

생물학적 동등성 의약품 제조를 위한 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼 설계†

이종혁*, 김주은**

*대구가톨릭대학교 빅데이터공학과

**대구가톨릭대학교 제약공학과

e-mail : jonghyuk@cu.ac.kr, 77jooeun@naver.com

QbD Platform Design Based on Edge Computing for Bioequivalent Drugs

JongHyuk Lee*, JooEun Kim**‡

*Dept. of Big Data Engineering, Daegu Catholic University

**School of Pharmaceutical Engineering, Daegu Catholic University

요 약

QbD(Quality by Design)는 제약분야에서 혁신적 신기술로 제조공정과 품질관리를 일원화하는 방법이다. QbD는 의약품의 품질을 높은 수준으로 향상시켜 제조공정 과정을 개선하여 효율성을 증대시키고 불량률 뿐만 아니라 공정 중 불필요한 장치의 가동을 최소화하여 비용을 절감시킬 수 있다. 본 논문은 제약분야에서 QbD 적용의 필요성에 따라 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼 설계를 제안한다. 특히, 이 QbD 플랫폼을 통해 대조약과 시험약 간의 생물학적 동등성 의약품 제조에 필요한 실험설계방법을 획기적으로 개선하고자 한다. 이를 위해 본 논문은 먼저 QbD의 단계 중 실험설계법을 제형연구의 예를 들어 설명하고 본 논문이 계획한 QbD 플랫폼의 구조를 제안한다.

1. 서론

QbD(Quality by Design, 의약품 품질고도화설계)는 혁신적 제약분야 신기술로 제조공정과 품질관리로서 현재의 이원화된 시스템을 단일 시스템으로 융합·일원화하는 신개념 패러다임이며, 21세기형 GMP(우수 의약품 제조 및 품질관리 기준)이다[1]. 즉, 의약품 연구단계 및 제조공정에서 발생할 수 있는 위험성을 사전에 예측·관리하고 체계적으로 대처하는 품질관리 시스템으로, 미국·유럽연합·일본 등 주축이 된 의약품국제조화회의(ICH)에서 확립한 국제 기준이며 우리 정부도 현재 QbD를 추진 중이다.

QbD를 실시하게 되면, 제품의 품질을 높은 수준으로 향상시켜 제조공정 과정을 개선하여 효율성을 증대시키고, 불량률을 최소화하여 제조단가를 낮추며, 공정 중 불필요한 장치의 가동을 최소화하여 오히려 비용을 절감할 수 있다. 또한 해외진출을 위한 국제 규제와 조화 등 사후승인변경 등의 허가 및 규제사항들에 대한 변경을 쉽게 할 수 있는 장점들이 있다. 하지만 이러한 장점에도 불구하고 현재 국내 제약회사 중 QbD를 적용하여 의약품을 개발한 사례는 전무하다[1].

국내외 제약회사는 가상화 기술, 인메모리(In-Memory) 컴퓨팅 기술, 대규모 데이터 저장 기술 등이

포함된 클라우드 컴퓨팅(Cloud Computing) 환경에서 제약 라이프사이클 동안 수집된 빅데이터를 분석하여 엔드 투 엔드 품질을 최적화하고 있다. 그러나 최근 글로벌 제약회사는 본사, 클라우드 인프라, 기업 데이터 센터 및 지사 간의 데이터 전송 지연을 피하기 위해 데이터 처리 및 분석을 데이터 소스 가까이에서 수행하도록 하는 에지 컴퓨팅(Edge Computing)[2, 3] 환경을 구축하고 있다.

본 논문은 다품목 소량생산 위주의 국내 제약 환경에서 의약품 개발단계 전반에 중점을 두고 각 단계별로 적은 실험량의 QbD 접근법을 사용하여 대조약과 시험약 간의 생물학적 동등성 의약품 제조를 위한 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼 설계를 제안한다. 특히, 의약품을 개발하는 단계에서 품질 목표를 정하고 주요품질특성을 설정한 후 정확한 범위와 원인을 확인하기 위해 자동화된 위험평가도구를 사용하여 의약품의 특성에 영향을 미치는 매개변수를 빠르게 확인하고, 이를 응용하여 적절한 설계 공간(Design Space)을 정의하여 대조약과의 생물학적 동등성 입증을 지원하도록 한다.

본 논문의 2 절에서는 QbD와 실험설계법에 대해 설명한다. 그 다음 3 절에서는 QbD 기반 제형연구 예를 살펴보고 4 절에서는 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼

† 이 성과는 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2018R1C1B5086136).

‡ 교신저자

품을 제안한다. 마지막으로 5 절에서는 결론과 향후 계획을 논한다.

2. QbD 와 실험설계법

2.1 QbD

QbD 에 대해 단계적으로 설명하면, 우선 목표 (Quality Target Product Profiles, QTPP)를 설정하고 주요 품질특성(Critical Quality Attributes, CQAs)을 미리 계획하여 원래 계획을 피드백(Risk Assessments) 받아 잘 설계(Design Space)한 후 매우 일정한 품질(Quality Control Strategy)을 유지하는 의약품 개발 전반의 과정이다[4]. (그림 1)은 QbD 의 전반적인 단계이다.



(그림 1) QbD 의 전반적인 단계

QTPP 단계는 목표를 설정하는 단계로 적응증, 투여경로, 투여용량, 투약형태 등에 대한 정보를 약사, 의사, 환자의 관점에 따라 위험성과 타당성에 대해 자세히 기술하는 단계이며, CQA 단계는 미리 계획된 품질특성으로 완제의약품 성적서를 의미한다. 예를 들면, “함량의 목표(기준)는 90.0~110.0%내에 확인되어야 한다.” 등의 예를 들 수 있다. RA(Risk Assessment) 단계는 CQA 에 영향을 주는 인자인 CMAs(Critical Material Attributes)와 CPPs(Critical Process Parameters)를 선정하고 평가하는 단계이다. 이 단계는 위험 확인 및 나열, PHA(Preliminary Hazard Analysis) 등 위험 분석, 위험 평가, CQAs 에 영향을 주는 CMAs 와 CPPs 요인을 확인 및 정리하는 작업을 수행한다. DS(Design Space) 단계는 의약품 제조에 관련된 설계공간을 개발하는 단계로 DoE(Design of Experiments, 실험설계법) 방법을 사용하여 앞서 선정된 CMAs 와 CPPs 요인에 대해 의약품 설계 영역(Design Space)을 설정하는 단계이다. 마지막으로 일정 품질 유지 단계(Quality Control Strategy)는 검증된 설계 공간 내에서 품질을 유지하는 단계이다. 새로운 목표 설정이 필요하다면 QPTT 단계부터 다시 과정을 밟는다.

2.2 실험설계법

실험설계법[5]은 피서가 고안 한 실험 검색 및 최적화 기법이다. 실험설계법은 문제에 대한 실험 실시 방법, 데이터 수집 방법, 통계적 분석 방법을 정하여 최소의 실험횟수로 최대의 정보를 얻기 위해 계획하는 것이다. 실험설계법의 주요 이점은 실험적 요인 간의 상호 작용을 탐지하여 실험적 변화의 상황 감도

를 해결하는 것이다. 이는 한 번에 하나의 요인만 바꾸어 상호 작용 효과를 식별할 수 없는 전통적인 방법과는 다르다. 즉, 전통적인 방법은 의약품 개발 혹은 생물학적 제제개발과 같이 높은 복잡도를 갖는 분야에서는 한계가 있다. 실험설계법은 고차원 공간을 탐구하기에 실험 실행 횟수 면에서 매우 효율적이다. 이러한 장점에도 불구하고 기본 생물학 연구 및 의약품 개발의 여러 분야에서 실험설계법 채택이 더딘 편이지만 최근 유용한 연구[6]가 진행되고 있다.

이와 같이 실험설계법은 연구개발 속도와 효율성을 향상시킨다. 특히, QbD 는 실험설계법의 가장 중요한 응용 중 하나이다. QbD 목적은 생산 공정의 산출물이 환경 조건과 같은 공정 매개 변수의 다양성에 대해 가능한 한 민감하지 않도록 보장하는 것이다[7]. 즉, 계획 단계부터 제조 단계까지 요구 품질 범위 내에서 제조 비용이 가장 저렴한 설계를 선택하도록 한다. 이를 위해 공정 민감도 소스와 제어 가능한 매개 변수 간의 상호작용에 대한 자세한 지식과 이러한 상호 작용을 평가할 수 있는 실험설계법이 필요하다.

3. QbD 기반 제형연구 예제

본 절에서는 Escitalopram oxalate oral solution(에스시탈로프람 내용액제) 개발 시 최적화된 조성 및 비율, 부형제³를 찾아내는 본 연구진의 제형연구 시험 예를 통해 QbD 과정을 설명하고자 한다. 본 시험은 주성분과 부형제와의 특정 조성물(조성비)에서의 함량 및 유연물질 안정성을 평가하는 예이다. 이 시험은 세 가지 보관 조건(실온, 가속, 가혹)과 네 가지 시험 기간 (Initial, 1, 2, 4 주) 중 네 가지 조합 조건(Initial, 실온/가속 2 주, 가속 4 주, 가혹 1 주)에 대한 두 가지 평가(함량, 유연물질) 결과를 나타내었다.

3.1 안정성 평가용 샘플 제조

내용액제⁴에 적합한 최적 조성비율 및 부형제를 선별하기 위해, <표 1>과 같은 배합적합성 연구를 통해 선별된 부형제(D.I.W, Sorbitol 류, Glycerin 류, Propylene glycol 등)로 기본 제형연구용 조성을 조제하여 안정성 평가를 실시하였다.

<표 1> 배합적합성 연구를 위한 시험 성분

구분	시험성분
1	Sorbitol70:Gly85:Sucrose:DIW=30:10:20:40
2	Sorbitol70:Sorbitol20:PG:DIW=30:30:10:30
3	Sorbitol20:Gly85:Citrate4.5:DIW=30:10:10:50
4	Sorbitol70:Gly85:PG:Malic:DIW=30:10:10:10:40
5	Sorbitol70:Sorbitol20:PG:Citrate:Sucrose=

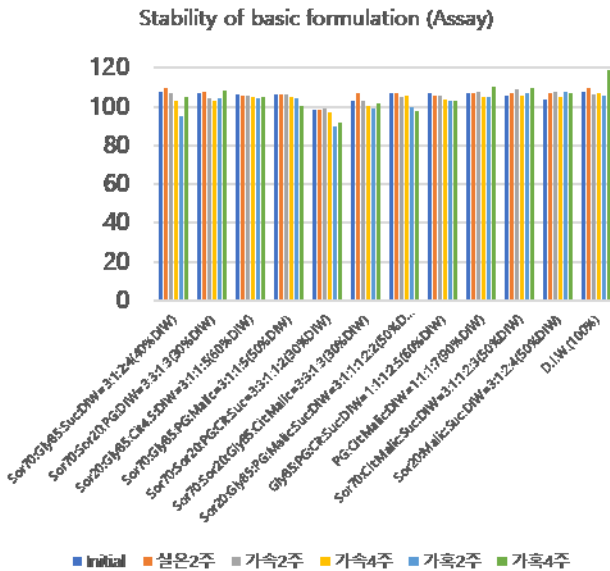
³ 약제를 먹기 쉽게 하거나 일정한 형태를 만들기 위하여 첨가하는 물질. 가루약과 알약에 유당을 주로 섞는다. 출처: 표준국어대사전

⁴ 약품을 물 또는 유기 용매에 용해하거나 분산시킨 물약 상태로 먹는 약. 내용 수제, 포화제, 유제, 시럽제, 침제, 전제 따위가 있다. 출처: 표준국어대사전

6	30:30:10:10:20 Sorb70:Sorb20:Gly85:Citrate:Malic:DIW=
7	30:30:10:10:10:10 Sorb20:Gly85:PG:Malic:Sucrose:DIW=
8	30:10:10:10:20:20 Gly85:PG:Citrate:Sucrose:DIW=
9	10:10:10:20:50 PG:Citrate:Malic:DIW=
10	10:10:10:70 Sorbitol70:Citrate:Malic:Sucrose:DIW=
11	30:10:10:20:30 Sorbitol20:Malic:Sucrose:DIW=
12	30:10:20:40 DIW

3.2 함량 평가

4 주간의 함량시험을 실시한 결과, 상기보관 조건에서는 함량평가에서 유의적인 변화는 없었다. 5 번 제형에서만 시간과 보관조건에 따라 낮은 함량을 보여주었으나 이는 점도로 인한 실험상 오차일 것으로 추정된다. 나머지 조성비율 등에서 함량이 저하되거나 유의적인 변화량이 발생하는 데이터는 확인되지 않았다. (그림 2)에서 보듯이 4 주간 가혹한 온도(60° C) 조건에서도 함량 저하의 영향은 발생되지 않았다.

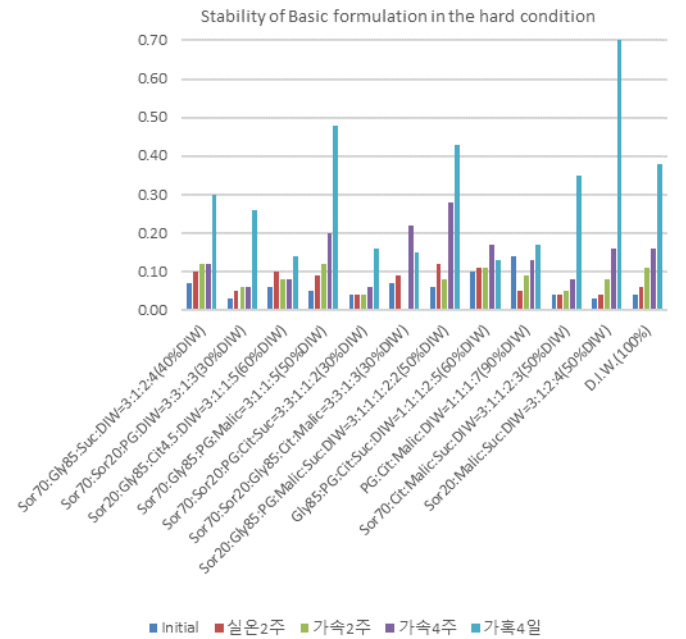


(그림 2) 함량평가 결과

3.3 유연물질 평가

<표 1>의 2 번, 3 번, 5 번 제형의 경우, (그림 3)에서 보듯이 가장 낮은 유연물질 증가율을 보여주었다. 상기 액상제형의 경우, Sorbitol 70/70 과 Sorbitol 70/20 의 단독 혹은 복합으로 제조된 조성물이며, 물의 비율이 60%로 높음에도 불구하고 가속보관 및 가혹보관 조건에서 낮은 유연물질 증가율을 보여주었다. 특히, 물의 비율보다는 사용되는 부형제 및 pH 조절제에 의해 유연물질의 증감이 결정됨을 확인하였다. pH 조절제인 Citric acid buffer pH4.5 와 10mM Malic acid 는 유연물질의 증감에 가장 큰 영향을 끼치는 부형제로 확인되었으며, Sorbitol 류와 Glycerin 류가 가장 안정화 역할을 하는 것으로 확인되었다. 이미 배합적합성 연구에서와 같은 결과가 실험설계법에서 도출되었으며 90%의

정제수가 사용된 PG 제형의 경우, 가속 및 가혹보관 조건에서 경향성 있는 유연물질 증가를 보였으나 전반적으로 낮은 유연물질 패턴을 보여주었다. 이는 정제수의 양보다는 부형제에 영향을 받는 것을 의미하며, 3 번 제형 역시 60%의 정제수로 구성되어 있다. 3 번 제형의 경우, 낮은 유연물질 증가폭과 30.1 의 낮은 점도(브릭스)로 인해 의약품 생산도 즉시 적용할 수 있을 것으로 추정된다. Sorbitol 류와 Glycerin 류는 유기 유연물질의 안정성에 유리한 역할을 하는 것으로 확인되었다.



(그림 3) 유연물질 평가 결과

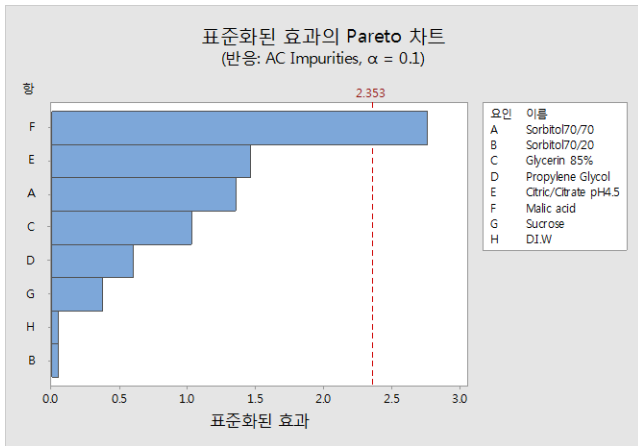
3.4 영향성 인자 평가

가속보관조건에서의 유연물질 변화량에 근거하여 영향성 인자를 평가한 결과, <표 2>에 의하면 Malic acid 가 유연물질 증가에 유의적인 영향을 끼치는 인자로 확인되며, (그림 4)에서 보듯이 pH 조절제인 Citric acid buffer 역시 두번째로 많은 영향을 끼치는 것으로 확인된다. 그 중 Sorbitol 70/20 의 경우, 안정성의 유의적인 변화를 발생시키지 않는 물질로 확인되고 있다.

<표 2> 가속 결과에 대한 영향성 평가 결과

	DF	Adj SS	Adj MS	F-값	P-값
모형	8	0.037400	0.004675	1.65	0.370
선형	8	0.037400	0.004675	1.65	0.370
Sorbitol70/70	1	0.005208	0.005208	1.84	0.268
Sorbitol70/20	1	0.000008	0.000008	0.00	0.960
Glycerin 85%	1	0.003008	0.003008	1.06	0.378
Propylene Glycol	1	0.001008	0.001008	0.36	0.593
Citric/Citrate pH4.5	1	0.006075	0.006075	2.15	0.239
Malic acid	1	0.021675	0.021675	7.66	0.070

Sucrose	1	0.000408	0.000408	0.14	0.729
D.I.W	1	0.000008	0.000008	0.00	0.960
오차	3	0.008492	0.002831		
총계	11	0.045892			



(그림 4) 파레토차트에 의한 영향성 인자 평가

위 액상 제형연구 결과로는 2 번, 3 번, 5 번 제형을 기준으로 Sorbitol70/20 과 Glycerin 100%의 비율을 조정하여 추가 제형연구를 하고자 하며, 관능연구와 더불어 안정성에 영향을 주지 않는 천연 향료를 도입하는 제형 안정성 연구와 제조공정연구를 통해 Design Space 를 마련하는 연구가 필요하다.

이와 같이 12 종의 조성물로 주성분의 안정성에 가장 영향성이 적은 “조성비율과 부형제” 및 영향성이 큰 “조성비율과 부형제”를 실험설계법 중 플란켓버만 선별 평가방법을 사용하였다(그림 4).

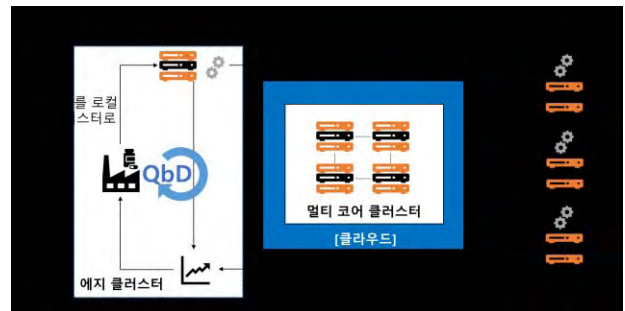
4. 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼

본 논문은 QbD 를 적용하여 의약품 연구개발 및 제조공정을 효율화하기 위해 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼을 설계한다. 먼저 QbD 단계 중 Design Space 적용단계에 실질적으로 상용화되고 있는 실험설계법을 자동화함으로써 의약품 연구개발 및 제조공정 시간을 단축하고자 한다. 이후 QTPP, CQAs, RA(CMA, CPP)용 플랫폼을 설계하여 자동화함으로써 의약품 연구개발 및 제조공정 시간 및 비용을 줄이고자 한다.

의약품 연구개발 및 제조 과정에서 많은 양의 데이터가 수집된다. 예를 들면, 원자재 배치 및 추적 데이터, 장비 작동 데이터, 교정 설정 데이터, 환경 데이터(대기 관련 기압, 온도 등) 등이 있다. 본 논문은 제조공정 프로세스 기록 모듈을 개발하여 이와 같은 데이터를 수집한다. 그리고 QTPP 와 CQAs 의 기술 명세 데이터를 입력 받아 수집된 데이터의 통계적 모델링을 통해 CMAs 와 CPPs 가 CQAs 에 얼마큼 영향을 끼치는지 확인하기 위해 본 논문의 실험설계법 모듈을 통해 자동 분석되도록 한다. 분석 결과는 제조공정에 피드백됨으로써 효과를 빠르게 확인할 수 있다. (그림 5)는 본 논문의 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼을 이용한 자동화 단계이다. 먼저 제조공정 프로세스

기록 시스템에 의해 수집된 데이터를 로컬 에지 클러스터로 전송한다. 그 다음 수집된 데이터는 가능하다면 에지 클러스터에서 분석을 실행하고 피드백을 전송한다. 만약 여러 에지 클러스터의 통합 데이터 분석이 필요하다면 코어 클러스터로 데이터를 전송하고 분석 후 피드백을 전송한다.

본 논문은 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼을 이용하여 의약품 개발에 관한 실험설계법 플랫폼 뿐만 아니라 대조약과 시험약 간의 생물학적 동등성 평가를 지원하여 최적의 반응 결과를 찾아내고자 한다.



(그림 5) 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼

5. 결론 및 향후 계획

본 논문은 제약분야에서 혁신적 신기술로 인정 받고 있는 QbD 를 적용하고자 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼을 설계하였다. 대표적인 모듈로는 의약품 연구개발 및 제조 과정에서의 데이터를 수집하기 위한 제조공정 프로세스 기록 모듈과 실험설계법 자동화 모듈이 있다.

계속해서 에지 컴퓨팅 기반 QbD 플랫폼을 위한 분석 프로그래밍 환경과 에지 컴퓨팅 플랫폼에 대해 추가 조사 후 실제 플랫폼을 개발할 계획이다.

참고문헌

- [1] 김주은, "Quality by Design 을 활용한 생물학적 동등성 의약품의 제조," *한국 PDA 판택*, Vol.11, No.2, 2017.
- [2] W. Shi, J. Cao, Q. Zhang, Y. Li, and L. Xu, "Edge computing: Vision and challenges," *IEEE Internet of Things Journal*, Vol.3, No.5, pp.637-646, 2016.
- [3] M. Satyanarayanan, "The emergence of edge computing," *Computer*, Vol.50, No.1, pp. 30-39, 2017.
- [4] G. H. Oh, J. H. Park, H. W. Shin, J. E. Kim, and Y. J. Park, "Quality-by-design approach for the development of telmisartan potassium tablets," *Drug development and industrial pharmacy*, Vol.44, No.5, pp. 837-848, 2018.
- [5] R. Fisher, "Design of Experiments," Macmillian Pub Co, 1971.
- [6] V. Kumar, A. Bhalla, and A. S. Rathore, "Design of experiments applications in bioprocessing: concepts and approach," *Biotechnology progress*, Vol.30, No.1, pp. 86-99, 2014.
- [7] D.C. Montgomery, "Statistical Quality Control: A Modern Introduction," Wiley, 2013.