 디자인스페이스 검증 시에는 제조규모 의존적 변수의 영향을 받는 주요 공정 변수에 대한 모니터 또는 실험을 실시한다. 제조소, 제조규모 및 설비 등을 변경할 때 디자인스페이스 추가 검증이 필요할 수 있다. 추가 검증 시에는 변경 사항이 디자인스페이스에 미칠 영향에 대한 위해 평가 결과를 바탕으로 한다.

다양한 제조규모에서 디자인스페이스의 적합성을 평가하기 위한 실험을 설계할 때, 위해 기반 방식으로 할 수 있다. 선행 지식과 과학적 원리(시뮬레이션 모델과 설비 제조규모 확대 요소 포함)를 활용하여 제조규모 독립성 변수를 예측한다. 이후 실험을 통해 이 예측을 확인한다.

## 바. 실험설계 (Design of Experiment; DoE)

실험설계는 최소의 실험을 통하여 최대의 정보를 확보할 수 있는 방법으로 의약품 개발과정에서 설계된 실험을 통하여 실험 결과의 신뢰성과 재현성을 확보하기 위하여 수행한다. 의약품 개발 단계에서 실험설계는 제품의 품질 목표 사항(QTPP), 주요 품질 특성(CQA), 위해 평가(Risk assessment)를 바탕으로 제형개발 및 생산 공정을 통합적으로 고려하여 계획을 수립하여야 한다. 실험설계에서 고려되어야 할 부분은 체계적 절차, 실험설계 방법, 실험결과 분석으로 구분 될 수 있다.

### 1) 실험설계 절차

의약품의 개발단계에서 디자인스페이스 도출을 위해서는 체계적 실험계획을 수립하고 실험설계를 하여 실험을 수행하여야 한다. 실험설계 절차는 주요 품질 특성(CQA)과 주요 공정 변수(CPP)를 바탕으로 다음과 같은 절차(예시)를 포함한다.

#### i) 1단계: 주요 품질 특성 (CQA)의 범위 설정

주요 품질 특성(CQA)과 제품의 품질 목표 사항(QTPP)을 바탕으로 주요 품질 특성의 최소 요구조건 및 범위를 설정한다. 디자인스페이스 도출을 위해서는 주요 품질 특성(CQA)을 다변량으로 동시에 고려할 필요가 있지만, 모든 주요 품질 특성을 동시에 고려할 필요는 없다. 예를 들면 고형제제의 경우, 용출, 함량, 입자크기, 유연물질, 제제균일성 등이 주요 품질 특성(CQA)으로 선정하지만, 용출과 함량을 다변량으로 고려하고, 나머지 CQA는 개별적으로 고려 할 수 있다.

#### ii) 2단계: 주요 공정 변수(CPP)의 선정

주요 품질 특성(CQA)에 영향을 미치는 제형 및 공정 변수는 원인결과도(Cause & Effect Diagram)를 통하여 도출 할 수 있다. 도출된 공정 변수를 바탕으로 영향력이 큰 주요 공정 변수(CPP)를 선별 할 수 있다. 주요 공정 변수(CPP)의 선별은 정성적 스크리닝 방법과 정량적 스크리닝 실험을 통하여 수행한다. 공정 변수의 도출은 단위공정별로 할 수 있지만, 주요 공정 변수(CPP)의 선정은 공정변수간의 교호작용(상호작용)을 고려하여 다변량으로 동시에 고려하여야 한다.

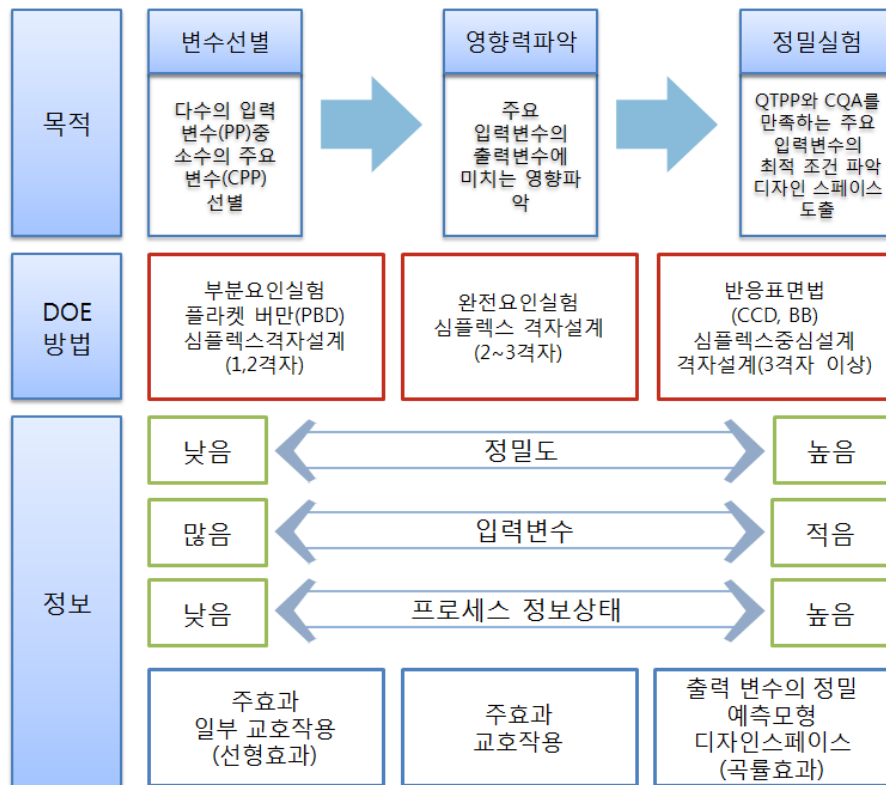


### iii) 3단계: 주요 공정 변수(CPP)의 범위(수준) 설정

효과적인 실험설계를 위해서는 선정된 주요 공정 변수(CPP)의 범위(수준) 설정이 매우 중요하다. 주요 공정 변수(CPP)의 범위를 넓게 설정할 경우, 일반적으로 정밀한 결과 값을 얻기 어렵고, 범위를 좁게 설정 할 경우 결과 값의 분산에 따라 차이가 있지만 주요 통계적 결과 값이 유의하지 못한 경우가 발생할 수 있다. 주요 공정 변수(CPP)의 범위 설정은 설계된 실험의 분석 결과에 따라 피드백 될 수 있다.

### iv) 4단계: 실험설계 방법의 선정

선별된 주요 품질 특성(CQA)과 주요 공정 변수(CPP)를 바탕으로, 제형 개발 및 공정 설계의 문제와 실험 횟수를 고려하여 적절한 실험계획법을 선택하여 실험을 설계한다. 실험설계는 아래 그림에서 제시하는 바와 같이 단계별 실험계획(스크리닝 단계, 특성화 단계, 최적화 단계)을 활용할 수 있다. 하지만 제시된 모든 단계를 수행할 필요는 없으며, 선택적으로 수행할 수 있다.



<실험계획법의 단계별 적용 방안>

### v) 5단계: 표준실험표의 작성 및 실험의 수행

실험설계 방법을 바탕으로 아래의 예시와 같이 표준 실험표를 작성하고, 표준 실험표에 따라 무작위로 실험을 수행한다.

<표준 실험표 예시>

표준 실험순서	무작위 실험순서	입력변수 (CPP)			출력변수 (CQA)		
		$x_1$	...	$x_i$	$y_1$	...	$y_j$
1	9						
2	n						
.	.						
.	.						
.	.						
n	2						

### vi) 6단계: 실험결과의 분석 및 피드백

표준 실험표에 따라 실험결과를 도출하고 통계적 분석을 수행한다. 통계적 분석에서는 주요 품질 특성(CQA)에 대한 주요 공정 변수(CPP)의 개별적 영향력을 파악하기 위한 통계적 가설 검정을 수행하고, 예측모형(예측함수)을 제시한다. 제시된 예측모형의 분산분석(Analysis of Variance, ANOVA)을 수행하여 모형의 유의성을 검정한다.

### vii) 7단계: 디자인스페이스 도출

검정된 예측모형을 통하여 주요 품질 특성(CQA)에 대한 주요 공정 변수(CPP)의 등고선도를 작성하고, '마. 디자인스페이스(Design Space)'에서 제시한 방법을 적용하여 디자인스페이스를 도출한다.

## 2) 실험설계 방법

의약품 개발 및 생산 공정에 대한 실험설계 방법은 스크리닝 실험설계(Screening Design), 요인 실험설계(Factorial Design), 반응표면법(Response Surface Methodology), 혼합물 실험설계(Mixture Design) 등으로 구분된다. 주요 품질 특성(CQA)에 영향을 미치는 공정 변수의 개수와 그 특성을 바탕으로 적절한 실험설계 방법을 선택할 수 있다.

### i) 완전요인 실험설계(Full Factorial Design)

완전요인 실험설계는 입력인자(변수)의 모든 조합에 대하여 실험을 수행하는 방법이기 때문에 주효과 및 모든 교호작용(상호작용)을 고려할 수 있는 장점이 있다. 하지만 실험횟수가 입력인자(변수)의 수에 따라 기하급수적으로 증가하기 때문에 입력인자(변수)의 수가 많을 경우 실험 횟수의 제약이 따른다. 예를 들면 입력인자(변수)의 수가 10 개인 경우, 2 수준의 완전 요인 실험 설계에서는  $2^k = 1024$  회의 실험이 필요하다.

#### 예시 1. 완전요인 실험 설계 (중심점 추가)

입력변수: 온도, 에멀전 생성시간

출력변수: 냉각 시간 (분) - 반복 2회

표준 실험 순서	무작위 실험 순서	입력변수(CPP)		출력변수 (CQA)
		온도 (°C)	에멀전 생성시간 (분)	냉각 시간 (분)
1	1	60	2	30
9	2	67.5	3.5	105
2	3	75	2	180
4	4	75	5	30
3	5	60	5	180
5	6	60	2	180
6	7	75	2	30
10	8	67.5	3.5	105
8	9	75	5	180
3	10	60	5	30

### ii) 스크리닝 실험설계(Screening Design)

스크리닝 실험설계는 주요 품질 특성(CQA)과 위해 평가(RA)를 통해 도출한 다수의 잠재 인자(변수)로부터 정량적으로 주요 공정 변수(CPP)를 선별할 수 있는 실험설계 방법이다.

#### ① 부분요인 실험설계(Fractional Factorial Design, FFD)

부분요인 실험은 초기 개발단계인 주요 공정 변수(CPP) 선별 단계에서 실험 횟수를 최소화하여 설계되며, 주효과(Main effect) 및 소수의 교호작용(Interaction effect)에 대한 정보를 파악할 수 있다. 따라서 고차의 교호작용(상호작용)을 교락시켜 적은 실험 횟수로 주요 공정 변수(CPP) 선별에 필요한 통계적 정보를 파악할 수 있는 실험 설계 방법이다.

예시 2. 부분요인 실험 설계 ( $2^{5-1}$ )

입력변수: Elution pH, Conductivity, Cleavage, Load Mass, Wash pH

출력변수: Recovery %, Purity %

표준 실험 순서	무작위 실험 순서	입력변수(CPP)					출력변수 (CQA)	
		Elution pH	Conductivity	Cleavage	Load Mass	Wash pH	Recovery %	Purity %
1	1	1	1	1	-1	-1	104.2	97.8
2	2	1	-1	-1	1	1	79	94.9
3	3	-1	-1	1	1	1	95.5	94.4
4	4	-1	-1	1	-1	-1	99.6	96.1
5	5	-1	1	1	1	-1	78.7	96.5
6	6	1	1	1	1	1	58.7	98.4
7	7	1	1	-1	-1	1	72.8	97.3
8	8	-1	1	-1	-1	-1	104.9	97.1
9	9	1	1	-1	1	-1	93.7	96
10	10	1	-1	1	-1	1	84.2	97.1
11	11	1	-1	-1	-1	-1	90.7	96.9
12	12	-1	-1	-1	1	-1	104.3	91.8
13	13	-1	1	-1	1	1	94.8	96.6
14	14	-1	-1	-1	-1	1	112.6	96.3
15	15	1	-1	1	1	-1	88.5	93.9
16	16	-1	1	1	-1	1	98.4	97.3

② 플라켓 버만 설계 (Plackett-Burman Design, PBD)

플라켓 버만 설계 (Plackett-Burman Design)는 주효과에 2 차의 교호작용(상호작용)이 교락되어 있는 2 수준 실험설계 방법으로서, 다수의 인자(변수)를 대상으로 주효과만을 분석하여 중요한 인자(변수)를 선별할 수 있는 실험 설계 방법이다. 실험은 최소 8 회에서 최대 48 회까지 4 회씩 증가된 수로 시행되며, 최대 47 개의 인자(변수)까지 고려할 수 있다.

③ 다구치 실험설계 (Taguchi Design)

주효과와 기술적으로 중요하게 생각되는 2 차 이상의 교호작용을 검출하기 위해 직교 배열표를 적용하는 실험 설계 방법이다. 직교 배열표는 기술적으로 중요하지 않은 2 차 이상의 교호작용(상호작용)을 희생시킴으로서 실험횟수를 줄일 수 있으나, 희생되는 교호작용(상호작용)이 실제로 유의할 수 있기 때문에 과거의 실험데이터나 기술정보에 의거하여 직교 배열표를 작성해야 한다.

④ 혼합물 스크리닝 설계 (Mixture Screening Design)

다수의 인자(변수)가 혼합되어 있는 혼합물의 경우, 혼합비율의 정도에 따른 반응치의 변화를 분석하여 혼합물의 주효과만을 스크리닝 할 수 있는 실험설계 방법이다.

### iii) 반응표면법(Response Surface Methodology, RSM)

반응표면법(RSM)은 중심점을 반복하여 실험을 수행함으로써 다른 설계 방법과는 다르게 곡률 효과를 고려할 수 있어 정밀한 통계적 분석이 가능하다. 대표적 반응표면법으로 중심합성법(Central Composite Design, CCD)과 박스-벤킨법(Box-Behnken Design, BB)이 활용된다.

#### ① 중심합성법(Central Composite Design, CCD)

중심합성법은 2 수준 완전 요인 실험 설계에 축점(Axial points), 중심점(Center points)이 첨가된 실험설계 방법으로 축점의 특성 때문에 연속형 입력인자(변수)의 수준에 한하여 실험 설계가 가능하다. 2 수준 요인 실험에 실험점이 추가되어 실험횟수가 증가하기 때문에 스크리닝 및 특성화 단계에서 선별된 중요인자(변수)를 정밀한 통계적 분석을 수행하기 위해 최적화 단계에 적용 할 수 있다.

#### ② 박스-벤킨법(Box-Behnken Design, BB)

중심합성법은 연속형의 입력인자(변수)만 고려되나 박스-벤킨법은 이산형의 입력인자(변수)도 고려 할 수 있다. 박스-벤킨법은 구형설계에 해당되기 때문에 3 개 이상의 입력인자(변수)에 적용할 수 있는 실험설계 방법이다.

### 예시 3. 반응표면설계 (CCF)

스크리닝 및 특성화 단계를 통해 도출한 주성분 입자도 (API), 스테아르산마그네슘 비표면적 (MgSt), 활택공정 시간 (LubT), 정제 경도 (Hard)로부터 20 분간 주성분 용출률(% Diss)의 최적화를 도출하기 위해 반응표면법의 중심합성 방법으로 아래의 표준 실험표와 같이 실험을 설계할 수 있다.

표준 실험 순서	무작위 실험 순서	입력변수(CPP)				출력변수 (CQA)
		API	MfSt	LubT	Hard	(%) Diss
1	1	0.5	3000	1	60	101.24
14	2	1.5	3000	1	60	87.99
22	3	0.5	12000	1	60	99.13
8	4	1.5	3000	10	60	86.03
18	5	0.5	12000	10	60	94.73
9	6	1.5	12000	10	60	83.04
15	7	0.5	3000	1	110	98.07
2	8	0.5	12000	1	110	97.68
6	9	1.5	12000	1	110	85.47
16	10	0.5	3000	10	110	95.81
20	11	1.5	3000	10	110	84.38
3	12	1.5	12000	10	110	81
10	13	0.5	7500	5.5	85	96.85

17	14	1.5	7500	5.5	85	85.13
19	15	1	3000	5.5	85	91.87
21	16	1	12000	5.5	85	90.72
7	17	1	7500	1	85	91.95
4	18	1	7500	10	85	88.9
5	19	1	7500	5.5	60	92.37
11	20	1	7500	5.5	110	90.95
12	21	1	7500	5.5	85	91.95
13	22	1	7500	5.5	85	90.86
23	23	1	7500	5.5	85	89

#### iv) 혼합물 실험설계(Mixture Design)

혼합물 실험의 경우, 각 요소의 혼합비율이 반응에 유의한 영향을 미치며 반응을 최대/최소로 만드는 최적 혼합비율을 도출하기 위해 적용 할 수 있는 실험설계 방법이다. 혼합물 실험은 심플렉스 격자 설계, 심플렉스 중심설계, 꼭짓점 설계 등이 있다.

##### ① 심플렉스 격자 설계(Simplex Lattice Design)

모든 실험 영역에 있어 격자를 이용하여 실험점을 균등하게 대칭 배열하는 실험설계 방법으로서, 격자의 수를 증가 시키면 더 정밀한 분석이 가능 하지만 실험 횟수가 증가하기 때문에 얻고자하는 정보의 양에 따라 격자의 수를 고려하여 실험을 설계 한다.

##### ② 심플렉스 중심 설계(Simplex Centroid Design)

모든 입력인자(변수)의 동일한 혼합비율인 중심점을 고려하는 혼합물 실험설계 방법이다. 통계적 분석에서 정밀 분석을 수행 할 수 있는 장점이 있지만, 입력인자(변수)의 수가 증가 할 경우 실험 횟수가 기하급수적으로 증가하기 때문에 실험 횟수의 제약이 따른다.

##### ③ 꼭짓점 설계(Vertices Design)

혼합물 설계에서 혼합물의 특정 요소의 혼합비율이 선형의 제약조건(상한 및 하한 값)이 적용 되어야 할 경우에 활용되는 실험설계 방법이다.

#### 예시 4. 혼합물 실험설계 (심플렉스 중심 설계)

스크리닝 실험으로부터 걸러진 Benzyl Alcohol, Polyoxyl 35, DGM로부터 입자크기 및 점도에 영향을 미치는 세부 교호작용(상호작용)을 파악하고, 최적해를 도출하기 위해 혼합물 실험의 심플렉스 중심 설계 방법으로 아래 그림과 같이 실험을 설계한다.

표준 실험 순서	무작위 실험 순서	입력변수(CPP)			출력변수 (CQA)					
					입자 크기			점도		
		Benzyl Alcohol	Polyoxyl 35	DGM	입자크기 1	입자크기 2	입자크기 3	점도1	점도2	점도3
1	1	80.00	0.00	0.00	28.37	30.17	26.14	14757	15156	14976
4	2	40.00	40.00	0.00	128.47	124.32	125.47	15437	15839	15678
6	3	0.00	40.00	40.00	253.41	232.14	276.65	15317	15215	15294
5	4	40.00	0.00	40.00	98.22	101.13	97.36	13477	13812	13631
10	5	13.33	13.33	53.33	490.93	473.59	482.63	17596	17894	17798
7	6	26.67	26.67	26.67	502.00	497.61	501.96	12878	12568	12711
2	7	0.00	80.00	0.00	212.41	201.36	210.60	11857	12216	12057
8	8	53.33	13.33	13.33	128.60	119.60	129.35	15837	15735	15883
3	9	0.00	0.00	80.00	261.73	250.65	251.34	20256	19996	20019
9	10	13.33	53.33	13.33	292.69	286.48	279.00	15817	16038	15931

### v) D-Optimal Design

요인 실험, 반응표면 실험, 혼합물 실험에서 설계되는 실험 영역 내의 특정 실험조건이 선형 제약조건으로 인하여 실험을 수행할 수 없는 경우, D-Optimal의 휴리스틱 알고리즘을 통해 실험 조건을 도출하여 실험설계를 수행하는 방법이다.

### 3) 실험 결과의 분석

실험 결과는 통계적 분석을 통하여 유의하게 작용하는 주효과 및 교호작용(상호작용) 등에 대한 정보를 추출 할 수 있다. 일원 배치법 및 one-at-a-time과 같은 통계적 분석방법은 하나의 요인을 실험하여 주효과를 분석하는 방법이기 때문에 여러 요인의 조합으로 나타나는 주효과 및 교호작용(상호작용)을 고려할 수 없다. 따라서 여러 요인의 조합으로 나타나는 객관적인 정보를 확보하기 위해서는 다변량 분석 방법을 적용 한다. 다변량 분석의 통계적 기법들은 그래프, 분산 분석, 통계적 검정과 추정, 상관분석과 회귀분석 등이 있다. 단계적 실험설계 방법(스크리닝, 특성화, 최적화)에 따라 실험 분석의 초점이 다음과 같이 달라 질 수 있다.

#### ① 스크리닝 단계의 실험결과 분석

스크리닝 단계 분석은 출력변수(CQA)에 영향을 미치는 주효과 선별에 대한 기초 정보를 분석 한다. 모든 교호작용(상호작용)에 대한 정보를 얻지 못하기 때문에 단계적 회귀 분석 등을

적용하여 출력변수(CQA)에 영향을 미치는 교호작용(상호작용)을 단계적으로 탐색하여 분석할 수 있다. 스크리닝 단계의 분석에서는 모든 교호작용을 반드시 고려하여 분석할 필요는 없다.

## ② 특성화 및 최적화 단계의 실험결과 분석

특성화 및 최적화 단계는 출력변수(CQA)에 영향을 미치는 주효과 및 교호작용(상호작용)을 정밀 분석하는 단계이다. 반복이 존재하는 실험의 경우 분산성을 고려하여 보다 강건한 실험 결과를 도출할 수 있다. 실험의 절차에 따라 반드시 특성화단계를 거쳐 최적화 단계를 수행할 필요는 없으며, 스크리닝 단계 후 최적화를 적용할 수 있다. 분산분석, 개별 t-검정, 적합성 검여 검정,  $R^2$  등에 대한 분석 결과뿐만 아니라 곡률효과와 상호작용을 포함한 다변량의 다항 회귀식을 도출할 수 있다. 다항 회귀식을 활용하여 반응표면도, 등고선도, 중첩등고선도, 디자인 스페이스를 도출할 수 있다.

## 사. 품질 관리 전략 (Control Strategy)

원하는 품질 수준의 제품을 일관되게 생산할 수 있도록 품질 관리 전략을 설계한다. CTD P.2에서 관리 전략을 기술할 때는, 원료약품(주성분 및 첨가제), 반제품(공정 중에 있는 제품), 용기마개 시스템, 제품과 공정 검사가 최종 제품 품질에 어떤 영향을 주는지 설명하고 그 타당성을 제시해야 한다. 이러한 관리 요소는 제품, 제제, 공정 이해를 바탕으로 해야 하며 최소한 주요 공정 변수(CPP)와 물질 특성 관리를 포함해야 한다.

포괄적인 의약품 개발 접근 방식은 공정과 제품 이해도를 높이며, 이를 바탕으로 변동이 발생할 수 있는 곳을 파악할 수 있다. 제품 품질에 영향을 줄 수 있는 변동 발생 원인을 파악하고 적절하게 이해하며 관리해야 한다. 변동 발생 원인과 이후 공정 또는 공정 가동, 공정 중 물품, 의약품 품질에 미칠 영향을 이해하면, 초기 단계 관리를 강화하고 최종 제품 시험의 필요성을 최소화할 수 있다. 이러한 제품 및 공정 이해와 품질 위해 관리(ICH Q9 참조)를 조합하면 일관된 제품 품질을 보증할 수 있도록 공정을 조정함으로써 변동성(예: 원료의 변동성)을 상쇄할 수 있는 공정의 관리가 가능해진다.

이러한 공정 이해를 통해 투입 원료약품의 변동성을 더욱 감안하여 제조할 수 있다. 대신 일관된 제품 품질을 보장하기 위한 적정 공정 관리를 갖춘 적응성 공정 단계(투입 물품에 따라 조정하는 단계)의 설계도 가능할 수 있다.

제품 성능에 대한 이해가 높아지면, 그 품질 특성에 적합함을 다른 방법을 이용해 판단하고 그 타당성을 제시할 수 있다. 이러한 대체 방법을 활용하여 실시간 출하 시험을 가능하게 할 수 있다. 예를 들어 용해도가 매우 높은 주성분의 속봉해성 내용고형제인 경우 용출 시험 대신 봉해 시험을 할 수 있다. 또한 최종 완제의약품에 대해 공정서에 수재된 함량균일성시험 대신 공정



중 단위량에 대한 균일성 시험을 실시한다면(예: 질량편차시험 + NIR 분석) 실시간 출하 시험과 더불어 더욱 높은 수준의 품질 보증이 가능할 것이다. 실시간 출하 시험은 최종 제품 시험을 대신할 수 있으나, GMP에 따른 배치 출하 승인 검토와 QC를 대체하지는 못한다.

다음 사항을 포함하여 품질 관리 전략을 세울 수 있다.

- 가공성이나 제품 품질에 미칠 영향에 대한 이해를 바탕으로 한 투입 물질(예: 주성분, 첨가제, 일차 포장 자재) 특성 요소의 관리.
- 완제의약품 규격
- 공정 단계나 제품 품질에 영향(예: 건조가 주성분 분해에 미치는 영향, 과립의 입자 크기 분포가 용출에 미치는 영향)을 미치는 단위 공정의 관리.
- 최종 시험을 대체하는 공정 중 시험 또는 실시간 출하 시험(예: 공정 중 주요 품질 특성 측정 및 관리)
- 다변량 예측 모델 확인을 위한 모니터 프로그램(예: 주기적인 완제품 시험).

서로 다른 요소를 품질 관리 전략에 포함시킬 수 있다. 예를 들어 품질 관리 전략의 한 요소로 최종 제품 시험을 채택하면서, 실시간 출하 시험도 포함할 수 있다. 이런 대체 요소에 대한 근거를 허가신청 서류에 기술한다.

여기에 제시된 방법을 선택한다면, ICH 가이드라인 Q6A와 Q6B에 기재된 규격 요소와 허용 기준의 설정을 위한 다른 접근 방식의 타당성을 뒷받침할 수 있을 것이다.

## 아. 전주기 관리 (Lifecycle Management)

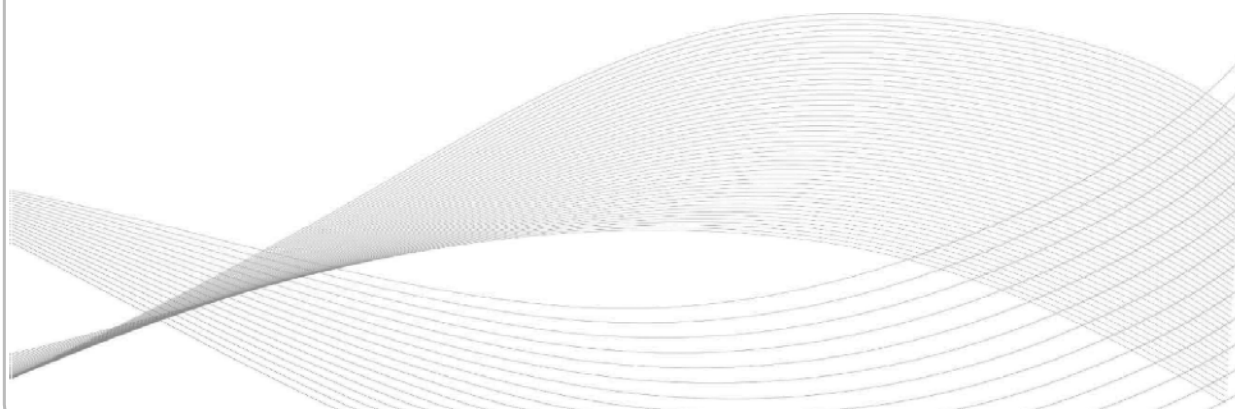
제품 전주기에 걸쳐 품질을 개선하기 위한 혁신적 접근 방식을 평가할 수 있다 (ICH Q10 참조).

공정 성능을 모니터함으로써 공정이 예상대로 작동하여 디자인스페이스에 의한 제품의 품질 특성을 확보할 수 있는지 확인할 수 있다. 이러한 모니터 활동의 일환으로 일상적인 제조를 통해 경험이 축적되면 제조 공정의 경향을 분석할 수 있다. 수학적 모델을 활용한 디자인스페이스인 경우, 주기적 유지관리가 모델의 성능 확인과 보증에 도움이 될 수 있다. 모델 유지관리는 디자인스페이스가 변경되지 않은 경우에 자체 품질 시스템에 의거하여 관리할 수 있는 활동의 한 예이다.

추가적으로 공정에 대한 정보를 확보했을 때 디자인스페이스를 확대, 축소 또는 재정립할 수 있다.

### Ⅲ. QbD 기반 품질 자료 작성

---



## 1. QbD 점검표

QbD 접근 방식을 적용하여 의약품 개발한 경우, 다음의 점검표를 작성하여 의약품 개요에 대한 정보를 심사자에게 제공할 수 있으며, 기타 기재사항은 CTD 양식에 따라 작성한다.

<b>QbD(Quality by design) 품질 자료 점검표</b>	
※ 구 분	<input type="checkbox"/> 원료의약품 <input type="checkbox"/> 완제의약품
1. 제품의 품질 목표 사항 (QTPP)	<input type="checkbox"/> 완제의약품의 품질 목표 ( 유 / 무 / 미흡 )
2. 주요 품질 특성 (CQA)	<input type="checkbox"/> 원료의약품 ( 유 / 무 / 미흡 ) <input type="checkbox"/> 첨가제 ( 유 / 무 / 미흡 ) <input type="checkbox"/> 완제의약품 ( 유 / 무 / 미흡 ) <input type="checkbox"/> 제조 중간체 ( 유 / 무 / 미흡 ) <input type="checkbox"/> 기타 (용기 등) ( 유 / 무 / 미흡 )
3. 공정 변수(Process parameters) 및 공정관리	<input type="checkbox"/> 주요 공정 변수(CPP) ( 유 / 무 / 미흡 ) - 단위공정명 (        ) - 검증된 허용 범위(PAR) ( 유 / 무 / 미흡 ) - DoE 사용여부 (여 / 부); 적용모델 _____ <input type="checkbox"/> 공정분석기술(PAT) 적용 ( 유 / 무 / 미흡 ) - 적용 공정 단계 (    ) - 분석법 (        ) - 규격대체시험으로 적용 여부 ( 유 / 무 ) - 규격대체시험인 경우 밸리데이션
4. 위해 평가 (Risk Assessment)	<input type="checkbox"/> 예비 위해평가 ( 유 / 무 / 미흡 ) - 위해평가방식 (사전지식/FMEA/기타_____) - DoE 사용 여부 (여 / 부) <input type="checkbox"/> 본 위해평가 ( 유 / 무 / 미흡 ) - 위해평가방식 (사전지식/FMEA/기타_____) - DoE 사용 여부 (여 / 부)

5. 관리전략 (Control Strategy)	<input type="checkbox"/> 관리전략 제시 ( 유 / 무 ) <input type="checkbox"/> 근거자료 ( 유 / 무 / 미흡 )
6. 디자인스페이스 (Design Space) (※ 선택사항)	<input type="checkbox"/> 디자인스페이스 적용 공정 ( ) <input type="checkbox"/> 특성 및 범위 <input type="checkbox"/> DoE 사용여부 ( 여/부 ); 적용모델 _____ <input type="checkbox"/> 디자인스페이스 변경관리 계획서 ( 유 / 무 / 미흡 )
7. 실시간출하시험 (RTRT) (※ 선택사항)	<input type="checkbox"/> 규격 대체 시험 ( 유 / 무 ) <input type="checkbox"/> 근거자료 ( 유 / 무 / 미흡 ) <input type="checkbox"/> 분석법 밸리데이션 ( 유 / 무 )
종합 검토의견	
제조소 실사 시 참고사항	해당하는 경우 기재

### 1. 제품의 품질 목표 사항 (QTPP)

- 완제의약품의 함량, 투여경로, 제형, 용법·용량, 방출기전, 사용기간 등을 고려하여 설정하였는가?

제안한 QTPP를 요약 기재 (가능한 도표로 작성)

### 2. 주요 품질 특성 (CQA)

2.1. 주요 품질 특성 - 완제의약품, 원료의약품, 첨가제, 중간체(반제품), 포장용기 등

항목	목표(값)	주요 품질 특성 (CQA) 설정 근거

주요 물질 특성을 실시간으로 모니터링하여 관리하는지 표기

2.2. 원료약품(주성분 및 첨가제) 및 포장용기의 특성 (Material Attributes)

2.3. 각 물질 특성과 주요 품질 특성(CQA)과의 상관성

각 물질특성과 CQA, 원료약품 분량, 제제개발(formulation) 등 상관성, 미치는 영향 등

- DoE를 실시한 경우
- 시험 개요 (적용된 수학적 모델 포함)
- 시험에 사용된 배치 크기 (상업용 규모와 동일한지 확인)
- 시험한 설정 값 또는 설정 범위
- DoE 결과 (통계 처리 방법 포함)
- 시험결과 입증된 허용기준(PAR) 등

### 3. 제조 공정 변수 (Process Parameters)

#### 3.1. 제조 공정 흐름도

(단위 공정 및 공정 별 제조설비 포함)

#### 3.2. 단위 공정 변수와 주요 품질 특성(CQA)과의 상관성 검토

##### 1) 주요 공정 변수

단위공정명	공정 변수 (CPP인 경우 표시)	검증된 허용 기준 (PAR)

주요 공정 변수를 실시간으로 모니터링하여 관리하는지 표기

##### 2) DoE를 실시한 경우

- 시험 개요 (적용된 수학적 모델 포함)
- 시험에 사용된 배치 크기 (상업용 규모와 동일한지 확인)
- 시험한 설정 값 또는 설정 범위
- DoE 결과 (통계 처리 방법 포함)
- 시험결과 입증된 허용기준(PAR) 등

#### 3.3. 공정 분석 기술 (PAT)

- PAT 적용 공정 및 분석 방법
- 규격 대체 시험으로 적용 시
  - 규격 대체 시험 적용 타당성
  - 시험방법 밸리데이션

### 4. 위해 평가 (Risk Assessment)

#### 4.1. 예비 위해 평가 (물질 특성 및 제조 공정 변수 포함)

- 1) 위해 평가 방식
- 2) 위해 평가 결과 및 고찰

## 4.2. 본 위해 평가 (물질 특성 및 제조 공정 변수 포함)

- 1) 위해 평가 방식
- 2) 위해 평가 결과 및 고찰 (관리전략의 타당성 포함)

## 5. 관리전략 (Control Strategy)

### 5.1. 물질 특성(Material attribute) 관리전략

- 1) 원료약품 (주성분 및 첨가제 등)
- 2) 완제의약품
- 3) 제조공정 중 중간체(또는 반제품)
- 4) 포장 용기
- 5) 기타

관리전략 타당성을 입증하는 자료 포함

### 5.2. 제조 공정 변수 (Process Parameters) 관리전략

- 1) 각 단위 공정별 관리전략

관리전략 타당성을 입증하는 자료 포함

제제개발 및 공정개발 시 확인된 위해가 관리전략에 따라 감소되는지 확인

## 6. 디자인스페이스 (Design Space) (해당하는 경우)

### 6.1. 디자인스페이스 적용 공정 및 범위

- 공정에 사용되는 물질 특성 및 공정 변수와 주요 품질 특성 간 상관관계가 다변량적으로 확립되었는지 확인
- 디자인스페이스의 적용공정 및 범위를 도표 등으로 요약

### 6.2. DoE를 실시한 경우

- 시험 개요 (적용된 수학적 모델 포함)
- 시험에 사용된 배치 크기 (상업용 규모와 동일한지 확인)
- 시험한 설정 값 또는 설정 범위
- DoE 결과 (통계 처리 방법 포함)
- 시험결과 입증된 PAR 등

### 6.3. 디자인스페이스 변경관리 계획

- 디자인스페이스 변경관리 계획(compatibility protocol)

## 7. 실시간 출하시험 (RTRT) (해당하는 경우)

### 7.1. 실시간출하시험의 기준 및 시험방법

출하시험 규격과 유통관리를 위한 규격(안정성시험, 수거검정, 변경관리 등)을 비교하여 기술 (관련되는 CTD 항목 기재), 출하시험이 별도로 설정 또는 최종제품의 기준 및 시험방법을 대체하는 경우 해당 시험 항목을 표기

### 7.2. 대체된 시험 항목의 타당성 검토

제품 및 제조공정 이해와 해당 자료가 제출되고, 주요 공정 변수 및 주요 물질 특성이 적절히 관리되고 있는지 평가. 관련되는 CTD 항목 기재

(예: 원료의약품 관리전략에서 불순물 일부 규격시험을 생략하는 경우, 완제품의 규격시험에서 PAT를 이용하는 경우 등에서 참조할 수 있는 CTD 항목 기재함)

### 8. GMP 실사 시 참고 또는 협조 필요사항

해당하는 경우 기재

(예: 관리전략에서 cGMP에서 관리된다고 기재된 항목)

### 9. 기타 사항

## 2. 자료 작성 시 고려사항

### 가. 의약품 개발경위 일반사항

의약품 품질에 영향을 미치는 원료의약품, 첨가제, 포장용기 및 제조공정을 확인하고 이에 따라 품질 관리 전략을 수립한다.

QbD 방식을 적용하여 개발한 의약품에 대한 자료에는 ICH Q8(R2) 부록에 기술된 다음의 요소가 포함된다.

- 제품의 품질 목표 사항 (QTPP, Quality target product profile)
- 주요 품질 특성 (CQA, Critical quality attribute)
- 원료의약품 및 첨가제의 주요 품질 특성 (CQA, Critical quality attribute)
- 적절한 제조공정 선택
- 품질 관리 전략

또한, ICH Q8에 따라 다음 내용을 기재한다.

- 제품 개발 및 제조 공정 이해에 대한 정보
- 제품의 안전성·유효성을 보증하기 위하여 제품 품질에 영향을 미치는 중요한 원료의약품 및 첨가제, 포장용기, 제조공정의 확인
- 품질 관리 전략에 대한 근거자료

제품 개발 시에 실시한 모든 실험과 모든 데이터를 제출해야 하는 것은 아니다. 하지만 다음 사항과 관련한 충분한 정보와 근거 자료를 신청 서류에 포함하여 제출한다.

- 품질 관리 전략의 과학적 타당성
- 실험의 과학적 근거
- 실험 방법과 데이터 분석 방법에 대한 간략한 설명
- 실험 결과와 결론 요약

## 나. 제품의 품질 목표 사항 (Quality Target Product Profile; QTPP)

### 1) 제품의 품질 목표 사항 작성 시 고려사항

완제의약품이 목표하는 품질을 보증하기 위해 반드시 충족해야 할 품질 특성을 예측하여 기재하며 이 때 해당 의약품의 안전성 및 유효성을 고려한다. 제품의 품질 목표 사항은 완제의약품에 대해서만 고려하며 가능한 표로 작성한다.

### 2) 작성 예시1)

#### i) 신약의 경우

· 의약품의 특성에 따라 제품의 품질 목표 사항 항목을 추가 하거나 삭제할 수 있다.

QTPP		목표	관련 CQA
투여경로		경구	무
제형		필름코팅정제	
용법용량		1일 1회	
함량		10mg	주성분 확인, 함량, 제제균일성
제형설계		속방성	약물 방출 (drug release)
완제의약품 품질 특성	성상	노란색의 분할선이 없는 필름코팅정제	기준 및 시험방법에서 기준을 설정하여 관리
	확인	주성분 확인	
	함량	95.0 - 105.0%	
	함량균일성	대한민국약전 기준에 적합	
	용출	45분에 85% 이상 용출	
	분해산물	ICH Q3B 기준에 적합	

1) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)의 예시를 변형하였음.



	잔류용매	<i>ICH Q3C 기준에 적합</i>	
	수분	<i>2.0 % 이하</i>	
	미생물한도	<i>미국약전 기준에 적합</i>	
용기·포장		<i>HPDE(병, 마개) 흡습제 포함</i>	무
사용기간		<i>24개월 (실온보관)</i>	
안정성		<i>적절한 물리·화학적 안정성 (제조 및 환자 사용 시 고려)</i>	<i>성상, 함량, 분해산물, 약물 방출, 미생물학적 오염방지</i>
성상		<i>환자 복약 순응도 및 의약품 식별이 가능한 적절한 성상</i>	성상
순도		<i>불순물 없음 또는 허용한도를 초과하지 않는 분해산물</i>	<i>분해산물, 미생물학적 오염</i>

## ii) 제네릭의약품의 경우

- 제네릭의약품의 경우 대조약과 비교하여 제품의 품질 목표 사항 항목을 설정하고 설정근거를 기재한다.

QTPP 요소		목표	설정근거
	투여경로	<i>경구</i>	<i>의약품동등성 확보를 위해 동일한 투여경로 선택</i>
	제형	<i>정제</i>	<i>의약품동등성 확보를 위해 동일한 제형을 선택</i>
	용법용량 (표시 기재 근거)	<i>대조약과 동일한 식이 영향</i>	<i>대조약은 고지방식이에서 AUC와 Cmax가 8 - 12 % 증가하므로 식이와 관계없이 투여 가능</i>
	함량	<i>20 mg</i>	<i>의약품동등성 확보를 위해 동일한 함량 선택</i>
	제형설계	<i>분할선이 없는 속방성의 나정</i>	<i>유효성을 확보하기 위해 속방성으로 설계</i>
	약동학적 특성	<i>Tmax 값이 2.5 시간 이내인 속방성 정제로, 대조약과 생물학적동등성을 지님</i>	<i>의약품동등성 확보를 위해 속효성이어야 함</i>
완제의약품 품질 특성	성상	<i>의약품동등성 확보를 위해 동일하게 규격을 설정하거나 기타 품질 기준에 적합해야 함. (성상, 함량, 순도 등)</i>	
	확인		
	함량		
	함량균일성		

	용출	
	분해산물	
	잔류용매	
	수분	
	미생물한도	
용기·포장	해당 제제에 적합한 용기·포장	사용기간 내에 적합해야 하고 운송 중 파손 방지
안정성	실온에서 사용기간 제조일로부터 24 개월	대조약과 동등 이상
대체 투여 경로	해당 없음	대조약 해당 없음

☞ 제형, 특성(속방성), 투여경로, 투여용량, 약동학적 특성, 사용기간, 표시기재 등에 대해 대조약의 정보를 참고하였고, 정제의 제제학적 시험항목이 모두 포함되도록 제품의 품질 목표 사항(QTPP)을 설정하였음

## 다. 주요 품질 특성 (Critical Quality Attributes; CQA)<sup>2)</sup>

### 1) 원료의약품 주요 품질 특성

CQA		설정 근거
성상		ICH Q6A
결정형		ICH Q6A (흐름도 #4)
확인		ICH Q6A
함량		ICH Q6A
유기 불순물 (제조공정 유래 및 분해산물 포함)	불순물 A	ICH Q3A
	불순물 B	
	불순물 C	
	불순물 D	유전독성 불순물
	개개 미지 불순물	ICH Q3A
잔류용매	메탄올	ICH Q3C
	에탄올	
무기 불순물(Pd)		ICH Q6A

2) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

## 2) 완제의약품 주요 품질 특성

의약품의 안전성·유효성에 영향을 미칠 우려가 큰 항목을 주요 품질 특성으로 설정한다.

경구 투여 정제의 경우 다음과 같이 작성할 수 있으며, 주사제 및 흡입제 등 제형별, 품목별 특성에 따라 주요 품질 특성 항목은 변경될 수 있다.

완제의약품 품질 특성		목표	CQA 여부	설정 근거
물리적 특성	성상	백색의 나정	아니요	육안으로 확인 가능
	냄새	냄새 없음	아니요	원료의약품 및 첨가제는 냄새 없으며 제조공정 통한 오염 우려 없음
	분할선 형태	없음	아니요	-
	마손도	1.0% 이하	아니요	공정 중 시험 항목으로 관리되며, 1% 이하의 질량 손실은 함량에 영향을 크게 주지 않음
확인		주성분 확인	예	안전성·유효성 확보에 필수
함량		표시량 100 %	예	치료효과 및 이상반응의 중요 요소이며, 전 제조과정에서 관리되는 항목
함량균일성		대한민국약전 기준에 적합	예	안전성·유효성 확보에 필수
용출		30분에 80% 이상 용출	예	생체이용률과 관련되는 항목
분해산물		A 0.1%	예	ICH Q3B 제조공정 및 사용기간 동안 의약품 품질 관리 항목
		B 0.2%		
		총 불순물 1.0%		
잔류용매		ICH Q3C에 따름	아니요	제조공정 중에 유기용매 사용 없음
수분		4.0% 이하	아니요	수분 증가는 분해산물 생성에 영향을 미치지 않음
미생물한도		공정서 기준 적합	아니요	원료유래 미생물오염 우려 작으며, 건식 제조공정 사용

## 3) 실험설계를 실시한 경우

품질 특성		목표	CQA 여부	출력변수 구분	설정 근거
물리적 특성	성상	백색의 나정	아니요	아니요	육안으로 확인 가능
	냄새	냄새 없음	아니요	아니요	원료의약품 및 첨가제는 냄새 없으며 제조공정 통한 오염 우려 없음

	분할선 형태	없음	아니요	아니요	-
	마손도	1.0% 이하	아니요	아니요	공정 중 시험 항목으로 관리되며, 1% 질량 손실은 함량에 영향을 크게 주지 않음
	확인	주성분 확인	예	개별	안전성·유효성 확보에 필수
	함량	표시량 100%	예	개별	치료효과 및 이상반응의 중요 요소이며, 전 제조과정에서 관리되는 항목
	함량균일성	대한약전 기준에 적합	예	다변량	안전성·유효성 확보에 필수
	용출	30분에 80% 이상 용출	예	다변량	생체이용률과 관련되는 항목
	분해산물	A 0.1%	예	개별	ICH Q3B 제조공정 및 사용기간 동안 의약품 품질 관리 항목
B 0.2%					
총 불순물 1.0%					
	잔류용매	ICH Q3C에 따름	아니요	아니요	제조공정 중에 유기용매 사용 없음
	수분	4.0% 이하	아니요	아니요	수분 증가는 분해산물 생성에 영향을 미치지 않음
	미생물한도	공정서 기준 적합	아니요	아니요	원료유래 미생물오염 우려 작으며, 건식 제조공정 사용

## 라. 공정 변수 및 공정 관리 (Process Parameter and Process Management)

### 1) 제조 공정 기재

단위 공정 및 공정별 제조설비를 포함하여 제조공정 흐름도를 작성한다. 공정 단계를 제조 규모, 기기 종류를 포함하여 순차적인 방식으로 서술한다. 주요 공정과 공정 관리 시점 및 중간체 시험 또는 완제품 시험을 실시하는 시점을 명시한다.

또한 허가 서류를 작성할 때는 다음 사항을 검토한다.

- 제조 공정 기술의 구체성
- 디자인스페이스 기술 (주요 공정 변수 및 공정 변수 포함) 및 품질 관리 전략을 수립할 때 디자인스페이스의 역할 기술
- 제조 공정 변경 관리. 허가 이후 변경 관리 계획서나 프로토콜을 제출할 수 있다.

## 2) 통계적 공정 관리 (Statistical process control)에 대한 자료 분석 (Data analysis)

의약품 공정 모델에 대하여 주성분 분석법(Principal components analysis; PCA) 및 부분최소자승법(Partial least squares; PLS)과 같은 다변량 자료분석법(Multivariate data analysis; MVDA)이 사용될 수 있다.

주성분 분석법(PCA)은 자료를 대략적으로 살펴보는 데 주로 사용된다. 즉, 결과를 통해 분류 및 경향을 보거나, 변수 간 관계, 결과 및 변수 간 관계를 평가하는데 사용된다. 부분최소자승법(PLS)은 한 개 또는 그 이상 성분(component)을 예측하기 위하여 입력정보(input)와 반응변수의 관계를 살피는데 사용된다. 다변량 통계적 공정 관리(MSPC)에 대하여 다변량 자료분석(MVDA)을 할 경우 아래의 사항이 고려될 수 있다.

- 스펙트럼 측정을 위한 시료 제조 및 시료 분석에 사용하는 분석법은 목적에 타당한가? 별도로 시료를 채취하지 않는 online 또는 inline control에서 분석법과 시료채취는 반복성 및 재현성을 확보하였는가?
- 밸리데이션 및 교정 데이터는 공정변동성을 예측하여 대표성이 있는가? 해당 모델은 디자인 스페이스에서 허용 하는 모든 변수를 통해 적용 가능성이 입증되었는가? 이를 나타내기 어려운 경우 위해 평가 결과가 사용될 수 있다. 모든 중요한 위해요소의 영향은 점검되어야 하고 교정 및 밸리데이션에 포함되어야 한다.
- 교정 시 변동성은 밸리데이션에서 대부분의 변동성을 포함하는가?
- 실험 자료에서 이상치(outliers)가 확인되었는가? 이상치가 발생한 경우 자료의 제외/포함은 타당한가? 모델 개발에 사용된 자료가 실험설계(DoE)를 통해 제공된 경우 실험 자료 삭제는 historical dataset에 비하여 모델의 예측능력에 더 큰 영향을 미칠 것이다.
- 자료 전처리에 대한 정보가 모델의 생성, 최적화 및 밸리데이션에 사용된 모든 dataset에 적절히 기술 및 일관되게 적용되었는가?
- 사용한 알고리즘에 대하여 선택 사유를 포함하여 다변량 자료분석법 모델링 기술이 적절히 기술되었는가?
- 위해 평가 결과와 비교하여 모델에 포함된 변수 선택에 동의하는가? 모델이 포함되지 않은 변동 유발원이 있는가? 있다면 정당화 되었는가?
- 부분최소자승법에 대하여, 모델은 목적에 맞는가? 모델의 복잡성은 최적인가? 부분최소자승법 모델의 복잡성은 그래프로 표시하여 각 변수에 대한 회귀계수를 나타내어야 한다.
- 모델에서 변수의 가중치(고/저)는 과학적 지식으로 또는 합리적으로 설명되는가?
- 다변량 자료분석법 모델은 적절한지, 예측능력이 있는지 통계적으로 평가되었는가? 예측에 대한 표준오차는 표준분석법의 정확성과 함께 검토되어야 한다.
- 모델검증방식(model verification scheme)은 제품 전주기에 걸쳐 제시되었는가? 모델을 갱신해야 하는 기준이 정의되었는가? 이는 타당한가?

### 3) 주요 공정 변수

#### 공정 변수의 중요도 분류 (3 단계 분류; three-tier classification of criticality)

ICH Q8에 따르면 주요 공정 변수의 변동은 주요 품질 특성(CQA)에 영향을 주므로 해당 공정에서 목표하는 품질의 의약품 생산할 수 있도록 주요 공정 변수를 모니터 또는 관리한다.

EMA 및 FDA에서는 품질 특성과 공정 변수에 대하여 중요(critical), 핵심(key), 경미(non-critical)와 같이 3단계로 분류하여 중요도를 결정하고, 위해 평가를 실시하는 것을 권장한다.

중요 인자(critical factor)란 시험 결과에 따라 공정이 실패할 수도 있는 인자를 말한다.

해당 범위에서는 실패하지 않더라도 품질에 영향을 미칠 수 있는 인자를 핵심 인자(key factor)로 표시한다. “핵심 공정 변수 (Key process parameters)”는 ICH 가이드라인에서 사용하는 용어가 아니므로 가급적 사용을 지양하고, “핵심(key)”이라는 용어를 다르게 쓰도록 한다. 사전 관리 전략을 이용해 실패 위험성을 낮출 수 있더라도, 공정 변수의 중요도를 낮게 평가해서는 안 된다. 허가 신청 전 의약품 개발과 관련하여 논의 시에는 “핵심(key)”이라는 용어를 사용할 수 있으나, 허가 서류 제출 시에는 3.2.P.3.3 제조 공정 및 공정 변수, 3.2.P.3.4 주요 공정 및 중간체 관리항에 주요 품질 특성(CQA)에 영향을 주는 모든 변수를 “중요(critical) 인자”로 분류하여 기재한다.

각 공정별로 주요 품질 특성(CQA)에 영향을 줄 수 있는 잠재적 공정변수에 대한 평가 결과를 표로 작성하고 각 공정변수에 대해 주요 공정 변수(CPP) 여부를 표시한다. 또한 주요 공정 변수의 실시간 모니터 관리 여부를 표기한다.

제조 공정의 공정 변수는 주요 공정 변수(CPP) 뿐 아니라 개발 과정 동안 목표한 품질의 제품을 생산할 수 있도록 공정을 관리, 모니터하여 입증된 모든 변수에 대해 서술한다. 각 공정 변수에 대해 실험으로 얻어진 목표 값이나 검증된 허용기준 범위를 상세하게 기술한다. 개발 단계에서 변동성을 보이지 않는 공정변수도 설명한다.

### 4) 실험설계(DoE)를 실시한 경우

위해 평가 결과나 선행 지식을 바탕으로 실험설계 대상을 정한다. 초기 개발 단계(예: 스크리닝)에서 실시한 실험설계 결과를 충분하게 통계적으로 평가하여 포함시킬 필요는 없다. 연구 대상 요소와 범위, 그리고 결론을 요약표로 정리하면 도움이 된다. 주요 공정 변수를 설정하거나 디자인스페이스를 규정하기 위한 단일 공정 또는 복수 공정 관련 실험설계인 경우, 다음 정보를 허가 신청 서류에 포함시킬 수 있다.

- 위해 평가를 통해 선택한 실험설계 변수(범위 포함)의 선정 근거 (예: 다른 변수와의 상호 작용 가능성 고려)

- 실험설계를 통해 만든 예측 모델에 영향을 줄 수 있는 원료(예: 주성분 및/또는 첨가제)의 변동성 증거
- 실험설계 시 일정하게 유지한 변수와 해당 값 - 제조 규모가 공정 변수에 미치는 영향에 대한 고찰 포함
- 실험설계의 효과를 포함하여, 실험설계의 유형과 그 적절성에 관한 근거
- 실험 대상 요소와 그 범위를 도표 형식으로 정리하고, 제조규모 의존성 요소 표시
- 데이터 평가를 위한 분석 방법의 유형에 관한 참조 정보(예: HPLC, NIR)와 예정용도 적합성 (예: 특이성, 검출 한계)
- 제조규모 및 설비 차이를 감안해 실험을 실시하고 이를 바탕으로 도출한 예측 모델을 포함하여, 요소의 통계적 유의성과 요소 사이의 상호 작용을 보여 주는 실험 데이터와 통계 분석 결과

공정	공정 변수	공정 변수 범위	주요 공정변수 여부
Formulation	주성분	300 밀리그램	no
	부형제 1	120~170 밀리그램	yes
	부형제 2	30~50 밀리그램	yes
	결합제	10~30 밀리그램	no
	활택제 1	1~5 밀리그램	no
	활택제 2	5~10 밀리그램	yes
	코팅기제	5~10 밀리그램	no
혼합	회전속도 1	1~10 pauge	no
	회전속도 2	1~10 pauge	no
	혼합시간	1~5 분	yes
연합	회전속도 1	1~10 pauge	no
	회전속도 2	1~10 pauge	no
	연합시간	1~5 분	no
타정	예압	20~40 kg·f/cm <sup>2</sup>	no
	본압	20~40 kg·f/cm <sup>2</sup>	yes
	충진 깊이	10~20 mm	no
	타정속도	20~30 rpm	yes
코팅	코팅온도	50~80 °C	no
	압력	1~3 bar	no
	코팅시간	2~5 시간	no
	건조시간	10~20 분	no

▶ 시험 개요 (적용된 수학적 모델 포함)

다음의 정보를 포함하여 작성한다.

- 실험설계 효과를 포함하여, 실험 디자인의 유형과 그 과학적 타당성에 관한 근거
- 실험설계의 형태 및 적절성에 대한 타당한 사유 (디자인의 검정력 명시)
- 수행한 디자인 목록과 함께 배치정보 또는 연구번호, 배치크기, 반복수행한 횟수

▶ **시험에 사용된 배치 크기 (실생산 규모와 동일한지 확인)**

다음의 정보를 포함하여 작성한다. 실험설계를 통한 예측이 연구범위 및 생산규모/장비 차이에 대하여 적절한지 확인하여 개발된 모델이 제조규모의 차이에 따른 영향을 고려하였으며 예정 상업적 공정을 대표할 수 있음을 설명한다.

- 시험에 사용된 배치 크기 명기
- 실생산 규모와 다른 경우 설비와 배치 크기에 대한 위해 평가 결과 (CQA에 영향을 줄 수 있는 생산규모 의존적인 변수의 목록 또는 독립적 시험 등 포함)

▶ **시험한 설정 값 또는 설정 범위**

다음의 정보를 포함하여 작성한다.

- 위해 평가를 통해 선택한 실험설계 변수(범위 포함)의 선정 근거(예: 다른 변수와의 상호 작용 가능성 고려)
- 실험설계를 통해 만든 예측 모델에 영향을 줄 수 있는 원료(예: 약효 성분 및/또는 첨가제)의 변동성 증거
- 실험설계 시에 일정하게 유지한 변수와 그 값; 제조규모가 변수에 미치는 영향에 대한 의견 포함
- 실험 인자와 그 범위를 도표 형식으로 정리하고, 제조규모 의존성 요소를 표시

▶ **실험설계 결과 (통계 처리 방법 포함)**

다음의 정보를 포함하여 작성한다.

- 제조규모 및 설비 차이를 감안해 실험설계를 실시하고 이를 바탕으로 도출한 예측 모델을 포함하여, 요소의 통계적 유의성과 인자 사이의 상호 작용을 보여 주는 실험 데이터와 통계 분석 결과
- 연구한 인자의 상대적 중요도 및 인자 간 상호작용에 대한 통계분석 결과 (예: 파레토 다이어그램(Pareto diagram) 또는 영향 및 상호작용 정도에 대한 단순 목록 등)
- 결과 평가에 사용된 분석법의 참고문헌 및 사용 적절성 입증
- 개발초기단계(예: 스크리닝)에서 수행한 실험설계의 경우 통계분석자료는 필요하지 않으며, 연구한 요소와 수준 및 결론에 대해 설명

▶ **시험결과 입증된 허용기준(PAR) 등**

허용기준(PAR)은 단변량 시험에 근거한 값으로 이들의 조합으로 디자인스페이스가 되는 것은 아니나 유용한 공정 관련 지식을 제공할 수 있으므로 입증된 허용기준 결정의 과정을 기술한다.



## 5) 공정 분석 기술 (PAT)

### ▶ 공정 분석 기술(PAT) 적용 공정 및 분석 방법

공정 분석 기술(PAT)은 제조공정에 대한 이해를 높이고 제조공정 관리를 더 잘하기 위함이 목적이고 최종제품에 대해 품질시험을 실시하는 것이 아니라 품질을 보증하기 위한 시험이 디자인 내에서 실시되는 것이다.

- 1) 디자인, 데이터 확보와 분석에 대한 다변량 도구(multivariate tools for design, data acquisition and analysis)
- 2) 공정 분석기(process analyzers)
- 3) 공정관리 도구 (process control tools)
- 4) 지속적 개선과 지식 관리 도구(continuous improvement and knowledge management tools)로 분류할 수 있으며 적용한 범주에 대해서 기술한다.

### ▶ 규격 대체 시험으로 적용 시

- 1) 규격 대체 시험 적용 타당성  
RTRT 향에 기술한다.

- 2) 시험방법 밸리데이션

밸리데이션이 공정변동성을 예측할 수 있어야 하고 모든 중요한 위해인자의 영향이 평가되어 밸리데이션에 포함되어야 한다.

## 마. 위해 평가 (Risk assessment)

### 1) 위해 평가 시 고려사항

품질 위해 관리에 대한 체계적인 접근 방식은 ICH Q9를 참조한다. 위해 평가는 품질 관리 전략 개발의 근간이 되며, 유연한 허가관리를 신청하는 경우 타당성을 입증하기 위한 근거자료가 된다.

심사자는 제품 품질에 대한 위해성 및 이에 대한 관리 전략을 과학 및 위해기반으로 심사하되 ICH에서 제시하는 도구를 사용하여 별도로 공식적인 위해 평가를 수행할 수 있다. 심사 수준은 공정 또는 물질의 중요도와 품질에 미치는 영향의 심각도에 따라 결정된다. 심사 시 잠재적 위해가 발견된 경우 필요 시 심사자와 협력할 수 있다.

위해 평가 시 다음을 고려한다.

- 제품의 품질에 영향을 줄 수 있는 모든 물질 특성 및 공정 변수가 사전지식 및 실험에 근거하여 평가되었는가?

FMEA 분석에 대해서는 아래와 같은 사항을 고려한다.

- 알려진 모든 관련 위해요소를 포함하였는가? (예: 분해생성물, 용해도 등 완제품에 영향을 미치는 위해요소)
- 단위공정 및 물질 특성의 영향이 포함되었는가?
- 위해 순위와 점수가 어떻게 정해졌는지 설명하였는가?
- 기준치(threshold)가 어떻게 정해졌는지, 어떤 변수를 더 연구할 지를 확인하였는가?
- 제안된 위해 순위에 타당한가?
- FMEA 결과는 기존의 과학지식에 따라 결정되었는가? 그렇지 않다면 타당한 근거가 제시되었는가?
- 확인된 위해성은 디자인스페이스 또는 제안된 관리전략에 의해 관리되는가?

FMEA 및 PHA 위해 평가의 예시는 “IV. QbD 적용 자료 예시”의 “3. 사쿠라정 주요 공정의 디자인스페이스 및 관리 전략 수립 요약 (PMDA)” 중 “3.2.P.2.2. 완제의약품” 부분을 참고한다.

## 2) 위해 평가 범위 및 위해 평가 갱신

위해 평가 시 주성분 원료의약품, 첨가제, 제제 개발 및 제조 공정 개발 등 연구단계에서부터 완제의약품 판매까지 전반적으로 고려한다.

- 원료의약품 품질 요소 (Drug Substance Attributes)
- 첨가제 - 배합적합성 확인 (Excipient Compatibility Studies)
- 제제개발 (Formulation Development)
- 제조 공정 개발 (Manufacturing Process Development)

또한 위해 평가는 제품의 품질에 영향을 주는 자료들이 추가적으로 확인될 경우 지속적으로 갱신한다.

초기 위해 평가 → 문헌 등 지식 또는 실험설계 결과 확인 → 위해 평가 갱신 → 추가  
지식 또는 실험설계 결과 확인 → 위해 평가 갱신 → → →

### 3) 실험설계 (Design of Experiments, DoE) 시 고려사항

실험설계는 실험에 대한 전략으로 체계적으로 정형화된 수학적(통계학적) 방법에 따라 여러 요소가 다변량으로 고려된다. 실험설계의 목적은 실험이 대표성을 가지고 많은 정보를 제공할 수 있도록 설계되며, 최소한의 실험으로 최대한의 정보를 제공하는 것이다. 실험설계에서 필요한 입력 및 출력 변수(인자)는 주요 품질 특성(CQA) 및 주요 공정 변수(CPP)와 위해 평가를 통하여 도출 한다. 개발 초기 단계(예: 스크리닝)에서 수행한 실험설계의 경우 통계분석자료는 필요하지 않으며, 연구한 요소와 수준 및 결론에 대한 설명 자료로 충분하다. 그러나 주요 품질 특성(CQA), 주요 공정 변수(CPP), 디자인스페이스를 확립하기 위하여 수행한 실험설계의 경우 다음을 고려한다.

실험설계의 형태와 그 적절성에 대한 타당한 사유(예를 들면, 일부 스크리닝 디자인은 상호작용이 확인될 수 없기 때문에 적절하지 않다.). 실험설계의 능력이 확인되어야 함(실험오차로 인한 것인지 실제 영향으로 인한 것인지 비교되어 확인되어야 한다.)

- 입력 및 출력 변수(인자)와 그 범위 (가능한 도표로 작성)
- 수행한 디자인 목록과 함께 배치 또는 연구번호, 배치, 반복수행한 횟수
- 결과 평가에 사용된 분석법의 참고문헌 및 사용 적절성 입증
- 입력 및 출력 변수(인자)의 상대적 중요도 및 변수(인자) 간 상호작용에 대한 통계분석 결과 (예: 파레토 다이어그램(Pareto diagram) 또는 영향 및 상호작용 정도에 대한 단순 목록 등)
- 실험설계를 통한 예측이 연구범위 및 생산규모/장비 차이에 대하여 적절한지 확인

#### 4) 원료의약품 특성에 대한 위해 평가(Risk Assessment of Drug Substance Attributes)<sup>3)</sup>

- 초기 위해 평가 및 갱신: 각 칸마다 높음/중간/낮음으로 구분하며 아래의 예시를 참고한다.

완제의약품 CQA	원료의약품 특성								
	결정형	입자 분포도	흡습성	용해도	수분	잔류용매	공정 불순물	화학적 안정성	유동성
함량	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	중간
함량균일성	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음
용출	높음	높음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
분해산물	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음

- 원료의약품 특성에 따른 위해 평가 근거를 제시하며 아래의 예시를 참고한다.

원료의약품 특성	완제의약품 CQA	평가 근거
결정형	함량	원료의약품의 결정형은 정제의 함량과 함량균일성에 영향을 주지 않으므로 위해성이 낮음
	함량균일성	
	용출	원료의약품의 결정형에 따라 용해도가 달라져 정제의 용출에 영향을 줄 수 있으므로 위해성이 높음
	분해산물	원료의약품의 결정형에 따라 안정성이 다를 수 있어 분해산물 생성에 영향을 줄 수 있으며 위해성은 중간
입자 분포도	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
흡습성	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
용해도	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
수분	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
잔류용매	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	

3) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

공정 불순물	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
화학적 안정성	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
유동성	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	

### 5) 첨가제 위해 평가 - 배합적합성 확인(Excipient Compatibility Studies)<sup>4)</sup>

- 아래의 예시를 참고한다.

#### 첨가제 적합성 요약표 (binary mixtures)\*

혼합물	함량(% , w/w)	분해생성물(% , w/w)
첨가제A/주성분 (1:1)	99.8	불검출
첨가제B/주성분 (1:1)	99.6	불검출
첨가제C/주성분 (1:1)	98.4	불검출
첨가제D/주성분 (1:1)	95.1	분해생성물A: 4.4%

\*조건: 40 °C / 75 % RH, open container, 1개월

#### 첨가제 적합성 요약표 (interaction study)\*

혼합물	함량(% , w/w)	분해생성물(% , w/w)
모든 첨가제	99.4	불검출
첨가제A를 제외한 모든 첨가제	99.2	불검출
첨가제B를 제외한 모든 첨가제	99.8	불검출
첨가제C를 제외한 모든 첨가제	99.9	불검출
첨가제D를 제외한 모든 첨가제	99.3	불검출

\*조건: 40 °C / 75 % RH, open container, 1개월

☞ 첨가제D는 활택제로 주성분과 1 : 1로 혼합할 때 주성분 함량이 감소하고 분해생성물 A가 생성되나, 모든 첨가제와의 영향 평가에서는 이러한 현상을 보이지 않았음. 그러나 위해성(risk)이 없는 것은 아니므로 주성분을 포함하는 과립 조제 시 활택제로 첨가제 C를 사용하고, 최종 혼합 시에만 활택제로 첨가제 D를 사용하기로 하였음. 완제의약품의 안정성시험을 통하여 최종 위해성(risk) 평가를 수행할 예정임

4) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

6) 제제개발 시 위해 평가 (Risk Assessment of the Formulation Variables)<sup>5)</sup>

- 초기 위해 평가: 각 칸마다 높음/중간/낮음으로 구분하며 아래의 예시를 참고한다.

완제의약품 CQA	제제설계 특성				
	원료의약품 입자 분포도	첨가제 A/B 비율	첨가제 C 등급	첨가제 D 등급	첨가제 E 등급
함량	중간	중간	낮음	낮음	낮음
함량균일성	높음	높음	낮음	낮음	낮음
용출	높음	중간	높음	낮음	높음
분해산물	낮음	낮음	낮음	낮음	중간

- 제제개발의 초기 위해 평가 근거를 제시하며 아래의 예시를 참고한다.

제제설계 특성	완제의약품 CQA	평가 근거
원료의약품 입자 분포도	함량	원료의약품 위해평가 참조
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
첨가제 A/B 비율	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
첨가제 C 등급	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
첨가제 D 등급	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
첨가제 E 등급	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	

- 제제개발을 위한 실험설계: 원료의약품 입도분포, 첨가제 A/B 비율 및 첨가제 C, D, E가 완제의약품의 주요 품질 특성에 영향을 주는 정도를 필요시 적절한 컴퓨터 프로그램을 이용하여 실험을 통해 확인한다.

5) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

- 위해 평가 갱신: 실험 결과를 통해 초기 위해 평가 시 설정한 위해성 등급을 갱신한다.

완제의약품 주요 품질 특성	제제설계 특성				
	원료의약품 입자 분포도	첨가제 A/B 비율	첨가제 C 등급	첨가제 D 등급	첨가제 E 등급
함량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
함량균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
분해산물	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

- 갱신된 위해 평가 근거를 제시하며 아래의 예시를 참고한다.

제제설계 특성	완제의약품 CQA	평가 근거
원료의약품 입자 분포도	함량	모든 정제들은 적합한 함량을 보였고 위해성은 '중간'에서 '낮음'으로 변경되었음
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
첨가제 A/B 비율	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
첨가제 C 등급	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
첨가제 D 등급	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	
첨가제 E 등급	함량	
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	

## 7) 제품 제조 공정 위해 평가 (Risk Assessment of the Drug Product Manufacturing Process)<sup>6)</sup>

아래 예시와 같이 각 제조 공정 위해 평가를 통하여 제조공정 전체의 위해 평가를 수행한다.

완제의약품 제조공정의 초기 위해 평가		
↓	전(pre) 압착혼합과 활택 공정 개발	전(pre) 압착혼합과 활택 공정의 초기 위해 평가
		실험설계(DoE) - 원료의약품 입도, 혼합 회전수의 영향
		혼합종료 결정을 위한 실시간 근적외선측정법 개발
		전(pre) 압착혼합과 활택 공정의 위해 평가 갱신
↓	압착 및 분쇄 공정 개발	압착 및 분쇄 공정의 초기 위해 평가
		실험설계(DoE) - 압착력, 롤러간격, 분쇄속도 등 영향
		압착 및 분쇄 공정의 위해 평가 갱신
↓	최종혼합 및 활택 공정 개발	최종혼합 및 활택 공정 초기 위해 평가
		최종혼합 및 활택 공정 위해 평가 갱신
↓	타정 공정 개발	타정 공정 초기 위해 평가
		실험설계(DoE) - 타정압, 타정속도, 과립(Ribbon)밀도의 영향
		타정 공정 위해 평가 갱신
↓	제조규모 확대	제조규모 확대에 따른 위해 평가
완제의약품 제조공정의 위해 평가 갱신		

- 제조공정 초기 위해 평가: 각 칸마다 높음/중간/낮음으로 구분하며 아래의 예시를 참고한다.

완제의약품 주요 품질 특성	공정 단계				
	전(pre) 압착혼합 및 활택	압착	분쇄	혼합 및 활택	타정
함량	중간	낮음	중간	낮음	중간
함량균일성	높음	높음	높음	낮음	높음
용출	중간	높음	중간	높음	높음
분해산물	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

- 제조공정의 초기 위해 평가 근거를 제시하며 아래의 예시를 참고한다.

공정단계	완제의약품 주요 품질 특성	평가 근거
전(pre) 압착혼합 및 활택	함량	전(pre) 압착 및 활택 공정은 혼합물의 유동성에 영향을 주므로 위해성(risk)은 '중간'에 해당
	함량균일성	
	용출	
	분해산물	

6) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)



압착	합량	
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	
분쇄	합량	
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	
혼합 및 활택	합량	
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	
타정	합량	
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	

- 각 공정 별 위해 평가(초기, DoE, 갱신)를 수행한다.
- 제조공정 위해 평가 갱신: 각 공정 별 위해 평가 등을 통해 초기 위해평가 시 설정한 위해성 등급을 갱신한다.

완제의약품 주요 품질 특성	공정단계				
	전(pre) 압착혼합 및 활택	압착	분쇄	혼합 및 활택	타정
합량	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
합량균일성	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
용출	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
분해산물	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

- 갱신된 위해 평가 근거를 제시하며 아래의 예시를 참고한다.

공정단계	완제의약품 주요 품질 특성	평가 근거
전(pre) 압착혼합 및 활택	합량	실시간 NIR 평가를 적용하였고 혼합 종료시점을 밸리테이션 수행하였음. 최종 설정된 원료약품 및 그 분량에 따라 제조된 모든 배치의 합량, 합량균일성 및 용출이 적합하여 위해성은 '높음' 또는 '중간'에서 '낮음'으로 변경되었음
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	
압착	합량	
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	

분쇄	합량	
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	
혼합 및 활택	합량	
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	
타정	합량	
	합량균일성	
	용출	
	분해산물	

## 8) 원료의약품 합성 시 위해 평가<sup>7)</sup>

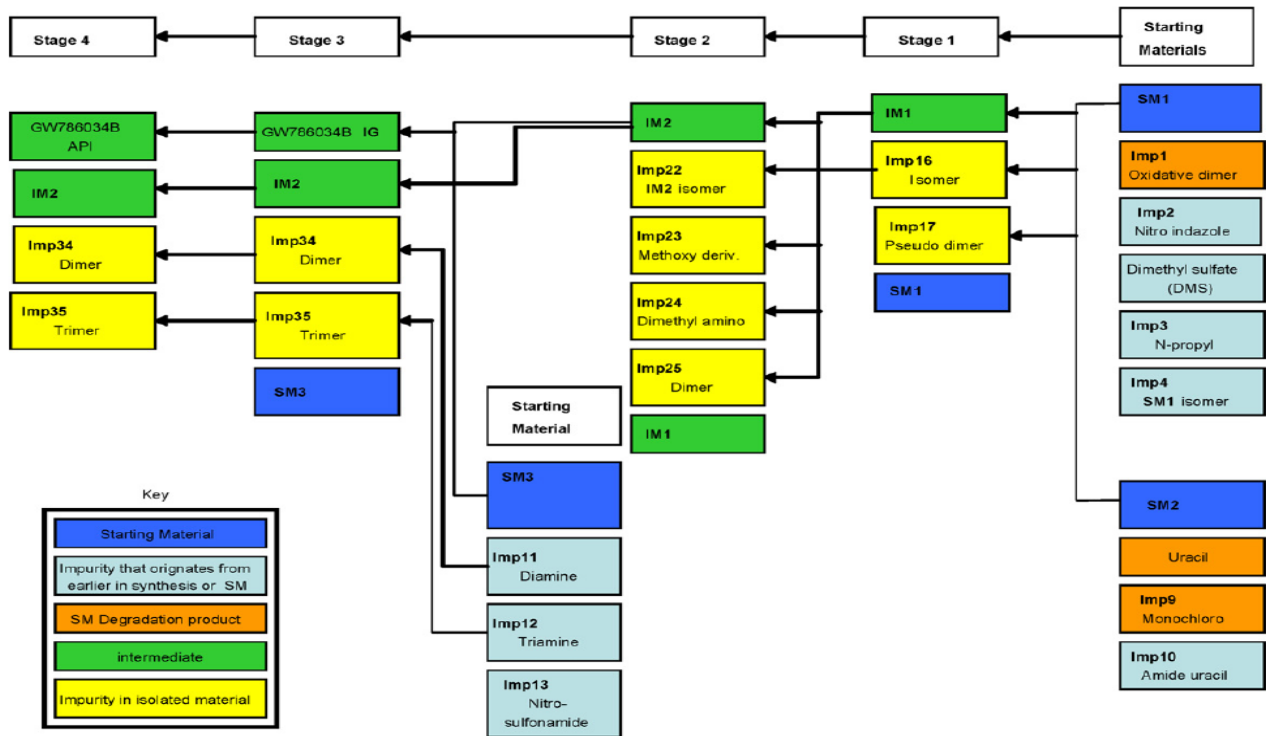
아래 표는 주성분 원료의약품 합성 시 고려해야 할 주요 품질 특성(CQA)에 대해 각 제조공정 별로 위해성을 평가한 것이다. 위에서 제시한 것과 마찬가지로, 초기 위해 평가, 관리 전략 수립 및 본 위해 평가의 과정을 거치며 위해 평가에 대한 근거를 함께 제시하도록 한다.

원료의약품 CQA	제조공정 1단계						제조공정 2단계					
	Reaction	Filtration	Quench, Phase Separation	Crystallization	Filtration	Drying	Reaction	Filtration	Quench, Phase Separation	Crystallization	Filtration	Drying
이성질체	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
특정유연물질												
유연물질1	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	중간	낮음
유연물질2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	높음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음
유연물질3	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질4	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질5	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
유연물질6	높음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
총 위해성	높음	낮음	낮음	중간	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	중간	낮음

다음 그림은 원료의약품 합성 시 유연물질 발생 예정 지도이다.<sup>8)</sup> 합성 공정이 있는 원료의약품의 경우, 다음과 같이 화학적으로 발생할 수 있는 유연물질에 대하여 위해 평가 시 고찰하고, 관리 전략을 수립하는 근거로 사용한다.

7) Sakuramil S2 Mock (PMDA)

8) Yan Li et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 52 (2010) 493-507



각 제조공정 단계별로 유연물질 관리 수준을 결정하고, 구조가 판별된 유연물질을 첨가하여 제조공정에서의 검출 수준을 조사한다. 다음과 같은 경우, 규격에 포함시켜 관리할 유연물질로 분류할 수 있다.

- 최종 원료의약품에서 유연물질이 일정하게 검출되는 경우
- 출발물질 또는 중간체에서 검출되고 최종 원료의약품에서 일정하게 검출되는 유연물질의 전구체
- 출발물질 또는 중간체에서 일정 수준 이상으로 검출되는 경우
- 가혹 조건의 제조공정에서 분리된 중간체에서 불순물이 일정 수준 이상 검출되는 경우
- 유전독성물질인 경우

## 바. 품질 관리 전략 (Control Strategy)

### 1) 위해 관리 방법(Risk Management Methodologies)

제품의 품질 목표 사항(QTPP)을 정하고 나서 제품 품질을 보장하기 위해 관리해야 하는 품질 특성 요소(물품 특성 요소 포함)와 공정 변수를 QRM 도구(ICH Q9)를 활용해 순위를 정하고 선택한다. 다음을 포함하여 결론 도출 과정을 증명하는데 충분한 정보를 제공한다.

- 제품의 품질 목표 사항(QTPP) 지정 및 주요 품질 특성(CQA) 설정의 과학적 근거
- 위해 평가 과정에서 검토한 물품 특성 요소, 공정 파라미터, 선행 지식: 압축적인 도표 형식으로 정리
- 알려진 위해 요소(예, 분해, 용해도 등)
- 품질 특성 요소와 공정 변수의 중요성을 결정하는데 기여했던 실험과 위해 관리의 일환으로 실시한 위해 평가의 과학적 근거
- 품질 관리 전략의 구축 이후의 잠재 잔여 위해(예, 디자인스페이스 가운데 상업적으로 확인되지 않은 지역으로의 이동)와 관리 방법에 대한 설명
- 주요 품질 특성 및 기타 품질 특성과 공정 변수
- CPP, CQA, QTPP 사이의 연관 관계
- (a) 특성 요소와 공정 변수의 상호작용과 (b) 설비와 제조규모의 영향이 위해 평가에 미치는 파급 영향

아래 예시와 같이 원료의약품 및 첨가제의 특성, 공정 중 시험(IPC), 주요 공정변수(CPP) 등을 포함하여 연구한 결과를 바탕으로 작업 범위를 정하고 최종 완제의약품의 품질 관리 전략을 도표로 작성한다.<sup>9)</sup>

요소	특성 / 변수	평가 범위 (실험실 제조규모)	실제 평가 범위 (파일럿 제조규모)	실생산 규모 적용 범위	관리 목적
<b>원료약품 특성</b>					
주성분의 결정형					
주성분의 입자도 분포					
첨가제 A					
첨가제 B					
첨가제 C					
첨가제 D					
첨가제 E					
<b>공정 1 단계</b>					
혼합기					
<b>공정 1 단계 공정검사 항목</b>					
혼합균일성					
<b>공정 2 단계</b>					
과립기					

9) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

공정 2 단계 공정검사 항목					
과립 크기					
과립 균일성					
과립 유동성					
공정 3 단계					
혼합기					
공정 3 단계 공정검사 항목					
혼합 균일성					
과립 함량					
공정 4 단계					
타정기					
공정 4 단계 공정검사 항목					
정제 무게					
경도					
두께					
붕해시간					
마손도					

## 사. 디자인스페이스 (Design Space)

### 1) 디자인스페이스 기재 방법

- CTD에 기술하는 형식과 위치에 관한 몇 가지 예를 ICH Q8(R2)에서 참고한다. 허가 심사를 위하여, 제출문서에 설계한 디자인스페이스와 해당 정보의 위치(가능하면 하이퍼링크)를 명확히 기술한다.
- 제조 공정 및 공정 관리 정보를 포함하는 부분(P.3.3)에 예정 제조공정의 한 요소로서 디자인스페이스를 기술할 수 있으며, 중간제품과 핵심 단계의 관리 부분(P.3.4)에 추가적인 정보를 제공할 수 있다.
- 제품 및 제조 공정 개발(P.2.1, P.2.2, P.2.3)은 디자인스페이스의 토대가 되는 제품 및 공정 개발 연구 성과를 요약하고 설명한다.
- 디자인스페이스와 전체 관리 전략의 관계는 의약품 규격의 타당성을 기술하는 부분(P.5.6)에서 설명할 수 있다.

## 2) 디자인스페이스 기재 시 고려할 점

### - 허가서류에 넣어야 할 디자인 스페이스 관련 정보

- 주요 공정 변수와 공정 변수를 포함한 디자인스페이스 설명 (투입 물품 변수와 공정 변수의 범위, 그래프 또는 보다 복잡한 수학적 관계로 디자인스페이스를 나타낼 수 있다.)
- 변수 사이의 상호관계에 대한 이해를 포함하여, CQA와 투입 요소(예, 물품 특성 요소 및/또는 공정 변수) 사이의 관계
- 선행 지식, QRM의 일부로 실시한 위해평가 결론, 실험 자료(근거 데이터, 디자인 가정, 데이터 분석, 모델) 등 디자인스페이스를 뒷받침하는 데이터
- 디자인스페이스와 다른 단위 공정 또는 공정 단계 사이의 관계
- 각종 제조규모에서 실시한 디자인스페이스 실험 결과와 결론
- 디자인스페이스의 경계 범위 이내로 제조 공정을 유지하기 위한 관리 전략의 타당성

### - 신청인은 적용한 디자인스페이스를 입증하는 충분한 자료를 제출하였는가?

- 위해 평가, 실험자료, 통계적으로 평가 및 전체 생산규모에서 검증된 모델
- 관리 전략 구축 이후에도 잠재 위험도(예, 디자인스페이스 영역에서 실생산 규모에 대해 확인되지 않은 영역으로의 이동 등)와 잠재 위험 관리 방법에 대한 설명

### - 디자인스페이스가 실험실 크기 또는 파일럿크기로 개발된 경우, 신청인은 생산크기에서의 유효성을 scaling factor 또는 독립적 실험을 통하여 입증하였는가? 또는 변수가 크기와 무관함을 입증하였는가?

- 디자인스페이스 구축에 사용한 배치 크기(실험실 또는 파일럿크기, 실생산크기) 기재
- 제조규모 관련 변수는 문헌 또는 사전지식을 근거로 할 수 있다.
- 신청인은 배치 크기를 증가할 경우 잠재적 위해를 고찰하고 위해를 관리하기 위한 적절한 관리 전략 여부 및 타당성에 대한 근거자료를 검토한다.

### - 신청인은 디자인스페이스를 개발할 때 모든 주요 품질 특성(CQA)을 고려하였는가? (위해 평가 및 실험계획 결과를 참조한다)

### - 디자인스페이스의 단위공정에서 모든 주요 공정이 확인되었는가? 그렇지 않다면 적절한 타당성이 있는가?

- 디자인스페이스를 기술할 때 주요 공정 변수와 공정 변수를 포함한 디자인스페이스와 관리 전략 수립의 역할을 명확히 한다.

### 3) 디자인스페이스 내에서의 변경관리, 공정 중 시험에 의한 출하 승인 등을 신청한 경우

- 품목 및 제조공정에 대한 이해와 지식을 통하여 디자인스페이스 내에서의 변경관리, 공정 중 시험에 의한 출하승인 등 좀 더 유연한 허가관리가 가능할 수 있으며 이를 신청한 경우 다음을 확인한다.
  - 물질 특성, 제조공정, 제품 품질관리를 이해하였는가?  
신청인은 제조공정의 개발 및 공정 선택 이유 등을 상세히 기술하고, 원료의약품 및 완제의약품의 특성, 공정의 복잡성과 완전성을 포함하여 고려한 요인들을 기재해야 한다.
  - 실시간출하시험이 제안된 경우 간접적으로 관리되는 특성에 대한 시험법이 기준규격에 포함되어 있는지 확인 (예: 공정 중 시험 또는 대신하는 모델 등)  
실시간 출하시험 타당성에 대한 근거자료를 확인하고, 주요 공정 변수 및 주요 물질 특성에 대하여 적절히 관리되고 있는지 평가한다.

### 4) 디자인스페이스의 전주기적 관리방법

- 디자인스페이스의 구축을 위한 관리 전략을 수립하며, 제조기록서에 해당 관리 전략을 반영한다.
  - 예를 들어 수학적 계산으로 공정 변수나 주요 품질 특성을 설정할 경우, 각종 변수의 투입 값과 계산 결과를 제조기록서에 기재한다.
- 디자인스페이스를 다른 제조소로 기술 이전할 때와 전주기적 관리를 할 때 및 실제조 및 "의약품 품질관리시스템(PQS)"에서 디자인스페이스의 활용과 관련된 지식을 공유한다.
  - 위해 평가 결과, 선행 지식에 근거한 가정, 통계적 디자인 관련 검토 사항 등이 이 지식에 포함될 수 있다. 디자인스페이스, 관리 전략, CQA, QTPP 사이의 연계는 해당 지식 가운데 중요한 부분이다.
- 신청사는 디자인스페이스 정보의 확보를 위한 방법 및 디자인스페이스를 적용한 제조경험을 통해 축적된 추가 데이터를 포함하여 PQS에 의거한 디자인스페이스 안에서의 이동에 관한 사항을 결정할 수 있다.
  - 디자인스페이스 안에서의 이동 시에는 관련 문서를 규제기관에 제출하지 않을 수 있다.
  - 승인된 디자인스페이스를 변경할 때 규제 기준에 따라 관련 문서를 제출하며, 위해 평가 방법으로 변경이 제품 품질, 안전성, 유효성에 미칠 영향을 파악하고 적절한 보고전략을 수립한다.

## 5) 디자인스페이스 고려사항

### ▶ 제품 전주기에 걸친 디자인스페이스 검증을 실시하는 목적

- 실생산 제조규모에서 디자인스페이스 검증이 허가서류 제출시점에 반드시 완료되어야 하는 것은 아니지만, 제품 및 공정 전주기 동안에는 검증되어야 한다. 최초 디자인스페이스 검증은 주로 목표 가동범위 또는 그 근방에서 행해진다.
- 그러나, 디자인스페이스 내의 특정 범위에서 다른 범위로의 이동(디자인스페이스가 입증된 범위 내에서 상용 가동 범위 (NOR; Normal Operating Ranges) 재확립)은 잠재적인 제조규모 확대 효과 그리고/또는 모델 가정 (model assumption)에서의 알려지지 않은 위험성을 가정할 수 있다. 이런 위험성에 대해 적절한 관리전략을 가지고 이해하고 평가하는 것은 중요하다. 이는 신청 서류에 제출한 것만으로 국한되지 않는다. 디자인스페이스가 제조규모 비의존적임을 신청사가 입증한다면, 디자인스페이스 검증에서 추가적인 위험 감소 단계(risk mitigation steps)는 필요하지 않다.

### ▶ 실생산 제조규모에서 디자인스페이스 검증의 목적

- 디자인스페이스를 검증하는 것은, 디자인스페이스 경계선 이내에서는 제조규모 확대에 따른 영향이 관리가 되고 있으며 실생산 제조규모에서 제품 품질에 영향이 없음을 입증하기 위함이다.

### ▶ 실생산 제조규모에서 최초 디자인스페이스 개발과 검증 방법

- 제품 개발 초기단계의 디자인스페이스 확립은 실험실 및 파일럿 제조규모에서 실시한 실험에 의해 개발된다. 실생산 제조규모의 디자인스페이스의 신뢰성은 개발 시 산출된 데이터의 양과 종류 및 범위성(scalability) (디자인스페이스의 제조규모 의존도)에 따라 달라질 수 있고, 실생산 제조규모에서 디자인스페이스의 경계는 연구개발 그리고/또는 실험에서 증명된 제조규모 확대 상관관계에 기초한다. 디자인스페이스 경계는 컴퓨터 시뮬레이션으로 구할 수도 있다.
- 일반적으로 실제 제조 공정은 디자인스페이스 내의 특정 범위에서 이루어지며, 이를 일반 작동 범위(NOR; Normal Operating Ranges)라고 한다. 일반 작동 범위는 일상적인 공정 변동을 포함한 목표 가동 조건이다. 최초 공정 검증은 주로 실생산 제조규모에서 상용 가동 범위에 대해 수행한다.

### ▶ 실생산 제조규모에서 디자인스페이스의 검증 방법

- 초기 실험실 및 파일럿 제조규모에서 디자인스페이스를 확립했다면 실생산 제조규모에서 이를 반복할 필요는 없으며 디자인스페이스 전체 범위의 검증이나 실패 경계(EoF; edge of failure) 확인 또한 필요하지 않다. 원칙적으로 디자인스페이스의 한 지점 이상이 제출시점에 검증되어 있어야 하나, 디자인스페이스는 제품 전주기에 걸쳐 검증될 수 있다.



- 제품 전주기에 걸친 디자인스페이스 검증은, 제조규모 의존적 변수에 대한 위해 평가 결과에 따른다. 제품 품질에 잠재적으로 영향을 주는 특정 변수의 변화에 대해서는, 제품 결함을 감지하는 관리 전략과 위해 관리는 품질 요소와 공정 변수의 추가적인 모니터링을 포함하며 일상적인 관리 시스템에는 포함되지 않는다.

▶ **디자인스페이스 검증 프로토콜 제출 방법**

- 디자인스페이스 검증 프로토콜은 다음을 포함할 수 있다 : 실생산 제조규모에서는 검증되지 않은 주요 품질 특성(CQA)에 영향을 줄 수 있는 제조규모 의존적인 변수의 목록, 중요 품질 특성에 대한 잠재적인 제조규모 확대 위험 요소의 정의, 관리 전략이 이러한 위해를 다룰 수 있는지에 대한 고찰, 필요 시 추가적인 관리 방법 기술.

▶ **디자인스페이스 검증 시 기대하지 않은 결과를 얻었을 때**

- 디자인스페이스 검증 시 제조 공정이 디자인스페이스의 새로운 영역에서 제품 품질을 만족하지 못함을 보이는 경우, 디자인스페이스 또는 평가 방법이나 검증 계획에 잠재된 문제점을 암시하는 것일 수 있다. 디자인스페이스의 변경과 디자인스페이스 검증 프로토콜의 필요한 변경인 경우, 해당 규제 기관의 적절한 범주에 따라 보고서를 제출하여야 한다.

▶ **공정 밸리데이션과 디자인스페이스 검증의 다른 점**

- 디자인스페이스 검증은 공정 밸리데이션으로 혼동해서는 안 된다. 두 가지 모두 사전 지식과 개발 결과를 고려하는 것이 동일하며 실생산 제조규모에서 수행되지만, 연구의 범위는 같지 않다. 공정 밸리데이션은 일반적인 가동 범위에서의 공정의 일관성을 보이지만, 디자인스페이스 검증은 제조규모 영향 및 모델 가정(model assumption)이 관리 범위 내에 있고, 디자인스페이스 내에서의 새로운 영역에서도 의약품 품질에 영향이 없음을 보여야 한다. 제조공정의 모든 단계를 포괄하는 공정 밸리데이션과는 달리 디자인스페이스 검증 연구는 디자인스페이스 내에서의 조건에 한한다.
- 디자인스페이스 내 평가되지 않은 영역에서 공정을 가동할 때의 위해 평가에서 밝혀진 위해에 대해 설명하기 위하여, 검증 연구에서는 추가적인 변수에 대한 시험 및 모니터링을 수행하거나 또는 일반적인 관리전략보다 횡수를 증가하여 수행해야 한다.
- 디자인스페이스 검증 자료가 이동 범위를 검증할 때 고위험(high risk)인 경우(실험실/파일럿 제조규모에서 주요 품질 특성은 만족하나 실패 경계(EoF)에 너무 가까운 경우) 새 영역에서의 디자인스페이스(새 일반 작동범위(NOR))에 대한 공정 밸리데이션(공정의 연속성)을 고려하여야 한다.
- 디자인스페이스 검증 프로토콜은 공정 밸리데이션과 관계없이 3.2.R.에 제출하여야 한다. 연속적 공정 검증에 대한 전략을 예정하고 있을 때 이와 관련된 디자인스페이스 검증 요소는 프로토콜에 일부로 포함되어야 한다.

- 디자인스페이스가 제조규모 비의존적인 경우, 검증 프로토콜을 제출할 필요는 없다.

참고: 지속적 공정 검증(Continuous Process Verification)은 제조 공정을 지속적으로 모니터링하고 평가하는 기존 공정 밸리데이션에 대한 대체 접근 방법이다 (ICH Q8).

## 아. 실시간 출하 시험 (Real Time Release Test; RTRT)

실시간 출하시험의 국내 적용을 위해서는 관련 규정 개정이 수반되어야 하므로, 이는 추후 재검토가 필요한 부분임을 고려하여야 한다.

### 1) 실시간 출하 시험 적용 시 고려사항

제품 성능에 대한 이해가 높아지면, 물품이 그의 품질 특성 기준에 부합함을 다른 방식으로 판단하고 그 타당성을 제시할 수 있다. 이러한 대체 방법의 활용은 실시간 출하 시험을 뒷받침할 수 있다. 예를 들어 용해도가 매우 좋은 약효 성분으로 제조한 속봉해성 고형제인 경우에 용출 시험 대신에 봉해 시험을 할 수 있을 것이다. 또한 최종 제품을 상대로 공정서에 수재된 함량 균일성 시험 대신, 공정 중에 단위 용량 균일성 시험을 실시한다면(예: 중량 편차 + NIR(near infrared) 분석), 실시간 출하 시험과 더욱 높은 수준의 품질 보증이 가능할 것이다. 실시간 출하 시험은 최종 제품 시험을 대신할 수 있으나, GMP에 의거하여 배치 출하 승인에 요구되는 검토와 QC 단계를 대신하지는 못한다.

실시간 출하시험 적용 시 고려할 요소는 다음과 같다

- 실시간 출하 시험의 기준 및 시험방법이 타당한가? (시험법 밸리데이션 등)
- 실시간 출하 시험의 최종제품 품질관리 시험항목 대체 타당성이 입증되었는가?
- 최종제품 품질관리 이외에 유통관리를 위한 규격(안정성시험, 수거검정, 변경관리 등)이 타당하게 설정되었는가?
- 실시간 출하 시험 승인 여부를 결정하기 위한 의사결정 기준을 마련하였는가?

### 2) 실시간 출하 시험의 기준 및 시험방법

- 실시간 출하 시험 규격과 유통관리를 위한 규격을 비교하여 기술하고, 실시간 출하 시험이 최종제품 품질관리 시험을 대체하는 경우 해당 시험 항목을 표기한다. 이 때 관련되는 CTD 항목을 기재한다.

- 작성방법은 아래의 예시를 참고한다.<sup>10)</sup>

시험항목	품질관리 시험		실시간 출하 시험	
	시험방법	기준	시험방법	기준
성상	육안관찰	흰색의 원형 정제	-	-
확인	자외부 흡광광도법	표준품과 유사한 스펙트럼	-	-
유연물질	HPLC	개개미지 유연 0.2% 총 유연 1.0%	-	-
함량균일성 * 혼합균일성 ** 정제 중량	HPLC	적합	* NIR ** 무게	평균 = 표시량의 ≤2.0%, RSD<3.0% 97~103mg, RSD<2.0%
용출 * 주성분 입자도 ** 활택제 비표면적 ***활택 공정시간 ****타정압	패들법 HPLC	30분, 80%(Q) 이상	공정 변수 허용 기준을 이용한 용출률 계산식: 용출률 (%) = 108.9 - 11.96 × $\log_{10}(d(0.9))$ (주성분 입자도) - 7.556 × 10 <sup>-5</sup> × 활택제 비표면적 (cm <sup>2</sup> /g) - 0.1849 × 활택 시간 (분) × 3.783 × 10 <sup>-2</sup> × 타정압 (N)	
함량 * 혼합물 함량 ** 정제 중량	HPLC	표시량의 95.0~105.0%	* HPLC ** 무게	98~102% 97~103mg 함량 (%) = 혼합물 함량 × 측정된 정제 무게 ÷ 이론 정제 무게

<기준 및 시험방법>

시험항목		시험방법	기준
성상		육안 검사	흰색의 정제
확인	UV	UV (ACN:물 = 1:1)	표준품과 유사한 스펙트럼
순도	유연물질	HPLC	개개 유연물질 0.2 % 이하 총 유연물질 1.0 % 이하
함량균일성		생략 (RTRT)	
함량균일성*		UV (ACN:물 = 1:1)	시험할 때 적합
용출		생략 (RTRT)	
용출*		. 시험조건: 패들법, 0.1 % SLS 수용액 900 mL, 50 rpm . 정량법: HPLC	30 분에 80 (Q) % 이상
함량		생략 (RTRT)	
함량*		HPLC (내부표준법)	표시량의 95.0 ~ 105.0 %
* “2.3.P.2.3. 제조공정 개발 및 관리 전략”에 따라 필요시 적용			

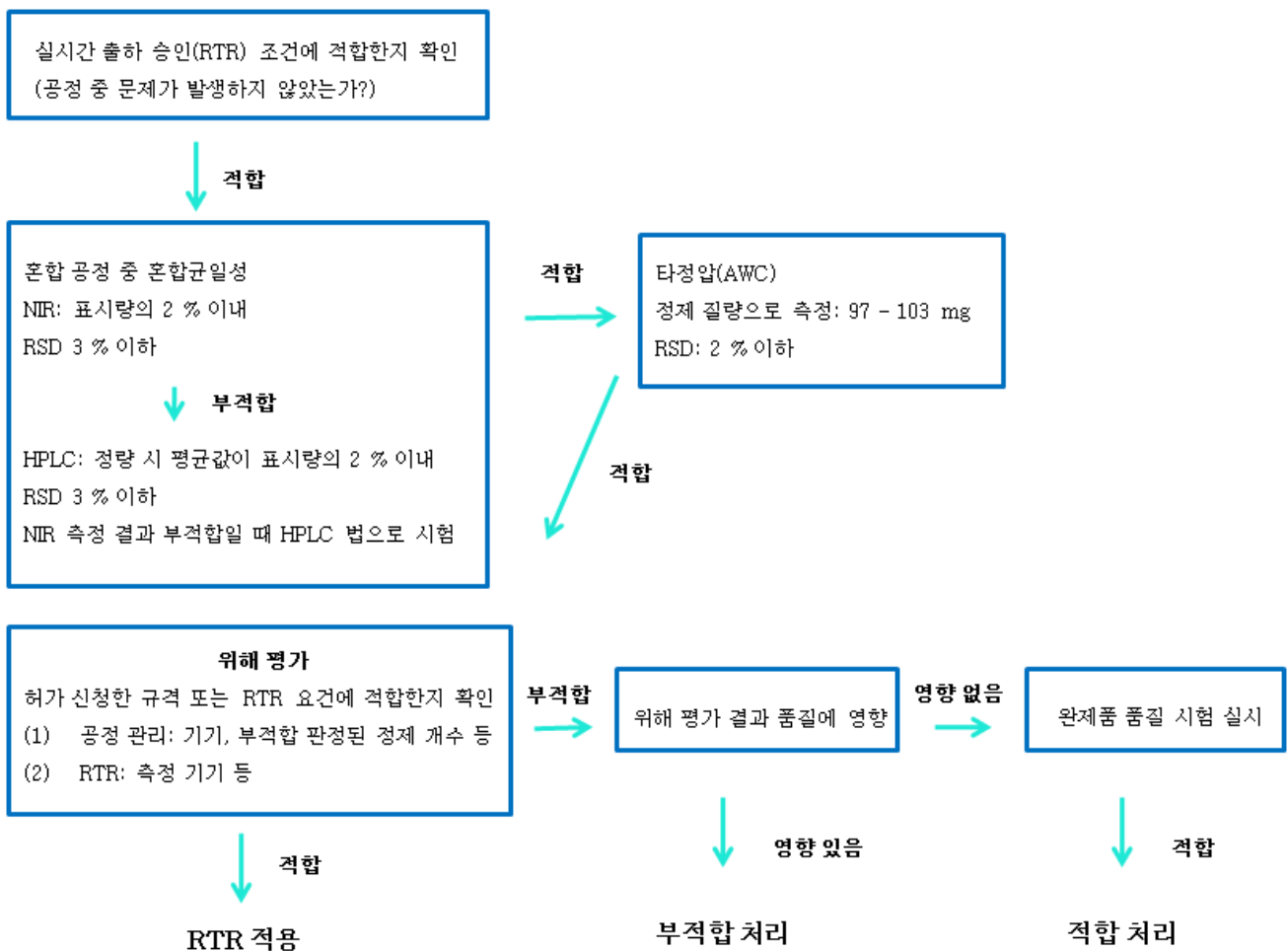
10) Application Form for Sakura Tablet: Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Method Columns of Drug Product (Sample Description) (PMDA)

### 3) 대체된 시험 항목의 타당성 검토

- 품질관리 시험 항목을 실시간 출하 시험으로 대체하고자 하는 경우, 제품의 특성 및 제조 공정에 대한 충분한 이해 및 근거자료를 확보하여야 하며, 주요 공정 변수 및 주요 물질 특성이 적절히 관리되고 있는지 검토하여 타당성을 제시하여야 한다. 이와 함께 관련되는 주요 공정 변수 및 위해 평가 등에 대한 CTD 항목을 기재한다. (예: 원료의약품 관리전략에서 불순물 일부 규격시험을 생략하는 경우, 완제품의 규격시험에서 PAT를 이용하는 경우 등에서 참조할 수 있는 CTD 항목 기재함)
- 시간 출하 시험 승인 여부를 결정하기 위한 의사결정 기준은 아래의 예시와 같이 제시할 수 있다.

<예: 함량균일성시험>

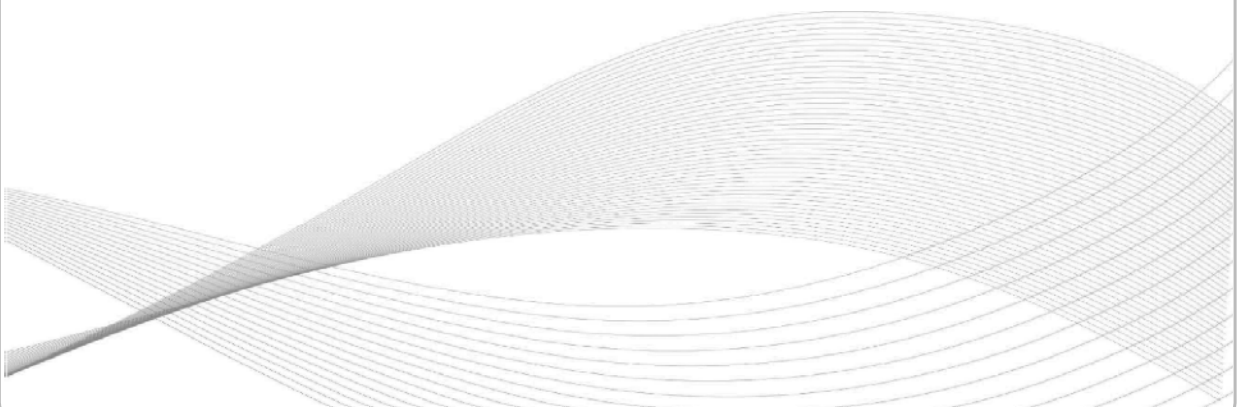
- 실시간 출하 승인 여부를 결정하기 위하여 다음의 의사결정도에 따른다.<sup>11)</sup>



11) Application Form for Sakura Tablet: Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Method Columns of Drug Product (Sample Description) (PMDA)

## IV. QbD 적용 자료 예시

---



## 1. 제네릭 속방성 정제의 QbD 사례 요약 (FDA)

### 0. 개요

- 본 예시의 목적은 신청자가 개발 중인 제네릭의약품의 QbD 적용에 따른 의약품 개발 연구 형태와 심사 부서에서 검토하는 방법을 설명하기 위함이다.
- 본 예시는 구체적인 예시를 들기 위함이고, 신청인의 경험과 지식에 따라 제품에 적용하는 실험은 다양할 수 있다.
- 경험과 지식은 자료 제출 시 전반적으로 설명되어야 한다.
- 이 예시에서 든 방법 외에도 대체적인 방법을 적용하는 것도 가능하다.

### 1.1. 주요 요약

- 대조약(RLD)을 근거로 Acetriptan 20 mg 정 제네릭의약품 개발 과정을 요약하였다.
- 대조약과 동일한 제네릭의약품을 개발하기 위해 QbD 방법을 이용하였다.
- QTPP(제품의 품질 목표 사항)는 주성분의 특성과 대조약 특성에 기초를 두었고 대조약의 허가사항과 환자 수를 고려하여 선정하였다.
- CQA (주요 품질 특성)은 환자에게 미칠 수 있는 위해성(안전성·유효성)을 기반으로 설정하였다. 본 연구 개발에서는 CQA가 제제 조성이나 제조 공정의 변화에 따라 영향을 받을 수도 있음을 고려하였다. 동 품목의 CQA는 함량, 함량균일성, 용출, 분해산물 등이 있다.
- Acetriptan은 난용성이고 BCS II에 해당한다.
- 위해 평가(risk assessment)는 위험성이 높은 제제 조성(high risk formulation)과 공정 변수를 확인하고 품질 관리 전략을 개발하기 위해 수행되었다. 각 위해 평가는 공정 이해도가 향상된 이후 위해성이 낮아졌는지에 대해 알기 위해 업데이트되었다.
- 두 가지 제제 조성에 대한 실험 설계(DoE)를 제안하였다. 첫 번째 DoE는 Acetriptan 입자도 분포의 효과와 유당, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로스의 양이 CQA에 미치는 영향을 알기 위함이고 두 번째 DoE는 텔크, 스테아르산마그네슘의 양이 CQA에 미치는 영향을 알기 위함이다.
- In-line NIR(Near infrared spectrophotometric) 방법으로 공정 중 혼합균일성을 확인하여 이후 압착·혼합 공정과 활택 공정의 위해성을 낮추는 데 사용되었다.
- DoE를 통해 주요 공정 변수(CPP)를 확인하였다 - roller압력, roller 간극, 체눈 크기 (mill screen orifice size).

표 1. Acetriptan 20 mg 정 제네릭의약품 개발 순서

수행한 연구 명칭	제조 규모
대조약 분석	N/A
주성분 특성 평가	N/A
첨가제 적합성 평가	N/A

주성분(Acetriptan)의 입자 분포도를 결정하기 위한 모의 의약품 개발	N/A
대조약 제제 조성을 가지고 직타 공정 시도	실험실 규모 (1.0 kg)
실험실 규모에서 압착 공정 가능 여부 시험	실험실 규모 (1.0 kg)
제제 개발 연구 #1: 주성분 입자도, 미결정셀룰로오스/유당 비율, 크로스카르멜로스나트륨 분량	실험실 규모 (1.0 kg)
FDA 공고 방법으로 용출 시험 수행	N/A
자사 용출 시험방법 개발	N/A
제제 개발 연구 #2: 탠크 및 스테아르산마그네슘 분량	실험실 규모 (1.0 kg)
생물학적동등성시험을 위해 다른 입자 분포도를 가진 주성분을 가지고 제제 개발	실험실 규모 (1.0 kg)
예비 생물학적동등성시험을 위한 용출 시험 수행	N/A
예비 생물학적동등성시험 수행 #1001	N/A
압착·혼합 및 활택 공정 개발: 주성분 입자도 분포 등이 미치는 영향 연구	실험실 규모 (5.0 kg)
실시간 NIR 방법을 이용해 혼합 공정 종료 시점 결정 방법 개발	실험실 규모 (5.0 kg)
압착 및 분쇄 공정 개발: roller압력, roller 간극, 분쇄 속도, 체눈 크기 (mill screen orifice size)가 미치는 영향 연구	실험실 규모 (5.0 kg)
최종 혼합 및 활택 공정 개발: 스테아르산마그네슘 비표면적 등이 미치는 영향 연구	실험실 규모 (5.0 kg)
타정 공정 개발: 주 타정압, 타정 속도, 리본(ribbon) 상대 밀도가 미치는 영향 연구	실험실 규모 (5.0 kg)
제조규모 확대 전략 연구 (실험실 규모, 파일럿 규모, 실생산 규모)	N/A
실제 생물학적동등성 시험을 위한 허가용 배치 생산	파일럿 규모 (50.0 kg)

## 1.2. 대조약 분석

### 1.2.1 임상

- Acetriptan 20 mg/정, 2000 년 FDA 승인, 경증 및 중증 증상 경감, 1 일 최대 용량 40 mg (1 회 1 정 씩 하루에 두 번), 식이 영향 없음

### 1.2.2 약동학

### 1.2.3 용출

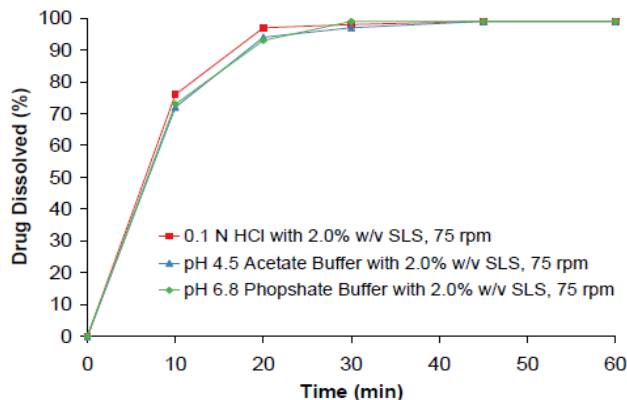


그림 1. 대조약의 용출 양상 (2.0 w/v % SLS 함유 용출액 900 mL, USP 용출시험법 2 법, 75 rpm)

### 1.2.4 물리화학적 특성

표 2. 대조약의 물리화학적 특성

성상	“ACE”가 음각된 흰색의 원형 정제
제조번호	A6970R
사용기한	2011 년 11 월
함량 (mg)	20
정제 중량 (mg)	201.2
분할선 여부	없음
코팅 여부	나정
지름 (mm)	8.02 - 8.05
두께 (mm)	2.95 - 3.08
부피 (mm <sup>3</sup> )	150.02
경도 (kP)	7.4 - 10.1
붕해 시간 (분)	1.4 - 1.6
붕해 양상	미세 입자로 빠르게 붕해됨
함량 (%)	표시량에 대하여 99.7 - 100.2
유연물질 1 (%)	ND
유연물질 2 (ACE12345) (%)	0.41 - 0.44
유연물질 3 (%)	ND
유연물질 4 (%)	ND
최대 미지 유연물질 (%)	0.07 - 0.09

### 1.2.5 조성

표 3. 대조약 제제 조성

원료약품, 규격	배합목적	분량 (mg/정)	분량 (% w/w)
Acetriptan, NF	주성분	20.0	10
유당수화물, NF	부형제	64 - 86	32 - 43
미결정셀룰로오스(MCC), NF	부형제	72 - 92	36 - 46
크로스카르멜로스나트륨(CCS), NF	붕해제	2 - 10	1 - 5
스테아르산마그네슘, NF*	활택제	2 - 6	1 - 3
탈크, NF	유동화제, 활택제	1 - 10	0.5 - 5
총 정제 중량		200	100

\* 스테아르산마그네슘의 양은 마그네슘에 대하여 EDTA 적정하여 추정한다.



### 1.3. QTPP(Quality Target Product Profile)

대조약의 물리화학적 특성과 용출 및 임상/PK 특성에 근거하여 QTPP를 정한다.

QTPP		목표	설정 근거
제형		정제	의약품 동등성 확보: 동일한 제형
제형 설계		분할선이 없는 속방성의 나정	허가 사항에 따라 속방성이어야 함.
투여 경로		경구	의약품 동등성 확보: 동일 투여 경로
합량		20 mg	의약품 동등성 확보: 동일 합량
약동학적 특성		대조약과 생물학적으로 동등하도록 $T_{max}$ 2.5 시간 이내가 되도록 속방성이어야 한다.	생물학적으로 동등 빠른 효과를 나타내야 함
안정성		실온에서 24 개월의 사용기한	대조약보다 길거나 동일한 사용기간
완제의약품 품질 특성	물리적 특성	의약품 동등성을 충족시키기 위해 동일한 공정서 규격이거나 다른 품질 기준에 적합 (확인, 합량, 순도 및 품질)	
	확인		
	합량		
	합량균일성		
	분해산물		
	잔류용매		
	미생물한도		
수분			
용기 포장		동 품목에 적합한 용기 포장	목표 사용 기간과 운송 중 제품 상태를 유지할 수 있어야 함.
식이에 따른 효과		대조약과 동일한 식이 효과	대조약은 고지방식을 했을 때 AUC와 $C_{max}$ 가 8 - 12 % 증가함. 식사와 관계없이 투여 가능함.
대체 투여 경로		없음	대조약 허가사항에 없음.

표 5. 제네릭의약품 Acetriptan 20 mg 정의 주요 품질 특성

완제의약품 품질 특성		목표	CQA 여부	설정 근거
물리적 특성	성상	환자에 적용 가능한 색상과 형태. 정제 형태의 결함이 없어야 한다.	X	색상, 모양은 안전성·유효성과 관계 없으므로 CQA가 아님. 환자가 복용 가능한 형태이어야 함.
	냄새	불쾌한 냄새가 없음	X	일반적으로 냄새는 안전성·유효성과 관계가 없으나 환자의 복용에 영향을 줄 수 있음. 그러므로 주성분, 부형제 모두 냄새가 없어야 함. 제조 공정 중 유기용매가 사용되지 않을 것임.
	크기	대조약과 동일한 크기	X	환자가 복용 가능한 크기여야 하고 식이 요법과 병행 가능한 크기여

				야 함. 대조약과 비슷한 크기로 제조됨.
	분할선 형태	분할선 없음	X	대조약은 분할선이 없음. 분할선 여부는 CQA가 아님.
	마손도	1.0 w/w % 이하	X	마손도는 정제 제형 시험에 있어서 일상적으로 하는 시험임. 1.0 w/w % 이하의 마손도는 안전성·유효성에 영향을 주지 않으며 환자의 불만 제기를 최소화할 수 있음.
확인		주성분이 확인됨	O*	확인 시험은 안전성·유효성에 중요한 영향을 줌. 이 CQA 항목은 품질 관리 시스템에 의해 관리될 수 있으며 완제품 출하 시험에도 적용됨. 제제 설계와 제조 공정 편차는 확인 시험에 영향을 주지 않으므로 이 CQA는 제제 설계와 제조 공정 개발에서는 고려되지 않음.
함량		표시량에 대하여 100 %	O	함량 편차는 안전성·유효성에 영향을 주며 제조 공정 편차에 영향을 받으므로 이 CQA는 제조 공정 개발과 제품 개발 시 고려되어야 함.
함량균일성		USP 함량균일성시험법에 적합	O	함량균일성의 편차는 안전성·유효성에 영향을 주므로 이 CQA는 제조 공정 개발과 제품 개발 시 고려되어야 함.
용출		30 분 80 % 용출률, 용출액 1.0 w/v % SLS를 함유한 0.1 N HCl 900 mL, USP 용출시험법 제 2 법, 75 rpm	O	용출시험 결과가 부적합하면 생물학적동등성시험에 영향을 줌. 제형 개발과 제조 공정 편차가 용출양상에 영향을 줌. 이 CQA는 제조 공정 개발과 제품 개발 시 고려되어야 함.
분해산물		ACE 12345 0.5 % 이하, 미지 개개 유연물질 0.2 % 이하 총 유연물질 1.0 % 이하	O	분해산물은 안전성에 영향을 주며 약전 기준과 ICH 가이드라인 또는 대조약 품질 특성에 따라 관리되어야 함. ACE 12345는 주 분해산물이며 기준 규격은 대조약의 유효기한 수준에서 설정. 총 유연물질 규격은 대조약 분석 결과에 따르며 미지 개개 유연물질 규격은 ICH 가이드라인에 따름. 제형 개발과 제조 공정 편차가

			분해산물 생성에 영향을 줄 수 있으므로 이 CQA는 제조 공정 개발과 제품 개발 시 고려되어야 함.
잔류용매	USP option 1에 따름	O	잔류용매는 안전성에 영향을 주지만 제조 공정 중 유기용매는 사용되지 않았으며 이 제품은 USP <467> option 1에 적합. 그러므로 제형 개발과 제조 공정 개발은 이 CQA에 영향을 주지 않음.
수분	4.0 % 이하	X	일반적으로 수분 함량은 분해 산물 생성과 미생물 생육에 영향을 주므로 CQA로 설정되지만 이 제품의 주성분인 Acetriptan은 수분에 민감하지 않으므로 안정성에 영향을 주지 않음.
미생물한도	약전 기준에 적합	O	미생물한도와 안전성은 관련이 없지만 이 제품의 경우 압착 공정(건식 과립)이 있어 미생물 발육의 위험성이 아주 낮음. 그러므로 이 CQA는 제형 개발과 제조 공정 개발 시 자세히 논의되지 않음.

\* 제형 개발과 제조 공정 편차는 CQA에 영향을 미치지 않지만 이후 위해 평가와 의약품 개발 시 논의되지 않음. 그러나 동 CQA는 제품의 품질 특성이므로 그에 따른 설명은 되어야 함.

#### 1.4. 용출 방법 개발과 초기 생물학적동등성 시험

##### 1.4.1 용출 방법 개발

- Acetriptan의 용해도 확인(BCS Class II), 대조약 특성 분석, 낮은 pH와 가용화제 검토

표 6. 각기 다른 용매에서 Acetriptan의 용해도 확인

용매	용해도 (mg/mL)
Biorelevane FaSSGF	0.12
Biorelevane FaSSGF-V2	0.18
0.1 N HCl w/ 0.5 % SLS	0.075
0.1 N HCl w/ 1.0 % SLS	0.15
0.1 N HCl w/ 2.0 % SLS	0.3

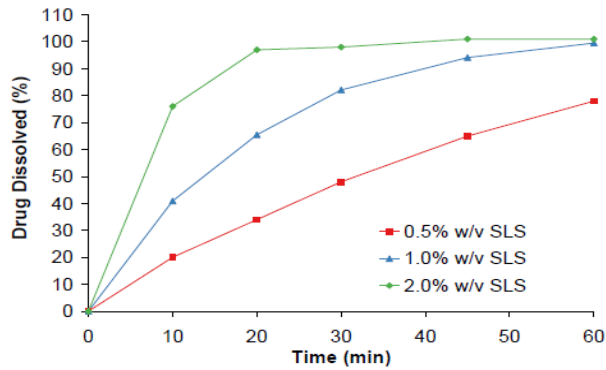


그림 2. 대조약의 용출 양상

(0.1 N HCl 용액 900 mL에 각기 다른 SLS를 첨가하고 USP 제 2 법에 따라 75 rpm에서 시험)

- 용출 조건 : 1.0 % SLS를 함유한 1 N HCl 용액에서, 75 rpm, 패들법, 37 °C, UV 282 nm에서 측정

#### 1.4.2 초기 생물학적동등성 시험

- 제제 조성 연구에서 완제 용출에 영향을 주는 가장 중요한 요인은 주성분 입자도(PSD)로 확인됨
- PSD의 임상적 관련성을 확인하기 위해 6 명을 대상으로 기초 BE 수행
- 표 7은 최초 원료약품 분량 및 조성
- 원료약품 배치 특성은 2.2.1.2에 제시함.

표 7. 최초 BE 연구에 #1001 사용된 제네릭의약품 Acetriptan 20 mg 정의 제제 조성

원료약품	배합목적	조성	
		mg/정	% w/v
Acetriptan	주성분	20.0	10.0
내부 과립 원료약품			
유당수화물, NF	부형제	79.0	39.5
미결정셀룰로오스(MCC), NF	부형제	79.0	39.5
크로스카르멜로스나트륨(CCS), NF	붕해제	10.0	5.0
탈크, NF	유동화제, 활택제	5.0	2.5
외피 과립 원료약품			
스테아르산마그네슘, NF	활택제	1.2	0.6
탈크, NF	유동화제, 활택제	5.8	2.9
총 질량		200.0	100.0

- PK 결과는 그림 3과 표 8에 제시

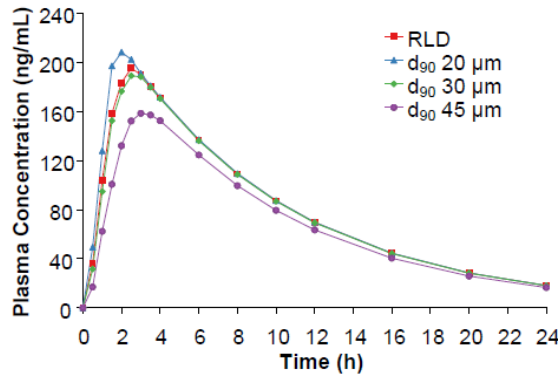


그림 3. 최초 PE 연구 #1001에서 얻은 평균 PK 양상

표 8. 최초 PE 연구 #1001에서 얻은 약동학적 특성

약동학적 변수	Lot #2 (d <sub>90</sub> 20 μm)	Lot #3 (d <sub>90</sub> 30 μm)	Lot #4 (d <sub>90</sub> 45 μm)	N/A (대조약)
완제의약품 제조번호	18	19	20	A6971R
AUC <sub>∞</sub> (ng/mL h)	2154.0	2070.7	1814.6	2095.3
AUC <sub>0-t</sub> (ng/mL h)	1992.8	1910.6	1668.0	1934.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	208.55	191.07	158.69	195.89
T <sub>max</sub> (h)	2.0	2.5	3.0	2.5
t <sub>1/2</sub> (h)	6.0	6.0	6.0	6.0
시험약/대조약 AUC <sub>∞</sub> 비	1.02	0.988	0.866	-
시험약/대조약 AUC <sub>0-t</sub> 비	1.030	0.988	0.862	-
시험약/대조약 C <sub>max</sub> 비	1.065	0.975	0.810	-

- PK 결과는 d<sub>90</sub> 30μm 또는 그보다 작은 주성분 PSD에서 대조약과 유사한 AUC와 C<sub>max</sub>를 보임
- Acetriptan 제네릭의약품의 용출과 PK간의 특성 이해를 위해, 용출시험 조건을 FDA에서 제시 조건 및 자체 시험 조건에 따라 진행하였고 입자도 분포에 따라 FDA 권장보다 자체 조건에서 수행할 때 민감도 측면에서 더욱 타당한 결과를 보임.
- 그 결과는 결국 대조약과 비교했을 때, 개발 대상 제네릭의약품의 용출 및 생물학적동등성 결과에 영향을 주는 것은 PSD이며, 입자도 분포에 근거한 용출시험과 기초 생물학적동등성시험을 통해 타당한 완제의약품 조성을 확인.

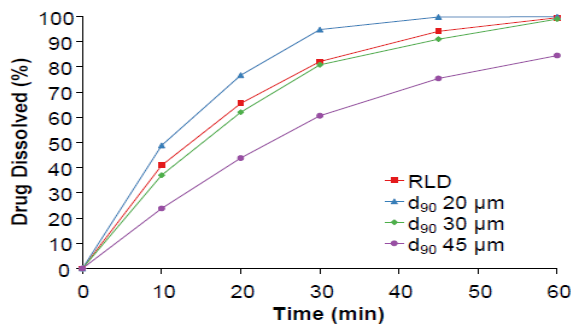


그림 4. Acetriptan 정제의 용출 양상(대조약 및 3 가지 제제 조성)

(자체시험 조건 적용; 1.0 w/v % SLS 첨가 0.1 N HCl 900 mL , USP 용출시험법 제 2 법, 75 rpm)

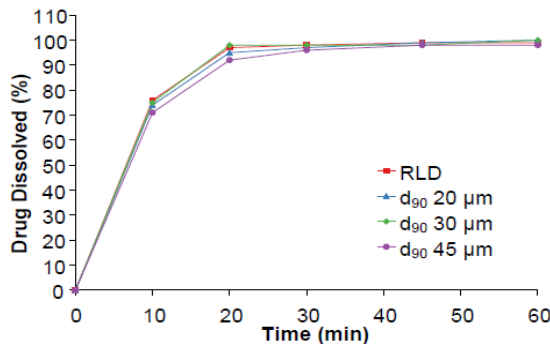


그림 5. Acetriptan 정제의 용출 양상(대조약 및 3 가지 제제 조성)

(FDA 제시 조건 적용; 1.0 w/v % SLS 첨가 0.1 N HCl 900 mL , USP 용출시험법 제 2 법, 75 rpm)

- 그림 6은 1.0 % w/v SLS 첨가 용출액 조건에서 30 분 용출결과를 가지고 생체내 수행 결과를 예상할 수 있도록 보여준다.

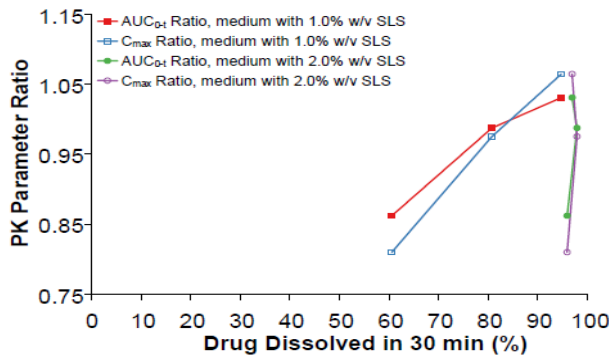


그림 6. 30 분 용출 시 AUC<sub>0-t</sub> 비율 (%) 및 C<sub>max</sub> 비율 (%)

## 2.1. 완제의약품의 특성

### 2.1.1 원료의약품

#### 2.1.1.1 물리적 특성

물리적 특성 기술 : Acetriptan 3형

- 색상 : 흰색 ~ 회색을 띤 결정형 산제
- 입자 형태 : 판 모양 결정
- 입자도 분포(PSD) : 입자 크기는 d<sub>10</sub> 7.2 μm, d<sub>50</sub> 12 μm, d<sub>90</sub> 20 μm (최종완제품 제조에 사용되는 PSD)

고체상형태 :

- 3 가지 다른 결정형 존재 (1형, 2형, 3형): 각기 다른 용매 및 결정화 조건에 따름, 녹는점과 용해도 차이 발생
- 3 형이 가장 안정하고 높은 녹는점 보임
- DMF 신청서는 Acetriptan 3형 에 대한 자료 보유 (XRPD 및 DSC 결과에 관한 자체 배치 분석 자료)
- 3 형은 가혹 시험조건(고온, 다습, UV, 기계적 가혹)에서 안정함.
- 완제의약품과 원료 상태에서 고체상 형태가 유지됨.

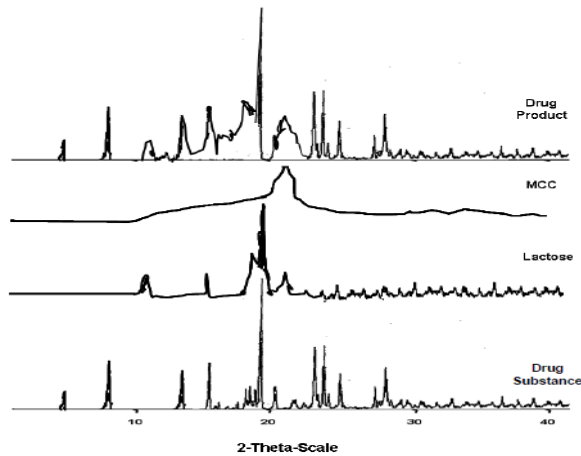


그림 7. 주성분, MCC, 유당 및 완제의약품의 XRPD 결과

녹는점 : 약 186 °C (3 형)

pH에 따른 용해도: 용해도가 낮고 생리적 pH에서도 일정함

표 9. Acetriptan (3 형)의 용해도

용매	용해도 (mg/mL)
0.1 N HCl	0.015
pH 4.5 완충액	0.015
pH 6.7 완충액	0.015

흡습성: Acetriptan 3 형은 흡습성이 없고 취급 시 별도의 습도 관리가 필요 없음

밀도(벌크, 보정, 실제)와 흐름성 :

- 각 형태별 밀도: 원료 (0.27 g/cc), 보정 (0.39 g/cc), 실제 (0.55 g/cc)
- 흐름도 2.95, Hausner 상수는 1.44로 흐름성이 낮음
- 원료는 응집성이 있음: 원료의 특이에너지 값은 12 mJ/g

#### 2.1.1.2 화학적 특성

pKa : 9.2로 약한 염기

고체상과 액상에서의 화학적 안정성

- 가혹시험 수행 : 불순물 프로파일, 분해 경로, 안정성 지표 확인 방법 개발을 위해 수행. 추가로 강제적 분해를 통해 발생된 불순물 생성 방지 방법을 개발하고, 제제 조성, 제조 공정 구상을 하였음
- 일부 가혹조건에서 약 5 ~ 20 % 분해됨을 관찰, 일반 가혹조건에서 5 % 분해 관찰

표 10. Acetripitan (3 형) 안정성 시험 (가혹 조건)

가혹 조건	함량 (w/w %)	분해 산물 (w/w %)				고체상 형태
		RC1	RC2	RC3	RC4	
처리하지 않음.	99.4	ND	ND	ND	ND	3 형
포화 용액						
0.1 N HCl (실온, 14 일)	96.9	ND	2.3	1.1	ND	N/A
0.1 N NaOH (실온, 14 일)	97.3	ND	2.1	0.9	ND	N/A
3 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (실온, 7 일)	86.7	ND	9.9	1.3	ND	N/A
정제수 (실온, 14 일)	96.8	ND	1.9	1.2	ND	N/A
광안정성 (ICH Q1B option 1)	90.6	ND	7.5	2.1	ND	N/A
열 (60 °C, 24 시간)	93.4	ND	5.2	ND	1.5	N/A
고체상 형태						
습도 (개봉된 용기, 90 % RH, 25 °C, 7 일)	99.4	ND	0.1	0.1	ND	변화 없음
습도 및 열 (개봉된 용기, 90 % RH, 40 °C, 7 일)	99.9	ND	0.1	0.1	ND	변화 없음
습도 및 열 (개봉된 용기, 90 % RH, 60 °C, 7 일)	95.9	ND	2.7	0.2	1.4	변화 없음
광안정성 (ICH Q1B option 1)	95.5	ND	3.2	1.4	ND	변화 없음
건열 (60 °C, 7 일)	95.8	ND	4.1	ND	0.9	변화 없음
건열 (105 °C, 96 시간)	82.5	ND	3.9	ND	13.7	변화 없음
기계적 가혹시험 (분쇄 및 압착)	99.2	ND	0.1	0.1	ND	변화 없음

- 검체는 HPLC로 분석(광다이오드 검출기 장착)
- 분해산물의 피크는 주성분 피크로부터 잘 분리됨
- Acetripitan은 건열, UV, 산화 조건에서 분해 가능성 있음

### 2.1.1.3 생물학적 특성

분배계수: Log P 3.55 (25 °C, pH 6.8)

Caco-2 투과도:  $34 \times 10^{-6}$ cm/s (투과도 기준 물질인 Metoprolol 보다 높음), 높은 투과도

BCS 등급: class 2 (낮은 용해도/높은 투과도)

### 2.1.1.4 원료의 위해 평가

- 원료 위해 평가는 원료의약품의 각 특성이 완제의약품 CQA에 미칠 수 있는 영향을 평가하기 위해 수행한다.
- 위해 평가 결과와 수행된 위해 평가에 대해 의약품 개발 보고서에 요약 기재한다.
- 상대적 위해성을 높음, 중간, 낮음으로 순위를 정한다.
- 고위험(추가 조사 필요), 저위험(추가 조사 불필요), 중간 위험(현 지식 수준으로 판단하여 받아들일 수 있는 정도의 위험이나, 추가 조사가 필요할 수도 있음)
- 동일한 상대적 위해성 순위 시스템을 전체 의약품 개발 과정에 적용하였다. (표 11)
- 위해 평가 방법 선택한 사유, 위해성을 확인한 요소, 분석 및 평가에 대한 타당성에 대해 규제 기관 검토자가 요청할 수 있다.



표 11. 위해 평가 시스템 개요

<b>저위험</b>	전반적으로 받아들일 수 있는 위험. 추가 조사 불필요.
<b>중간위험</b>	받아들일 수 있는 위험. 위해성을 줄일 수 있는 추가 조사가 필요할 수도 있음.
<b>고위험</b>	받아들일 수 없는 위험. 위해성을 줄일 수 있는 추가 조사 필요.

- 참고사항: ICH Q9 품질 위해 요소 관리 참고
- 2 가지 주요 원칙이 적용됨: ① 품질에 대한 위해 평가는 과학적 지식과 궁극적으로 환자 보호에 기초하며, ② 품질 위해 관리 절차의 노력, 정형화, 문서화를 통해 위해성 수준을 계산할 수 있어야 한다.

표 12. 주성분 원료의약품에 대한 초기 위해 평가

원료의약품 CQA	원료의약품 특성								
	고체상 형태	입자도 분포(PSD)	흡습성	용해도	수분	잔류용매	공정 불순물	화학적 안정성	흐름성
함량	저위험	중간위험	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험	고위험	중간위험
함량균일성	저위험	고위험	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험	고위험
용출	고위험	고위험	저위험	고위험	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험
분해 산물	중간위험	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험	고위험	저위험

표 13. 원료의약품 특성에 대한 초기 위해 평가

원료의약품 특성	원료의약품 CQA	평가 근거
고체상 형태	함량	원료의약품 고체상 형태는 함량과 함량균일성에 영향을 미치지 않으므로 위해성이 낮다.
	함량균일성	
	용출	원료의약품의 각기 다른 결정다형은 용해도가 다를 수 있어 용출률에 영향을 줄 수 있으므로 위해성이 높다. Acetriptan의 결정다형은 “3 형”으로, 가장 안정하고 DMF 신청인이 해당 결정다형으로 신청하였다. 초기 제제 설계 연구에서 가혹시험 시 다른 결정형으로의 변이가 일어나지 않았다. 그러므로 원료의약품 특성 중 결정다형에 대한 추가 평가는 실시되지 않았다.
	분해 산물	각기 다른 결정다형의 원료의약품은 각기 다른 화학적 안정성을 지닐 수 있고 분해 산물에 영향을 줄 수 있으므로 위해성이 높다.
입자도분포 (PSD)	함량	작은 입자도와 넓은 입자도 분포는 혼합 공정 시 유동성에 반대 효과를 줄 수 있다. 극단적인 경우 유동성이 작은 경우 함량시험 부적합이 일어날 수 있으므로 위해성이 중간이다.
	함량균일성	입자도 분포는 주성분 원료의약품 흐름성에 직접적인 영향을 주고, 이것은 함량균일성에 영향을 준다. 원료의약품은 분쇄 과정을 거치므로, 이 위해성은 높다.
	용출	주성분 원료의약품은 BCS class II이므로 PSD는 용출률에 영향을 줄 수 있어 위해성이 높다.
	분해 산물	DMF 신청인이 주성분 원료의약품 입자도 감소에 따른 효과를 연구한 결과 분쇄 과정을 거친 원료의약품은 그렇지 않은 원료의약품과 비교해 안정성 면에서 다르지 않았으므로 위해성이 낮다.

흡습성	합량	Acetriptan은 흡습성이 없으므로 위해성이 낮다.
	합량균일성	
	용출	
	분해 산물	
용해도	합량	용해도는 정제의 합량, 합량균일성 및 분해산물에 영향을 주지 않으므로 위해성이 낮다.
	합량균일성	
	분해 산물	
	용출	Acetriptan은 낮은 용해도를 보였고 (~ 0.015 mg/mL) 생체 pH 범위에서 비슷한 용해도를 보였다. 원료의약품의 용해도는 용출에 큰 영향을 주므로 위해성이 높다. 대조약과 생물학적으로 동등해야 하므로 주성분은 free base 형태로 완제의약품에 사용되어야 한다. 제제 설계와 제조 공정은 이 위해성을 줄이기 위해 설계되어야 한다.
수분	합량	수분은 원료의약품 품질 규격에 설정되어 있다 (0.3 % 이하). 그러므로 합량, 합량균일성 및 용출에 영향을 주지 않을 것으로 판단되며, 위해성이 낮다.
	합량균일성	
	용출	
	분해 산물	
잔류용매	합량	잔류용매는 USP <467>에 따라 원료의약품 품질 규격에 설정되어 있다. ppm 단위로 검출되는 수준에서는 합량, 합량균일성 및 용출에 영향을 주지 않을 것으로 판단되며, 위해성이 낮다.
	합량균일성	
	용출	
	분해 산물	잔류용매와 원료의약품 간 또는 첨가제 간 배합 부적합성은 알려진 바가 없으므로 위해성이 낮다.
공정 불순물	합량	총 유연물질은 원료의약품 품질 규격에 설정되어 있다 (1.0 % 이하). 유연물질 기준은 ICH Q3A에 따르며 이 범위 안에서는 합량, 합량균일성 및 용출에 영향을 주지 않을 것으로 판단되며, 위해성이 낮다.
	합량균일성	
	용출	
	분해 산물	첨가제 적합성 연구에서 공정 부산물과 첨가제 사이의 부적합성은 보이지 않았으므로 위해성이 낮다.
화학적 안정성	합량	원료의약품은 건열, UV 및 산화 조건에 민감하다. 그러므로 화학적 안정성은 완제의약품의 합량과 분해 산물에 영향을 미칠 것으로 판단되므로 위해성이 높다.
	합량균일성	정제의 합량균일성은 분말의 흐름성과 혼합균일성에 영향을 받는다. 합량균일성은 주성분의 화학적 안정성과 관련이 없으므로 위해성이 낮다.
	용출	정제 용출률은 주성분 용해도와 입자도 분포에 영향을 받는다. 용출은 주성분의 화학적 안정성과 관련이 없으므로 위해성이 낮다.
	분해 산물	위해성이 높다. “합량” 부분을 참조한다.
흐름성	합량	Acetriptan은 흐름성이 낮다. 극단적인 경우 합량 시험결과에 영향을 줄 수 있으므로 위해성이 중간이다.
	합량균일성	Acetriptan은 흐름성이 낮다. 극단적인 경우 합량 균일성 시험결과에 영향을 줄 수 있으므로 위해성이 높다.
	용출	원료의약품의 흐름성은 분해 산물과 용출에 영향을 주지 않으므로 위해성이 낮다.
	분해 산물	

## 2.1.2 첨가제

- Acetriptan에 사용된 첨가제는 대조약에 사용된 첨가제, 첨가제 호환성 연구, 압착 공정(roller compaction, RC)을 사용하는 기허가 품목의 허가 사항을 기준으로 선택.

### 2.1.2.1 첨가제 적합성 연구

- 참고: 첨가제 적합성은 완제품 품질에서 활성이 없는 물질의 역할을 이해하는데 중요함. 호환성 연구에서 첨가제는 원료의약품과 불순물, 첨가제와 불순물에 대한 기계론적 이해(mechanistic understanding), 분해 경로, 완제의약품 제조 공정 조건 등을 기준으로 선택되어야 함. 적합성 연구는 과학적으로 이해될 수 있는 방법으로 수행되어야 함. 특정 제품의 홍보를 피하기 위해 첨가제 상용등급 (commercial grade)은 본 예시에 제공되지 않았으나 실제 보고서에는 제시되어야 함.
- 첨가제-원료의약품 적합성은 고체 상태에서의 1:1 첨가제-원료의약품 혼합물을 HPLC로 분석하여 시험한다. 검체는 25 °C, 60 % RH 및 40 °C, 75 % RH에서 1 개월 동안 개봉된 용기 및 닫힌 용기에서 보관한다. 호환성 연구에서는 부형제, 봉해제, 활택제 등의 기본적인 첨가제에 대해 평가된다. (표 14)

표 14. 첨가제 적합성 (주성분과의 혼합물)\*

혼합물	함량 (w/w %)	분해 산물 (w/w %)
유당일수화물/주성분 (1 : 1)	99.8	ND
유당무수물/주성분 (1 : 1)	99.6	ND
미결정셀룰로오스(MCC)/주성분 (1 : 1)	98.4	ND
인산수소칼슘/주성분 (1 : 1)	99.3	ND
만니톨/주성분 (1 : 1)	101.1	ND
전호화전분/주성분 (1 : 1)	100.5	ND
크로스카르멜로스나트륨(CSS)/주성분 (1 : 1)	99.7	ND
크로스포비돈/주성분 (1 : 1)	99.3	ND
전분글리콘산나트륨/주성분 (1 : 1)	98.8	ND
탈크/주성분 (1 : 1)	99.5	ND
스테아르산마그네슘/주성분 (1 : 1)	95.1	AD1: 4.4 %

\* 조건: 40 °C, 75 % RH, 개봉된 용기, 1 개월

- 분석 중 주성분의 손실 또는 배합 부적합을 보인 분해물은 발견되지 않음.
- 스테아르산마그네슘과의 혼합물은 보관 조건인 40 °C, 75 % RH에 영향을 받아 주성분 함량이 더 낮게 나타남. 스테아르산마그네슘-acetriptan 부가생성물 (AD1)이 생성되었기 때문으로 확인됨.
- 위와 같은 작용이 완제의약품 안정성에 영향을 주는지 알기 위해 보다 더 다양한 첨가제-원료의약품 혼합물로 추가 실험을 함 (대조약에 사용된 첨가제만 선택). 처음 혼합물은 모든 첨가제를 포함하였고, 그 다음부터는 첨가제를 하나씩 제거하고 실험을 진행함. 혼합물은 25 °C, 60 % RH 및 40 °C, 75 % RH에서 1 개월 동안 개봉된 용기 및 닫힌 용기에서 보관함. (표 15)

표 15. 첨가제 적합성 (상호작용 평가)\*

혼합물	함량 (w/w %)	분해 산물 (w/w %)
모든 첨가제	99.4	ND
유당수화물을 제외한 모든 첨가제	99.2	ND
미결정셀룰로오스(MCC)를 제외한 모든 첨가제	99.8	ND
크로스카르멜로스(CSS)를 제외한 모든 첨가제	99.9	ND
탈크를 제외한 모든 첨가제	99.3	ND
스테아르산마그네슘을 제외한 모든 첨가제	99.6	ND

\* 조건: 40 °C, 75 % RH, 개봉된 용기, 1 개월

- 주성분과의 2 중 혼합물 연구에서 스테아르산마그네슘과 관련된 작용을 제외하고는 배합 부적합성을 보인 첨가제는 없었음. 스테아르산마그네슘과 주성분 원료의약품과의 작용을 피하기 위해 외피 과립 제조에 한해 사용. 압착 공정(Roller compaction)에 필요한 내부 과립의 활택 공정에는 탈크를 사용. 이후 적합성은 초기 BE 연구 및 진행 중인 안정성 연구에서 사용된 제형의 장기 안정성 자료로 확인함.
- 불순물 시험방법 (impurity method)으로 AD1 측정 및 정량이 가능함. 부가 생성물은 장기 안정성 시험에서 정량한계 미만이었으며, 미지 불순물에 대한 규격 설정을 통해 관리 가능함.

### 2.1.2.2 첨가제 등급 선정

- 첨가제 적합성 연구 결과를 기반으로 대조약과 동일한 첨가제를 선택. 등급 선정 및 공급자는 제형에 대한 기존 경험과 다른 기허가 제품의 첨가제 정보를 통해 실시. (표 16)

표 16. 첨가제 종류, 등급 및 공급자 일차 선정

첨가제	공급자	등급	압착 공정 기허가 사용 예
유당수화물	A	A01	ANDA 123456, ANDA 456123
미결정셀룰로오스(MCC)	B	B02	ANDA 123456, ANDA 456123
크로스카르멜로스(CSS)	C	C03	ANDA 123456
탈크	D	D04	ANDA 123456
스테아르산마그네슘	E	E05	ANDA 123456, ANDA 456123

- 미결정셀룰로오스(MCC) 및 유당수화물은 전체 완제의약품 조성의 80 %를 차지하며, 유동성/타정성이 좋아 건조 과립 제제의 부형제로 가장 흔히 사용됨. 입도 분포, 입자 형태, 종횡비, 벌크 밀도 및 다양한 유동성이 완제의약품 함량균일성에 영향을 미침. 그러므로 위 두 가지 첨가제에 대해서는 약전에 제시된 입자도 이상의 규격이 추가됨. 유당수화물 d<sub>50</sub> 70 - 100 μm, 미결정셀룰로오스(MCC) d<sub>50</sub> 80 - 140 μm.
- **유당수화물:** 부형제로 흔히 사용되며, 존재 가능한 불순물은 melamine과 aldehyde류임. 공급자로부터 melamine이 존재하지 않는 것을 확인했으며 TSE/BSE에 대한 적합성을 인증함 (성적서). 압착 공정 (Roller compaction)에 대해 기허가 품목인 ANDA 123456과 ANDA 456123에 사용된 적이 있는 Grade A01 (공급자 A)을 선택함. 선택된 등급은 미결정셀룰로오스(MCC)와 혼합하여 사용되었을 때 적절한 유동성/타정성을 보임.

- **미결정셀룰로오스 (MCC):** 직타법(Direct compression)과 압착 공정(roller compaction)에 흔히 사용되는 부형제. 문헌에 MCC는 주성분 원료의약품과 물리적으로 결합 또는 흡착한다고 보고된 바 있지만 제제 용출 연구결과 이러한 상호작용이 발견되지 않음. MCC는 섬유 재질이며 연성이 있으므로 압착 시에 변형된다고 알려져 있으며, MCC의 모든 등급이 압착 공정에 가능한 것은 아님. 유당수화물과 혼합하여 사용되었을 때 적절한 유동성/타정성을 보인 기허가 품목 ANDA 123456과 ANDA 456123에서 사용된 예를 근거로 Grade B02 (공급자 B)를 선택함.
- **크로스카르멜로스나트륨 (CCS):** Acetriptan은 BCS II 약물이므로 생체이용률을 최대한 높이기 위해 신속한 분해가 필요. 슈퍼분해제인 CCS는 흡습성이 있음. 물에 접촉 시 원래 부피의 4 - 8배까지 빠르게 팽창하며 Grade C03 (공급자 C)이 선택됨.
- **텔크:** 텔크는 변성 미네랄이며 유동화제/활택제로 사용됨. 내부 과립 제조용 텔크는 압착 공정에서 기기에 달라붙는 것을 방지하며, 외부 과립 제조용 텔크는 스테아르산마그네슘-acetriptan 상호작용을 고려하여 윤활제로서의 스테아르산마그네슘의 양을 줄일 수 있도록 첨가함. Grade D04 (공급자 D)가 선택됨.
- **스테아르산마그네슘:** 정제에 가장 흔히 사용되는 활택제로, Acetriptan과 반응하여 부가생성물이 생기므로 외부 과립 제조용으로만 사용됨. 식물유래 물질이며 Grade E05 (공급자 E)가 선택됨.

## 2.2 완제의약품

### 2.2.1 제형 개발

#### 2.2.1.1 제형 설계 변동에 대한 초기 위해요소 평가

- 참고 : 상세 제조 공정이 설정되지 않았으므로 변경된 각 제형 설계에 대한 제조공정이 설립된다는 가정 하에 위해 요소가 평가됨.
- 표 17은 제형 설계 변동에 대한 초기 위해 요소 평가 결과이며, 표 18은 평가 근거를 제시함.

표 17. 제형 설계 변동에 따른 초기 위해 평가

원료의약품 CQA	제형 설계 변동				
	입자도 분포(PSD)	MCC/유당 비율	CCS 분량	텔크 분량	스테아르산마그네슘 분량
함량	중간위험	중간위험	저위험	저위험	저위험
함량균일성	고위험	고위험	저위험	저위험	저위험
용출	고위험	중간위험	고위험	저위험	고위험
분해 산물	저위험	저위험	저위험	저위험	중간위험

표 18. 제형 설계 변동에 따른 초기 위해 평가 근거

원료의약품 특성	완제의약품 CQA	평가 근거
고체상 형태	함량	표 13 참조.
	함량균일성	
	용출	
	분해 산물	

MCC/유당 비율	함량	MCC/유당 비율은 혼합물 흐름성에 영향을 줄 수 있으므로 함량균일성에 영향을 줄 수 있어 위험성이 높다.
	함량균일성	함량균일성 부적합인 경우 함량시험도 부적합일 수 있으므로 위험성이 중간이다.
	용출	MCC/유당 비율은 정제 정도에 영향을 줄 수 있어 용출에도 영향을 줄 수 있다. 그러나 타정 공정 중 정도는 관리되므로 위험성이 중간이다.
	분해 산물	MCC와 유당은 주성분과 배합적합성이 있으므로 분해 산물에 영향을 주지 않아 위험성이 낮다.
CCS 분량	함량	사용되는 CCS 분량이 적어 흐름성에 영향을 적게 미치므로 함량 및 함량균일성에 영향이 적으므로 위험성이 낮다.
	함량균일성	
	용출	CCS 분량은 봉해 시간에 영향을 줄 수 있고, 이것은 용출에 영향을 줄 수 있다. 주성분이 BCS class II 이므로 봉해가 빠르게 되어야 하므로 위험성이 높다.
	분해 산물	CCS는 주성분과 배합적합성이 있고 분해 산물에 영향을 주지 않아 위험성이 낮다.
텔크 분량	함량	일반적으로 텔크는 혼합물 흐름성을 높인다. 텔크 분량이 적으므로 함량과 함량균일성에 미치는 영향이 적어 위험성이 낮다.
	함량균일성	
	용출	스테아르산마그네슘과 비교하여 텔크는 봉해와 용출에 미치는 영향이 적다. 제형 설계 시 사용되는 텔크 분량이 적어 용출이 미치는 영향이 적으므로 위험성이 낮다.
	분해 산물	텔크는 주성분과 배합적합성이 있으므로 분해 산물에 미치는 영향이 적어 위험성이 낮다.
스테아르산 마그네슘 분량	함량	스테아르산마그네슘이 사용되는 양이 적어 흐름성에 영향을 적게 미치므로 함량과 함량균일성에 미치는 영향이 적어 위험성이 낮다.
	함량균일성	
	용출	활택이 과하게 되는 경우 용출이 지연되므로 위험성이 높다.
	분해 산물	주성분과 1 : 1 로 혼합하여 배합적합성 평가 결과, 주성분과 부가생성물을 형성하지만 적은 분량이 사용(1 : 10)되므로 위험성이 중간이다.

#### 2.2.1.2 제품 개발을 위한 원료의약품 입자도 선정

- 일반적으로, 결정형이 접시 모양의,  $\mu\text{m}$  수준의 입경을 갖는 원료의약품은 입자가 클수록 유동성이 좋기 때문에 제조 가능성이 높아짐. 반면 acetriptan 같은 BCS class II 화합물은 입자도가 클수록 용출률이 감소되고 생체 내 작용에 부정적 영향을 줄 수 있음.
- 적절한 원료의약품 입자도분포를 알기 위해 in silico 모의실험을 진행함. (원료의약품 평균 입경( $d_{50}$ )에서 시험제품과 대조약 사이의  $C_{\text{max}}$ 와 AUC 비율에 미치는 영향을 확인. W. Huang, S. Lee and L. X. Yu, Mechanistic Approaches to Pretending Oral Drug Absorption. The AAPS Journal, 2009, 11(2): 217-224) 선택된 기준은  $C_{\text{max}}$ 와 AUC 비율이 0.9 ~ 1.11 범위로 나타나는 입경의 평균. 그림 9는 1 ~ 200  $\mu\text{m}$  범위의  $d_{50}$ 에 대한 모의실험 결과. 30  $\mu\text{m}$  이하의  $d_{50}$ 이 적합했고, 대조약과 비교하였을 때 PK 양상에 최소의 영향을 줌.

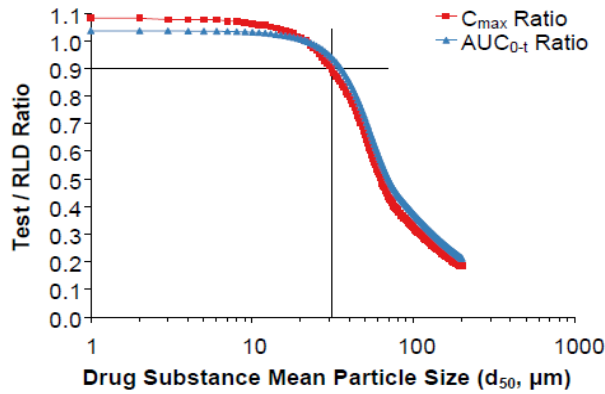


그림 9. 주성분과 대조약의 입자도 분포에 따른 모의 PK 양상

- 모의실험 결과를 바탕으로 4 개의 다른 입자도분포를 가진 원료의약품 배치가 제형 개발을 위해 선정됨. 최종 목표는 제품화를 위한 최종 원료의약품 입자도를 결정하기 위해 초기 PK 연구에 제형들을 사용하는 것.
- 원료의약품 각 배치의 물리적/유동성 상태를 평가함 (표 19).  $d_{90}$  값은 원료의약품 입자도분포를 설명하기 위해 사용됨. Acetriptan  $d_{90}$  10, 20, 30, 45  $\mu\text{m}$ 는 각각  $d_{50}$  6, 12, 24, 39  $\mu\text{m}$ 에 대응함.

표 19. 제형 개발을 위해 사용된 원료의약품 배치

물리적 성질	데이터 해석	Lot #1	Lot #2	Lot #3	Lot #4
$d_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )	-	10	20	30	45
$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	-	6	12	24	39
$d_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )	-	3.6	7.2	14.4	33.4
벌크 밀도 (g/cc)	-	0.26	0.27	0.28	0.29
탭 밀도 (g/cc)	-	0.41	0.39	0.39	0.38
유동 기능 상수 (flow function coefficient, ffc) <sup>6</sup>	ffc < 3.5 poor flow 3.5 < ffc < 5.0 marginal flow 5.0 < ffc < 8.0 good flow ffc > 8.0 excellent flow	2.88	2.95	3.17	3.21
타정 지표 (compressibility index) (%) <sup>7</sup>	< 15 good flow	36.6	30.8	28.2	23.7
Hausner 비 <sup>7</sup>	< 1.25 fair flow	1.58	1.44	1.39	1.31
powder rheometer를 가지고 측정된 특정 에너지 (mJ/g) <sup>8</sup>	5 < SE < 10 moderate cohesion SE > 10 high cohesion	13	12	10	8.5

<sup>6</sup> M. P. Mullarney and N. Leyva, Modeling Pharmaceutical Powder-Flow Performance Using Particle-Size Distribution Data, Pharmaceutical Technology, 2009, 33(3): 126-134.

<sup>7</sup> USP <1174> Powder Flow 참조

<sup>8</sup> 공급자 가이드라인에 따름.

### 2.2.1.3 공정 선정

- $d_{90}$ 이 10 - 45  $\mu\text{m}$  범위일 때 acetriptan은 유동성이 떨어짐. 유동성이 떨어지는 제품은 혼합물 내 원료 의약품이 균일하지 않는 등 정제 무게나 함량의 편차가 커질 수 있음. Acetriptan은 유동성이 떨어지므로 고함량 제제는 개발이 불가능하고, 대조약과 비슷한 함량 (10 %)으로 결정.
- 초기에는 직타법 사용. 혼합균일성 상대표준편차는 6 % 이상이었고, 정제 함량균일성 상대표준편차는 그 이상이었음. 본 제형에 직타법은 적절하지 않은 것으로 판단.
- 습식 과립법은 강제 분해 연구(forced degradation study) 결과 원료의약품이 높은 온도에 의해 녹을 수 있어 제외함. 환경을 고려하여 유기용매를 사용한 습식 과립법 또한 제외. Roller compaction을 이용한 건식 과립법은 분말 형태의 원료의약품과 부형제가 고압에서 리본 모양을 형성하며 뭉쳐진 후 타정 전 과립이 되어 주성분 입자의 분리를 최소화할 수 있음. 과립의 크기 분포나 유동성을 조절하여 정제 함량균일성을 높일 수 있음.
- 이후 완제의약품 개발에 roller compaction을 이용한 건식 과립법을 선택.

### 2.2.1.4 제형 개발 연구 #1

- 참고: 단일변수분석법(univariate method)은 변수들 사이에 상호작용이 없을 경우 가능하나 미리 예측하지 못하므로 다변량통계디자인(multivariate statistical design, DOE)이 주로 사용되며 결과는 시중의 통계 프로그램으로 평가함.

Screening DOE로 초기 위해 요소 평가 시 확인된 광범위한 인자들을 중요한 인자 몇 가지로 추린 후 characterization DOE로 주요 인자 사이의 상호작용 및 주영향을 분석. 2-level factorial DOE에 중심점이 포함된 경우 곡률이 유의한지 확인 가능. Adjusted model에서는 회귀 모델에서 곡률을 분리한 후 결과를 분석함. 곡률이 유의한 경우 2 차항을 계산하기 위해 response surface DOE가 보충되어야 함. 곡률이 유의하지 않은 경우 adjusted model과 unadjusted model이 유사할 것으로 예상됨. 마지막으로, verification DOE는 통상적인 제조공정에서 부딪힐 수 있는 주요 인자에 변화를 주면서 전체 시스템의 완건성(robustness)을 확인할 수 있음.

Randomization, blocking, 그리고 replication은 통계실험 디자인에 있어 세 가지 기본 원칙. Randomizing을 함으로써 조절할 수 없는 인자에 의한 영향을 평균화할 수 있음. 서로 비슷한 그룹(block)으로 실험 unit을 배열하는 blocking은 상관없는 변수를 줄여 연구 결과의 정확도를 높임. Replication은 순수 실험 오차를 측정하여 분석결과가 실제로 통계적으로 유의한지를 확인. 본 예시에서는 각 DOE의 ANOVA 결과를 포함하지 않았음. 실제로는 모든 DOE data에 ANOVA 결과가 필요함.

어느 실험 디자인이나 결과가 의미 있어야 하며, signal to noise ratio를 계산하여 판단할 수 있음. DOE documentation 수준에 도움이 필요하다면 ICH Points to Consider를 참조할 것. (ICH Quality Implementation Working Group Points to Consider (R2). December 6, 2011)

- 제형 개발은 표 17에서 보인 배합 변수에 대한 위해 요소를 평가하는 데 집중함.
- 첫 번째 제형 연구에서는 원료의약품 입자도 분포, MCC/유당 비율, 완제의약품 CQA에의 봉해제의 영향을 평가. 두 번째 연구에서는 제형 중 외피 과립의 스테아르산마그네슘과 텔크가 제품의 품질이나 제조 가능성에 미치는 영향을 연구. 제형 개발 연구는 실험실 제조규모로 진행됨 (1.0 kg, 5000 units). 표 20에 자세한 기기 및 과정이 설명되어 있음.



표 20. 제형 개발 연구에 사용된 제조 장비 및 공정 변수

공정 단계	제조 장비
전-압착 혼합 공정 및 활택 공정	4 qt V-blender o 250 revolutions for blending (10 min at 25 rpm)
압착 공정 및 분쇄 공정	Alexanderwerk WP120 with 25 mm roller width and 120 mm roller diameter o Roller surface: Knurled o Roller pressure: 50 bar o Roller gap: 2 mm o Roller speed: 8 rpm o Mill speed: 60 rpm o Coarse screen orifice size: 2.0 mm o Mill screen orifice size: 1.0 mm
최종 혼합 및 활택 공정	4 qt V-blender o 100 revolutions for granule and talc blending (4 min at 25 rpm) o 75 revolutions for lubrication (3 min at 25 rpm)
타정 공정	16-station rotary press (2 stations used) o 8 mm standard round concave tools o Press speed: 20 rpm o Compression force: 5-15 kN o Pre-compression force: 1 kN

- 제형 개발 연구 #1은 MCC/유당 비율과 붕해제를 정하고, 그 변수들이 원료의약품 입자도 분포에 영향을 주는지 알아보는 것이 목표임.
- 붕해제(크로스카르멜로스나트륨)는 내피 과립으로 첨가되었고 1 ~ 5 % 범위 내에서 연구됨. 이 범위는 의약품첨가제집(RC Rowe, PJ Sheskey, ME Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6<sup>th</sup> Edition. Grayslake, IL: RPS Publishing, 2009)에서 권고한 범위이며 대조약 제형과 비슷한 수준.
- MCC/유당 비율은 기존 압착 공정을 이용하여 허가된 기허가 품목(ANDA 123456, ANDA 456123)을 참고하여 선택.
- 제네릭의약품의 함량은 대조약 표시량, 함량, 정제 무게를 기준으로 10 %로 고정하고, 내피 과립 및 외피 과립용 텔크는 2.5 %로 고정. 외피 과립용 스테아르산마그네슘은 1 %로 고정. 텔크와 스테아르산마그네슘은 의약품첨가제집에서 권고한 내용에 적합하며 대조약 제형과 비슷한 수준. 부형제를 사용하여 목표 정제 무게(200.0 mg)를 맞춤.
- 표 21에서 연구된 변수 및 결과를 요약. 표에서보다 더 다양한 압력으로 타정해 compression profile을 얻었고, 이를 이용해 붕해/용출 시험에 적합한 정제를 만들.

표 21. 내부 과립용 부형제와 주성분 입자도 연구를 위한 23 full factorial DoE

인자: 제형 변화		수준		
		-1	0	+1
A	주성분 입자도 (PSD) ( $d_{90}$ , $\mu\text{m}$ )	10	20	30
B	붕해제 (%)	1	3	5
C	MCC/유당 혼합물에서 MCC 비율 (%)	33.3	50.0	66.7

반응(Responses)		목표(Goal)	허용 가능 범위(Acceptable Ranges)
Y <sub>1</sub>	30 분 용출률 (%) (경도 12.0 kP일 때)	최대화	≥ 80 %
Y <sub>2</sub>	붕해 시간 (분) (경도 12.0 kP일 때)	최소화	< 5 분
Y <sub>3</sub>	정제 함량 균일성 (% RSD)	% RSD 최소화	< 5 %
Y <sub>4</sub>	함량 (w/w %)	100 w/w % 목표	95.0 ~ 105.0 w/w %
Y <sub>5</sub>	혼합물 유동함수계수 (ffc)	최대화	> 6
Y <sub>6</sub>	정제 경도 @ 5 kN (kP)	최대화	> 5.0 kP
Y <sub>7</sub>	정제 경도 @ 10 kN (kP)	최대화	> 9.0 kP
Y <sub>8</sub>	정제 경도 @ 15 kN (kP)	최대화	> 12.0 kP
Y <sub>9</sub>	마손도 @ 5 kN (%)	최소화	< 1.0 %
Y <sub>10</sub>	마손도 @ 10 kN (%)	최소화	< 1.0 %
Y <sub>11</sub>	마손도 @ 15 kN (%)	최소화	< 1.0 %
Y <sub>12</sub>	분해 산물 (%) (3 개월 관찰, 40 °C, 75 % RH)	최소화	ACE12345: 0.5 % 이하 미지 개개 유연물질: 0.2 % 이하 총 유연물질 1.0 % 이하

- 경도 12.0 kP (11.0 - 13.0 kP 범위) 갖는 정제의 용해도를 연구한 결과 더 높은 경도에서는 용출에 문제가 있을 것으로 사료됨.
- Roller compaction 과정 전의 분말 혼합물(Y<sub>6</sub>)의 유동함수계수(flow function coefficient, ffc)는 ring shear tester를 이용하여 측정. 분말의 상대적 유동성은 아래와 같이 측정됨.
  - ffc < 3.5                      poor
  - 3.5 < ffc < 5.0              marginal
  - 5.0 < ffc < 8.0              good
  - 8.0 < ffc                      excellent
- 표 22는 용해(Y<sub>1</sub>), 함량 균일성(Y<sub>3</sub>), 분말혼합물 유동함수계수(Y<sub>5</sub>), 10 kN으로 타정했을 때 정제 경도(Y<sub>7</sub>)에 대한 실험 결과.

표 22. 내부 과립 부형제 및 주성분 입자도 연구 결과

배치 번호	인자: 제형 변화			반응(Responses)			
	A: 주성분 입자도 PSD (d <sub>90</sub> , um)	B: 붕해제 수준 (%)	C: MCC/유당 혼합물에서 MCC 비율 (%)	Y <sub>1</sub> : 30 분 용출률 (%)	Y <sub>3</sub> : 함량균일성 (% RSD)	Y <sub>5</sub> : ffc 값	Y <sub>7</sub> : 정제 경도 @ 10 kN (kP)
1	30	1	66.7	76.0	3.8	7.56	12.5
2	30	5	66.7	84.0	4.0	7.25	13.2
3	20	3	50.0	91.0	4.0	6.62	10.6
4	20	3	50.0	89.4	3.9	6.66	10.9
5	30	1	33.3	77.0	2.9	8.46	8.3
6	10	5	66.7	99.0	5.1	4.77	12.9
7	10	1	66.7	99.0	5.0	4.97	13.5
8	20	3	50.0	92.0	4.1	6.46	11.3
9	30	5	33.3	86.0	3.2	8.46	8.6
10	10	1	33.3	99.5	4.1	6.16	9.1
11	10	5	33.3	98.7	4.0	6.09	9.1

**정제 용출물의 중요 인자 (@ 30 분)**

- 초기에는 FDA 방법으로 용출시험 실시. 모든 batch에서 신속하고 대조약과 유사한 용출 양상 (30 분 내 > 90 % 용출)을 보임. 이후 자사 방법으로 재시험(1.4 항목 참조)한 결과를 표 22에 정리. DoE에 중심점이 포함되어 있었으므로 adjusted model을 이용하여 곡률 영향의 유의성을 확인함. 표 23에 ANOVA 결과 정리.

표 23. 곡률 효과를 위한 adjusted model에 대한 ANOVA 결과

출처	Square 합	df*	평균 square 값	F 값	p 값	comments
Model	742.19	3	247.40	242.94	< 0.0001	Significant
A-주성분 입자도 PSD (d <sub>90</sub> , um)	669.78	1	669.78	657.72	< 0.0001	Significant
B-붕해제 수준 (%)	32.81	1	32.81	32.21	0.0013	
AB-상호작용	39.61	1	39.61	38.89	0.0008	
Curvature	1.77	1	1.77	1.74	0.2358	Not Significant
Residual	6.11	6	1.02	-	-	-
Lack of Fit	2.67	4	0.67	0.39	0.8090	Significant
Pure Error	3.44	2	1.72	-	-	-
Total	750.07	10	-	-	-	-

\* df: 자유도

- 표 23에서처럼, 곡률 영향은 용출에 중요인자로 작용하지 않으므로 모든 결과에 factorial model 계수가 맞음 (중심점 포함)
- Half-normal plot (그림 10)과 unadjusted model의 ANOVA 결과 (표 24)에서처럼 정제 용출에 중요한 인자로 작용하는 것은 A(원료의약품 입자도 분포), B(붕해제 함량), AB (A, B의 상호작용) 세 가지임.

표 24. Unadjusted model에 대한 ANOVA 결과

출처	Square 합	df	평균 square 값	F 값	p 값	comments
Model	742.19	3	247.40	219.84	< 0.0001	Significant
A-주성분 입자도 PSD (d <sub>90</sub> , um)	669.78	1	669.78	595.19	< 0.0001	Significant
B-붕해제 수준 (%)	32.81	1	32.81	29.15	0.0010	
AB-상호작용	39.61	1	39.61	35.19	0.0006	
Residual	7.88	7	1.13	-	-	-
Lack of Fit	4.44	5	0.89	0.52	0.7618	Not Significant
Pure Error	3.44	2	1.72	-	-	-
Total	750.07	10	-	-	-	-

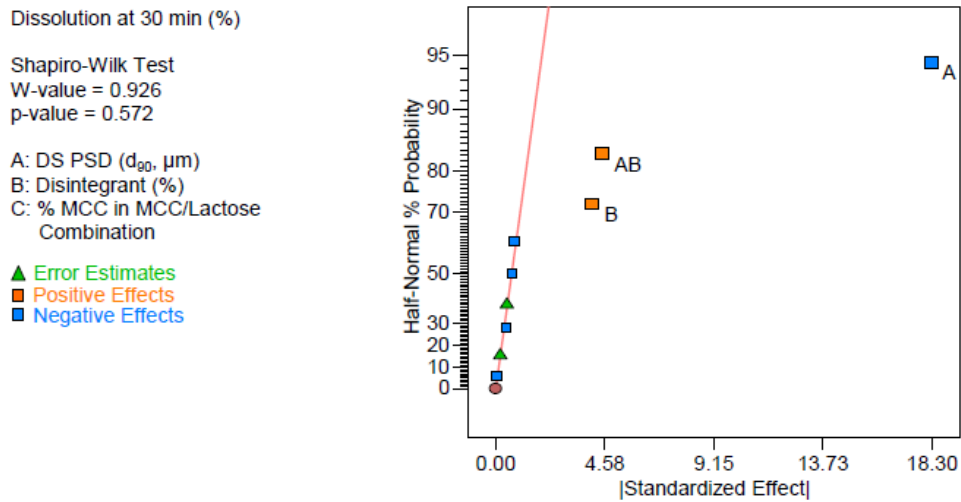


그림 10. 30 분간 용출률에 있어 제제 변동 효과에 대한 half-normal plot (정제 경도 12.0 kP)

- 그림 11은 원료의약품 입자도 분포와 붕해제 함량이 30 분간 용출률에 어떤 영향을 주는지 보여줌. 원료의약품 입자도분포가 커질수록 용출률은 감소하고, 붕해제가 많아질수록 용해도가 증가함. 원료의약품 입자도분포가 클수록 붕해제 함량이 용해도에 큰 역할을 줌.

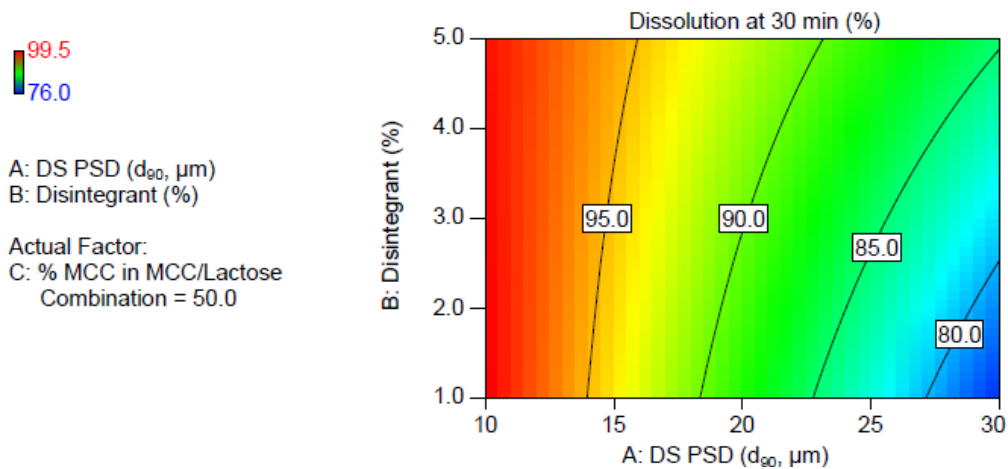


그림 11. 원료의약품 입자도 분포 붕해제 함량이 30 분간 용출률에 미치는 영향 (정제 경도 12.0 kP)

### 정제 붕해 시간의 중요 인자

- 붕해제 함량이 유일하게 정제 붕해도에 대한 통계적으로 유의한 인자. 모든 배치가 4 분 내 신속하게 붕해됨.

### 정제 함량의 중요 인자

- 모든 배치에서 적절한 결과 (98.3 - 101.2 %)를 보였으며 기준 규격 (95.0 - 105.0 % w/w)에 적합하였고, 중요한 영향을 끼치는 인자는 없었음.

### 정제 함량 균일성 (% RSD)의 중요 인자

- 함량균일성에 곡률 영향은 중요한 인자가 아닌 것으로 분석됨. Half-normal plot (그림 12)에서 보이듯 정제 함량균일성에 영향을 끼치는 중요인자는 A (원료의약품 입자도 분포)와 C (MCC/유당 혼합물에서 % MCC 비율) 두 가지임.

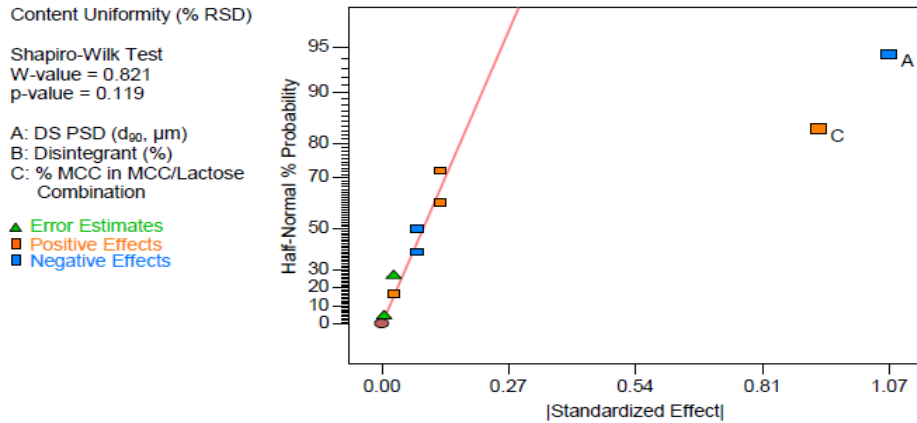


그림 12. 정제 함량균일성(% RSD)에 영향을 주는 인자들에 대한 half-normal plot

- 그림 13은 원료의약품 입자도 분포 MCC/유당 혼합물에서 MCC %가 정제 함량균일성에 미치는 영향을 보여줌. 입자도분포가 커질수록 함량균일성은 감소하는 반면, MCC %가 증가할수록 함량균일성도 증가. 후자의 원인은 섬유형 입자인 MCC는 구형 입자인 유당만큼 유동성이 좋지 않아서일 것으로 추측됨.

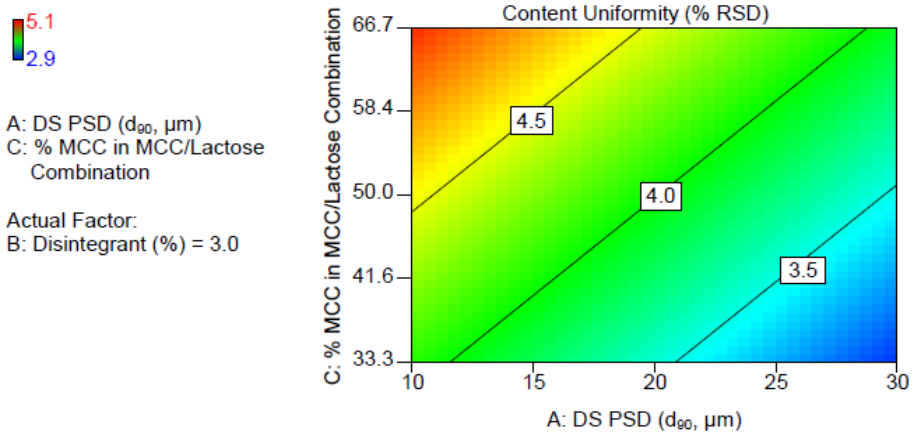


그림 13. 원료의약품 입자도 분포 MCC/유당 혼합물에서 MCC %가 정제 함량균일성에 미치는 영향

### 분말혼합물 유동성의 중요 인자

- 전-압착 공정(Pre-roller compaction)과 활택 공정에서의 분말 혼합물의 유동성(ffc)은 ring shear tester를 사용하여 측정. 그림 14에 보이듯 분말혼합물의 유동성에 영향을 미치는 인자는 A (원료의약품 입자도 분포)와 C (MCC/유당 혼합물에서 % MCC) 두 가지이며 두 인자의 영향은 그림 15에 나타남. 분말혼합물의 유동성은 원료의약품의 입자도분포가 커질수록 증가하며, MCC %가 감소할수록 증가함.

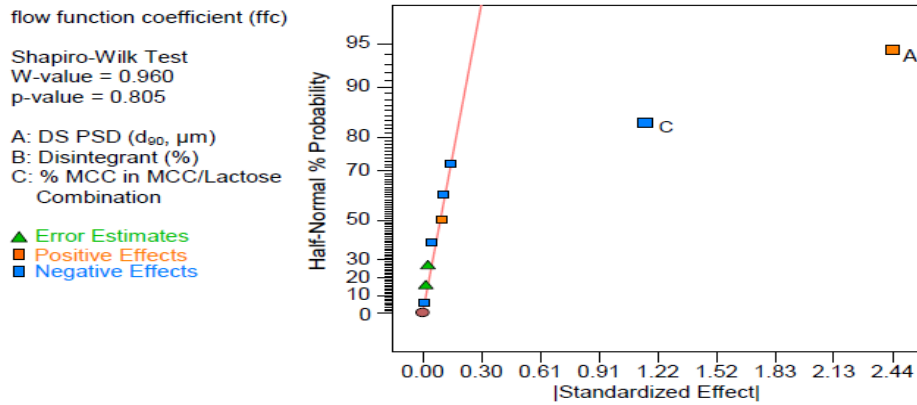


그림 14. 분말 혼합물의 유동성(ffc)에 영향을 주는 인자들에 대한 half-normal plot

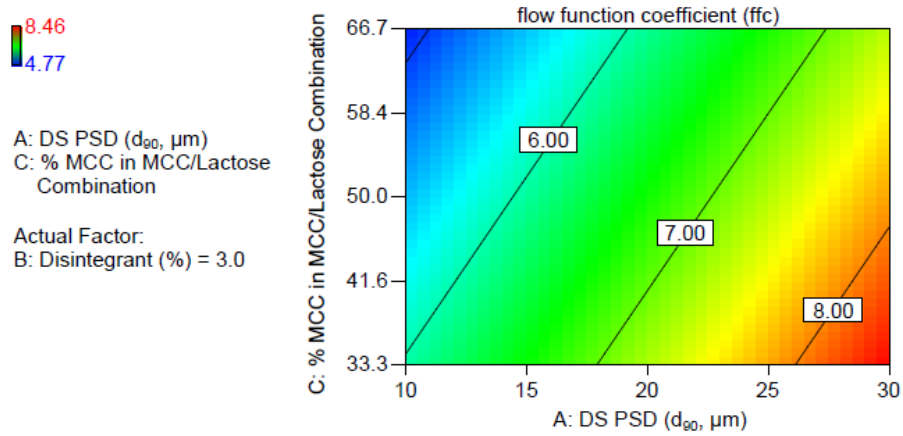


그림 15. 주성분 입자도 분포 MCC/유당 혼합물에서 MCC %가 분말 혼합물의 유동성(ffc)에 미치는 영향

### 정제 경도의 중요 인자

- DOE의 각 batch에서 5, 10, 15 kN의 힘으로 타정됨. 그림 16은 10 kN으로 타정하였을 때 정제 경도에 영향 미치는 유일한 인자는 C (MCC/유당 혼합물에서 % MCC)임을 보여줌. 결과에는 나와 있지 않지만 5 kN, 15 kN으로 타정되어도 비슷한 양상임. 그림 17에서는 MCC %가 높아질수록 정제 경도도 증가하는 것을 보임.

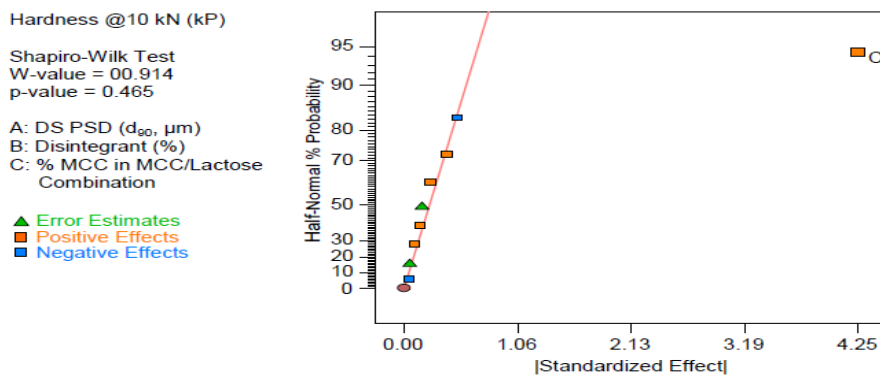


그림 16. 타정압 10 kN에서 정제 경도에 영향을 주는 인자들에 대한 half-normal plot

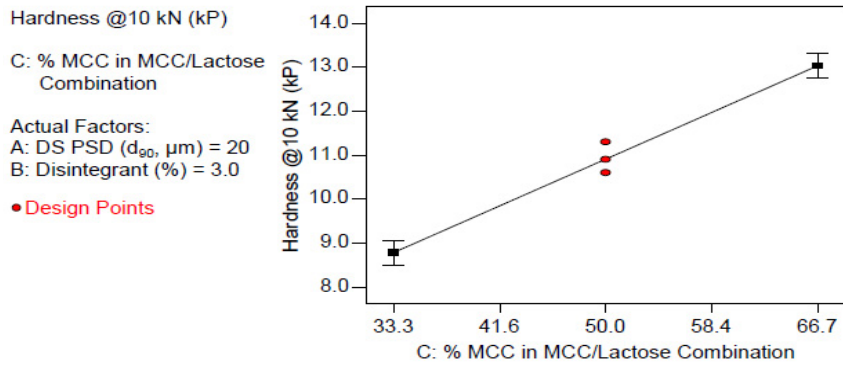


그림 17. MCC/유당 혼합물에서 MCC %가 타정압 10 kN에서의 정제 정도에 미치는 영향

### 정제 마손도(friability)의 중요 인자

- 5, 10, 15 kN 으로 타정된 모든 정제는 적절한 마손도 (경도 5.0 - 12.0 kP의 정제에서의 무게 손실 < 0.2 %) 를 보였으며, 연구된 세 가지의 배합변수는 마손도에 통계적으로 유의성 있는 영향을 나타내지 못함.

### 정제 안정성 (분해산물)의 중요 인자

- 모든 배치는 40 °C, 75 % RH의 개봉된 용기에서 3 개월 동안 안정성 챔버에 둔 후 순차적으로 분석. 분해물 ACE 12345, 미지 개개 불순물 그리고 총 불순물은 각각 0.5, 0.2, 1.0 %로 적합하였음. 분해산물에 유의적으로 영향을 미친 배합변수는 없었음.

### 제형 개발 연구 #1 요약

- Acetriptan 입자도 분포는 정제 용출, 함량균일성, 분말 혼합물 유동성에 영향을 주는 중요 인자로 작용. 작은 입자도에서는 용출률이 향상되지만 정제 함량균일성과 혼합물 유동성에 부정적 영향을 미침.
- 내부 과립에서 봉해제 함량은 원료의약품 입자도 분포 상호작용하여 정제 용출률에 영향을 줌. 원료의약품 입자 크기가 클수록 용해도에 대한 봉해제의 영향이 커짐.
- MCC/유당 조합의 MCC %는 분말 혼합물 유동성, 정제 함량균일성, 정제 정도에 영향을 주는 인자임. MCC %가 높아질수록 정제 정도는 높아지지만 혼합물 유동성과 함량균일성이 감소함. 유동성과 경도의 균형을 맞추기 위하여 50 % MCC (MCC : 유당 = 1 : 1 비율)를 잠정적으로 선택.
- 연구된 모든 반응에 곡률 영향이 없는 것으로 나타났기 때문에 full factorial DOE를 사용하였으며 내부 과립의 첨가제를 최적화시키는 추가 연구가 불필요하였음. 배합변수의 적절한 범위를 정하기 위해 DoE 모델이 사용됨. 그림 18은 모든 반응의 overlay plot을 보여줌.

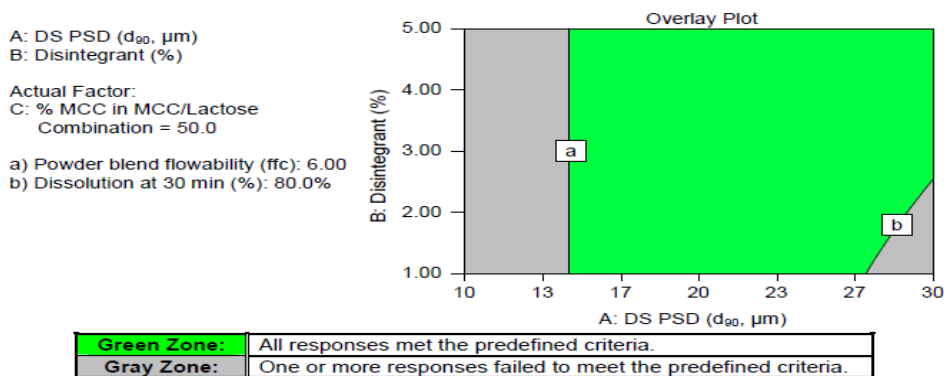


그림 18. Overlay plot - Acetriptan 제제 변화에 따른 반응 효과

- 원료의약품 입자도분포를 최대화하고 용출 시험 결과가 부적합할 수도 있는 green zone의 경계에서 작업하는 것을 피하기 위해 5 % CCS가 선택됨. 이 함량의 봉해제로 가능한 원료의약품 d<sub>90</sub>은 14 - 30 μm. 14 μm 미만의 d<sub>90</sub>은 유동성이 좋지 않아 함량균일성이 부적합하였음.
- 원료의약품 입자도분포가 in vivo 기능에 어떠한 영향을 주는지 보고 생물학적동등성을 보이는 최대 입자 크기를 확인하고자 d<sub>90</sub> 20, 30, 45 μm (= d<sub>50</sub> 12, 24, 39 μm)의 원료의약품이 초기 BE 연구에 사용됨 (1.4 항목 참조).
- 제형 개발 연구 #1의 결론으로서 표 25와 같이 내부 과립의 첨가제 함량이 잠정적으로 결정되었음. 외피 과립 유동화제/윤활제는 제형 개발 연구 #2에서 연구됨.

표 25. Acetriptan 20 mg 제네릭의약품 제제 조성 (잠정)

원료약품	배합목적	조성	
		mg/정	% w/v
Acetriptan	주성분	20.0	10.0
내부 과립 원료약품			
유당수화물, NF	부형제	79.0	39.5
미결정셀룰로오스(MCC), NF	부형제	79.0	39.5
크로스카르멜로스나트륨(CCS), NF	봉해제	10.0	5.0
텔크, NF	유동화제, 활택제	5.0	2.5
외피 과립 원료약품			
스테아르산마그네슘, NF	활택제	2.0	1.0*
텔크, NF	유동화제, 활택제	5.0	2.5*
총질량		200.0	100.0

\* 제형 개발 연구 #2에서 연구

#### 2.2.1.5 제형 개발 연구 #2

- 제형 개발 연구 #1을 통해 내부 과립 첨가제 함량이 잠정적으로 정해졌지만, 스테아르산마그네슘은 acetriptan과 부가생성물을 형성함 (2.1.1.2 항목 참조). 본 연구의 목표는 외피 과립에서 스테아르산마그네슘의 최소 함량을 결정하고 텔크를 증량하여 스테아르산마그네슘을 감량할 수 있는지 평가하는 것.
- 제형 개발 연구 #1에서 정해진 외피 과립에서의 스테아르산마그네슘의 함량은 1.0 %이었으며, 의약품집 (Handbook of Pharmaceuticals)에서 권고하는 최소 함량은 0.25 %이므로 0.3 ~ 0.9 % 범위의 스테아르산마그네슘을 연구함. 두 성분 혼합물의 DoE를 통해 총 외피 과립 유동화제/윤활제 함량이 3.5 %를 유지하도록 텔크 함량을 조절함.
- 표 26에서 연구된 혼합물 구성성분과 반응을 요약함.

표 26. 외피 과립용 스테아르산마그네슘과 텔크에 대한 DoE

인자: 제형 변화		수준		
		-1	0	+1
A	스테아르산마그네슘 (%)	0.3	0.6	0.9
B	텔크 (%)	3.2	2.9	2.6



반응(Responses)		목표(Goal)	허용 가능 범위 (Acceptable Ranges)
Y <sub>1</sub>	정제 성상	성상 결함 최소화	매끈한 표면의 윤이 나는 성상, 옆면에 흠이 없음.
Y <sub>2</sub>	정제 타정기 형태	정제 picking 및 sticking 최소화	표면에 윤이 나며 picking 및 sticking 흔적이 없음.
Y <sub>3</sub>	타정압 10 kN에서의 정제 배출력	최소화	< 150 N
Y <sub>4</sub>	정제 경도 (타정압 10 kN)	최대화	> 9.0 kP
Y <sub>5</sub>	30 분 간 용출률 (%) (정제 경도 12.0 kP)	최대화	≥ 80.0 %
Y <sub>6</sub>	정제 함량균일성 (% RSD)	최소화 % RSD	< 5 %

· 표 20에 정리된 압착 공정(roller compaction) 조건을 통해 표 25의 조성대로 5.0 kg 과립 batch를 생산. 이후 6 개로 나누어 표 27의 다양한 함량으로 스테아르산마그네슘과 툴크를 첨가함. 최종 혼합물은 10 kN 으로 타정하였으며 정제 성상 (Y<sub>1</sub>), 타정기 형태 (Y<sub>2</sub>), 정제 배출력 (Y<sub>3</sub>), 정제 경도 (Y<sub>4</sub>)가 표 27에 정리 되어 있음.

표 27. 두 가지 혼합물 DoE 실험 결과

제조 번호	혼합물 조성		반응(Responses)			
	스테아르산 마그네슘 (w/w %)	외부 과립용 툴크 (w/w %)	정제 성상*	타정기 성상	10 kN에서 배출력 (N)	10 kN에서 정제 경도 (kP)
12	0.3	3.2	부적합	punch와 die에 sticking이 육안으로 보이는 상태	431	12.4
13	0.3	3.2	부적합		448	12.2
14	0.9	2.6	적합	표면에 윤이 나며 picking 및 sticking 흔적이 없음.	91	11.2
15	0.6	2.9	적합		114	12.0
16	0.6	2.9	적합		130	
17	0.9	2.6	적합		100	

\* 부적합: 성상 부적합, 정제 표면이 고르지 않고 옆면에 줄무늬가 있음. 적합: 윤이 나며 표면이 매끈하고 옆면에 줄무늬가 없음.

#### 정제/타정기 성상

· 0.3 % 스테아르산마그네슘에 의해 picking(정제 표면이 일어나는 현상), sticking, 옆면 줄무늬 형성 등의 타정 관련 문제들이 나타남. 반면에 0.6 % 이상의 스테아르산마그네슘을 사용했을 때 정제 형태가 적절 했고 sticking이나 타정기에 붙는 현상이 일어나지 않음.

#### 배출력

· 표 28에서 ANOVA를 통해 linear mixture components와 2 차항(quadratic term)이 유의한 결과를 나타냄을 보임. 그림 19는 혼합물 구성성분이 배출력에 미치는 영향을 나타냄.

표 28. Quadratic mixture model에 대한 ANOVA 결과

출처	Square 합	df	평균 square 값	F 값	p 값	comments
Model	146563	2	73281.50	702.38	< 0.0001	Significant
Linear mixture	118336	1	118336.00	1134.21	< 0.0001	Significant
AB	28227	1	28227.00	270.55	0.0005	
Pure Error	313	3	104.33	-	-	-
Total	146876	5	-	-	-	-

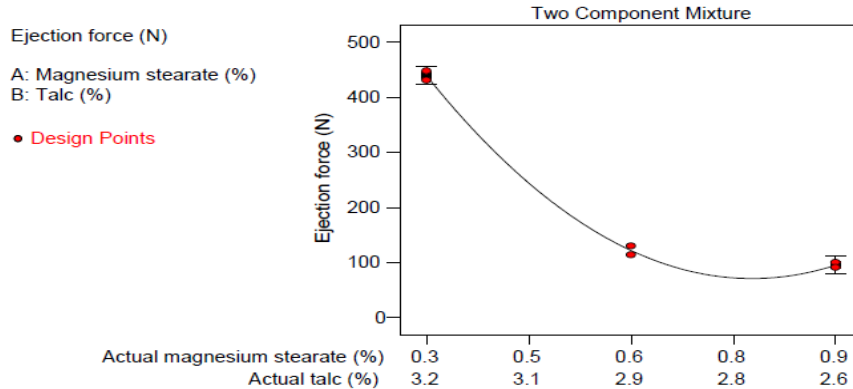


그림 19. 외부 과립용 스테아르산마그네슘과 툤크 사용량이 정제 배출력에 미치는 영향

- 0.3 % 스테아르산마그네슘에서 유의하게 높은 배출력을 나타냄. 스테아르산마그네슘 함량이 증가할수록 배출력이 감소하나 0.6 - 0.9 % 함량 내에서는 무시할만함.

#### 정제 경도

- 그림 20은 혼합물 구성성분이 정제 경도에 미치는 영향을 보임. 10 kN의 고정된 타정압에서 스테아르산마그네슘이 증가할수록 정제 경도는 감소함.

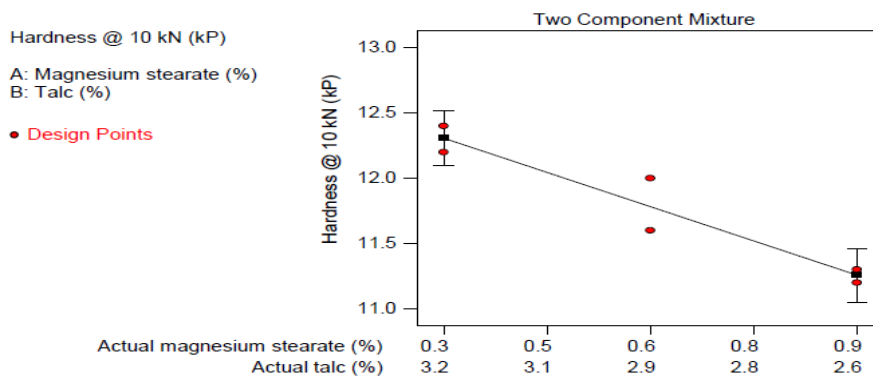


그림 19. 외부 과립용 스테아르산마그네슘과 툤크 사용량이 10 kN 타정압에서 정제 경도에 미치는 영향

#### 용출 및 함량 균일성

- 12.0 kP 경도를 포함한 모든 정제에서 적절한 용출률을 보임 (30 분간 > 85 %). 함량균일성은 모든 배치에서 RSD 3 % 이하로 나와 문제되지 않음. 연구된 범위 내에서 스테아르산마그네슘이나 툤크 모두 정제 용출이나 함량균일성에 큰 영향을 미치지 않음.

**제형 개발 연구 #2 요약**

- 외피 과립용 스테아르산마그네슘과 텔크 함량은 각각 0.6 %와 2.9 %로 정함.

**2.2.1.6 제형 개발 결론**

- 제형 개발 연구 #1 및 #2를 토대로 제형 조성이 최종 결정됨. MCC/유당 비율과 붕해제 함량은 #1에서 결정되었으며, #2에서는 스테아르산마그네슘을 최소 함량으로 하여 picking과 sticking을 예방할 수 있음을 확인하여 텔크와 함께 사용하여 함량을 줄임. 제네릭의약품 Acetripitan 20 mg 정제의 최종 제형은 표 29에 나타냄.

표 25. Acetripitan 20 mg 제네릭의약품 제제 조성<sup>12</sup>

원료약품	배합목적	조성	
		mg/정	% w/v
Acetripitan	주성분	20.0	10.0
내부 과립 원료약품			
유당수화물, NF	부형제	79.0	39.5
미결정셀룰로오스(MCC), NF	부형제	79.0	39.5
크로스카르멜로스나트륨(CCS), NF	붕해제	10.0	5.0
텔크, NF	유동화제, 활택제	5.0	2.5
외피 과립 원료약품			
스테아르산마그네슘, NF	활택제	1.2	0.6
텔크, NF	유동화제, 활택제	5.8	2.9
총질량		200.0	100.0

<sup>12</sup> 대조약에서 사용되는 첨가제들이 모두 나타남

**2.2.1.7 배합변수의 추가 위험 요소 평가**

- 고위험 배합변수 허용범위는 품질 관리 전략에서 설명함. 제형 개발 연구 결과에 따라 배합변수 위해요소는 표 30으로 업데이트되었고 그 타당성은 표 31에 나타냄.

표 30. 업데이트된 배합변수 위해 평가

원료의약품 CQA	제형 설계 변동			
	입자도 분포(PSD)	MCC/유당 비율	CCS 분량	스테아르산마그네슘 분량
함량	저위험	저위험*	저위험*	저위험*
함량균일성	저위험	저위험	저위험*	저위험*
용출	저위험	저위험	저위험	저위험
붕해 산물	저위험*	저위험*	저위험*	저위험

\* 위해성은 초기 위해 평가보다 낮아지지 않음.

표 31. 제형 설계 변동에 따른 초기 위해 평가 근거

원료의약품 특성	완제의약품 CQA	평가 근거
주성분 입자도 분포	함량	모든 정제가 함량 적합. 위해성은 중간위험에서 저위험으로 낮아짐.
	함량균일성	주성분의 낮은 흐름성은 압착 공정과 낮은 의약품 로딩량 및 흐름성이 좋은 부형제를 이용하여 개선하였고 위해성은 고위험에서 저위험으로 낮아짐.
	용출	이 위해 요소는 주성분 입자도를 관리하고 내부 과립의 슈퍼봉해제를 최적화함으로써 고위험에서 저위험으로 낮아졌다.
MCC/유당 비율	함량균일성	이 위해 요소는 MCC/유당 비율 최적화와 압착 공정을 이용하여 고위험에서 저위험으로 낮아졌다.
	용출	이 위해성은 넓은 정제 경도 범위(5.0 - 12.0 kP)에서의 마손도를 가지고 결정한 부형제 비율을 선택하여 중간위험에서 저위험으로 낮아졌다. 이 경도 범위에서의 정제는 용출 적합이었다. (30 분간 > 85 %)
CCS 분량	용출	모든 정제는 빠른 봉해 시간을 보였다. 이 위해 요소는 고위험에서 저위험으로 낮아졌다.
스테아르산마그네슘 분량	용출	이 위해 요소는 외피 과립에서의 스테아르산마그네슘 분량을 최적화하여 고위험에서 저위험으로 낮아졌다.
	분해 산물	이 위해 요소는 외피 과립에서 텔크를 사용하여 스테아르산마그네슘 분량을 최소화하여 중간위험에서 저위험으로 낮아졌다. 이후 안정성 평가에서 이 제품은 안정하였다.

### 2.2.2 과다투입량

- Acetriptan 제네릭의약품 20 mg 정 조성에 과다투입량 없음.

### 2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특성

- 용출시험 분석법 개발에 대한 논의 및 초기 BE 연구 결과와 관련하여 항목 1.4 참조.

### 2.3 제조 공정 개발

- 참고 : 제네릭의약품을 개발하는 공정은 다양하며 본 예시는 그 중 한 가지. QbD를 통해 주요 물질 특성 (CMA; critical material attributes)과 제조 단계별 주요 공정 변수(CPP; critical process parameters)를 확인할 수 있음. 기존 문헌을 참고하거나 실제 실험을 하여 확인 가능. Pre-roller compaction 혼합 및 활택 공정의 개발은 물질 특성이 다양할 때 실험을 통해 CPP를 정하는 예시라고 할 수 있음. QbD는 제조 규모 확대 시 생길 수 있는 실패를 방지하려 함. 아래 설명된 다변량 실험은 CPP와 CMA의 허용범위를 정하는 과정임.

공정 이해도를 높이기 위한 과정은 아래와 같음.

- 공정 성능에 영향을 미칠 수 있는 모든 물질 특성 및 공정 변수들을 식별
- 위해 평가 및 과학적 지식을 통해 잠재적 고위험 특성/변수를 식별
- 식별된 잠재적 고위험 특성/변수의 함량수준 또는 범위 결정

- 필요시 DOE를 이용해 실험을 설계하고 실행
- 실험 결과를 분석하여 물질 특성 또는 공정 변수가 중요한지 판단
  - : 물질 특성이나 공정 변수에 변화가 생겨 의약품 품질에 미치는 영향이 크다면 중요
- 품질 관리 전략 개발.

· 2.2.1.3 '공정 선정'에서 논의되었다시피 완제의약품 분해산물 생성을 피하기 위한 적절한 과립공정으로 roller compaction이 선정되었고 그에 맞는 장비도 결정됨. 그림 21은 Acetripitan 제네릭의약품 20 mg 정제를 제조하기 위한 최종 공정 지도를 보여줌. 각 과정은 순차적으로 표시했으며, 중간/최종 산물의 품질에 영향을 미칠 수 있는 물질 특성과 공정 변수도 나타냄. 앞 단계의 투입 물질의 특성과 공정 변수가 다음 단계의 생성물 품질에 영향을 미치며 결국 최종생산물에 영향을 미치게 됨. 공정 개발 과정에서 위해 요소를 평가하는 데에 아래 지도가 사용됨. 제조 공정 개발 연구는 5.0 kg 실험실 규모(25000 units)로 진행됨.

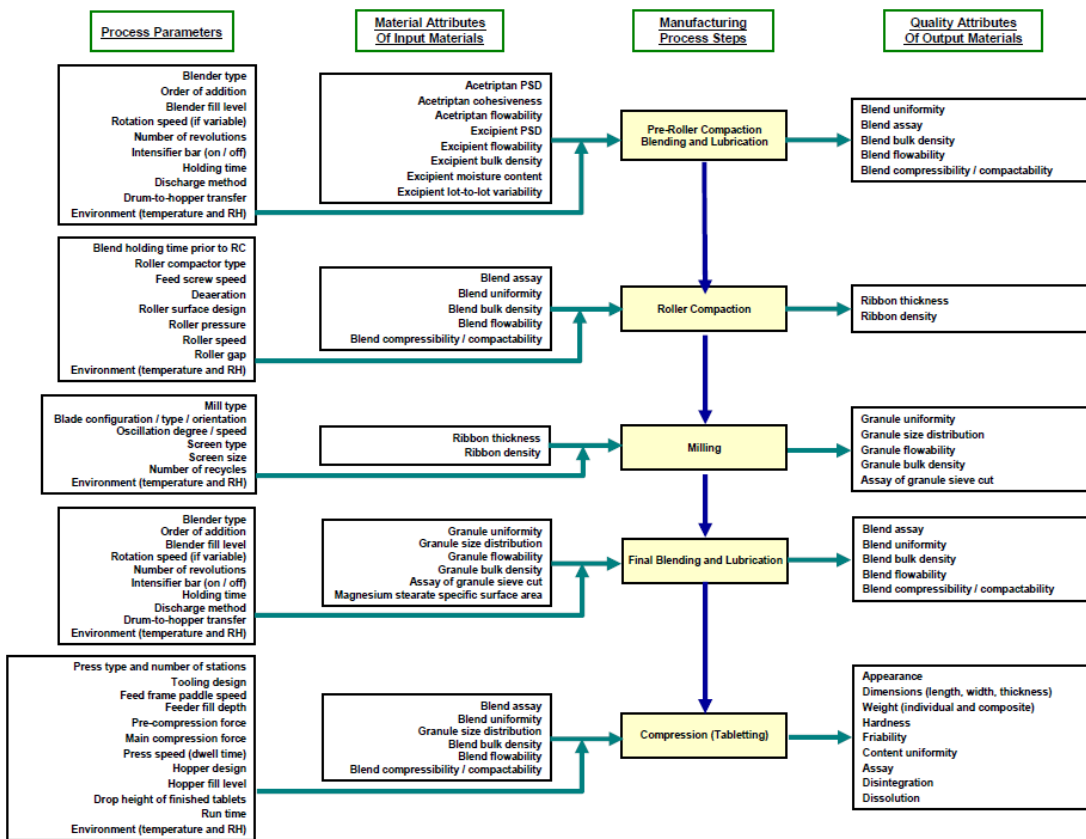


그림 21. Acetripitan 제네릭의약품 20 mg 정제 제조 공정 지도

### 2.3.1 완제의약품 제조 공정의 초기 위해 요소 평가

- 완제의약품의 CQA에 영향을 줄 수 있는 고위험 과정을 식별하기 위해 완제의약품 제조 공정의 위해 요소 평가가 수행됨. 정해진 변수는 제조 공정을 더 잘 이해하기 위해 추가로 연구되었고, 실패 배치를 만들지 않기 위해 품질 관리 전략을 개발함. 공정 변수를 식별하는 과정은 그림 22에 자세히 나와 있고, 각 공정 위해 요소 평가에 적용됨.

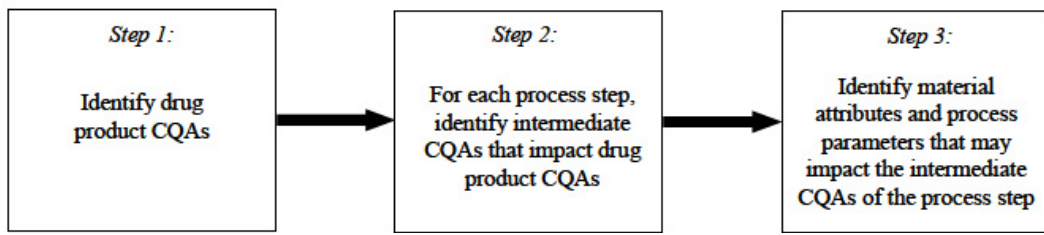


그림 22. 공정 변수 식별 과정

· 전체 제조 공정의 초기 위해 요소 평가는 표 32에 나와 있고, 그 타당성은 표 33에 정리되어 있음.

표 32. 제조 공정초기 위해 평가

완제의약품 CQA	공정 단계				
	전-압착 혼합 및 활택 공정	압착 공정	분쇄 공정	최종 혼합 및 활택 공정	타정 공정
함량	중간위험	저위험	중간위험	저위험	중간위험
함량균일성	고위험	고위험	고위험	저위험	고위험
용출	중간위험	고위험	중간위험	고위험	고위험
분해 산물	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험

표 33. 제조 공정초기 위해 평가 근거

공정 단계	완제의약품 CQA	평가 근거
전-압착 혼합 및 활택 공정	함량	전-압착 혼합 공정과 활택 공정은 혼합물의 유동성 편차를 크게 할 수 있으므로 중간위험이다.
	함량균일성	주성분입자도와 부착성은 흐름성에 부정적인 영향을 주므로 함량균일성에 영향을 줄 수 있어 고위험이다.
	용출	혼합 공정에서의 편차는 혼합물의 CCS 분포에 영향을 주어 과립의 붕해도에 영향을 주므로 용출에도 영향을 줄 수 있으므로 중간위험이다.
	분해 산물	혼합 공정 편차는 분해 산물 생성과는 관련이 없으므로 저위험이다.
압착 공정	함량	압착 공정은 흐름성을 높이고 주성분 분리를 막아주어 함량균일성을 높이므로 저위험이다.
	함량균일성	압착 공정에서 생성된 리본의 밀도 편차는 분쇄된 과립의 입자도 분포에 영향을 주므로 흐름성에 영향을 주어 정제 함량균일성에 영향을 주므로 고위험이다.
	용출	리본의 밀도는 생성된 과립의 가소성에 영향을 주므로 과립의 타정성 및 정제 정도에 영향을 주어 용출률에 영향을 주므로 고위험이다.
	분해 산물	압착 공정을 이용한 기허가 품목에서 압착기의 온도가 45 °C를 넘지 않고 dwell time이 아주 짧았다. 그러므로 압착 공정은 분해산물 생성에 영향을 주지 않아 저위험이다.

분쇄 공정	합량	분쇄 공정은 최종 과립 크기 분포를 결정한다. 과립도 분포는 흐름성에 영향을 주어 타정 공정 중 정제 중량과 함량에 영향을 주므로 중간위험이다.
	합량균일성	분쇄 공정에서 과도하게 미세한 과립을 생성하면 벌크 밀도와 혼합물의 흐름성에 영향을 주어 합량균일성에 영향을 줄 수 있으므로 고위험이다.
	용출	미세 과립의 비율이 높으면 정제 경도와 용출에 영향을 주므로 중간위험이다.
	분해 산물	분쇄 공정에서 사용되는 체의 온도가 올라가기는 하지만 dwell time이 짧아 분해 산물을 생성하지 않으므로 저위험이다.
최종 혼합 및 활택 공정	합량	정제의 합량과 합량균일성에 영향을 주는 과립의 합량균일성이 이전 공정에서 관리되고 본 공정에서는 적은 양의 활택제를 혼합하는 공정이므로 합량과 합량균일성에 큰 영향을 주지 않아 저위험이다.
	합량균일성	
	용출	과도할 활택 공정은 혼합기 회전수가 많아지므로 봉해도와 용출에 영향을 주므로 고위험이다.
	분해 산물	Acetriptan은 높은 온도( $\geq 105\text{ }^{\circ}\text{C}$ )에서 민감하여 분해되므로 혼합 공정은 분해 산물에 영향을 주지 않아 저위험이다.
타정 공정	합량	극단적인 경우 정제 중량 편차는 합량 부적합을 초래할 수 있어 중간위험이다.
	합량균일성	feed frame paddle 속도와 타정 속도와 같은 타정 공정 편차는 정제 중량 편차에 영향을 주어 합량균일성 부적합을 초래할 수 있어 고위험이다.
	용출	타정압이 조절되지 않는 경우 정제 경도가 영향을 받을 수 있다. 과도한 활택 공정은 느린 용출을 야기할 수 있어 고위험이다.
	분해 산물	Acetriptan은 높은 온도( $\geq 105\text{ }^{\circ}\text{C}$ )에서 민감하여 분해되므로 혼합 공정은 분해 산물에 영향을 주지 않아 저위험이다.

- 이후 어떤 공정 변수가 중간생성물의 CQA에 영향을 미치는지 식별하기 위해 각 고위험 공정에 대한 위해 요소 평가가 추가로 진행됨. 모든 변수에 대한 평가는 쉽지 않으므로 몇몇 변수는 기존 공정 지식에 따라 고정하였음.

### 2.3.2 Pre-roller compaction 혼합 및 활택 공정 개발

#### Pre-roller compaction 혼합 및 활택 공정 변수에 대한 초기 위해 요소 평가

- 표 32에 정리된 전체 공정에 대한 초기 위해 요소 평가를 통해 정제 합량균일성에 대해 pre-roller compaction 혼합과 활택공정을 고위험군 식별하였음. 분말 혼합물 pre-roller compaction 혼합 및 활택 과정의 중간생성물 CQA는 혼합균일성이 확인됨에 따라 혼합균일성에 영향을 줄 수 있는 공정 변수와 그에 관련된 위해 요소를 식별함. 표 34는 pre-roller compaction 혼합 및 활택 공정의 초기 위해 요소 평가내용을 보여줌.

표 34. 전-압착 혼합 공정 및 활택 공정 위해 평가

공정 단계: 전-압착 혼합 공정 및 활택 공정		
중간생성물 CQA: 혼합균일성		
편차	위해 평가	설정 근거 및 초기 관리 전략
<b>투입 물질 특성</b>		
Acetriptan PSD	고위험	초기 생물학적동등성시험에서 동등성을 확보하기 위해 $d_{90} \leq 30 \mu\text{m}$ 임을 밝혔음. 여러 주성분 로트 분석 결과 위 기준을 만족하는 주성분은 낮은 흐름성( $\text{ffc} < 3.50$ )을 보여 혼합균일성에 영향을 주므로 고위험이다.
Acetriptan 부착성	중간위험	Acetriptan lot #1 - 4의 특정 에너지는 중간 ~ 높은 부착성이 있음을 나타내어 혼합균일성에 영향을 줄 수 있으므로 중간 위험이다.
Acetriptan 흐름성	중간위험	Acetriptan lot #1 - 4의 $\text{ffc}$ 값은 낮은 흐름성을 나타내어 혼합균일성에 영향을 주므로 중간위험이다.
첨가제 흐름성	저위험	부형제는 제제의 약 80 %를 차지한다. MCC 등급 B02와 유당수화물 등급 A01은 1 : 1 비율로 사용되는데, 이 비율이 좋은 흐름성을 보이기 때문이다 ( $\text{ffc}$ 약 7). 유동화제와 활택제가 적은 양으로 사용되므로 혼합균일성에 영향을 거의 주지 않을 것으로 판단되므로 저위험이다.
첨가제 PSD	저위험	기허가 품목 ANDA 123456과 ANDA 456123에서 사용된 등급의 MCC와 유당수화물이 1 : 1의 비율로 사용되어 흐름성은 좋으므로 부형제의 PSD는 혼합균일성에 영향을 미치지 않을 것으로 판단된다. 유동화제와 활택제가 적은 양으로 사용되므로 혼합균일성에 영향을 거의 주지 않을 것으로 판단되므로 저위험이다.
첨가제 벌크 밀도	저위험	MCC와 유당수화물의 1 : 1 혼합물은 acetriptan과 비슷한 벌크 밀도를 나타낸다. 유동화제와 활택제가 적은 양으로 사용되므로 혼합균일성에 영향을 거의 주지 않을 것으로 판단되므로 저위험이다.
첨가제 수분 함량	저위험	첨가제 수분 함량은 약전규격 또는 별첨규격으로 관리된다. 기허가 품목 ANDA 123456과 ANDA 456123에서 사용된 예가 있어 혼합균일성에 영향을 거의 주지 않을 것으로 판단되므로 저위험이다.
첨가제 배치 간 편차	저위험	첨가제 PSD의 큰 편차는 혼합균일성에 영향을 주지만 기허가 사항에서 배치 간 편차의 영향은 적었으므로 저위험이다.
<b>혼합 공정 편차</b>		
혼합기 종류	저위험	다른 종류의 혼합기들은 각기 다른 혼합 양상을 보인다. V형 혼합기가 선정되었고, 저위험이다. 하지만 제조규모 확대 또는 실생산 시 혼합기 종류가 변경될 때는 위해 평가를 다시 실시해야 한다.
투입 순서	저위험	투입 순서를 잘 정하면 적은 양의 첨가제를 쉽게 분산할 수 있다. 다음 순서로 투입한다: 유당수화물, CCS, 주성분, 텔크, MCC. 위해성이 낮다.
혼합 속도 (rpm)	중간위험	혼합 속도는 장비 사양으로 보통 정해져 있다. 다양한 크기의 혼합기는 다른 혼합 속도를 보인다. 16 qt 혼합기는 20 rpm으로 고정되어 있다. 위해성이 중간이다.



회전수	고위험	과소 혼합 또는 과다 혼합은 혼합균일성에 영향을 주므로 고위험이다.
Intensifier bar (on/off)	저위험	Intensifier bar는 보통 혼합균일성을 향상시키는 데 필요하지 않다. 또한 NIR probe가 사용되는 경우 Intensifier bar는 혼합균일성에 도달하는 데 방해가 될 수 있다. Intensifier bar는 "off"로 되어 있다. 위해성이 낮다.
혼합기 fill level	고위험	혼합기 fill level은 장비 수용 능력, 혼합물 벌크 밀도 (0.43 - 0.48 g/cc)와 배치 크기에 영향을 받는다. 혼합기 fill level은 혼합 양상에 영향을 주므로 고위험이다.
Holding time	중간위험	충분한 혼합균일성에 도달하더라도 주성분이 holding, discharge, transfer 되는 동안 과립에서 분리될 수 있으므로 위해성이 중간이다.
혼합기 discharge	중간위험	
Drum-to-hopper transfer	중간위험	
작업 환경 (온도 및 RH)	저위험	온도와 습도가 관리되지 않으면 혼합균일성에 영향을 줄 수 있다. cGMP 하에서 제조 공정 중 온도와 습도를 25 °C ± 5 %, 40 - 60 % RH로 관리한다. 위해성이 낮다.

**Acetriptan 입자도 분포 회전 수 (number of revolutions)가 혼합균일성에 미치는 영향**

- Acetriptan은 용해도가 낮기 때문에 생체이용률을 높이기 위해 분쇄됨. 분쇄된 원료의약품은 유동성이 떨어지고 부착성이 높아지기 때문에 정제 함량균일성을 위해 타정 전 roller compaction을 시행함. 균일한 과립을 생성하는 roller compaction 공정의 성공여부는 이전 혼합 및 활택 공정 산물의 혼합균일성에 따라 결정됨.
- 초기 PK 연구에서는 원료의약품 d<sub>90</sub>이 30 µm (d<sub>50</sub> 24 µm) 이하의 Acetriptan 제네릭의약품 20 mg 정이 대조약과 생물학적으로 동등할 것이라고 제시됨. 제형 개발 과정에서 d<sub>90</sub>이 14 µm 이하인 입자도 분포 유동성 및 함량균일성에 문제가 있음이 밝혀졌고 혼합 공정은 고정되었으므로, 최적화된 혼합 공정이 혼합균일성에 좋지 않은 영향을 주지 않는 다른 acetriptan 입자도 분포까지 수용할 수 있는지를 확인해야 했음. 표 35에 보이듯, two-factor, three-level full factorial DOE를 통해 acetriptan 입자도 분포(d<sub>90</sub>)와 회전 수(number of revolutions, N<sub>rev</sub>)가 혼합균일성에 미치는 영향을 분석함. 초기 위해 요소 평가에서는 혼합기 fill level도 혼합균일성에 영향을 주었지만 이 공정 변수는 DOE 다음 평가됨. 본 연구에 사용된 제제는 항목 2.1.1.6의 표 29에 있음.

표 35. 전-압착 공정 및 활택 공정 편차를 평가하기 위한 32 시험 설계

인자: 공정 편차		수준		
		0	1	2
A	회전수 (number of revolutions, N <sub>rev</sub> )	100	200	300
B	acetriptan d <sub>90</sub> (um)	10	20	30
반응		목표		허용 가능한 범위
Y <sub>1</sub>	혼합물 함량 (w/w %)	100 w/w %	혼합기 모든 위치에서 95.0 - 105.0 w/w %	
Y <sub>2</sub>	혼합물 함량균일성 (% RSD)	RSD % 최소화	혼합기 모든 위치에서 RSD ≤ 5 %	

- 5.0 kg의 각 batch는 20 rpm으로 작동하는 16 qt 혼합기에서 혼합되었고, 검체는 특정 회전수로 돌리고 나소 그림 23에 도식화된 10 곳에서 채취함. 채취된 검체량에 대해 혼합물의 1 ~ 3 unit doses (200.0 - 600.0 mg)에 상응하도록 채취량을 보정함.

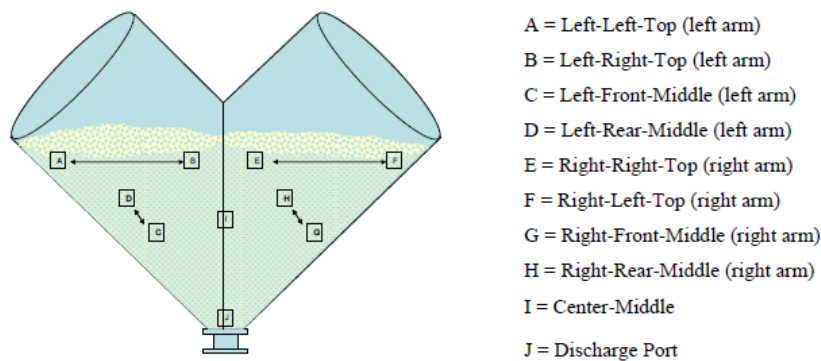


그림 23. V형 혼합기 검체 채취 위치

- 혼합균일성에 결과는 표 36에 정리됨.

표 36. 전-압착 공정 및 활택 공정 최적화 연구 결과

제조번호	인자: 공정 편차		반응
	A: $N_{rev}$	B: Acetriptan $d_{90}$ (um)	$Y_2$ : 혼합물 함량균일성 (% RSD)
21	100	10	8.9
22	100	30	5.4
23	300	20	2.5
24	100	20	6.8
25	200	20	3.0
26	300	10	3.2
27	300	30	2.3
28	200	30	2.8
29	200	10	4.3

- Sum of squares of sequential models (i.e., linear, two factor interaction, quadratic and cubic)를 근거로 추가 항이 중요하게 작용하는 최고다항식모델이 선정됨. Backward model selection method를 이용하여 유의성 수준 ( $\alpha = 0.05$ )에 따라 모델의 항을 감소시킴.

#### 혼합균일성의 중요 요소

- A( $N_{rev}$ )와 B(원료의약품 입자도 분포)가 혼합 균일성에 미치는 영향은 A, A, AB 상호작용, 그리고  $A^2$ 가 중요 요소인 2 차항 모델에서 가장 잘 묘사됨. 아래의 interaction plot (그림 24)은 두 요소에 따라 혼합균일성 결과가 달라짐을 보여줌. 회전수가 낮을수록 acetriptan 입자도 분포 혼합균일성에 더 큰 영향을 미쳤고, 회전 수 100에서는 분석된 세 개의 acetriptan 입자도분포가 사전에 정의된 기준인 함량 균일성 RSD 5 % 이하에 도달하지 못함.

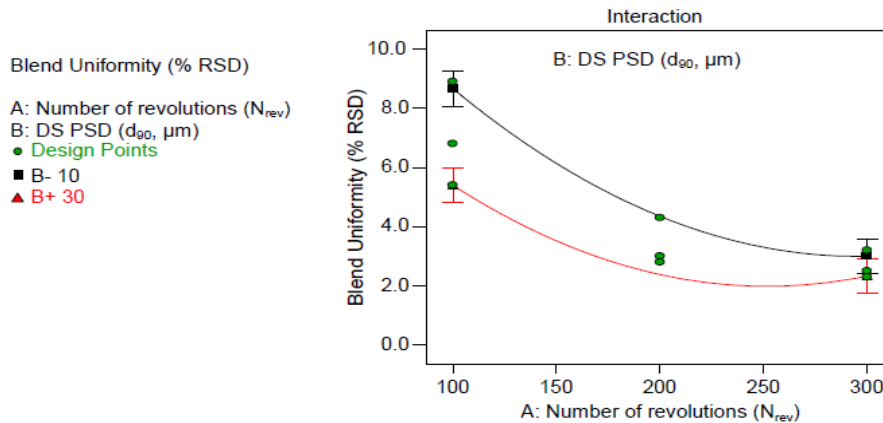


그림 24. 회전수와 주성분 입자도가 혼합균일성에 미치는 영향

### 혼합물 정량의 중요 요소

- 회전수나 원료의약품 입자도 분포 모두 혼합물 정량법에 영향을 미치지 못함. 분석 결과는 모두 목표치와 근사한 수준이었고, 전체적으로 98.7 - 101.2 % 범위 내임.

### 혼합 공정 종결 시점 결정을 위한 In-line NIR 개발

- 참고 : NIR 방법 개발 및 검증은 의약품 개발 보고서 영역 밖의 내용이므로 본 예시에서는 구체적으로 언급하지 않음. NIR 방법 검증 보고서는 3.2.P.5.3 '분석방법의 검증'에 포함되어야 함.
- 투입된 acetriptan의 입자도가 d<sub>90</sub> 10 - 30 μm인 혼합물의 균질성을 보장하기 위해 in-line NIR 방법이 개발되고 검증됨. 이 방법을 통해 실시간으로 분석할 수 있고, 실험실 규모이나 실생산 규모에서도 사용될 수 있음. 검증 과정에서는 NIR 방법을 통해 다양한 시점에서의 혼합균일성 data를 수집한 후 기존 샘플링 된 내용과 비교하였고, 별도의 HPLC 분석을 통해 유사함을 확인함. 검증 과정을 통해 NIR 방법으로 분석한 혼합물은 균질성을 보였고, 그로부터 제조된 정제는 함량균일성 시험 결과가 적합하였음 (상대표준편차 < 5 %). NIR 방법은 실시간 혼합균일성을 확인하는 데 적절한 방법이고, 혼합 공정의 종료 시점을 결정하는 데에 사용될 수 있음. 추가 정보는 3.2.P.5.3 '분석방법의 검증'에서 확인할 수 있음.
- Acetriptan 입자도가 d<sub>90</sub> 10, 20, 30 μm인 세 종류의 5.0 kg batch (Batch No. 30, 31, 32)를 생산. 혼합 과정 중 V형 혼합기가 거꾸로 서있을 때 혼합기의 sight glass를 통해 비침투적(non-invasively)으로 스펙트럼을 얻음. NIR 스펙트럼은 입자도와 경로 길이에 의한 영향을 최소화하고 acetriptan 피크를 잘 분리하기 위해 전처리됨. 혼합물의 균질성을 평가하기 위해 연속된 10 개 스펙트럼의 상대표준편차 (%)를 회전수의 함수로 계산함. 연속되는 10 개 스펙트럼의 표준편차가 5 % 이하인 경우 균질한 것으로 판단하였고, 이를 통해 10 개 이하의 스펙트럼이 일시적으로 기준 값 이하이더라도 혼합 공정이 종료되지 않도록 하였음.
- Acetriptan d<sub>90</sub>이 10, 20, 30 μm일 때 NIR 방법을 통해 결정된 혼합 공정 종료 시점의 회전수는 각각 368, 285, 234이었음 (그림 25). Macro (convection) mixing 다음에 slower micro (diffusion) mixing을 하였더니 혼합균일성이 초기에 급격한 변화를 보임.

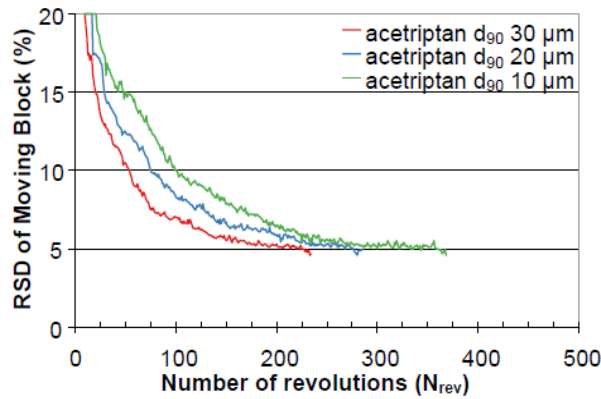


그림 25. Acetriptan 입자도가  $d_{90}$  10, 20, 30  $\mu\text{m}$ 일 때 in-line NIR로 측정된 혼합 공정 종료 시점

- 네 번째 5.0 kg batch (배치번호 33)는  $d_{90}$  20 $\mu\text{m}$ 인 acetriptan으로 생산됨. NIR 방법이 혼합 공정 종료 시점을 결정하기 위해 사용되었지만 그 결과는 사용되지 않고 분리(demixing)되는지를 확인하기 위해 회전수를 500 까지 진행함. 그림 26은 NIR에 의해 결정된 회전수보다 회전이 더 많이 진행되어도 상대 표준편차(%)가 증가하지 않은 것으로 보아 주성분이 혼합물로부터 분리되지 않는 것을 보여줌.

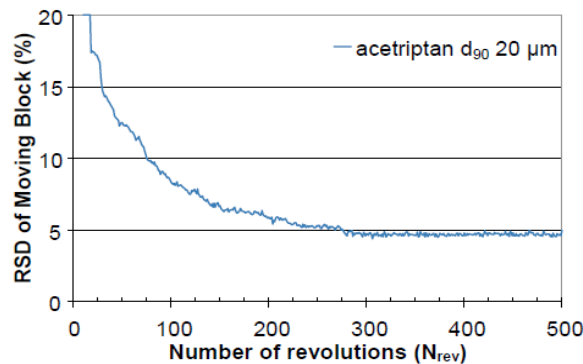


그림 26. Acetriptan 입자도가  $d_{90}$  20  $\mu\text{m}$ 일 때 혼합기의 회전수에 따른 NIR 스펙트럼

#### 혼합기 fill level이 혼합균일성에 미치는 영향

- Acetriptan Lot #2 ( $d_{90}$  20  $\mu\text{m}$ )일 때 혼합기 fill level이 혼합균일성에 미치는 영향을 연구함. 각 혼합물 (배치번호 34, 35, 36)은 16 qt V형-혼합기에 20 rpm으로 혼합되었고 NIR probe를 통해 모니터링 됨. 혼합기가 35, 55, 75 % 찼을 때 회전수 약 280 - 290에서 혼합균일성이 얻어진 것으로 보아 혼합기 fill level은 연구된 범위 내에서는 혼합 공정 종료 시점에 큰 영향을 미치지 못하는 것으로 분석됨.

#### Pre-roller compaction 혼합 및 활택 공정 개발 요약

- 기존 pre-roller compaction 혼합과 활택 공정 연구 내용을 토대로 in-line NIR 방법이 혼합 공정 종료 시점을 결정하는 데 사용됨. 혼합균일성을 얻기 위한 회전수는 acetriptan 입자도 ( $d_{90}$  10 - 30  $\mu\text{m}$ )에 따라 달랐고, 혼합기 fill level은 35 - 75 % 범위 내에서 적절한 균일성을 보임.

#### Pre-roller compaction 혼합 및 활택 공정 변수에 대한 추가 위해 요소 평가

- 개발 연구의 결과로 pre-roller compaction 혼합과 활택 공정에 대한 위해 요소가 감소된 내용이 표 37에 나타남. 위해 평가 초기 혼합균일성에 대해 고위험 공정 변수라고 식별된 변수들만 정리되어 있음.

표 37. Pre-roller compaction 혼합 및 활택 공정 변수에 대한 업데이트된 위해 평가

공정 단계: 전-압착 혼합 공정 및 활택 공정			
중간생성물 CQA: 혼합균일성			
편차	위해 평가	설정 근거 및 초기 관리 전략	
투입 물질 특성			
Acetriptan PSD	저위험	각기 다른 acetriptan 입자도 분포에서 공정 완전성을 확인했고, in-line NIR 방법이 개발되어 혼합 공정 종결 시점을 결정하였음. 혼합기 fill level은 35 - 75 % 수준에서는 혼합 공정 종결 시점에 영향을 주지 않아 저위험이다.	
회전수	저위험		
혼합기 fill level	저위험		

2.3.3 Roller compaction과 integrated milling 공정 개발

**Roller compaction과 integrated milling 공정 편차에 대한 초기 위해 요소 평가**

- 표 32에 나와 있는 전반적인 제조 공정에 대한 초기 위해 요소 평가를 토대로 roller compaction과 integrated milling 공정은 정제 함량균일성과 용출에 영향을 미치는 고위험 요소로 식별됨. 본 연구에서는 Alexanderwerk WP120 roller compactor with integrated milling 장비가 사용되어 두 과정이 함께 연구됨. Ribbon density, 과립 크기 분포, 과립 함량균일성, 과립 흐름성은 roller compaction과 integrated milling 공정 산물의 CQA로 설정됨. Ribbon density는 과립 입자도, 과립 벌크 밀도, 탭밀도, 과립 흐름성에 영향을 주고, 결과적으로 정제 경도와 용출에 영향을 미치기 때문에 CQA로 설정됨. 과립 입자도 분포, 과립 함량균일성, 과립 흐름성은 정제 질량 편차와 함량균일성에 관련되기 때문에 중간생성물 CQA로 설정함. 이 과정에서 네 개의 중간생성물 CQA에 영향을 미칠 수 있는 재료 특성과 공정 변수가 식별되고 그에 대하나 위험 요소가 평가됨. 초기 위해 요소 평가의 결과는 표 38에 나타남.

표 38. Roller compaction과 integrated milling 공정 편차에 대한 초기 위해 요소 평가

공정 단계: Roller compaction과 integrated milling 공정			
중간생성물 CQA: Ribbon density, 과립 입자도 분포, 과립 함량균일성, 과립 흐름성			
편차	투입 물질 CQA	위해 평가	설정 근거 및 초기 관리 전략
투입 물질 특성			
혼합물 벌크 밀도	Ribbon density	저위험	제제 조성이 최적화되었을 때 0.43 - 0.48 g/cc 범위의 일정한 혼합물 벌크 밀도가 관찰되었음. 편차가 낮아 중간생성물의 CQA에는 영향을 주지 않으므로 저위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
혼합물 함량	Ribbon density	저위험	혼합물의 함량은 95.0 - 105.0 w/w % 범위 내에서 일정(결과값 98.7 - 101.2 %)하였으므로 저위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
혼합균일성	Ribbon density	저위험	In-line NIR로 측정했을 때 목표하는 혼합균일성 (RSD < 5 %)에 도달했으므로 저위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	

혼합물 압축성 / 타정성	Ribbon density	저위험	혼합물의 압축성과 타정성은 제제 개발 시 최적화되었다. 낮은 정제 경도(5 kP) 정제의 마손도가 적합하고 (< 0.2 %), 높은 경도(12.0 kP)에서 용출률이 적합하였으므로 저위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
혼합물 흐름성	Ribbon density	저위험	혼합물의 흐름성(ffc > 6)이 좋으므로 저위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
<b>Roller compaction과 integrated milling 공정 편차</b>			
Pre-RC blend holding time	Ribbon density	저위험	Acetriptan의 부작용 때문에 회전수를 500까지 크게 했을 때도 주성분 분리가 일어나지 않았다. 전-압착 혼합 공정에서 holding에 따른 주성분 분리의 위해성이 낮다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
Roller compactor type	Ribbon density	저위험	Roller compactor들마다 작동 원리가 다르기 때문에 ribbon 특성과 분쇄된 과립의 RSD는 크게 달라질 수 있다. Alexanderwerk WP120이 선택되었고 공정 개발 과정에서 본 기기를 확정하였다. 위해성이 낮다. 하지만 제조규모 확대 또는 실생산 공정에서 Roller compactor 종류가 변경되었을 때는 위해 평가를 재실시해야 한다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
탈기	Ribbon density	저위험	Roller compactor에 공급되는 혼합물을 탈기하면 흐름성이 좋아진다. 고정된 공정 변수로 사용될 것이기 때문에 저위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
Feed screw 속도	Ribbon density	저위험	Feed screw 속도는 roller 압력이나 roller gap에 따라 달라지는 고정되지 않은 변수이기 때문에 중간위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
Roller surface design	Ribbon density	저위험	Roller surface design은 slip region으로부터 nip region으로 혼합물이 공급되는 힘에 영향을 줄 수 있다. 표면이 고르지 않은 roller를 선택하여 마찰력을 크게 함으로써 혼합물 공급이 더 잘되도록 하였으므로 저위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
Roller 압력	Ribbon density	고위험	Ribbon 밀도는 Roller 압력과 직접적으로 관계가 있고 이것은 분쇄된 과립의 RSD, 흐름성, 함량균일성, 타정성 및 압축성에 영향을 줄 수 있으므로 고위험이다.
	과립 입자도 분포	고위험	
	과립 함량균일성	고위험	
	과립 흐름성	고위험	
Roller 속도	Ribbon density	중간위험	Roller 속도는 전반적인 공정 속도를 결정하며 혼합물의 정체를 막기 위해 미리 선정된 feed screw speed에 따라 조정된다. 또한 roller 속도는 ribbon 밀도에 영향을 줄 수 있는 압축물의 dwell time과 반비례한다. 기허가 품목 ANDA 123456도 압착 공정을 사용하는데, roller speed는 8 rpm이며 공정이 따라 약간의 조정이 필요할 수 있다. 위해성이 중간이다.
	과립 입자도 분포	중간위험	
	과립 함량균일성	중간위험	
	과립 흐름성	중간위험	

탈기	Ribbon density	고위험	Johanson model <sup>13</sup> 에 따르면 ribbon 밀도는 roller gap과 반대 관계에 있기 때문에 분쇄 과립의 PSD, 흐름성, 함량균일성, 압축성 및 타정성에 영향을 줄 수 있으므로 고위험이다.
	과립 입자도 분포	고위험	
	과립 함량균일성	고위험	
	과립 흐름성	고위험	
Mill type	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	저위험	분쇄기 type은 분쇄 과립의 마모 유형과 입자도에 영향을 준다. 분쇄기는 type과 공정 변수가 고정되어 있으므로 저위험이다.
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	하지만 제조규모 확대 또는 실생산 공정에서 분쇄기 종류가 변경되었을 때는 위해 평가를 재실시해야 한다.
Mill Screen type	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	저위험	분쇄기 체 type은 분쇄 공정 이후 과립의 입자도 분포, 과립 함량균일성 및 흐름성에 영향을 준다. 체의 눈 크기는 고정되어 있으므로 저위험이다.
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	분쇄기 체 종류가 변경될 경우에는 위해 평가를 다시 실시해야 한다.
Mill 속도	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	고위험	분쇄기 속도는 분쇄 과립의 입자도에 영향을 주어 분과립의 혼합균일성 및 흐름성에 영향을 주므로 고위험이다.
	과립 함량균일성	고위험	
	과립 흐름성	고위험	
Blade 형태	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	저위험	분쇄기 blade 형태는 그 디자인에 따라 다양한 절단기 (shear)를 사용할 수 있다. 낮은 절단기를 사용하면 굵은 과립을 생성하나 입자도가 고르게 되고, 높은 절단기를 사용하면 불균일하여 입자도분포가 넓게 된다. 입자도 분포 결과는 과립의 흐름성과 함량균일성에 영향을 준다. Blade는 기기 디자인에 따라 고정되기 때문에 저위험이다.
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
Mill 체눈 크기	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	고위험	분쇄기 체눈 크기는 입자도 분포에 직접적으로 영향을 주어 과립의 혼합균일성 및 흐름성에 영향을 주므로 고위험이다.
	과립 함량균일성	고위험	
	과립 흐름성	고위험	
재사용 횟수	Ribbon density	중간위험	압착 공정 중 혼합물이 밖으로 유출되거나 분쇄 공정 중 미세 입자가 많이 생성될 경우 미립자의 재사용을 고려해 볼 수 있다. 하지만 재사용 횟수는 과립의 품질 특성 중 균질성에 영향을 줄 수 있다. 재사용은 하지 않는 것이 좋다. 위해성이 중간이다.
	과립 입자도 분포	중간위험	
	과립 함량균일성	중간위험	
	과립 흐름성	중간위험	
작업 환경 (온도 및 습도)	Ribbon density	저위험	온도와 습도가 관리되지 않으면 혼합균일성에 영향을 줄 수 있다. cGMP 하에서 제조 공정 중 온도와 습도를 25 °C ± 5 %, 40 - 60 % RH로 관리한다. 위해성이 낮다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	

<sup>13</sup> Johanson, J. R. A rolling theory for granular solids. ASME, Journal of Applied Mechanics Series E, 1965, 32(4): 842 - 848.

**Roller 압력, Roller gap, Milling 속도, Mill 체눈 크기의 영향**

- 이 연구의 주목표는 ribbon, 분쇄 과립 및 완제의약품의 품질 특성에 roller compaction과 integrated milling 공정 변수가 미치는 영향을 평가하는 것. 연구된 공정 변수는 roller 압력, roller gap, milling 속도, 그리고 mill screen orifice 크기.
- 연구에 앞서 roller 압력이 압축되지 않고 지나가는(by-pass) 혼합물 양에 미치는 영향을 보기 위해 예비 실험이 진행됨. Roller 압력이 20 - 80 bar 범위일 때 by-pass 물질의 양은 5 % 미만이었고, roller compactor에 투입된 혼합물의 함량과 일치하였음. 이후 roller 압력은 20 - 80 bar로 정해짐. 예비 실험 중 비침습적 방법으로 온도를 측정하였을 때 유의한 온도 변화(> 5 °C)는 보이지 않았음. Roller gap 과 mill 속도, mill 체눈 크기는 기허가 품목인 ANDA 123456과 ANDA 456123에 근거하여 결정됨.
- 본 연구는 2<sup>4+1</sup> fractional factorial DOE를 사용하였으며 세 개 중심점이 포함되어 곡률 효과가 있는지 확인하였음. 표 39에서 DOE를 확인할 수 있음.

표 39. Roller compaction과 integrated milling 공정에 대한 24-1 fractional factorial DOE

Defining Relation		I = ABCD		
Resolution		IV		
인자: 공정 편차		수준		
		-1	0	+1
A	Roller 압력 (bar)	20	50	80
B	Roller gap (mm)	1.2	1.8	2.4
C	Mill 속도 (rpm)	20	60	100
D	Mill 체눈 크기 (mm)	0.6	1.0	1.4
반응(Responses)		목표(Goal)	허용 가능 범위 (Acceptable Ranges)	
Y <sub>1</sub>	Ribbon 밀도 (g/cc)	1.1	1.0 - 1.2	
Y <sub>2</sub>	분쇄 과립의 d <sub>10</sub> (um)	100 um	50 - 150 um	
Y <sub>3</sub>	분쇄 과립의 d <sub>50</sub> (um)	600 um	400 - 800 um	
Y <sub>4</sub>	분쇄 과립의 d <sub>90</sub> (um)	1000 um	800 - 1200 um	
Y <sub>5</sub>	과립 함량균일성 (% RSD)	% RSD 최소화	< 5 %	
Y <sub>6</sub>	과립 흐름성 (ffc)	최대화	> 6	
Y <sub>7</sub>	과립 함량 (w/w %)	100 w/w %	95.0 - 105.0 %	
Y <sub>8</sub>	타정압 5 kN에서의 정제 경도 (kP)	최대화	> 5.0 kP	
Y <sub>9</sub>	타정압 10 kN에서의 정제 경도 (kP)	최대화	> 9.0 kP	
Y <sub>10</sub>	타정압 15 kN에서의 정제 경도 (kP)	최대화	> 12.0 kP	
Y <sub>11</sub>	타정압 5 kN에서의 마손도 (%)	최소화	< 1.0 %	
Y <sub>12</sub>	타정압 10 kN에서의 마손도 (%)	최소화	< 1.0 %	
Y <sub>13</sub>	타정압 15 kN에서의 마손도 (%)	최소화	< 1.0 %	
Y <sub>14</sub>	정제 함량 (w/w %)	100 w/w %	95.0 - 105.0 %	
Y <sub>15</sub>	정제 함량균일성 (% RSD)	% RSD 최소화	< 5 %	
Y <sub>16</sub>	정제 봉해시간 (분)	최소화	< 5 분	
Y <sub>17</sub>	30 분간 용출률 (%)	최대화	> 80 %	



- 약 50.0 kg의 내부 과립 첨가제와 원료의약품(Lot #2)이 150 L diffusive V형-혼합기에서 12 rpm으로 혼합됨. 혼합기에는 혼합 공정 종결 시점 (RSD < 5 %, 목표 회전 수 ~ 234)을 관찰하기 위해 NIR probe를 장착했음. 분말 혼합물은 11 개 배치로 나누어졌고 각 배치는 약 4.5 kg이었음. 남은 0.5 kg 분말은 대조군으로 사용하였고 roller compact되지 않음.
- 각 배치는 Alexanderwerk WP120 (roller 지름 120 mm, 너비 25 mm)을 사용하여 roller compact되었고 표 40의 변수들이 사용되었음. Alexanderwerk WP120의 integrated milling unit은 ribbon crusher와 두 단계 milling 기기가 갖춰졌음. Ribbon은 작은 조각(flake)으로 부서지고 조각들은 첫 단계로 coarse screen milling (sizing) 과정을 통과함. 두 번째 단계는 최종 milling 과정임. 본 연구에서는 coarse screen size가 2.0 mm로 정해졌고 두 번째 단계의 milling 속도와 milling 체눈 크기는 표 40에 나타내었음.
- 분쇄된(milled) 과립은 20 rpm으로 작동되는 16 qt V형-혼합기에서 탱크를 넣어 100 rpm으로 혼합됨. 다음 스테아르산마그네슘이 추가되고 추가로 80 rpm으로 혼합되며, 각 batch는 각 정당 200.0 mg를 타정됨. 정제 경도와 마손도가 타정압의 주요 변수로 연구됨. 5, 10, 15 kN 세 가지 타정압에 대해 연구하였으며, 목표 경도 9.0 kP (허용 범위 8.0 - 10.0 kP)를 얻기 위해 함량균일성(상대표준편차 %), 분해 및 용출, 주 타정압을 조절함.
- 표 40은 ribbon 밀도, 평균 과립 크기 ( $d_{50}$ ), 과립 흐름성 (ffc), 타정압 10 kN에서의 정제 경도, 정제 함량균일성 (상대표준편차 %)을 나타냄. (다른 반응들은 보이지 않음).

표 40. Roller compaction과 integrated milling 공정 DOE에 대한 실험 결과

제조 번호	혼합물 조성				반응(Responses)				
	A: Roller 압력 (bar)	B: Roller gap (mm)	C: Mill 속도 (rpm)	D: Mill 체눈 크기 (mm)	Y <sub>1</sub> : Ribbon 밀도 (g/cc)	Y <sub>3</sub> : 분쇄 과립의 $d_{50}$ (um)	Y <sub>6</sub> : 과립 흐름성 (ffc)	Y <sub>9</sub> : 타정압 10 kN에서 정제 경도 (kP)	Y <sub>15</sub> : 정제 함량균일성 (% RSD)
37	50	1.8	60	1.0	1.132	649	7.64	10.9	3.1
38	20	2.4	100	0.6	0.943	268	4.19	14.4	5.3
39	20	1.2	20	0.6	1.002	264	5.26	13.4	4.2
40	80	2.4	100	1.4	1.211	1227	9.83	10.1	2.1
41	80	1.2	20	1.4	1.285	1257	10.46	7.8	1.4
42	20	2.4	20	1.4	0.942	739	6.28	14.5	3.5
43	50	1.8	60	1.0	1.118	639	7.52	10.7	2.8
44	80	1.2	100	0.6	1.278	346	8.61	9.0	2.7
45	50	1.8	60	1.0	1.104	611	7.88	11.4	2.9
46	20	1.2	100	1.4	1.005	687	7.47	12.9	3.1
47	80	2.4	20	0.6	1.206	328	7.25	10.0	2.8

#### Ribbon 밀도에 대한 중요 인자

- 그림 27에서처럼, ribbon 밀도에 영향을 미치는 중요 인자는 A(roller 압력)와 B(roller gap). 그 영향은 그림 28에 나타냄. Roller 압력이 증가할수록 (positive effect), roller gap이 감소할수록 (negative effect) ribbon 밀도가 증가함.

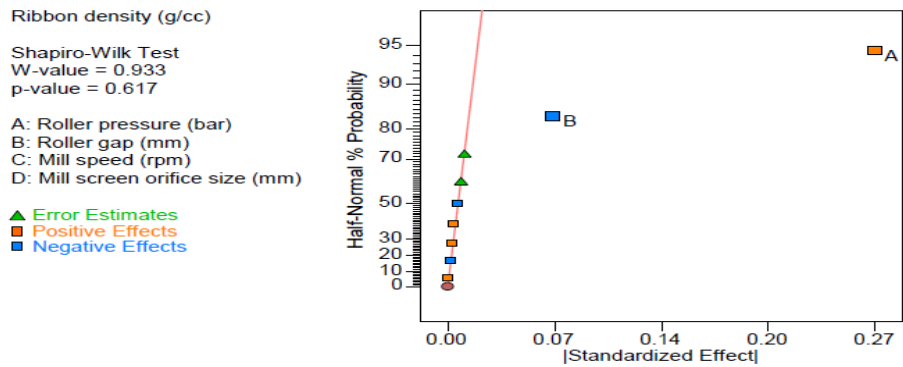


그림 27. Ribbon 밀도에 영향을 주는 공정 편차에 대한 half-normal plot

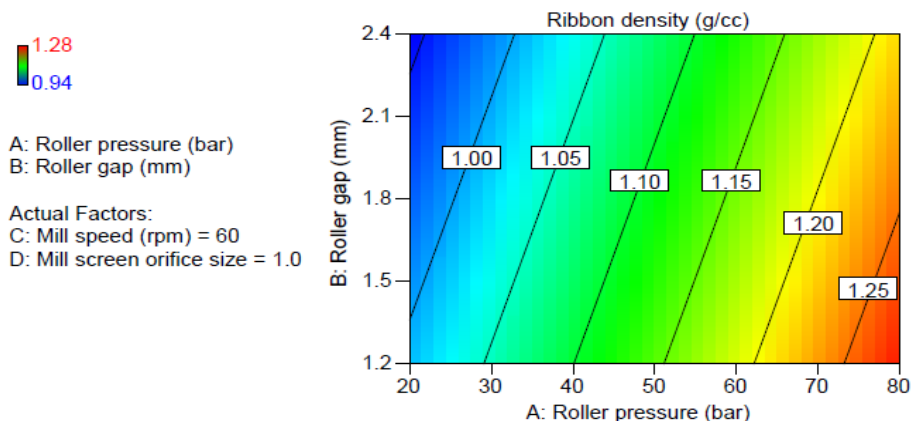


그림 28. Ribbon 밀도에 영향을 주는 roller 압력과 roller gap

### 평균 과립 크기 ( $d_{50}$ )에 대한 중요 인자

- 그림 29는 평균 과립입자도 ( $d_{50}$ )에 영향을 주는 중요 인자가 D (mill 체눈 크기), A (roller 압력) 및 AD (A와 D의 상호작용)임을 보여줌.
- 그림 30은 mill 체눈 크기와 roller 압력이 과립 입자도  $d_{50}$ 에 미치는 영향을 보여줌. Mill 체눈 크기와 roller 압력이 증가할수록 (positive effect)  $d_{50}$ 이 증가함. 두 가지 변수는 강력한 상호작용을 나타냄. (i.e., 더 큰 mill 체눈 크기에서 roller 압력이 평균 과립 크기에 더 큰 영향을 미침)

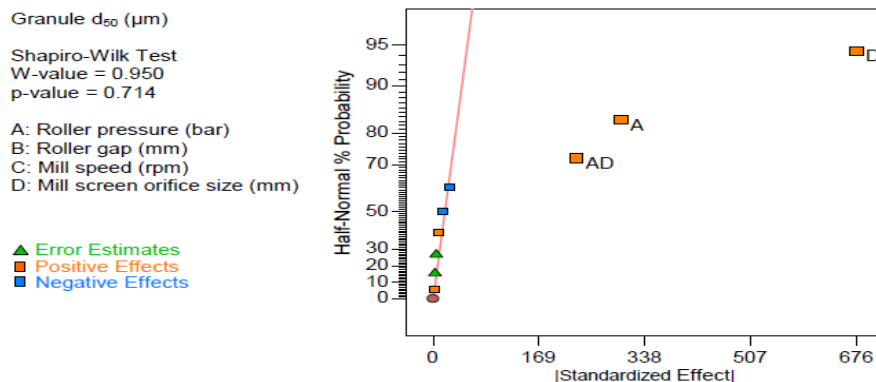


그림 29. 평균 과립 크기( $d_{50}$ )에 영향을 주는 공정 편차에 대한 half-normal plot

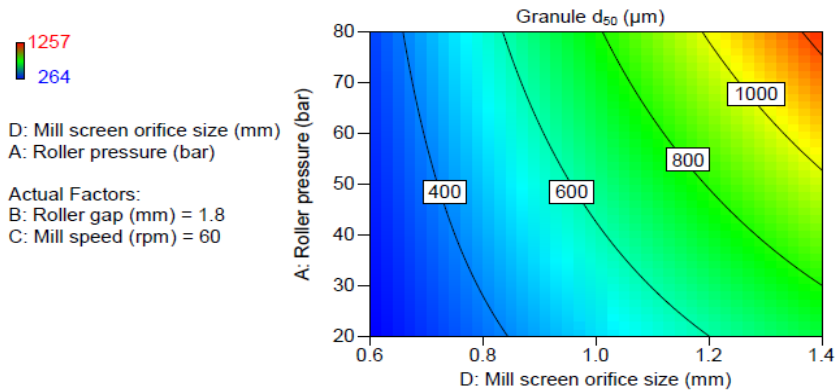


그림 30. 평균 과립 크기( $d_{50}$ )에 영향을 주는 roller 압력과 mill 체눈 크기

### 과립 흐름성에 대한 중요 인자

- Milling 후의 과립 흐름성(ffc)은 ring shear tester를 이용해 측정함. 그림 31에 보이듯 과립 흐름성에 영향을 미치는 중요 인자는 A (roller 압력), D (mill 체눈 크기) 및 B (roller gap). Roller 압력과 mill 체눈 크기가 과립 흐름성에 미치는 영향은 그림 32에 나타냄. Roller 압력과 mill 체눈 크기가 증가할수록 과립 흐름성도 커졌으며 roller gap도 흐름성에 영향을 미쳤지만 그 정도는 약했음.

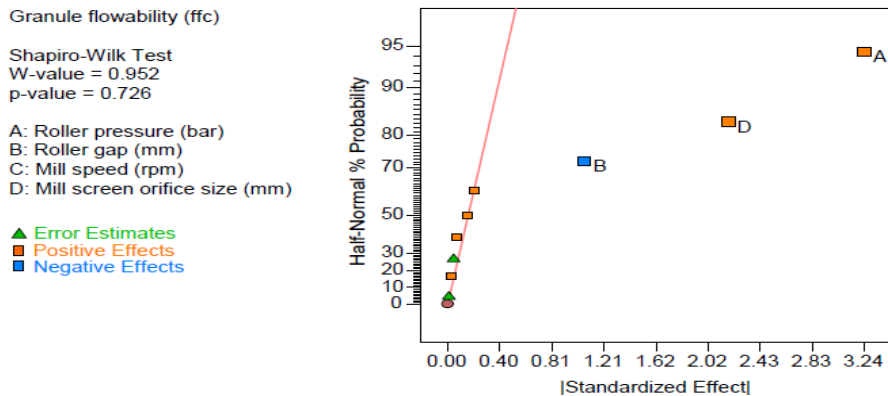


그림 31. 과립 흐름성(ffc)에 영향을 주는 공정 편차에 대한 half-normal plot

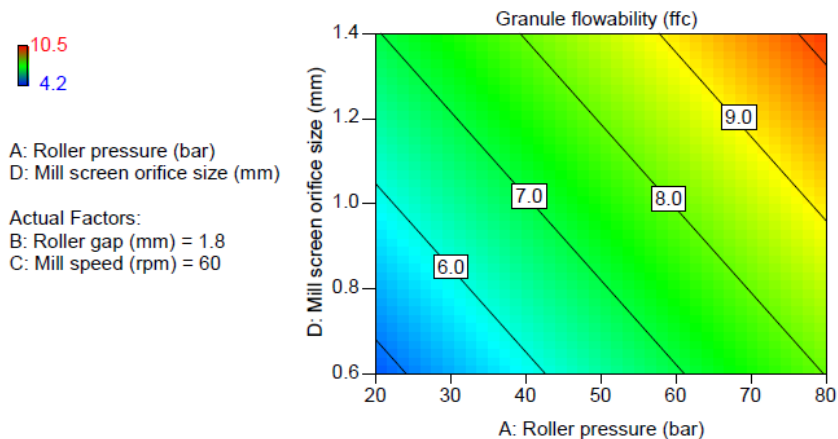


그림 32. Roller 압력과 mill 체눈 크기가 과립 흐름성(ffc)에 미치는 영향

### 과립 함량균일성에 대한 중요 요소 (% RSD)

- 모든 배치에서 허용 가능한(2.0 ~ 2.9 % RSD) 과립 함량균일성을 보였고 특이한 변수는 없었음

### 과립 sieve cut 분석에 대한 중요 요소

- 각 배치에서 약 10 g의 과립이 채취됐고 7 층으로 쌓인 체의 가장 위층에 놓여졌다. 체눈 크기는 위에서부터 840 μm, 420 μm, 250 μm, 180 μm, 149 μm, 75 μm이고 최하단에 미세한 분말을 모으는 그릇이 있다. 체는 약 5 분간 입도 분석기에서 흔들고 이후 결과를 분석하였다. 모든 배치는 허용 가능한(98.2 ~ 102.0 % 범위) granule sieve cut 결과를 나타냈다. 이 결과는 혼합물을 타정하는 pre-roller의 분리가 발생하지 않음을 보여준다. granule sieve cut 분석에서 특이할만한 변수는 없었다.

### 정제 정도에 대한 중요 요소

- Half-normal plot (그림 33)과 같이 타정압 10 kN으로 타정할 때 정제 정도에 영향을 주는 중요 요소는 A(roller 압력)와 B(roller gap)이었다. 정제 정도에서의 roller 압력과 roller gap과의 영향은 그림 34에 나타났다. 정제 정도는 roller 압력이 증가할 때와 roller gap이 감소할 때 줄어들었다.

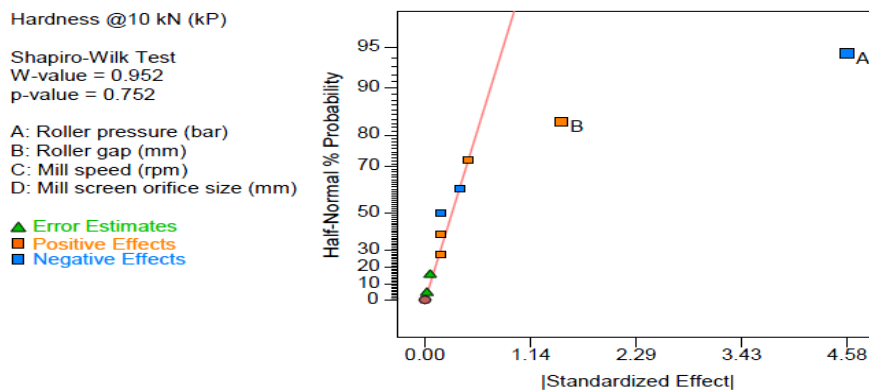


그림 33. 타정압 10 kN에서의 정제 정도에 미치는 공정 편차에 대한 half-normal plot

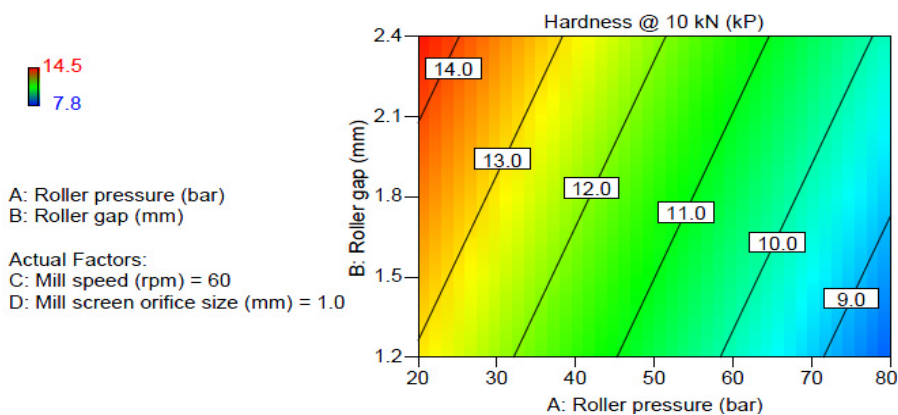


그림 34. Roller 압력과 roller gap이 타정압 10 kN에서의 정제 정도에 미치는 영향

- Ribbon 밀도와 정제 정도는 roller 압력과 roller gap에 영향을 받기 때문에 두 가지 요소 사이에 존재할 수 있는 상관관계에 대해 평가해보는 것이 합리적임.

- 그림 35에서처럼 ribbon 밀도와 정제 경도 사이에 반비례 관계가 관찰되었다.

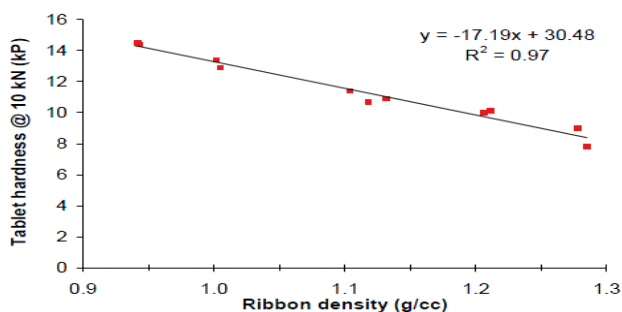


그림 35. Ribbon 밀도와 정제 경도 사이의 관계

### 정제 마손도에 대한 중요 요소

- 37 ~ 47번 배치에서 생산된 모든 정제는 타정압 10 kN과 15 kN로 타정할 때 허용가능한 마손도(< 0.2 %)를 보임.
- 타정압 5 kN으로 타정한 41, 44번 배치는 정제 경도가 낮고(< 5.0 kP), 마손도 시험에서 부적합함. 이 두 개 배치는 높은 ribbon 밀도 (~ 1.28 g/cc)를 보임.
- 타정압 5 kN에서 타정한 나머지 배치에서는 허용 가능한 마손도(< 0.2 %)를 보임
- 정제는 5.0 kP 이상의 경도를 보임.

### 정제 함량에 대한 중요요소

- 모든 배치는 함량 기준(95.0 - 105.0 % w/w)에 잘 맞고 특히 요소가 없이 허용 가능한 (98.4 ~ 100.6 % 범위) 결과를 나타냄.

### 정제 함량균일성에 대한 중요 요소

- 데이터를 분석했을 때, 곡률효과(curvature effect)가 정제 함량 균일성에 대한 유의성이 없는 것을 보여줌.
- Half-normal plot (그림 36)에서 보이듯이, 정제 함량균일성에 영향을 주는 중요한 요소는 A(roller 압력)와 D(mill 체눈 크기)와 B(roller gap)
- 그림 37은 정제 함량균일성에 대해 roller 압력과 mill 체눈 크기의 영향을 보여줌
- 정제 함량균일성은 roller 압력과 mill 체눈 크기의 증가에 따라 % RSD 감소
- Roller gap은 정제 함량균일성에 영향을 주긴 했지만 그 영향은 더 적음.

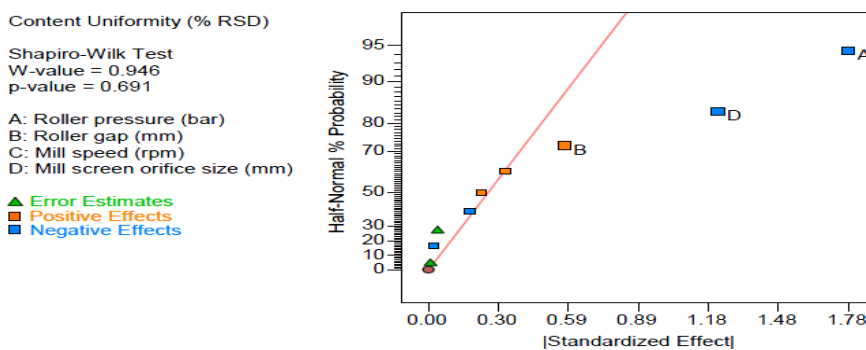


그림 36. 정제 함량균일성(% RSD)에 영향을 주는 공정 편차에 대한 half-normal plot

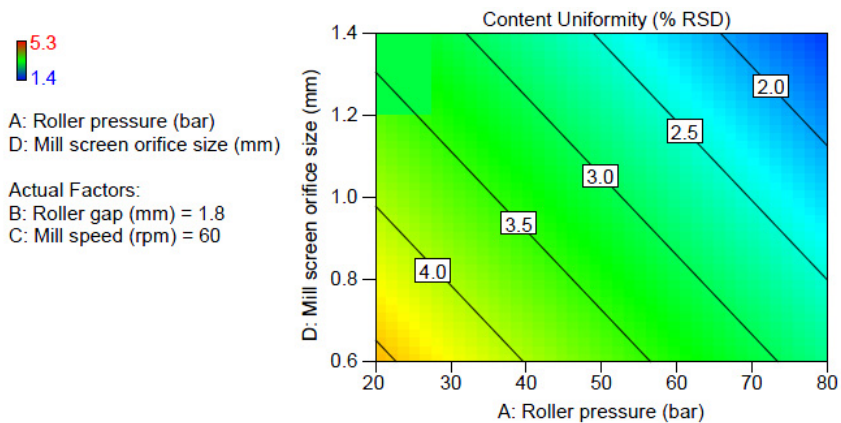


그림 37. Roller 압력과 mill 체눈 크기가 정제 함량균일성(% RSD)에 주는 영향

### 정제 봉해에 대한 중요 요소

- 모든 배치는 빠른 봉해도(< 4 분)를 보임.
- 검토된 공정 변수 중 봉해 시간에 영향을 준 것은 없었음

### 정제 용출에 대한 중요 요소

- 정제 경도는 용출에 상당한 영향을 줌(2.3.5 타정 공정 개발 참조). Ribbon 밀도와 정제 경도 사이의 역 선형 관계에 기초하여 roller 압력이 용출에 간접적인 영향을 끼치는 것으로 볼 수 있음.
- 주 타정압(main compression force)을 조정함으로써 ribbon 밀도와 정제 경도의 목표치에 도달
- 그러나 혼합물이 roller에 의해 압착될 때 타정성(compressibility) 및 압축성(compactability)이 어느 정도 감소함.
- 결과적으로 같은 정제 경도를 가지면서 보다 높은 ribbon 밀도를 얻기 위해 더 높은 타정압이 필요함.
- 반면 ribbon 밀도가 낮을 때( $\leq 1.0$  g/cc), 과립의 흐름성(배치 2와 3)은 낮았음. (ffc < 6)
- 그러므로, ribbon 밀도의 범위는 과립이 원하는 흐름성에 도달하고 기기 제조사에서 허용한 최대 타정압을 초과하지 않는 범위 내에서 확립될 필요가 있음.
- 실험계획법(DOE)에서 정제 마손도와 과립 흐름성에 대한 결과를 바탕으로 ribbon 밀도는 1.0 - 1.2 g/cc에서 조절됨(0.68 - 0.81 사이의 Ribbon 상대 밀도). Ribbon의 순 밀도는 이 연구에서 1.4803 g/cc임.)

### Roller compaction and integrated milling 공정 개발 요약

- Roller 압력은 ribbon 밀도, 평균 과립 크기( $d_{50}$ ), 과립 흐름성, 정제 경도와 정제 함량균일성에 큰 영향을 줌.
- Roller 압력의 증가는 ribbon 밀도, 평균 과립 크기( $d_{50}$ ), 과립흐름성, 정제 함량 균일성(더 낮은 % RSD)의 증가를 가져옴
- 그러나 타정성(compressibility) 및 압축성(compactability)에는 부정적인 영향
- Roller gap은 ribbon 밀도, 과립 흐름성, 정제 함량균일성에 큰 영향을 미침.
- Rroller gap 증가는 ribbon 밀도, 과립 흐름성, 정제 함량균일성(더 높은 % RSD)의 감소를 가져옴. 그러나 정제 경도는 더 증가.
- Mill 체눈 크기는 평균 과립 크기( $d_{50}$ ), 과립 흐름성, 정제 경도와 정제 함량균일성에 큰 영향을 줌. Mill 체눈 크기의 증가는 평균 과립 크기( $d_{50}$ ), 과립 흐름성, 정제 경도와 정제 함량 균일성(더 낮은 % RSD) 증가.

- Mill의 속도는 연구 결과 별다른 영향을 미치지 못하는 것으로 나타남.
- 게다가, 곡률효과(curvature effects)도 관찰되지 않았음.
- 실험계획법(DOE)의 결과에 의하면 mill의 속도가 중요하지 않은 반면 roller 압력, roller gap과 mill 체눈 크기가 중요 공정 변수(CPP)로 확인됨.
- 그림 38의 overlay plot은 모든 품질 특성이 목표치를 충족시키는 각 CPP의 적절한 범위를 찾도록 이용됨.
- 연구된 다른 크기(0.6 mm, 1.4 mm)에 비해 roller 압력과 roller gap을 더 폭넓게 이용할 수 있는 1.0 mm의 mill 체눈 크기선택
- 연구 결과를 바탕으로, roller 압력과 roller gap의 허용 가능한 범위는 20 - 77 bar 와 1.2 - 2.4 mm로 결정. (Alexanderwerk WP120 사용, roller 지름 120 mm, 폭 25 mm).
- Ribbon 상대 밀도 (solid fraction) = ribbon density/ribbon true density.

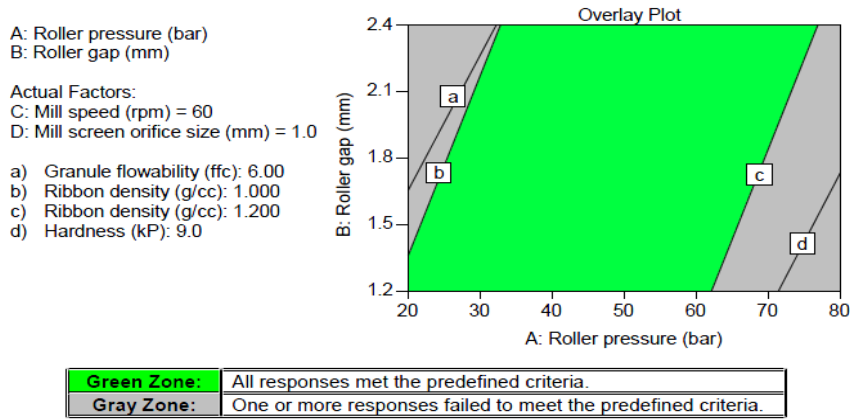


그림 38. Overlay plot - roller compaction과 integrated milling 공정 편차가 반응에 미치는 영향

### 업데이트된 milling 공정 및 roller compaction 공정 편차에 대한 위해 평가

- 표 41에서는 연구 결과 압착 공정과 분쇄 공정 변수가 감소함을 나타낸다. 위해 평가 근거 또한 나타낸다.

표 41. Roller compaction 및 분쇄 공정 변수에 대한 업데이트된 위해 평가

공정 단계: Roller compaction과 integrated milling 공정			
중간생성물 CQA: Ribbon density, 과립 입자도 분포, 과립 함량균일성, 과립 흐름성			
편차	투입 물질 CQA	위해 평가	설정 근거 및 초기 관리 전략
<b>Roller compaction과 integrated milling 공정 편차</b>			
Roller 압력	Ribbon density	저위험	Ribbon 밀도는 Roller 압력과 직접적으로 관계가 있고 이것은 분쇄된 과립의 RSD, 흐름성, 함량균일성, 타정성 및 압축성에 영향을 줄 수 있으므로 고위험이다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
Roller 속도	Ribbon density	중간위험	Roller 속도는 전반적인 공정 속도를 결정하며 혼합물의 정체를 막기 위해 미리 선정된 feed screw 속도에 따라 조정된다. 또한 roller 속도는 ribbon 밀도에 영향을 줄 수 있는 압축물의 dwell time과 반비례한다. 기허가 품목 ANDA 123456도 압착 공정을 사용하는데, roller 속도는 8 rpm이며 공정이 따라 약간의 조정이 필요할 수 있다. 위해성이 중간이다.
	과립 입자도 분포	중간위험	
	과립 함량균일성	중간위험	
	과립 흐름성	중간위험	

탈기	Ribbon density	고위험	Johanson model <sup>13</sup> 에 따르면 ribbon 밀도는 roller gap과 반대 관계에 있기 때문에 분쇄 과립의 PSD, 흐름성, 함량균일성, 압축성 및 타정성에 영향을 줄 수 있으므로 고위험이다.
	과립 입자도 분포	고위험	
	과립 함량균일성	고위험	
	과립 흐름성	고위험	
Mill type	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	저위험	분쇄기 type은 분쇄 과립의 마모 유형과 입자도에 영향을 준다. 분쇄기는 type과 공정 변수가 고정되어 있으므로 저위험이다.
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	하지만 제조규모 확대 또는 실생산 공정에서 분쇄기 종류가 변경되었을 때는 위해 평가를 재실시해야 한다.
Mill Screen type	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	저위험	분쇄기 체 type은 분쇄 공정 이후 과립의 입자도 분포, 과립 함량균일성 및 흐름성에 영향을 준다. 체의 눈 크기는 고정되어 있으므로 저위험이다.
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	분쇄기 체 종류가 변경될 경우에는 위해 평가를 다시 실시해야 한다.
Mill 속도	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	고위험	분쇄기 속도는 분쇄 과립의 입자도에 영향을 주어 분과립의 혼합균일성 및 흐름성에 영향을 주므로 고위험이다.
	과립 함량균일성	고위험	
	과립 흐름성	고위험	
Blade 형태	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	저위험	분쇄기 blade 형태는 그 디자인에 따라 다양한 절단기 (shear)를 사용할 수 있다. 낮은 절단기를 사용하면 굵은 과립을 생성하나 입자도가 고르게 되고, 높은 절단기를 사용하면 불균일하여 입자도분포가 넓게 된다. 입자도 분포 결과는 과립의 흐름성과 함량균일성에 영향을 준다. Blade는 기기 디자인에 따라 고정되기 때문에 저위험이다.
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	
Mill 체눈 크기	Ribbon density	N/A	Ribbon은 압착 공정에서 생성된다.
	과립 입자도 분포	고위험	분쇄기 체눈 크기는 입자도 분포에 직접적으로 영향을 주어 과립의 혼합균일성 및 흐름성에 영향을 주므로 고위험이다.
	과립 함량균일성	고위험	
	과립 흐름성	고위험	
재사용 횟수	Ribbon density	중간위험	압착 공정 중 혼합물이 밖으로 유출되거나 분쇄 공정 중 미세 입자가 많이 생성될 경우 미립자의 재사용을 고려해 볼 수 있다. 하지만 재사용 횟수는 과립의 품질 특성 중 균질성에 영향을 줄 수 있다. 재사용은 하지 않는 것이 좋다. 위해성이 중간이다.
	과립 입자도 분포	중간위험	
	과립 함량균일성	중간위험	
	과립 흐름성	중간위험	
작업 환경 (온도 및 습도)	Ribbon density	저위험	온도와 습도가 관리되지 않으면 혼합균일성에 영향을 줄 수 있다. cGMP 하에서 제조 공정 중 온도와 습도를 25 °C ± 5 %, 40 - 60 % RH로 관리한다. 위해성이 낮다.
	과립 입자도 분포	저위험	
	과립 함량균일성	저위험	
	과립 흐름성	저위험	



2.3.4 최종 혼합 공정 및 활택 공정 개발

**최종 혼합 공정 및 활택 공정 편차에 대한 초기 위해 평가**

- 표 32에 제시된 전반적인 제조 공정의 초기 위해 평가는 정제의 용출에 영향을 주는 최종 혼합과 활택 공정의 위해성을 표시함.
- 정제의 용출에 잠재적으로 영향을 줄 수 있는 활택 공정단계의 변수와 이에 대한 위해성이 평가됨.
- 표 42는 최종 혼합과 활택 공정의 초기 위해 평가를 제시하고 있음.

표 42. 최종 혼합 공정 및 활택 공정 초기 위해 평가

공정 단계: 최종 혼합 공정 및 활택 공정		
중간생성물 CQA: 정제 용출		
편차	위해 평가	설정 근거 및 초기 관리 전략
<b>투입 물질 특성</b>		
과립 함량균일성	저위험	압착 공정 개발 시 생성된 과립의 함량균일성은 RSD < 3 %이었으므로 과립 함량균일성은 정제 용출에 미치는 영향이 적으므로 저위험이다.
과립 함량	저위험	압착 공정 개발 시 연구된 과립 함량은 98.2 ~ 101.2 % 범위였다. 함량의 편차가 작으므로 정제 용출에 미치는 영향이 적을 것이므로 저위험이다.
과립 흐름성	저위험	Ribbon 상대 밀도가 0.68 ~ 0.81이고, 과립 유동성이 좋아 (ffc > 6) 정제 용출에 미치는 영향이 적을 것이므로 저위험이다.
과립 입자도 분포	저위험	정제의 CCS 함량이 5 %일 때 정제가 빨리 방해되었다. 압착 공정 개발 시 관찰된 과립 입자도분포의 편차는 정제 용출에 미치는 영향이 적으므로 저위험이다.
과립 벌크 밀도	저위험	과립의 벌크 밀도는 0.62 ~ 0.69 g/cc로, 편차가 적어 정제 용출에 미치는 영향이 적으므로 저위험이다.
스테아르산마그네슘 비표면적	고위험	스테아르산마그네슘의 비표면적이 커질수록 활택 효과가 커진다. 활택이 과도하면 정제의 방해와 용출이 지연되므로 고위험이다.
<b>활택 공정 편차</b>		
혼합기 종류	저위험	다른 종류의 혼합기들은 작동 원리가 달라 각기 다른 혼합 효율을 보인다. V형 혼합기가 선정되었고, 저위험이다. 하지만 제조규모 확대 또는 실생산 시 혼합기 종류가 변경될 때는 위해 평가를 다시 실시해야 한다.
투입 순서	저위험	과립과 탭크가 먼저 혼합되고 이후 스테아르산마그네슘이 투입된다. 스테아르산마그네슘은 보통 가장 마지막 활택에 사용된다. 투입 순서는 정해져 있고, 정제 용출에 미치는 영향이 적으므로 저위험이다.
혼합 속도 (rpm)	중간위험	혼합 속도는 장비 사양으로 보통 정해져 있다. 다양한 크기의 혼합기는 다른 혼합 속도를 보인다. 16 qt 혼합기는 20 rpm으로 고정되어 있다. 정제 용출에 미치는 위해성이 중간이다.
회전수	고위험	활택 공정이 과도하면 정제의 방해와 용출이 지연된다. Acetriptan은 BCS class II이므로 고위험이다.
Intensifier bar (on/off)	저위험	Intensifier bar가 "on"인 상태에서는 과립의 마모를 야기할 수 있다. 너무 미세한 과립이 생성되는 것을 방지하기 위해서 최종 혼합 및 활택 공정 시 intensifier bar는 "off"로 되어 있다. 위해성이 낮다.

혼합기 fill level	중간위험	혼합기 fill level은 혼합 양상에 영향을 주며 공정 개발 시 고정되어 있으나 제조규모 확대 시 변경될 수 있다. 위해성이 중간이다.
Holding time	저위험	이 공정 편차는 정제의 용출과 관련 없으므로 저위험이다.
혼합기 discharge	저위험	
Drum-to-hopper transfer	저위험	
작업 환경 (온도 및 RH)	저위험	온도와 습도가 관리되지 않으면 작업 시설의 온도가 변동되고 습도가 CQA에 영향을 준다. cGMP 하에서 제조 공정 중 온도와 습도를 25 °C ± 5 %, 40 - 60 % RH로 관리한다. 위해성이 낮다.

- 제형 개발 연구 #2의 결과에 따르면, 외피 과립용 스테아르산마그네슘과 탭크의 비율은 0.6 %와 2.9 %로 고정.
- 제네릭 Acetripant정의 제제 조성은 이전에 표 29에서 언급
- Acetripant의 낮은 용해도 때문에, 혼합 시 봉해의 지연을 유발할 수 있는 과도한 활택 하지 않는 것이 중요하며 활택 공정의 NIR 모니터링은 활택제의 양이 적어 불가능함.
- 그러므로 활택 공정 시간에 기초한 혼합 종결 시점을 결정하는 전통적인 방법이 필요.
- 연구에서는 활택 공정에서 정제 경도, 봉해, 용출에 대해 스테아르산마그네슘의 비표면적과 회전수의 영향을 조사.
- 이번 연구에서 acetripant Lot #2를 사용하여 파일럿 제조규모 혼합기(150 L)에 25.0 kg 혼합물 제조.
- 혼합물은 0.75의 ribbon 상대 밀도를 갖도록 roller 압축.
- Ribbon은 분쇄되어 5 개의 5.0 kg 배치로 나눔.
- 각 배치는 과립과 탭크가 스테아르산마그네슘과 활택되기 전에 16 qt V형-혼합기에서 20 rpm 속도로 100 rpm으로 혼합.
- 이후, 스테아르산마그네슘이 첨가되어 표 43에서처럼 실험디자인에 따라 혼합 진행.
- 활택 후 혼합균일성을 확인하기 위해 그림 23의 10 개 위치에서 채취.
- 활택된 혼합물은 타정압 10 kN으로 타정.
- 정제 배출력(Ejection force)을 모니터링 함.
- 타정된 정제는 성상과 타정기 성상(punch, die) 관찰을 통해 picking, sticking 및 binding 여부 검사.
- 또한 정제에 대해 마손도, 함량, 함량균일성 시험 실시.
- 표 43은 활택 공정 변수와 각 배치의 결과를 나타냄 (일부).

표 43. 외피 과립 활택 연구 결과\*

제조 번호	인자: 공정 편차		반응(Responses)			
	A: 스테아르산 마그네슘 비표면적 (m <sup>2</sup> /g)	B: N <sub>rev</sub> (활택 공정 시간)	Y <sub>1</sub> : 혼합 균일성 (% RSD)	Y <sub>2</sub> : 정제 경도 (kP)	Y <sub>3</sub> : 봉해 시간 (분)	Y <sub>4</sub> : 30 분간 용출률 (%)
48	5.8	60 (3 분)	2.3	9.0	2.7	96.2
49	5.8	100 (5 분)	2.5	9.2	3.1	97.4
50	10.4	60 (3 분)	2.4	8.9	3.4	96.3
51	10.4	100 (5 분)	2.3	8.8	3.7	96.7
52	8.2	80 (4 분)	2.4	9.1	2.9	97.1

\* 혼합기 fill level은 약 49 %이고 헤드스페이스 비율은 약 51 %이다.

- 정제 배출력(Ejection force)은 활택 공정 시간 감소와 스테아르산마그네슘 비표면적 감소에 따라 약간 증가하였으나 150 N을 초과하지는 않음
- 모든 정제는 매끈한 표면을 가지고 있었고 측면에 눈에 띄는 줄무늬가 없었음
- 문자와 숫자가 새겨진 펀치에 제품의 sticking이 일어나지 않았고 die cavities에 binding 하지 않음.
- 각 배치에서 % RSD는 과립 활택 공정 이후 3 % 이하로 적합.
- 전반적으로 혼합물 정량결과는 98.3 ~ 101.7 범위임.
- 정제 경도는  $9.0 \pm 0.2$  kP이었고, 이는 목표치인 8.0 - 10.0 kP의 범위 내임.
- 정제는 빠른 봉쇄(< 4 분)와 용출(30 분간 > 95 %)을 보임.
- 연구 결과는 적절한 과립 활택은 정해진 스테아르산마그네슘 비표면적(5.8 - 10.4 m<sup>2</sup>/g)과 활택시간(3 - 5 분) 범위 내에서 영향을 받지 않는(insensitive) 것으로 나타남.
- 연구 과정에서 정제의 마손도는 0.2 % w/w를 초과하지 않음.
- 정제 함량은 목표치에 가까웠고 허용 가능한 범위인 95.0 - 105.0 % w/w 이내임.
- 정제 함량균일성은 RSD 4 % 이하로 허용가능

### 최종 혼합 및 활택 공정 개발개요

- 연구된 범위 내에서 스테아르산마그네슘 비표면적(5.8 - 10.4 m<sup>2</sup>/g)과 회전수(60 - 100)는 제품의 품질 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

### 업데이트된 최종 혼합 및 활택 공정 변수에 대한 위해 평가

- 표 44는 연구 결과에 따른 최종 혼합과 활택 공정의 위해 평가를 보여준다.

표 44. 중 혼합과 활택 공정의 위해 평가

공정 단계: 최종 혼합 공정 및 활택 공정		
중간생성물 CQA: 정제 용출		
편차	위해 평가	설정 근거 및 초기 관리 전략
<b>투입 물질 특성</b>		
스테아르산마그네슘 비표면적	저위험	5.8 - 10.4 m <sup>2</sup> /g 범위에서 스테아르산마그네슘의 비표면적은 정제 용출에 영향을 미치지 않아 위해성이 낮게 평가되었고 이 물질 특성은 품질 관리 전략에 포함시킬 것이다.
<b>활택 공정 편차</b>		
혼합 속도 (rpm)	저위험	정해진 회전수(60 - 100)에서 정제의 성상과 용출에 영향을 미치지 않았으므로 위해성이 낮게 평가되었고 이 공정 변수는 품질 관리 전략에 포함시킬 것이다.

### 2.3.5 정제 타정 공정 개발

#### 타정 공정 편차 초기 위해 평가

- 표 32의 전반적인 제조 공정의 초기 위해 평가에서, 정제의 함량균일성과 용출에 영향을 주는 타정 단계의 위해성이 높음을 확인.
- 잠재적으로 위 두 가지 CQA에 영향을 줄 수 있는 공정 변수를 식별하고 관련된 위해 요소를 평가
- 타정 공정의 위해 평가 결과는 표 45에 요약.

표 45. 타정 공정 편차에 대한 초기 위해 평가

공정 단계: 타정 공정			
중간생성물 CQA: 정제 함량균일성, 용출			
편차	완제의약품 CQA	위해 평가	설정 근거 및 초기 관리 전략
<b>투입 물질 특성</b>			
혼합물 함량	함량균일성	저위험	활택 공정 개발 시 혼합물 함량은 98.3 - 101.7 %로 편차가 적었으므로 함량균일성과 용출에 영향이 적을 것이므로 저위험이다.
	용출	저위험	
혼합물 함량균일성	함량균일성	저위험	활택 공정 개발 시 활택 공정의 혼합균일성이 RSD < 3 %이므로 저위험이다.
	용출	저위험	
과립 입자도 분포	함량균일성	저위험	과립 입자도 분포는 압착 고정 이후 분쇄 공정에서 관리된다. 과립은 유동성이 좋으므로(ffc > 6) 함량균일성에 영향을 주지 않아 저위험이다.
	용출	저위험	
혼합물 흐름성	함량균일성	저위험	혼합물 흐름성은 hopper에서 feed frame 및 die cavity 로의 분말흐름에 영향을 줄 수 있으나 압착 공정 개발 시 적절한 흐름성을 갖도록 공정이 개발되었다. 외피 과립 제조에 사용되는 적은 양의 유동화제와 활택제는 혼합물의 흐름성에 영향을 주지 않을 것이므로 저위험이다.
	용출	저위험	
혼합물 타정성 및 압축성	함량균일성	저위험	함량균일성은 타정성과 압축성에 영향을 받지 않으므로 저위험이다. 혼합물의 타정성과 압축성은 정제 경도에 영향을 줄 수 있고 압착 공정 이후 ribbon 상대 밀도에 영향을 준다. 타정압이 조절되지 않을 경우 ribbon 상대 밀도의 배치 간 편차가 있을 수 있고 이에 따라 정제 경도 편차가 커질 수 있다. 이것은 용출에 영향을 줄 수 있으므로 고위험이다.
	용출	고위험	
혼합물 벌크 밀도	함량균일성	저위험	혼합물 벌크 밀도는 0.62 - 0.69 g/cc이고 편차가 적어 함량균일성과 용출에 영향을 주지 않을 것이므로 저위험이다.
	용출	저위험	
<b>타정 공정 편차</b>			
Press 종류와 number of stations used	함량균일성	저위험	Press 종류는 장비 사양에 따라 선택되었고 개발 과정에서는 3 구 타정기가 사용되었다. 허가 신청용 배치와 실생산 배치에서는 같은 press를 사용하지만 51 구 타정기가 사용될 것이므로 위해성이 낮다.
	용출	저위험	
타정기 디자인	함량균일성	저위험	타정기 디자인은 대조약과 비슷한 크기와 모양을 갖도록 선택되었고, 최종 혼합 공정 및 활택 공정에서 picking이 관찰되지 않았으므로 저위험이다.
	용출	저위험	
Feed frame paddle speed	함량균일성	고위험	최적화된 속도보다 빠를 경우 과도한 활택이 될 수 있고, 느릴 경우 die filling이 균일하지 않을 수 있으므로 고위험이다.
	용출	고위험	
Feed fill depth	함량균일성	저위험	Feed fill depth는 80 % 채워지도록 설계되었고 모니터링 및 자동 피드백 되므로 위해성이 낮다.
	용출	저위험	
예비타정압	함량균일성	저위험	함량균일성은 혼합물 균일성과 흐름성에 영향을 받으므로 예비 타정압과는 관련이 없어 저위험이다. 최적화된 예비 타정압보다 클 경우 lamination이 생길 수 있고 작을 경우 정제에 기포가 생겨 capping이
	용출	중간위험	

			생길 수 있다. 두 경우 모두 용출에 영향을 줄 수 있다. 예비 타정압은 동일한 장비에서의 생산 경험에 따라 1.0 kN으로 설정되어 있고 조정이 필요하다. 위해성은 중간이다.
주타정압	함량균일성	저위험	함량균일성은 혼합물 균일성과 흐름성에 영향을 받으므로 주타정압과는 관련이 없어 저위험이다.
	용출	고위험	최적화되지 않은 타정압은 타정 경도와 마손도 및 용출에 영향을 줄 수 있어 고위험이다.
Press Speed (dwell time)	함량균일성	고위험	최적화된 속도보다 빠를 경우 die filling이 잘되지 않아 질량 편차가 커질 수 있어 함량균일성과 용출에 영향을 줄 수 있다. 정제 품질에 영향을 주지 않는 범위 내에서는 press speed는 가능한 가장 빠를수록 좋다. 위해성이 높다.
	용출	고위험	
Hopper design과 vibration	함량균일성	저위험	Acetriptan이 부형제와 함께 압착되므로 주성분 분리의 위험성은 낮다. 타정시의 진동과 hopper angle design은 정제 용출과 함량균일성에 영향을 주지 않으므로 저위험이다.
	용출	저위험	
Hopper fill level	함량균일성	저위험	혼합물 흐름성이 좋고 hopper는 50 % 가량 채워지므로 이 수준을 유지할 경우 용출과 함량균일성에 영향을 주지 않으므로 위해성은 낮다.
	용출	저위험	
정제 낙하 높이	함량균일성	중간위험	타정된 정제가 너무 높은 곳에서 떨어지면 조각남, 균열, 갈라짐 또는 깨질 수 있으므로 위해성은 중간이다.
	용출	중간위험	
타정기 가동 시간	함량균일성	중간위험	타정 시간이 너무 길 경우 함량균일성이 떨어질 수 있으므로 중간위험이다.
	용출	저위험	타정 시간이 길더라도 용출에는 영향을 주지 않으므로 저위험이다.
작업 환경 (온도 및 습도)	함량균일성	저위험	온도와 습도가 관리되지 않으면 작업 시설의 온도가 변동되고 습도가 CQA에 영향을 준다. cGMP 하에서 제조 공정 중 온도와 습도를 25 °C ± 5 %, 40 - 60 % RH로 관리한다. 위해성이 낮다.
	용출	저위험	

- 다음 실험은 투입되는 물질 특성(ribbon 상대 밀도 등)과 타정 및 최종 제품의 품질 특성에 관련된 공정 변수 간의 관계를 조사하기 위해 수행.
- 최종 혼합물의 3 배치(Batch No. 53 - 55, 각각 15.0 kg, 주성분 원료 Lot #2)는 타정 연구를 위해 50 L 혼합기에서 제조.
- 위 3 배치의 ribbon 상대 밀도는 각각 0.68, 0.75, 0.81
- 압착 공정 연구에서는 이 범위 내에서 필요한 타정압이 기기 제조사에서 권장하는 최대 압력을 초과하지 않을 것이라는 결론을 내림.

#### **Feeder Frame Paddle Speed에 따른 효과**

- 정제의 품질 특성에 대한 feeder frame paddle speed(8 - 20 rpm)의 영향을 조사하는 스크리닝 연구 수행.
- 최종 혼합물의 흐름성이 좋으므로, 지정된 범위 내에서 feeder frame paddle speed의 변화는 정제의 질량편차나 함량균일성에 영향을 주지 않음.
- 정제 용출은 또한 feeder speed의 변화에 대해 아무런 영향이 없었음.

**주타정압, 타정 속도, ribbon 상대 밀도에 따른 효과**

- 타정압과 타정기 속도(dwel time과 관련)는 정제 경도, 봉해, 용출, 함량, 함량균일성, 마손도, 질량편차 및 성상과 같은 다양한 품질 특성에 영향을 줄 수 있음.
- 압착 공정 이후 생성된 ribbon의 밀도는 정제의 경도, 용출에 영향을 주는 과립의 압축성 타정성에 영향을 줄 수 있음.
- 그러므로 정제 품질 특성에서 이들 변수들의 효과를 확인하기 위해 3 개의 센터 포인트에서 23 full factorial DoE가 수행.
- 예비 타정압(pre-compression force)은 타정에 영향을 줄 수 있는 정제 내 기포를 줄여주기 때문에 중요.
- 그러나 유사한 기계에 의해 타정된 제제(기허가 품목 ANDA 123456)에 대한 이전의 경험에 기초하여, 예비 타정압(pre-compression force)은 이 DoE에서 1 kN으로 고정함.
- 표 46은 연구 설계 및 그 결과를 보여준다.

표 46. 타정 공정에 대한 23 full factorial DoE

인자: 공정 변수		수준		
		-1	0	+1
A	주타정압 (kN)	5	10	15
B	타정기 속도 (rpm)	20	40	60
C	Ribbon 상대 밀도	0.68	0.75	0.81
반응(Responses)		목표(Goal)		허용 가능 범위 (Acceptable Ranges)
Y <sub>1</sub>	성상	매끈하고 흠이 없는 성상		
Y <sub>2</sub>	정제 경도 (kP)	허용 범위 설정	다른 반응들에 기초해 허용 범위 설정 필요함.	
Y <sub>3</sub>	마손도 (%)	최소화	1.0 % 이하	
Y <sub>4</sub>	질량 편차 (%)	최소화	개개: 목표치 ± 5 % 전체: 목표치 ± 3 %	
Y <sub>5</sub>	함량 (w/w %)	100 w/w %	95.0 - 105.0 w/w %	
Y <sub>6</sub>	함량균일성 (% RSD)	RSD % 최소화	% RSD < 5 %	
Y <sub>7</sub>	봉해 시간 (분)	최소화	5 % 이하	
Y <sub>8</sub>	용출률 (%)	최대화	30 분간 80 % 이상	

- 검체 채취 전 약 5 분 간 정해진 타정압으로 가동
- 검체 채취는 각각 시작, 중간, 끝에서 채취(20 분마다 검체 채취한 배치 No. 54c 제외)
- 유사한 결과가 각 검체 채취 점에서 관찰됨.
- 표 47은 중간 시점의 결과를 보여줌.

표 47. 타정 공정에 대한 23 full factorial 시험 결과

제조 번호	인자: 공정 편차			반응		
	A: 주타정압 (kN)	B: 타정기 속도 (rpm)	C: Ribbon 상대 밀도	Y <sub>2</sub> : 정제 경도 (kP)	Y <sub>6</sub> : 함량균일성 (% RSD)	Y <sub>4</sub> : 30 분간 용출률 (%)
55a	15	20	0.81	10.8	1.9	95.7
54a	10	40	0.75	9.7	3.1	96.1
53a	15	60	0.68	12.9	3.5	85.4

55b	15	60	0.81	11.3	3.9	92.6
53b	5	20	0.68	7.8	2.6	96.4
53c	15	20	0.68	13.6	2.2	83.8
55c	5	60	0.81	4.2	3.3	99.6
54b	10	40	0.75	10.4	2.9	94.5
55d	5	20	0.81	5.5	2.3	97.2
54c	10	40	0.75	9.1	2.5	93.1
53d	5	60	0.68	6.7	3.7	97.1

### 정제 정도에 대한 중요 요소

- 실험디자인에 센터 포인트가 포함되었기 때문에, 곡률 효과(curvature effect)의 중요성은 조절된 모델을 사용하여 시험한 결과 중요하지 않음이 밝혀짐.
- 따라서, 센터 포인트는 모델 피팅을 위해 포함
- 다음 half-normal plot (그림 39)에서는, A(주타정압)가 C(ribbon 상대 밀도)에 따르는 정제 정도에 영향을 주요 인자임을 보여줌
- 나머지 모델은 Shapiro-Wilk 가설 검정 결과에서 비롯한 순수 에러(pure error)때문에 정규 분포에 중요한 영향이 없었음.

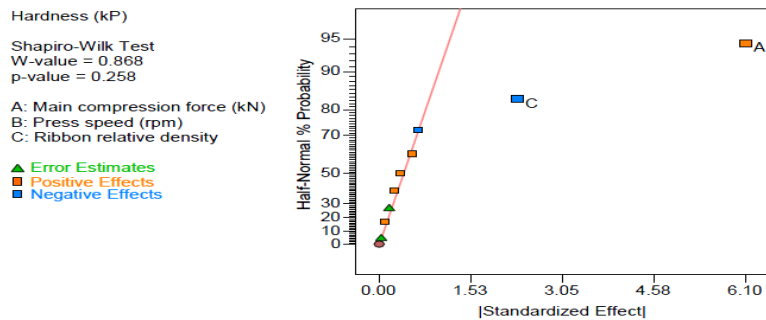


그림 39. 타정 공정이 정제 정도에 미치는 영향에 대한 half-normal plot

- 정제 정도는 아래의 contour plot(그림 40)에서 보이듯이 직접적으로 주타정압과 관련이 있고 ribbon 상대밀도와 역선형 관계
- Half-normal plot과 contour plot은 이 두 요소 사이에 상호작용이 없음을 보여줌.

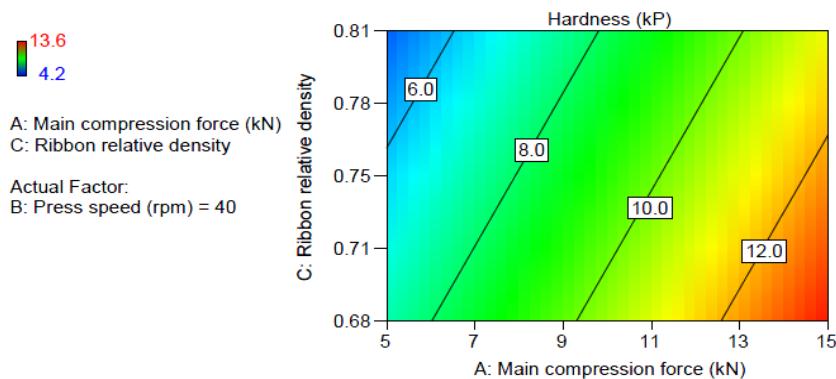


그림 40. 타정압과 ribbon 상대 밀도가 정제 정도에 미치는 영향

- 이것은 압착 공정 이후 분말 혼합물이 그 압축성 및 타정성을 상실하기 때문임.
- DoE 결과는 물질 특성의 가변성을 수용할 수 있도록 조정하는 것이 가능하다는 것을 보여줌.
- 즉, 모델은 정제가 목표하는 경도를 보장할만한 ribbon 상대 밀도에 필요한 타정압을 결정하는데 사용할 수 있음

### 정제 마손도에 대한 중요 요소

- 정제 마손도에 영향을 끼친 요소는 없었음.
- 평균 경도 4.2 kP와 0.6 % 이상의 질량 손실을 나타낸 No. 55c 배치를 제외한 모든 배치에서 마손도는 0.2 % 이하
- 따라서 정제 경도의 하한선은 5.0 kP

### 정제 질량편차와 함량균일성에 대한 중요 요소

- 아래 half-normal plot(그림 41)은 타정 속도가 함량균일성에 큰 영향을 주는 유일한 요소임을 나타냄.
- 타정 속도가 증가함에 따라 % RSD가 증가. 이것은 또한 main effect plot(그림 42)에서 명백하게 보임.
- Main effect plot에서는 곡률(curvature)이 관찰되지 않았고 따라서 압력속도의 최적화가 필요하지 않다는 점을 보임.

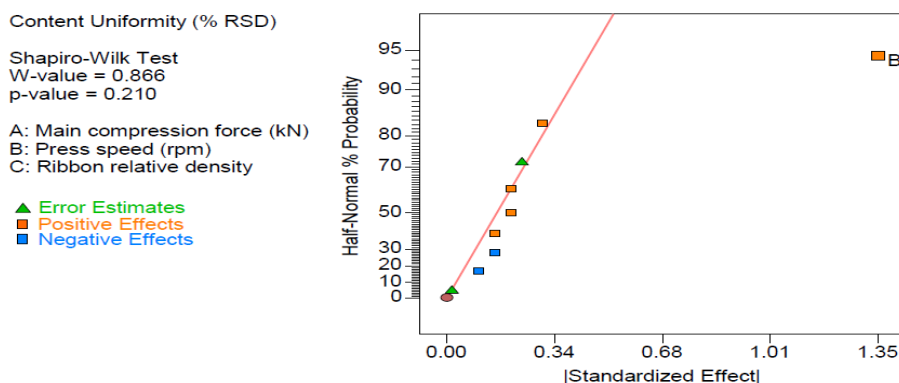


그림 41. 타정 공정이 정제 함량균일성에 미치는 영향에 대한 half-normal plot

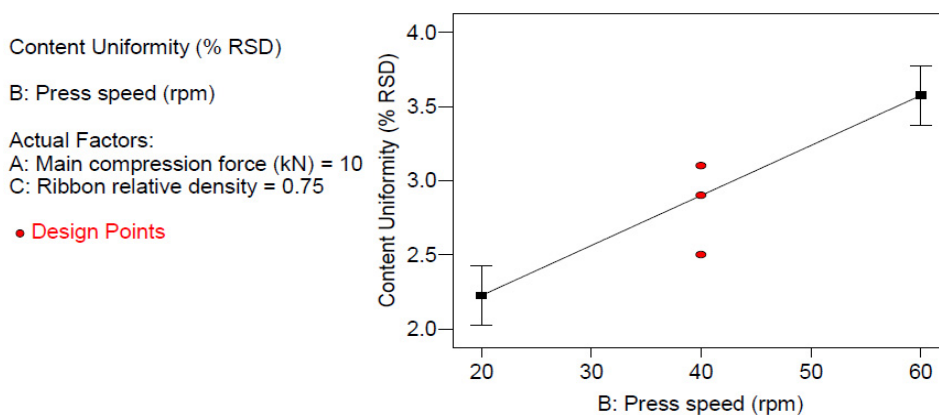


그림 42. 타정 속도가 정제 함량균일성에 미치는 주요 영향



- 더 나은 함량균일성(더 낮은 % RSD)은 더 느린 타정 속도에서 달성되었고, 연구된 속도 범위(20 - 60 rpm)에서는 시험 일탈로 판명된 정제 함량균일성 시험 결과는 없었음.
- 60 rpm에서 % RSD는 4 % 미만으로 나타났고 한계치인 5 % 이내였음.
- 마찬가지로 타정 속도는 정제 질량편차에 중요한 영향을 끼쳤고 더 빠른 속도에서 질량편차는 증가.
- 그러나 개개 정제의 질량편차는 5 %이하 이었고 전체 질량 편차는 3 % 이하.
- 생산하는 동안, 최대 효율을 내기 위해 제품의 품질에 악영향이 가지 않으면서도 가능한 빠른 타정 속도를 정하는 것이 좋음
- 타정 공정 연구에 근거하여 정해진 타정 속도의 범위는 20 - 60 rpm.

### 정제 방해와 용출에 대한 중요 요소

- 주타정압(main compression force), 타정 속도, ribbon 상대 밀도는 봉해에 있어서 중요한 영향을 끼치지 못했음.
- 봉해 시간은 1.5 ~ 3 분으로 빠르고 다양.
- 아래의 half-normal plot(그림 43)는 정제의 용출에 중요한 영향을 끼치는 요소로 A(주타정압)와 C(ribbon 상대 밀도)를 보여줌.
- 이 두 요소들은 또한 중요한 상호 작용을 보임 나머지 모델조건들은 Shapiro-Wilk hypothesis test의 결과에 따라 중요한 영향이 없었음.

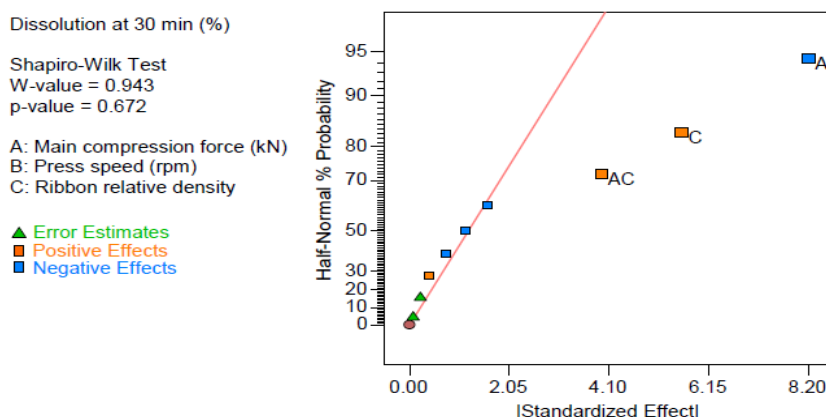


그림 43. 용출에 영향을 미치는 타정 공정 편차에 대한 half-normal plot

- 그림 44는 정제 용출에 대한 주타정압(main compression force)과 ribbon 상대 밀도의 효과를 보여줌.
- 곡선형의 등고선은 주타정압(main compression force) 설정과 ribbon 상대 밀도에 따라 결과가 달라지기 때문에 상호작용이 존재함을 보여줌.
- 용출률은 주타정압(main compression force)이 증가함에 따라 감소하였고 ribbon 상대 밀도가 증가함에 따라 증가.
- 이러한 결과는 이 요소들이 정제 정도에 미치는 영향을 보여줌.
- 주타정압(main compression force)이 증가함에 따라 5 %의 슈퍼봉해제를 사용하더라도 여전히 정제는 단단해지고 용출은 지연됨.
- 배치 No. 53c가 13.6 kP의 경도와 83.8 % 용출률을 보였기 때문에 잠재적인 용출 문제를 피하기 위해 경도 상한은 13.0 kP로 설정.

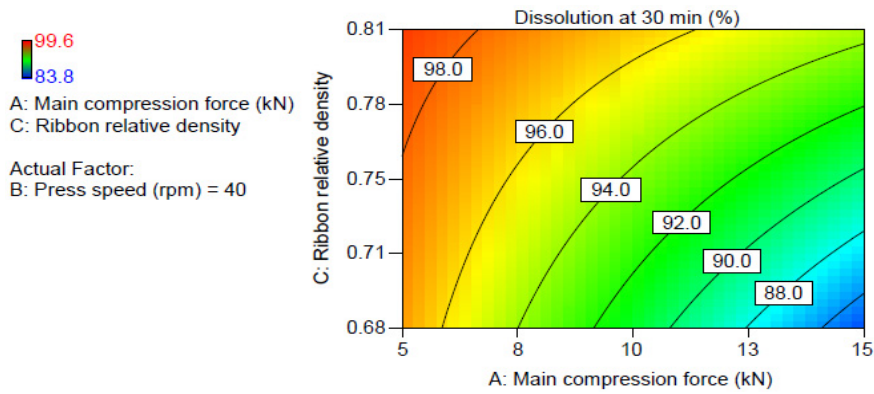


그림 44. 주타정압과 ribbon 상대 밀도가 정제 용출에 미치는 영향

### 정제 질량편차에 대한 타정 진행시간의 효과

- 배치 54c의 타정 과정에서 정제 질량편차의 추이를 평가하기 위해 매 20 분마다 검체를 채취하여 검사한 결과 질량편차가 각 정제는 목표치의  $\pm 5\%$  이내, 전체  $\pm 3\%$  이내로 잘 조절되는 것으로 나타남.
- 전체 타정 과정에서 정제 질량편차에 대한 경향은 관찰되지 않았음.
- 검체는 시작, 중간, 끝에서 채취하였고 DOE 반응과 결과는 표 47에 나타냈음.

### 다른 반응의 요약

- 주타정압(main compression force), 타정 속도, ribbon 상대 밀도는 나머지 반응에 유의한 영향이 없었음.
- 각 타정 공정에서 생산된 정제들은 매끄러운 표면과 picking, sticking 또는 capping이 일어나지 않음.
- 함량 시험 결과 99.1 ~ 101.0 % 범위임.

### 타정 공정 개발 요약

- 연구된 속도 범위(8 - 20 rpm)에서 feeder frame paddle 속도는 정제 용출에 영향을 주지 않음.
- 타정 속도 20 - 60 rpm 범위에서는 유의한 영향이 없었음.
- 타정압의 허용 가능한 범위 확인
- 타정압은 배치간의 ribbon 상대 밀도(0.68 - 0.81) 범위 내에서 조절 가능함.

### 타정 공정 관리

- 타정 공정에 영향을 주는 공정 변수에 대한 연구 결과를 바탕으로 표 48에 타정 공정 관리 방법을 나타냄.

표 48. 타정 공정 검사 방법

시험 항목	시험주기	시험 기준
개개 정제 질량 (n = 10)	30 분	200 ± 10.0 mg
총 정제 질량 (n = 20)	30 분	4.00 ± 0.12 g
정제 경도 (n = 10)	30 분	목표: 8.0 - 10.0 kP 한도: 5.0 - 13.0 kP

정제두께 (n = 10)	30 분	3.00 ± 0.09 분
봉해 (n = 6)*	3 회	5 분 이하
마손도 (검체 무게 = 6.5 g)*	3 회	1.0 % 이하

\* 타정 공정 시작, 중간, 끝 지점에서 시험

### 업데이트된 정제 타정 공정 편차 위해 평가

- 타정 공정초기 위해 평가에서 식별된 위험도는 개발 연구 과정에서 감소됨.
- 업데이트된 위해 평가 결과는 표 49에 제시함.

표 49. 업데이트된 정제 타정 공정 편차 위해 평가

공정 단계: 타정 공정			
중간생성물 CQA: 정제 함량균일성, 용출			
편차	완제의약품 CQA	위해 평가	설정 근거 및 초기 관리 전략
투입 물질 특성			
혼합물 타정성 및 압축성	용출	저위험	타정압은 정제 경도 목표치에 도달할 수 있도록 ribbon 상대 밀도(0.68 - 0.81)에 따라 조절될 수 있다. 위해성이 낮아졌다.
Feed frame paddle speed	함량균일성	저위험	Feed frame paddle의 속도는 8 - 20 rpm 범위에서 용출이나 함량균일성에 영향을 주지 않았다. 파일럿 제조규모와 실생산 제조규모에서 같은 타정 공정 모델이 사용되었다. 필요한 경우 약간의 속도 조정을 할 수 있다. 위해성이 낮아졌다.
	용출	저위험	
주타정압	용출	저위험	타정압이 높아질수록 정제 경도는 증가한다. 연구된 타정압 범위에서는 30 분간 용출률이 > 90 % 이므로 정제 경도가 용출에 영향을 주지 않았다. 위해성이 낮아졌다.
Press Speed (dwell time)	함량균일성	저위험	타정속도 20 - 60 rpm 범위에서는 용출이나 함량균일성에 영향을 주지 않았다. 위해성이 낮아졌다.
	용출	저위험	

### 2.3.5 실험실 규모에서 파일럿 제조규모나 실생산 제조규모로 제조규모 확대

- 참고 : 현재 제조규모 확대에 대한 정보는 접수 시점에 제출하도록 되어 있다. 신청자는 제조규모 확대에 대한 접근 방법은 물론 제품 특이적인 제조규모 확대 원리에 대해 제시해야 한다. 심사 시 신청자 제조규모 확대 계획의 타당성을 평가할 것이다. 그러나 해당 계획이 부적합하여 상당한 수정사항이 발생할 경우 검토가 연장될 수 있다. 제조규모 확대 실패의 위험성이 큰 복합제 서류 제출 시 실제 공정 검증 정보와 같은 자료를 제출할 수 있다. 경우에 따라 심사자가 자료를 요청할 수 있다.
- 공정 개발은 실험실 제조규모(5.0 kg)로 실시
- 여기서는 허가 제출용 배치를 제조하기 위한 파일럿 제조규모(50.0 kg)로의 제조규모 확대에 대해 설명
- 같은 원리에 대해 실생산 규모로 제조규모 확대 승인 시에 채택될 것임.
- 표 50에 공정 규모를 요약.

표 50. 제조 규모 요약

제조규모	제조단위 (kg)	단위
실험실규모 (공정 개발)	5.0	25,000
파일럿규모 (허가 제출용)	50.0	250,000
실생산 규모	150.0	750,000

2.3.6.1 압착 혼합 공정과 활택 공정 제조규모 확대

- 압착 혼합 공정과 활택 공정은 16 qt capacity twin shell V형 혼합기로 진행
- 제조규모 확대 과정에서 기하학적, 약동학적 및 약력학면에서 동일성을 유지하기 위해 다음의 규칙이 지켜져야 함.

- 기하학적 유사성 : 일정한 길이 비율 (constant fill ratio)
- 약동학적 유사성 : 일정한 힘 유지 (Froude 수  $F_r$ )

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

rpm: 1 분당 회전 수  
 R: 반지름  
 g: 중력 상수

- 약력학적 유사성 : 일정한 회전수 유지 (rpm x 분)
  - 파일럿 규모에서 충전 수준은 74 %였음. 이것은 실험실 규모에서 63 %인 것에 비해 약간 더 높았음.
  - 두 제조규모에서 회전 속도는 장비 제한으로 인해 고정.
  - 혼합 공정 종결 시점이 두 제조규모 사이의 유사성을 가지고 추정할 수 있지만, 최종 종결 시점은 검증된 in-line NIR 방법("3.2.P.5.3 분석방법 밸리데이션" 참조)을 이용하여 결정.
  - 혼합물 균질성을 평가하기 위해, moving block % RSD가 각 10 개의 연속 스펙트럼 moving block에서 측정했을 때 % RSD는 5 % 이하였고 균일하게 혼합된 것으로 판단함. 전-압착 혼합 공정과 활택 공정의 제조규모 확대에 대해 표 51에 요약.

표 51. 전-압착 혼합 공정과 활택 공정의 제조규모 확대

제조규모	제조단위		혼합기 용량 (L)	Volume fill level (%)	속도 (rpm)	$N_{rev}^*$	
	kg	units				Acetriptan 입자도 분포	$N_{rev}$
실험실규모	5.0	25,000	17.6 (16 qt)	63	20	$d_{90} = 10 \text{ um}$	368
						$d_{90} = 20 \text{ um}$	285
						$d_{90} = 30 \text{ um}$	234
파일럿규모	50.0	250,000	150	74	12	285	
실생산규모	150.0	750,000	500	67	8	정해질 예정	

\* 밸리데이션 된 in-line NIR 방법으로 종결 시점을 정함

### 2.3.6.2 Roller Compaction 및 Integrated Milling 공정의 제조규모 확대

- 실험실규모(roll 지름 120 mm, 폭 25 mm의 Alexanderwerk WP120 사용)에서 파일럿 규모(roll 지름 120 mm, 폭 40 mm의 Alexanderwerk WP120 사용)로 하고 이후 실생산 규모(roll 지름 200 mm, 폭 75 mm의 Alexanderwerk WP200 사용)로 제조규모 확대
- 압착 공정 시 더 크고 넓은 roller로 확대할 때 고려해야 할 공정 변수들이 있음.
- 각 공정 변수에 대해 사용되는 전략들은 아래와 같음

#### Roller gap

- Roller gap에 대한 제조규모 확대 전략은 다른 크기의 roller를 사용하더라도 roller gap(S)과 roller 지름(D)사이의 비율을 유지하는 것.
- 다음 식으로 계산

$$\frac{S_1}{D_1} = \frac{S_2}{D_2}$$

#### Roll 힘 또는 roll 압력

- 공정 개발 단계에서 ribbon 밀도는 이 공정에 대한 중요 품질 특성이었고 정제 정도 목표치에 도달하는 데 필요한 downstream 압축력에 강하게 영향을 준다는 것을 알아냄.
- 제조규모 확대 시 일반적으로 사용하는 roller 압착 전략은 Johanson model<sup>13</sup>에서 묘사하듯이 roller peak pressure ( $P_{max}$ )를 유지함으로써 ribbon 밀도를 조절하는 것임.
- 모델에 따르면, 제조규모 확대 전략은  $S/D$  비율이 유지될 때,  $R_f/WD$  비율을 유지함으로써 동일한  $P_{max}$ 를 얻는 것 ( $R_f$  = roller 힘,  $W$  = roller의 폭)
- Roller 힘에 대한 제조규모 확대 factor는 아래 식으로 계산

$$\frac{R_{f2}}{R_{f1}} = \frac{W_2 D_2}{W_1 D_1}$$

- 만약 roller에 유압이 사용되는 경우 장비 벤더로부터 유래된 roller의 유압(bar)과 roller 힘 (kN) 사이의 conversion factor를 얻어야 한다. Alexanderwerk에 따르면,

WP120: 0.0922 kN per cm of roller width for 1 bar roller pressure

WP200: 0.0869 kN per cm of roller width for 1 bar roller pressure

- Roller 압력을 위한 제조규모 확대 factor는 다음 식으로 계산

$$\frac{R_{P2}}{R_{P1}} = \frac{0.0869 \times D_2}{0.0922 \times D_1}$$

### 스크류 속도 와 roller 속도

- Nip region에 roller 표면의 미끄러짐이 없다고 가정할 때(즉, 혼합물이 roller와 동일한 속도로 이동할 때), 혼합물의 mass flow rate(Q, g/min)는 mass balance에 의해 측정될 수 있음:

$$Q = \rho\pi DWSN_R$$

- $\rho$ 가 ribbon 밀도(g/cc) 일 때  $D$ 는 roller 지름(cm),  $W$ 는 roller 폭(cm),  $S$ 는 roller gap(cm)이고  $N_R$ 은 roller 회전 속도 rpm).
- 혼합물은 screw auger와 및 mass flow rate에 의해 roller로 전달되고 screw 회전 속도에 일반적으로 비례함:

$$Q = C_S N_S$$

- $N_S$ 는 feed screw 회전 속도(rpm)이고  $C_S$ 는 screw per rotation (g/rotation)에 의해 전달된 물질의 양이며 실험적으로 결정됨.
- Ribbon 밀도가 목표치에 도달하기 위해, mass flow rate가 서로 동일하므로 두 개의 식을 설정함으로써 roller 속도와 scres 속도의 비를 일정하게 유지

$$\frac{N_S}{N_R} = \frac{\rho\pi DWS}{C_S}$$

### Mill 체눈 크기와 Mill 속도

- Mill 체눈 크기는 제조규모에 관계없는 변수
- 그러므로 제조규모 확대 시 일정하게 유지되며 개발 과정에서 Mill 속도는 제품 품질 특성에 영향을 주지 않았음.
- Mill 속도는 선입 선출 원칙에 따라 가동하여 mill에 ribbon의 축적을 방지함.
- 표 52는 roller 압착과 integrated milling 공정에 대한 제조규모 확대 과정 요약.

표 52. Roller 압착과 integrated milling 공정 제조규모 확대

제조규모	제조단위		Alexanderwerk model	Roller 폭 (mm)	Roller 지름 (mm)	Roller gap (mm)	Roller 압력 (bar)	Mill 체눈 크기 (mm)
	kg	units						
실험실규모	5.0	25,000	WP120	25	120	1.2 - 2.4	20 - 77	1.0
파일럿규모	50.0	250,000	WP120	40	120	1.8	50	1.0
실생산규모	150.0	750,000	WP200	75	200	2.0 - 4.0*	31 - 121*	1.0

\* 이 범위는 제조규모 확대 공식에 따른 것이며 검증되어야 함.

### 2.3.6.3 최종 혼합 및 활택공정 제조규모 확대

- 제조규모 확대 시 탱크와 과립을 최종 혼합하면서 회전수는 유지
- 최종 활택 공정을 제조규모를 확대하기 위해 다른 전략을 채택함. MCC : 유당의 1 : 1 비율 혼합물을 스테아르산마그네슘과 혼합하는 것.

- 새로운 공정의 배치 크기와 혼합기 부피를 알고 있다면 새로운 공정에 사용될 회전수는 다음 식을 이용하여 평가.

$$r_2 = \frac{(V^{1/3} F_{headspace} r)_1}{(V^{1/3} F_{headspace} r)_2}$$

- V는 혼합기 부피이고,  $F_{headspace}$ 는 headspace 비율(100 % - fill level %), r은 회전수.
- 과립을 스테아르산마그네슘과 활택할 때 필요한 회전수는 이 식으로 계산.
- 최종 혼합 및 활택 공정의 제조규모 확대는 표 53에 요약.

표 53. 최종 혼합 및 활택 공정의 제조규모 확대

제조규모	제조단위		혼합기 용량 (L)	Volume fill level (%)	속도 (rpm)	최종 혼합		활택	
	kg	units				시간(분)	-	시간(분)	-
실험실규모	5.0	25,000	17.6 (16 qt)	49	20	5	100	3 - 5	60 - 100
파일럿규모	50.0	250,000	150	56	12	8.3	100	4	48
실생산규모	150.0	750,000	500	50	8	12.5*	100*	~ 2.6 - 4.3*	21 - 35*

\* 검증되어야 함.

#### 2.3.6.4 타정 공정의 제조규모 확대

- 타정 공정 개발 연구 중 이용한 것과 동일한 타정기가 파일럿 배치에 사용되었고 실생산 규모 생산에도 사용될 것
- 타정 공정에 영향을 미치는 자세한 변수들은 2.3.5에서 논의.
- 생산량 증가를 위해 51 개 타정구를 파일럿 규모에 사용했고 실생산 규모에도 사용할 것임.
- 타정 속도는 개발 과정과 동일 (20 - 60 rpm)
- 그러므로 체류시간(dwel time)은 제조규모를 확대하는 과정에서 변하지 않음

#### 2.3.7 허가 제출용 배치

- 2.3.6에 설명된 제조규모 확대의 원칙에 의거하여 50.0 kg의 cGMP 허가 제출용 배치가 파일럿 규모의 원료의약품 Lot #2로 제조하고 이후 BE 연구에 사용
- 표 54는 파일럿 규모의 허가 제출용 배치를 위해 사용된 장비와 공정 변수 요약

표 54. 허가 제출용 배치 제조에 사용된 장비와 공정 변수

공정 단계	제조 장비
전-압착 혼합 공정 및 활택 공정	150 L V-blender o 285 revolutions (target) for blending at 12 rpm (공정 종료 시점은 in-line NIR방법으로 결정)
압착 공정 및 분쇄 공정	Alexanderwerk WP120 with 40 mm roller width and 120 mm roller diameter o Roller surface: Knurled o Roller pressure: 50 bar o Roller gap: 1.8 mm

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Roller speed: 8 rpm</li> <li>o Mill speed: 60 rpm</li> <li>o Coarse screen orifice size: 2.0 mm</li> <li>o Mill screen orifice size: 1.0 mm</li> </ul>
최종 혼합 및 활택 공정	150 L V-blender <ul style="list-style-type: none"> <li>o 100 revolutions for granule and talc blending (8.3 min at 12 rpm)</li> <li>o 48 revolutions for lubrication (4 min at 12 rpm)</li> </ul>
타정 공정	51-station rotary press (51 stations used) <ul style="list-style-type: none"> <li>o 8 mm standard round concave tools</li> <li>o Press speed: 40 rpm</li> <li>o Compression force: 8 - 11 kN             <ul style="list-style-type: none"> <li>. 목표 정제 경도: 8.0 - 10.0 kP</li> </ul> </li> <li>o Pre-compression force: 1.0 kN</li> </ul>

· 이 공정 중 시험 및 최종결과는 각각 표 55와 표 56에 요약

표 55. 허가 제출용 배치(제조번호 DPJM032012) 공정 검사 방법

시험 항목		공정 검사 규격	결과
<b>전-압착 혼합 공정 및 활택 공정</b>			
혼합균일성		NIR % RSD < 5 %	4.9 %
<b>압착 공정 및 분쇄 공정</b>			
Ribbon 상대 밀도		0.68 - 0.81	0.74
과립 입자도 분포	d <sub>10</sub>	50 - 150 um	96 um
	d <sub>50</sub>	400 - 800 um	611 um
	d <sub>90</sub>	800 - 1200 um	925 um
과립 함량균일성		% RSD < 5 %	4.3 %
과립 흐름성 (ffc)		> 6	7.35
<b>최종 혼합 및 활택 공정</b>			
혼합물 함량균일성		% RSD < 5 %	2.7 %
혼합물 함량		95.0 - 105.0 w/w %	100.2 w/w %
<b>타정 공정</b>			
개개 정제 질량 (n = 10)		200 ± 10.0 mg	197.2 - 202.8 mg
총 정제 질량 (n = 20)		4.00 ± 0.12 g	4.04 g
정제 경도 (n = 10)		목표: 8.0 - 10.0 kP 한도: 5.0 - 13.0 kP	8.8 - 9.3 kP
정제두께 (n = 10)		3.00 ± 0.09 분	2.97 - 3.03 분
붕해 (n = 6)*		5 분 이하	1.5 분
마손도 (검체 무게 = 6.5 g)		1.0 % 이하	0.1 w/w %



표 56. 허가 제출용 배치(제조번호 DPJM032012) 출하 시험 결과

시험 항목	기준	결과
성상	GEN-ACE와 숫자 20이 음각된 타원형의 흰색 또는 미백색의 정제	GEN-ACE와 숫자 20이 음각된 타원형의 흰색 또는 미백색의 정제
확인	A. HPLC 유지시간: 표준품과 동일 B. UV 스펙트럼: 표준품과 동일	A. 표준품과 동일 B. 표준품과 동일
함량	표시량의 95.0 - 105.0 w/w %	100.3 w/w %
함량균일성	AV < 15	AV = 4.7
용출	30 분간 용출률 80 % 이상 (1.0 w/v % SLS가 첨가된 0.1 N HCl 900 mL, USP 용출시험법 제2법, 75 rpm)	96 %
분해 산물	ACE12345: 0.5 % 이하 미지 개개 유연물질: 0.2 % 이하 총 유연물질: 1.0 % 이하	ACE12345: 0.1 % 이하 미지 개개 유연물질: 0.06 % 이하 총 유연물질: 0.22 % 이하
잔류용매	USP <467> Option 1에 따름	USP <467> Option 1에 적합

2.3.8 업데이트된 완제의약품 제조 공정 위해 평가

- 공정을 개발하는 동안, 각 공정 단계에서 식별된 높은 위해 요소는 해결됨.
- 추가적인 과학적 지식 및 이해도를 높이기 위해 적절한 관리 방법이 개발되고 시행될 수 있고 수용 가능한 수준으로 위해성을 감소시키기 위해 실험 연구가 수행되었음
- 실험 결과 초기 제조 공정 위해 평가는 현재 공정에 대한 이해도 범위에서 갱신되었음,
- 표 57은 제조 공정 관리 전략을 이용하여 위해성을 감소시키도록 방법을 제시함.
- 표 58은 공정 개발 시 위해성 감소에 대한 근거 제시.

표 57. 업데이트된 제네릭의약품 acetriptan 20 mg 정 제조 공정 위해 평가

완제의약품 CQA	공정 단계				
	전-압착 혼합 공정 및 활택 공정	압착 공정	분쇄 공정	최종 혼합 및 활택 공정	타정 공정
함량	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험
함량균일성	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험
용출	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험
분해 산물	저위험	저위험	저위험	저위험	저위험

\* 초기 위해 평가와 비교하여 위해성이 동일함

표 58. 업데이트된 제네릭의약품 acetriptan 20 mg 정 제조 공정 위해 평가 사유

원료의약품 특성	완제의약품 CQA	평가 근거
전-압착 혼합 공정 및 활택 공정	함량	In-line NIR 방법을 개발하고 밸리데이션 하여 혼합 공정 종결 시점을 정하였음. 최종 제제 조성에서, 모든 개발 배치와 허가 신청용 배치의 함량시험, 용출시험, 함량균일성시험 결과가 적합하였음. 위해성은 낮아졌다.
	함량균일성	
	용출	

압착 공정	함량균일성	Ribbon 상대 밀도가 0.68 - 0.81이면 분쇄된 과립의 입자도 분포 ffc 값으로 측정된 결과 좋은 흐름성을 보였다. 위해성은 낮아졌다.
	용출	Ribbon 상대 밀도가 0.68 - 0.81이면 타정압을 조절하여 목표 정제 경도(8.0 - 10.0 kP)에 도달할 수 있다. 용출에 영향을 줄 수 있는 압착 공정의 위해성은 낮아졌다.
분쇄 공정	함량	분쇄 속도는 완제의약품 품질 특성에 큰 영향을 주지 않는다. Mill 체는 크기는 1.0 mm으로 고정하는 것이 중요하며 roller 압력과 roller gap을 적절히 조절함으로써 모든 CQA를 충족시킬 수 있다. 함량, 함량균일성, 용출시험에 미치는 위해성은 낮아졌다.
	함량균일성	
	용출	
압착 공정	용출	회전수와 스테아르산마그네슘 비표면적의 범위를 정함으로써 정제 봉쇄와 용출에 큰 영향을 미치지 않도록 할 수 있다. 위해성은 낮아졌다.
타정 공정	함량	개발 과정에서 feed frame paddle 속도는 정제 질량편차, 함량, 함량균일성에 큰 영향을 주지 않았고 위해성은 낮아졌다.
	함량균일성	
	용출	Ribbon 상대 밀도가 0.68 - 0.81이면 타정압을 조절하여 목표 정제 경도(8.0 - 10.0 kP)에 도달할 수 있다. Feed frame paddle 속도가 8 - 20 rpm인 경우 과도한 활택이 일어나지 않았고, 위해성은 낮아졌다.

## 2.4 용기 포장 시스템

- 대조약과 동일하게 하기 위해 25 °C (77 °F)에서 보관되는 것이 권장되고 15 - 30 °C (59 - 86 °F)까지 허용
- 대조약에서는 흰색의 불투명한 HDPE 병에 주위에 induction seal liner 와 child resistant (CR) closure를 선택
- 제네릭 Acetriptan 20 mg 정 병포장의 상세한 사항은 표 59에 요약.

표 59. 제네릭 Acetriptan 20 mg 정 포장 형태

포장 단위	HPDE 병 용량	마개 형태
30 정	40 cc	33 mm 흰색 CR cap 및 pulp liner
90 정	60 cc	38 mm 흰색 CR cap 및 pulp liner

## 2.5 미생물학적 특성

- 허가 제출용 배치의 가속시험에서 의약품의 수분함유량이 거의 없으므로 미생물의 성장이 가능하지 않음.
- 제네릭 Acetriptan 20 mg 정 수분 함량이 낮아 미생물시험은 필요하지 않음.

## 2.6 첨가제 적합성

- Reconstitution diluent가 없고 경구용 고형제제이므로 해당 없음.

## 2.7 품질 관리 전략

- 참고: 품질 관리 전략은 공정 및 제품의 품질을 보장하는 현재 제품 및 공정의 이해로부터 작성됨.
- 품질 관리는 공정 변수와 원료약품 및 용기포장, 제조 시설 및 운영 조건에 대한 공정 관리 방법, 완제 의약품 규격과 관련된 관리 방법과 모니터링, 관리 주기 등을 포함
- 제네릭 Acetriptan 정제 20 mg에 대한 품질 관리 전략은 광범위한 제품 및 공정의 이해를 위한 연구 결과에 기초함.
- 이러한 연구는 초기 위해 평가 동안 제제의 CQA에 높은 위험으로 간주되는 물질 특성과 공정 변수를 조사
- 어떤 경우에는, 중간위험에 대한 변수도 조사.
- 이러한 체계적인 연구를 통해, CMA와 CPP를 식별하고, 연구된 범위에서 복잡한 변수 간의 관계 때문에 모든 초기 위해 평가에서 높은 위험으로 간주된 변수들은 관리 전략에 포함.
- 따라서 품질 관리 전략은 현재 공정 및 제품에 대한 지식에 기초하여 통합적임. 관리 전략은 제품의 전주기에 걸쳐 얻은 경험을 바탕으로 지속적으로 갱신
- Acetriptan 정제 20 mg의 실생산을 위한 제어 전략은 표 60에 정리
- 품질 관리 전략은 공정 개발 중 연구된 고위험 공정 변수 범위와 실제 작업 범위를 포함.

표 60. 제네릭의약품 acetriptan 정제 20 mg 품질 관리 전략

인자	특성 또는 변수	연구된 범위 (실험실 규모)	허가 제출용 배치 실제 결과 (파일럿 제조규모)	설정된 범위 (실생산규모)	관리 목표
<b>원료약품 특성</b>					
Acetriptan 결정 다형*	융점	185 - 187 °C	186 °C	185 - 187 °C	결정형 중 "3형"
	XRPD 2θ 값	2θ: 7.9°, 12.4°, 19.1°, 25.2°	2θ: 7.9°, 12.4°, 19.1°, 25.2°	2θ: 7.9°, 12.4°, 19.1°, 25.2°	
Acetiptan 입자도 분포	d <sub>90</sub>	10 - 45 um	20 um	10 - 30 um	용출 및 생체내 동태 특성 확보, 배치 간 일관성 확보
	d <sub>50</sub>	6 - 39 um	12 um	6 - 24 um	
	d <sub>10</sub>	3.6 - 33.4 um	7.2 um	3.6 - 14.4 um	
유당수화물, A01 등급	입자도 분포	d <sub>50</sub> : 70 - 100 um	d <sub>50</sub> : 85 um	d <sub>50</sub> : 70 - 100 um	충분한 흐름성과 배치 간 일관성 확보
미결정셀룰로오스 (MCC), B02 등급	입자도 분포	d <sub>50</sub> : 80 - 140 um	d <sub>50</sub> : 108 um	d <sub>50</sub> : 80 - 140 um	
크로스카르멜로스 나트륨(CCS), C03 등급	입자도 분포	> 75 um: 2 % 이하	> 75 um: 1 % 이하	> 75 um: 2 % 이하	배치 간 일관성 확보
		> 45 um: 10 % 이하	> 45 um: 4 % 이하	> 45 um: 10 % 이하	
탈크, D04 등급	입자도 분포	> 75 um: 0.2 % 이하	> 75 um: 0.1 % 이하	> 75 um: 0.2 % 이하	배치 간 일관성 확보
스테아르산마그 네슘, E05 등급	비표면적	5.8 - 10.4 m <sup>2</sup> /g	8.2 m <sup>2</sup> /g	5.8 - 10.4 m <sup>2</sup> /g	충분한 활택 및 용출 및 봉해 지연의 위험성 감소
<b>전-압착 혼합 공정 및 활택 공정 변수</b>					
V형-혼합기	회전수*	250 (25 rpm, 10 분) 100 - 500 (20 rpm, 5 - 25 분)	285 회전 (12 rpm, 23.8 분)	주성분 입자도 분포 따라 결정	In-line NIR 방법을 사용하여 혼합균일성 이 확보된 시점에서 공정 종결 시점 결정
	혼합기 fill level	~ 50 % (10.4 kg, 4 pt) 35 - 75 % (5.0 kg, 16 pt)	~ 74 % (50.0 kg, 150 L)	~ 67 % (150.0 kg, 500 L)	
혼합균일성*		혼합 공정 종결: < 5.0 % RSD (in-line NIR 방법)			

압착 및 분쇄 공정 변수					
압착 및 분쇄 공정	장비	Alexanderwerk WP120 (roller 직경: 120 mm; roller width 25 mm)	Alexanderwerk WP120 (roller 직경: 120 mm; roller width 40 mm)	Alexanderwerk WP120 (roller 직경: 200 mm; roller width 75 mm)	장비 고정
	Roller 압력	20 - 80 bar	50 bar	31 - 121 bar	목표하는 ribbon 상대 밀도, 과립 입자도 분포, 과립 함량균일성, 흐름성 을 일관되게 얻기 위함.
	Roller gap	1.2 - 2.4 mm	1.8 mm	1.2 - 2.4 mm	
	Mill 속도	20 - 100 rpm	60 rpm	20 - 100 rpm	
Mill 체눈 크기	0.6 - 1.4 mm	1.0 mm	1.0 mm		
압착 및 분쇄 공정 관리					
Ribbon 상대 밀도*		0.68 - 0.81			
과립 입자도 분포 $d_{10}$ *		50 - 150 $\mu\text{m}$			
과립 입자도 분포 $d_{50}$ *		400 - 800 $\mu\text{m}$			
과립 입자도 분포 $d_{90}$ *		800 - 1200 $\mu\text{m}$			
과립 함량균일성*		% RSD < 5.0 %			
과립 흐름성(ffc)*		> 6.00			
최종 혼합 및 활택 공정 변수					
V-형 혼합기 최 종 혼합 (과립과 탈크)	회전수	100 (25 rpm, 4 분) 100 (20 rpm, 5 분)	100 회전 (12 rpm, 83 분)	100 회전 (8 rpm, 125 분)	일관된 혼합
	혼합기 fill level	~ 38 % (1.0 kg, 4 pt) ~ 49 % (5.0 kg, 16 pt)	~ 56 % (50.0 kg, 150 L)	~ 50 % (150.0 kg, 500 L)	
V-형 혼합기 활택 (스테아르산마그 네슘)	회전수	75 (25 rpm, 3 분) 60 - 100 (20 rpm, 3 - 5 분)	48 회전 (12 rpm, 4 분)	21 - 35 회전 (8 rpm, 2.6 - 4.3 분)	활택제가 잘 분포되고 과도한 활택을 방지
	혼합기 fill level	~ 38 % (1.0 kg, 4 pt) ~ 49 % (5.0 kg, 16 pt)	~ 56 % (50.0 kg, 150 L)	~ 50 % (150.0 kg, 500 L)	
혼합균일성*		% RSD < 5 %			
혼합물 함량*		95.0 - 105.0 w/w %			
정제 타정 공정 변수					
Rotary Press	Feeder frame 속도	8 - 20 rpm	15 rpm	8 - 20 rpm	정제 CQA를 일관되 게 만족 (함량, 함량 균일성, 용출)
	타정기 속도	20 - 60 rpm	40 rpm	20 - 60 rpm	
	에비 타정압	1.0 kN	1.0 kN	1.0 kN	
	주타정압	5 - 15 kN	8 - 11 kN	Ribbon 상대 밀도에 따라 결정	
개개 정제 질량 (n = 10, 매 20 분)			200 ± 10.0 mg		
총 정제 질량 (n = 20, 매 20 분)			4.00 ± 0.12 g		
정제 경도 (n = 10, 매 20 분)			목표: 8.0 - 10.0 kP 한도: 5.0 - 13.0 kP		
정제두께 (n = 10, 매 20 분)			3.00 ± 0.09 분		
붕해 (n = 6, 생산 중 3 회 측정)			5 분 이하		
마손도 (검체 무게 = 6.5 g, 생산 중 3 회 측정)			1.0 % 이하		

\* CMA 또는 CPP 또는 CQA에 해당

### 2.7.1 원료약품 품질 관리 전략

- 주성분 원료의약품 입자도 분포 혼합에 영향을 주거나 생체내 동태에 영향을 미칠 수 있음.
- 파일럿규모 PK 연구는  $d_{90} \leq 30 \mu\text{m}$ 인 ( $d_{50} 24 \mu\text{m}$ ) 일 때 생물학적으로 동등성할 것으로 보았음.

- 제제 개발 시,  $d_{90}$  값이 14  $\mu\text{m}$  이상인 입자도 분포 고정된 혼합 공정을 이용하여 우수한 유동성 및 함량균일성을 보장하는 것으로 확인.
- 하지만, 공정 개발 중에 혼합 공정 종결 시점을 결정하는 in-line NIR 방법을 사용하면 허용 가능한 혼합균일성 및 정제 CQA는 범위의 약물 물질의  $d_{90}$ 을 10 - 30  $\mu\text{m}$  범위 내에서 달성.
- 부형제 입자도 분포 선택된 등급의 특성에 기초함. 유당 및 미결정셀룰로오스의 경우 배치 간 일관성을 위해  $d_{50}$ 으로 제한.
- 제형 개발 중 수집된 용출 데이터 분석 및 파일럿 PK연구 결과 1.0 % w/v SLS를 포함한 용출액이 FDA에서 제시하는 2.0 % w/v SLS 함유 용출액에 비해 제품 간 차이에 더 민감.
- 이러한 이유로 1.0 % w/v SLS 함유 용출액 사용

### 2.7.2 전-압착 혼합과 활택 공정 관리 전략

- 전-압축 혼합과 활택 공정을 위한 업데이트된 위해 평가(표 37)는 다른 주성분 입자도분포를 수용하기 위해 회전수를 조절함으로써 위험도가 감소된다는 것을 보여줌.
- 혼합물의 균일성을 모니터링 하기 위해 NIR 방법이 개발되었고, 10 개 연속스펙트럼의 moving block % RSD가 10 연속 측정 결과 5 % 이하인 경우 feedback control에 의해 혼합이 종료되도록 구현

### 2.7.3 Roller compaction과 integrated milling에 대한 관리 전략

- Roller compaction의 관리 전략 목표는 완제품 CQA가 허용 범위 내에 들도록 ribbon 밀도를 유지하는 것. 제조 공정에서 ribbon density를 0.68 - 0.81로 유지하기 위해 roller 압력과 roller gap이 조절되어야 함. Roller compaction 중 ribbon density는 in-process control로 관찰될 것임.
- Milling에서는 과립 입자도분포가 허용 범위 내에 유지되도록 mill 체눈 크기 (1.0 mm)와 mill 속도 (20 - 100 rpm) 범위를 정함. Mill 체눈 크기에 변화가 생기면 과립 크기 분포나 sieve cut 분석에 대한 영향이 사전에 결정된 ribbon 밀도 범위가 재평가되어야 함.

### 2.7.4 최종 혼합 및 율활에 대한 관리 전략

- 과립과 탭크의 혼합에 대한 관리 전략은 목표 회전수를 유지하는 것. 스테아르산마그네슘과 과립의 활택 공정 관리 전략은 문헌에 따른 혼합기 용량(headspace)과 V형-혼합기 부피를 기준으로 회전수를 조절하는 것.

### 2.7.5 정제 타정에 대한 관리 전략

- 타정의 관리 전략은 정제 무게, 경도, 두께, 마손도, 봉해 등의 공정 중 정제 특성을 유지하는 것. Die table 아래의 fill cam은 lower punch를 적절한 높이로 조절해 fill 깊이와 정제 무게를 정할 수 있음. 정제를 만들어 내기 위한 타정압은 정제 경도, 마손도, 봉해도에 따라 초기에 정해짐. 타정기 설정을 통해 목표하는 정제 무게와 경도가 정해지면 upper punch 투과 깊이와 fill 깊이가 고정됨. 정제가 나올 때마다 타정압은 계속 측정되며 목표 타정압과 비교. 주 타정 높이는 자동으로 조절되어 평균 타정압과 최대한 근접하게 유지함. 최고/최하 타정압이 정해지고 이 범위 밖의 타정압으로 생긴 정제는 자동으로 불량 처리됨.

## 2.7.6 완제의약품 전주기 관리와 지속적 공정 개선

- 승인이 되면 FDA 공정 검증 가이드(U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. January 2011)에 따라 완제의약품 전주기에 걸쳐 위해 요소를 기반으로 결정하는 방법으로 제네릭 Acetriptan 20mg 정의 제조 공정이 검증될 것.
- 제네릭 Acetriptan 20mg 정의 의약품 개발 중 QbD는 공정 검증의 1 단계 (Process Design)에 관련된 제품 및 공정 이해도를 높여줌. 1 단계 개발을 통해 발견된 사항을 토대로 실생산 제조 공정이 결정되었고, 제조규모 확대 및 관리 전략이 적용됨. 2 단계 (Process Qualification)의 목표는 재현 가능한 상업 공정인지 평가하는 것이며, 제조 시설은 Building and Facilities의 cGMP 규율(21 CFR Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Subpart C)에 따라 설계되며 모든 기기들이 목표에 알맞게 작동되는지를 입증해야 함. Process performance qualification 작성 및 검토 후 승인되면 상업 제조 공정이 예상한대로 시행되고 있다는 것을 입증해야함. 3 단계 (Continued Process Verification)의 목표는 상업 생산 중 관리 상태가 승인된 상태를 유지함을 계속적으로 보장하는 것.
- 완제의약품 전주기에 걸쳐 목표 품질에 걸맞은 완제의약품을 생산하는지 알기 위해 제조 공정이 관찰 될 것. 공정 안정성 및 역량이 평가될 것임. 예측하지 못한 변동이 생기면 바로 시정해 예측되는 문제를 예방하여 관리될 것임. 일상 제조 공정에서 추가 분석 내용이 생기면 완제품의 꾸준한 개선을 위해 공정 변수를 조절하는 데 사용될 것임. 본 신청서에 제공된 내용 이외의 변화는 CFR 314.70에 따라 규제 기관에 제출할 것을 약속함.

## 2. 제네릭 방출제어 정제의 QbD 사례 요약 (FDA)

Therapeutic relief를 적응증으로 하는 대조약(reference listed drug) “브랜드 MR 정 10 mg”의 제네릭의약품인 “Example MR 정 10 mg”에 대한 의약품 개발보고서로서 Example MR 정의 품질 및 안전성, 유효성을 보증하기 위하여 정제의 조성(tablet formulation) 및 제조공정(manufacturing process) 개발에 QbD 접근방법을 적용하였다.

먼저 원료의약품 및 대조약의 특성, 허가사항 및 대상 환자집단을 고려하여 제품의 품질 목표 사항(Quality Target Product Profile; QTPP)을 정하고, QTPP의 모든 항목 특성을 달성할 수 있도록 Example MR 정을 설계하였다. 다만, 의약품 개발 과정에서 제제의 조성이나 제조공정에 대한 실질적 변화에 의해 영향을 받을 수 있는 중요 품질 특성(Critical Quality Attributes; CQAs)에 대한 연구에 중점을 두었고, 제품의 물리적 특성(크기 및 분리성), 함량, 함량균일성, 약물방출 특성이 Example MR 정의 CQA에 해당되었다.

Example MR 정은 화학적으로 안정한 BCS class I 화합물인 원료의약품 Z를 함유하며, 대조약의 제품 특성과 동일하게 하기 위하여 속방출(immediate release; IR) 과립과 서방출(Extended release; ER) 코팅비드를 과립 외부 완충제(extragranular cushioning agent), 기타 첨가제와 함께 압축시켜 분할선이 있는 정제가 되도록 설계하였다. 속방출(IR) 과립에 대한 규제기관으로부터 승인된 조성(formulation)과 제조 공정(manufacturing process)에 대해서는 ANDA aaaaaa 문서에 기술되어 있다. 방출 속도 조절 폴리머로 Kollicoat SR 30 D를 선정했으며, 제제조성은 실험설계(Design of Experiments: DOE)를 이용하여 최적화하였다. 속방출(IR) 과립과 서방출(ER) 코팅비드가 분리되지 않도록 하기 위해 2 개 등급의 미결정셀룰로오스(microcrystalline cellulose; MCC)의 혼합 비율을 최적화 하여 사용하였다. 또한, 조성 변화에 대한 완건성(robust formulation)을 확보하기 위하여 붕해제(disintegrant)로서 전분글리콜산나트륨(sodium starch glycolate)과 활택제(lubricant)로서 스테아르산마그네슘(magnesium stearate)에 대한 적합한 조성비를 규정하였다.

예측적 용출시험방법(predictive dissolution method)이 본 개발 과정의 주요 요소였으며, 1 차 파일럿 생물학적동등성시험에서 실패했던 1 차 프로토타입 제제(F-1)를 이용하여 폭넓은 용출시험 조건에 대한 평가를 수행하는 방법으로 용출시험방법을 확립하였다(USP 장치 3, 10 dpm, pH 6.8 인산염완충액 250 mL). 연속된 생물학적동등성시험을 통하여 대조약의 성능과 동등한 제품특성을 확보하는 데 필요한 이론적인 폴리머 코팅 농도 수준을 확인하였고, 생물학적동등성시험들로부터 축적된 약물의 체내동태학적 데이터(pharmacokinetic data)를 활용하여 *in vitro* - *in vivo* 상관관계(IVIVR)를 확립하였다. 이 예측적 용출시험 방법(predictive dissolution method)은 최종 완제의약품의 품질관리(quality control)에 이용할 계획이다.

잠재적으로 높은 위해 요소(high risk)가 될 수 있는 제제 조성과 공정 변수들을 확인하고 기반지식 향상에 필요한 실험들을 파악하기 위해 개발 과정 전반을 통하여 위해 평가(risk assessment)를 실시하였다. 그 이후 개선된 제품 및 공정에 대한 지식(understanding)을 바탕으로 감소된 위해 수준을 파악하기 위해 각각의 위해 평가 결과를 업데이트 했다.

속방출(IR) 과립 공정은 이미 확립되어 있었으므로, 본 보고서에서는 서방출 비드(ER bead) 및 최종 정제 공정(final tablet process) 개발과 관련한 4 단계에 중점을 두었고, 그 4 단계는 다음과 같다.

- 1) 약물층화 (drug layering)
- 2) 서방출 폴리머 코팅(ER polymer coating)
- 3) 혼합 및 활택(blending and lubrication)

#### 4) 압축 (compression)

약물층화 (drug layering) 및 서방출 비드(ER beads)에 대한 공정은 모두 하부 스프레이 유동상 공정(bottom spray fluid bed process)을 적용했다. 혼합물(blend)은 확산 혼합(diffusive mixing) 방법을 적용하여 제조하였고, 그 혼합물을 압축하여 분할선이 있는 정제(scored tablets)를 만들었다. 각 단위조작에 대해 위해 평가(risk assessment)를 실시하였고, 확인된 높은 위해 요소를 조사하고, 주요 물질 특성(critical material attributes; CMAs)과 주요 공정 변수(critical process parameters; CPPs)를 정하기 위해 실험 설계(DoE)를 활용하였다. In-line NIR 분석법을 설정하여 밸리데이션 하였고, 혼합단계(blending step)에서의 위해 요소를 줄이고, 혼합 균일성을 모니터링하기 위해 이용하였다. 공정 최적화(process optimization)는 파일럿 규모에서 디자인 스페이스(design space) 설정을 용이하게 했다. 파일럿 규모로 제조한 허가 제출용 배치(exhibit batch)로 생물학적동등성시험을 실시하였고, 그 결과 대조약과 동등함을 확인하였다.

실생산 규모로 제조한 첫 번째 배지는 용출시험에서 부적합하였다. 조사 결과 공정 효율(process efficiency) 차이로 인해 파일럿 규모에서 제조한 비드에 비해 상업용 규모로 제조한 비드의 필름 코팅두께가 더 두꺼운 것이 확인되었다. 두 번째 배지는 실생산 규모에서 향상된 공정효율(processing efficiency)을 고려하여 이론적인 폴리머 코팅수준(theoretical polymer coating level)을 30 %에서 28 %로 낮춰 제조하였다. 이 같은 제제 조성 변화를 통해 기존에 설정한 주요 품질 특성(CQA) 기준에 모두 부합하는 제품을 생산했다.

초기 위해 평가(initial risk assessment)에서 잠재적 높은 위해 변수(high risk variables)로 규정한 투입 원료 특성(input material attributes) 및 공정 변수(process parameters)를 품질 관리 전략(control strategy)에 포함해야 할 것으로 판단되었다. 또한, 품질 관리 전략(control strategy)에는 공정 중 제품의 품질기준 및 완제의약품의 품질기준(in-process and finished product specifications)을 포함하였다. 공정에 대한 모니터링은 제품의 전주기를 통하여 이루어질 것이며, 축적된 추가 지식을 활용하여 적절히 품질 관리 전략을 세울 수 있을 것이다.

표 1에 순서대로 정리한 Example MR정의 개발 과정을 요약하였다.

**표 1. 개발 일정 순서에 따른 Example MR 정 10 mg 개발**

실 험	규 모
대조약 분석	N/A
주성분 특성 평가	N/A
첨가제 적합성 평가	N/A
위약 비드로 압축한 IR 과립의 용출 시험	실험실 규모 (1 kg)
결합제 최적화 및 원료의약품 고체상태 안정화	실험실 규모 (1 kg)
약물층 공정개발- 타당성 조사 및 최적화 실험	실험실 규모 (4 kg)
위약 과립으로 압축한 약물층 비드의 용출 시험	실험실 규모 (1 kg)
서방출 폴리머 코팅 제제 타당성 조사 및 최적화 실험	실험실 규모 (1 kg)
서방출 폴리머 코팅공정 개발 - 타당성 조사, 스크리닝, 최적화 실험	실험실 규모 (4 kg)
혼합 공정 종결 시점 확인을 위한 NIR 시험법	N/A
프로토타입 정제 제제 실험 - 부형제, 봉해제, 활택제의 최적화	실험실 규모 (1, 4 kg)
1 차 파일럿 생물학적동등성시험용 제제 개발 (프로토타입 F-1)	실험실 규모 (4 kg)
프로토타입 F-1을 이용한 1 차 파일럿 생물학적동등성시험	N/A



2 차 파일럿 생물학적동등성시험용 제제 개발 (F-2 및 F-3)	실험실 규모 (4 kg)
프로토타입 F-2 및 F-3을 이용한 2 차 파일럿 생물학적동등성시험	N/A
예측적 용출시험방법 개발 및 IVIVR	N/A
약물층 공정의 완건성 실험	파일럿 규모 (40 kg)
서방출 폴리머 코팅 공정의 완건성 실험	파일럿 규모 (40 kg)
서방출 비드 경화공정의 확증 실험	N/A
혼합공정 실험 - 분리현상 조사 및 공정 변수의 최적화	파일럿 규모 (40 kg)
정제 타정 공정 개발 - 공정 변수의 최적화	파일럿 규모 (40 kg)
생물학적동등성시험	허가 제출용 규모 (40 kg)
허가 제출용 배치 제조	허가 제출용 규모 (40 kg)
실생산 규모로 제조규모 확대	실생산 규모 (180 kg)

**Example MR 10 mg 정의 제품의 품질 목표 사항(Quality Target Product Profile)**

QTTP 요소	목표	설정 근거
제형 (Dosage form)	방출조절(MR) 정제	의약품 동등성 확보: 동일한 제형
투여경로	경구	의약품 동등성 확보: 동일 투여경로
약물함량	10 mg	의약품 동등성 확보: 동일 함량
약동학적 특성	식전 및 식후 시험 PK 파라미터의 90 % 신뢰구간, AUC <sub>0-2h</sub> , AUC <sub>2-24h</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> 및 C <sub>max</sub> 는 생물학적동등성 한도 내에 있어야 한다.	생물학적동등성 요건 임상적으로 유의미한 치료효과를 나타내는 초기 2 시간 동안을 포함하여 초기 혈중농도가 치료 효과를 낼 수 있는 혈중농도로 지속적으로 유지되어야 한다.
안정성	실온에서 24 개월의 사용기한	대조약의 사용기간과 동등하거나 더 우수함.
완제의약품 품질 특성	물리적 특성	의약품 동등성을 충족시키기 위해 동일한 공정서 규격이거나 다른 품질 기준에 적합 (확인, 함량, 순도 및 품질)
	확인	
	함량	
	함량균일성	
	분해산물	
	잔류용매	
	미생물한도	
	수분	
용기 포장	목표 사용기한에 적합하고, 선적 중 정제의 완전 무결성을 보장할 수 있는 적절한 용기 포장 시스템	대조약 포장과의 유사성을 근거로 어린이 안전 캡이 있는 HDPE bottle로 선정
용법/라벨링과 일치성 (Administration/concurrence with labeling)	5 mg 씩 두 개로 나누어질 수 있는 분할선이 있는 정제	대조약 허가사항
	음식물에 관계없이 복용 가능함(음식물 영향 없음)	
대체 투여 경로	없음	대조약 허가 사항에 없음.

Example MR 10 mg 정의 주요 품질 특성(CQA)

완제의약품 품질 특성		목표	CQA 여부	근거
물리적 특성	성상	환자에 적용 가능한 색상과 형태. 정제 형태의 결합이 없어야 한다.	X	색상, 모양은 안전성·유효성과 관계없으므로 CQA가 아님. 환자가 복용 가능한 형태이어야 함.
	냄새	불쾌한 냄새 없음	X	일반적으로 냄새는 안전성·유효성과 관계가 없으나 환자의 복용에 영향을 줄 수 있음. 그러므로 주성분, 부형제 모두 냄새가 없어야 함. 제조 공정 중 유기용매가 사용되지 않을 것임.
	크기	대조약과 유사함	O	환자가 복용 가능한 크기여야 하고 식이 요법과 병행 가능한 크기여야 함. 대조약과 비슷한 크기로 제조됨.
	분할선 및 분리성	분할선이 있고 1/2 용량으로 분리될 수 있음	O	대조약은 분할선이 있고, 1/2 용량 용법에 대하여 표시하고 있으므로 정제 분할의 용이성이 제품 설계에 중요한 특성이다.
	마손도 (전체 및 분할된 정제)	1.0 % w/w 이하	X	공정서 허용기준 및 출시 후 정제 외형에 대한 소비자 불만을 최소화하기 위하여 1.0 %의 평균질량감소를 목표로 설정한다. 마손도에 대한 목표는 환자의 안전성과 유효성에 영향을 미치지 않을 것이다.
확인시험		원료의약품 Z에 대한 확인	O*	확인시험이 안전성과 유효성에 대한 중요한 특성이지만, 이 CQA는 품질관리시스템으로 효과적으로 관리될 수 있고, 완제품 출하시점에서 모니터링 된다. 제제조성 및 공정 변수들은 약물 동정에 영향을 미치지 않는다.
함량 (정제 전체 및 분할된 정제)		표시량의 100 %	O	함량의 변동성은 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 것이다. 따라서 함량은 주요 품질 특성이다.
함량균일성	정제 전체	USP <905>	O	함량균일성에 대한 변동성은 안전성과 유효성에 영향을 미칠 것이다. 정제 전체와 분할된 정제에 대한 함량균일성은 주요 품질 특성이다.
	분할된 정제	Uniformity of Dosage Units에 적합		
분해생성물		개개 미지 분해산물: 0.2 % 이하 총 분해산물: 1.0 % 이하	O*	분해산물 한도는 완제의약품 안전성에 있어 중요한 특성이다. 개개 미지 분해산물에 대한 한도는 ICH Q3B와 일치하며, 총 분해산물의 한도는 사용기한 부근의 대조약에 대한 분석 결과를 근거하여 설정된다. 원료의약품 Z의 분자구조는 산화, 산, 염기 가수분해, 빛 또는 습도에 민감한 기능기를 포함하고 있지 않고, 강제분해실험을 통하여 안정성이 확인되었다. 속방출(IR) 정제 개발과정과 MR 정제 개발과정의 일환으로 수행된 부형제 배합 적합성시험

				에서 화학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 따라서 제제 조성 및 공정 변수는 분해생성물 CQA에 영향을 미치지 않을 것이다.
잔류용매		USP <467>에 적합	O*	완제의약품 조성에 사용한 원료의약품 및 첨가제는 잔류용매를 포함한다. 그 허용한도는 의약품의 안전성에 중요하다. 그러나 유기용매가 완제의약품의 제조공정에 사용되지 않고, 완제의약품은 USP <467> 옵션 1을 충족한다. 이 CQA는 의약품개발 보고서에서는 논의되지 않지만, 원료 기준을 설정할 때에는 고려될 것이다.
약물 방출	전체 정제	예측 용출시험방법으로 시험할 때, 대조약과 유사한 약물방출 양상	O*	약물 방출 양상은 생체이용율(BA) 및 생물학적 동등성(BE)에 중요한 요소이므로 주요 품질 특성이다. In-vitro 용출시험으로 생체 내 약물의 동태를 예측할 수 있으므로 생물학적동등성 (BE) 확보를 위하여 대조약과 유사한 약물 방출을 목표로 한다.
	분할된 정제	전체 정제와 유사한 약물 방출: f2 > 50		미립자를 많이 함유하는 정제의 경우, 비드의 불균일 분포가 정제 전체와 분할된 정제의 약물방출 양상을 다르게 할 수 있다. 따라서 약물 방출 특성은 중요하며, 목표는 규정에 따라 설정된다.
	알코올로 인한 방출 용량 증가	0.1 N HCl 중 5 %, 20 %, 40 % (V/V) Alcohol USP 함유 용출시험액에서 대조약과 비교 시 유사하거나 낮은 약물 방출		알코올로 인한 약물의 방출은 환자의 안전에 중요하다. 알코올 스트레스 조건으로 제품의 생체이용률이 변화되지 않고, 환자가 추가적인 위험에 노출되지 않음을 보증할 수 있도록 목표를 설정한다.
수분함량		2.0 % w/w 이하	X	경구용 고형제에서 수분량은 환자의 안전과 약물 유효성에 영향을 미치지 않을 것이다. 따라서 수분함량은 중요한 특성이 아니다.
미생물한도		약전 기준에 적합	O*	미생물한도에 대한 기준 부적합은 환자의 안전에 영향을 줄 수 있다. 그러나 원료가 공정서 미생물 허용기준에 적합하다면, 제제 및 공정 변수는 이 CQA에 영향을 주지 않을 것이다. 완제의약품이 미생물 생장에 적합하지 않다는 것을 확인하기 위해 최종 프로토타입 제제의 수분 활성(water activity)에 대한 시험이 이루어질 것이다.

\* 제제 조성 및 공정 변수들은 CQA에 영향을 미치지 않을 것이다. 따라서 해당 CQA는 조사되지 않을 것이며, 그 이후의 위해 평가 및 의약품 개발에서 상세히 논의되지 않을 것이다. 그러나 해당 CQA는 QTPP로 남아 그 제품과 공정 설계, 품질 관리 전략을 통하여 확인될 것이다.

### 3. 사쿠라정 주요 공정의 디자인스페이스 및 관리 전략 수립 요약 (NIHS)

#### 2.3.P.1 완제의약품의 개요와 조성 (사쿠라정, 필름코팅정)

#### 2.3.P.2 완제의약품 (사쿠라정, 필름코팅정)

##### 2.3.P.2.1. 완제의약품의 조성

##### 2.3.P.2.2. 완제의약품

###### 1) 개발 전략

QbD 접근 방식과 기존의 접근 방식을 이용하여 의약품을 개발하였다. 관리 전략을 수립하기 위하여 다음과 같은 접근 방식을 이용하였다.

가. 목표 제품 품질 특성을 정하고 초기 위해 평가를 실시

나. 완제의약품 조성 및 제조 공정에 대한 위해 평가를 실시

다. 주요 공정을 선정하고 품질 특성에 미치는 영향을 평가

- 주성분 입자도가 용해도와 생체 내 흡수율에 미치는 영향 조사

- 활택제 분량과 활택 공정 연구

- 타정 공정 연구

- 주요 인자와 주요 인자 간 상호 작용 조사

라. 정제의 품질 특성과 관련된 다른 변수에 대한 추가 연구

- 혼합 공정이 혼합 균일성에 미치는 영향 연구

마. 디자인 스페이스 수립과 평가

바. 주요 공정에서의 실시간 출하 승인(RTR; real time release) 방법 수립과 평가

사. 관리 전략을 수립하여 적용한 후의 위해 평가

초기 위해 평가에는 PHA(Preliminary Hazard Analysis) 방법을, 제조 공정과 관리 전략 수립 후 위해 평가에는 FMEA(Failure Mode and Effects Analysis) 방법을 이용하였다. 파일럿 제조규모에서 실시한 위해 평가에서는 주성분 입자도가 완제의약품 용해도에 미치는 영향이 크고, 타정압이 정제 경도에 미치는 영향이 큰 것으로 조사되었다.

사쿠라정의 디자인 스페이스는 이러한 원료약품 특성, 공정 변수와 완제의약품 규격을 조합하여 수립하였다.

또한, 혼합 공정 중 혼합균일성과 타정 공정 중 타정압을 관리하면 용출시험, 함량균일성 시험, 함량 시험에 대하여 실시간 출하 승인이 가능하다. 향후 제조 공정이 변경되어 재밸리테이션이 하는 경우에는 완료 될 때까지 위 시험 항목을 최종 완제의약품 시험으로 대체하여 시험한다.

각각의 공정 변수는 제조 규모와 무관하므로, 공정 변수만을 관리하는 것으로 제조규모 확대가 가능하다.

###### 2) 목표 품질 특성

제형 및 함량	속방정, 30 mg/정
설정 규격	함량, 함량균일성, 용출
형상 및 경도	저장 및 취급이 가능한 견고한 정제
성상	환자의 복용 및 복약순응이 가능한 필름코팅정. 1 정 당 중량 100 mg/정, 정제 지름 6 mm

### 3) 초기 위해 평가

인자	위해 평가
원료의약품	원료의약품의 용해도가 낮고 투과도는 높으므로 입자도가 생체 내 동태에 영향을 줄 수 있다.
첨가제	불용성(무기물) 첨가제가 용출률에 영향을 줄 수 있다.
	수용성(유기물) 첨가제가 타정에 영향을 줄 수 있다.
	소수성 첨가제(활택제)가 용출률에 영향을 줄 수 있다.
제조 공정	주성분이 가수 분해될 수 있으므로 습식과립 제조가 불가하다.
	혼합 공정은 함량균일성을 고려하여 균일한 혼합물을 제조해야 하나, 과도한 혼합은 하지 않는다.
	활택제를 과혼합하는 것은 표면을 소수성으로 만들어 용출률을 떨어뜨릴 수 있다.
	함량균일성은 혼합 공정에서 조절한다.
	과도한 타정압은 봉해 시간을 지연시켜 용출률을 떨어뜨릴 수 있다.

	주성분 입자도	부형제	공정 중 습도 관리	혼합 공정	활택 공정	타정 공정	코팅 공정	포장 공정
생체 내 동태								
용출								
함량								
분해								
함량균일성								
성상								
마손도								
안정성-화학적								
안정성-물리적								

	저위험
	중위험
	고위험

#### 2.3.P.2.2.1. 제제 설계

#### 2.3.P.2.2.2. 과량 투입

해당 없음

#### 2.3.P.2.2.3. 물리화학적, 생물학적 성질

#### 2.3.P.2.3. 제조공정 개발

##### 1) 제조 공정 위해 평가

FEMA(Failure Mode and Effects Analysis)를 적용하였고 위해성 우선순위 번호(Risk Priority Number; RPN)  $\geq 40$ 인 경우 고위험,  $40 > RPN \geq 20$ 인 경우 중위험,  $RPN < 20$ 인 경우 저위험으로 하였다.

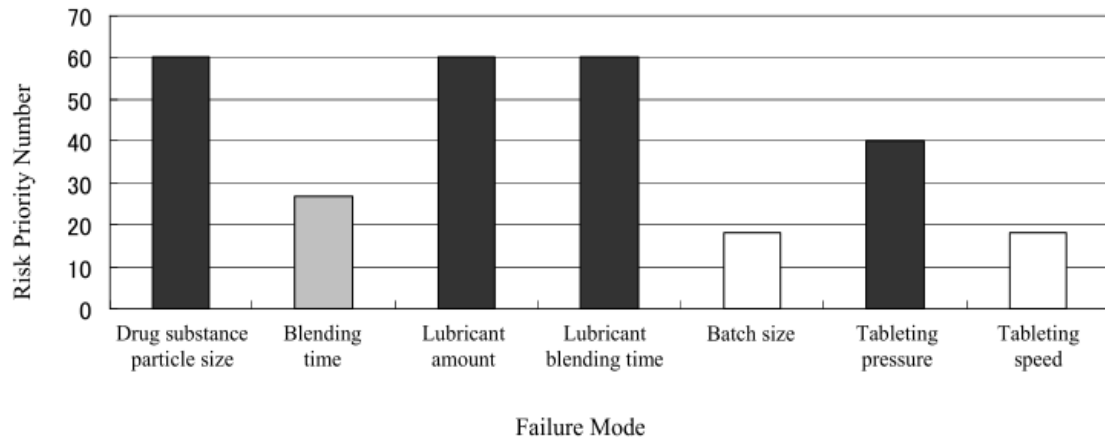


그림 2.3.P.2.3-1 사쿠라정 조성과 제조 공정에 대한 FMEA 위해 평가 결과

## 2) 주요 공정 변수가 완제의약품 품질에 미치는 영향

### 2)-1 평가 방법

주성분 입자도, 활택 공정 조건, 타정압이 미치는 영향을 알아보기 위해 평가를 실시하였다.

#### 2)-1-1 용출시험법 개발

용출 양상은 주성분 입자도, 활택제 분량, 타정압에 따라 달라졌다.

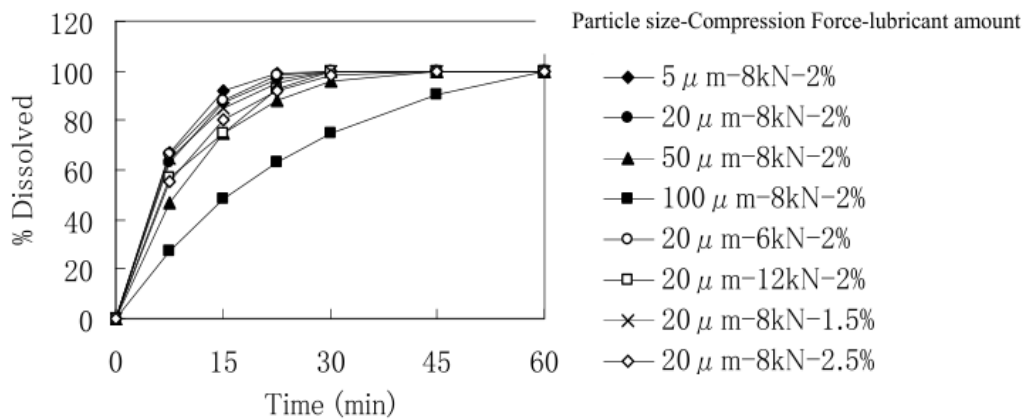


그림 2.3.P.2.3-2 다양한 주성분 입자도, 타정압 및 활택제 분량에서의 용출 양상

#### 2)-1-2 In vivo 평가

주성분 입자도가  $\leq 50 \mu\text{m}$ 인 경우에 비해  $\geq 100 \mu\text{m}$ 인 경우에  $C_{\text{max}}$ 와 AUC 값이 현저히 작아졌다.

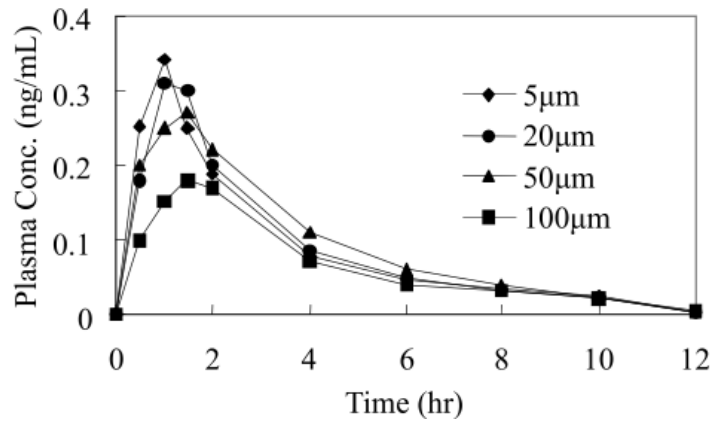


그림 2.3.P.2.3-3 사쿠라정 투여 후 혈중 농도 곡선

### 2)-1-3 IVIVC (In vitro/in vivo correlation)

용출 패턴과 혈중 농도 곡선을 조사한 결과 IVIVC가 확립되었으므로 해당 용출 시험 방법을 통하여 완제의약품 품질과 디자인 스페이스를 평가할 수 있다.

### 2)-2 주성분 입자도가 미치는 영향

주성분 입자도가 5 ~ 50 µm인 경우 용출 양상은 유사하고, 100 µm인 경우 용출률이 낮았다. 생체 내에서도 주성분 입자도가 100 µm인 경우 Cmax와 AUC가 작아졌다.

초기 위해 평가에서 주성분의 낮은 용해도를 고려할 때 주성분 입자도가 용출 및 생체 내 동태에 영향을 미친다고 판단되었다. 용출률이 낮아지면 Cmax 값이 낮아지고 Tmax가 연장되므로 주성분 입자도의 상한을 20 µm로 정한다.

### 2)-3 활택 공정 조건이 미치는 영향

활택제 분량과 혼합 시간이 증가하면 정제 경도가 낮아지는 경향을 보이지만 정제 경도의 하한값인 80 N을 훨씬 상회한다. 용출률과 정제 경도에 미치는 영향을 고려하여 활택제의 분량은 2 %로 정한다.

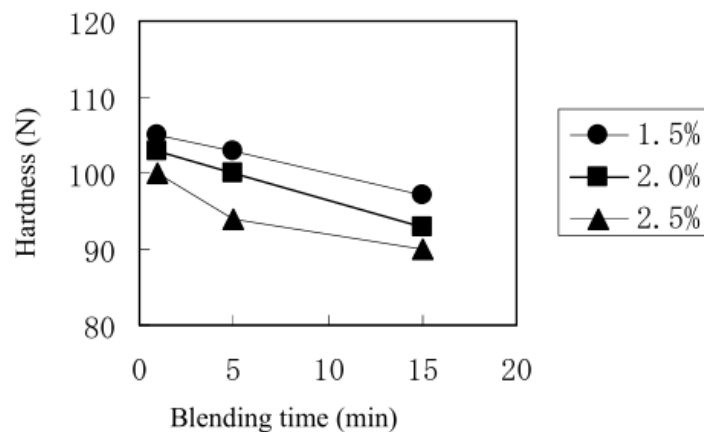


그림 2.3.P.2.3-4 활택제 분량, 활택 시간 및 정제 경도의 상관관계

## 2)-4 타정 공정 조건이 미치는 영향

타정압이 낮아지면 정제 정도와 마손도가 감소하는 경향을 보이지만, 타정압이 증가하는 경우 초기 용출률이 낮아져서 용출 규격인 30 분에 80 % 이상 용출률에 도달하기 어려워진다. 타정기 회전 속도가 증가할수록 함량균일성 판정 값이 증가하지만 기준인 “판정값 ≤ 15.0 %”는 만족한다.

그러므로 타정압은 6 ~ 10 kN으로 정한다.

표 2.3.P.2.3-1 타정 공정 변수와 정제 특성과의 관계

타정 조건			타정물 특성			
타정기 속도	피더 회전 속도	타정압 (kN)	혼합균일성	30 분간 용출률 (%)	경도 (N)	정제 강도 (마손도 (%))
40 rpm	40 rpm	6	2.2	97	90	0.5
		8	1.9	95	109	0.3
		10	1.7	85	131	0.1
		12	2.4	75	159	0.1
80 rpm	60 rpm	6	3.6	97	81	0.6
		8	3.7	97	104	0.4
		10	3.1	86	123	0.1
		12	3.8	73	141	0.1

## 2)-5 주요 인자와 상호작용

위 시험 결과와 같이 주성분 입자도와 활택 공정 조건은 정제 정도 및 타정압에 영향을 미친다. 하지만 주성분 입자도 5 ~ 50  $\mu\text{m}$ , 타정압 6 ~ 10 kN, 활택 시간 1 ~ 15 분 범위에서 생산한 정제의 용출률은 비슷하였다. 위 인자들을  $L_9(3^4)$  직교 배열(orthogonal array)하여 인자들 간 상호작용이 있는지 여부, 완제 의약품 특성 및 공정 효율에 영향을 미치는지를 시험하였다. 각각의 시험치마다 다중회귀분석(multiple regression analysis)을 실시하여 기여율과 통계학적 유의도를 확인하였다. 시험 결과 인자들 간 상호 작용은 없었다.

표 2.3.P.2.2  $L_9(3^4)$  직교 배열 할당 (orthogonal array allocation) 실험 디자인

연번 \ 변수	주성분 입자도 ( $\mu\text{m}$ )	활택제 분량 (%)	활택 시간 (분)	타정압 (kN)
1	5	1.5	1	8
2	5	2	5	10
3	5	2.5	15	1
4	20	1.5	5	12
5	20	2	15	8
6	20	2.5	1	10
7	50	1.5	15	10
8	50	2	1	12
9	50	2.5	5	8



### 3) 다른 공정 변수가 미치는 영향

#### 3)-1 혼합 공정이 균일성에 미치는 영향

초기 위해 평가에서 사쿠라정은 주성분이 가수분해 될 수 있어 습식 과립 공정으로 제조하지 못한다고 평가되어 직타법을 이용하여 제조하였다. 혼합 시간과 혼합 속도, 주성분 입자도는 함량균일성에 영향을 준다고 판단된다. 함량균일성은 in-line NIR(near infrared spectrophotometry)과 HPLC를 이용해 평가된다.

공정 변수의 범위를 확장시켜 시험하였다. 주성분 입자도를 크게 하고, V type 혼합기를 사용하고, 혼합 시간을 짧게 하고 혼합 속도를 짧게 하였을 때 혼합균일성의 편차(RSD)는 6.5 %로 크게 나왔다.

이에 따라 목표로 하는 혼합 공정의 혼합균일성(RSD)은 6 % 미만으로 하였다. 정제의 함량균일성은 타정 공정에도 영향을 받을 수 있기 때문에 타정 공정에서 발생할 수 있는 편차를 고려하여 혼합균일성(RSD) 기준은 3 % 미만으로 하였다.

- 고려한 변수:

- . 혼합 시간: 2 ~ 16 분
- . 혼합 속도: 10 ~ 30 rpm
- . 혼합기: Drum type 또는 V type 혼합기
- . 주성분 입자도:  $D_{90} = 10 \sim 50 \text{ um}$

표 2.3.P.2.3-1 혼합 공정 평가 실험 디자인

장비 번호	시행 순서	조건	혼합 시간 (분)	혼합 속도 (rpm)	혼합기	입자도 $D_{90}$ (um)
1	1	변경	2	10	V 형	10
2	7	변경	16	10	V 형	50
3	10	변경	2	30	V 형	50
4	5	변경	16	30	V 형	10
5	6	변경	2	10	드럼형	50
6	1	변경	16	10	드럼형	10
7	8	변경	2	30	드럼형	10
8	11	변경	16	30	드럼형	50
9	3	표준	9	20	V 형	30
10	12	표준	9	20	드럼형	30
11	9	표준	9	20	V 형	30
12	4	표준	9	20	드럼형	30

#### 4) 제조 공정이 품질에 미치는 영향

주성분 입자도는 용출에 미치는 영향이 크고, 타정압은 정제 경도에 미치는 영향이 크다. 하지만 2)-4)에서 확인하였듯이 타정압 6 ~ 10 kN 범위 내에서는 원하는 품질에 도달할 수 있다.

	입상에 영향을 주는 품질 특성			물리적 품질 특성	
	용출	함량	함량균일성	성상	경도
<b>원료약품 특성</b>					
주성분 입자도					
정제 표면의 활택제 분량					
<b>공정 변수</b>					
혼합 (속도 및 시간)					
활택 (혼합속도 및 시간)					
타정압					
타정 속도					
제조단위 크기					

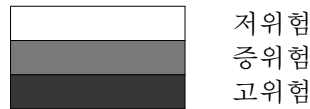


그림 2.3.P.2.3-5 정제 품질에 미치는 변수 요약

### 5) 제조 공정 개발 이후 위해 평가

제조 공정 개발 후 FMEA 위해 평가를 실시한 결과, 활택제 분량, 타정압에 의한 위해성은 낮아졌는데, 이 변수들은 초기 위해 평가에서는 위해성이 높게 평가되었던 것들이다. 위 변수들에 의한 위해성이 낮아진 이유는 “2)-1-1 용출시험법 개발”에서 검토된 바와 같이 활택제 분량과 타정압이 용출에 미치는 영향이 없었기 때문이다.

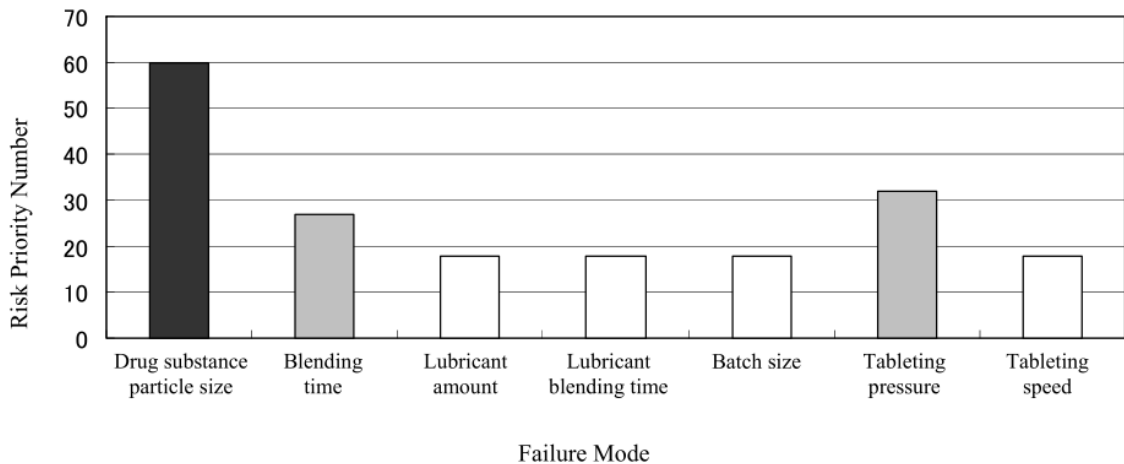


그림 2.3.P.2.3-6 제조공정 개발 후의 FMEA 위해 평가

### 6) 디자인 스페이스 수립과 평가

#### 6)-1 품질 관리 전략

### 6)-1-1 용출

다면분석(multidimensional analysis) 결과 주성분 입자도, 활택제 비표면적, 활택 공정 시간, 평균 타정압이 용출에 영향을 미치는 것으로 판단되었다. 제조 공정 개발 과정 중 혼합 공정, 활택 공정 및 타정 공정이 용출률에 미치는 영향은 적고 주성분 입자도가 미치는 영향이 큰 것으로 판단되어 주성분 입자도를 디자인 스페이스에서 관리하는 원료약품 관리 요소로 선정하였다.

### 6)-1-2 함량균일성

아래 그림에서 관리 전략 1(control strategy 1)은 장비 및 제조규모에 의존적인 많은 변수들과 관련되어 있고 관리 전략 2(control strategy 2)는 in-line NIR을 이용하여 혼합균일성만을 관리(RSD 3 % 미만)하고 실시간 출하 승인이 가능하므로 관리 전략으로 채택하였다. NIR을 이용한 혼합 공정 관리는 제조규모와 제조 장비에 의존적이지 않다.

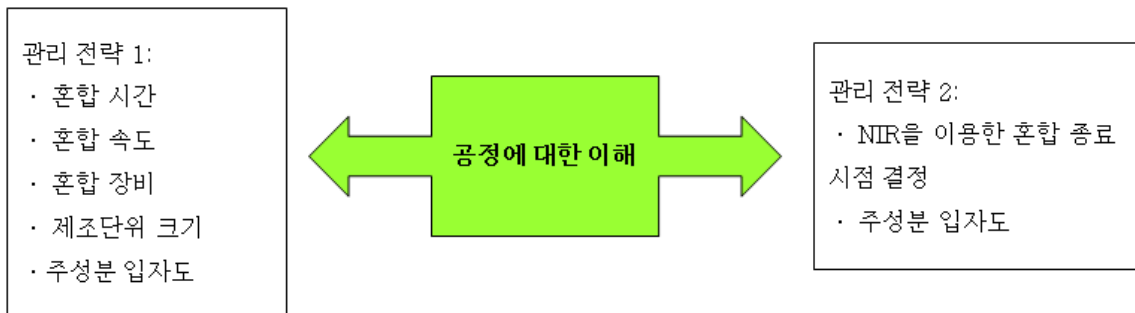


그림 2.3.P.2.3-7 혼합 공정 관리 전략

### 6)-1-3 함량

원료약품 관리 요소(주성분 입자도)와 공정 변수(혼합, 활택 및 타정 공정)의 영향을 다면 분석을 통해 평가한 결과 원료약품 관리 요소 및 공정 변수에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 그러므로 함량 규격 관리 전략은 타정된 정제 평균 무게를 관리하는 것으로 한다.

## 6)-2 디자인 스페이스 수립

사쿠라정의 디자인 스페이스는 원료약품 관리 요소, 공정 변수 및 완제의약품 규격을 조합하여 수립하였고 이것은 위에 제시한 관리 전략을 기반으로 한다.

### 6)-2-1 원료약품 특성

용출률에 영향을 주므로 주성분 입자도를 5 ~ 20 um로 한다.

### 6)-2-2 공정 변수

6)-2-2-1 혼합 공정

NIR을 이용하여 혼합균일성을 측정할 때, RSD가 3 % 미만인 되도록 한다.

6)-2-2-2 활택 공정

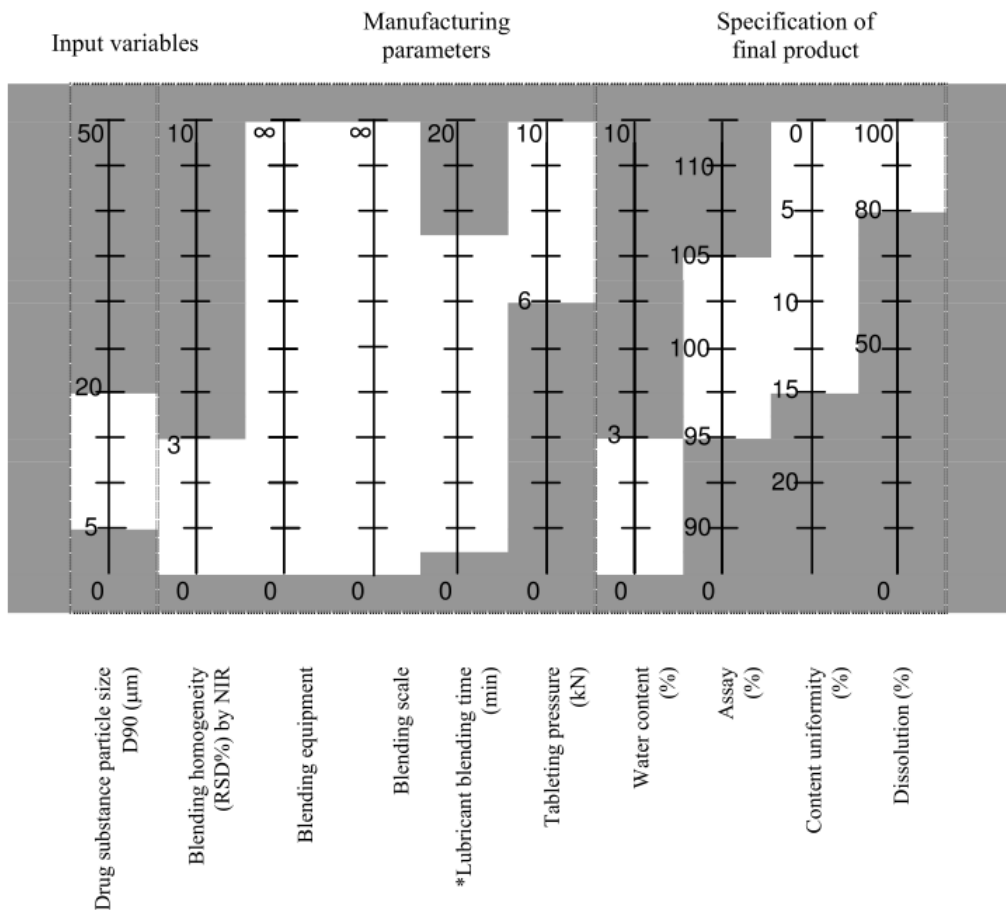
활택제 분량을 정제 중량의 2 %로 하고 활택 시간을 1 ~ 15 분으로 한다.

6)-2-2-3 타정 공정

타정압을 6 ~ 10 kN으로 한다.

6)-3 최종 완제의약품 규격

주성분이 수분에 의해 가수 분해될 수 있으므로 추가로 수분 규격을 설정하였다. 변수들 간 상호작용이 없으므로 최종 디자인 스페이스는 각각의 단일 변량에 대해서만 설정되었다.



\*: Design space will be established after process validation in the commercial scale

그림 2.3.P.2.3-8 사쿠라정 디자인 스페이스와 완제의약품 규격

## 7) 완제의약품 출하 전략

### 7)-1 용출

주성분 입자도, 활택제 비표면적, 활택 공정 시간, 타정압이 용출률에 미치는 영향을 분석하여 식으로 도출하였다. 용출 규격이 최종 완제의약품 규격에 설정되어 있지만 이 식을 이용하여 용출 시험에 대한 실시간 출하 승인이 가능하다.

### 7)-2 함량균일성

혼합 공정에서 NIR을 이용한 혼합균일성 측정과 타정 공정 중 자동으로 정제의 무게를 측정하여 함량 균일성 시험에 대한 실시간 출하 승인이 가능하다.

### 7)-3 함량

혼합 공정에서 측정한 함량과 타정 공정에서 측정한 정제의 무게를 가지고 함량 시험에 대한 실시간 출하 승인이 가능하다.

## 8) 관리 전략 수립 및 적용 이후 위해 평가

관리 전략 수립 이후 FMEA를 이용하여 위해성을 평가하였다.

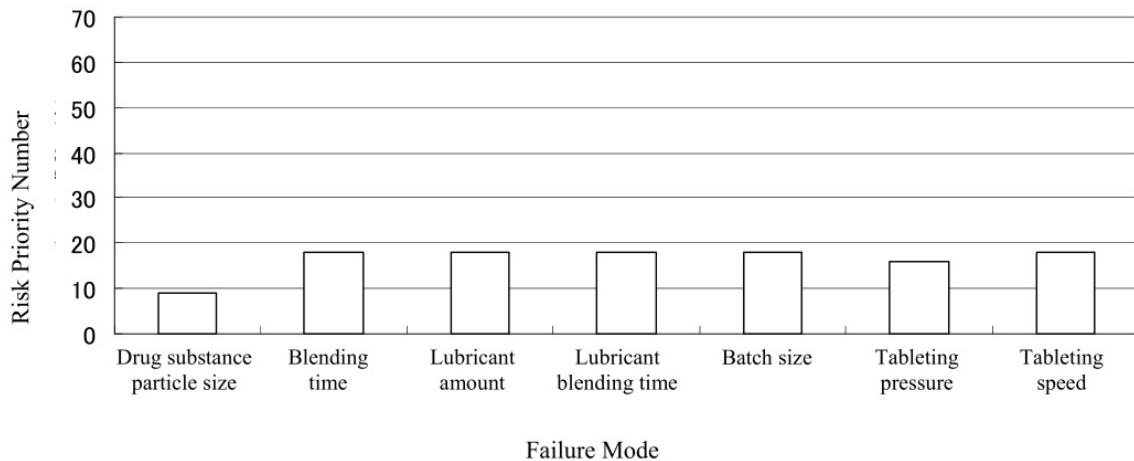


그림 2.3.P.2.3-9 관리 전략 수립 및 적용 이후 FMEA 위해 분석 결과

### 2.3.P.3 제조 (사쿠라정, 필름코팅정)

#### 2.3.P.3.3 제조공정 및 공정 관리

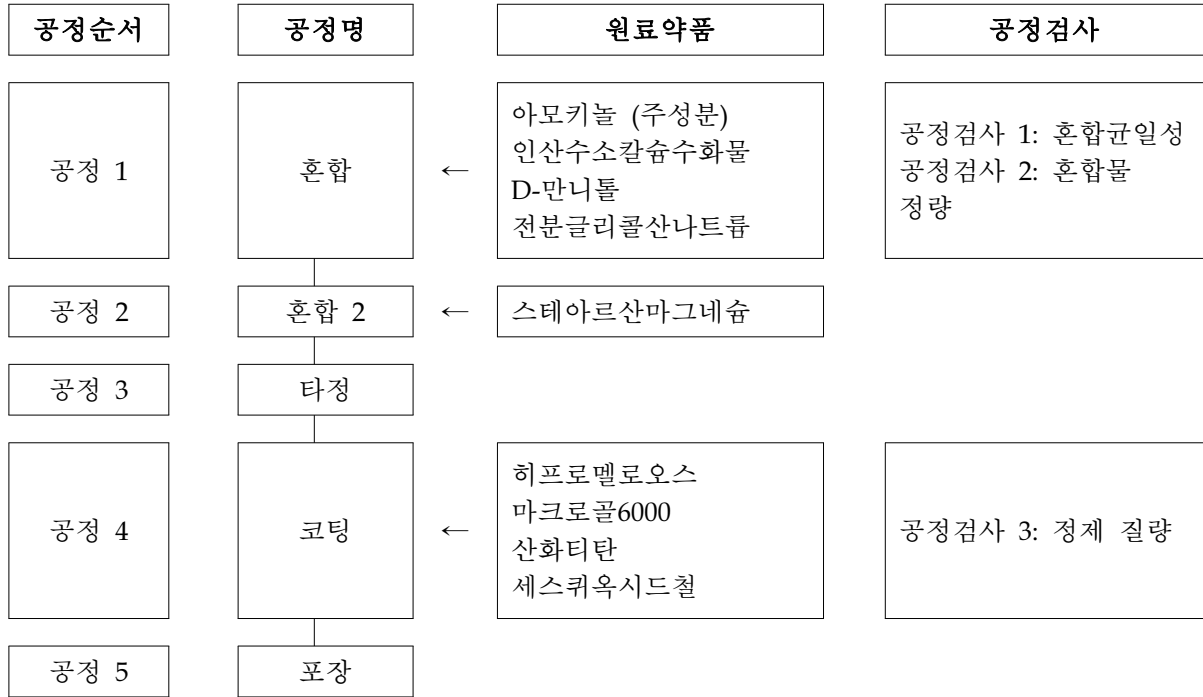


그림 3.2.P.3.3-1 제조공정 요약

#### 2.3.P.3.3.1 공정 변수 및 기준

표 2.3.P.3.3-1 제조공정 변수

주성분	입자도	
스테아르산마그네슘	비표면적	
혼합공정	혼합 속도	XX rpm
	혼합 시간	혼합균일성이 기준에 도달하는 시점
활택공정	혼합 시간	XX ± X 분
타정공정	공급 속도	XXX
	타정압	XX kN
	정제 무게	XXX ± X mg

#### 2.3.P.3.3. 관리 방법

완제의약품 규격에 맞도록 공정 중 관리하는 항목은 다음과 같다.

표 2.3.P.3.3-2 완제의약품 규격, 관리하는 공정 및 품질에 영향을 미치는 특성

완제의약품 규격	공정명	품질 특성
용출시험	원료약품(주성분)	입자도
	원료약품	스테아르산마그네슘의 비표면적
	혼합 공정	활택제 혼합 시간
	타정 공정	타정압
함량균일성시험	혼합 공정	혼합균일성
	타정 공정	정제 무게
함량시험	혼합 공정	혼합물 함량
	타정 공정	정제 무게

### 2.3.P.3.3.3 품질 특성 모니터링

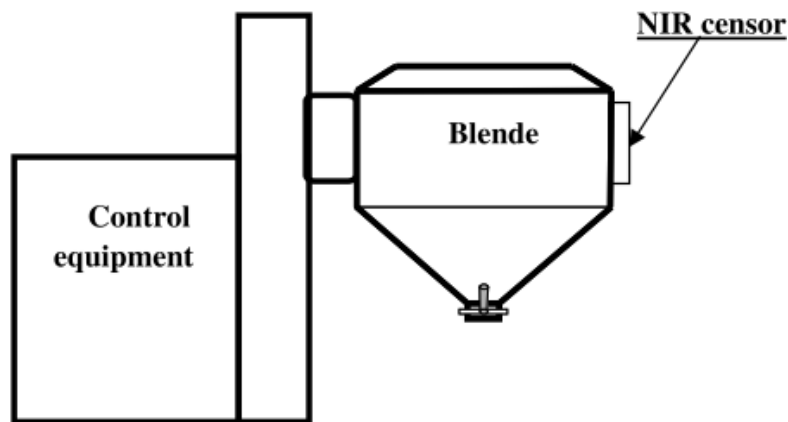
용출시험을 실시간 출하 승인하기 위하여 주성분 입자도와 활택제 스테아르산마그네슘의 비표면적을 관리하고, 활택제 혼합 시간 및 타정압을 공정 중 관리한다. 또한 위 네 가지 변수를 적용한 식을 이용해 용출률을 계산하여 그 결과를 가지고 승인을 결정한다.

함량균일성시험을 실시간 출하 승인하기 위하여 혼합 공정을 in-line NIR로 모니터링하고 타정 공정 중 정제 무게를 계산한다.

함량시험을 실시간 출하 승인하기 위하여 혼합 공정에서 혼합물을 정량하고 타정 공정 중 각 시점 당 10 개의 검체를 채취한 것 중에서 20 개의 검체를 가지고 무게를 계산한다.

#### 2.3.P.3.3.3.1 혼합 공정

혼합 공정에서 in-line NIR을 가지고 실시간으로 혼합균일성을 검사한다. 그림과 같이 NIR 센서가 장착돼 있고 그 위치가 적절한지를 평가하여 혼합균일성 검사 조건이 타당한지를 평가한다. 혼합물을 정량하여 실시간 출하 승인을 결정하기 위하여 HPLC 시험을 실시한다.



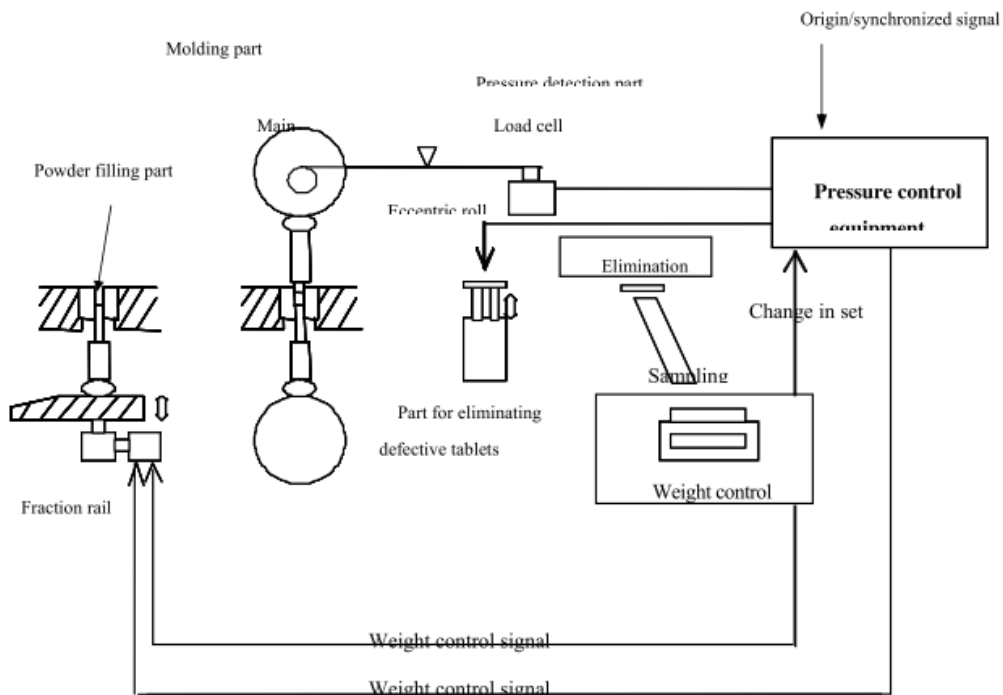
[NIR 조건] 생략

[혼합균일성 평가를 위한 RTR 방법과 기기 교정 방법] 생략

[혼합물 정량을 위한 HPLC 방법] 생략

### 2.3.P.3.3.2.3 타정 공정

타정압 조절장치에서 공급되는 혼합물 양 조절이 가능하며 중량이 허용 범위 안에 들지 않는 정제의 자동 제거가 가능하다. 주기적으로 정제 평균 무게를 모니터링 함으로써 타정기가 혼합물 양과 타정압을 자동으로 조절할 수 있도록 한다.



### 2.3.P.3.4 주요 공정 및 중간체 관리

#### 2.3.P.3.4.1 실시간 출하 승인 시험 항목

##### 2.3.P.3.4.1.1 함량균일성시험

표 2.3.P.3.4.1.1-1 혼합균일성 허용 기준

측정 횟수	n = 10
허용 기준	평균 = 표시량의 ≤ 2 % 이내
	RSD < 3.0 %



표 2.3.P.3.4.1.1-2 타정 공정 허용 기준

정제 중량 허용 범위	97 ~ 103 mg
RSD	< 2.0 %

### 2.3.P.3.4.1.2 용출시험

각 변수들이 기준에 맞는지를 확인하고, 변수를 식에 대입하여 용출률을 계산한다.

표 2.3.P.3.4.1.2-1 공정 변수 허용 기준

공정 변수	허용 기준
주성분 입자도	XX - XX log <sub>10</sub> (d(0.9))
활택제 비표면적	XX - XX cm <sup>2</sup> /g
활택 공정 시간	XX - XX 분
타정압	XX - XX N

$$\text{용출률 (\%)} = 108.9 - 11.96 \times \log_{10}(d(0.9))(\text{주성분 입자도}) - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{활택제 비표면적 (cm}^2\text{/g)} - 0.1849 \times \text{활택 시간 (분)} \times 3.783 \times 10^{-2} \times \text{타정압 (N)}$$

### 2.3.P.3.4.1.3 함량시험

$$\text{함량 (\%)} = \text{혼합물 함량} \times \text{측정된 정제 무게} \div \text{이론 정제 무게}$$

표 2.3.P.3.4.1.3-1 공정 변수 허용 기준

공정 변수	허용 범위
혼합물 함량	98 ~ 102 %
정제 중량	97 ~ 103 mg

### 2.3.P.3.4.2. 시험방법 밸리데이션

### 2.3.P.3.5. 공정 밸리데이션 및 평가

#### 2.3.P.3.5.1. 혼합 공정 (완제의약품 함량균일성시험 결과를 고려)

파일럿 제조규모의 3 개 제조단위에서 혼합 공정의 균일성을 비교한 결과 허용 범위 안에 들었다. 타정 공정 이후 UV를 이용하여 정제의 함량균일성 시험을 실시한 결과, 허용 기준을 만족하였다.

표 2.3.P.3.5.1-1 함량균일성시험 결과 비교

	함량 (%)		
	제조번호 XX1	제조번호 XX2	제조번호 XX3
평균	99.8	100.1	101.4
RSD	1.2	1.5	1.4
<b>UV 측정 결과</b>			
평균 (최소 - 최대)	97.9 (96.4 - 102.1)	99.1 (97.4 - 101.0)	100.3 (96.5 - 102.3)
상대표준편차 (%)	1.6	1.4	1.8
판정값	4.4	3.3	4.4

**2.3.P.3.5.2. 활택 공정 (완제의약품 용출시험 결과를 고려)**

파일럿 제조규모의 3 개 제조단위에서 아래 공정 변수를 확인하고 용출 시험을 실시한 결과, 허용 기준을 만족하였다.

표 2.3.P.3.5.2-1 용출시험 결과 비교

	시험 결과		
	제조번호 XX1	제조번호 XX2	제조번호 XX3
주성분 입자도	X	X	X
스테아르산마그네슘 비표면적	XX	XX	XX
활택제 혼합 시간	XX	XX	XX
타정압	XXX	XXX	XXX
다변량 분석 결과	89.8	87.3	88.5
용출시험 결과 평균 (최소 - 최대)	92.8 (88.4 - 94.2)	90.3 (89.0 - 102.5)	91.5 (90.5 - 93.5)

**2.3.P.3.5.3. 타정 공정 (완제의약품 함량시험 결과를 고려)**

파일럿 제조규모의 3 개 제조단위에서 함량 시험을 실시한 결과, 허용 기준을 만족하였다.

표 2.3.P.3.5.3-1 함량시험 결과 비교

	질량 (mg)		
	제조번호 XX1	제조번호 XX2	제조번호 XX3
평균	99.5	100.3	99.1
상대표준편차 (%)	0.9	1.2	1.5
HPLC 정량 결과	98.4 %	100.2 %	99.1 %

## 2.3.P.5 완제의약품의 관리 (사쿠라정, 필름코팅정)

### 2.3.P.5.1. 기준 및 시험방법

표 2.3.P.5.1-1 기준 및 시험방법 요약표

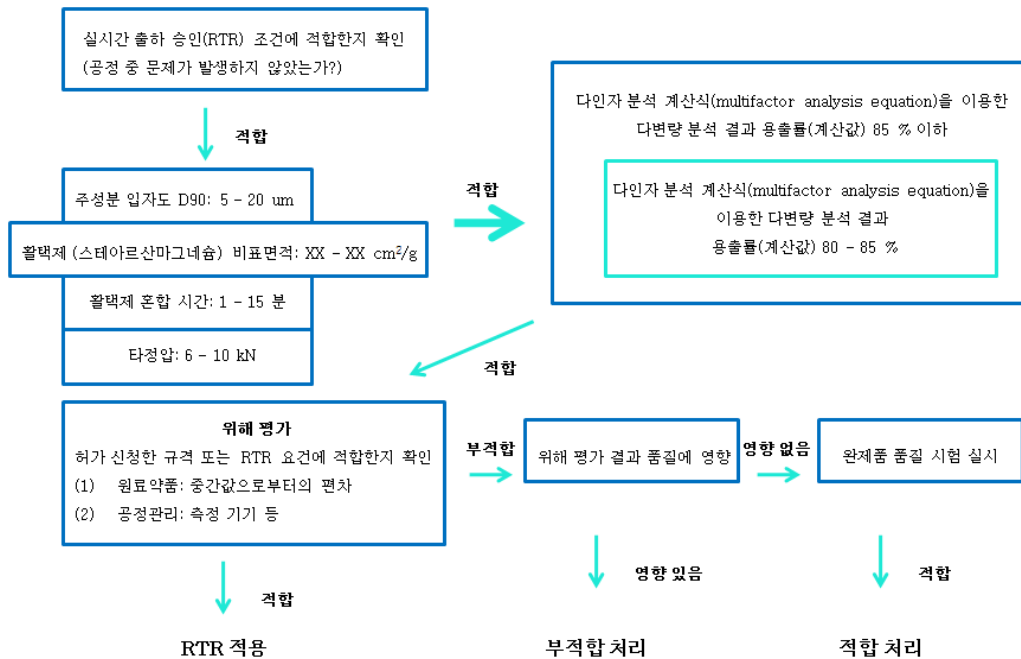
시험항목		시험방법	기준
성상		육안 검사	흰색의 정제
확인	UV	UV (ACN:물 = 1:1)	표준품과 유사한 스펙트럼
순도	유연물질	HPLC	개개 유연물질 0.2 % 이하 총 유연물질 1.0 % 이하
함량균일성		생략 (RTRT)	
함량균일성*		UV (ACN:물 = 1:1)	시험할 때 적합
용출		생략 (RTRT)	
용출*		. 시험조건: 패들법, 0.1 % SLS 수용액 900 mL, 50 rpm . 정량법: HPLC	30 분에 80 (Q) % 이상
함량		생략 (RTRT)	
함량*		HPLC (내부표준법)	표시량의 95.0 ~ 105.0 %

\* “2.3.P.2.3. 제조공정 개발 및 관리 전략”에 따라 필요시 적용

### 2.3.P.5.2. 시험방법

#### 2.3.P.5.2.1. 용출시험

실시간 출하 승인 여부를 결정하기 위하여 다음 의사결정도에 따른다.



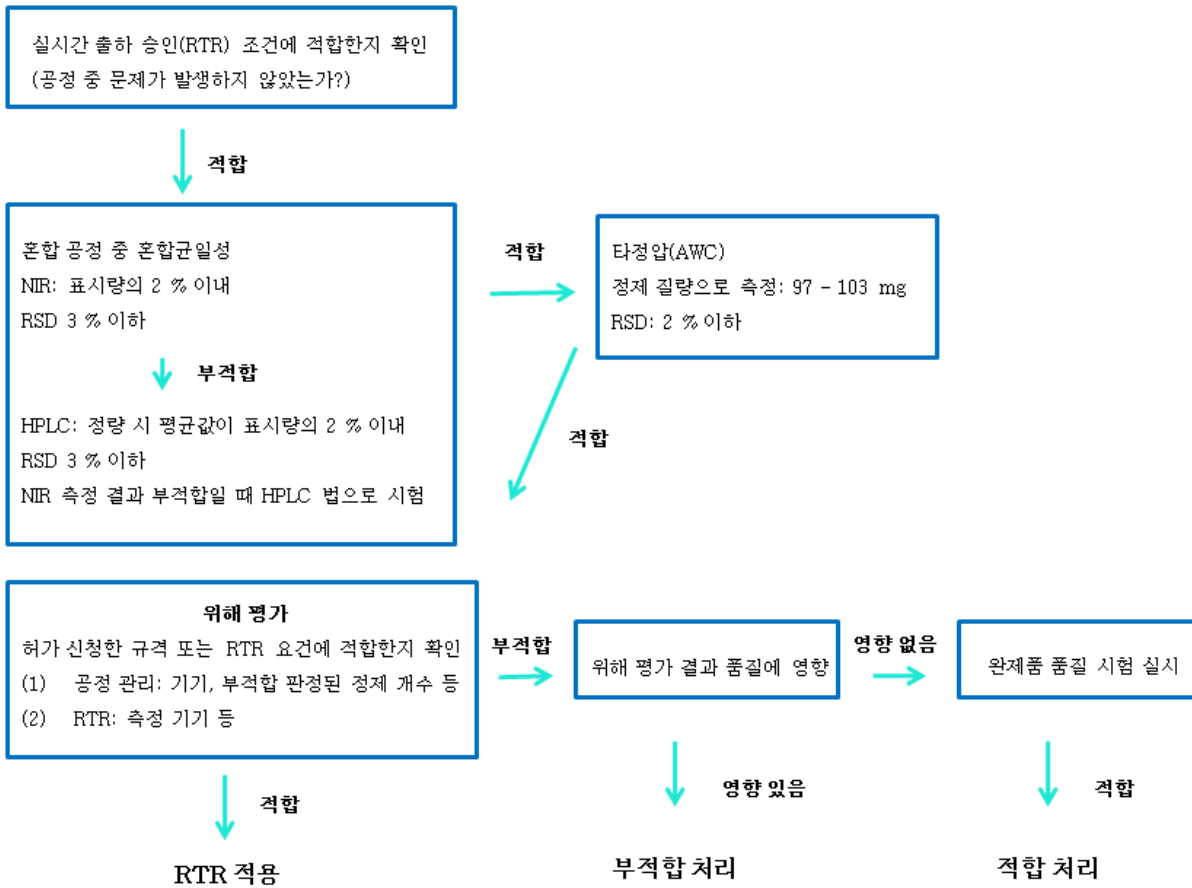
$$\text{계산식: 용출률 (\%)} = 108.9 - 11.96 \times \log_{10}(d(0.9))(\text{주성분 입자도}) - 7.556 \times 10^{-5} \times \text{활택제 비표면적} (\text{cm}^2/\text{g}) - 0.1849 \times \text{활택 시간 (분)} \times 3.783 \times 10^{-2} \times \text{타정압 (N)}$$

위 의사결정도에서, 계산식에 의한 용출률이 80 ~ 85 %인 경우 다음 용출시험을 실시하여 80 (Q) % 이상인 경우 적합으로 한다.

[용출시험방법 (HPLC)] 생략

### 2.3.P.5.2.2. 함량균일성시험

실시간 출하 승인 여부를 결정하기 위하여 다음 의사결정도에 따른다.

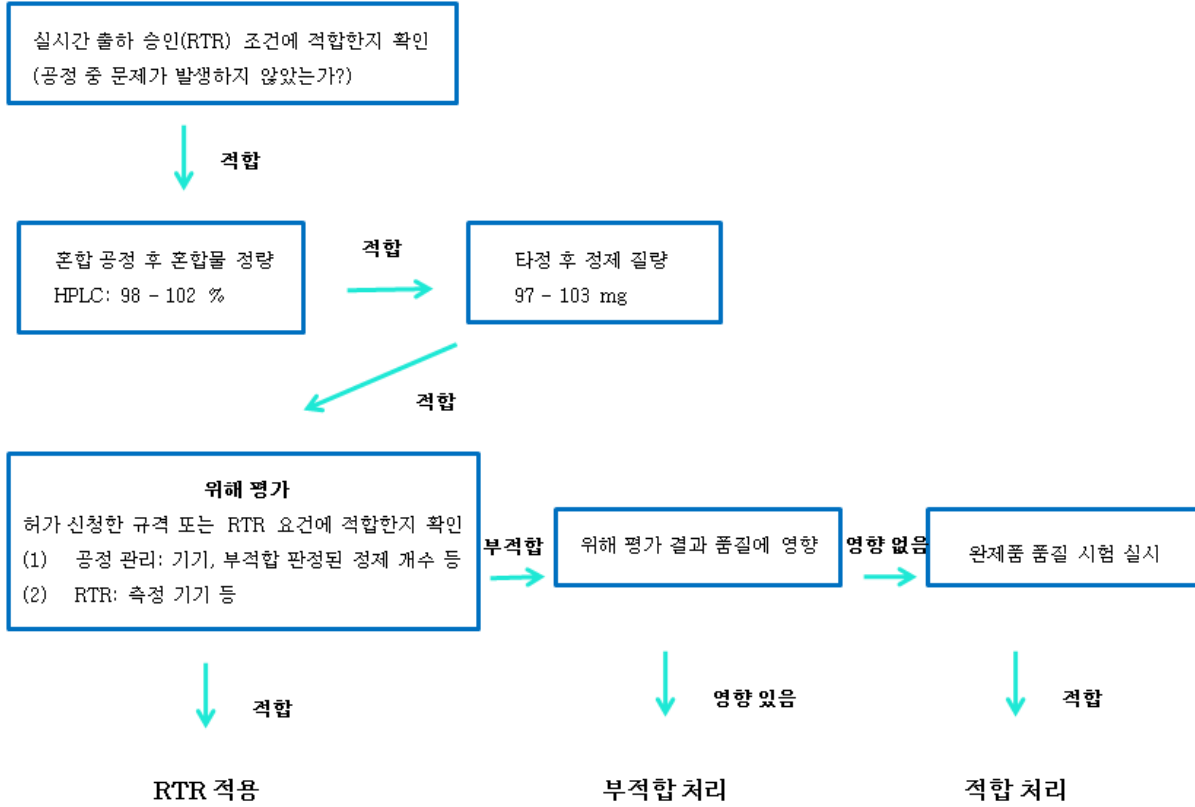


위 의사결정도에서, 함량균일성시험이 필요하다고 판단되는 경우, 다음 시험방법에 따라 시험한다.

[함량균일성시험방법 (UV)] 생략

### 2.3.P.5.2.3. 함량시험

실시간 출하 승인 여부를 결정하기 위하여 다음 의사결정도에 따른다.



함량 계산은 다음 계산식에 따른다.

$$\text{함량 (\%)} = \text{혼합 공정에서의 혼합물 함량 (\%)} \times \text{타정 공정에서 측정된 정제 무게 (mg)} \div \text{이론 정제 무게 (mg)}$$

함량 시험이 필요하다고 판단되는 경우, 다음 시험방법에 따른다.

[함량시험방법 (HPLC)] 생략

### 2.3.P.5.3. 시험방법 밸리데이션

### 2.3.P.5.4. 배치 분석

### 2.3.P.5.5. 유연물질

### 2.3.P.5.6. 기준 및 시험방법 설정 근거

### 3.2.P.2 개발 경위 (사쿠라정, 필름코팅정)

#### 3.2.P.2.2. 완제의약품

##### 1) 초기 위해 평가

초기 위해 평가에는 PHA(Preliminary Hazard Analysis) 방법이 사용되었다.  
먼저 다음과 같은 특성들이 사쿠라정 완제의약품의 목표 품질 특성으로 고려되었다.

- 생체 내 동태
- 용출
- 함량
- 분해
- 함량균일성
- 성상
- 마손도
- 물리적 안정성
- 화학적 안정성

위 품질 특성에 영향을 줄 수 있을 것으로 판단되는 원료약품 특성과 공정은 다음과 같다.

- 주성분 입자도
- 부형제
- 제조공정 중 습도 관리
- 혼합 공정
- 활택 공정
- 타정 공정
- 코팅 공정
- 포장 공정

위해의 심각도(Severity)와 발생 가능성(Probability)에 대하여 다음과 같이 나누었다.

심각도	등급
매우 심각한 (Catastrophic)	1
심각한 (Critical)	2
중요한 (Major)	3
경미한 (Minor)	4

발생 가능성	등급
빈번히 발생하는 (Frequent)	1
자주 발생하는 (Probable)	2
때때로 발생하는 (Occasional)	3
별로 발생하지 않는 (Remote)	4
거의 발생하지 않는 (Very unlikely)	5

그림 3.2.P.2.2-1 PHA에서 위해의 심각도와 발생 가능성

심각도와 발생 가능성 각 등급 분류의 정의는 다음과 같다.

심각도

- 매우 심각한(Catastrophic): 제품이 회수될 수 있는 정도의 심각도
- 심각한(Critical): 제조가 중단될 수 있는 정도의 심각도 (수급에 차질이 있을 수 있음)
- 중요한(Major): 일탈 처리할 수 있는 정도의 심각도
- 경미한(Minor): 제품 품질에 영향을 주지 않는 정도의 심각도

발생 가능성

- 빈번히 발생하는(Frequent): 연간 100 롯트 가량 생산한다고 가정했을 때 월 1 회 이상 발생
- 자주 발생하는(Probable): 월 1 회 정도 발생
- 때때로 발생하는(Occasional): 연 1 회 정도 발생
- 별로 발생하지 않는(Remote): 10 년에 1 회 정도 발생
- 거의 발생하지 않는(Very unlikely): 100 년에 1 회 정도 발생하거나 그 이하로 발생

심각도와 발생 가능성에 따라 위해 등급을 고위험(H), 중위험(M), 저위험(L)으로 구분했을 때 다음과 같다.

심각도 \ 발생 가능성	1	2	3	4	5
매우 심각한: 4	M	H	H	H	H
심각한: 3	L	M	M	H	H
중요한: 2	L	L	M	M	H
경미한: 1	L	L	L	M	M

그림 3.2.P.2.2-2 PHA로 매긴 위험 등급

위에서 정한 원료약품 특성과 공정 변수가 목표 품질 특성에 줄 수 있는 영향을 PHA로 평가한 결과는 다음과 같다.

표 3.2.P.2.2-1 PHA 결과

위험 요소	항목	심각성	발생 가능성	위해 등급
주성분 입자도	생체 내 동태	3	5	H
주성분 입자도	용출	3	5	H
주성분 입자도	함량	3	1	L
주성분 입자도	분해산물	2	1	L
주성분 입자도	함량균일성	3	3	M
주성분 입자도	성상	1	1	L
주성분 입자도	마손도	1	2	L

주성분 입자도	화학적안정성	1	2	L
주성분 입자도	물리적안정성	1	2	L
부형제	생체 내 동태	3	3	M
부형제	용출	3	4	H
부형제	함량	1	2	L
부형제	분해산물	1	3	L
부형제	함량균일성	2	2	L
부형제	성상	3	3	M
부형제	마손도	4	4	H
부형제	화학적안정성	3	3	M
부형제	물리적안정성	3	3	M
공정 중 습도관리	생체 내 동태	1	2	L
공정 중 습도관리	용출	1	3	L
공정 중 습도관리	함량	2	4	M
공정 중 습도관리	분해산물	4	4	H
공정 중 습도관리	함량균일성	1	1	L
공정 중 습도관리	성상	1	2	L
공정 중 습도관리	마손도	2	2	L
공정 중 습도관리	화학적안정성	3	3	M
공정 중 습도관리	물리적안정성	2	2	L
혼합 공정	생체 내 동태	2	2	L
혼합 공정	용출	1	2	L
혼합 공정	함량	3	3	M
혼합 공정	분해산물	1	2	L
혼합 공정	함량균일성	3	3	M
혼합 공정	성상	2	2	L
혼합 공정	마손도	1	2	L
혼합 공정	화학적안정성	1	2	L
혼합 공정	물리적안정성	1	2	L
활택 공정	생체 내 동태	3	3	M
활택 공정	용출	3	4	H
활택 공정	함량	1	2	L
활택 공정	분해산물	1	2	L
활택 공정	함량균일성	3	3	M
활택 공정	성상	2	3	M
활택 공정	마손도	3	3	M
활택 공정	화학적안정성	1	2	L
활택 공정	물리적안정성	2	2	L
타정 공정	생체 내 동태	3	3	M
타정 공정	용출	3	3	M
타정 공정	함량	2	2	L



타정 공정	분해산물	2	2	L
타정 공정	함량균일성	1	2	L
타정 공정	성상	2	4	M
타정 공정	마손도	2	4	M
타정 공정	화학적안정성	1	2	L
타정 공정	물리적안정성	2	3	M
코팅 공정	생체 내 동태	2	2	L
코팅 공정	용출	2	2	L
코팅 공정	함량	2	2	L
코팅 공정	분해산물	2	2	L
코팅 공정	함량균일성	1	1	L
코팅 공정	성상	3	3	M
코팅 공정	마손도	2	2	L
코팅 공정	화학적안정성	1	1	L
코팅 공정	물리적안정성	1	2	L
포장 공정	생체 내 동태	1	1	L
포장 공정	용출	1	1	L
포장 공정	함량	1	1	L
포장 공정	분해산물	1	1	L
포장 공정	함량균일성	1	1	L
포장 공정	성상	1	1	L
포장 공정	마손도	1	1	L
포장 공정	화학적안정성	3	3	M
포장 공정	물리적안정성	3	3	M

	주성분 입자도	부형제	공정 중 습도관리	혼합 공정	활택 공정	타정 공정	코팅 공정	포장 공정
생체 내 동태	■	■			■	■		
용출	■	■			■	■		
함량			■	■				
분해산물			■					
함량균일성	■			■	■			
성상		■			■	■	■	
마손도		■			■	■		
화학적안정성			■					■
물리적안정성		■				■		■

□	저위험
■	중위험
■	고위험

그림 3.2.P.2.2-3 초기 위해 평가 요약

표 3.2.P.2.2-2 사쿠라정의 초기 위해 평가 결과

인자	위해 평가
원료의약품	원료의약품의 용해도가 낮고 투과도는 높으므로 입자도가 생체 내 동태에 영향을 줄 수 있다.
첨가제	불용성(무기물) 첨가제가 용출률에 영향을 줄 수 있다.
	수용성(유기물) 첨가제가 타정에 영향을 줄 수 있다.
	소수성 첨가제(활택제)가 용출률에 영향을 줄 수 있다.
제조 공정	주성분이 가수 분해될 수 있으므로 습식과립 제조가 불가하다.
	혼합 공정은 합량균일성을 고려하여 균일한 혼합물을 제조해야 하나, 과도한 혼합은 하지 않는다.
	활택제를 과혼합하는 것은 표면을 소수성으로 만들어 용출률을 떨어뜨릴 수 있다.
	합량균일성은 혼합 공정에서 조절한다.
	과도한 타정압은 봉해 시간을 지연시켜 용출률을 떨어뜨릴 수 있다.

### 3.2.P.2.3. 제조 공정 개발

#### 1) 완제의약품 조성과 제조 공정 위해 평가

완제의약품 조성과 제조 공정 위해 평가를 위해서는 FMEA 방법을 사용하였다.

표 3.2.P.2.3-1 각 항목별 평가 결과

평가 항목	초기 위해 평가에서 고려한 주요 품질 특성	FMEA 평가를 위한 항목 (주요 품질 특성)
주성분 입자도	생체 내 동태 (용해도)	용출률 (주성분이 BCS class 2에 해당)
부형제 선택	용출률	직타법을 사용하므로 생략
	타정 특성	
활택제 분량	용출률	용출률
과립 공정	수분 함량	직타법을 사용하므로 생략
혼합 공정 (혼합 시간)	합량균일성	합량균일성
혼합 공정 (제조단위 크기)	합량균일성	합량균일성
혼합 공정 (활택)	용출률	용출률
타정 공정 (타정압)	봉해와 용출률	용출률
타정 공정 (타정 속도)	봉해와 용출률	용출률

FMEA 위해 평가에서는 위해의 심각도(severity)와 발생 가능성(probability), 감지 가능성(detectability)을 고려하여 세 가지 값을 곱한 결과를 RPN(Risk Priority Number)으로 하여 20 보다 작은 경우는 낮은 순위(low), 20 이상 40 미만은 중간 순위(medium), 40 이상은 높은 순위로 하였다.

표 3.2.P.3-2 심각도(severity) 정의

심각도 순위	점수	비고
일탈	1	품질에 영향을 주는 경우 점수를 3 또는 4로 함.
재검사하여 통과	2	-
서브배치로 관리 또는 부적합 처리	3	-
제조공정 중단	4	제품 출하 가능 여부 결정
회수	5	-

표 3.2.P.3-2 발생 가능성(probability) 정의

발생 가능성 순위	점수	비고
$\leq 1/10000$	1	10000 롯트 당 1 건 이하 발생
1/1000	2	1000 롯트 당 1 건 이하, 10000 롯트 당 1 건 초과 발생
1/100	3	100 롯트 당 1 건 이하, 1000 롯트 당 1 건 초과 발생
1/10	4	10 롯트 당 1 건 이하, 100 롯트 당 1 건 초과 발생
$> 1/10$	5	10 롯트 당 1 건 초과하여 발생

표 3.2.P.3-2 감지 가능성(detectability) 정의

감지 가능성 순위	점수	비고
각 단위공정 전 발견	1	-
각 단위공정 중 발견	2	-
제조공정 중 발견	3	-
완제품 시험에 의해 발견	4	-
사용자에 의해 발견	5	-

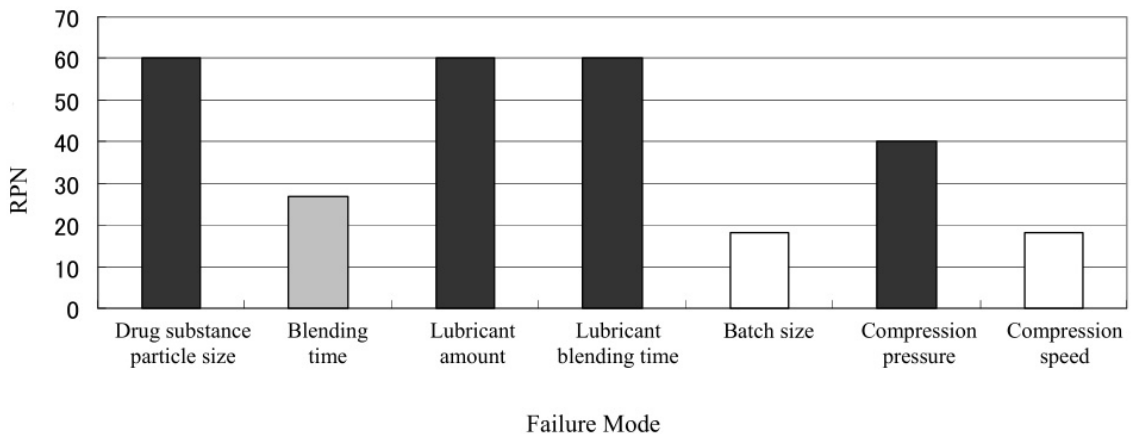


그림 3.2.P.2.3-1 FMEA 위해 평가 결과

표 3.2.P.2.3-5 FMEA 위해 평가 결과

최종 품질 요건	잠재적 실패 유형	실패에 의한 영향	심각도	발생 가능성	감지 가능성	RPN
용출	주성분 입자도	낮은 용출률	3	5	4	60
함량균일성	혼합 시간	함량 불균일	3	3	3	27
용출	활택제 분량	낮은 용출률	3	5	4	60
용출	활택 시간	낮은 용출률	3	5	4	60
함량균일성	제조 단위 크기	함량 불균일	3	2	3	18
용출	타정압	낮은 용출률	4	5	2	40
함량균일성	타정 속도	함량 불균일	3	2	3	18

심각도	점수
일탈	1
재시험 시 통과	2
서브배치/배치 부적합	3
제조공정 중단	4
회수	5

발생 가능성	점수
$\leq 1/10000$	1
$1/1000$	2
$1/100$	3
$1/10$	4
$> 1/10$	5

감지 가능성	점수
각 단위공정 전	1
각 단위공정 중	2
제조공정 중	3
완제품 시험	4
사용자에 의해 발견	5

RPN	등급
$\geq 40$	
$20 \leq < 40$	
$< 20$	

4) 제조 공정에 미치는 영향

원료약품 특성

- 주성분 입자도
- 정제 표면의 활택제 분량

공정 변수

- 혼합 공정 (혼합 시간 및 혼합 속도)
- 활택 공정 (혼합 시간 및 혼합 속도)
- 타정압
- 타정 속도
- 제조단위 크기

약물 체내 동태에 영향을 주는 품질 요소

- 용출
- 함량
- 함량균일성

물리적 품질 특성

- 성상
- 경도

표 3.2.P.2.2-6 PHA 결과

위험 요소	위험에 따른 영향	심각도	발생 가능성	위해 등급
주성분 입자도	용출	3	5	H
주성분 입자도	함량	3	1	L
주성분 입자도	함량균일성	3	3	M
주성분 입자도	성상	1	1	L
주성분 입자도	경도	1	2	L
정제 표면의 활택제 분량	용출	3	3	M
정제 표면의 활택제 분량	함량	1	1	L
정제 표면의 활택제 분량	함량균일성	2	2	L
정제 표면의 활택제 분량	성상	3	3	M
정제 표면의 활택제 분량	경도	3	3	M
혼합 (속도 및 시간)	용출	1	2	L
혼합 (속도 및 시간)	함량	2	2	L
혼합 (속도 및 시간)	함량균일성	3	3	M
혼합 (속도 및 시간)	성상	1	2	L
혼합 (속도 및 시간)	경도	2	2	L
활택 (혼합속도 및 시간)	용출	3	3	M
활택 (혼합속도 및 시간)	함량	2	2	L
활택 (혼합속도 및 시간)	함량균일성	1	1	L
활택 (혼합속도 및 시간)	성상	2	2	L
활택 (혼합속도 및 시간)	경도	2	2	L
타정압	용출	3	3	M
타정압	함량	2	2	L
타정압	함량균일성	2	2	L
타정압	성상	2	4	M
타정압	경도	3	4	H
타정 속도	용출	2	2	L
타정 속도	함량	2	2	L
타정 속도	함량균일성	1	1	L
타정 속도	성상	2	2	L
타정 속도	경도	2	2	L

제조단위 크기	용출	1	1	L
제조단위 크기	함량	1	1	L
제조단위 크기	함량균일성	2	2	L
제조단위 크기	성상	1	1	L
제조단위 크기	경도	1	1	L

	임상에 영향을 주는 품질 특성			물리적 품질 특성	
	용출	함량	함량균일성	성상	경도
<b>원료약품 특성</b>					
주성분 입자도					
정제 표면의 활택제 분량					
<b>공정 변수</b>					
혼합 (속도 및 시간)					
활택 (혼합속도 및 시간)					
타정압					
타정 속도					
제조단위 크기					

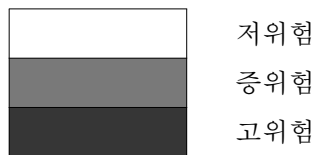


그림 3.2.P.2.2-2 각 변수가 품질 특성에 미치는 영향 요약

5) 제조공정 개발 후 위해 평가

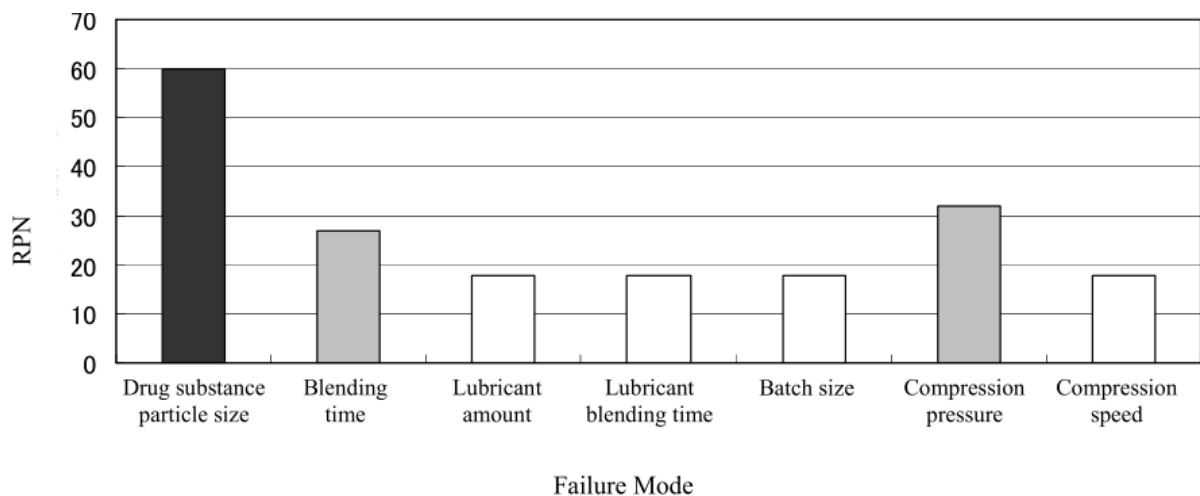


그림 3.2.P.2.3-3 FMEA 위해 평가 결과

표 3.2.P.2.3-7 FMEA 위해 평가 결과

최종 품질 요건	잠재적 실패 유형	실패에 의한 영향	심각도	발생 가능성	감지 가능성	RPN
용출	주성분 입자도	낮은 용출률	3	3	4	60
함량균일성	혼합 시간	함량 불균일	3	3	3	27
용출	활택제 분량	낮은 용출률	3	3	2	18
용출	활택 시간	낮은 용출률	3	3	2	18
함량균일성	제조 단위 크기	함량 불균일	3	3	3	18
용출	타정압	낮은 용출률	4	2	2	32
함량균일성	타정 속도	함량 불균일	3	2	3	18

심각도	점수
일탈	1
재시험 시 통과	2
서브배치/배치 부적합	3
제조공정 중단	4
회수	5

발생 가능성	점수
$\leq 1/10000$	1
$1/1000$	2
$1/100$	3
$1/10$	4
$> 1/10$	5

감지 가능성	점수
각 단위공정 전	1
각 단위공정 중	2
제조공정 중	3
완제품 시험	4
사용자에 의해 발견	5

RPN	등급
$\geq 40$	
$20 \leq < 40$	
$< 20$	

6) 관리 전략 수립 및 적용 후 위해 평가

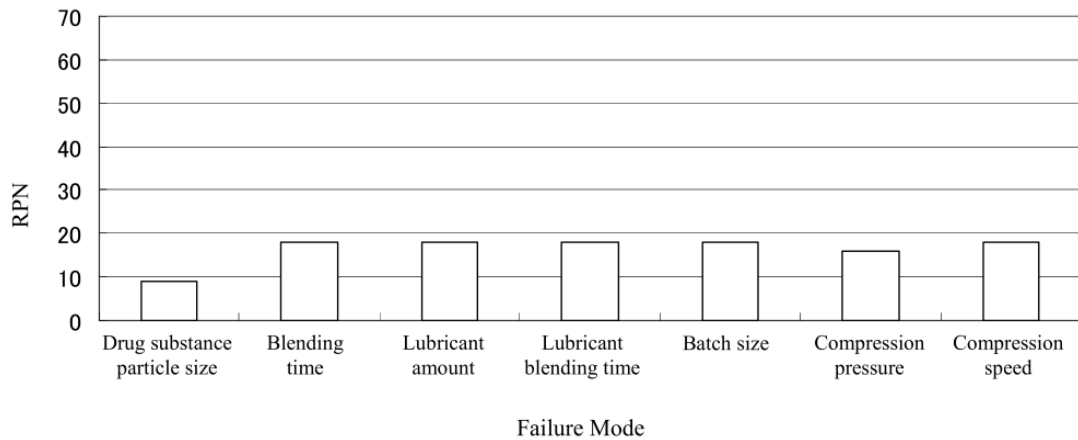


그림 3.2.P.2.3-4 FMEA 위해 평가 결과

표 3.2.P.2.3-7 FMEA 위해 평가 결과

최종 품질 요건	잠재적 실패 유형	실패에 의한 영향	심각도	발생 가능성	감지 가능성	RPN
용출	주성분 입자도	낮은 용출률	3	3	1	9
함량균일성	혼합 시간	함량 불균일	3	3	2	18
용출	활택제 분량	낮은 용출률	3	3	2	18
용출	활택 시간	낮은 용출률	3	3	2	18
함량균일성	제조 단위 크기	함량 불균일	3	3	3	18
용출	타정압	낮은 용출률	4	2	2	16
함량균일성	타정 속도	함량 불균일	3	2	3	18

심각도	점수
일탈	1
재시험 시 통과	2
서브배치/배치 부적합	3
제조공정 중단	4
회수	5

발생 가능성	점수
$\leq 1/10000$	1
$1/1000$	2
$1/100$	3
$1/10$	4
$> 1/10$	5

감지 가능성	점수
각 단위공정 전	1
각 단위공정 중	2
제조공정 중	3
완제품 시험	4
사용자에 의해 발견	5

RPN	표시
$\geq 40$	
$20 \leq < 40$	
$< 20$	



## 4. Explain정 P2(완제의약품 개발경위) 요약 (EFPIA)

### 목적

ICH Q8 가이드라인의 의약품개발(Step 2)에 제시된 근거에 따라, 규제기관에 제출할 자료 등과 보다 유연한 규제방식의 개발 및 적용에 관련하여 관련업계, EFPIA, 규제기관 간의 과학적인 논의 및 규제 적용에 대한 논의를 하기 위함.

ICH Q9 가이드라인의 품질위험성 관리 원칙(Step 2)을 개발과정에 적용하는 방법과 CTD 문서의 P.2.에 기술하는 방법도 설명함.

본 문서는 관련업계의 의견 등을 정리한 것으로 관련업체와 EFPIA 간에, 규제기관 심사자와 실사자간의 논의 및 학습을 위한 것임.

본 문서는 예시자료로 표준문서는 아님

### 핵심사항

ICH Q8 및 Q9에서 정의된 사항과 관련하여 본문에서는 다음과 같은 주요 사항을 확인함.

개선된 공정 이해 / QbD(Quality by Design)	공정이해를 위한 최신 in-line 또는 at-line 분석기술방법 예시 제품성능을 위한 개선된 지식으로 이어질 수 있는 여러 제제 개발 실험과 그에 연계되는 정보의 형태와 범위 (ICH Q8) 공정 개발 시 실험계획(Design of Experiment(DOE))의 이용 공정 예측을 위한 다변량모델을 만들어내는 방법과 활용법
디자인스페이스	다변량모델을 포함한 과학적인 이해를 통하여 디자인스페이스를 설정하는 방법 규제기관 제출문서에 디자인스페이스를 기술하는 방법 디자인스페이스를 공정관리전략과 연계시키는 방법
품질위험성 관리	개발단계에서 위해평가(RA; Risk assessment) 접근법 관리전략의 디자인 단계에서 위해 관리 접근법 규제기관 제출문서에 위해 관리를 기술하는 법

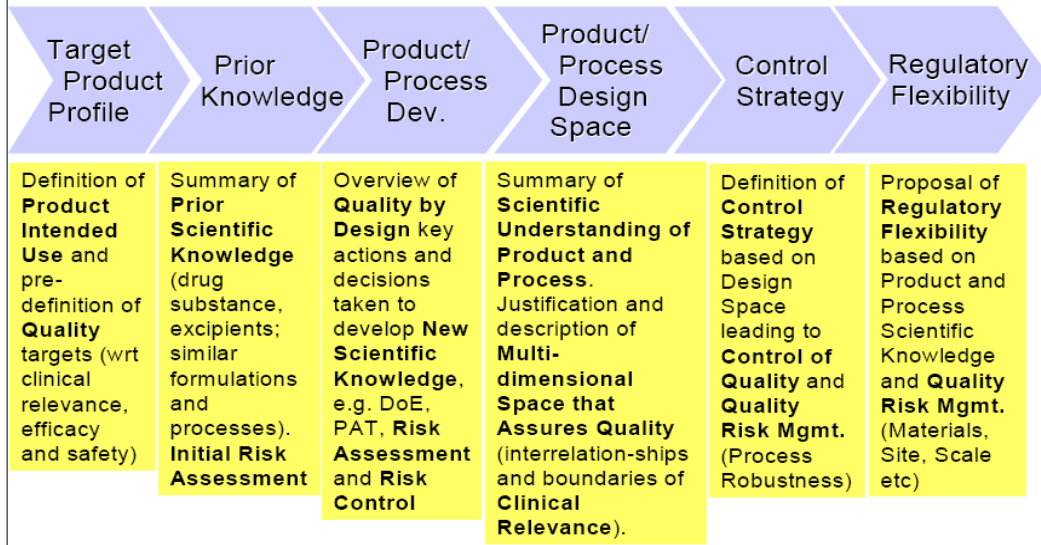
### "Mock P2" 지침

본 예시는 P2 의약품 개발 전체를 설명하지는 않음. 제조공정 디자인 중 일부만 간략하게 설명함. 그러므로 기술적인 일관성이 없을 수 있으나 논의 범위 내에서 핵심적인 부분만 설명함.

본 예시는 상대적으로 저용량, 높은 용해도, 높은 투과도(BCS Class I)이면서 어느 정도 분해될 수 있는 일반적인 습식과립법으로 제조된 정제를 이용하였고, 일부 기본적인 원칙과 핵심 개념을 설명하는데 주요한 목적이 있음.

의약품 최종 품질 목표 사항(Target Product Profile)부터 개발과정, 제안된 디자인스페이스 설정 및 관리 전략의 설정, 마지막으로 규제완화 제안까지의 논의 과정이 아래차트에 요약되어 있음.

## An Industry View of QbD in Dossier: Key Scientific Elements and 'Flow'



(Mock P2 for "Explain" Hydrochloride; Ver. 3 24 Jan 06, page2)

유동성 건조 이후의 흡습도가 주요 품질 특성으로 파악되었고, 유동성 건조 방식은 중요 공정임. 습식과립과 유동성 건조 공정의 “디자인스페이스”를 설정하기 위한 실험들을 자세히 설명하고 있음. 기타의 단위 공정과 모든 단위 공정이 품질 특성 요소에 미칠 영향성은 기술하지 않음.

모든 데이터와 모든 위험성 관리 단계를 제시하지는 않음. 데이터와 위험성 관리 절차에 대한 기록은 필요시에 사업장 실사 시 확인 할 수 있도록 함.

공정관리 전략은 개발과정에서 생성된 공정이해와 위험성평가 데이터를 기본으로 설계함.

### 과학 및 위험성 기반 규제 방식-논의점

ICH Q8(Step 2); 높은 수준의 제제 조성 및 공정이해가 설명된다면 다음의 영역 내에서 최대한의 규제 완화를 부여할 수 있다고 기술됨.

- 위험성 기반 규제 결정 (심사 및 실사)
- 추가적인 규제 심사 없이, 제출된 서류 안에 기술되어 있는 디자인스페이스 내에서의 제조 공정 개선
- “실시간” 품질관리와 이에 따른 최종 제품 출하 승인 시험 감소

	규제완화 영역	의견 내용	근거
1	지속적인 공정 개선	디자인스페이스 내에서 제조공정 변경 가능	ICH Q8과 공정에 대한 충분한 이해가 있을시
2	실시간 출하 승인	기존의 최종 제품 승인 시험을 통상적으로 시행하지 않을 수 있음	실시간 출하 승인은 1) 기존 관리 기법과 최신 관리기법 모두를 포함한 확장된 공정 제어 및 모니터링 계획을 기반

			으로 하였을 때에 타당하고, 2) 제조공정에 대한 이해와 위험성평가를 기반으로 한 제제설계가 되어야 함.
3	공정 밸리데이션	기존의 3배치 밸리데이션을 연속 공정 검증으로 대체	각 공정단계들은 (예를 들어, 제립과 건조) 다음 공정화 단계에 적합한 물질이 되도록 일상적이고 재현성 있게 이루어질 때 보증이 됨.
4	제조 규모와 제조소 변경	디자인스페이스 내에서 공정이 지속적으로 유지된다면 제조 규모와 제조소 변경이 있더라도 규제기관의 승인 없이 진행 할 수 있음	확립된 디자인스페이스 내에서 공정기기 변경, 공정 제조규모 변경, 제조소 변경 등을 위한 이전 방식과 재현성이 이루어져야 되고 일상적인 관리 전략과도 연계가 되는 유동성 건조에 대한 공정 이해와 위험 평가가 이루어져야 한다.
5	확인 안정성시험 (Confirmatory Stability Studies)	다음 경우, 확인 안정성시험을 수행하지 않아도 됨 a) 설비, 제조 규모와 제조소 변경 이후에도 디자인스페이스 내에서 공정이 지속적으로 시행된 경우 b) cGMP 유지 목적 c) 주성분 제조변경 이후에 주성분이 적절하게 특성화 되고 확립된 품질기준에 적합한 경우  단, 위해 평가와 연계된 제품개발 및 공정 이해 지식을 활용하여 어떠한 시험을 수행할지에 대해서는 결정	des-ethyl exemplain의 생성물이 제조시 함습도와 어떻게 연관이 되었는지에 대한 심층적인 과학적 이해에 근거하여 제안한다. 이는 수분흡수 및 분해속도에 대한 지식, 포장 이전의 벌크제품의 보관 관리, 포장디자인, 파일럿배치의 장기안정성 데이터 및 초기 실생산 3배치의 장기안정성 데이터를 통해서 뒷받침 됨.

이러한 설명 등을 통해서 EFPIA PAT 토픽그룹은 "Exemplain" Mock P2.에 제시된 과립 및 유동성 건조 공정에 대한 디자인스페이스, 관련된 지식 및 이해 등을 바탕으로 하여 다음과 같이 제시되는 규제 완화 제안에 대한 의견과 논의를 구하고자 함.

**목차**  
**"Explain"염산염을 위한 Mock P2**  
**-Draft Discussion paper-**

목적

핵심사항

'Mock P.2' 지침

과학 및 위험성 기반 규제 방식-논의점

3.2.P.2 완제의약품 개발경위

서론

3.2.P.2.1 완제의약품의 조성

3.2.P.2.1.1 원료의약품

염 선정 / 용해도 / 고체상 특성 / 화학적 안정성 / 첨가제 적합성

3.2.P.2.1.2 첨가제

만니톨 / 미결정셀룰로오스 / 포비돈 / 크로스카멜로스나트륨 / 스테아르산마그네슘

3.2.P.2.2 완제의약품

Explain의 초기 품질 위해 관리

3.2.P.2.2.1 제제개발

3.2.P.2.2.2 과다투입량

3.2.P.2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특성

용출 및 봉해

3.2.P.2.3 제조공정 개발

3.2.P.2.3.1 Explain염산염 정제의 단위 제조 공정

3.2.P.2.3.1.1 혼합

3.2.P.2.3.1.2 습식제립

3.2.P.2.3.1.2.1 습식제립 공정 개발의 이해-제조적합성, 용출 및 봉해에 미치는 영향

3.2.P.2.3.1.2.2 습식제립 공정에 대한 디자인스페이스 및 관리 전략 개발

3.2.P.2.3.1.3 유동성 건조

3.2.P.2.3.1.3.1 요약

3.2.P.2.3.1.3.2 건조된 과립물의 품질 특성과 제조적합성 및 정제 품질에 미치는 영향 -공정개발 이해

3.2.P.2.3.1.3.3 습식 과립물의 품질 평가 (이전 단위작업)

3.2.P.2.3.1.3.4 건조 후 과립물의 수분함량

3.2.P.2.3.1.3.5 건조 공정시간별 영향성

3.2.P.2.3.1.3.6 건조 공정에 대한 디자인 스페이스와 관리 전략 개발

3.2.P.2.3.1.3.7 유동성 건조 공정에 대한 공정 이해가 Explain 염산염 정의 품질관리에 미치는 영향

3.2.P.2.3.1.4 정립 / 활택

3.2.P.2.3.1.5 압축

3.2.P.2.3.2 결론

3.2.P.2.4 용기 및 포장

보호성/ 적합성/ 안전성/ 성능/ 포장 재료의 디자인스페이스

3.2.P.2.5 미생물학적 특성

3.2.P.2.6 적합성

3.3 품질위험성 관리 결과에 근거한 관리전략

주요 품질 특성 (CQA)/ 품질위해 관리 (QRM)

관리제안

원료투입/ 제립/ 건조/ 혼합/ 타정

3.3.1 최종 제품 품질 규격에 영향을 주는 관리전략

용출-붕해/ 경도/ 함량 및 제제균일성/ 분해/ 안정성

3.3.2 결론: 실시간 출하 승인 제안

3.3.3 모니터링 프로그램

3.4 과학 및 위험성 기반 규제 방식

지속적인 개선/ 제조규모/ 제조소/ 공정유효성/ 실시간 출하 승인

확인 안정성시험 축소/ 주성분 제조 변경 (본 예시문서에서는 제한적인 데이터만 제시)

3.5 임상시험 제제

부록

### 3.2.P.2 완제의약품 개발경위

#### 서론

원료명	Exampain염산염
치료목적	급성불안증 치료
제제 성상	나정형태의 속방성 정제
용량	20 mg (free base) (임상시험 용량; 1, 10, 20 mg)
원료 특성	낮은 bulk 밀도
제제 주요 공정	습식 과립, 나정
공정인자 선정	제제 개발 및 공정 적격성 평가 실험 3.2.P.2.2.1 제제개발과 3.2.P.2.3 제조공정 개발 참조
제제 선정 과정	선행지식이용 정제 제조 공정분석기술(PAT) 활용 ICH Q9에 근거한 위험성 분석(FMEA: Failure Mode Effect Analysis) 다변량 실험 계획 설계
파일럿 공정 시험	25 kg 제조규모 (실생산량 1/10) 3배치
안정성 시험	ICH 가이드라인 방법(중간 및 장기 보관 조건 충족)
포장	Aclar UltRx 2000 단위 용량 블리스터 3.2.P.2.4 용기 및 포장 참조

**표1. Exampplain염산염 정제의 제품의 품질 목표 사항(TPP; Target Product Profile)**

성상	블록한 형태의 원형 나정
확인	Exampplain염산염 확인
함량	20 mg ± 5 % (Exampplain free base로써)
분해산물	유효기간 내 des-ethyl exampplain 2 % 미만
용출	즉시 방출
제제균일성	약전 규격에 따름
미생물한도	약전 규격에 따름

**제품의 품질 목표 사항(TPP);**

환자의 안전성과 제품의 유효성을 충족시키는데 필요한 제품 품질 특성 요소를 포함.

안전성	분해산물	유효기간 내 2 % 미만 수준으로 관리
	분해산물 한도 기준의 타당성	독성시험 시 최대 10 %까지 확립. (허가신청 서류상 안전성 부분 참조).
	함량 및 제제균일성 기준 적용	과도한 약효성분의 투여를 방지
	함량균일성 허용범위	2 상 및 3 상 임상시험 시 환자에서 나타난 혈장농도의 변동성 수준보다 낮음을 확인 (허가신청 서류상 임상시험 부분 참조)
	고용량 투여에 대한 안전성	1, 2 상 임상시험으로 확인
	미생물학적 품질	미생물오염에 대한 글로벌 합의 한도 기준 충족 제조 중 GMP 표준 적용
유효성	제제 개발 시 용출시험	BCS class I의 주성분 유효성 보장
	생리학적 pH 범위의 in vitro 용출이 30 분 이내 85 % 이상 용출이 되면 환자에서의 in vivo 이용률을 보장	생물약제학 참고 문헌 및 FDA "Guidance for Industry- Biowaiver Guidance'(CDER 2000)" 근거
	제제균일성	하한 기준으로 유효성 보장

**3.2.P.2.1 완제의약품의 조성**

**3.2.P.2.1.1 원료의약품**

<b>염 선정</b>	- 다양한 염(아세트산염, 브롬화물, 염산염, 타르타르산염)을 조사 - 염산염을 최종 선정하고 기본 물성을 확인; 무수물, 결정성, 녹는점 높음, 흡습성 낮음, 물에 잘 녹음, 높은 화학적 순도로 결정화, 고체상태의 안정성 우수
<b>용해도</b>	- 수용성(37 °C, 5 mg/ mL) - pH 1.2 ~ 7.5 수용성 완충액에서 용해도 확인 (그림 1). - 염기성 특징(pKa = 10.1, 25 °C) ; 낮은 pH에서 용해도가 높으나, pH 높아지면서 용해도 감소 - 높은 용해도의 화합물; 단위용량(20 mgA <sup>1</sup> )을 용해하는데 필요한 용매 부피와 pH와의 연관성을 확인(그림 2)하였고, 생리 pH 범위에서 250 mL 보다 적은 양에서 용해되는 것을 확인

<이 항에서는 의약품 제조나 성능에 영향을 줄 가능성이 있는 원료의약품의 특징을 정리>

그림 1-수용성완충액에서 용해도

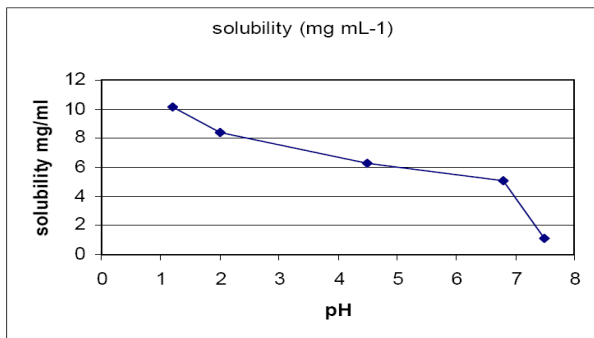
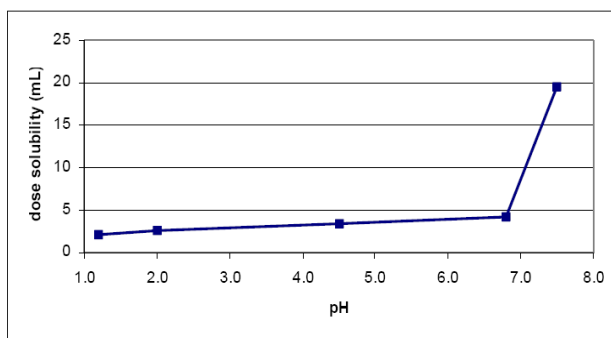


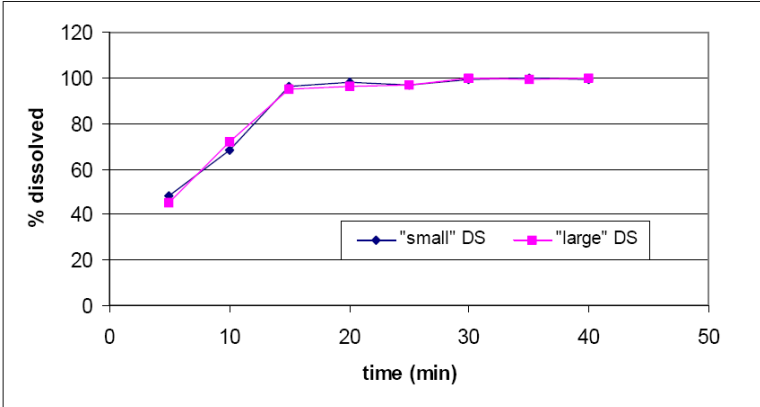
그림 2- 수용성완충액(37℃) 단위용량 용해도



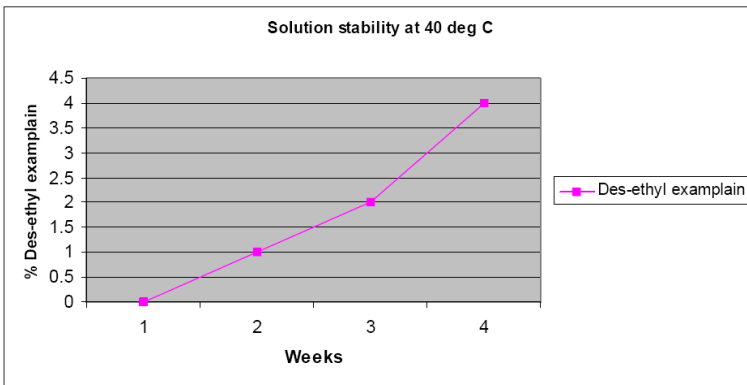
<p><b>입자크기</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 입자크기 분포에 따른 공정 특성, 균질성 및 정제 용출 영향성 확인</li> <li>- 개발 및 제조규모 확대 단계에서 다양한 입자크기의 원료의약품 생산</li> <li>- 입자크기는 공정, 과립물 균질성, 정제 함량균일성에 영향이 없음 (3.2.P.2.3 제조 공정 개발 참조)</li> <li>- 작은 입자(<math>d_{90} &lt; 15 \mu\text{m}</math>, <math>d_{10} &lt; 5 \mu\text{m}</math>)와 큰 입자(<math>d_{90} &lt; 180 \mu\text{m}</math>, <math>d_{10} &lt; 30 \mu\text{m}</math>)로 제조된 정제 간 용출률은 동등 (그림 3)</li> </ul>
<p><b>고체상 특성</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 무수의 고체상 Exampplain염산염 확인</li> <li>- 높은 결정성, 비흡습성, 녹는점 높음.</li> <li>- 고체상 물질의 특성은 3.2.S.1.3 일반적 특성을 참조</li> <li>- 수화물 또는 용매화합물은 확인되지 않음</li> <li>- 바늘모양의 결정으로 부피 밀도가 낮음(<math>&lt; 0.2 \text{ g cm}^{-3}</math>)</li> <li>- 습식과립공정 선정; 밀도를 높이고 흐름성 개선함.</li> <li>- 결정다형은 1 가지만 있음</li> </ul>
<p><b>화학적 안정성</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3.2.S.7 안정성을 참조한 바에 따라,</li> <li>- 고체 상태에서 화학적 안정성은 우수함.</li> <li>- 수용성용액 상태; 가혹조건에서 에틸에스테르가 가수 분해되어 des-ethyl examplain으로 됨 (그림 4).</li> <li>- des-ethyl examplain은 체내에서의 주요 대사산물로 독성시험 시 최대 10 % 수준까지 적격성이 확인됨.</li> </ul>
<p><b>첨가제 적합성</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 습식과립에 적합한 첨가제와 원료의약품 간의 적합성시험을 실시</li> <li>- 최대 1 주일간 가속조건(50 °C/20 % RH, 50 °C/80 % RH) 2 성분 혼합물 평가</li> <li>- 적합; 미결정셀룰로오스, 만니톨, 인산칼슘, 포비돈K-30, HPMC, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘</li> <li>- 부적합; 유당-원료의약품의 일차 아민과 메일라드반응을 일으킴</li> </ul>

**그림3-** 서로 다른 입자크기 분포를 갖는 원료의약품으로 제조된 정제의 용출 프로파일(pH 6.8, 50 rpm, 패들)

[DS = Drug substance]



**그림4-** 수용성용액 상태에서 시간 경과에 따라 des-ethyl examplain 분해산물의 증가를 보여주는 안정성자료



**3.2.P.2.1.2 첨가제**

다음의 첨가제를 정제에 사용함

만니톨	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 희석제로 첨가됨, 제제 개발 시 일반적인 사용량 40 % w/w 농도를 선정함.</li> <li>- 제제 개발 단계에서 미결정셀룰로오스와 같이 사용 시 적절한 정제 특성(경도, 용출)을 주는 것으로 확인함.</li> <li>- 만니톨은 75 % 미만의 상대습도에서 비흡습성임.</li> </ul>
미결정셀룰로오스	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 희석제로 첨가됨, 제제 개발 시 일반적인 사용량 39 % w/w 농도를 선정함.</li> <li>- 제제 개발 단계에서 만니톨과 같이 사용 시 적절한 정제 특성(경도, 용출)을 주는 것으로 확인함.</li> </ul>
포비돈	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 포비돈 K-30은 결합제로 첨가됨, 제제 개발 시 일반적인 사용량 5 % w/w를 선정함.</li> <li>- 제립 시 25 % w/w 수용용액 상태로 첨가됨.</li> <li>- 선행시험경험에 따라 유사한 제제에서 적합성이 확인됨</li> </ul>
크로스카르멜로오스나트륨	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 제제 개발 시 일반적으로 사용하는 수준의 봉해제로 첨가됨.</li> <li>- 빠른 봉해 특성을 위해서 3 % w/w 농도로 사용함.</li> <li>- 절반은 제립 단계에서, 절반은 제립 후 혼합 단계에서 첨가함</li> </ul>



스테아르산마그네슘	- 활택제로 2 % w/w를 사용함. - 일반적인 활택제 사용량보다 많지만 만니톨 기반제제의 활택을 위해서 필요한 양임.
-----------	--

### 3.2.P.2.2 완제의약품

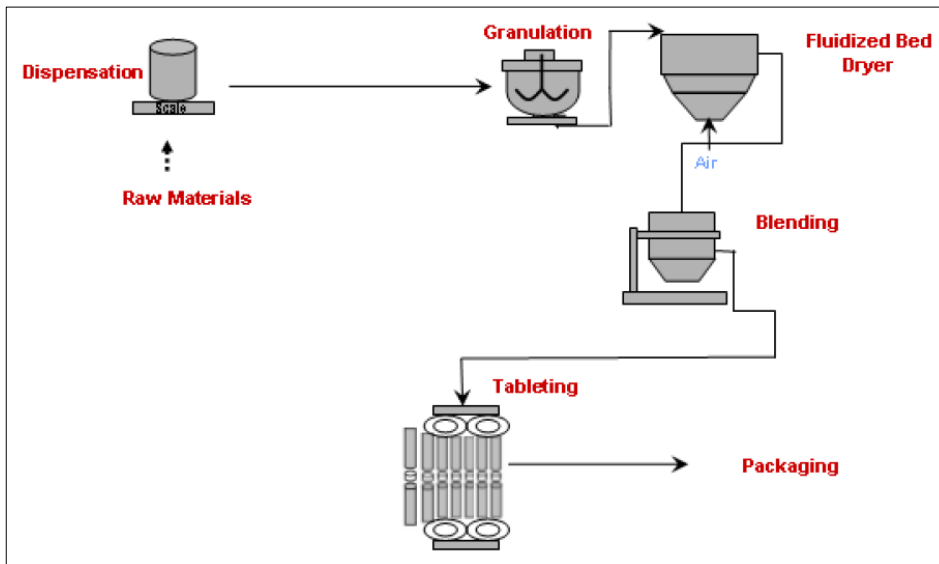
#### Explain의 초기 품질위험성 관리

제품의 품질 목표 사항 (TPP)(표1)에 근거하여, 다음사항들을 초기 평가함

- 주성분과 기타 성분들의 물리적, 화학적 특성   · 과학적인 지식
- 선행제품과 공정개발프로젝트에서 확보된 선행 지식

다음의 제조 공정(그림5)을 제안함.

그림5- 제안된 제조공정에 따른 단위공정

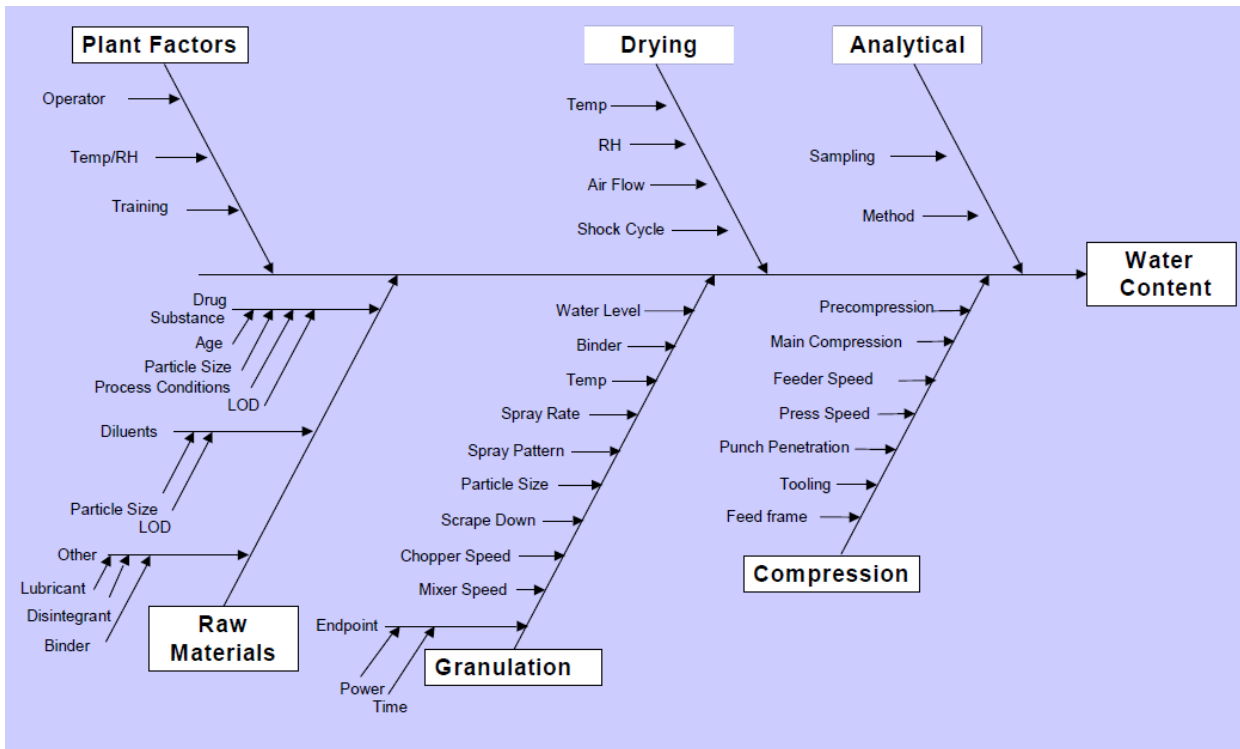


고전단 습식 제립 공정; 주성분의 낮은 벌크밀도와 초기 제제개발연구들을 고려함.

초기 위험성평가	- 제안된 제조 공정을 결정하는 데 이용한 정보들을 활용. - 초기 위해 평가에 따른 제제 및 공정 조사를 위한 실행 계획을 수립함. - 위해 평가를 반복하고 그에 따른 다른 실행계획을 세워서 더 많은 실험을 실시하고 공정 이해도를 높여 그에 따른 위험성을 감소시킴 - 제제 개발 및 공정 이해를 통해서 확인된 모든 위해성을 허용가능한 낮은 수준으로 감소시키고 남아있는 기타 중요한 위해성은 제안된 관리 전략으로 관리함. (3.3 참조)
----------	---

Explain 염산염 정제의 제안된 제조공정과 관련하여, 제품의 품질 목표 사항(TPP) 및 규격에 기술된 바와 같은 품질에 영향을 줄 수 있는 공정인자들은 원인과 효과 요인도(이시카와도, Fish bone diagram) (그림6)로 평가

그림6- 실생산 제조공정의 이시카와도(어골도, Fish bone diagram)



<p>초기 위해 평가 확인</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 사전지식 및 경험(매우 유사한 제품/ 제제/preformulation 연구) 등을 통한 모든 요소들을(그림 6) 평가.</li> <li>- 일차 초기위험성분석을 실시하여 표2에 정리함.</li> <li>- 보관 및 운송과 관련된 시간요소들을 각 단위 공정의 한 부분으로 표시함.</li> <li>- 표 2의 모든 단위공정들은 최종 제품의 품질 특성(필수적인 제품의 품질 목표 사항)에 미치는 영향에 대해서 중요도를 평가.              짙은 청색; 품질에 영향을 미칠 가능성이 있는 것              옅은 청색; 선행 지식에 근거하여 품질에 영향을 미칠 가능성이 낮다고 판단되는 것.</li> <li>- 아래 섹션에서 정리한 개발과정의 목적: 표2의 짙은 청색 부분의 수를 줄이고 나머지 위험성을 허용 가능한 수준으로 관리. (관리전략 3.3 참조)</li> </ul>
------------------------	---

표2. 품질에 영향을 미치는 각 단위 공정의 중요도 일차 분류

Unit operations Quality attributes	Dispensing (Raw Material Properties)	Granulation	Drying	Blending (Magnesium Stearate)	Tableting	Packaging
Dissolution			Prior knowledge			Prior knowledge
Disintegration			Prior knowledge			Prior knowledge
Hardness	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge			Prior knowledge
Assay	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge		Prior knowledge
Content uniformity	Prior knowledge					Prior knowledge
Degradation	Prior knowledge			Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge
Stability	Prior knowledge	Prior knowledge		Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge
Appearance	Prior knowledge	Prior knowledge		Prior knowledge		Prior knowledge
Identification		Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge
Water	Prior knowledge	Prior knowledge		Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge
Microbiology			Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge

**Influence:**

high

low

초기 위해 평가 결과에 따라 다음의 상호작용들과 인자들은 그 중요도를 규정할 실험적인 조사가 필요 함.

원료의 변동성	용출/붕해 및 미생물에 주는 영향
제립 공정	용출/붕해, 균일성 및 분해에 미치는 영향
건조 공정	함량균일성, 분해, 안정성, 성상, 수분함량 및 미생물 특성에 미치는 영향
혼합공정	함량균일성, 용출/붕해 및 경도에 미치는 영향
타정공정	용출/붕해, 함량균일성, 경도, 함량 및 성상에 미치는 영향

일반적으로 이러한 모든 특성들과 인자들은 제제 개발(3.2.P.2.2.1)과 제조공정 개발(3.2.P.2.3) 부분에 자세히 설명되어야 함. (본 예시문서의 목적을 감안하여 제립 및 유동성 건조의 단위 공정만 진행).

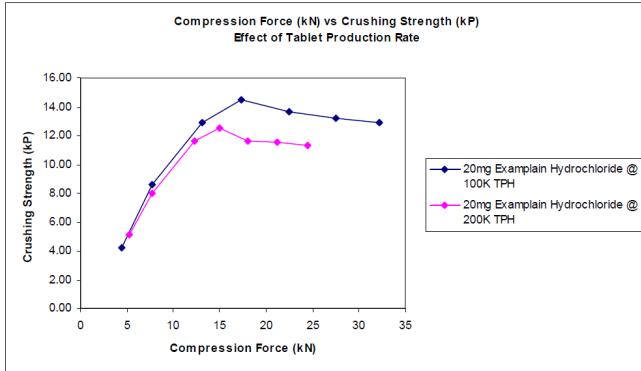
**3.2.P.2.2.1 제제 개발**

이 섹션에서는 제안된 실생산 제제 개발에 대해서 설명한다. 부록 A에는 제안된 실생산 제제의 정량적 및 정성적 제제 조성과 임상개발 시 사용된 제제조성이 정리되어 있음.

용량	초기 임상시험; 1, 10, 20 mg → 최종 용량; 20 mg
공정	- 주성분의 낮은 벌크 밀도로 직접압축공정을 배제 - 고전단 습식제립공정을 선정함
희석제 (diluents)	1, 락토오스; Exmplain 염산염이 일차아민으로 메일라드 반응. 사용 못함. 2, 만니톨; 제제적으로 사용 가능한 수준의 용량을 선정. 습식제립 공정 시 희석제로 사용함. 3, 미결정셀룰로오스; 만니톨과 같이 사용 시 적절한 압축력을 주는 특성을 나타냄. (그림 7)

결합제 (binder)	포비돈 K-30; 습식제립 공정 시 사용
활택제 (lubricant)	스테아르산마그네슘; 만니톨 기반제제에 사용되는 수준 - 1 ~ 3 % 에서 압축력이나 용출에 대한 유의미한 영향이 없음.(그림 8, 9) - 4 kp 이상의 경도에서 적합한 정제 얻을 수 있음

그림 7. 타정속도 차이에 따른 Examlain염산염 정제의 압축 경향성



(TPH = tablets per hour)

그림 8. 활택제 첨가 수준 차이에 따른 Examlain염산염 정제의 압축 경향성

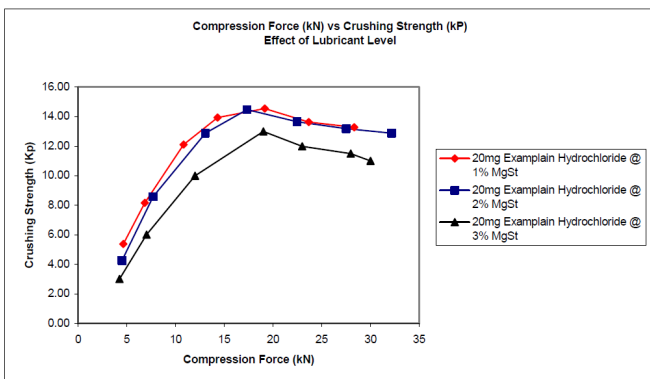
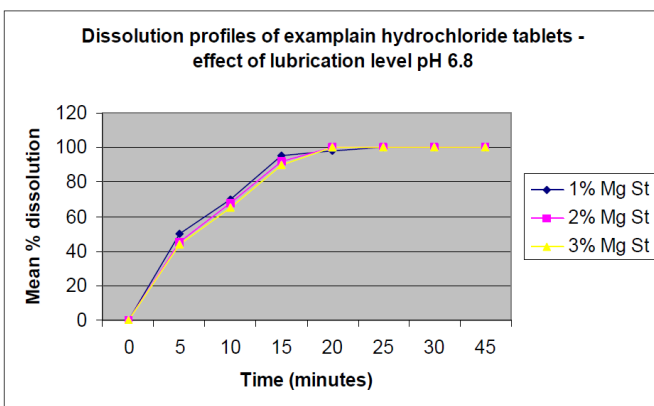
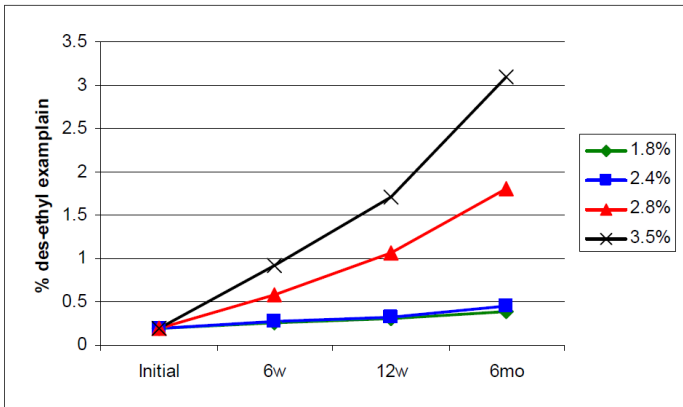


그림 9. 활택제 첨가 수준 차이에 따른 Examlain염산염 정제의 용출 경향성



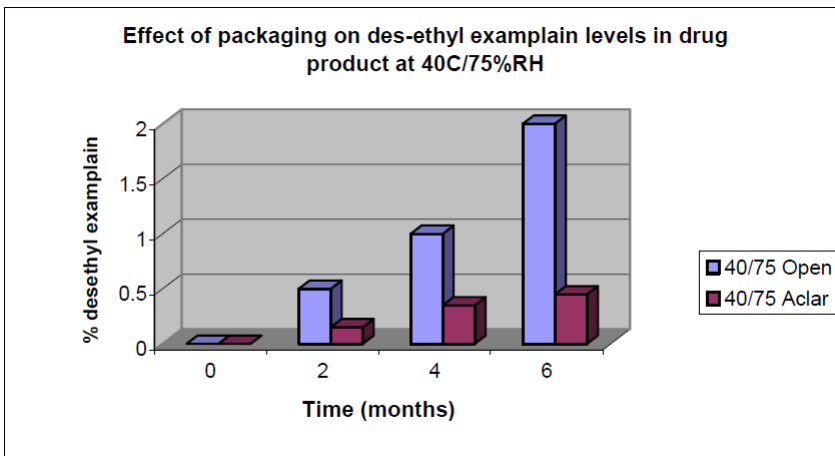
**그림 10.** Aclar블리스터 포장으로 40 °C/75 % RH 조건에서 정제 보관 시 정제 수분함량이 des-ethyl examplain 형성에 미치는 영향



**제제 안정성 평가**

연구 초기	수분함량이 제제의 안정성에 미치는 영향을 평가함.
예비안정성실험	examplain 염산염의 ethyl ester 부분이 가수 분해되어 des-ethyl examplain형성. (3.2.P.2.1.1 참조)
정제 수분함량과 포장 안정성 영향	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 정제 자체의 수분함량과 포장 시 정제 안정성(40 °C/75 % RH)과의 관계를 조사하기 위한 실험을 실시함. (그림 10)</li> <li>→ 최대 수분함량 2 % w/w에서는 의약품의 안정성이 보장됨을 확인.</li> <li>- 추가 포장 실험; Aclar-알루미늄 호일로 처리한 단위용량 블리스터로 포장한 정제를 6 개월 동안 40 °C/75 % RH 저장 조건에서 안정성 평가 시 개선됨 (그림 11). 정제 수분량은 2.4 % 임</li> </ul>

**그림 11** 제제화 된 정제의 포장 효과가 시간에 따라 분해산물(des-ethyl examplain) 증가에 미치는 영향성을 보여주는 안정성 데이터.



첨가제 양 변화	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 봉쇄와 용출에 미치는 영향 평가</li> <li>- 적은 양의 변화에서는 제품의 품질과 성능에 영향을 받지 않음</li> <li>- 적합한 함량값, 함량균일성 및 우수한 성상의 정제를 확보함.</li> </ul>
----------	---

위해 인자 감소	- 초기 위해 평가에서 확인된 위험인자들이 제제 설계를 통해서 부분적으로 감소됨. - 습식제립; 활성성분의 균질성과 압축성을 보장 원료변동성에 따른 영향성도 감소
- 제립과 건조공정이 함량균일성과 안정성에 미치는 영향을 확인하여 공정 개발을 진행하는데 적합한 제제 조성물이 개발되었음.	
- 전체 단위공정에서 용출, 분해, 경도, 함량 및 성상에 영향을 주는 위험요소들이 유의미하게 감소되었음.	

이러한 제제 개발 실험들을 통해서 제제 조성물과 일차 포장을 설계하였고, 앞서 확인된 위험요소인자 (예를 들어 용출, 성상)들이 감소한 속방성 정제를 생산할 수 있는 제조공정이 선택됨.

추가적인 개발 실험을 통해서 제제 제조시의 정제 자체의 수분함량이 품질에 핵심적인 것으로 확인하였고, 이에 따른 공정 개발 단계에서의 추가적인 실험이 더 요구됨.

### 3.2.P.2.2.2 과다투입량

과다투입을 하지 않음

### 3.2.P.2.2.3 물리화학적 및 생물학적 특성

약동학 시험 요약:

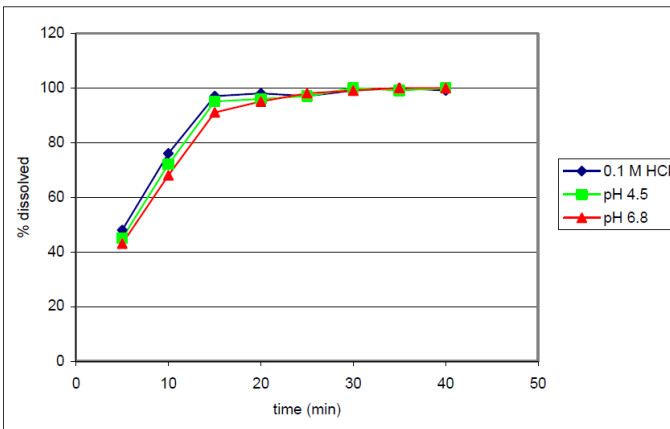
- 단일 용량 PK 시험 / 다회 용량 PK 시험 / 식이-금식 PK 시험 / 1, 10, 20 mg PK 시험

Explain염산염 약동학적 특성	
성상	비흡습성, 백색 또는 유백색 분말
분자량	536.5 (유리염기; 500)
pKa (25°C 수용액)	10.1 (유리염기)
용해도	pH 1.2~7.5 범위에서 1.0 mg·mL <sup>-1</sup> 넘음 (3.2.P.2.1.1 참조)
체외투과도 (CaCo-2 model)	시간당(교반 시) 30 cm/s x 10 <sup>-6</sup> 의 높은 막간 흡수투과도
경구 흡수	T <sub>max</sub> 2 시간 / 생체이용률 95 %
BCS Class	- 용해도, 체외투과도, pK 정보를 감안 - 높은 용해도, 높은 투과도의 BCS Class 1 화합물
생체이용률	- 20 mg 정제의 절대 생체이용률은 IV 제제와 비교하여 확보함 - 혈중농도시험 시 20 mg 정 임상시험제제는 내용액제만큼 우수한 생체이용률을 가짐 - 음식은 생체이용률에 영향을 주지 않음

용출 및 분해	
약물 용출 영향성	20 mg 정제와 액제의 생체이용률이 유사한 점에 따라 약물의 용출이 흡수와 생체이용률에 영향을 주지 않음
용출시험법	- 일관된 생체이용률 보증을 위해서는 제제 및 공정개발 단계에서 정제의 빠른 용출 특성을 유지하도록 정제 제품의 성능을 확인하는 방법이 필요함.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 제제 및 공정 개발 프로그램에서 활용함.</li> <li>- 3 종류의 용출액에서 정제의 용출특성을 설명함. (그림 12)</li> <li>- 최종 제품규격에서 용출시험 항목을 생략한 것에 대한 그 타당성을 P5.4 섹션에서 자세히 설명함.</li> </ul>
붕해시험	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 공정서의 물(37 °C)을 이용한 붕해시험법 활용.</li> <li>- 정제 제조 시 정제 성능을 확인하기위한 방법.</li> <li>- 영향을 주는 단위 공정에 대한 세부사항은 3.2.P.2.3을 참조</li> </ul>
- 붕해와 용출을 관리하기 위한 세부 전략은 3.2.P.3을 참조	

**그림12.** 다양한 pH 조건에서 Exampain염산염 20 mg 정제의 용출



**제제 개발 시험 결론:**

- 적합한 제제 조성 및 일차 포장을 개발하였고, 관련된 제조 공정 개발을 진행.
- 체내 흡수시험을 훌륭히 대체할 방법으로 적절한 용출시험법을 개발.
- 용출시험으로 관리가 가능한 위험인자들은 붕해시험으로 용출시험을 대체할 수 있는 수준으로 감소가 되도록 하였음.
- 정제 수분함량은 품질 특성에 핵심적인 것으로 공정 개발 동안에도 연구가 필요.
- 함량균일성에 대한 충분한 데이터가 확보되진 않았으나, 제제 및 공정은 광범위한 공정 연구를 보장.

**3.2.P.2.3 제조공정 개발**

3.2.P.2.2에 기술된 바와 같이 초기 위험성평가 및 제제 개발 실험을 통해 제제와 습식제립 공정이 선택됨 (부록 표 7. 및 그림 5)

혼합	주성분과 희석제(만니톨, 미결정셀룰로오스) 및 과립 내 붕해제를 고전단 제립기에 넣고 혼합.
제립	이 혼합물을 포비돈 수용액으로 제립화.
건조	과립물을 유동성 건조기로 옮겨 수분함량 1.5~2%w/w 수준으로 건조.
후혼합	제조된 과립물을 남아있는 붕해제인 크로스카멜로스나트륨과 혼합.
활택	혼합물에 스테아르산마그네슘을 넣어 활택.
타정	최종 혼합물을 타정.

- 확인되고 남아있는 고위해 요소들을 좀 더 이해하고 완화시키기 위해서 제조공정개발 중에 추가실험을 실시함.
- 제립 및 유동성 건조 단위 공정 시 위험요소들을 이해하고 완화시키기 위한 실험을 자세히 설명.
- 각각의 경우마다 위험평가, 개발을 위한 실행계획(대개의 경우 DoE), 실험을 하고 그 결과에 대한 평가를 하여 제안된 디자인스페이스와 그에 따른 관리전략을 세움.

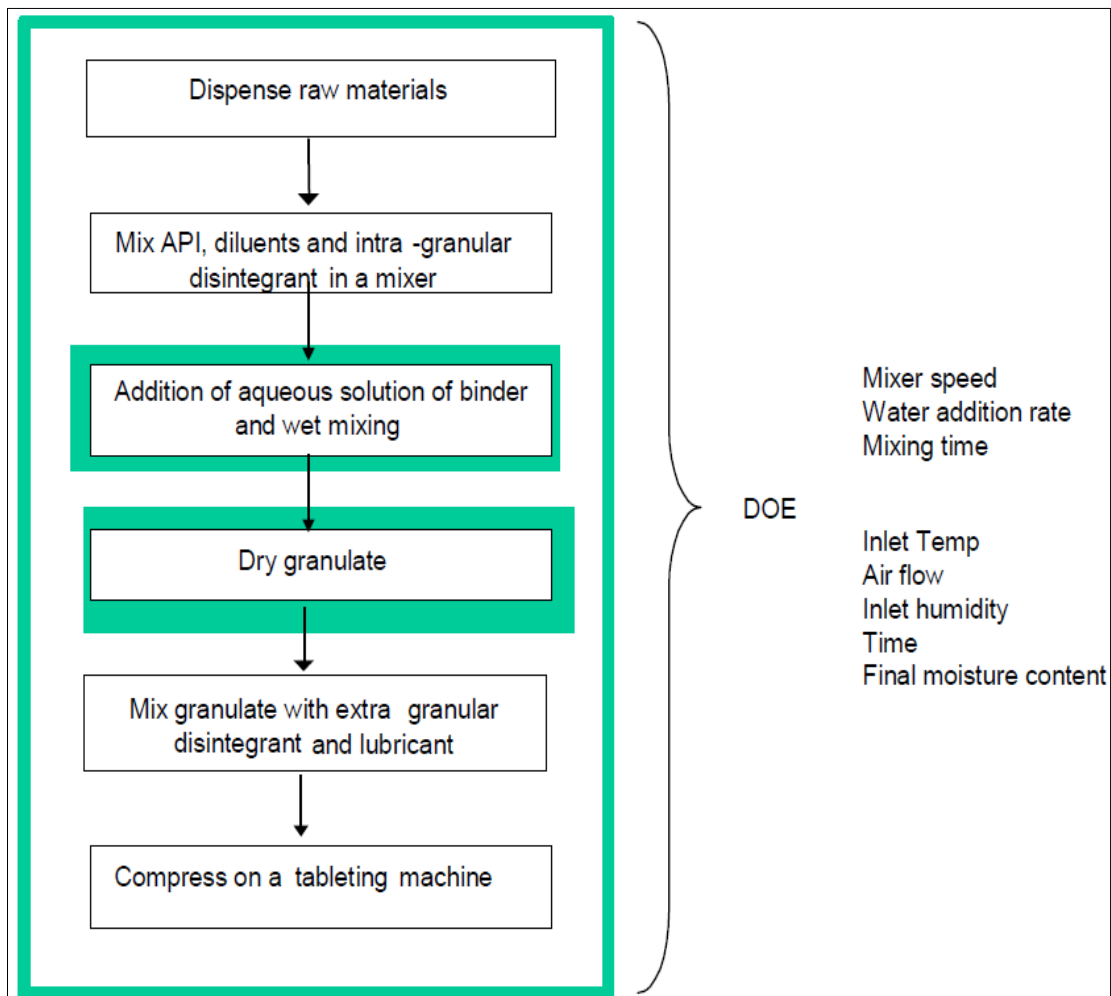
### 3.2.P.2.3.1 Explain염산염 정제의 제조 단위 공정

#### 3.2.P.2.3.1.1 혼합

#### 3.2.P.2.3.1.2 습식 제립

습식 제립과 관련된 인자 확인	이시카와도(그림 6)를 활용하여 파악
상세 위해 평가(FMEA)	ICH Q9에 따라 실시하여 제품 품질에 가장 큰 영향을 미칠 가능성이 있고 핵심품질특성요소(수분함량)와 관련이 있는 공정 인자를 파악함(그림 13)
DoE실험을 실시	

그림 13. 실생산 제조공정 시 DoE





제조규모 확인

1 kg 규모 (DoE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DoE 실험 시 품질과 공정성에 미치는 다양한 제조공정 인자들에 대한 영향을 조사하여 품질인자에 핵심적인 것을 파악.</li> <li>- 가능한 선행지식(기존 제품들과 공정 개발 프로젝트)과 실험 개발 데이터를 활용하여 제품과 공정 이해를 확보하고 적절한 다변량 실험계획을 세움</li> </ul>
25 kg 규모	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ICH 안정성 룯트를 포함하여 제조</li> <li>- 인라인 분석 장비를 구비함.</li> <li>- 필요한 품질을 유지하면서 다른 제조규모에서도 같은 공정으로 작업 할 수 있음을 설명함.</li> </ul>

개별 단위 공정에 대한 핵심요소의 좀 더 자세한 설명은 아래에 있음.

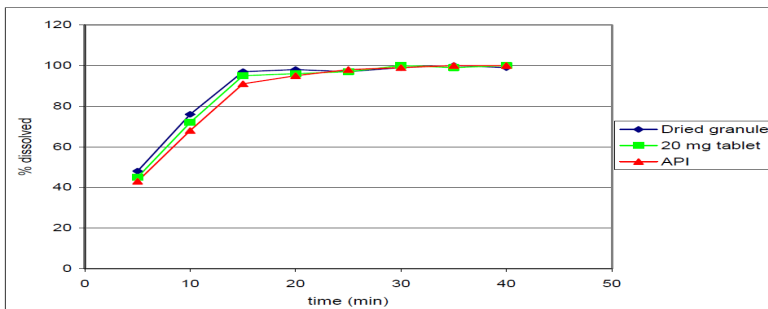
3.2.P.2.3.1.2.1 습식 제립 공정 개발의 이해- 제조적합성과 용출 및 분해에 미치는 영향

결합제 수준 선정	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 결합제가 첨가된 정제수를 건조 혼합분말에 넣고 적합한 과립물이 형성될 때까지 혼합.</li> <li>- 결합제인 포비돈 K-30을 25 % w/w 수용액으로 5 % 수준까지 첨가</li> <li>- 제제 개발 시 결합제 농도를 4 %에서 6 %로 변경하여도 정제 용출이 나정 분해에 유의미한 영향은 없음</li> </ul>
용출 영향	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 제제 개발 시 정제의 빠른 용출 특성이 있음.</li> <li>- 0.1 M HCl에서 주성분, 건조 과립물 또는 정제 간의 차이점 없음.</li> <li>- pH 6.8에서 제제와 건조 과립물이 주성분 보다 약간 더 용출이 빠름. (그림14 참조)</li> <li>- 다른 2 종의 용출액에서도 정제의 빠른 용출 결과를 나타냄.</li> <li>- 의약품 용출 특성과 용출 프로파일 유사성에 관한 FDA 가이드라인과 일치함. ("Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies of IR solid dosage forms based on a Biopharmaceuticals Classification System (2000)")</li> <li>- 용출이 제제와 공정 변수에 영향을 받지 않음.</li> </ul>
DOE	표3의 핵심 공정변수와 관련된 공정의 견고성을 평가.

표3. 습식 제립 공정에서 핵심 공정 변수

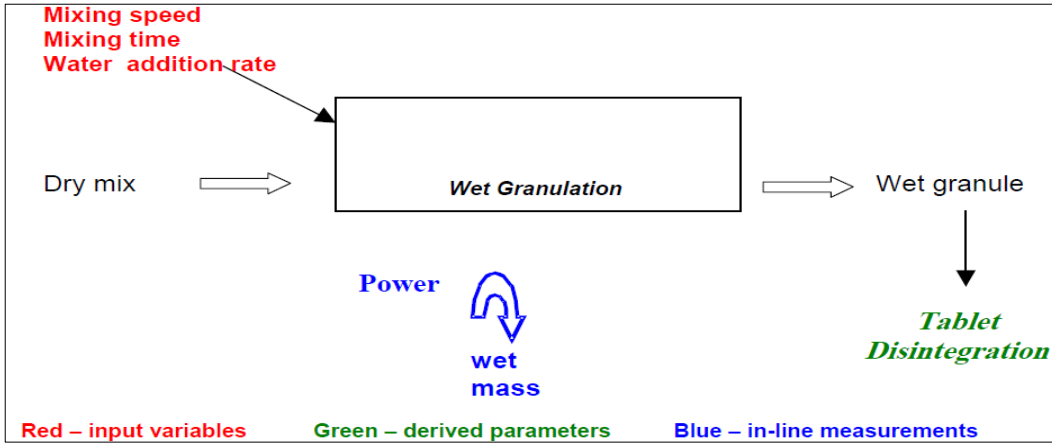
Wet granulation parameters	Input material attributes
Mixing speed	API particle size
Water addition rate	Mannitol particle size
Mixing time	

그림 14. pH 6.8에서 용출 특성 비교: Exampain 20 mg 정제, 건조과립물 및 API



제조 공정 개발 시 혼합 및 습식 제립 단계에서 사용되는 전력소모량을 인라인 모니터하였다. (그림15 참조)

그림 15. 습식 제립 공정에서 핵심 공정 인자



습식 제립 DoE 실험 결과	
용출	15 분 시점에서 용출은 습식 제립공정과 무관
붕해	제립 시 혼합기 혼합속도와 물 투입 속도가 붕해에 일부 영향 (관련된 디자인 스페이스 및 붕해 관련 인자 간 비교 계수: 그림 16, 17)
다음 공정단계 (유동성 건조) 영향성 확인	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 혼합 속도와 물 투입속도가 과립물 압축 특성, 정제의 붕해, 과립물 입자 크기 및 유동성 건조 시 분해에 대한 위험성에 미칠 영향성을 평가하고, 그 결과들을 요약.(그림 18 부터 21 까지 참조)</li> <li>- 물 투입속도와 혼합기 속도의 허용가능 영역을 그림 22에 표시 (물 투입시간 및 물 투입속도와 붕해, 분해, 과립물 입자크기와 관계설명)</li> <li>- 섹션 3.2.P.2.3.1.3의 그림 32는 과립물의 수분함량 17.5 ~ 18.5 % 범위가 유동성 건조에 적합한 공정 영역임을 확인함</li> <li>- 제한 범위의 혼합기 속도: 다양한 조합의 물 투입시간과 물 투입속도 조건에서도 다음 공정단계인 유동성 건조에 적합한 과립물이 생산됨</li> </ul>
디자인스페이스	- 상기 제한 범위는 물 투입속도와 시간에 대한 디자인스페이스로 볼 수 있음.

그림 16. DoE 로 확인된 습식 제립 시 혼합 속도와 물 투입속도가 붕해에 미치는 영향 (노란색= 속방출형 제제에서 공정서 품질 기준 적합)

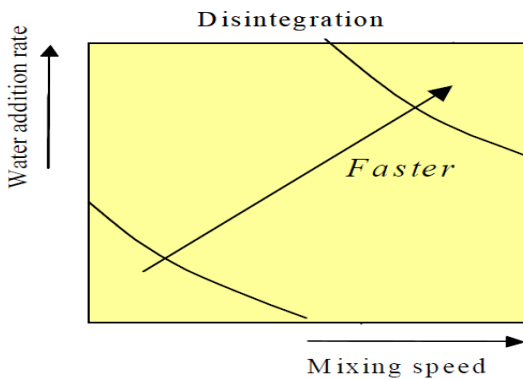


그림 17. 핵심 공정 변수에 따른 explain 정제의 봉해 예측을 위한 PLS (the partial least squares) 에 의거한 계수 그림

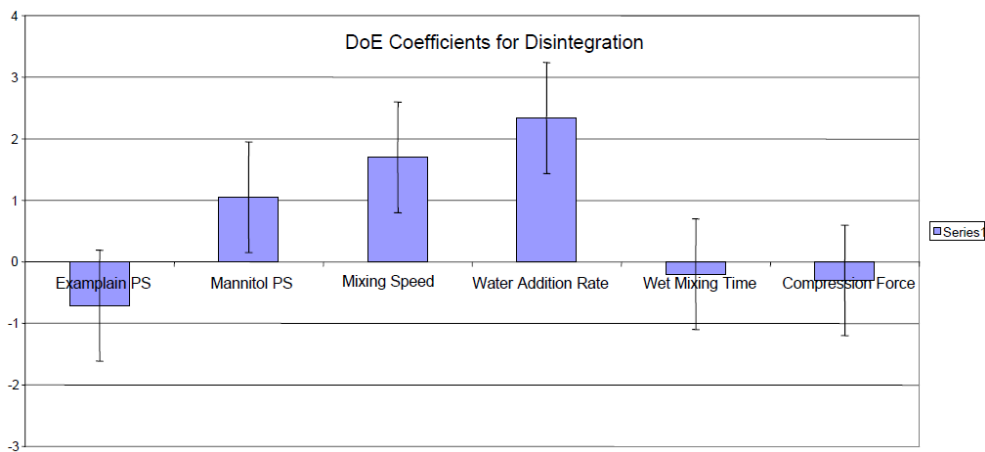


그림 18. 물 투입속도와 혼합기 속도가 봉해에 미치는 영향 (적색은 품질기준에 부적합)

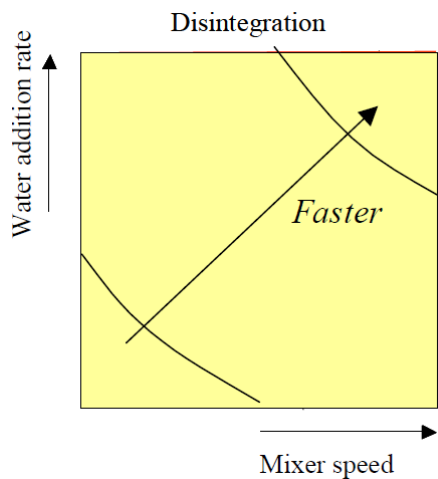


그림 19. 물 투입속도와 혼합기 속도가 정제의 분해에 미치는 영향 (적색은 품질기준에 부적합)

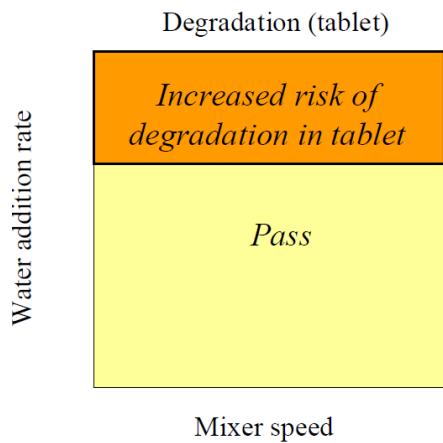


그림 20. 물 투입속도와 혼합기 속도가 과립물 입자 크기에 미치는 영향 (적색은 품질기준에 부적합)

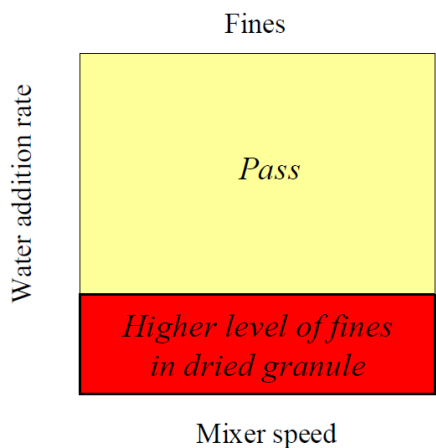


그림 21. 물 투입속도와 혼합기 속도와 모든 특성요소와의 상호작용

Disintegration Acceptable

All attributes

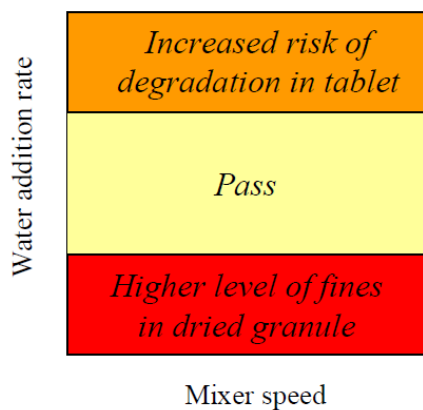
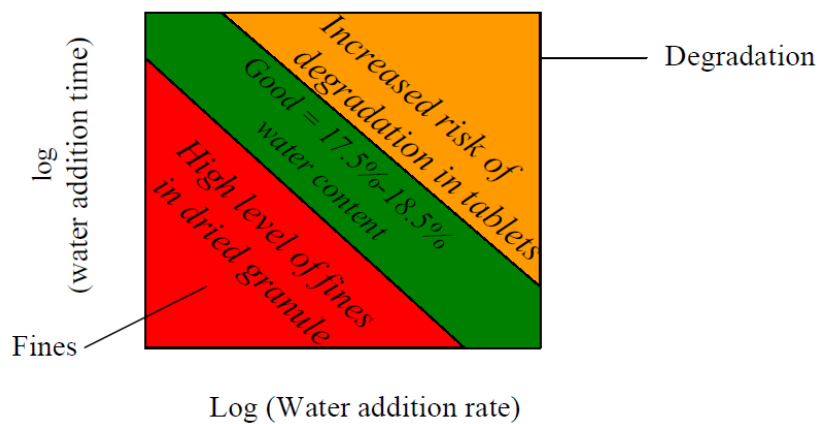


그림 22. 물 투입시간과 속도에 대한 공정 운영 영역- 모든 특성요소

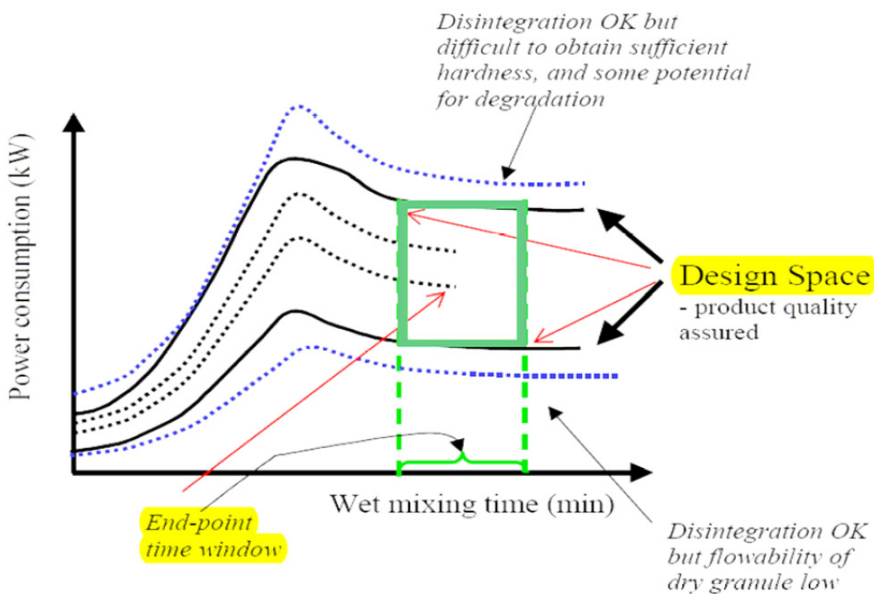
Disintegration acceptable



3.2.P.2.3.1.2.2. 습식 제립공정의 디자인스페이스 및 관리전략의 개발

PAT	더 나은 공정이해와 개선된 최종점 관리를 위해서 전력소비량이나 기타 기법(음파 측정)에 따른 고전단 혼합 공정 모니터링 실시
일관된 과립물 특성 확보	물 투입속도와 시간 변수를 디자인스페이스 안에서 지속적으로 조정하여 다음 단계의 공정을 위한 흐름성, 압축성, 적합성 특성을 확보
PAT를 이용한 공정 영역	- 전력 소모 모니터에 근거한 공정계적 표시 ( <b>그림 23</b> ) 실선: 녹색점선으로 표시된 시간범위 내에서 적합한 정제 특성 범위 청색점선: 정제 제조적합성이 영향을 받는 공정 영역 녹색실선: 녹색으로 둘러싸인 지역은 습식 제립 공정의 디자인스페이스로, 적합한 적력 소비량 영역 사이에 있고 적합한 시간 범위 이내의 영역.
습식 제립 공정 관리 영역	- <b>그림 24</b> 와 같은 공정의 관리가 가능 - 디자인스페이스를 관리 전략의 일부로 활용 - 투입원료의 다변화가 있어도 만족스러운 과립물 생산을 보증하고, 물 투입 이후 혼합 시간의 최적 종말점을 정할 수 있음.

그림 23. 습식 제립 공정 궤적. 전력소비모니터링에 따른 공정 개발 (1 kg 규모)



제조규모 영향 연구

DoE (1 kg 규모)	디자인스페이스 확인
DoE (25 kg 규모)	- 물 투입 속도와 시간의 관계와 전력소비량 궤적을 나타냄. ( <b>그림 25</b> ) - 1 kg 규모에서 정한 디자인스페이스와 동일 - 습식 제립 공정의 디자인스페이스는 규모와 상관없음

그림 24. 습식 제립 공정 궤적(1 kg)-제립의 종말점

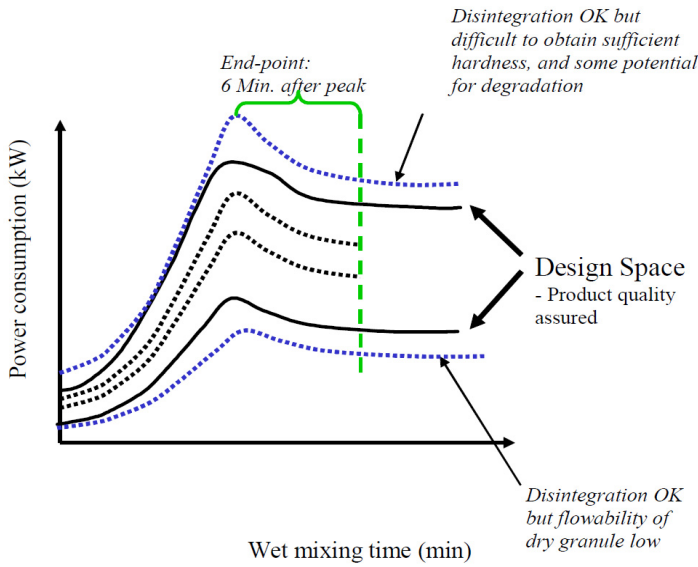
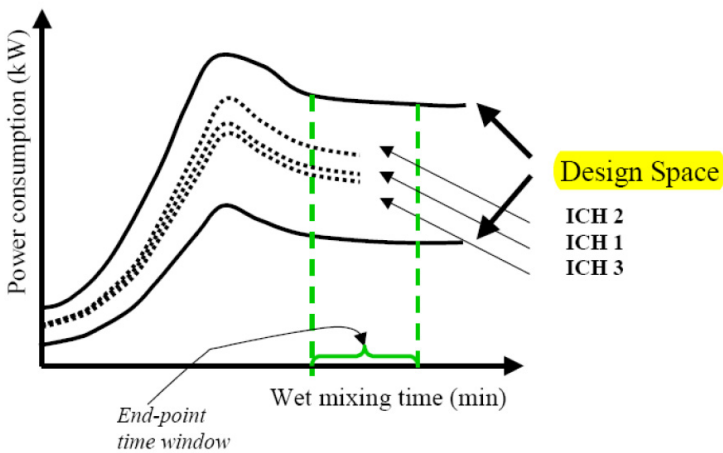


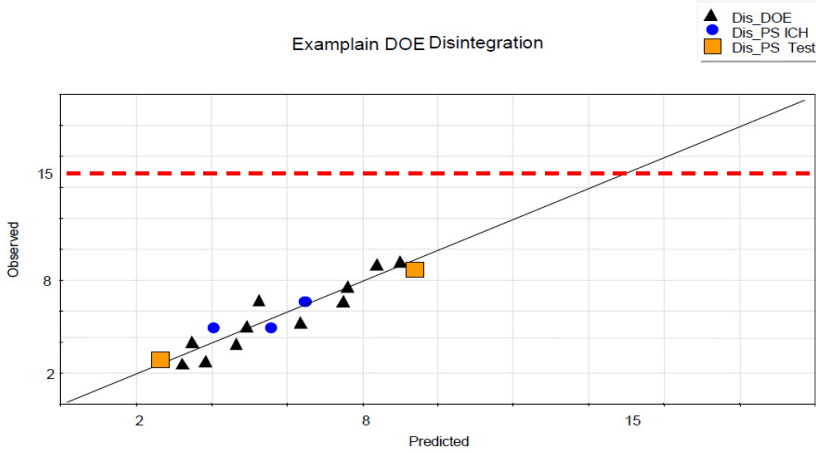
그림 25. 습식 제립 공정의 공정 궤적. 전력소비량 모니터링에 의한 공정 평가 (25 kg)



다변량 공정 모델	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 정제 품질특성의 예측성을 확인하기 위한 목적</li> <li>- 표 3의 습식 제립 공정의 핵심 공정 변수로부터 봉해도를 예측할 수 있는지 평가</li> <li>- 압축력도 모델에 포함 (과다압축은 봉해에 영향을 줄 가능성이 있음)(3.2.P.2.3.1.5 압축 참조)</li> </ul>
-----------	--

봉해 예측 모델의 검량선 (그림 26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 개의 ICH 파일럿 규모의 배치와 추가 2 개 시험배치를 상대로 봉해도를 예측함으로써 유효성을 확보함.</li> <li>검정색 삼각형: 소규모배치(1 kg)로부터 예측모델을 정하는데 사용한 DOE데이터</li> <li>청색원: 파일럿 규모(25 kg)의 3 개 ICH배치 해당 데이터</li> <li>오렌지색 사각형: 가혹조건에서 제조한 2 개의 추가 파일럿 시험배치(25 kg)의 해당 데이터</li> </ul>
-----------------------	--

그림 26. 봉해 모델의 예측값(%방출)과 참조값



**제립 단계 관리 전략:**

- 습식 제립 공정의 디자인스페이스를 활용
- 최대 전력 소비량 이후 확립된 시간이 지난 다음에(6분) 습윤체 형성을 완료
- 전력 궤적이 허용된 범위 이내에 있도록 함.

**제립 단계 결론:** (광범위한 공정 실험을 통한 습식 제립 단위 공정의 높은 수준의 이해와 연구 범위 내에서)

- 15 분 시점에서 용출은 영향을 받지 않음. (허용범위 내에서 봉해는 약간 변화)
- 전력소비량 궤적으로 제립 공정을 모니터하고 최종점을 관리할 수 있음.
- 수분함량범위(17.5 ~ 18.5 % w/w) 이내의 제립 단계에서 제조된 결과물은 다음 공정인 유동성 건조를 위한 투입물 기준에 적합함.
- 봉해에 대해서 이해하고 예측하기 위한 다변량 모델을 개발. (습식 제립 단계의 인자들을 포함)
- 공정이해를 위해서 제조규모를 변화함.
- 습식 제립 단위 공정의 디자인스페이스를 설명.
- 혼합속도와 물 투입속도가 가장 중요한 인자.
- 주성분 입자크기는 중요도가 낮음.
- 습식 제립 공정의 관리 전략은 디자인스페이스를 바탕.
- 습식 제립 단계의 관리 전략과 정제 봉해 예측은 정제 품질보증을 위한 관리전략의 일부분.
- 모든 실험이 디자인스페이스 내에서 작업이 이루어진다면, 용출, 봉해, 함량균일성, 분해와 관련된 위험성을 감소시키게 되고 낮은 위험성을 갖게 됨.

3.2.P.2.3.1.3 유동성 건조

3.2.P.2.3.1.3.1 요약

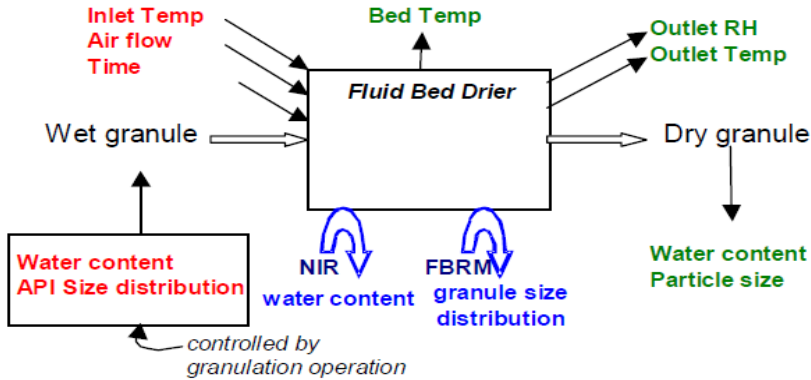
유동성 건조공정의 특징	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEMA를 기반으로 위험성 관리 실시</li> <li>- 정제 제조에 있어서 핵심적인 공정단계</li> <li>- 건조 종말 시점에서 목표 수분함량 기준에 적합하여야 됨</li> <li>- 유효기간 말기 시점에서 des-ethyl examplain이 2 % 수준 미만 보장</li> <li>- 적절한 봉해와 용출 특성을 갖는 균일한 정제가 되도록 보장</li> <li>- 건조단계의 공정인자, 내부 투입식 습식 제립의 특성, 다음공정으로 공정적합성 및 최종 정제 품질특성 간의 관계들을 과학적기반의 이해로 개발</li> </ul>
--------------	---

건조공정의 핵심인자들은 그림 27에 설명됨

DoE 방식에 기초한 건조 공정 시 유의미한 부적합 상황	주성분의 가수분해
	미분 생성에 따른 과립물 흐름성 부족으로 정제 중량 균일성 감소

Explain 염산염 정제의 분해와 용출 특성은 건조 공정과 연관성이 없음.

그림 27. 유동성 건조공정에 대한 모식도



colour code: Red - input variables; Green - derived parameters; Blue - on-line measurements

2 개의 부적합 상황	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 서로 다른 요소에 의해서 발생</li> <li>- 부적합 상황을 피하기 위한 공정인자의 선택이 필수</li> <li>- 수분함량이나 건조시간 관리 등 기존의 단변량 방식으로 부적합 상황 방지를 보장하기에는 불충분</li> <li>- 정제의 성능 보장: 최종 수분함량과 이를 달성하기 위한 시간경과(건조궤적)를 관리하여 보장</li> </ul>
-------------	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>- 건조공정의 적절한 관리</li> <li>- 벌크정제의 적절한 보관</li> <li>- 정제의 블리스터 포장</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 출하 승인 시 낮은 수준의 des-ethyl explain 분해산물 생성을 보장</li> <li>- 유효기간동안 분해산물이 유의미한 수준으로 생성 보장</li> </ul>
건조된 과립물의 흐름특성	정제의 우수한 중량 균일성과 함량 균일성을 보장

3.2.P.2.3.1.3.2 건조 과립물의 품질특성과 제조적합성 및 정제 품질이 미치는 영향 공정개발 이해

<ul style="list-style-type: none"> <li>- 공정변수 (설비 설정 및 습식 과립물 투입 특성 포함)</li> <li>- 건조 과립물 (1 kg 규모의 DoE 방식)</li> </ul>	위험성 관리 방식에 따라서 필요한 품질특성들 간의 관계를 확립함
제조 적합성과 정제 품질에 미치는 영향 평가	건조 도중에 과립물의 입자크기 분포와 수분함량을 측정: - 기존의 설비 인자(습기온도, 내부온도, 배기온도, 공기량 등) - 적절하게 보충된 온라인 NIR 분광광도측정 및 라센텍(Lasentec) FBRM방법
공정 변수의 범위와 과립물 및 정제 품질특성이 표 4에 정리	



표 4. 유동상 건조공정의 변수와 품질특성

Process variables	
Drying parameters	Input material attributes
Inlet air temperature	Water content
Inlet air humidity	Granule particle size distribution
Air flow rate	
Fill level	
Filter sock cycle	
Heating rate	
Cooling rate	
Quality attributes	
Dried granule	Tablet
Particle size distribution (fines)	Disintegration
Water content	Dissolution
Degradation (des-ethyl examplain)	Weight uniformity
	Content uniformity

DoE 실험

과립물의 품질	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 흡기온도와 공기량에 큰 영향</li> <li>- 과립물 투입 시 수분함량과 입자크기분포에도 영향</li> <li>- 다른 인자들은 영향을 주지 않음. (습도인자: 흡기공기의 습도 범위 20 ~ 40 % RH는 무시할 정도의 수준)</li> <li>- 기존 과립물의 유동성 건조 경험과 일치</li> </ul>
습도 인자	정제 제조시설에서는 위의 흡기공기의 습도 범위 안에서 관리가 되기 때문에 중요하지 않음.
건조 공정 시 2 가지 부적합상황	<ul style="list-style-type: none"> <li>- API의 분해/가수분해(과립물의 수분함량과 연관)</li> <li>- 미분생성(과립물의 분해)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 서로 다른 흡기온도와 공기량이 미분의 수준과 분해 정도에 미치는 영향성을 추정하는 등고선도 생성(그림 28) 적색영역: 부적합한 제품품질로 이어지는 흡기온도와 공기량의 조합.</li> <li>- 등고선도를 통해서 각각의 부적합상황을 피하기 위해서는 인자들을 다양하게 조합하여 적용할 필요가 있음</li> <li>- 그림 29는 두 등고선도의 교차영역을 보여주며, 두 부적합 상황을 모두 피할 수 있는 인자의 영역을 보여줌.</li> </ul>	

그림 28. DoE 실험 시 흡기 온도와 공기량이 분해산물과 미립자 생성에 미치는 영향 (적색= 품질기준에 부적합)

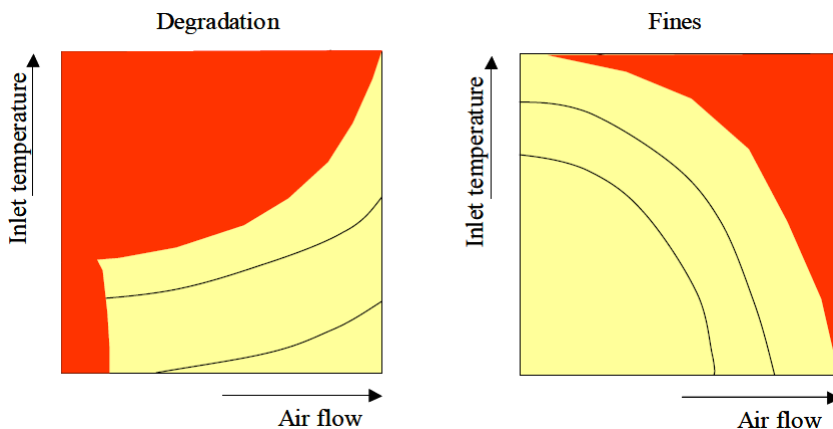
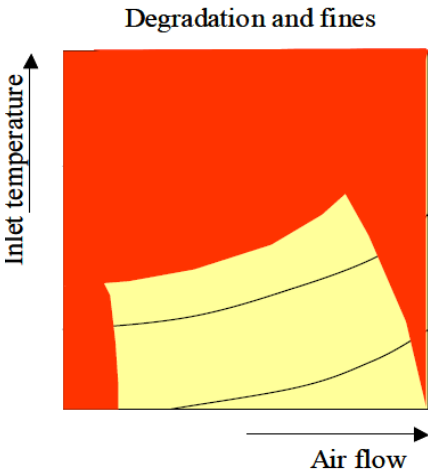


그림 29. 부적합상태의 조합에 대한 흡기온도와 공기량의 상호작용 (적색 = 품질기준에 부적합)



3.2.P.2.3.1.3.3 습식 과립물의 품질특성 (이전 단위공정에서)

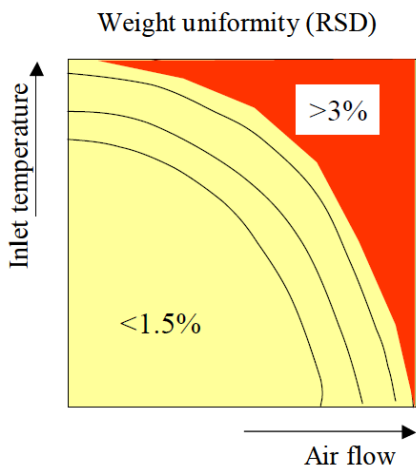
DoE 실험	
최종 제품의 성능에 영향을 주는 인자	습식 과립물의 수분 함량과 입자 크기 분포 (제립공정을 진행하면서 적절히 관리)

3.2.P.2.3.1.3.4 건조이후 과립물의 수분함량

섹션 3.2.P.2.2.1 제제 개발 참조

미분	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 발생 수준이 높으면 타정 시 흐름성이 나쁨.</li> <li>- 입자간의 연결로 인해 수분이 강제로 제거되어 과립이 깨지면서 발생</li> <li>- 단위 용량의 변동성 증가 (그림 30)</li> <li>- 함량균일성에 대한 영향성은 작음.</li> <li>- 봉해나 용출에 대한 유의미한 영향성 없음</li> <li>- 정제 중량 균일성 부적합 한계: RSD &gt; 3 % (공정서 시험에서 부적합이 발생할 유의미한 확률)</li> </ul>
----	---

그림 30. DOE 실험 시 흡기 온도와 공기량이 정제 중량 균일성에 미치는 영향 (황색 = 품질기준에 적합)



수분	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 정제 중의 수분함량이 최대 2 % w/w 까지는 의약품 안정성이 적합</li> <li>- 수분 함량은 제립 이후 타정 및 포장 시에 변동이 없음</li> <li>- 과다건조(최종 수분함량 &lt; 1.5 %): 미세입자들의 증가를 유발하고 타정시의 흐름성 문제로 정제 중량이 불균일함.</li> <li>- 건조공정의 최종점을 관리: 최종 수분함량이 1.5 ~ 2.0 % 범위 이내</li> <li>- DoE 실험 시 과립물의 수분함량 관리만으로는 정제의 품질을 보장하기에는 충분하지 않음.</li> </ul>
----	---

3.2.P.2.3.1.3.5 건조 공정 시간의 영향

건조실험	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 kg 규모로 실시</li> <li>- 습식 과립물의 수분함량: <math>18 \pm 0.5</math> % (일반적인 제립 공정에 따라)</li> <li>- 흡기온도와 공기량은 다양화함.</li> <li>- 건조 공정 중단: 수분함량이 1.5 ~ 2.0 % 범위일 때</li> <li>- 과립물의 수분함량과 입자크기분포를 온라인으로 모니터</li> <li>- <b>그림 31:</b> 각 실험 시 시간경과에 따른 수분제거 정도를 보여줌.</li> <li>- 표 5: 실험 결과 요약.</li> </ul> <p>청색 점선: 가장 느린 건조조건으로 만든 과립물은 분해산물의 수준은 높지만 미립자 양은 적합.  적색 점선: 가장 빠른 건조조건으로 분해수준은 매우 낮았으나 미립자의 양은 증가. 타정 시의 흐름성 문제에 따른 정제 중량의 변동성 증가.</p> <p>검정색 실선: 분해산물의 양과 입자크기 분포가 적합한 과립물 생성.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 높은 온도와 높은 수분함량 조건에 장기간 노출 시: 건조 과립물의 수분함량은 적합한 수준이나 과립물 중의 주성분이 분해되어 출하승인시점에서 분해산물의 수준이 부적절하게 높은 정제가 생산될 수 있음</li> <li>- 너무 빠른 수분제거: 과립물의 분해와 미세 입자의 다량 생성으로 타정 시 흐름성 문제발생.</li> </ul>
------	---

그림 31. 습식 과립물의 건조 시 공정 궤적 (본문 참조)

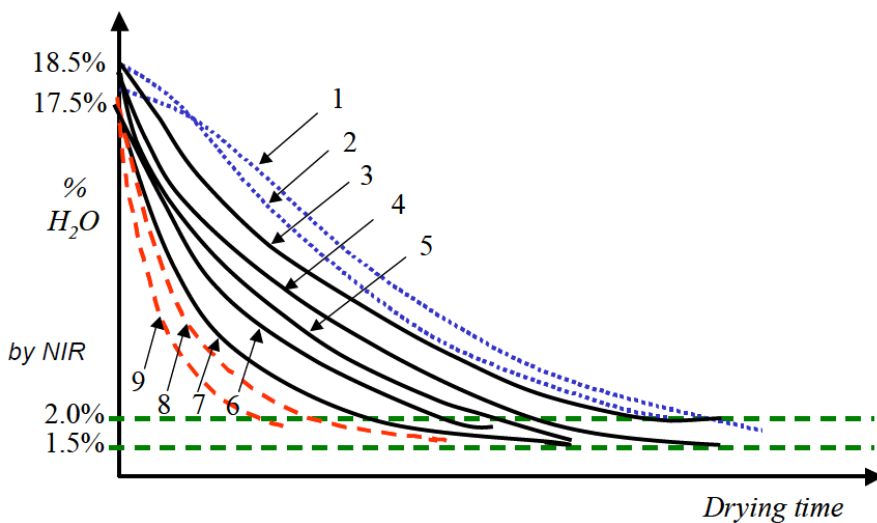


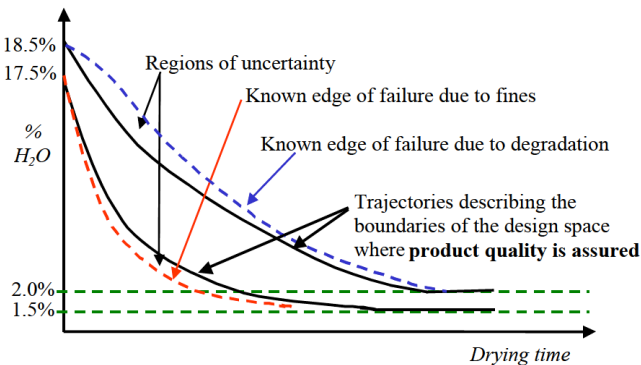
표5 . 다양한 공정 궤적의 결과 요약

Experiment / Process Trajectory	% des-ethyl examplain (<1.0%)	% fines (< x μm) (<15%)	Weight uniformity (RSD)	Acceptable quality?
1	1.7	4	1.3%	No – high des-ethyl level
2	1.3	7	1.7%	No – high des-ethyl level
3	0.3	5	1.5%	Yes
4	0.3	5	1.4%	Yes
5	0.2	6	1.7%	Yes
6	0.3	4	1.3%	Yes
7	0.2	7	1.6%	Yes
8	0.2	17	3.4%	No – poor flow impacts weight uniformity
9	0.2	20	5.3%	No – poor flow impacts weight uniformity

3.2.P.2.3.1.3.6 건조 공정의 디자인스페이스와 관리 전략 개발

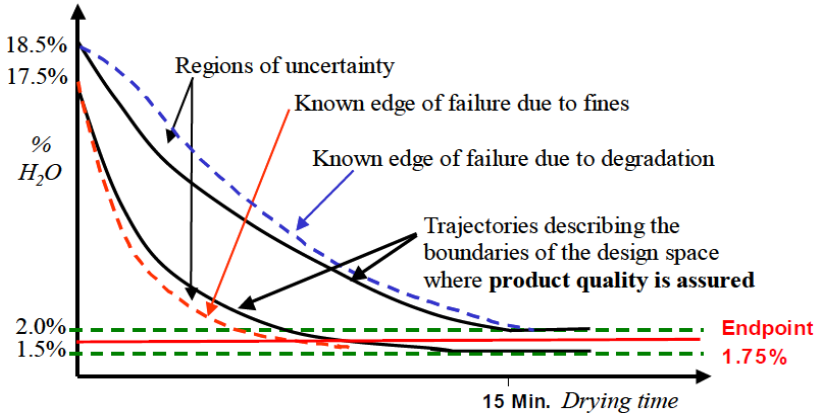
DoE 실험결과	
품질특성 보증	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 최종 수분 함량의 관리</li> <li>- 시간경과에 따른 수분 제거 과정 (건조 궤적)</li> </ul>
디자인스페이스: 제품 품질이 보증되는 영역 정의	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>그림 31</b>에서 검정색 선으로 표시된 건조궤적 모두에서 적절한 품질의 과립물이 생산</li> <li>- ICH Q8 에 기술된 바에 따라, 건조공정의 디자인스페이스에 해당</li> <li>- 1 kg 규모의 실험으로 공기량과 흡기온도를 다양하게 조합하여 실험한 결과 디자인스페이스 안에 모든 궤적들이 들어가는 것으로 확인. (<b>그림 32</b>)</li> <li>- 적합한 품질의 제품을 생산하는 것으로 알려진 것 (<b>그림 32</b>의 검정색)과 부적합한 제품을 생산하는 것으로 알려진 것(적색과 청색)사이의 이론적인 공정 궤적 성능을 예측할 수 있는 과학적인 좋은 모델은 없음.</li> <li>- 실험 결과의 외삽이 가능하지 않으며 가장 바깥쪽의 검정색 궤적으로 디자인 스페이스의 경계를 설정.</li> <li>- 디자인스페이스를 벗어나는 영역은 불확실성 영역(어떠한 실험도 수행하지 않은 곳)으로 궤적이 부적합한 영역 관찰되는 곳에 도달하기도 함(<b>그림 32</b>의 점선).</li> <li>- 추가 실험을 통해서 불확실성한 영역을 더 조사하여 디자인스페이스 경계를 알려진 부적합 지점의 가까이까지 이동 시킬 수 있음.</li> <li>→ 이런 종류의 변경사항은 통상적인 방식으로 허가제출하여 승인을 받아야 됨</li> </ul>

그림 32. 정제 제조를 위한 건조공정의 디자인스페이스 모식도



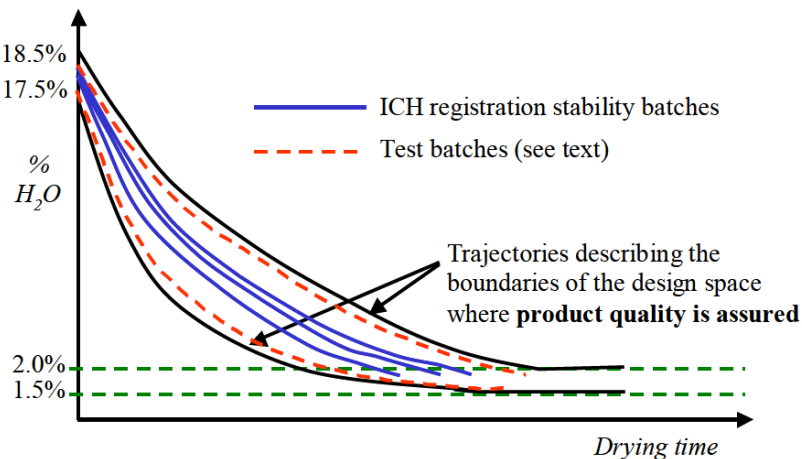
유동성 건조 공정 관리 전략	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 그림 33에 정리</li> <li>- 흡기공기온도나 공기량, 또는 이들의 조합을 조정하여 디자인스페이스 내에 궤적이 유지되도록 함</li> <li>- 온라인 NIR 분광광도계로 측정: 수분함량이 1.5 ~ 2.0 % 이내이면 건조를 중단. (설정값 1.75 %)</li> </ul>
--------------------	--

그림 33.



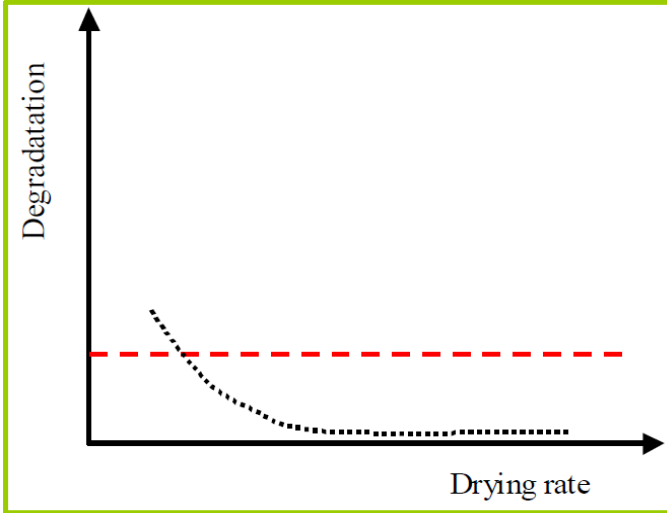
제조규모 영향성 연구	
건조 공정 디자인스페이스의 적절성 확인	10 kg, 25 kg
ICH 등록 안정성 배치 제조	3 개 25 kg 배치의 건조 궤적이 그림 34에 청색으로 표시
추가 배치 제조	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 개의 25 kg 배치를 추가 제조하여, 건조 궤적이 보다 작은 규모에서 정한 경계부위에 근접한 경우에도 적절한 품질의 제품이 생산되는지 확인.</li> <li>- 오렌지색으로 표시</li> <li>- 그림 32의 공정궤적에서 파악된 건조공정 디자인스페이스는 제조규모와 무관하며, 궤적 내에서 작업 시 적정 품질의 제품이 생산됨</li> </ul>

그림 34. 25 kg 규모로 제조된 5 개 배치의 공정 궤적



분해를 예측하는 모델	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 건조 속도와 관련</li> <li>- 그림 35, 표 5, 그림 31, 그림 34의 데이터를 종합</li> <li>- 적색선: 제조 당시 분해 한도기준인 분해산물 1 % 이하에 해당</li> </ul>
-------------	---

그림 35. 건조속도와 분해



3.2.P.2.3.1.3.7 Explain 염산염 정제의 품질 관리 시 유동성 건조공정의 공정이해 영향성

분해산물	<ul style="list-style-type: none"> <li>- des-ethyl explain은 explain 염산염 정제에서 관찰되는 유일한 분해산물</li> <li>- 3.2.P.5.4에서 기술한 바와 같이 적절한 밸리데이션 시험방법으로 출하 승인 시와 안정성 시험 시의 수준을 측정</li> <li>- ICH Q6a 와 Q3b에 따라 허용기준을 선정</li> </ul>
분해산물 관리 전략	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 출하 승인 시점 시 정제 중 분해산물 함량 허용 기준 (1.0 %)이하: 지정 범위 내에서 건조공정 관리(온라인 NIR 분광광도법으로 측정)</li> <li>- 과립물의 최종 수분함량 (1.5 ~ 2.0 %) 관리</li> <li>- Aclar 블리스터 포장: 제품 유효기간 안에 유의미한 수준의 분해가 발생하지 않음.</li> </ul>

포장안정성 (추가 및 장기안정성시험)	
초기 시험: Aclar 블리스터 포장상태로 가속시험 진행 (40 °C/75 % RH) (그림 10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aclar 블리스터 포장상태로 40 °C/75 % RH에서 6 개월간 실시한 가속시험에서 그림 10의 수분 함량 2.4 %인 배치 보다 낮은 분해속도를 얻음.</li> <li>- 초기 수분함량이 2.1 %이고 분해산물 수준이 0.3 %인 배치 (aclar블리스터)도 25 °C/60 % RH에서 12 개월 동안 만족스러운 안정성을 가짐.</li> <li>- 유효기간 말기시점의 분해산물의 허용한도 기준 2 % 보다 낮을 것으로 추정.</li> </ul>
추가 가속시험: 1 kg 규모 (궤적 2, 3, 5, 7), 25 kg 규모 (그림 31의 적색표시 시험배치)	
장기 안정성(25 °C/60 % RH)시험 (궤적3): 수분함량 상한기준 2.0 %에 근접한(2.1 %) 배치(aclar 블리스터 포장)	

### 3.2.P.2.3.1.4 정립/활택

예시문서에서는 이 공정에 대한 자세한 사항을 포함하지 않음.

### 3.2.P.2.3.1.5 압축

<p>압축공정 시 일관성을 확보하여 우수한 품질의 정제가 생산되도록 보장</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 정제의 중량, 두께, 경도 인자의 공정관리 기준을 적용</li> <li>- exemplain 20 mg 정제의 경우, 정제 중량 관리는 약물함량을 보증</li> <li>- 경도 관리는 정제가 포장작업에도 견딜 수 있게 충분히 단단하여야 함. 단, 주성분의 봉해와 용출에는 영향을 주지 않아야 됨.</li> <li>- 개발 실험을 통해서 고 압축력 조건에서 용출률이 약간 감소하고 봉해가 증가하는 것으로 나타남.(그림 36, 37) (조사 대상의 압축력 범위에서는 모두 허용 기준 이내)</li> </ul>
--	---

그림 36. 압축력이 용출에 미치는 영향

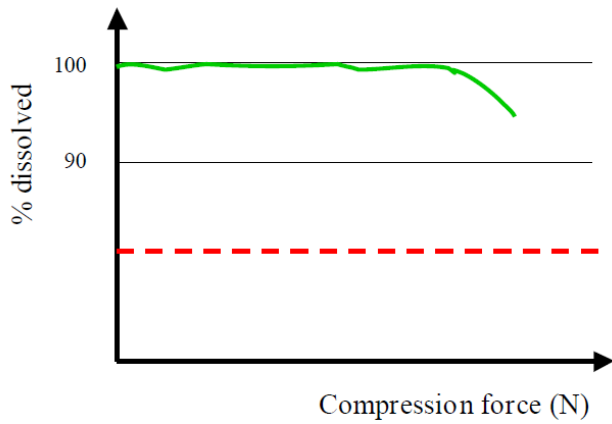
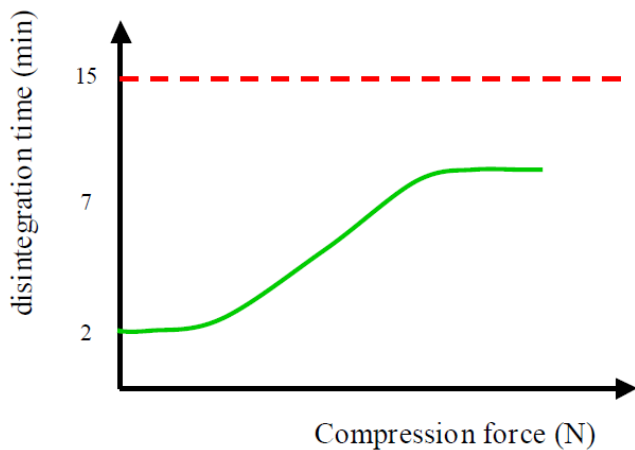


그림 37. 압축이 봉해에 미치는 영향



정제 경도 범위 신뢰성 확보	습식 제립 및 유동성 건조 공정의 디자인스페이스 (3.2.P.2.3.1.2, 3.2.P.2.3.1.3)안에서 과립물을 생산
평균 정제 경도의 상한 한도 기준 설정 및 at-line NIR로 모니터	exemplain 20 mg 정의 과다 압축력에 의한 용출 감소 방지

### 3.2.P.2.3.2 결론

Explain 정 20 mg의 견고한 제제 및 제조 공정이 개발	
품질위험성 관리도구 및 적절한 DoE 실험 방법을 활용	주성분과 원료의 특성 조합, 개개 단위 공정의 조합과 단위공정의 조합들을 실험하여 공정이해를 높이고 품질에 중요한 공정인자를 파악함.
핵심공정단계 (유동성 건조)	제조당시와 유효기간 말기의 분해산물의 수준에 미치는 영향성과 연계됨
수분함량과 분해산물	- 핵심단위공정인 유동성 건조와 공정의 핵심특성요소인 수분함량 사이에 명확한 연관이 있음 - 수분함량은 분해산물의 형성과 관련이 있는 중요한 요소 - 유효기간 말기 시점의 분해산물 한도 기준 2 %는 독성시험을 통해 그 적격성이 확인되었고, 환자의 안전성을 보장하는 수준임
건조공정의 제적 관리	- 최종 과립물의 수분함량이 1.5 ~ 2.0% 가 되도록 제한된 범위 내에서 제적을 관리하면(온라인 NIR 분광광도법으로 측정) 제조규모와 상관없이 적절하게 낮은 수준의 분해를 보장함.

### 3.2.P.2.4 용기 및 포장

용기 및 포장재 선정	- 정제 개발 시 다양한 용기 및 포장의 범위를 조사함. - 투명하고 무색인 Aclar UltRx 2000 단위용량 블리스터 포장재를 선택 - 상기 포장재를 공식적인 안정성 프로그램에 사용함.(3.2.P.2.8 안정성 참조) - 선정된 용기 및 포장재는 보호성, 적합성, 안전성, 성능 면에서 정제의 포장재로 사용하기에 적합한 것으로 증명됨.
용기 및 포장에 대한 자세한 사항은 “3.2.P.7 용기 및 포장“을 참조	

보호성	- 주성분은 극단적인 온도 및 습도 조건에서 가수분해에 민감함. - Aclar UltRx 2000 단위용량 블리스터와 알루미늄호일은 정제를 효과적으로 보호함. - 40 °C/75 % RH에서 6 개월 동안 분해산물 수준이 < 0.1 % (3.2.P.8 안정성 참조) - 정제는 광민감성이 없으므로 불투명하거나 색을 넣은 블리스터 재질은 필요 없음
적합성	- 블리스터 재질은 공정서 기준에 적합 - 3.2.P.8.1 안정성 요약 및 결론 I 에 기술된 실험 결과에 따라, 적합한 것으로 설명됨
안전성	- 제안된 포장재질과 관련한 안전성 사항은 없음. - 모든 포장재는 21 CFR 174-186 에 따라 “GRAS” 또는 “직/간접 접촉에 적합“한 것임. - 각 자재의 조성에 관한 세부정보는 3.2.P.7 용기 및 포장을 참조
성능	- 투약시점까지 의약품을 적절하게 보호할 수 있도록 설계됨 - 3.2.P.8 안정성에 기술된 안정성 시험결과가 적절성을 뒷받침함.
포장 재료의 디자인스페이스	- 제품의 분해에 대한 정보, 잔류 수분이 장기 안정성에 미치는 영향 및 ICH Q1A 안정성 프로그램의 결론에 근거하면, 정제의 포장자재 디자인스페이스는 포장자재의 투과성에 달려 있다. - Aclar UltRx 2000과 동등 이상의 투과성을 갖는 모든 포장자재는 온대기후(zone II)에서 유효기간동안 안정성을 보장함. - 기후지역 III 과 IV(고온다습 지역)의 경우에 보호성이 떨어지는 포장자재와 기밀성이 우수한 포장상태에서(완전한 알루미늄 블리스터 및 HDPE 병 포장) 분해에 미치는 영향을 조사함 - 분해에 대한 이해를 바탕으로 예상한 바와 같이, 추가적인 습기의 유입으로부터 보호한다면 고온과 다습 조건에서 보관하더라도 제품이 안정한 것으로 나타남.



**3.2.P.2.5 미생물학적 특성**

출발 물질 규격에 근거하여 출발 물질의 허가 상 미생물학적 기준을 모니터 한다. 제립 단계에서 사용되는 물은 정제수 이다.

**3.2.P.2.6 적합성**

고형제의 경우 이 섹션은 적용되지 않는다.

**3.3 품질위협성 관리 결과에 근거한 관리전략**

품질위협성 관리 절차에 근거하여 관리전략을 수립함.

관리전략은 제품이 추가시험을 시행하지 않고도 규격에 적합하도록 보장함.

최종 제품 규격은 P4에 제시되어 있음.

**주요 품질 특성 (CQA: Critical to Quality Attributes)**

- 유일한 주요 품질 특성은 분해산물인 des-ethyl examplain의 수준임.
- 분해산물은 동물과 사람에서 주요 대사산물이며 10 % 수준이내가 적격임.
- 적격한 수준까지의 분해산물은 환자에 대한 안전성에 대한 위험이 되지 않는 것으로 생각됨

**품질위협성 관리 (QRM: Quality Risk Management)**

- 표 2의 초기 품질위협성 관리에 의거해서, 위에 설명한바와 같이 개발활동을 실시하였고, 제제 및 핵심 단위공정의 공정이해 수준이 향상되었음
- 핵심 및 비핵심적인 공정인자와 각 단위공정을 정의함.
- FMEA 기법으로 품질위협성 관리 분석을 실시하였고, 가능성이 있는 모든 부적합상황, 영향성, 확률 및 감지가가능성을 분석.
- FMEA 분석 자료는 실사 시 확인할 수 있고, 주요 요약사항이 표6에 있음.
- 품질위협성 관리에 근거하여, 모든 부적합상황을 적합한 수준으로 감소시킨 최적의 관리 전략을 규정함.
- 관련된 물질특성과 공정인자들의 직접적인 적기 측정을 바탕으로 하여 최종점 관리를 포함한 공정 관리를 확립.

**표 6: 품질에 영향을 미치는 단위공정 분류**

Unit operations / Quality attributes	Dispensing (Raw Material Properties)	Granulation	Drying	Blending (Magnesium Stearate)	Tableting	Packaging
Dissolution	Particle size API	Power consumption	Prior knowledge	Not critical to quality	Not critical to quality	Prior knowledge
Disintegration	Particle size API	water amount and feed rate	Prior knowledge	Not critical to quality	Not critical to quality	Prior knowledge
Hardness	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Not critical to quality	Not critical to quality	Prior knowledge
Assay	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	NIR measurement	Prior knowledge
Content uniformity	Prior knowledge	Power consumption	Not critical to quality	Not critical to quality	NIR measurement	Prior knowledge
Degradation	Prior knowledge	Water amount and feed rate	Not critical to quality	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge
Stability	Prior knowledge	Prior knowledge	Control water content	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge
Appearance	Prior knowledge	Prior knowledge	Not critical to quality	Prior knowledge	Not critical to quality	Prior knowledge
Identification	NIR of raw material	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge
Water	Prior knowledge	Prior knowledge	Control water content	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge
Microbiology	Specification of starting material	Purified water used	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge	Prior knowledge

**Influence:**

<b>low</b>	<b>Prior knowledge</b>
<b>Original high</b>	<b>Controlled by a) process understanding or b) included in the control strategy</b>
<b>Process understanding</b>	<b>Original high influence: Development studies have shown to be not critical to quality</b>
<b>Control Strategy</b>	<b>Original high influence: Development studies have shown to have potential influence to quality. Therefore control measurements have been introduced.</b>

### 관리 제안

- 원료의 자연적인 변동성도 관리하여 일관된 제품이 생산할 수 있도록 보장.
- 다음 공정단계와 관련된 물질특성의 목표품질 최종점에 맞도록 공정을 조정.

### 원료투입

- 모든 원료(주성분과 첨가제)의 NIR 스펙트럼을 기록하고 해당 원료인지 확인.
- NIR 스펙트럼은 최종 제품품질특성을 갖는 다변량 방식으로 물리화학적 특성과의 상관관계를 찾고 그 차이점들을 찾는 데 사용.
- NIR 스펙트럼은 일반적인 GMP에서 중량 및 원료이동시 중량을 이중으로 확인이 가능하고 원료물질의 정확한 중량을 보증.

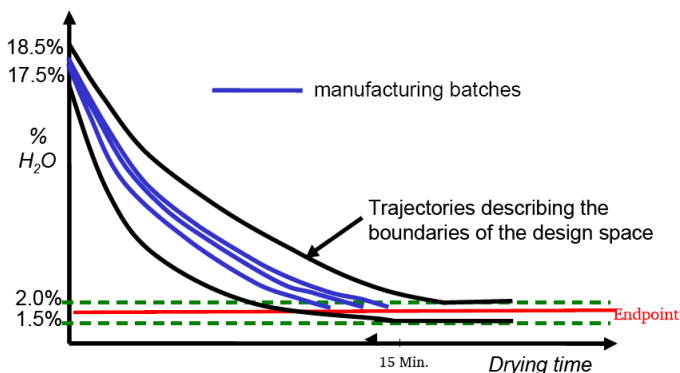
### 제립

- 제립공정은 제립 중 발생하는 전력소비량을 측정하여 관리.
- 상기 설명된 DOE 결과와 공정이해를 바탕으로, 과립물의 질량당 투입되는 수분 함량과 투입속도는 고정.
- 전력소비량이 최고 시점에 오른 이후, 미리 확립된 시간에(거의 6분) 습윤체의 형성을 종료.
- 이는 원료특성차이를(배치 간 수분함량차이와 입자분포) 보완하고 공정이 원료의 특성과 무관하게 진행되도록 하여 일관된 품질의 과립물이 형성되도록 함.

### 건조

- 건조의 진행과 최종점은 온라인 NIR과 온라인 레이저 입자측정으로 모니터 함.
- 핵심물질특성인 과립물의 수분함량은 확립된 디자인스페이스 안에서 공기량과 흡기온도를 조정하여 관리.
- 입자크기분포는 레이저 회절 온라인 측정으로 모니터하여 타정 시 과립물의 공정적합성에 영향이 미치지 않게 미세 입자부분이 많지 않도록 함.
- 건조 공정의 최종점 확인은 온라인 NIR 측정 시 수분함량 1.5 ~ 2.0 % (목표치 1.75 %)에 도달한 시점으로 규정. (그림 38 참조)
- 건조 공정 최종점 확인 관리에 의해서, 과립물은 다음 단위 공정에 필요한 핵심물질특성을 갖게 되고, 제안된 전체 유효기간동안 안정적인 제품의 최종 품질을 보장함.

그림 38. 건조의 최종점 관리



### 혼합

- 혼합의 최종점 관리는 온라인 NIR로 결정.
- 스테아르산마그네슘이 고루 분포되고, 주성분의 함량이 균일하게 됨.

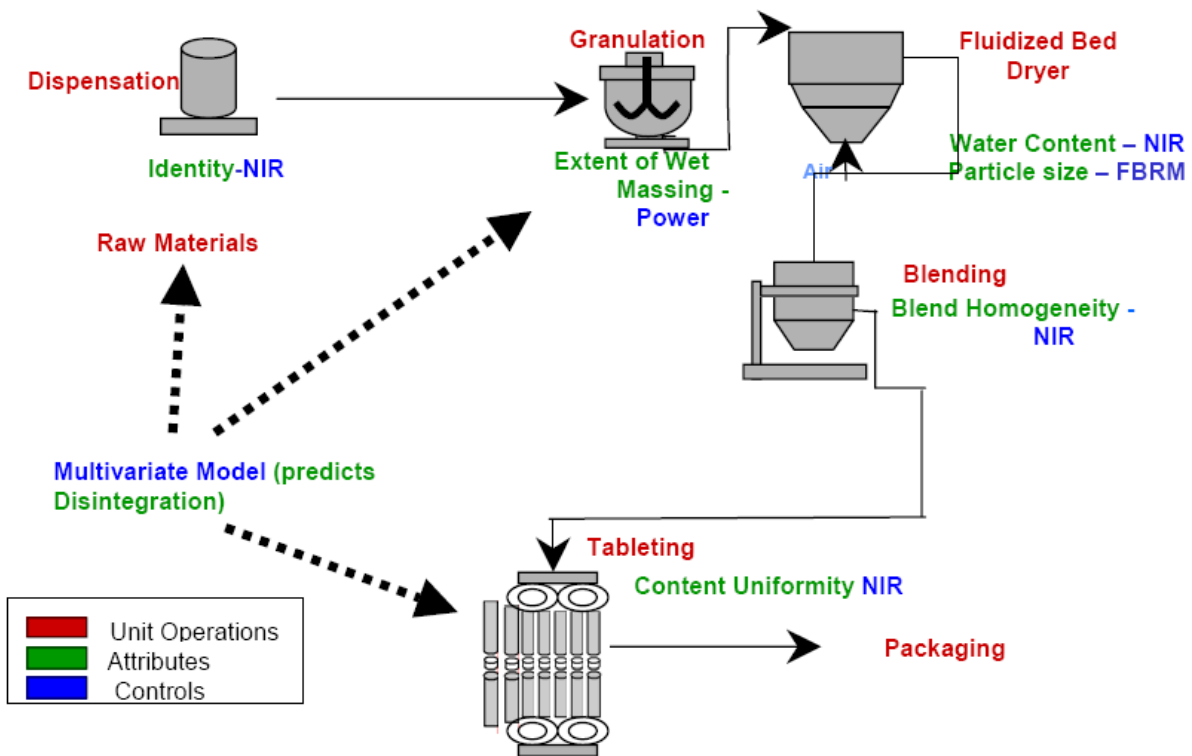
### 타정

- 압축장비에 목표 정제 중량과 그에 따른 함량균일성을 보장할 수 있도록 과립물 투입이 조정되는 최신 압축력 피드백 제어 장치를 장착.
- 자동 중량 제어 및 at-line NIR 측정 시스템은 압축기의 과립물 공급 제어 및 압축력 시스템의 피드백을 제공 함.
- 압축제어시스템은 모든 정제를 100 % 관리하여 타정 시 부적합한 압축력이 발생할 위험요소를 배제함.
- at-line NIR: 함량 균일성 확인 및 압축 시 발생하는 혼합물의 예상치 못한 분리를 감지
- NIR은 최종 정제의 수분함량도 모니터 할 수 있음.
- 경도, 붕해 및 용출의 다변량 모델로 경도, 붕해 및 용출을 예측할 수 있음.

### 공정관리: 견고하고 일관된 제조공정을 보장하여 일정한 최종제품품질을 확보 (그림 39)

- 원료: 입고당시 또는 투입 시 NIR 측정
- 제립공정: 최종점 확인으로써 전력소비량의 모니터
- 건조공정: 온라인 NIR과 레이저회절 분석
- 혼합: 온라인 NIR로 균일성 확인
- 타정: 압축 공정 시 압축력 관리와 at-line NIR 측정 (함량균일성확인, 경도/붕해/용출 예측)

그림 39. 관리전략 요약



### 3.3.1 최종 제품 품질 규격에 영향을 주는 관리전략

#### 용출-붕해

- 붕해와 용출의 다변량 예측으로 확보한 정제의 붕해와 용출의 기계론적인 원리는 붕해와 용출에 영향을 주는 인자들을 체계적인 원리로 파악할 수 있게 함.
- 확립된 디자인스페이스 안에 있는 공정 또는 제품의 조성 인자들은 이들 품질 특성요소들의 핵심적인 것으로 파악되지는 않음.
- 주성분의 특징과 제제 및 공정 설계는 ICH Q6A(의사결정도 #7(1))에서 용출시험을 붕해시험으로 대체 가능하다고 제시되는 기준에 적합.
- 본 제품은 붕해 및 용출과 관련하여, 원료의 변동성과는 무관하고 개발과정과 생산 제조규모 확대 시 조사된 공정 인자들의 변동성과도 무관한 것으로 볼 수 있음.
- 최종 제품에 대한 용출과 붕해시험을 하지 않기로 함.
- 의약품 규격에도 용출시험을 포함하지 않음.

#### 경도

- 본 제품의 경도는 습식 제립과 압축시의 압축력에 의해서 주로 영향을 받음.
- 모든 단위 공정의 관리를 통해서 재현성이 있는 과립물의 공정 특성을 보장.
- 재현성 있는 과립물 공정특성이 보장되면, 압축시의 압축력 피드백 제어와 함께 경도의 다양성을 낮추고 경도 예측이 보장.
- 경도는 붕해와 용출에 유의미하게 영향을 주지 않는 것으로 DoE 실험 시 증명.
- 압축 시 at-line NIR 측정: 기존의 경도 측정과 NIR 경도 예측의 상관성을 기반으로 하여 경도의 예측을 보다 만족스럽게 할 수 있었음.
- 경도는 본 정제에서 핵심품질특성도 아니며 의약품 규격에도 포함되지 않음

#### 함량 및 제제균일성

- 재현성이 있는 정량 및 함량균일성 확보:  
관련된 단위 공정들과 함량균일성 및 함량의 변동성이 미칠 기계론적인 지식을 확보  
광범위한 공정 제어와 모니터링으로 물질특성 최종점에서 모든 단위 공정을 조정
- 유동성 건조 단계를 관리하여 지정된 건조 궤적 안에서 운영되도록 하고, 과다건조를 방지하면 과도한 미분의 생성을 방지
- 미분이 발생되지 않으면, 건조되고 활택된 과립물의 흐름성은 좋아지고 압축 시 중량 불균일이 발생되지 않음.
- NIR로 제제균일성을 at-line으로 모니터링하고 중량 측정을 측정하면 예상 기준을 벗어나는 모든 일탈사항을 감지하게 할 수 있게 되고, 최종점 시험의 필요 없이 공급의 조정과 압축력이 조정 되도록 할 수 있게 됨.
- at-line NIR 측정 결과는 제제균일성과 관련하여 출하승인여부를 결정하는데 활용되며, NIR의 평균값은 출하승인을 위한 정량값이 됨.

#### 분해

- 공정과 제제 정보에 따르면, 제조 당시의 분해산물의 형성은 제립 시 물의 첨가속도, 유동성 건조 공정 시 궤적 그리고 최종 정제 중 수분함량에 의해서 영향을 받음.
- 공정진행시 온도와 과립물의 수분함량을 제어해서 가수분해를 최소화 할 수 있음.
- 경험과 공정이해에 따르면, 건조공정은 제조 시 분해수준에 영향을 줌.
- 건조공정 관리: 분해산물과 수분 함량 수준이 재현성 있게 낮은 제품을 생산.
- 기타 모든 공정단계들이 관련된 디자인스페이스 안에서 진행된다면, 최종 제품의 수분 함량과 분해산물 수준에 영향성이 없는 것으로 확인됨으로, 합습도나 분해산물 수준 모두 최종제품에서 시험하지 않음.

## 안정성

- 광범위한 안정성실험과 ICH Q1A에 따른 안정성 실험을 실시함.
- 제품의 안정성은 주로 가수분해로 이어지는 수분함량의 영향을 받는 것으로 확인.
- 가혹온도조건을 제외하고, 관련된 수준의 des-ethyl examplian형성 이외의 다른 분해산물은 발견되지 않음.
- 적절한 보호성(습기 방지)을 갖는 포장자재로 포장하여 보관하면 습기 흡수를 최소화 할 수 있음.
- 벌크 제품의 제조 시점부터 수분함량관리는 중요.
- 유일한 핵심공정단계인 과립물 건조 공정의 제안된 관리 안은 제조 종료 시 수분함량이 2 % w/w 미만 이 되도록 효과적으로 보증.
- 압축 시 NIR로 수분함량을 모니터링함으로써 설정된 제품특성을 벗어난 일탈사항을 감지할 수 있음.
- 제조공정의 광범위한 실시간관리로 인한 높은 수준의 제품안정성 이해 및 높은 수준의 제품 제조 재현성을 보여주는 개발데이터에 근거하여, 연간 안정성모니터를 축소하여 진행할 예정임.
- des-ethyl examplian 형성 속도는 제조 시 정제 중 함습도 및 보관 시 수분흡수 정도와 관련이 있음.
- 수분흡수 및 분해속도에 관한 기초과학에 근거하여, 포장자재의 선정, 포장이전단계의 벌크 제품 보관 관리, 포장디자인, 파일럿 배치의 장기 데이터와 첫 3배치 생산품의 장기시험을 진행함.
- 설비, 제조규모 또는 제조소 변경 후 또는 품질위험성관리 실험을 평가한 기타 변동성 실험 이후에 (Aclar 블리스터 포장으로 40 °C/75 %에 보관된 샘플의 가속시험 시 변동성 비교) 확인 안정성시험을 진행할 수 있었음.
- 분해수준과 분해시험을 실시하였고, 분해수준은 섹션 3.2.P.2.2.1(그림 10) 및 섹션 3.2.P.2.3.1.3.7에서 기술된 바와 같이 개발 실험 시 진행했던 분해속도와 비교하고, ICH파일럿 배치의 일부로 제조된 초기 가속시험 배치 및 안정성프로그램을 위한 실생산배치의 분해수준과도 비교함.

### 3.3.2 결론: 실시간 출하 승인 제안

높은 수준의 제제 및 공정의 이해, 광범위한 품질위험성관리 및 정교한 관리전략을(관련된 물질특성의 첨단 온라인 및 실시간 측정을 포함) 바탕으로 하여 일관되고 적합한 품질의 최종제품의 생산을 보장.

배치별 최종 제품시험을 추가로 실시할 필요성이 없음.

### 3.3.3 모니터링 프로그램

제조경험에 따라 다변량모델을 조정할 수 있는 모니터링 프로그램을 제안 함.

주기적으로(적어도 분기별) 기존 최종 제품시험을 실시하고, 예측모델을 확인하여, 필요하다면 재측정 함.

### 3.4 과학 및 위험성 기반 규제방식

품질위험성 관리 방식을 활용하여, 이해되고 특성화된 제제와 공정의 개발이 단위공정을(예를 들어, 제립과 유동성 건조 공정단계) 위한 디자인스페이스 단계로 확인되었다. 지식과 이해를 바탕으로 다음의 규제 완화를 제안함:

#### 지속적인 개선

확립된 디자인스페이스 안에서 제조공정 변경의 경우, 필요시 규제기관의 사전승인을 위해서 제출하지 않아도 됨.

#### 제조규모

- 기계적인 공정이해에 따른 개발실험의 지식과 품질위험성관리를 활용하여, 유동성 건조 및 습식제립 공정에 대한 디자인스페이스를 결정함.

- 디자인스페이스는 다른 공정 제조규모에서의 재현성을 위한 공정 전달과 장비 변경 시 재실행이 될 수 있음을 확인함.
- 디자인스페이스 안에서 지속적인 공정운영이 된다면, 제조규모 변경은 규제당국에 통보 없이 바로 할 수 있음.

### 제조소

- 기계적 공정 이해, 핵심품질특성의 최종점 관리, 그리고 품질위험성관리가 다른 공정장비간의 이전 시에도 디자인스페이스 안에서 이루어진다면, 원 제조소에서 다른 제조소로 공정이전도 가능함.
- 공정이 디자인스페이스 안에서 지속적으로 운영된다면, 원 제조소에서 다른 제조소로 이전이 가능하고 규제당국에는 주소변경에 대한 통보만으로 바로 실시할 수 있음.
- 제조소 변경 시에는 동등한 설비, 동등한 원료 공급처, 해당 제조소의 GMP 실사 및 동등한 품질시스템 등을 갖춘 다른 제조소에서 디자인스페이스가 재현될 수 있는 지정된 절차와 수단 등이 사용 될 것임.
- 첫 3배치에 대하여 최종 제품시험을 모두 실시해 공정 모델의 유효성을 확인하고, 첫 배치는 제안된 확인 안정성연구 계획에 따라 확인안정성프로그램을 진행하고 모니터 함.

### 공정유효성

- 보증: 각 공정단계(예: 제립과 건조공정)는 일관되고, 재현성 있게 최종 제품 규격을 준수함을 보장하는 다음 공정단계에 투입될 물질을 생산할 수 있음.
- 이러한 보증은 공정 검증, 디자인스페이스 준수 및 공정단계의 핵심특성을 포함한 관리전략이 적용된 우수한 공정이해와 관리에 의해서 이루어 짐.
- 3 배치 공정 유효성은 지속적인 공정 검증으로 대체.

### 실시간 출하 승인

관리전략의 적용에 근거하여 추가적인 최종 제품시험실시하지 않고 출하 승인을 진행.

### 확인안정성시험 축소

- 제조공정의 광범위한 실시간관리로 인한 높은 수준의 제품안정성 이해 및 높은 수준의 제품 제조 재현성을 보여주는 개발데이터에 근거하여, 연간 안정성모니터를 축소하여 진행할 예정임.
- des-ethyl examplian 형성 속도는 제조 시 정제 중 함유도 및 보관 시 수분흡수 정도와 관련이 있음.
- 수분흡수 및 분해속도에 관한 기초과학에 근거하여, 포장자재의 선정, 포장이전단계의 벌크 제품 보관 관리, 포장디자인, 파일럿 배치의 장기 데이터와 첫 3배치 생산품의 장기시험을 진행함.
- 설비, 제조규모 또는 제조소 변경 후 또는 품질위험성관리 실험을 평가한 기타 변동성 실험 이후에 (Aclar 블리스터 포장으로 40 °C/75 %에 보관된 샘플의 가속시험 시 변동성 비교) 확인 안정성시험을 진행할 수 있었음.
- 분해수준과 분해시험을 실시하였고, 분해수준은 섹션 3.2.P.2.2.1(그림 10) 및 섹션 3.2.P.2.3.1.3.7에서 기술된 바와 같이 개발시험 시 진행했던 분해속도와 비교하고, ICH 파일럿 배치의 일부로 제조된 초기 가속 시험 배치 및 안정성프로그램을 위한 실생산배치의 분해수준과도 비교함.

### 주성분 제조 변경 (본 예시문에서는 제한적인 데이터만 제시)

- 주성분 실험은 분해산물 및 입자 크기 수준에 대한 제한적인 사항을 포함하여 적절한 주성분 규격을 확립함.
- 주성분 제조변경은 의약품 안정성에 영향을 미치지 않음.
- 주성분이 규격에 적합하다면, 주성분 제조 변경 이후에도 의약품안정성 연구를 불필요
- 관련 정보는 실사 시 확인할 수 있음.

### 3.5 임상시험 제제

허가서류제출 이후 급성불안증과 관련하여 실시한 모든 임상시험에는 정맥 주사제 또는 속방형 정제를 사용함. 초기에는 1, 10, 20 mg 정제를 임상시험용으로 개발. 정성적인 정제의 조성은 임상시험 내내 동일하였음. 단위 20 mg 함량이 상업화될 것임.

제안된 상업화 정제제제, 등록안정성시험, 그리고 임상시험에 사용된 정제와 IV주사제에 대한 정성적이고 정량적인 제제 조성이 본 섹션에 설명되어 있음.

### 부록

표 6. 목차

	Described in Table
The Proposed Commercial Formulation of examplain hydrochloride IR tablets 20 mg	Table 7
Research Formulations of examplain hydrochloride IR tablets 1mg, 10mg and 20 mg	Table 8
IV Formulation of examplain hydrochloride (1 mg/mL)	Table 9

표 7. IR 정제 20 mg의 제안된 상업적 조성

Component	20 mg <sup>(b)</sup>
Examplain hydrochloride	21.46 <sup>(c)</sup>
Mannitol, Ph. Eur.	80.00
Microcrystalline cellulose, <sup>(a)</sup> Ph. Eur.	78.54
Povidone, Ph. Eur.	10.00
Croscarmellose sodium, Ph. Eur.	6.00
Magnesium stearate, Ph. Eur.	4.00
Purified water, Ph. Eur.	(As required) <sup>(d)</sup>
TOTAL (mg/tablet)	200.00

Use: **Proposed commercial formulation and registration stability studies**

<sup>(a)</sup> Microcrystalline cellulose is referred to in Ph. Eur. as “Cellulose, microcrystalline”

<sup>(b)</sup> 8 mm round, biconvex, white tablet, with “Tabs’R’Us” script on one side of the tablet and “EXA 20” on reverse

<sup>(c)</sup> Equivalent to 20 mg of examplain based on a theoretical drug substance potency of 93.2% w/w

<sup>(d)</sup> Evaporated during processing and Does not appear in the finished product

표 8. IR 정제 1 mg, 10 mg, 20 mg 연구 시 제제 조성

Component	1 mg <sup>(b)</sup>	10 mg <sup>(b)</sup>	20 mg <sup>(b)</sup>
Examplain hydrochloride	1.07 <sup>(c)</sup>	10.73 <sup>(c)</sup>	21.46 <sup>(c)</sup>
Mannitol, Ph. Eur.	80.00	80.00	80.00
Microcrystalline cellulose, <sup>(a)</sup> Ph. Eur.	98.93	89.27	78.54
Povidone, Ph. Eur.	10.00	10.00	10.00
Croscarmellose sodium, Ph. Eur.	6.00	6.00	6.00
Magnesium stearate, Ph. Eur.	4.00	4.00	4.00
Purified water, Ph. Eur.	(As required) <sup>(d)</sup>	(As required) <sup>(d)</sup>	(As required) <sup>(d)</sup>
TOTAL (mg/tablet)	200.00	200.00	200.00

Use: **Phase 1, Phase 2 and Phase 3 clinical studies**

<sup>(a)</sup> Microcrystalline cellulose is referred to in Ph. Eur. as “Cellulose, microcrystalline”

<sup>(b)</sup> 8 mm round, biconvex, white tablet, with “Tabs’R’Us” script on one side of the tablet and “EXA 123” on reverse.

<sup>(c)</sup> Based on a theoretical drug substance potency of 93.2% w/w

<sup>(d)</sup> Evaporated during processing and Does not appear in the finished product

표 9. IV제제 (1 mg/mL)

<b>Component</b>	<b>1 mg/mL (S01187EA)</b>
Examplain hydrochloride	1.073 <sup>(a)</sup>
Glucose anhydrous Ph. Eur.	50.500 <sup>(b)</sup>
Water for Injection Ph. Eur.	to 1.000 mL

Notes on Injection:

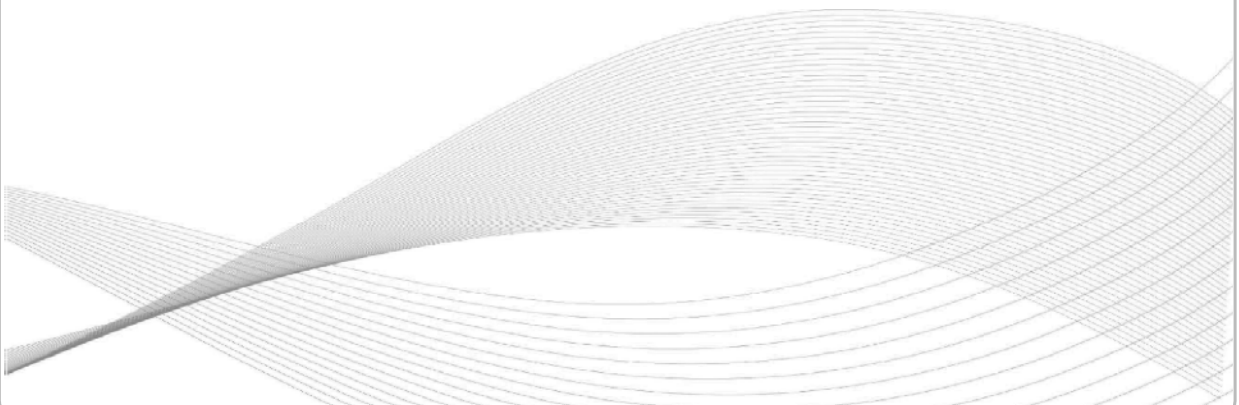
<sup>(a)</sup> Equivalent to 1 mg of examplain based on a theoretical potency of 93.2% w/w

<sup>(b)</sup> As D-glucose anhydrous



## V. 참고사항

---



## 1. 용어 정의

용어	약어	한글 번역	ICH Q8 정의
Quality by Design	QbD	설계기반 품질고도화	A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management. (목표를 미리 정하여 시작하며 합리적인 과학과 품질 위해 관리를 기반으로 제품과 공정 이해 및 공정 관리를 강조하는 체계적인 의약품 개발 방식.)
Quality Target Product Profile	QTPP	제품의 품질 목표 사항	A prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. (의약품의 안전성과 유효성을 감안하여, 원하는 품질을 보증하기 위해 달성해야 할 의약품의 예측적 품질 특성 요약)
Critical Quality Attributes	CQA	주요 품질 특성	A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (원하는 제품의 품질을 보증하기 위하여 적절한 한도, 범위 또는 분포 내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성.)
Material Attributes		물질 특성	

Critical Process Parameters	CPP	주요 공정 변수	A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (변동이 발생하면 주요 품질 특성에 영향을 주므로 원하는 품질의 제품을 생산하도록 모니터하거나 관리해야 하는 공정 변수.)
Proven Acceptable Range	PAR	검증된 허용 범위	A characterised range of a process parameter for which operation within this range, while keeping other parameters constant, will result in producing a material meeting relevant quality criteria. (다른 변수를 일정하게 유지하면서 이 범위 이내에서 작업을 하면 품질 기준에 적합한 제품을 생산할 수 있는, 그 특성 분석이 완료된 공정 변수의 범위.)
Normal Operating Range	NOR	일반 작동 범위	
Risk Assessment	RA	위해 평가	
Design of Experiment	DoE	실험 설계	
Design space		디자인스페이스	The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (품질 보증과 연관된 공정 변수와 투입 변수(예: 물질 특성 요소)의 다차원적

			조합과 상호작용. 디자인스페이스 안에서 작업은 변경으로 간주되지 않으나, 이를 벗어나는 것은 변경으로 간주되며 일반적으로 규제 기관에 변경 신청을 한다. 디자인스페이스는 신청업체가 제안하며 규제 기관의 평가와 승인을 받는다.
Design Space Verification		디자인스페이스 검증	
Edge of Failure	EoF	실패 경계	
Commercial Scale		실생산 크기	
Scale Up		제조규모 확대	
Control Strategy		품질 관리 전략	A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10) (제품 및 공정 이해를 바탕으로 공정 성능과 제품 품질을 보장하기 위해 정한 관리 방안. 주성분 등 의약품 원료와 관련된 변수와 특성 요소, 시설 및 설비 운전 조건, 공정 중 관리, 최종 제품 규격, 모니터 및 관리 방법과 주기를 포함할 수 있다. (ICH Q10))
Life cycle		전주기	All phases in the life of a product from the initial development through marketing until the product' discontinuation. (초기 개발부터 판매를 거쳐 제품 중단에 이르는 한 제품의 일생에 걸친 모든 단계)
Life cycle management		전주기 관리	

Process Analytical Technology	PAT	공정 분석 기술	
Continuous Process Verification		지속적 공정 검증	
Capability of Process		공정 능력	
Process Robustness		공정 완전성	
Real time release testing	RTRT	실시간 출하 시험	The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (공정 데이터에 근거하여 공정 중 제품 및 최종 제품의 품질을 평가하고 확인하는 것으로, 일반적으로 물질 특성 요소에 대한 평가와 공정 관리를 포함한다.)
Continual Improvement		지속적 개선	
Quality Risk Management	QRM	품질 위해 관리	
Knowledge Management Strategy		지식 관리 전략	

## 2. Quality Data Preparation based on QbD

### 1) QbD Check List

When drugs are developed by implementation QbD approach, information on drug overview may be provided to reviewers by preparing the following checklist while other details shall be given according to the CTD format.

QbD(Quality by Design) Quality Data Check List	
※ Classification	<input type="checkbox"/> Drug substance <input type="checkbox"/> Drug product
1. Quality Target Product Profile (QTPP)	<input type="checkbox"/> Quality target of Drug product ( Yes / No / Insufficient )
2. Critical Quality Attribute (CQA)	<input type="checkbox"/> Drug substance ( Yes / No / Insufficient ) <input type="checkbox"/> Excipients ( Yes / No / Insufficient ) <input type="checkbox"/> Drug product ( Yes / No / Insufficient ) <input type="checkbox"/> Manufacturing intermediate ( Yes / No / Insufficient ) <input type="checkbox"/> Others (container, etc.) ( Yes / No / Insufficient )
3. Process parameters and Process management	<input type="checkbox"/> Critical Process Parameters (CPP) ( Yes / No / Insufficient ) - Name of unit process (            ) - Proven Acceptable Range (PAR) ( Yes / No / Insufficient ) - Use of DoE ( Yes / No ); applied model _____ <input type="checkbox"/> Application of Process Analytical Technology (PAT) ( Yes / No / Insufficient ) - Applied process step (            ) - Analytical method (            ) - Applied as alternative test ( Yes / No ) - Validation for alternative test
4. Risk Assessment	<input type="checkbox"/> Preliminary risk assessment ( Yes / No / Insufficient ) - Risk assessment method ( prior knowledge / FMEA / others _____ ) - Use of DoE ( Yes / No ) <input type="checkbox"/> Main risk assessment ( Yes / No / Insufficient ) - Risk assessment method ( prior knowledge / FMEA / others _____ ) - Use of DoE ( Yes / No )

5. Control Strategy	<input type="checkbox"/> Provision of control strategy ( Yes / No ) <input type="checkbox"/> Supporting data ( Yes / No / Insufficient )
6. Design Space (* Optional)	<input type="checkbox"/> Process to which design space is applied (                    ) <input type="checkbox"/> Characteristics and scope <input type="checkbox"/> Use of DoE ( Yes / No ); applied model _____ <input type="checkbox"/> Design Space Change Control Protocol ( Yes / No / Insufficient )
7. Real Time Release Test (RTRT) (* Optional)	<input type="checkbox"/> Alternative test ( Yes / No ) <input type="checkbox"/> Supporting data ( Yes / No / Insufficient ) <input type="checkbox"/> Validation of analytical method ( Yes / No )
Overall review comments	
Note for inspection of manufacturer	<i>Describe if applicable</i>

1. Quality Target Product Profile (QTPP)

- Does the target consider content, route of administration, dosage form, usage and dosage, release mechanism, and shelf-life of the product?

Summary of proposed QTPP (in table format if possible)
--

2. Critical Quality Attributes (CQA)

- 2.1 Critical Quality Attributes – Drug product, drug substance, excipients, intermediate (semi- product), packaging material, etc.

Item	Target (Value)	for CQA

Indicate whether CQAs are monitored and managed on a real time basis

- 2.2 Material Attributes of raw material(drug substance and excipients) and Packaging material

### 2.3 Correlation with Each Material Attribute and Critical Quality Attributes

Correlation and effect of each material attribute with and on CQA, the amount of raw materials and formulation, etc.

- When DoE is performed
  - Test outline (including applied mathematical model)
  - Size of batch used in test (check whether it is identical to commercial scale)
  - Tested setting value or range
  - Result of DoE (including statistical process method)
  - Proven Acceptable Range (PAR) demonstrated from test result, etc.

## 3. Manufacturing Process Parameters

### 3.1 Manufacturing Process Flow Chart

(Including unit process and manufacturing facilities for each process)

### 3.2 Review of Correlation with Unit Process Parameters and Critical Quality Attributes

#### 1) Critical Process Parameters

Name of Unit Process	Process Parameter (Indicated if CPP)	Proven Acceptable Range (PAR)

Indicate whether CPPs are monitored and managed on a real time basis

#### 2) When DoE is performed

- Test outline (including applied mathematical model)
- Size of batch used in test (check whether it is identical to commercial scale)
- Tested setting value or range
- Result of DoE (including statistical process method)
- Proven Acceptable Range (PAR) demonstrated from test result, etc.

### 3.3 Process Analytical Technology (PAT)

- PAT applied process and analytical method
- When alternative test is applied
  - Feasibility of standard alternative test
  - Validation of test method



#### 4. Risk Assessment

##### 4.1 Preliminary Risk Assessment (including material attributes and manufacturing process parameters)

- 1) Method of risk assessment
- 2) Risk assessment result and consideration

##### 4.2 Main Risk Assessment (including material attributes and manufacturing process parameters)

- 1) Method of risk assessment
- 2) Risk assessment result and consideration (including feasibility of control strategy)

#### 5. Control Strategy

##### 5.1 Material Attribute Control Strategy

- 1) Raw material (Drug substance and excipients)
- 2) Drug product
- 3) Intermediate during manufacturing process (or semi-product)
- 4) Container Closure System
- 5) Others

Including data demonstrating feasibility of control strategy

##### 5.2 Control Strategy for Manufacturing Process Parameter

- 1) Control strategy for each unit process

Including data demonstrating feasibility of control strategy

Check whether risks confirmed during formulation and process development are reduced according to control strategy

#### 6. Design Space (if applicable)

##### 6.1 Design Space Application Process and Scope

- Check whether material attributes and correlation between process parameters and CQAs used in the process are multivariately established
- Summarize design space application process and scope of in table format

##### 6.2 When DoE is Performed

- Test outline (including applied mathematical model)
- Size of batch used in test (check whether it is identical to commercial scale)
- Tested setting value or range
- Result of DoE (including statistical process method)
- Proven Acceptable Range (PAR) demonstrated from test result, etc.

### 6.3 Design space compatibility protocol

- Design space compatibility protocol

## 7. Real Time Release Test (RTRT) (if applicable)

### 7.1 Specification and Test Method of RTRT

Specify relevant test item when technology (including relevant CTD items) and release test are separately set forth or standard and test method of drug product are substituted by comparing the standards for release test and distribution control (stability test, collection test, change control, etc.)

### 7.2 Feasibility Review of Alternative Test Item

Evaluate whether the product and manufacturing process are understood, relevant data are submitted, and CPPs and material attributes are appropriately controlled.

Specify relevant CTD item

(e.g. List referential CTD items if some impurity tests are omitted from the control strategy for drug substance and PAT is used in standard testing of drug product)

## 8. Note or Required Cooperation during GMP inspection

Specify if applicable

(e.g. Items included in control strategy to be managed by cGMP)

## 9. Others

## 2) Consideration for Document Preparation

### A. General Details on Pharmaceutical Development

Check drug substance, excipients, packaging material and manufacturing process that affect drug quality and establish quality control strategy accordingly.

Data on the drug developed using QbD method shall include the following elements described in the Annex of ICH Q8(R2).

- Quality Target Product Profile(QTPP)
- Critical Quality Attribute(CQA)
- Critical Quality Attribute(CQA) of drug substance and excipients
- Selection of appropriate manufacturing process
- Quality control strategy

In addition, list the following details according to ICH Q8.

- Information about understanding of product development and manufacturing process
- Verification of important drug substance, excipients, packaging material, and manufacturing process that affect product quality to ensure safety and efficacy of the drug product
- Supporting data on quality control strategy

Not all data including experiments conducted during product development need to be submitted. However, sufficient information and supporting data related to the following matters should be included in the application documents.

- Scientific feasibility of quality control strategy
- Scientific evidence of experiment
- Brief explanation on experimental method and data analytical method
- Summary of experimental results and conclusions

## B. Quality Target Product Profile (QTPP)

### 1) Considerations for QTPP Preparation

Quality characteristics that must be satisfied to ensure target quality of drug product are predicted and listed with consideration for safety and efficacy of the relevant drug. QTPP should be considered only for drug product and shall be prepared as table format if possible.

### 2) Example of QTPP Preparation<sup>12)</sup>

#### i) New Drug

- QTPP items can be added or deleted according to pharmaceutical characteristics.

QTPP		Target	Relevant CQA
Route of administration		<i>Oral</i>	<i>None</i>
Dosage form		<i>Film coated tablet</i>	
Usage and dosage		<i>Once a day</i>	
Content		<i>10mg</i>	<i>Identification, assay, and content uniformity</i>
Dosage form design (DDS)		<i>Immediate release</i>	<i>Drug release</i>
Quality attributes of drug product	Description	<i>Yellow, Film coated tablet without split line</i>	<i>Standards set forth and controlled in the specifications and analytical method</i>
	Identification	<i>Identification of Drug substance</i>	

12) Quality by Design for ANDAs: Modified the example of “An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)”

	Assay	<i>95.0 – 105.0%</i>	
	Content uniformity	<i>Conform to KP standard</i>	
	Dissolution	<i>85% or more in 45 minutes</i>	
	Degradation product	<i>Conform to ICH Q3B</i>	
	Residual solvent	<i>Conform to ICH Q3C</i>	
	Moisture	<i>Not more than 2.0%</i>	
	Microbial limit	<i>Conform to USP</i>	
Container Closure System		<i>Including HPDE (bottle, cap) moisture absorbent</i>	<i>None</i>
Shelf-life		<i>24 months (stored at room temperature)</i>	
Stability		<i>Appropriate physical and chemical stability (considered when manufacturing and used on patient)</i>	<i>Description, assay, degradation product, drug release, prevention of microbial contamination</i>
Description		<i>Conform to patient compliance and medicine identification</i>	<i>Description</i>
Purity		<i>No impurity or degradation product that does not exceed permissible level</i>	<i>Degradation product, microbial contamination</i>

## ii) Generic Product

- By comparing with the reference product, set QTPP items and provide the rationale.

QTPP	Target	Justification
Route of administration	<i>Oral</i>	<i>Select the same route of administration to secure equivalence of medicine</i>
Dosage form	<i>Tablet</i>	<i>Select the same dosage form to secure equivalence of medicine</i>
Usage and dosage (as labeled)	<i>Same dietary effect as reference drug</i>	<i>Reference drug may be administered regardless of diet as AUC and C<sub>max</sub> are increased by 8 – 12% in high fat diet</i>
Content	<i>20 mg</i>	<i>Selection of same content to secure pharmaceutical equivalence</i>
Design (DDS)	<i>Immediate release tablet without scoring</i>	<i>Designed as immediate release to secure efficacy</i>
Pharmacokinetic characteristics	<i>Immediate release tablet with T<sub>max</sub> within 2.5 hours that has biological equivalence with reference drug</i>	<i>Ensure to be fast-acting to secure pharmaceutical equivalence</i>
Quality	Description	<i>Standards set forth as identical or other quality standards</i>

attributes of drug product	Identification	<i>must be satisfied to secure pharmaceutical equivalence (Description, assay, purity, etc.)</i>	
	Assay		
	Content uniformity		
	Dissolution		
	Degradation product		
	Residual solvent		
	Moisture		
	Microbial limit		
Container Closure System	<i>Container Closure System conform to the applicable drug</i>	<i>Ensure to meet shelf-life and prevent damage during transportation</i>	
Stability	<i>24 months from the manufacturing date at room temperature</i>	<i>Equivalent to or better than reference drug</i>	
Alternative route of administration	<i>Not applicable</i>	<i>Reference drug not applicable</i>	

Information of reference drug including dosage form, characteristics(immediate release), route of administration, dosage, pharmacokinetic characteristics, shelf-life, and labeling was used as reference and QTPP was established to include all pharmaceutical test items of the tablet.

## C. Critical Quality Attribute (CQA)<sup>13)</sup>

### 1) Critical Quality Attributes of Drug Substance

CQA		설정 근거
Description		<i>ICH Q6A</i>
Crystalline		<i>ICH Q6A (Flow Chart #4)</i>
Identification		<i>ICH Q6A</i>
Assay		<i>ICH Q6A</i>
Organic impurities (including manufacturing process-derived and degradation products)	Impurity A	<i>ICH Q3A</i>
	Impurity B	
	Impurity C	
	Impurity D	
	Individual unknown impurity	<i>Genetic Genotoxic impurities</i>
Residual solvent	Methanol	<i>ICH Q3C</i>
	Ethanol	
Inorganic impurity (Pd)		<i>ICH Q6A</i>

13) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

## 2) Critical Quality Attributes of Drug Product

Items with great possibility to influence safety and efficacy of the drug are set as CQAs.

Orally administered tablets may be set as follows, and CQA items may be changed according to form such as injection or inhalant and attribute.

Quality Attribute of Drug Product		Target	CQA or Not	Rationale
Physical properties	Description	<i>White uncoated tablet</i>	<i>No</i>	<i>Visual inspection</i>
	Odor	<i>Odorless</i>	<i>No</i>	<i>Drug substance and excipients are odorless, and there is no potential contamination from manufacturing process</i>
	Score configuration	<i>None</i>	<i>No</i>	<i>-</i>
	Friability	<i>Not more than 1.0%</i>	<i>No</i>	<i>Controlled as in-process test, and mass loss of 1% or less does not greatly impact content</i>
Identification		<i>Identification of Drug substance</i>	<i>Yes</i>	<i>Essential to secure safety and efficacy</i>
Assay		<i>100% of the labeled amount</i>	<i>Yes</i>	<i>Important element of therapeutic effect and adverse reaction and an item controlled during entire manufacturing process</i>
Content uniformity		<i>Conform to KP</i>	<i>Yes</i>	<i>Essential to secure safety and efficacy</i>
Dissolution		<i>Not less than 80% in 30 minutes</i>	<i>Yes</i>	<i>Items related to bioavailability</i>
Degradation product		<i>A 0.1%</i>	<i>Yes</i>	<i>ICH Q3B Pharmaceutical quality control item during manufacturing process and shelf-life</i>
		<i>B 0.2%</i>		
		<i>Total impurities 1.0%</i>		
Residual solvent		<i>According to ICH Q3C</i>	<i>No</i>	<i>No organic solvent used during manufacturing process</i>
Water content		<i>Not more than 4.0%</i>	<i>No</i>	<i>Increase in water content does not affect generation of degradation products</i>
Microbial limit		<i>Conform to official compendium</i>	<i>No</i>	<i>Less concern about microbial contamination derived from raw material Use of dry manufacturing</i>

### 3) When DoE is performed

Quality Attribute		Target	CQA or Not	DoE Output Parameter	Justification
Physical properties	Description	<i>White uncoated tablet</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Visual inspection</i>
	Odor	<i>Odorless</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Drug substance and excipients are odorless, and there is no potential contamination from manufacturing process</i>
	Score configuration	<i>None</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>-</i>
	Friability	<i>Not more than 1.0%</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Controlled as a test item during process, and mass loss of 1% or less does not greatly impact content</i>
Identification		<i>Identification of Drug substance</i>	<i>Yes</i>	<i>Individual</i>	<i>Essential to secure safety and efficacy</i>
Assay		<i>100% of the labeled amount</i>	<i>Yes</i>	<i>Individual</i>	<i>Important element of therapeutic effect and adverse reactions and an item controlled during entire manufacturing process</i>
Content uniformity		<i>Conform to KP</i>	<i>Yes</i>	<i>Multivariate</i>	<i>Essential to secure safety and efficacy</i>
Dissolution		<i>Not less than 80% in 30 minutes</i>	<i>Yes</i>	<i>Multivariate</i>	<i>Items related to bioavailability</i>
Degradation product		<i>A 0.1%</i>	<i>Yes</i>	<i>Individual</i>	<i>ICH Q3B Pharmaceutical quality control item during manufacturing process and shelf-life</i>
		<i>B 0.2%</i>			
		<i>Total impurities 1.0%</i>			
Residual solvent		<i>According to ICH Q3C</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No organic solvent used in manufacturing process</i>
Water Content		<i>Not more than 4.0%</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Increase in water content does not affect generation of degradation products</i>
Microbial limit		<i>Conform to official compendium</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Less concern about microbial contamination derived from raw material, Use of dry manufacturing process</i>

## D. Process Parameter and Process Management

### 1) Description of manufacturing process

Prepare manufacturing process flow chart which includes unit process and manufacturing facility for each process. Describe steps of the process in sequential order including manufacturing scale and equipment type. Specify the time for major processes and process management, as well as time for testing intermediate or drug product.

Moreover, the following matters shall be reviewed when preparing the application documents.

- Concreteness of manufacturing process technology
- Description on design space (including critical process parameters and process parameters) and the role of design space when establishing quality control strategy
- Manufacturing process change control – change control plan or protocol may be submitted after approval.

### 2) Data analysis on statistical process control

For pharmaceutical process model, multivariate data analysis (MVDA) methods like principal components analysis (PCA) and partial least squares (PLS) may be used.

PCA is mainly used to briefly examine data. In other words, it is used to classify or find a trend from the result, and also to evaluate the relationship between parameters and relationship between the results and parameters. PLS is used to examine the relationship between input and response parameter in order to predict one or more components. When performing MVDA on multivariate statistical process control (MSPC), the following may be considered:

- Does the analytical method used in manufacturing and analysis for spectrum measurement meet the purpose? Did the analytical method and sample collection secure repeatability and reproducibility under online or inline control, where no separate sample is collected?
- Are validation and calibration data representative in predicting process variability? Was the model demonstrated to be applicable through all parameters permitted in the design space? Risk assessment result may be used if it is difficult to demonstrate. The effect of all important risk factors should be inspected and included in calibration and validation.



- During calibration, does variability include most variability in validation?
- Have outliers been confirmed in the experimental data? If there are outliers, is exclusion/inclusion of data justifiable? When data used in model development is provided through DoE, deletion of experimental data will have greater impact on the prediction ability of model than historical dataset.
- Is information about data preprocessing appropriately described and consistently applied to all datasets used for generation, optimization and validation of model?  
Has MVDA modeling technology been properly described including the reason for selection of algorithm?
- Is selection of used parameters included in the model agreed by comparing with the result of risk assessment? Are there causes of variation which do not include the model? If so, have they been justified?
- With any regard to PLS, does the model meet the purpose? Is complexity of the model optimal? Complexity of PLS model should be displayed as a graph to show regression coefficient for each parameter.
- Does the model explain weighted value (high / low) of parameters reasonably or using scientific knowledge?
- Has MVDA model been statistically evaluated on its appropriateness and prediction ability? Standard error on prediction needs to be reviewed along with accuracy of standard analytical method.
- Is model verification scheme provided throughout product lifecycle? Are the criteria for model renewal defined? Are they justifiable?

### 3) Critical Process Parameters

#### Criticality classification of process parameters (three-grade classification of criticality)

According to ICH Q8, variation of critical process parameters affects critical quality attributes (CQAs). Thus, CPPs are monitored or controlled to ensure that target quality pharmaceuticals are produced from the process.

EMA and FDA recommend determining criticality of quality attributes and process parameters by classifying them as three grades (critical, key and non-critical); and then conduct risk assessment. A critical factor refers to a factor that may cause failure of the process depending on the test result.

A factor that does not cause failure within the given scope, but may affect quality is indicated as a key factor. Use of “key process parameter” should be avoided if possible since this term is not used in the ICH Guideline, and the term “key” is used differently. Even if the risk of failure may be reduced by using prior control strategy, criticality of a process parameter should not be assessed as low. It is possible to use the above term “key” when discussing matters related to pharmaceutical development before application, but all parameters that affect CQA in 3.2.P.3.3 Manufacturing Process and Process Parameters and 3.2.P.3.4 Principal Process and Intermediate Management shall be classified as “critical factors” upon submission of application documents for approval.

Prepare the result of assessment on potential process parameters that may affect CQA for each process as table and indicate whether process parameters are critical process parameters or not. Indicate whether critical process parameters are monitored and controlled on a real time basis.

Process parameters of the manufacturing process should include critical process parameters (CPP), as well as all demonstrated parameters shown by controlling and monitoring the process to achieve target product quality in the development process. Each process parameter in detail using target value obtained from experiment or proven acceptable range. Besides, explain process parameters that do not show variability in the development step.

#### **4) When Design of Experiment (DoE) is conducted**

The subject of DoE is selected based on the result of risk assessment or prior knowledge. It is unnecessary to statistically and include the result of DoE performed during the early development step(e.g.screening). Summarizing the elements, scope and conclusion of study in a table is useful. When DoE is related to a single process or multiple processes to set CPP or define design space, the following information can be included in the application documents for approval.

- Rationale for selection of DoE parameters (including range) determined through risk assessment (e.g. considering interaction with other parameters)
- Rationale for variability of raw material (e.g. Drug substance and/or Excipients) that may affect prediction model created by DoE
- Parameters constantly maintained during DoE and their values – including consideration for the effect of manufacturing scale on process parameters

- Rationale for DoE type and its appropriateness including the DoE effects
- List of elements and range of experimental subjects in table format, with elements dependent on manufacturing scale
- Reference information (e.g. HPLC, NIR) on the type of analytical method for data assessment and appropriateness of intended use (e.g.: specificity, detection limit)
- Experimental data and statistical analysis result showing statistical significance of elements and interaction among factors, including prediction model deduced from the experiment, conducted with consideration on manufacturing scale and facility difference

Process	Process Parameter	Scope of Process Parameter	CPP or Not
Formulation	<i>Drug substance</i>	<i>300mg</i>	<i>no</i>
	<i>Excipient 1</i>	<i>120~170mg</i>	<i>yes</i>
	<i>Excipient 2</i>	<i>30~50mg</i>	<i>yes</i>
	<i>Binding agent</i>	<i>10~30 mg</i>	<i>no</i>
	<i>Lubricant 1</i>	<i>1~5 mg</i>	<i>no</i>
	<i>Lubricant 2</i>	<i>5~10 mg</i>	<i>yes</i>
	<i>Coating material</i>	<i>5~10 mg</i>	<i>no</i>
Mixing	<i>Rotation speed 1</i>	<i>1~10 pauge</i>	<i>no</i>
	<i>Rotation speed 2</i>	<i>1~10 pauge</i>	<i>no</i>
	<i>Mixing time</i>	<i>1~5 minutes</i>	<i>yes</i>
Kneading	<i>Rotation speed 1</i>	<i>1~10 pauge</i>	<i>no</i>
	<i>Rotation speed 2</i>	<i>1~10 pauge</i>	<i>no</i>
	<i>Kneading time</i>	<i>1~5 minutes</i>	<i>no</i>
Tableting	<i>Pre-pressure</i>	<i>20~40 kg·f/cm<sup>2</sup></i>	<i>no</i>
	<i>Main-pressure</i>	<i>20~40 kg·f/cm<sup>2</sup></i>	<i>yes</i>
	<i>Filling depth</i>	<i>10~20 mm</i>	<i>no</i>
	<i>Tableting rate</i>	<i>20~30 rpm</i>	<i>yes</i>
Coating	<i>Coating temperature</i>	<i>50~80 °C</i>	<i>no</i>
	<i>Pressure</i>	<i>1~3 bar</i>	<i>no</i>
	<i>Coating time</i>	<i>2~5 hours</i>	<i>no</i>
	<i>Drying time</i>	<i>10~20 minutes</i>	<i>no</i>

► Test outline (including applied mathematical model)

Include the following information

- Evidence for experimental design type and its scientific feasibility including the DoE effect
- Justification for type and appropriateness of DoE (specifying test power of design)
- List of designs performed, batch information or research number, batch size, number of repetition

- ▶ Size of batch used in test (check whether it is identical to actual scale of production)
 

Include the following information. Check whether prediction through DoE is appropriate to the scope of study and production scale/equipment difference to explain that the developed model considers the effect based on difference of manufacturing scale and may represent an expected commercial process.

  - Specify size of batch used for testing
  - Risk assessment result on facility and batch size (including the list of parameters that are dependent on production scale and may affect CQA or independent test, etc.), if different from actual production scale
  
- ▶ Tested setting value or range
 

Include the following information.

  - Rationale for selection of DoE parameters (including range) determined through risk assessment (e.g. considering interaction with other parameters)
  - Rationale for variability of raw material (e.g.: drug substance and/or excipients) that can affect prediction model created by DoE
  - Parameters constantly maintained during DoE and their values – including comments on the effect of manufacturing scale on the parameters
  - List of experimental factors and their range in table format with elements dependent on manufacturing scale
  
- ▶ Result of DoE (including statistical processing method)
 

Include the following information

  - Experimental data and statistical analysis result showing statistical significance of elements and interaction among factors, including prediction model deduced from the experiment conducted with consideration on manufacturing scale and facility difference
  - Statistical analysis result on relative importance of factors studied and interaction among factors (ex: Pareto diagram or simple list of effects and interactions, etc.)
  - References for the analytical method used in result assessment and demonstration of its appropriateness
  - Statistical analysis data are unnecessary for DoE performed during early development step (ex: screening), but explanation on study elements, level and conclusions are required
  
- ▶ Proven Acceptable Range (PAR) demonstrated by test result, etc.
 

PAR is a value based on univariate experiment and combination of PARs cannot constitute a design space, but they can provide useful knowledge related to process. Thus, describe the demonstrated PAR determination process.

## 5) Process Analytical Technology (PAT)

### ▶ PAT applied process and analytical method

The purpose of PAT is to increase understanding about manufacturing process and improve manufacturing process management. Test is conducted within design to for quality assurance rather than conducting quality test for drug product.

- 1) Multivariate tools for design, data acquisition and analysis
- 2) Process analyzers
- 3) Process control tools
- 4) Continuous improvement and knowledge management tools

PAT can be classified as above and the applied category shall be described.

### ▶ When alternative standard test is applied

- 1) Feasibility of alternative standard test

Describe the details in RTRT

- 2) Validation of test method

Validation should be able to predict process variability, and the effects of all important risk factors shall be assessed and included in validation.

## E. Risk assessment

### 1) Considerations for Risk Assessment

Refer to ICH Q9 for systematic approach to quality risk control. Risk assessment becomes the basis for development of quality control strategy and is used as an evidence to demonstrate feasibility when applying for a flexible approval management.

The reviewer shall review the risk of product quality and related risk control strategy based on science and risk, and also official risk assessment may be separately performed using tools provided by ICH. The review level is determined according to importance of process or material and severity of the effect on quality. When a potential risk is found during review, the person performing due diligence may cooperate if necessary.

Consider the following during risk assessment.

- Have all material attributes and process parameters that may affect product quality been assessed based on prior knowledge and experiment?

Consider the following matters for FMEA analysis.

- Have all known risk factors been included? (e.g. risk factors that affect the drug product such as degradation products and solubility)
- Does it include the effects of unit process and material attributes?
- Does it explain how risk priority and score have been determined?
- Does it verify how threshold is determined and which parameter is to be further studied?
- Is it reasonable to the proposed risk priority?
- Have the FMEA results been determined according to existing scientific knowledge? If not, have justifiable evidences been provided?
- Are verified risks controlled according to the design space or proposed control strategy?

For the examples of FMEA and PHA risk assessment, refer to “3.2.P.2.2 Drug products” under “3. Summary of Critical Process Design Space and Control Strategy for Sakura Tab (PMDA)” of “IV. Examples of QbD Applied Data”

## 2) Scope of Risk Assessment and Renewal of Risk Assessment

Risk assessment shall consider overall steps from research, including drug substance, excipients, formulation development and manufacturing process development, to marketing drug product.

- Drug Substance Attributes
- Excipient Compatibility Studies
- Formulation Development
- Manufacturing Process Development

In addition, risk assessment is continuously renewed as data affecting product quality are additionally verified.

Initial risk assessment → verification of knowledge including literatures, or DoE  
 → renewal of risk assessment → verification of additional knowledge or DoE  
 result → renewal of risk assessment →→→

## 3) Considerations for Design of Experiments (DoE)

DoE is an strategy for experiments that considers multivariate factors according to systematically standardized mathematical (statistical) methods. The purpose of DoE is to design experiments to have representativeness and thus provide information as much as

possible with minimal experiments. Input and output parameters (factors) required for DoE are deduced from critical quality attributes (CQA), critical process parameters (CPP) and risk assessment.

In case of DoE performed during early development step (ex: screening), statistical analysis data are not necessary, but explanatory data on the studies factors, level and conclusion are sufficient. On the contrary, the following matters shall be taken into consideration for DoE performed to establish CQA, CPP, and design space.

Justifiable reason for DoE type and appropriateness (for example, some screening designs are not appropriate because interaction cannot be verified) shall be provided. Ability of DoE shall be confirmed (it should be compared to verify whether it is caused by experimental error or actual effect).

- Input and output parameters (factors) and their range (provided as a table if possible)
- List of performed designs, batch information or research number, batch size, and number of repetition
- References for the analysis method used in assessment of the result and demonstration on appropriateness of use
- Statistical analysis result on relative importance of input and output parameters (factors) and interaction among parameters (factors) (Ex: Pareto diagram or simple list of effects and interactions, etc.)
- Verification of whether prediction through DoE is appropriate to the scope of study and difference in production scale / equipment.

#### 4) Risk Assessment of Drug Substance Attributes<sup>14)</sup>

- Initial risk assessment and renewal: Classify each column as high/medium/low and refer to the following example.

CQA of drug product	Attributes of Drug Substance								
	Crystalline	Particle distribution	Hygroscopicity	Solubility	Water Content	Residual Solvent	Process Impurities	Chemical Stability	Fluidity
Assay	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	High	Medium
Content uniformity	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Dissolution	High	High	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low
Degradation product	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low

- Provide rationale for risk assessment are provided according to characteristics of drug substance and refer to the following example:

14) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

Characteristic	CQA	Rationale for Assessment
Crystalline	Assay	Crystalline of drug substance exhibits low risk because it does not affect Assay and content uniformity of tablet
	Content uniformity	
	Dissolution	Risk is high as solubility is may differ according to crystalline of drug substance, which may affect on dissolution of tablet
	Degradation product	Risk is medium as stability may differ according to crystalline of drug substance which may affect generation of degradation product
Particle distribution	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Hygroscopicity	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Solubility	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Water content	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Residual solvent	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Process impurities	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Chemical stability	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Fluidity	Assay	



	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	

## 5) Excipient Compatibility Studies<sup>15)</sup>

- Refer to the following example.

### Excipient compatibility table (binary mixtures)\*

Mixture	Content (% w/w)	Degradation product (% w/w)
Excipient A / drug substance (1:1)	99.8	Not detected
Excipient B / drug substance (1:1)	99.6	Not detected
Excipient C / drug substance (1:1)	98.4	Not detected
Excipient D / drug substance (1:1)	95.1	Degradation product A: 4.4%

\* Conditions: 40°C / 75% RH, open container, 1 month

### Excipient compatibility table (interaction study)\*

Mixture	Content (% w/w)	Degradation product (% w/w)
All excipients	99.4	Not detected
All except excipient A	99.2	Not detected
All except excipient B	99.8	Not detected
All except excipient C	99.9	Not detected
All except excipient D	99.3	Not detected

\* Conditions: 40°C / 75% RH, open container, 1 month

☞ Excipient D as a lubricant show reduction in drug substance content and generation of degradation product A when mixed with drug substance at a ratio of 1 to 1, but this phenomenon was not shown in the assessment on effect with all excipients. However, since this does not imply that there is no risk, excipient C will be used as lubricant for granule manufacturing containing drug substance; and excipient D will only be used as lubricant only for final mixing. Final risk assessment will be carried out through stability test on the drug product.

## 6) Risk Assessment of the Formulation Variables<sup>16)</sup>

- Initial risk assessment: Classify each column as high/medium/low and refer to the following example:

15) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

16) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

CQA of drug product	Characteristics of Formulation Design				
	Particle Distribution	Ratio of Excipient A/B	Grade of Excipient C	Grade of Excipient D	Grade of Excipient E
Assay	Medium	Medium	Low	Low	Low
Content uniformity	High	High	Low	Low	Low
Dissolution	High	Medium	High	Low	High
Degradation product	Low	Low	Low	Low	Medium

- Provide rationale for initial risk assessment on formulation development and refer to the following example.

Formulation Design Characteristics	CQA of Drug Product	Rationale for Assessment
Particle distribution of drug substance	Assay	Refer to risk assessment on drug substance
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Ratio of excipient A/B	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Grade of excipient C	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Grade of excipient D	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Grade of excipient E	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	

- DoE for formulation development: Verify the degree of effect of particle distribution of drug substance, ratio of excipient A/B, and excipients C, D and E on CQA through experiment with appropriate computer program, if necessary.
- Risk assessment renewal: Renew risk grades established during initial risk assessment based on the experimental results.

CQA of Drug product	Characteristics of Formulation Design				
	Drug Substance Particle Distribution	Ratio of Excipient A/B	Grade of Excipient C	Grade of Excipient D	Grade of Excipient E
Assay	Low	Low	Low	Low	Low
Content uniformity	Low	Low	Low	Low	Low
Dissolution	Low	Low	Low	Low	Low
Degradation product	Low	Low	Low	Low	Low

- Provide rationale for renewed risk assessment and refer to the following example.

Characteristics of Formulation Design	CQA of Drug Product	Rationale for Assessment
Particle distribution of drug substance	Assay	All tablets showed appropriate content, and risk was changed from "medium" to "low"
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Ratio of excipient A/B	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Grade of excipient C	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Grade of excipient D	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Grade of excipient E	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	

## 7) Risk Assessment of the Drug Product Manufacturing Process<sup>17)</sup>

As shown in the following example, perform risk assessment of the overall manufacturing process based on risk assessment of each manufacturing process.

Initial risk assessment of drug product manufacturing process		
↓	Development of pre-compression mixing and lubricant process	Initial risk assessment of pre-compression mixing and lubricant process
		DoE – particle of drug substance and effect of rotation speed of mixing
		Development of real time near-infrared measurement to determine end of mixing
		Renewal of risk assessment of pre-compression mixing and lubricant process
↓	Development of compression and grinding process	Initial risk assessment of compression and grinding process
		DoE – effects of compressive force, roller interval, grinding speed, etc.
		Renewal of risk assessment of compression and grinding process
↓	Development of final mixing and lubricant process	Initial risk assessment of final mixing and lubricant process
		Renewal of risk assessment of final mixing and lubricant process
↓	Development of tableting process	Initial risk assessment of tableting process
		DoE – effects of tableting pressure, speed and granule (ribbon) density
		Renewable of risk assessment of tableting process
↓	Manufacturing scale-up	Risk assessment according to manufacturing sclae-up
Renewal of risk assessment of drug product manufacturing process		

- Initial risk assessment of manufacturing process: Classify each column as high/medium/low and refer to the following example.

CQA of Drug Product	Characteristics of Formulation Design				
	Pre-compression mixing and lubricant	Compression	Grinding	Mixing and lubricant	Tableting
Assay	Medium	Low	Medium	Low	Medium
Content uniformity	High	High	High	Low	High
Dissolution	Medium	High	Medium	High	High
Degradation product	Low	Low	Low	Low	Low

17) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

- Rationale for initial risk assessment of manufacturing process are provided. Refer to the following example.

Process	CQA	Rationale for Assessment
Pre-compression mixing and lubricant	Assay	Risk is “medium” as pre-compression and lubricant process affect fluidity of the mixture
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Compression	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Grinding	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Mixing and lubricant	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Tableting	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	

- Perform risk assessment (initial, DoE, renewal) of each process

- Renewal of risk assessment of manufacturing process: Renew the risk grades established during initial risk assessment are renewed based on risk assessment of each process, etc.

CQA of Drug product	Characteristics of Formulation Design				
	Pre-compression mixing and lubricant	Compression	Grinding	Mixing and lubricant	Tableting
Assay	Low	Low	Low	Low	Low
Content uniformity	Low	Low	Low	Low	Low
Dissolution	Low	Low	Low	Low	Low
Degradation product	Low	Low	Low	Low	Low

- Rationale for renewed risk assessment are provided. Refer to the following example.

Process	CQA	Rationale for Assessment
Pre-compression mixing and lubricant	Assay	Real time NIR assessment was applied and validation was performed on the endpoint of mixing. Risk was changed from 'high' or 'medium' to 'low' as assay, content uniformity and dissolution of all batches manufactured according to the final drug substance and its quantity were appropriate
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Compression	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Grinding	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Mixing and lubricant	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Tableting	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	

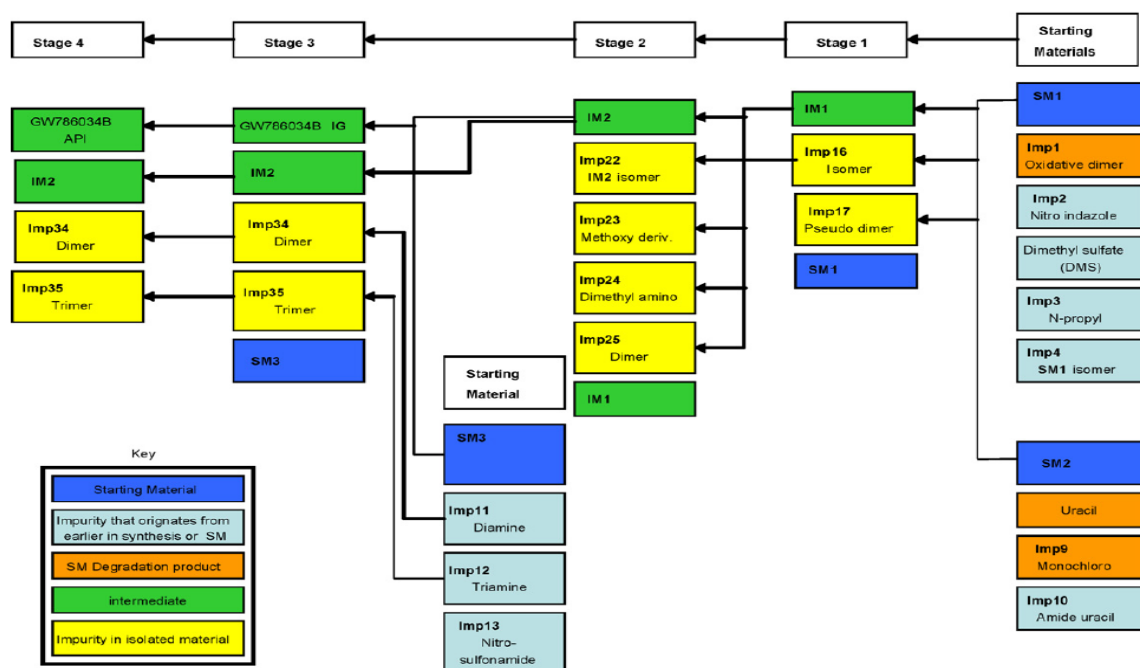
## 8) Risk Assessment during Drug Substance Synthesis 18)

The following table shows risk assessment of each manufacturing process for CQAs to be considered during synthesis of drug substance. As mentioned earlier, after going through initial risk assessment, control strategy, and this risk assessment, provide rationale for risk assessment together.

18) Sakuramil S2 Mock (PMDA)

CQA of drug substance	Stage 1 of Manufacturing Process						Stage 2 of Manufacturing Process					
	Reaction	Filtration	Quench, Phase Separation	Crystallization	Filtration	Drying	Reaction	Filtration	Quench, Phase Separation	Crystallization	Filtration	Drying
Isomer	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Specific impurity												
Impurity 1	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Medium	Low
Impurity 2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	High	Low	Low	Low	Medium	Low
Impurity 3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Impurity 4	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Impurity 5	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Impurity 6	High	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Total risk	High	Low	Low	Medium	Low	Low	High	Low	Low	Low	Medium	Low

The following figure is a map of impurity to be generated upon drug substance synthesis.<sup>19)</sup> In case of drug substance with synthetic process, impurity that can chemically occurs follows are considered during risk assessment and used as basis for establishing control strategy.



Control level of impurity is determined for each stage of manufacturing process, and detection level in manufacturing process is investigated by adding impurities with known structures. Following cases may be classified as impurity to be included in standard and controlled.

19) Yan Li et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 52 (2010) 493-507

- When impurities are consistently detected from final drug substance
- Precursor of impurity detected in starting material or intermediate and consistently detected from final drug substance
- When detected at a certain level or higher from starting material or intermediate
- When impurities are detected at a certain level or higher in an intermediate separated from manufacturing process under severe condition
- In case of genotoxic materials

## F. Control Strategy

### 1) Risk Management Methodologies

After deciding Quality Target Product Profile (QTPP), determine and select priorities for quality attributes (including material attributes) and process parameters that needs to be controlled to ensure g product quality, by using QRM tools (ICH Q9). Include the following to provide sufficient information required to demonstrate the process of reaching conclusion

- Scientific basis for designation of QTPP and establishment of CQA
- Material attributes, process parameters and prior knowledge reviewed during risk assessment: summarized as a concise table
- Known risk factors (ex: degradation, solubility, etc.)
- Scientific basis for experiments that contributed to determine the importance of quality attributes and process parameters and risk assessment conducted as a part of risk management
- Explanation on potential residual risks (e.g. movement to a commercially unverified area of design space) after establishment of quality control strategy and control method
- CQA, other quality attributes and process parameters
- Relationship among CPP, CQA, and QTPP
- (a) Interaction between attributes and process parameters and (b) ripple effect of facility and manufacturing scale on risk assessment

As in the following example, determine the scope of work based on the result of study which includes attributes of drug substance and excipient, in-process test and critical process parameters (CPP) and prepare quality control strategy of the drug product as a table.<sup>20)</sup>



Factor	Attribute/ Parameter	Scope of Assessment (Lab Manufacturing Scale)	Scope of Actual Assessment (Pilot Manufacturing Scale)	Scope of Actual Production Scale	Purpose of Quality Control
Attributes of drug substance					
Crystalline of drug substance					
Particle distribution of drug substance					
Excipient A					
Excipient B					
Excipient C					
Excipient D					
Excipient E					
Process stage 1					
Mixer					
In-process test for process stage 1					
Mixing uniformity					
Process stage 2					
Granulator					
In-process test for process stage 2					
Granule size					
Granule Uniformity					
Granule Fluidity					
Process stage 3					
Mixer					
In-process test for process stage 3					
Mixing uniformity					
Granule Assay					
Process stage 4					
Tableting M/C					
In-process test for process stage 4					
Weight of tablet					
Hardness					
Thickness					
Disintegration time					
Friability					

20) Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)

## G. Design Space

### 1) How to Describe Design Space

- Refer to ICH Q8 (R2) for several examples on the type and location of CTD description. For approval review, clearly describe the designed design space and location (as a hyperlink if possible) of relevant information in the documents for submission.
- Design space can be described as an element of expected manufacturing process in the part (P.3.3) that includes information about manufacturing process and process management, and additional information can be provided in the part (P.3.4) of management of intermediate product and core stage.
- Development of product and manufacturing process (P.2.1, P.2.2, P.2.3) summarizes and explains achievement of research on product and process development which constitute the basis of design space.
- The relationship between design space and overall control strategy may be explained in the part (P.5.6) that describes feasibility of pharmaceutical standard.

### 2) Considerations for Design Space Description

- **Information on design space to be included in the application documents**
  - Explanation on design space including critical process parameters and process parameters (design space can be illustrated by the range of input material and process parameters, graph or more complex mathematical relationship)
  - The relationship between CQA and input elements (ex: material attributes and/or process parameters) including understanding of correlation between parameters
  - Data supporting design space such as prior knowledge, conclusion of risk assessment performed as a part of QRM, and data from experiment (evidential data, design assumption, data analysis, and model)
  - The relationship between design space and another unit process or between process stages
  - Result and conclusion of design space experiment conducted on various manufacturing scales
  - Feasibility of control strategy to maintain manufacturing process within the boundary of design space
- **Did the applicant submit sufficient data to prove the design space applied?**
  - Model verified by risk assessment, experimental data, statistical method and overall production scale

- Explanation on potential risk (e.g. movement to an unidentified area of actual production scale in design space, etc.) and potential risk control method after establishment of control strategy
- **If design space was developed with laboratory size or pilot size, did the applicant prove efficacy on the production scale through scaling factor or independent experiment or prove that parameters are irrelevant to the scale?**
  - Description of batch size (laboratory or pilot size, actual production scale) used for establishment of design space
  - Parameter related to manufacturing scale may be based on the literature or prior knowledge.
  - When increasing batch size, the applicant shall consider potential risks and review supporting data for appropriateness and feasibility of control strategy to control risks.
- **Did the applicant consider all CQAs during development of design space? (Refer to the results of risk assessment and experimental plan)**
- **Were all critical processes confirmed in unit process of design space? If not, are they reasonably justified?**
  - When describing design space, make sure to clarify the role of design space and its control strategy including critical process parameters and process parameters.

### 3) Application for Change Control within Design Space and Release Approval by In-process Test

- **More flexible approval management including change control and in-process control within design space may be possible through understanding and knowledge of product and manufacturing process. Verify the following upon application:**
  - Are material attributes, manufacturing process and product quality control understood? The applicant should describe development of manufacturing process and reason for selection of process in detail, as well as factors taken into account including attributes of drug substance and drug product, and complexity and completeness of process.
  - When RTRT is proposed, verify whether test method for indirectly managed attributes is included in the reference standard (e.g. in-process control or alternative model, etc.)
  - Verify the rationale for feasibility of RTRT and assess whether critical process parameters and critical material attributes are appropriately managed.

#### 4) Life Cycle Management of Design Space

- **Establish control strategy for establishment of design space and reflect this control strategy on the batch production record.**
  - For instance, when establishing process parameters or CQAs using mathematical calculations, describe input values of various parameters and calculation results in the batch production record.
- **When transferring design space technology to another manufacturing site or performing life cycle management, share knowledge on the use of design space in actual manufacturing and “Pharmaceutical Quality System (PQS)”.**
  - This knowledge may include the risk assessment result, assumption based on prior knowledge, and reviews on statistical design. Connection between design space, control strategy, CQA, and QTPP is an important part of this knowledge.
- **The applicant can determine matters related to movement within design space according to PQS by including the method for securing design space information and additional data accumulated through design space applied manufacturing experience.**
  - When moving within design space, relevant documents may not need to be submitted to the regulatory agency.
  - Submit relevant documents according to the regulations when an approved design space is changed. Examine the effect of change on product quality, safety and efficacy using risk assessment and establish appropriate reporting strategy.

#### 5) Considerations for Design Space

- ▶ **Purpose of conducting design space verification throughout product lifecycle**
- Design space verification on actual production scale does not have to be completed at the time of submission of the documents, but it must be verified during product lifecycle and process. Initial verification of design space is mostly performed in the target operation range or nearby.
- However, movement from specific range to another range within design space (re-establishment of normal operating ranges (NOR) within the range for which design space has been verified) may assume potential manufacturing scale-up effect and/or unknown risks in model assumption. It is important to understand and assess such risks with an appropriate control strategy, and this is not limited to risks submitted in the application documents. If the applicant may prove that design space does not rely

on scale, additional risk mitigation steps in design space verification are unnecessary.

► **Purpose of verifying design space on actual production scale**

- Verification of design space is intended to verify that the effect of manufacturing scale-up is under control within the boundary of design space and there is no effect on product quality on actual production scale.

► **Initial design space development and verification on actual production scale**

- Design space in the early stage of product development is established by experiments conducted on laboratory and pilot scales. Reliability of design space on actual production scale can differ according to quantity, type and scalability (manufacturing scale dependence of design space) of data computed during development, and the boundary of design space is based on scale-up correlation demonstrated by R&D and/or experiment. The boundary of design space can also be found using computer simulation.
- In general, actual manufacturing process is operated in the specific range of design space, and this is referred to as normal operating range (NOR). NOR is the target operating condition which includes ordinary process variations. Initial process verification is mostly carried out for NOR on actual production scale.

► **Verification of design space on actual production scale**

- Once design space is established on initial laboratory and pilot scales, it does not need to be repeated on actual production scale. Verification of the overall range of design space and confirmation of EoF (edge of failure) are also unnecessary. In principle, one or more points of design space must be verified at the time of submission, but design space can be verified throughout product lifecycle.
- Design space verification throughout product lifecycle shall follow the result of risk assessment on manufacturing scale-dependent variables. Changes in specific parameters that have potential impact on product quality should include control strategy to detect product defects and additional monitoring on quality elements and process parameters. They are not included in ordinary management system.

► **Submission of design space verification protocol**

- Design space verification protocol can include the following: list of scale dependent variables that may affect critical quality attributes (CQA) not verified on actual production scale, definition of potential manufacturing scale-up risk factors for CQA, consideration of whether such risks can be handled by control strategy, and description of additional control methods if necessary.

► **When unexpected results are obtained from design space verification**

- When manufacturing process fails to satisfy product quality in new area of design space during design space verification, it may imply a potential problem in design space, assessment method or verification plan. In case of design space change or change required by design space verification protocol, a report should be submitted according to appropriate category of the applicable regulatory agency.

► **Difference between process validation and design space verification**

- Design space verification should not be confused with process validation. Both take prior knowledge and development result into account and are performed on actual production scale, but they do not share the same scope of study. Process validation shows consistency of process in NOR, but design space verification should demonstrate that manufacturing scale effect and model assumption lie within the control range and new area of design space does not influence pharmaceutical quality. Unlike process validation that comprehensively includes all stages of manufacturing process, design space verification is limited to conditions within design space.
- In order to explain risks discovered in risk assessment during process operation in an unassessed area of design space, it is necessary to perform additional parameter test and monitoring or increase the number of tests compared to general control strategy.
- When design space verification data verifies movement range, high risk (when CQAs are satisfied on laboratory/pilot scale, but it is too close to EoF) should consider process validation (continuity of process) for design space (new NOR) in new area.
- Design space verification protocol should be submitted to 3.2.R regardless of process validation.

When a strategy for continuous process verification is expected, relevant design space verification elements should be included as a part of protocol.

- If design space is not manufacturing scale-dependent, there is no need to submit verification protocol.

Note: Continuous process verification is an alternative approach to existing process validation that continuously monitors and assesses manufacturing process (ICH Q8).

## H. Real Time Release Test (RTRT)

To domestically implement the real time release test (RTRT), revision of related regulations shall be followed. Therefore, it is important to consider that this requires future review.

## 1) Considerations for Real Time Release Test Implementation

When understanding of product performance is increased, an alternative method can be used to determine whether the product satisfies its standard quality attributes. Such alternative method can support real time release test. For example, instead of dissolution test, disintegration test can be performed for quickly disintegrating solid formulation manufactured using medicinal properties with extremely good solubility. Moreover, if unit volume uniformity test is conducted for drug product during process (e.g. weight deviation + near infrared (NIR) analysis) instead of content uniformity test described in the official compendium, RTRT and higher level of quality assurance may be guaranteed. RTRT may replace drug product test, but it cannot replace review and QC required for approval of batch release according to GMP.

The following factors are to be taken into account during RTRT implementation.

- Are standard and test method for RTRT appropriate? (Test method validation, etc.)
- Was feasibility of RTRT in substituting quality control test items of the drug product verified?
- Were the standards (stability test, collection test, change control, etc.) for distribution management other than quality control of the drug product reasonably established?
- Have standards for decision making to determine approval of RTRT been prepared?

## 2) Standard and test method for RTRT

- Compare and describe the standards for RTRT and distribution management. When RTRT substitutes for quality control test of the drug product, specify the relevant test items. Include relevant CTD items here.
- Refer to the following example for preparation.<sup>21)</sup>

Test Item	Quality Control Test		Real Time Release Test	
	Test Method	Standard	Test Method	Standard
Description	Visual inspection	Visual inspection	-	-
Identification	UV absorption photometry	Individual unknown impurity 0.2% Total impurity 1.0%	-	-
Impurity	HPLC	Individual unknown impurity 0.2% Total impurity 1.0%	-	-

21) Application Form for Sakura Tablet: Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Method Columns of Drug Product (Sample Description) (PMDA)

Content uniformity * Mixing uniformity ** Tablet weight	HPLC	Appropriate	* NIR ** Weight	Mean = ≤ 2.0% of labeled amount, RSD<3.0% 97~103 mg, RSD<2.0%
Dissolution * Drug substance Particle size ** Specific surface area of lubricant ** Lubricant process time ** Tableting pressure	Paddle method HPLC	Not less than 80% (Q), in 30 minutes	Equation to calculate Dissolution rate using acceptable criteria for process parameter: Dissolution rate (%) = 108.9 – 11.96 x log <sub>10</sub> (d(0.9))(Drug substance particle size) – 7.556 x 10 <sup>-5</sup> x specific surface area of lubricant(cm <sup>2</sup> /g) – 0.1849 x lubricant modification time(minutes) x 3.783 x 10 <sup>-2</sup> x tableting pressure(N)	
Assay * Mixture Content ** Tablet Content	HPLC	95.0~105.0% of the labeled amount	* HPLC ** Weight	98~102% 97~103mg
			Content (%) = mixture Content x measured tablet weight / theoretical tablet weight	

### <Test Procedures and Acceptance Criteria>

Test Item		Test Procedures	Acceptance Criteria
Description		Visual inspection	White tablet
Identification	UV	UV (ACN:water = 1:1)	Spectrum similar to reference standard
Purity	Impurity	HPLC	Individual impurity 0.2% or below Total impurity 1.0% or below
Content uniformity		Omitted (RTRT)	
Content uniformity*		UV (ACN:water = 1:1)	Appropriate for test
Dissolution		Omitted (RTRT)	
Dissolution*		· Test conditions: Paddle method, 900mL of 0.1% aqueous SLS solution, 50 rpm · Quantitative method: HPLC	Not less than 80(Q) % in 30 minutes
Assay		Omitted (RTRT)	
Assay*		HPLC (internal standard method)	95.0 ~ 105.0% of the labeled amount
* Applied if necessary according to “2.3.P.2.3 Manufacturing Process Development and Control Strategy”			

### 3) Feasibility Review of Alternative Test Items

- When replacing quality control test items with RTRT, full understanding on drug product attributes and manufacturing process are required and relevant evidential data shall be secured. Moreover, justification shall be provided by reviewing if CPP and CQA are appropriately controlled. Besides, CTD details on related CPP and risk

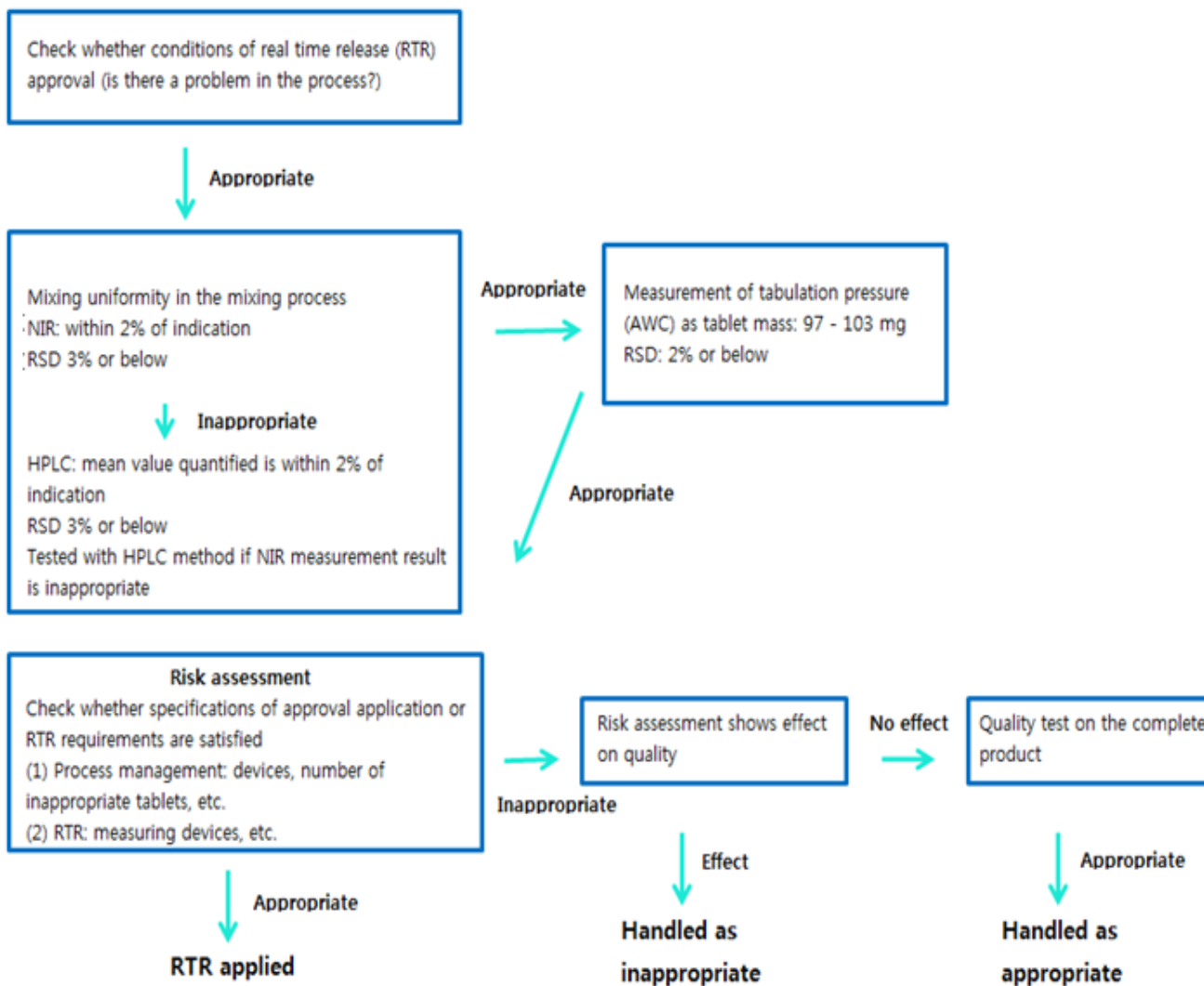


assessment, etc. shall be documented. (e.g. Include referential CTD items for cases in which some impurity standard tests are omitted from the drug substance control strategy or PAT is used in testing of the drug product)

- Decision making criteria to determine approval of real time release test are provided as in the following example.

< e.g. Content uniformity test >

- Follow the decision making flow chart below to determine real time release approval.<sup>22)</sup>



22) Application Form for Sakura Tablet: Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Method Columns of Drug Product (Sample Description) (PMDA)

### 3. 참고자료

---

- ICH Q8 Pharmaceutical Development
- ICH Q9 Quality Risk Management
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
- ICH Quality Implementation Working Group Points to Consider
- ICH Q8/Q9/Q10 Training Materials ([www.ich.org](http://www.ich.org))
- EMA-FDA Pilot Program for Parallel Assessment of Quality by Design Applications
- Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (FDA)
- Quality by Design for ANDAs: An Example for Modified-Release Dosage Forms (FDA)
- Establishing Design Space in critical steps and Control Strategy; Quality Overall Summary Mock P2 (Description Examples) (PMDA)
- Application Form for Sakura Tablet: Mock-Up for the Manufacture Method, Specifications, and Test Method Columns of Drug Product (Sample Description) (PMDA)
- Sakuramil S2 Mock (PMDA)
- Mock P2 for "Examlain" Hydrochloride: Draft Discussion Paper (EFPIA)
- 「의약품의 품목허가·신고 심사 규정」(식품의약품안전처 고시)
- 「의약품 우수심사기준 (Good Review Practice)」(식품의약품안전처 지침)

- Lynn Torbeck, Case Studies in Quality by Design with Design of Experiments, Pharmaceutical Technology, 2008.
- <http://www.docstoc.com/docs/164892584/Case-Studies-in-QbD-with-DOE-From-Pharmaceutical----PharmStat>.
- Ron Kenett, Quality by Design (QbD) and the Design of Experiments (DoE), KPA, 2013.
- Du Hyung Choi, Jun Yeul Lim, Sangmun Shin, Won Jun Choi, Seong Hoon Jeong, Sangkil Lee, A Novel Experimental Design Method to Optimize Hydrophilic Matrix Formulations with Drug Release Profiles and Mechanical Properties. *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology*, 2014, Volume 103, Issue 10, pages 3083-3094.
- Youn Jung Jung, Nguyen Khoa Viet Truong, Sangmun Shin, and Seong Hoon Jeong, A robust experimental design method to optimize formulations of retinol solid lipid nanoparticles, *Journal of Microencapsulation*, 2013, Vol. 30, No. 1, Pages 1-9.
- Sangmun Shin, Du Hyung Choi, Nguyen Khoa Viet Truong, Nam Ah Kim, Kyung Rok Chu, Seong Hoon Jeong, Time-oriented experimental design method to optimize hydrophilic matrix formulations with gelation kinetics and drug release profiles, *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, Volume 407, Issues 1-2, No. 4, Pages 53-62.
- Raymond H. Myers & Douglas C. Montgomery, Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments, John Wiley & Sons, 2002.
- Douglas C. Montgomery, Design and Analysis of Experiments, John Wiley & Sons, NY, 2005.
- Analytical control of process impurities in Pazopanib hydrochloride by impurity fate mapping. Yan Li et al., *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 52 (2010) 493-507

의약품 평가지침

설계기반 품질고도화(QbD) 도입 대비를 위한 품질심사 안내서

---

발 행 일 2014년 12월

발 행 인 의약품심사부장 이선희

발행위원 김은정, 김은경, 박상애, 고용석, 양성준, 송영미, 이경신, 유지혜,  
김지예, 김선미, 윤나영, 서재욱, 지정은, 정혜선, 임종미, 김동환,  
이희진, 구민지  
의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 시스템 도입을 위한 협의체

발 행 처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원  
의약품심사부 의약품규격과

---

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과  
Tel : 043-719-2952~60, Fax : 043-719-2950



직무와 관련된 금품·향응을  
주고받지 맙시다.

설계기반 품질고도화(QbD) 도입 대비를 위한

# 품질심사 안내서



식품의약품안전처  
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY