

의약품 제조공정에서의 전사적 품질혁신을 위한 공정분석기술 개발

신상문^{1*} · 박경진¹ · 최용선¹ · 이상길² · 최광진² · 권병수 · Byung-Rae Cho³

¹인제대학교 시스템경영공학과, ²인제대학교 제약공학과,

³Department of Industrial Engineering, Clemson University, Clemson, SC 29630, U.S.A

(2007년 8월 2일 접수 · 2007년 10월 8일 승인)

Development of Process Analytical Technology (PAT) for Total Quality Innovation on Pharmaceutical Processes

Sangmun Shin^{1*}, Kyungjin Park¹, Yongsun Choi¹, Sangkil Lee², Guang-Jin Choi², Byung-Soo Kwon² and Byung-Rae Cho³

¹Department of Systems Management & Engineering, Inje University, Gimhae Gyung-nam 621-749, Korea

²Department of Pharmaceutical Engineering, Inje University, Gimhae Gyung-nam 621-749, Korea

³Department of Industrial Engineering, Clemson University, Clemson, SC 29630, U.S.A

(Received August 2, 2007 · Accepted October 8, 2007)

ABSTRACT – The quality assurance issue of drug products is more important than the general product because it is highly related to the human health and life. In this reason, the regulatory guide lines have continuously been intensified all around the world. In order to achieve effective quality assurance and real-time product release (RTPR) of drug products, process analytical technology (PAT), which can analyze and control a manufacturing process, has been proposed from the United States. With the PAT process, we can obtain significant process features of materials, quality characteristics and product capabilities from a raw material to the final product in the real-time procedure. PAT can also be utilized to process validation using information system that can analyze the risk of drug products through out an entire product life-cycle. In this paper, we first offered a new concept for the off-line process design methods to prepare the improved quality assurance restrictions and a real-time control method by establishing an information system. We also introduced an automatic inspection system by obtaining surrogate variables based on drug product formulations. Finally, we proposed an advanced PAT concept using validation and feedback principles through out the entire life-cycle of drug product manufacturing processes.

Key words – Micro & Nano design of experiment(DOE), Process analytical technology(PAT), Pharmaceutical process, Quality innovation, Information technology, Good manufacturing practice(GMP)

최근 미국을 비롯한 제약선진국에서는 우수약품제조관리기준(good manufacturing practice, GMP)을 통한 의약품 생산의 혁신과 지속적인 개선을 도모하고 의약품의 효과적인 품질보증과 실시간제품출하(real-time product release, RTPR)를 실현하기 위해, 원료로부터 완제품에 이르기까지 공정상의 주요 성분 및 품질과 성능에 대한 특징들을 공정 중에 실시간으로 측정함으로써, 제조공정을 분석, 제어하고 제품전체 수명주기에 걸친 능동적 품질혁신을 강조하는 의약품공정분석기술(process analytical technology, PAT) 체계 확립에 노력을 기울이고 있어¹⁾ 머지 않아 이를 준수하지 않고 생산된 의약품에 대해서는 승인하지 않도록 규제화 하는 방안까지 추진되고 있다.²⁾ 궁극적으로 PAT는 의약품의 전체

수명주기에 걸친 위험성 분석을 가능케 하는 제형별 검증 기법을 정보시스템을 통하여 수행하는 과정이라 말할 수 있다.³⁾

일반적인 제품의 제조 공정의 생산성 및 품질 향상을 위해 토요타의 칸반시스템 등과 같이 각 산업별 공정유형의 특수성을 반영한 off-line 및 on-line상의 다양한 방법들이 발전적으로 연구되어져 왔으나, 의약품 분야에 있어서의 이러한 연구는 상대적으로 미진하였다. 그 원인으로는 기존의 제약기업들이 내부적으로 진행하고 있는 연구 프로세스의 과감한 변경이 어렵고 의약품 개발 기술의 유출 우려 및 의약품의 제조물책임법 등에 대한 뒤늦은 인식 등으로 인하여 다른 산업에 비해 적용되지 않았다고 분석된다.⁴⁾

국내의 의약품 제조 산업은 구미 유럽의 선진제약업체와 비교할 때, 막대한 연구개발 비용에 대한 부담감으로 인해 신약개발이 상대적으로 어려워 대부분 제너릭 의약품 생산에 주력하고 있고, 제약공정에 사용되는 고가의 장비 및 시

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 055)320-3670, E-mail : sshin@inje.ac.kr



Figure 1—Schematic diagram regarding strategic establishment of process analytical technology.

시스템 대부분을 수입에 의존하고 있는 것이 현실이다. 더욱이 최근 미국이나 유럽연합(european union, EU) 등 의약품 선진국과의 자유 무역 협정(free trade agreement, FTA)이 속속 체결되는 상황에서 국내 제약업체는 PAT 등의 규약화에 신속한 대응이 필연적으로 요구되게 되었고 2010년 8월까지 단계적으로 국내 제약 산업의 GMP 수준을 향상시켜야 하는 상황에 처해 있다.⁵⁾ 엄격해진 GMP 기준의 준수를 위해 최근 제약업체가 해결해야 할 가장 중요한 문제점은 제약공정 선진화를 통한 의약품의 품질확보로써, 중장기적으로 국내 제약업체들이 강화된 품질규격기준을 마련하지 못할 경우 큰 경제적 손실을 초래 할 것으로 예상된다.

한편 의약품 생산 공정에서의 off-line 품질설계 과정에서 기존의 실험계획법(design of experiment, DOE)을 사용할 경우 의약품과 같이 정확한 용량 확보가 중요한 시험계에서는 실험설계 및 수행이 매우 복잡한 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 따라서 본 논문에서는 이런 문제점을 해결 할 수 있는 방법으로써 Figure 1에 나타낸 바와 같이 강화된 품질보증규약에 대비한 새로운 off-line 공정 설계방법론과 각 공정별로 정보시스템 구축을 통한 on-line 실시간 제어 기술, 그리고 제형별 대응특성 확보를 통한 자동 검사 시스템 연구 및 의약품의 전체 수명주기에 걸친 제조공정검증 및 피드백을 동시에 통제할 수 있는 진보된 PAT구축 방안에 대한 새로운 연구방법론을 제시하고자 한다.

의약품공정분석기술의 필요성 및 기대효과

PAT는 최종 제품의 품질을 보증하기 위해, 중요한 품질을 공정 중 적시에 측정하고 원료물질과 공정 중 물질의 변화 특성을 측정함으로써, 제조공정을 디자인하고 분석, 관리하기 위한 시스템 및 기술을 의미한다.¹⁾ 즉, 기존의 의약품 품질보증 방식은 완제품을 위주로 한 제조공정에만 국한되어

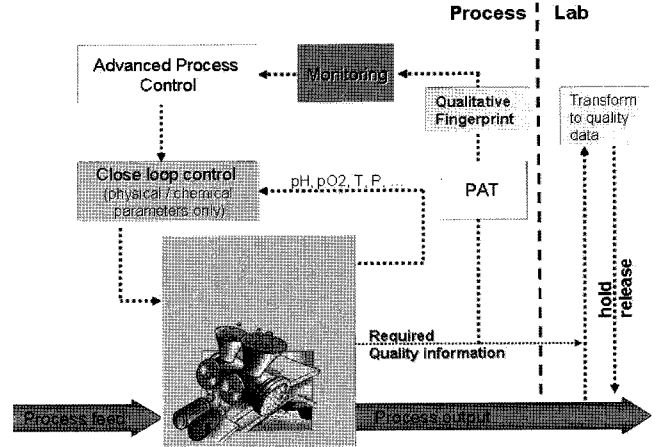


Figure 2—Augmentation of drug manufacturing process control employing process analytical technology.

그 범위가 매우 제한되어 있었던 반면, PAT 개념은 Figure 2에서 보는 바와 같이 원료선정, 제조, 유통 등 의약품개발 전 과정에 걸친 품질보증을 포괄하는 개념으로써, 제품에 대한 폭넓은 이해를 바탕으로 일련의 과학적 원리와 수단을 이용하여, 의약품의 전체 생산 수명주기에 걸친 혁신과 효율성을 제고하고 GMP의 강화와 같은 규제사항에 유연하게 대처할 수 있는 방향으로의 전략수립을 의미한다.¹⁾

즉, 오늘날에는 새로운 의약품 생산기술의 등장에 대비한 보다 유연한 PAT 적용방안에 대한 기술 확보가 매우 절실하게 요구되고 있다고 할 수 있다. 이렇듯 의약품의 품질확보가 일반적인 제조품목에 비해 더 중요함에도 불구하고, 기존의 의약품의 품질 입증방법은 비연속적이며, 적용의 범위가 매우 한정되어 있어, 일반적인 공산품의 제조 공정보다 공정능력이 매우 떨어지는 현실이다.⁴⁾ 그에 대한 원인을 off-line과 on-line으로 구분하여 정리하면 Table I과 같다.

의약품공정분석기술연구의 사례

최근 의약품의 PAT 연구에 활용된 대표적인 분석장비들은 근적외선(near infra red, NIR),⁷⁻¹⁰⁾ 라만 분광법(raman spectroscopy),^{11,12)} FTIR(fourier transform infra red)^{13,14)} 등이 있는데, 그 중에서 NIR이 보편적으로 연구되어 왔다. 일례로 NIR은 고형 경구제제의 함량 및 강도를 비침해적, 비파괴적으로 분석해 내는 등 최종제품의 품질관리 예측법으로도 활용이 가능하다고 보고되었고, Airaksinen등¹⁰⁾은 NIR과 XRPD(X-ray powder diffraction)를 이용하여 주약인 nitrofurantoin anhydrate와 흡수능력이 다른 첨가제들을 혼합한 혼합분말에 물을 첨가한 습식과립과정에서 일어날 수 있는 상변화 관찰을 통해 각각의 첨가제가 nitrofurantoin hydrate 형성에 대한 영향을 평가함으로써 제제화 공정 중간

Table I—The Problems Relating Quality Control on the Drug Product Manufacturing Process

구분	기존의 process analytical technology 연구의 한계점 및 문제점
Off-line	<ul style="list-style-type: none"> · 한정된 품질확보 방법의 적용범위 - 국내의 경우 off-line 에서의 공정설계에 대한 중요성을 인식하고 있지만 그 투자와 시행의 사례가 없음 · Micro & Nano DOE 방법의 부재 - 의약품 제조에서는 제제중에는 다수의 첨가제들이 혼합되어 있는 복잡한 실험계이기 때문에 전통적인 실험계획법은 적절하지 않음 · 피드백(Feedback)의 부재 - 설계결함이 설계 단계에서 발견되지 않고 후속업무에 그대로 반영될 때 불량 발생이 증가하게 되고 그로 인해 생기는 손실은 설계 결함을 사전 방지하거나 수정할 때에 드는 비용과는 큰 차이가 있음
On-line	<ul style="list-style-type: none"> · 검증 방법의 비연속성 - 선진국의 경우에도 실시간 모니터링 장비인 FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement)을 활용하여 품질 및 공정의 정보를 실시간으로 모니터링을 실시하고 있으나, 실시간 제어에 관한 방법론을 구체화시킬 수 있는 적절한 실험모델이 없음. · 검사 방법의 낙후 - 현재 국내에서 시행되고 있는, 의약품의 성분 및 품질 검사방법은 표본수집을 통한 파괴적 검사법에 의존 하고 있음.

Table II—Technologies to Establish Process Analytical Technology

품질향상 체계	관련 기술 및 내용
PAT OFF-LINE 설계 기술	<ul style="list-style-type: none"> · Micro & Nano DOE 기술 및 모형 개발 - 기존 DOE 방법을 심플렉스설계 (Simplex Design) 를 이용 의약품의 Off-line 설계 방법으로 적용 · Computer-based design 방법의 적용 - 불구축한 실험영역의 경우 D- 최적설계 (D-optimal design), A- 최적설계 (A-optimal design), G- 최적설계 (G-optimal design), V- 최적설계 (V-optimal design) 등을 이용
PAT ON-LINE 실시간 제어 기술	<ul style="list-style-type: none"> · 정보시스템 구축 - 공정상에서 실시간으로 데이터를 수집하고 이 데이터를 바탕으로 실시간 관리도 (Real-time control chart) 를 적용 하는 시스템 구축 · 실시간 제어 (Real-time control) - 실시간 관리도 (Real-time control chart) 와 모니터링을 통해 불량이 발생하는 즉시 적절한 조치를 취할 수 있음
PAT 자동 검사 시스템	<ul style="list-style-type: none"> · 자동 검사 시스템 구축을 위한 대용특성 (Surrogate Variable) 기법의 연구 - 나노의약품의 제형별 대용 특성 확보 · 하이브리드 검사 (Hybrid Visual Inspection) 방안 연구 - 사람과 기계가 시각적 검사를 실시 할 때의 장점만을 고려해 사람과 기계가 같이 검사를 실시
PAT FEEDBACK LOOP	<ul style="list-style-type: none"> · 검증 방법 연구 - 나노의약품의 제형별 평가항목 설정 (Liposome 제제 , Microemulsion 제제 , Polymeric micelle 등) · 피드백 루프 (Feedback Loop) 를 통한 품질향상 체계 구축

의 프로세스가 제품의 품질에 미칠 수 있는 영향을 예측해 내었다. 이러한 PAT기술의 발달은 의약품 생산과정에서 총체적 품질관리체계(total quality management system, TQMS)의 구축을 가능하게 하였고 이러한 TQMS를 통해 제품의 품질에 대한 확신을 가질 수 있는 통계적 의사결정 능력 또한 향상되었으며, 실시간 데이터 수집이 가능해짐으로써 의약품 제조공정의 부분적 피드백과정이 가능해졌다.⁷⁾ Pfizer사는 원료의약품의 결정화 단계를 제어함으로써 원료 합성후 제제화 전 단계에서 최종제품의 품질을 제어할 수 있는 방안으로 FBRM(focused beam reflectance measurement)을 이용한 바 있고,¹⁵⁾ Barthe¹⁶⁾와 Ehrh¹⁷⁾ 등은 FBRM을 통하여 입자생성 과정을 효율적으로 제어할 수 있음을 입증하였다. 이처럼 이미 선진제약사들은 이미 PAT을 구현할 수 있는 의약품공정분석기술들을 제약공정에 도입하고 있으며, 현재까지는 입자의 생산 공정에 가장 많이 활용되고 있다. 그러나 현재까지 이들 PAT 연구에 활용된 방법들은 피드백과정이 매우 부분적인 공정에서만 수행되고 있고, 설계, 제어, 검사의 전 과정을 포함하지는 못하고 있다는 한계점들

이 있기 때문에 이를 극복하기 위한 새로운 체계가 필요하게 되었다.

의약품제조공정의 품질향상을 위한 진보된 의약품공정분석 기술

의약품 제조 공정의 품질 향상을 위하여 off-line과 on-line상의 다양한 방법들이 연구되어져 왔는데 기존의 품질검증방법을 개선하기 위해 PAT의 단계를 PAT off-line 설계, PAT on-line 실시간 제어, PAT 자동 검사, PAT 피드백 루프(feedback loop) 4단계로 구분하여 PAT의 체계를 정리 하였다(Table II).

Process design, control, inspection 등 각 단계들은 제품 품질 향상에 영향을 미치지만 그 중에서도 설계단계의 품질 보증 방안이 가장 그 영향력이 큰 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 따라서, 제형의 설계인자(factor)들이 혼합성분이고 의약품 품질이 각각의 혼합성분의 비율에 기초하는 상황에 적용되는 실험계획법의 하나인 심플렉스설계(simplex design)의 적용과 초기 설계단계에서 공정의 편차(bias)와 분산성(variabi-

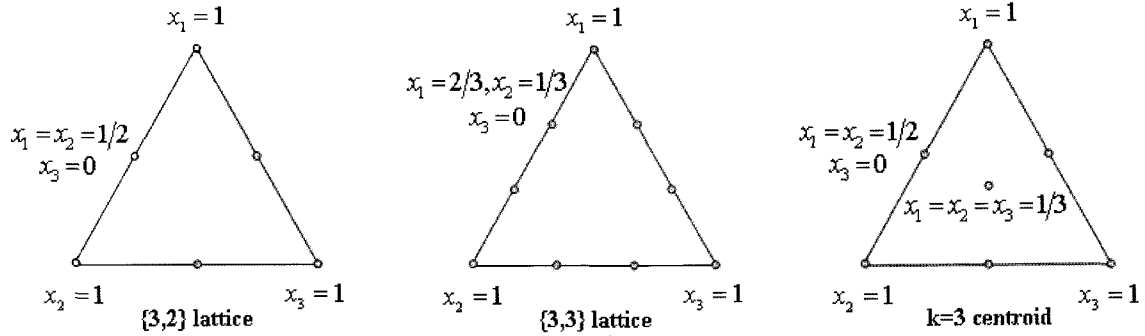


Figure 3—Simplex lattice design and simplex centroid design in case of k=3, m=2 and k=3.

lity)을 동시에 줄임으로써 제품이나 공정의 품질 향상을 도모 할 수 있는 실험설계법을 사용한 로버스트-공차 설계 (robust-tolerance design)를 제약공정 설계에 적합한 최적화 방법으로 제안하는 바이다.

의약품 제조를 위한 Micro & Nano Design Of Experiments (DOE) - 의약품은 주약을 제외하고도 수종의 첨가제들이 혼합되어 있고, 특히 정제와 같은 성형제제의 경우 과립 및 타정공정에서 발생하는 실험조건의 변수가 매우 복잡하기 때문에 전통적인 실험계획법은 의약품 생산공정에 적용하기에는 많은 제약이 따른다. 이러한 문제점을 해결하기 위한 Micro & Nano DOE 방안으로 심플렉스설계법을 고려할 수 있다(Figure 3). 심플렉스 설계는 품질특성들이 각각의 혼합성분의 비율에 기초하는 실험계획법이다.^{6,18-22} 3가지 성분이 혼합된 심플렉스설계의 실험점은 꼭짓점이 혼합물의 한 가지 성분만의 혼합을 나타내는 정삼각형 형태인데 심플렉스설계에서 다른 모든 실험점은 실험영역 안이나 가장자리에 생기게 된다. 즉, 각 인자들이 취할 수 있는 상호간의 비율이나 그 합에 제약 조건이 붙을 때 k개의 성분의 혼합으로 이루어져 있고 각 성분의 혼합량이 아닌 각 성분의 혼합비율이 중요한 변수가 되는 실험계에서 특정 성분이 관찰자가 관심을 가지고 있는 반응량에 유의한 영향을 미치고 반응을 최대 또는 최소로 만드는 최적혼합비율을 찾고자 하는 혼합물의 혼합비율에 관한 실험계획법을 심플렉스설계라고 부른다. k개의 성분의 혼합에 있어서 x_i 를 i번째 성분의 혼합비율이라고 하면 식 (1)이 충족되어야 한다.

$$x_1+x_2+\dots+x_k=1, x_i \geq 0, i=1, 2, \dots, k \tag{1}$$

심플렉스격자배열법(simplex lattice design)은 심플렉스의 모든 영역에 실험점을 균일하게 배치하는 방법으로,⁶ 각 인자 x_i ($i=1, 2, \dots, k$)를 m개의 동등한 간격으로 나누어 x_i 의 수준이 $x_i=0, 1, 2, \dots, (m-1)/m, 1$ 이 되도록 모든 가능한 혼합비율에 관한 실험법이다. 이 실험계획법에 의하여 얻어

지는 실험점의 수는

$$\binom{m+k-1}{m} = \frac{(m+k-1)!}{(k-1)!m!} \tag{2}$$

이 되고, 성분의 수가 k인 혼합물의 2차 모형은 식 (3)과 같이 정의된다.

$$E(y) = \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i < j}^k \beta_{ij} x_i x_j \tag{3}$$

여기서 k는 성분의 수, β_i 와 β_{ij} 는 각각 $x_i, x_i x_j$ 에 대한 회귀계수벡터를 나타낸다.

심플렉스중심배열법(simplex centroid design)은 심플렉스격자배열법을 보완하여 만들어진 것으로, 인자의 수가 k개 있을 경우, 이 실험계획법은 2k-1개의 실험점을 가지게 된다. 그리고 이 방법은 k개의 심플렉스의 꼭짓점들과 k개의 성분이 동등하게 비율을 갖는 $\binom{k}{k}$ 의 한 개의 $(\frac{1}{k}, \frac{1}{k}, \dots, \frac{1}{k})$ 점으로 이루어진다.

혼합물 실험에서 각각의 성분은 전체의 비율보다 크거나 작을 수 없으며 의약품 제조의 경우 실제 성분들은 0에서 1 사이의 비율로 존재하기 때문에 혼합물실험(mixture experiments)은 성분의 전체 비율의 합은 1 이어야 하는 제약조건과 함께 식 (4)와 같은 제약조건을 가지게 된다.

$$L_i \leq x_i \leq U_i \quad i=1, 2, \dots, k \tag{4}$$

$$L_i \geq 0 \text{ 과 } U_i \leq 1$$

여기서 L_i 와 U_i 는 각 성분이 가질 수 있는 i 번째 성분의 최소와 최대 비율을 의미한다. 이처럼 의약품 제조 과정은 여러 제약조건들로 인해 실험영역이 기존의 DOE와는 달리 직교성(orthogonality)을 만족하지 못하고, 찌그러진 불규칙한 실험영역(irregular region)이 되는 경우가 존재하게 된다. 이런 경우 최적의 실험점(design points)을 찾는 문제와 이를 바탕으로 그 결과에 대한 명확한 평가방법과 근거가 필요하

다. 컴퓨터 시뮬레이션을 통하여 이와 같은 문제를 효과적으로 해결하기 위한 Micro & Nano DOE방법으로 D-최적설계, A-최적설계, G-최적설계, V-최적설계 등을 적용할 수 있다.²²⁾

특히 제약조건을 만족하는 적절한 실험점을 찾기 위한 방법 중 D-최적설계(D-optimal design) 방법은 회귀함수에 대한 회귀계수의 일반화분산과 회귀계수의 신뢰영역을 최소화한다는 것이다. 이러한 특징은 $y=X\beta+\epsilon$ 의 식을 사용하여 나타낼 수 있다. 여기서 y 는 $(n \times 1)$ 인 종속변수의 벡터, X 는 $(n \times p)$ 인 설계행렬, β 는 $(p \times 1)$ 인 회귀모형의 회귀계수 벡터, ϵ 는 $N(0, \sigma^2)$ 인 $(n \times 1)$ 벡터를 나타낸다. D-최적설계 실험계획법은 $|X^T X|$ 를 최대화하는 즉, $|X^T X|^{-1}$ 을 최소화하는 것이 회귀모형의 계수의 분산을 최소화하는 것을 의미하는 실험계획 방법으로써 추정회귀계수의 분산은 아래 식으로 정의 될 수 있다.

$$V(\hat{\beta}) = \sigma^2(X^T X)^{-1} \tag{5}$$

그리고 D-최적설계 실험계획법은 $|X^T X|$ 를 최대화하는 것이 회귀계수들의 최소제곱추정치에 대한 확률적 신뢰영역(confidence interval)을 최소화하는 것에 비례함을 이용한 실험계획 방법이다. 이것을 수식으로 표현하면 다음과 같다.²²⁾

$$\sqrt{\prod_{i=1}^p \frac{1}{\lambda_i^*}} = \frac{1}{\sqrt{|X^T X|}} \tag{6}$$

여기서 λ_i^* 는 $X^T X$ 의 아이겐벨류를 나타내고 p 는 회귀계수의 수를 나타낸다. 또한 얼마나 D-optimality에 근접했느냐를 나타내는 척도로 D-efficiency를 사용한다. D-efficiency는 모든 구성 가능한 실험계획들의 모멘트 행렬식 중에 최대의 행렬식 값에 대한 임의의 모멘트행렬의 행렬식 값의 비를 나타내며 아래식과 같이 나타낼 수 있다.

$$D_{eff} = (M(X^*) / \text{Max} M(X))^{1/k} \tag{7}$$

이와 같이 심플렉스설계와 컴퓨터 시뮬레이션을 이용한 설계방법인 D-최적설계 등을 통하여 PAT off-line 설계에서 실험을 위한 실험점을 합리적으로 찾음으로써 기존의 PAT 방식을 보완 할 수 있다.

반응 표면 설계 (Response Surface Design) - 심플렉스설계나 컴퓨터 시뮬레이션을 이용한 D-최적설계 등의 방법으로 의약품 제조를 위한 적절한 실험점을 찾은 후 그 실험점을 바탕으로 여러 설계인자가 영향을 주는 주 반응과의 상호 관계를 모델링하고 분석하는데 유용한 통계적 방법인 반응표면법을 적용할 수 있다. 로버스트 설계의 주요한 부분인 이 방법은 주로 설계인자와 그에 따른 반응의 함수 관계가

알려지지 않은 경우처럼 매우 복잡한 관계를 통계적으로 근사 최적화하는데 사용된다.²²⁻²⁴⁾ 반응표면법을 사용하여 공정의 평균과 분산의 반응함수(response function)는 식 (8)에 의해 구해진다.

$$\hat{\mu}(x) = \hat{\alpha}_0 + x^T a + x^T A x, \quad \hat{\sigma}^2(x) = \hat{\beta}_0 + x^T b + x^T B x \tag{8}$$

여기서

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_k \end{bmatrix}, a = \begin{bmatrix} \hat{\alpha}_1 \\ \hat{\alpha}_2 \\ \vdots \\ \hat{\alpha}_k \end{bmatrix}, b = \begin{bmatrix} \hat{\beta}_1 \\ \hat{\beta}_2 \\ \vdots \\ \hat{\beta}_k \end{bmatrix}, A = \begin{bmatrix} \hat{\alpha}_{11} & \hat{\alpha}_{12}/2 & \cdots & \hat{\alpha}_{1k}/2 \\ \hat{\alpha}_{12}/2 & \hat{\alpha}_{22} & \cdots & \hat{\alpha}_{2k}/2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{\alpha}_{1k}/2 & \hat{\alpha}_{2k}/2 & \cdots & \hat{\alpha}_{kk} \end{bmatrix},$$

$$\text{and } B = \begin{bmatrix} \hat{\beta}_{11} & \hat{\beta}_{12}/2 & \cdots & \hat{\beta}_{1k}/2 \\ \hat{\beta}_{12}/2 & \hat{\beta}_{22} & \cdots & \hat{\beta}_{2k}/2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{\beta}_{1k}/2 & \hat{\beta}_{2k}/2 & \cdots & \hat{\beta}_{kk} \end{bmatrix}$$

이고, 벡터 x 는 설계인자(design factors), a 와 A 는 각각 공정 평균(process mean)의 추정된 회귀 계수 벡터와 매트릭스, 그리고 b 와 B 는 각각 공정 분산(process variance)의 추정된 회귀 계수 벡터와 매트릭스를 지칭한다.

로버스트 설계 (Robust Design)와 공차 설계 (Tolerance Design) - 로버스트 설계는 의약품이나 제약공정을 처음부터 환경변화에 의해 영향을 덜 받도록 설계하는 방법으로써, 불리한 작업조건과 환경조건하에서도 지속적으로 성능특성이 균일한 제품을 생산 할 수 있도록 잡음 인자(noise factors)에 의한 영향이 적고, 잡음(noise)에 둔감한 최적의 설계 변수를 찾기 위해 실험을 계획하고 결과를 분석하기 위한 수단과 방법을 제공한다.²⁴⁾ 또한 공정의 편차와 분산을 동시에 줄임으로써 의약품이나 제약공정의 품질을 향상시키기 위해 초기 설계단계에서 중요한 부분이다(Figure 4).

한편 공차 설계는 Figure 5에서 보는 바와 같이 공정의 편차로 인한 의약품 품질의 저하와 제약공정의 편차를 줄이기 위한 비용의 균형(tradeoff)을 고려하여 품질향상과 비용

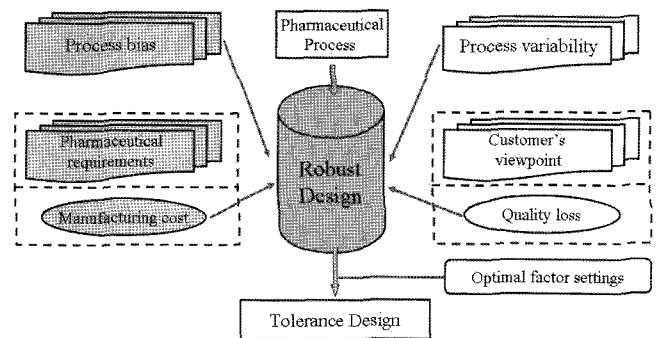


Figure 4-Schematic diagram depicting robust design.

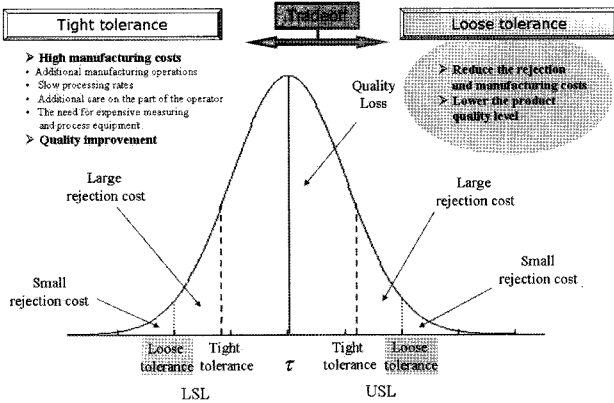


Figure 5—Schematic diagram depicting tolerance design.

질감을 위해 최적의 공차한계를 설정하고자 하는데 그 목적이 있다.¹⁸⁾

최적화 모델 연구 - 의약품이 아닌 타 제품의 제조공정의 최적화를 위해 사용되었던 설계 및 최적화 방법론 중에서 제약공정의 설계에 적합한 방법론으로 bi-objective robust-tolerance design과 주성분분석(principal components analysis, PCA) 등의 방법을 적용할 수 있다. 일반적인 공정설계에서 평균과 목표치의 차이를 나타내는 편차와 분산을 최소화하는 것은 의약품 생산 공정에서도 품질 향상을 위하여 필수적이다. Bi-objective robust-tolerance design을 로버스트 설계의 개념에 적용하여 공정의 편차와 분산의 추정된 반응함수의 두 목적함수를 최적화하는 문제(bi-objective problem)는 아래 식과 같이 모델링 되어 진다.

$$\begin{aligned} & \text{Minimize} && \{ \hat{\mu}(x) - \tau \}^2, \hat{\sigma}^2(x) \}^T && (9) \\ & \text{Subject to} && x \in X \end{aligned}$$

$\hat{\mu}(x)$ 는 평균에 대한 반응함수, τ 는 목표치(target value), $\hat{\sigma}^2(x)$ 는 분산에 대한 반응함수, X 는 가능해 영역(feasible solutions)을 나타내며, $X \subseteq R^n$ 으로 표현된다.

공정의 편차로 인한 제품 품질의 저하와 이러한 공정의 편차를 줄이기 위한 비용의 균형을 고려하는 공차설계도의약품 생산 공정에서 비용효율적인 의약품 품질확보를 위해 필수적인 부분이라고 할 수 있다. 소비자와 생산자 모두로부터 발생하는 총 비용을 두 목적함수로 고려하여 아래와 같이 두 목적함수 최적화 문제를 수학적 모형으로 표현 할 수 있다.

$$\begin{aligned} & \text{Minimize} && [E\{L(y)\}, E(C_{TR}) + E(C_M)]^T && (10) \\ & \text{Subject to} && t_1 < \mu(x), \tau < t_2 \end{aligned}$$

함수 $E\{L(y)\}$ 는 품질 저하(Quality loss), 함수 $E(C_{TR}) + E(C_M)$ 는 총 비용(Rejection cost+manufacturing cost), $\hat{M}(x)$

는 평균에 대한 반응함수, τ 는 목표치, t_1, t_2 는 각각 공차하한선(lower tolerance limit), 공차상한선(upper tolerance limit)을 나타낸다.

일반적으로 제약공정은 의약품의 여러 가지 특성들이 동시에 최적화 되어야 하기 때문에, 이를 효과적으로 수행하기 위한 방안으로 RSM, 로버스트 설계과 함께 multi-objective optimization을 고려하기 위해 주성분 분석법을 활용할 수 있다. 주성분분석은 원래 변수들의 선형결합으로 표시되는 새로운 주성분(principal components)을 찾아서, 이를 통하여 자료의 요약과 해석을 용이하게 하는 것을 목적으로 한다. 주성분 분석은 분석자체로 어떤 결론에 도달하기 위한 분석이라기보다는 차후의 분석을 위한 수단을 제공하여 주는 단계이다. 수학적인 모형의 관점에서, 주성분은 p 개의 확률변수 X_1, X_2, \dots, X_p 들의 선형결합이며, X_1, X_2, \dots, X_p 의 주성분 Y_1, Y_2, \dots, Y_p 는 다음과 같은 모형을 이루고 있다.²⁵⁾

$$\begin{aligned} Y_1 &= \beta_1'X = \beta_{11}X_1 + \beta_{12}X_2 + \dots + \beta_{1p}X_p \\ Y_2 &= \beta_2'X = \beta_{21}X_1 + \beta_{22}X_2 + \dots + \beta_{2p}X_p \\ &\vdots && \vdots && \vdots \\ Y_p &= \beta_p'X = \beta_{p1}X_1 + \beta_{p2}X_2 + \dots + \beta_{pp}X_p \end{aligned} \quad (11)$$

여기서 Y_p 는 p 번째의 주성분, X 는 p 개의 확률변수 X_p 에 대한 벡터, β_p 는 p 번째 주성분 Y_p 의 회귀식에 대한 회귀계수 벡터를 나타낸다. 이와 같은 방법을 이용하여 의약품 제조공정의 평균과 분산의 bi-objective optimization 뿐만 아니라 의약품에 관련된 여러 가지 특성을 동시에 최적화 해야 하는 multi-objective optimization을 과학적이고 합리적으로 수행함으로써 신뢰성 있는 결과를 얻을 수 있다.

이처럼 PAT off-line 설계를 위한 실펌렉스설계와 D-최적설계 등의 실험계획 방법론, 반응표면설계와 최적화 모델 연구와 같은 로버스트 설계를 통하여 공정의 편차와 분산을 줄이고 공차설계를 통해 기존의 PAT을 보완 할 수 있다.

의약품공정분석기술의 on-line 실시간 제어 기술

실시간 모니터링(real-time monitoring)을 위하여 Pfizer사가 FBRM을 이용하여 원료의약품의 결정화 단계를 제어거나 FBRM을 통해 얻어진 정보로 결정화 공정 제어를 통하여 원료의 입도를 조절한 것처럼¹⁵⁾ 선진국의 경우 이미 제약공정에서 실시간 모니터링을 시도하고 있고 기업체 내에 탐을 구축하여 생산에 적용하고 있으나, 국내에서는 아직 이러한 시도가 이루어지지 않고 있는 실정이다. 이와 같은 현실을 극복하기 위해서는 실시간 모니터링을 통하여 축적된 공정의 실시간정보로 작성된 관리도(control chart)를 이용해 실시간으로 공정의 상태를 관리하고, 문제가 발생할 경우 즉

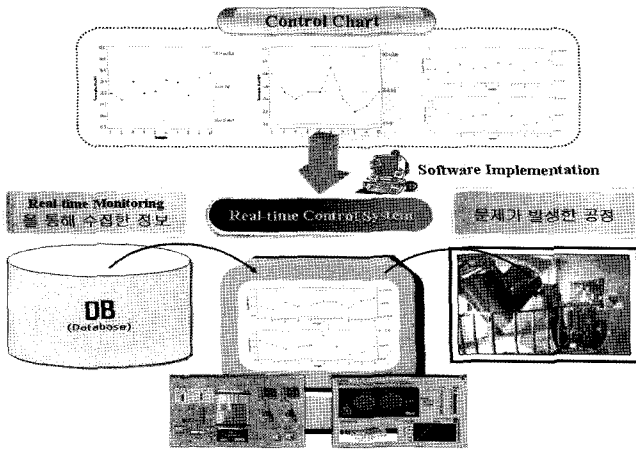


Figure 6-Real-time control through software implementation.

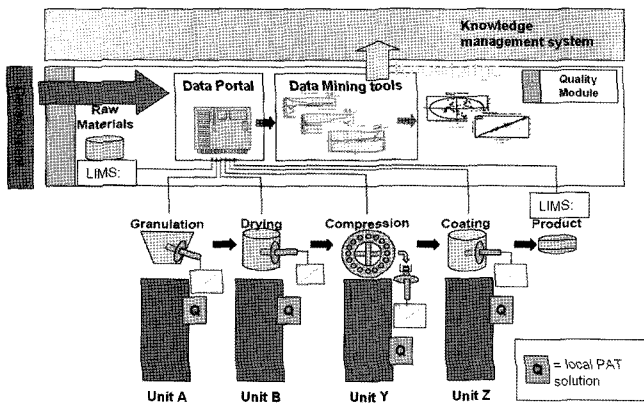


Figure 7-The composition of process analytical technology coposing manufacturing step and upper management level.

시 실제공정에 전달하는 실시간제어 시스템(Figure 6)과 공정단위 및 상위 관리 수준의 PAT 시스템을 구축할 필요성이 있다(Figure 7).

그리고 효율적인 공정제어 및 실시간 공정제어 시스템 구축에 적합한 관리도로는 Figure 8에 도시한 바와 같이 공정의 작은 변화를 효과적으로 반영할 수 있는 CUSUM 관리도, EWMA 관리도와 실제 두 개 이상의 관리대상을 모니

터링하고 관리할 수 있는 multivariate control chart 등의 맞춤형 고급 관리도(customized advanced control chart)를 적용할 필요성이 있다.

맞춤형 고급 관리도 (Customized Advanced Control Chart) - 공정의 변화가 서서히 일어나고 있을 때, Shewhart 관리도로서는 공정변화가 탐지되기 어려우나 CUSUM (Cumulative Sum) 관리도는 비교적 민감하게 탐지해낼 수 있는 장점이 있다. CUSUM 관리도는 공정에서 시료군의 크기가 n 인 시료를 주기적으로 추출하여 그 평균값 \bar{x} 와 공정 기대값 (또는 목적치) μ_0 와의 차이 누적합을 그래프로 그린 것이다.¹⁷⁾ CUSUM의 one-sided upper and lower CUSUMs는 아래와 같다.

$$C_i^+ = \max[0, x_i - (\mu_0 + K) + C_{i-1}^+],$$

$$C_i^- = \max[0, (\mu_0 - K) - x_i + C_{i-1}^-] \quad (12)$$

여기서 starting value $C_0^+ = C_0^- = 0$, C_i^+ 는 one-sided upper CUSUM, C_i^- 는 one-sided lower CUSUM을 나타내고, K 는 $\frac{|\mu_1 - \mu_0|}{2}$, μ_0 는 목표치, μ_1 은 $\mu_0 + |\mu_1 - \mu_0|$ 를 나타낸다.

그리고 EWMA(Exponentially Weighted Moving Average) 관리도 또한 작은 변화도 탐지해 낼 수 있는 장점을 가지고 있다. EWMA 관리도의 수행절차는 CUSUM 관리도와 같고 EWMA는 전형적으로 개별적 관측에 많이 사용되며,²⁶⁾ EWMA 관리도의 중심선과 관리한계선은 아래와 같다.

$$UCL = \mu_0 + L\sigma \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} [1 - (1-\lambda)^{2i}]},$$

$$LCL = \mu_0 - L\sigma \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} [1 - (1-\lambda)^{2i}]} \quad (13)$$

여기서 UCL 은 관리상한선(upper control limit), LCL 은 관리하한선(lower control limit), μ_0 는 중심선을 나타내고, L 은 $|UCL - LCL|$, σ 는 표준편차, λ 는 weight를 나타낸다.

의약품제조공정의 실시간관리(real-time control)에 있어서, 실제로는 두 개 이상의 관리대상을 모니터링하고 관리하게

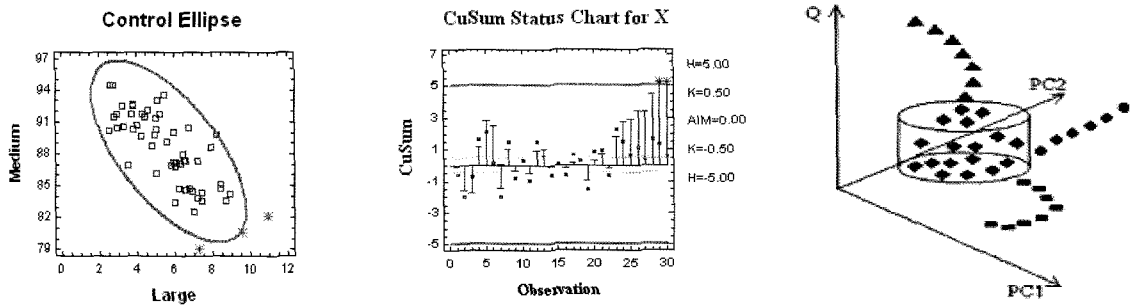


Figure 8-Control chart for pharmaceutical manufacturing process.²⁸⁾

된다. 이 경우 기존의 관리도를 통하여 다변량의 관리를 수행 할 수 없기 때문에, 다변량관리도(multivariate control chart)를 맞춤형으로 사용하여야 한다.²⁶⁾ 위에서 설명한 두 가지 향상된 관리도를 활용하여 의약품 제조공정을 위한 맞춤형 다변량 CUSUM 및 EWMA 관리도를 적용한 PAT on-line 실시간 제어 기술과 관련된 정보시스템을 구축한다면 공정상에서 실시간으로 데이터를 수집하고 모니터링 함으로써 불량 발생을 즉시 적절한 조치를 취할 수 있을 것으로 사료된다.

의약품공정분석기술 구축을 위한 자동검사 시스템

대용특성(Surrogate Variable)을 이용한 전수검사 (100% Inspection) - 현재 국내 의약품제조공정에서는 시료채취 등의 파괴검사를 통해 의약품의 품질검사를 수행하고 있고 더욱이 전수검사는 이루어지지 않는 실정이다. 그러나 의약품의 경우 불량의 발생은 인명사고와 직결되어 있기 때문에 전수검사를 통한 의약품에 대한 철저한 품질확보가 중요하다. 미국은 파괴검사 대신 파괴검사 요소와 밀접한 관련이 있는 다른 요소(surrogate variable)를 자동화 검사장비와 정보시스템을 이용하여 통계적으로 분석한 자료를 바탕으로 전수검사를 시행함으로써 의약품의 품질을 향상 시키고 있다. 서로 밀접한 연관이 있는 파괴검사요소와 대용특성을 고려한 반응표면법은 각각의 종속변수와 독립변수(control factors)의 조합으로 구할 수 있다. 식 (14)는 각각의 변수에 대한 dual response model이며, $y(x)$ 는 파괴검사 요소에 대한 반응함수, $t(x)$ 는 대용특성 요소에 대한 반응함수를 나타낸다.

$$\begin{aligned} y(x) &= \alpha_0 + x'a + x'Ax + \varepsilon_y \\ t(x) &= \beta_0 + x'b + x'Bx + \varepsilon_t \end{aligned} \tag{14}$$

ε_y 와 ε_t 는 평균이 0이고 분산이 $\sigma_{y_e}^2$ 와 $\sigma_{t_e}^2$ 인 정규분포를 따르는 오차항이고 $\alpha_0, \beta_0, a, b, A$ 와 B 는 매개변수(model parameters)이다. Dual response approach로 파괴검사요소와 대용특성의 공정 평균, 분산, 공분산에 대한 예측된 반응함수는 식 (15)로 나타낼 수 있다.

$$\begin{aligned} \hat{\mu}_y(x) &= \hat{\alpha}_0^y + x'a_y + x'A_yx \\ \hat{\sigma}_{y^2}(x) &= \hat{\beta}_0^y + x'b_y + x'B_yx \\ \hat{\sigma}_{yt}(x) &= \hat{\gamma}_0 + x'c_{yt} + x'C_{yt}x \end{aligned} \tag{15}$$

여기서 x 는 독립변수(design factor)들의 벡터이고, a_y 와 A_y 는 파괴검사요소와 대용특성의 평균에 대한 예측된 회귀 계수 벡터와 매트릭스 형태들을 나타내고, b_y 와 B_y 는 각각 파괴검사요소와 대용특성의 분산에 대한 예측된 회귀계수 벡

Table III—Hybrid visual inspection systems²⁷⁾

Alternative	Search	Decision-making	System Mode
1	Human	Human	Human
2	Computer	Computer	Computer
3	Human	Computer	Hybrid
4	Computer	Human	Hybrid
5	Human	Human+Computer	Hybrid
6	Computer	Human+Computer	Hybrid
7	Human+Computer	Human	Hybrid
8	Human+Computer	Computer	Hybrid
9	Human+Computer	Human+Computer	Hybrid

터와 매트릭스 형태, 그리고 c_{yt} 와 C_{yt} 는 파괴검사요소와 대용특성의 공분산에 대한 예측된 회귀계수 벡터와 매트릭스 형태들을 나타낸다.

Hybrid Visual Inspection - 공정을 자동화하고 보다 쉽게 측정하고자 컴퓨터 기반의 시각검사(visual inspection)를 사용할 수 있으며, 이 시스템은 다른 측정도구들과 연계하여 정제의 경도나 코팅막의 두께 등을 관리하는데 사용할 수 있다. 사람과 기계가 시각검사를 실시 할 때 장·단점이 있는데 사람은 소리의 결함을 쉽게 찾고 새로운 상황에서도 귀납적 결론을 만들 수 있지만, 계산적인 능력에 약한 점이 있다. 기계는 계산능력은 탁월하지만 소리의 결함에 둔감하며 창의적이고 귀납적인 면에서 취약하다. 따라서 하이브리드 시각검사시스템(hybrid visual inspection system)은 사람과 기계가 검사를 수행할 때의 장점만을 이용하기 위해 제안 되어졌다.²⁷⁾ Table III에 하이브리드시각검사시스템의 방법을 나타내었다.

Feedback Loop를 통한 의약품공정분석기술의 체계구축

설계 결함이 설계단계에서 발견되지 않고 후속업무에 그대로 반영될 때 불량률이 증가하고 그로 인해 생기는 손실은 설계결함을 사전 방지하거나 수정할 때에 드는 비용에 비해 더 큰 손실을 야기하기 때문에 새로운 off-line 공정 설계방법론과 각 공정별로 정보시스템 구축을 통한 on-line 실시간 제어 기술, 그리고 제형별 대용특성 확보를 통한 자동 검사 시스템 연구 및 의약품의 전체 수명주기에 걸친 제조

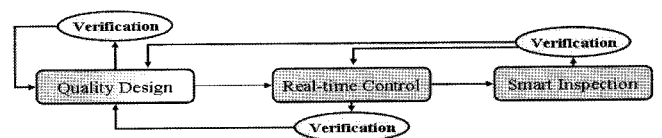


Figure 9—Continuous upgrade of product quality through verification and feedback process.

공정검증과 피드백을 통해서 지속적으로 품질을 향상 시킬 수 있는 PAT 체계 구축은 필수적이라 할 수 있다. Figure 9에 지속적 품질향상을 위한 PAT의 제조공정검증 및 피드백체계를 나타내었다.

결론 및 기대효과

의약품의 제조에 관련된 PAT 체계구축을 위해 설계단계에서의 Micro & Nano DOE 방법을 FBRM과 같은 의약품 제조 관련 실시간 모니터링 장비를 활용하여 품질 및 공정의 정보를 실시간으로 모니터링 하는 실시간모니터링, 의약품 제약공정의 특수성인 공정의 작은 변화를 효과적으로 반영하기 위하여 맞춤형 고급관리도를 이용한 실시간제어, 대응 특성을 이용한 비파괴검사에 의한 전수검사나 사람과 기계가 같이 검사함으로써 시너지 효과를 낼 수 있는 하이브리드검사의 smart inspection개발과 의약품의 제형별 평가 항목 설정 및 피드백루프를 통한 PAT체계를 구축함으로써 의약품의 제조를 위한 향상된 PAT 체계를 구축 할 수 있을 것이라 사료된다. 이로 인하여 해당 분야 학문 발전에 제형별 검증 및 피드백을 포함한 통합정보 시스템 구축을 통한 PAT의 구축을 통하여 의약품 제조에서 품질혁신의 방향성을 제시함은 물론 향후 품질 공정 관리가 더욱 어려울 것으로 예상되는 나노기술이 접목된 의약품의 품질향상에 관한 향후 연구를 이끌어 갈 연구 기초를 마련할 뿐만 아니라 의약품의 안전성 확보를 위한 연구 개발에도 기여할 것이라 사료된다. 그리고 산업 발전 및 국가 경제에 진정한 품질 보증의 실현으로 제품의 안전성 확보를 통한 세계시장 진출의 토대를 마련함으로써 품질을 바탕으로 비용효율적인 관리를 통하여 경쟁력을 확보하고 의약품 산업의 총체적 선진화에 기여할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

This work was supported by the Korea Research Foundation Grant funded by the Korean Government (MOEHRD, Basic Research Promotion Fund; KRF-2006-331-D00661)

참고문헌

1) U.S. Food and Drug Administration, "Innovation and Continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century", <http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/manufSciWP.pdf>. (2004).
 2) D. Radspinner, "Implementation of PAT: An Industry

Perspective", Sanofi-aventis. RPS/FDA/Meeting, London. <http://www.fda.gov/cder/OPS/Radspinner.pdf>. (2004).
 3) FDA. PAT-A Framework for Innovative Manufacturing and Quality Assurance, Draft Guidance; 2003.
 4) R.S. Benson and D.J. MacCabe, From good manufacturing practice to good manufacturing performance, *Pharm. Eng.*, **24**, 26-34 (2004).
 5) 식품의약품안전청, 대통령업무보고-2007년도 주요업무계획 (2007).
 6) S. Shin, B.R. Cho, M.I. Zelaya and Y. Choi, "Experimental Design Aspects for Nanoparticle Pharmaceutical Formulations", IERC, Nashville, TN. (2007).
 7) R.P. Cogdill, C.A. Anderson, M.D-Lopez, D. Molseed, R. Chisholm, R. Bolton, T. Herkert, A.M. Afnan and J.K. Drennen III, Process Analytical Technology Case Study Part I: Feasibility Studies for Quantitative Near-Infrared Method Development, *AAPS PharmSciTech*, **6**, E262-E272 (2005).
 8) R.P. Cogdill, C.A. Anderson, M.D-Lopez, D. Molseed, R. Chisholm, R. Bolton, T. Herkert, A.M. Afnan and J.K. Drennen III, Process Analytical Technology Case Study: Part II. Development and Validation of Quantitative Near-Infrared Calibrations in Support of a Process Analytical Technology Application for Real-Time Release, *AAPS PharmSciTech*, **6**, E273-E283 (2005).
 9) R.P. Cogdill, C.A. Anderson and J.K. Drennen III, Process Analytical Technology Case Study, Part III: Calibration Monitoring and Transfer, *AAPS PharmSciTech*, **6**, E284-E297 (2005).
 10) S. Airaksinen, M. Karjalainen, N. Kivikero, S. Westermarck, A. Shevchenko, J. Rantanen and J. Yliruusi, Excipient Selection Can Significantly Affect Solid-State Phase Transformation in Formulation During Wet Granulation, *AAPS PharmSciTech*, **6**, E311-E322 (2005).
 11) N. Sandler, J. Rantanen, J. Heinaämäki, M. Römer, M. Marvola and J. Yliruusi, Pellet Manufacturing by Extrusion-Spheronization Using Process Analytical Technology, *AAPS PharmSciTech*, **6**, E174-E183 (2005).
 12) R.B. Shah, M.A. Tawakkul and M.A. Khan, Process analytical technology: chemometric analysis of Raman and near infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets, *J. Pharm. Sci.*, **96**, 1356-65 (2007).
 13) M. Kim, H. Chung, Y. Woo and M.S. Kemper, A new non-invasive, quantitative Raman technique for the determination of an active ingredient in pharmaceutical liquids by direct measurement through a plastic bottle, *Anal. Chim. Acta.*, **587**, 200-207 (2007).
 14) S. Matero, J. Pajander, A.M. Soikkeli, S.P. Reinikainen, M. Lahtela-Kakkonen, O. Korhonen J. Ketolainen and A. Poso, Predicting the drug concentration in starch acetate matrix tablets from ATR-FTIR spectra using multi-way methods. *Anal. Chim. Acta.*, **595**, 190-197 (2007).
 15) 윤춘희, 국내 원료의약품 제조공정에서의 공정분석기술 도입에 관한 연구, 중앙대학교 의약식품대학원 석사학위 논문 (2005).

- 16) S. Barthe and R.W. Rousseau, Utilization of Focused Beam Reflectance Measurement in the Control of Crystal Size Distribution in a Batch Cooled Crystallizer, *Chem. Eng. Tech.*, **29**, 206-211 (2006).
- 17) L. Ehrl, M. Soos and M. Morbidelli, Sizing Polydisperse Dispersions by Focused Beam Reflectance and Small Angle Static Light Scattering, *Particle & Particle Sys. Charact.*, **23**, 438-447 (2007).
- 18) B.R. Cho, Y.J. Kim, D.L. Kimber and M.D. Phillips, An integrated joint optimization procedure for robust and tolerance design, *Int. J. Produc. Res.*, **38**, 2309-2325 (2000).
- 19) H. Scheffé, The Simplex-Centroid Design for Experiments with Mixture, *J. Royal Statist. Soc. B*, **25**, 235-263 (1963).
- 20) J.A. Cornell, Experiments with Mixtures: Designs, Models, and The Analysis of Mixture Data, John Wiley and Sons, New York, (1981).
- 21) D.C. Montgomery, Design and Analysis of Experiments, 5th Edition, John Wiley and Sons, New York, (2001).
- 22) R.H. Myers and D.C. Montgomery, Response Surface Methodology, John Wiley and Sons, New York, (1995).
- 23) G.G. Vining and R.H. Myers, Combining Taguchi and response surface philosophies: A dual response approach, *J. Quality Tech.*, **22**, 38-45 (1990).
- 24) S. Shin and B.R. Cho, A Bias-Specified Robust Design Model and an Analytical Solution, *Comput. Ind. Eng.*, **48**, 129-140 (2005).
- 25) I.T. Jolliffe, Principal Component Analysis, 2nd Edition, Springer-Verlag, New York, 199-228 (2002).
- 26) D.C. Montgomery, Introduction to statistical quality control, 5th Edition, John Wiley and Sons, New York, 385-416 (2004).
- 27) T. Hou, L. Lin and C.G. Drury, An empirical study of hybrid inspection systems and allocation of inspection functions, *Int. J. Human Factors in Manufac.*, **3**, 351-367 (1993).
- 28) R.J. Poppi and A. Borin, Multivariate quality control of lubricating oils using Fourier transform infrared spectroscopy, *J. Braz. Chem. Soc.*, **15**, 570-576 (2004).