

## 공정분석기술: 제약산업에서의 기술개발 사례 및 현황

우영아 · 김종윤<sup>1</sup> · 박용준<sup>1</sup> · 연제원<sup>1</sup> · 송규석<sup>1</sup> · 김효진<sup>2</sup> ★

(주) 한국유나이티드제약 제제연구소,  
<sup>1</sup>한국원자력연구원 원자력화학연구부, <sup>2</sup>동덕여자대학교 약학과  
(2008. 11. 3. 접수. 2009. 1. 29. 승인)

### Process analytical technology (PAT): field applications and current status in pharmaceutical industries

Young-Ah Woo, Jong-Yun Kim<sup>1</sup>, Yong Joon Park<sup>1</sup>, Jei-Won Yeon<sup>1</sup>,  
Kyuseok Song<sup>1</sup> and Hyo-Jin Kim<sup>2</sup> ★

*Korea United Pharm. Inc., Chungnam 339-841, Korea*

*<sup>1</sup>Korea Atomic Energy Research Institute, Daejeon 305-353, Korea*

*<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea*

(Received November 3, 2009; Accepted January 29, 2008)

**요 약:** 단순히 완제품만을 평가하는 기존의 방법에서 제조 공정의 보다 깊은 이해와 공정 제어를 통한 품질 확보가 PAT (공정분석기술, process analytical technology)가 지향하고 있는 핵심이다. 생산 상 위험 요소가 많이 발생하는 공정을 제어할 수 있는 목적으로 새로운 실시간 공정 제어 기술을 개발하는 것이 PAT 연구 내용이다. 공정 단계에 대한 이해, 공정에 필요한 여러 가지 변수 및 공정 생산품의 평가 기술은 PAT를 수행하기 위한 기술적 핵심 요소이다. 이에 관련하여 다국적 제약회사의 실제 공정에서의 실시간 품질관리 사례는 상당히 많은 것으로 알려져 있으나, 제조공정 및 분석 기술 자체가 기업 비밀인 경우가 많아 관련 정보는 극히 제한되어 있다. 본 총설을 통하여 실제 제약 산업 현장에서 활용되고 있는 적용사례를 소개하고, 각 제조 공정 및 완제품 실시간 품질 관리를 위한 PAT 연구 사례 및 기술개발 현황에 대하여 언급하고자 한다.

**Abstract:** The goal of PAT (Process Analytical Technology) is to build quality into products through better understanding and control of manufacturing processes, rather than merely testing the quality of the end product. Pharmaceutical manufacturers are trying to develop and implement new technologies in pharmaceutical production and quality control for real-time measurements of critical product and process parameters. Characterization of manufacturing process through experimental design, for evaluation of the effect of product and process variables, represents an integral part of the PAT framework. However, the publications regarding real PAT application to pharmaceutical process are very limited and the technologies are confidential as well. In this review, the case studies related to PAT are shown with real applications from a pharmaceutical company. Additionally, various applications of PAT on the developing stage are introduced with high analytical technologies for the improvement of quality control on manufacturing process.

**Key words :** process analytical technology (PAT), real-time measurements, PAT applications, quality control

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)2-940-4525 Fax : +82-(0)2-940-4182

E-mail : hyojkim@dongduk.ac.kr

## 1. PAT 배경

“공정분석기술(Process Analytical Technology: PAT)”은 2002년 미국 식품의약품안전청(US Food and Drug Administration: FDA)의 정식 발의(發議)에 의해 제약산업분야에서 시작된 신개념의 공정관리 및 진단기술을 일컫는 용어이다.<sup>1,2</sup> FDA의 정의에 따르면, “PAT는 원료나 공정 중의 물질을 실시간으로 분석하고, 분석한 결과에 따라 공정을 조절할 수 있는 시스템”을 의미한다.

PAT는 최적의 품질을 갖춘 의약품 생산할 수 있도록 품질에 영향을 미칠 수 있는 단위공정의 각 단계를 충분히 이해함으로써 의약품 품질로서 공정을 디자인하고 제어한다는 접근방식을 채택하고 있다. 국민의 생활건강을 위하여 안전하고 안정된 품질의 의약품 제조가 PAT의 최종 목표라고 한다면, 제약회사의 입장에서는 공정에 대한 이해를 바탕으로 원천적으로 불량약품 생산을 방지함으로써 시장경제 측면에서의 경쟁력 확보가 PAT의 달성을 통한 부산물이라고 할 수 있다. 그러나, 공정분석기술을 응용하는 분야는 이미 화학, 화공, 석유화학, 식품, 원료 및 재료 합성 분야 등에서 수십년 전부터 이미 많은 연구 기술 노하우로 산업분야 적용하여 왔다. 현재까지 응용되는 다양한 공정분석기술에 대한 내용은 본 저자들에 의해 “공정분석기술: 첨단 분석기술의 새로운 패러다임”이라는 제목으로 2008년 10월호 분석과학지에 소개하였고, 이러한 공정분석기술이 FDA 발의를 통해, 다시 한번 새로운 국면을 맞이할 수 있는 기회가 되어 제약분야에의 적극적 도입과 응용에 따라 한층 새로운 내용으로 개선되고 향상되고 있다. 제약 분야에서는 공정분석기술의 적용하는 데 있어서, 지금까지는 정부의 규제가 지나치게 적용됨에 따라 기존의 재래적인 분석방법만을 따를 수 밖에 없었기 때문에 다른 분야에 비해 공정분석방법이 매우 낙후되어 있다고 해도 과언이 아니었다. 그러나, 2002년 FDA에서 PAT를 발의함에 따라 제약분야에서 적극적인 공정분석기술이 도입되고 있다

실제로 FDA에서 PAT 관련 지침을 발표하게 된 배경 중의 하나가 바로 불량품에 의한 리콜 증가에 있다. FDA 통계에 따르면 전문의약품 리콜은 1998년 176건, 2001년 248건, 2002년 354건 등으로 해마다 증가하고 있다. Doug Dean 컨설턴트에 따르면 반도체 공정에서 단지 0.0001% 정도의 제품만이 제조공정 중 버려지는 반면, 생산된 의약품의 5-10%가 규격에 맞지 않아 재활용되거나 폐기된다고 한다.<sup>4</sup> 막대한 연

구비를 투입하여 개발한 신약을 대량 생산하거나, 극미량의 유효성분을 투입 및 관리해야 하는 의약품 제조공정이 정부의 의약품 안전성 규제 등의 이유 때문에 다른 산업공정에 비하여 상대적으로 낙후된 재래식 공정분석시스템을 이용하여 운영하는 경우를 흔히 볼 수 있다. 엄격한 규제와 복잡한 허가절차 등 제약산업의 특성상 공정진단기술의 적용이 매우 까다롭기 때문에 다른 산업공정에 비하여 상대적인 기술수준이 많이 뒤쳐질 수 밖에 없다. 이러한 불만을 배경으로 다국적 제약기업 중심으로 전통적인 개념의 공정 관리에서 새로운 개념의 공정관리를 도입할 수 있도록 규제 장치의 변화를 FDA에 강력히 요구하기 시작했다. 제약회사의 생산비용을 감안할 때 폐기 원료, 제조비용, 인건비 등은 매년 천문학적인 숫자로 예상된다. 국민의 생활건강과 직결되는 의약품에 대해서 까다롭고 복잡할 수밖에 없는 정부의 정책과 맞물리면서 제조공정의 효율화 달성은 악순환을 거듭하면서 해결의 실마리를 찾아야만 했다. 기존의 전통적인 방식으로 각 단위공정의 단계를 관리하게 되면 최종 완제품의 품질을 확인하고 나서야 공정을 감시하고 진단하는 사후처리 방식의 전통적 재래공정에서는 사전에 불량품의 발생을 차단할 수 없게 된다. 따라서, 이러한 재래식 제조공정의 취약점을 극복하기 위해서는 가능한 한 각 단위공정의 생산과정에서 실시간으로 품질을 감시함으로써 다양한 공정변수를 자동적으로 적절히 변화시킴으로써 공정을 중단하지 않고 연속적으로 운영하고 완제품의 불량률까지 조절할 수 있게 된다. 따라서, 화이자(Pfizer), 아스트라제네카(AstraZeneca), 사노피아벤티스(Sanofi Aventis) 등의 다국적 제약회사는 제조 공정에 PAT 기술을 사용할 수 있도록 법적근거를 마련해 줄 것을 강력해 요구해 왔고, FDA는 산업계의 요구에 부응함에 따라 결국 PAT의 탄생으로 이어지게 된다. FDA는 최근 기업의 적극적인 참여를 독려하고 나서는 등 비용절감을 쟁점으로 대기업뿐만 아니라 제네릭(generic) 의약품을 취급하는 회사까지 광범위하게 PAT 참여를 유도하고 있다.

현재 제약분야에서는 PAT의 연구 및 현장적용과 관련한 기술개발이 매우 활발히 진행되고 있다. 본 저자들이 발표한 첫 번째 총설에서는 공정분석기술의 태동 배경과 용어 정의, 개념, 핵심적 기술요소 등의 기초개념과 국내외 전반적인 기술개발 현황에 대해서 다루었고, 본 총설에서는 제약산업 현장에서 실제 적용사례를 중심으로 분석방법에 대한 구체적 설명보다는 각각의 제조 공정에서의 반제품 및 최종 완제품에

대한 실시간 품질 관리를 위한 PAT 연구 사례 및 기술개발 현황에 대하여 집중적으로 나타내고자 한다.

## 2. 제약산업에서의 PAT의 기술적 특징

제약산업의 PAT가 지향하는 분석기술은 다음과 같은 요소들을 필요로 한다. 먼저, 시료를 파괴하지 않고 분석이 가능해야 하고, 각 공정 내에서 실시간 분석을 수행해야 하므로, 일반적인 실험실적 분석에서 수행하는 시료 전처리 과정도 거치지 않아야 한다. 또한, 분석결과 빠른 시간 내에 실시간으로 도출되어야 한다. 이러한 특징을 갖춘 공정분석시스템은 기본적으로 모두 PAT로서 활용될 수 있다. 시장조사기관인 미국의 SDI사(Strategic Directions International, Inc.)의 2005년도 보고자료에 따르면, 제약 및 생명공학분야의 PAT 관련 장비에 대한 수요는 근적외분광분석(near-infrared spectroscopy) 등의 분광분석장비가 가장 높고, 그 뒤를 전기화학장비, 액체크로마토그래피, 입자크기 측정기기, 소프트웨어 등이 차지할 것으로 예상하고 있다(Fig. 1). 현재 비파괴 실시간 분석기술은 대표적 제약회사의 하나인 화이자를 선두로 약 10년 전부터 다국적 제약회사의 주도로 본격적인 개발이 진행 중이며, 원료의 순도 및 종류확인, 합성공정과 건조공정 등의 종말점(end point) 결정, 타정 및 과립제 제조공정에서의 수분함량분석, 정제(tablet) 내 주성분 또는 첨가제의 분포측정, 반응기 세척 과정에서 잔류물의 농도분석 등 다양한 종류의 공정에서 활용되고 있다. 이외에도 공정에 대한 충분한 이해를 바탕으로 공정의 특성을 좌우하는 핵심요소와 위험요인 등을 실시간으로 분석할 수 있는 기술개발을 지향하는 것이 제약 산업에서의 PAT 활동라고 할 수 있다. 거의 모든 의약품 제조공정은 PAT의 연구개발 대상이 될 수 있고, 실시간으로 측정하면서도 비교적 정확히 제어할 수 있는 분석법 등이 개발되고 있다.<sup>5-11</sup>

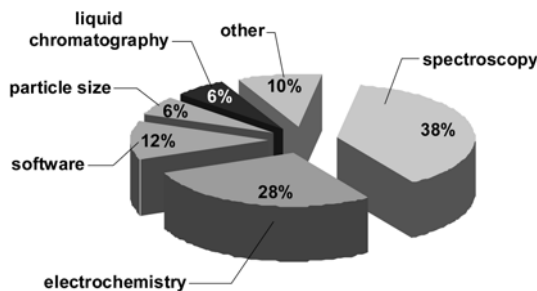


Fig. 1. PAT instrumentation demand, 2005 (Source: SDI).

## 3. 국내외 제약산업의 공정분석 현황

PAT 기술은 대폭적인 시간 단축, 비용 절감, 효율화 극대화를 통한 기업이윤 추구하고 불량 의약품으로 인한 약화(藥禍)사고를 미연에 방지함으로써 국민생활건강 향상에 이바지 할 수 있는 정부의 책임과 맞물려 지면서 향후 21세기를 지향하는 새로운 개념의 c-GMP (current Good Manufacturing Practice)로서 제약 공정의 기술을 선도할 것으로 예상된다. 이미 PAT를 적용하고 있는 유럽의 다국적 제약회사의 적극적 지지를 이끌어 냄으로써 글로벌스탠다드(global standard)를 지향하는 일반 제약회사들을 자극하고 있다. 실제, 제약 공정에 적용되는 PAT 기술의 대표적 사례를 다음과 같이 소개하고자 한다.

### 3.1. 원료 확인

최종 완제품의 성능을 결정하는 최초의 단계는 적절한 원료의 투입이다. 적절한 원료인지 판별하기 위해서는 정확한 성분분석을 위한 분석기기의 선택뿐만 아니라 원료사이의 차이를 구별해 낼 수 있는 패턴인식기법과 같은 통계적 자료해석기법의 도움이 필요하다. 근적외선분광분석법은 원료 확인을 위한 대표적인 공정분석방법이며, 패턴인식기법과 접목한 기술의 개발이 활발히 진행 중이다.<sup>12-17</sup> 원료를 구분하고 확인하는 과정에서 염두해 두어야 할 가장 중요한 사항은 미리 확보한 라이브러리(library) 자료의 구축이며, 실제 원료 사이의 차이가 아닌 기타 분석기기의 차이나 환경적 요소에 의한 방해요소를 적절히 제거해 주었는가를 확인해야 한다. 이러한 분광학적 방법은 광파이버를 이용하여 현장에서 실시간으로 원료를 확인하는데 사용될 수 있으며, 기존의 복잡하고 시간이 많이 걸리는 원료의 확인을 신속히 분석할 수 있는 분석기술로 주목받고 있다.

### 3.2. 혼합공정

혼합공정은 제약산업뿐만 아니라 다른 산업공정에서도 가장 흔히 볼 수 있는 단위공정 중의 하나이다.<sup>18,19</sup> 분체혼합의 경우 혼합의 균일성이 종말점(end point)을 결정하는 핵심요소가 된다. 정성적 개념에 의한 종말점 결정방법과<sup>20,21</sup> 이른바 “calibration-free” 방법을 이용함으로써 검량작업을 생략함으로써 효율적 운영이 가능할 수 있는 신개념의 공정분석방법이 제안되었다.<sup>22-25</sup> 이 방법은 시간에 따른 일련의 측정값들에 있어서 잔차의 표준편차를 감시함으로써 일정 수준의

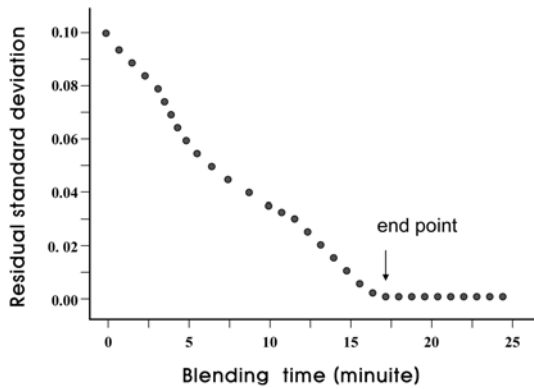


Fig. 2. Schematic examples of calibration-free approach based on the residual standard deviation of successive measurements to find the end point in a blending process.

값으로 수렴하는 것으로써 공정의 종말점을 결정하는 방법이다. 일반적으로 화학분석기기를 이용한 정량분석방법의 경우는 화학적 특성값의 변화와 기기의 응답신호 사이의 상관관계를 식으로 나타내는 “검량(calibration)” 작업을 필요로 한다. 하지만, Fig. 2에서 처럼 혼합공정의 종말점(end point)을 시간에 따른 표준편차로만 감지함으로써 별도의 검량과 관련한 작업을 수행하지 않고도 종말점을 결정할 수 있기 때문에 신속한 분석 결과를 요하는 공정분석에서 적절한 판단 수단으로 활용될 수 있다. 정량분석에 필요한 작업이 복잡하고 시간과 노력을 요구하는 공정인 경우에 정량분석을 수행하지 않고서도 공정분석의 목표를 충분히 달성할 수 있다는 점에서 매우 효율적인 방법으로 실제 산업현장에서 활용되고 있다.

다양한 형태의 혼합기 중 패터슨-켈리혼합기(Patterson-Kelley Blender)와 같이 혼합반응기 자체가 회전하면서 내용물을 혼합하는 공정의 경우에는 배선 등의 기술적 문제 때문에 실시간 공정분석시스템을 구축하기 어려운 경우가 발생한다. 무선통신을 이용한 원격시스템을 활용하게 되면 실시간 공정분석이 가능할 뿐만 아니라 실제 공정에서는 각 설비간의 통신을 위해 필요한 배선에 의한 비용이 상당히 높고, 현장작업자의 안전과 관련해서 무선통신을 이용하게 되면 많은 이점이 있다.<sup>26-27</sup>

### 3.3. 조립공정

#### 3.3.1. 유동층 조립공정의 입도분석

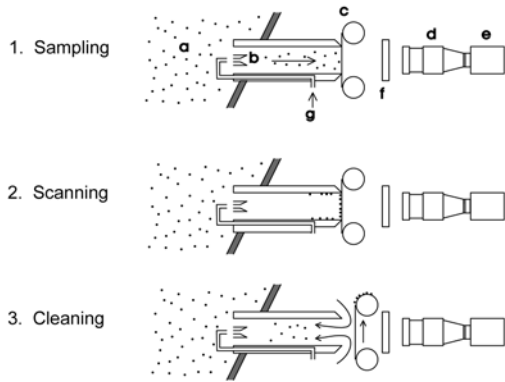
수산화알루미늄과 산화마그네슘을 포함하는 제산제 과립을 유동층으로 조립하는 경우, 수산화알루미늄 겔

의 노화를 주의해서 측정해야 한다. 수산화알루미늄은 무정형 상태에서 최적의 제산효과를 구현할 수 있고, 유동층 조립 시 온도와 습도 조건에 따라 무정형의 수산화알루미늄 겔을 결정화시킬 수 있기 때문에 가능한 한 단시간에 조립을 완료하여 건조를 수행해야 한다. 그러나, 수산화알루미늄 겔은 다량의 물을 포함하고 있기 때문에 빠른 속도로 분무해야 한다. 이와 같은 조립 조건을 수행하는 경우, 1~2분간의 조립시간 차이로, 조립 과부족의 로트(lot)가 발생하는 사태가 된다. 조립 과승의 로트는 봉해의 지연, 조립 부족 로트는 과립수율의 저하등의 문제를 야기한다. 따라서, 유동층 피드백 제어에 활용할 수 있도록 조립 중의 입도를 실시간으로 측정할 수 있는 기술이 필요하다. 근적외선분광분석법과 계량화학적 방법을 접목한 입도 측정 연구와 제약공정에서 나노약물 합성공정에서의 입도 종말점에 대한 온라인 감시와 관련한 연구가 보고된 바 있다.<sup>28-30</sup>

한편, 유동층 반응기 내부의 입자시료를 채취하고, 카메라로 촬영한 사진을 화상(畫像)분석하여 입도를 결정하는 방법도 있다. 이 측정 시스템은 유동층 반응기 측벽에 시료채취관을 관통시켜, 컨테이너 내부에 노즐을 관의 바깥방향으로 설치하여 유동층 내부부터 입자시료를 채취하는 장치(Fig. 3)와 관 출구에 부착되어 있는 투명 점착테이프 위에 고정된 입자를 촬영하기 위한 CCD (charge-coupled device) 카메라로 이루어져 있다. CCD 카메라의 사진을 이용하여 입자 크기, 면적 등을 측정하면, 전체 입자에 대한 평균입도 및 입도분포 등을 간단히 결정할 수 있고, 간단한 연산장치를 이용함으로써 입도 규격치 등 조립 종말점의 입도 조건을 만족시키고, 조립공정을 자동적으로 종료할 수 있다. CCD 카메라를 이용하는 방법은 조립물의 입도를 직접 실시간으로 측정하는 방식이다. 온도, 수분 등의 간접인자를 관리하는 방법보다 신뢰성이 높고, 현재 제약공정에서 성공적으로 활용되고 있는 방식이다.

#### 3.3.2. 교반 조립공정에서의 소비전력계산에 의한 조립도 관리

교반 조립법은 범용으로 사용되고 있는 제조방법으로, 제조사에 따라 여러 가지 형태의 교반조립기가 판매되고 있다. 이 조립법은 유동층 조립법에 비해 조립물 품질의 변동요인은 적다. 하지만, 대량생산을 위한 스케일업(scale-up) 과정에서 반응용기, 교반기 모양이 제조회사에 따라 각각 다르기 때문에, 동일한 스케일



a: fluidized-bed, b: nozzle, c: particle trapping film, d: lens, e: CCD video camera, f: high frequent light source, g: compressed air for sampling



Fig. 3. Sampling from a fluidized-bed reactor and photograph of particle size analyzer equipped with CCD camera (reproduced with permission from T. Tanino and T. Enomoto in Shionogi & Co., LTD.).

이라도 기종 간 동일한 성상의 조립 제품을 생산하기 어렵다. 특히, 교반 회전수를 어떻게 설정하느냐가 매우 중요하다. 따라서, 교반 날개선단의 속도를 일치시키거나, 가속도를 일치시키는 등의 방법이 제안되고 있으나, 그동안 감각적, 경험적인 방식으로 조절할 수밖에 없었다. 이러한 문제점을 해결하기 위해, 처음으로 조립 시간을 변동요인으로 고려할 수 있는 방법이 제안되어 주목을 받고 있다. 조립상태의 모니터링법은 Fig. 4에서 보여주는 것처럼 교반조립에 사용되는 소비전력의 적분값, 즉, 교반조립에 사용된 전체 에너지를 계측하여 조립 종말점을 제어하는 방법이다.

### 3.3.3. 원심유동형조립장치에 의한 피복조립공정

원심유동형조립장치(centrifugal fluidizing granulator)를 이용한 피복조립은 서방성제제 등을 제조하는데 유용한 방법으로, 구형과립에 결합제액을 스프레이하여 적당히 습윤시킨 후, 적당량의 분말을 산포하는 조작을 반복하여 피복조립을 실시하는 장치이다. 그러나, 스프레이 한 액량을 과량으로 하면 입자들이 응집하여 큰 입자들이 생성하고, 반대로 부족하면 산포되어 있는 분말이 완전히 피복되지 못하는 산포분말상태로 응집물을 형성하거나, 흡인에 의해 시스템 바깥으로 발산하는 문제 등을 야기한다. 이런 모든 경우, 제품의 품질, 즉 용출속도에 변동을 발생한다. 이런 결합제에 의한 과립 표면의 적절한 습윤 정도를 조절하기 위해, 수분 등의 모니터링만으로는 되지 않는 경우도 종종 발생된다. 이런 경우는 오랜 경험의 숙련된 작업

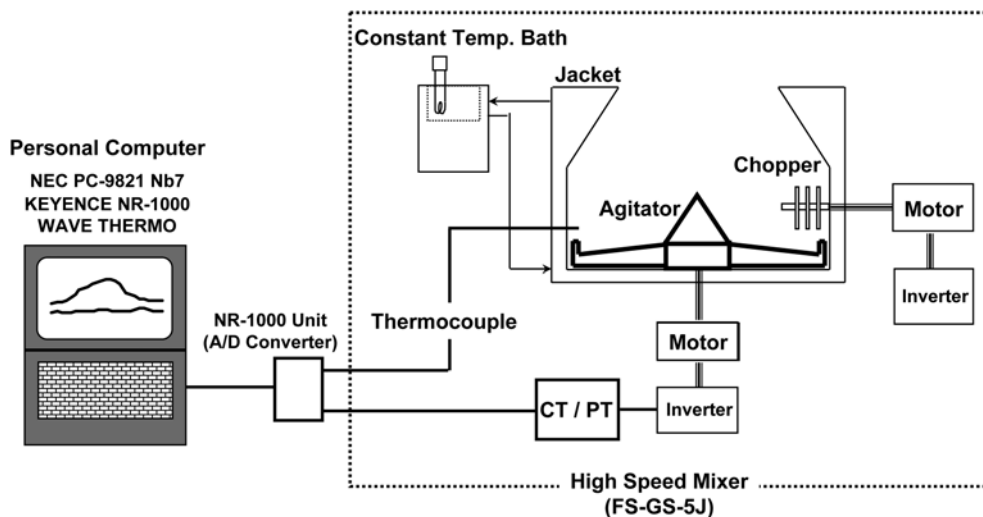


Fig. 4. Control of wet high shear granulation (reproduced with permission from T. Tanino and T. Enomoto in Shionogi & Co., LTD.).

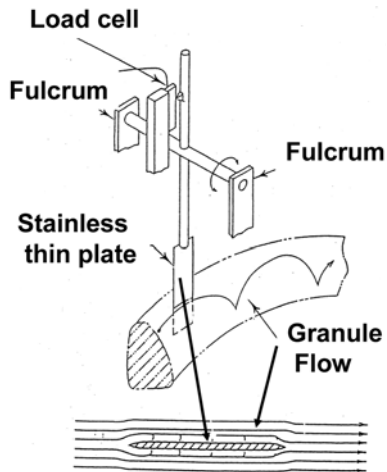


Fig. 5. Real-time monitoring sensor of granule wetness in centrifugal fluidizing granulator (reproduced with permission from T. Tanino and T. Enomoto in Shionogi & Co., LTD.)

자가 공정을 담당하지만, 그럼에도 불구하고, 공정 효율은 낮고 생산되는 과립의 용출 또한 커다란 편차를 보이고 있다. 이러한 이유로 걱정한 과립표면의 습윤도를 검출하기 위하여 Fig. 5와 같은 장치를 개발하였다. 이 센서는 전동하는 과립 중에 막대를 꽂은 형태의 간단한 장치로, 막대에 과립표면이 닿으면 과립 간에 액체가갸가 만들어져, 센서에 생기는 저항력이 증대되어 출력이 커지게 된다. 반대로 과립표면의 습윤도가 저하되는 경우, 입자간의 부착력이 감소되어 바삭거리는 상태가 되어 센서에 발생하는 저항력도 감소되어 출력이 저하된다. 이러한 원리로 피복조립 중, 과립의 습윤도에 대응하는 신호를 실시간으로 계측하여, 스프레이의 On/Off를 피드백하여, 일정 범위내로 유지하면 습윤 상태를 적정하게 유지할 수 있는 일이 가능하다.

### 3.4. 타정 (tableting) 공정

#### 3.4.1. 물리적 물성계측

타정 설비는 이미 오래 전부터 실시간 계측기술이 도입되어, 고도의 타정 품질달성을 목표로 하고 있다. 일반적으로 타정 압력과 정제 중량과는 직선적 관계에 있고, 이러한 원리로서 압력제어장치(pressure control device: PCD)를 이용하여, 정제 개개의 타정 압력을 실시간으로 측정하여, 이 값으로부터 개개의 정제질량을 자동 감시하여 질량 과부족에 해당하는 정제는 제외시키도록 하였다. 이러한 시스템으로, 정

제전수(全數)의 질량보증이 가능하였고, 타정 압력은 온도, 타정용 과립의 입도 등에 의한 편차가 있으므로, 일정시간 등으로 정제의 실제 질량을 자동으로 측정하는 장치를 이용하여, PCD 장치를 보완할 수 있도록 하고 있다. 최근에는 정제의 두께, 직경, 경도 등을 동시에 자동으로 측정하는 장치를 시판하여 정제의 물리적 품질보증이 향상에 큰 기여를 하고 있다.

#### 3.4.2. 정제 외관 검사

정제 외관 검사는 PAT의 한 예로 정제의 외관을 타정 중 작업자가 감독하지만, 불량률 선별하는 내용에 개인의 오차나 차이가 있을 수 있으므로, 일정한 보증 수준을 유지하는데 곤란한 경우가 있었다. 현재에는 자동화 된 외관검사를 시판하고 있어, 타정기와 직접 연결하여, 정제의 외관을 실시간으로 검사하는 일이 가능해졌다. 타정 공정에서 무언인가 문제가 발생하여 정제 외관, 특히 이물 혼입을 등이 비정상적으로 높아지는 경우는 자동적으로 타정 공정을 정지하여 문제를 해결한 후에 타정 공정을 재가동함으로써 반복되는 타정의 불량률을 방지할 수 있도록 하고 있다. 스티킹(sticking)과 캐핑(capping)은 정제의 외관품질에 영향을 미치는 커다란 원인으로 치명적 문제를 발생하기도 한다. 그리하여 회사의 마크나 제품코드 등이 제대로 각인이 되지 않는 등, 가벼운 정도의 스티킹은 정제외관검사기로는 검사가 곤란하여, 타정기의 무인운전으로 실시하는 요즘은 이러한 스티킹의 영향이 유인 타정이 주류인 시대보다 큰 문제로 나타났다. 여기에 타정시 상하면(上下面) 부분에 CCD카메라로 촬영하여, 스티킹 발생상황을 실시간으로 계측하는 정제 스티킹(sticking) 자동검사 시스템 장치를 개발하여, 이 시스템의 도입으로 야간무인운전을 실시하는 경우, 이런 스티킹으로 나타나는 문제를 경감할 수 있다.

### 3.5. 합성반응 및 건조공정

동결건조(freeze drying), 유동층건조(fluidized bed drying) 등은 대표적인 건조공정들로서 많은 연구가 수행되어 왔다.<sup>31-39</sup> 그 중에서도 근적외선 영역의 다이오드레이저흡수분광(Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy: TDLAS)법을 이용한 미량 기체 성분분석방법은 이미 다양한 산업공정에 활용되고 있는데, 최근 제약공정의 동결건조공정에서 수증기의 유량을 실시간 측정할 수 있는 기술이 보고된 바 있다.<sup>40</sup> 특히 유동층 반응기를 이용한 건조공정에서의 수분의 함량은 타정 공정에서 정제의 용해특성과 약물의 정확한

투여량 결정, 유효성분의 안정성 등에 결정적 영향을 끼칠 수 있기 때문에 매우 중요하지만, 분석이 이루어지는 과정 중에 반응기 내의 분석대상 시료들이 동적인 상태에서 매우 불규칙하게 유동하고 있기 때문에 매우 까다로운 공정분석기술의 하나이다. 지금까지도 여전히 전통적인 Karl-Fischer (KF) 방법이나, loss-on-drying (LOD) 방법 등의 오프라인 분석에 의존하는 경우도 많다. 따라서, 수분의 존재에 민감한 근적외선분광분석법 이용한 실시간 공정분석방법에 대하여 연구가 진행 중이다.<sup>41,42</sup> 또한 합성반응공정이나 건조공정에 대해서도 혼합공정에서와 마찬가지로 “calibration-free” 방법을 활용한 중합점의 결정에 관한 연구개발이 진행 중이며 실제 현장에서도 활용되고 있다.

### 3.6. 주성분 분석

정제 내 성분 분석은 의약품 안전성과 유효성을 결정하는 중요한 점검 내용이므로 현재까지의 실시간 분석기술만으로는 많은 위험이 따른다. 하지만 현재 주성분을 측정하는 방법은 주로 파괴적인 방법으로 배치(batch) 중의 일부만을 임의적으로 선별하여 적합 판정을 할 수 밖에 없다. 이것은 또한 배치 내의 모든 생산 의약품이 동일한 품질이라는 전제가 필요하다. 만약, 공정상 눈에 보이지 않는 문제가 생겨 배치 내의 편차가 심할 경우에는 의약품 품질 및 안전성에 치명적 문제를 야기할 수 있다. 그러므로, 시료를 비파괴적으로 검사할 수 있는 분석법의 개발은 의약품 전수(全數)를 분석할 수 있도록 하여 생산되는 모든 의약품을 확인하고 출하할 수 있다는 보다 높은 단계의 품질 관리 시스템의 구축이다. 이러한 분석 기술을 사용한 의약품 주성분 분석에는 비교적 간단한 성분으로 이루어진 액체부터 적용이 가능할 것으로 예상되고, 이러한 연구들이 실제 보고되고 있다. 현재 고형제제의 경우는 복잡한 성분의 매트릭스로 주성분을 정확히 측정에 관련한 연구는 보고되어있고, 주로 정제의 유효성분 분포, 다형체(polymorph) 분포, 수분함량, 코팅의 균일성, 불순물 확인 등에 활용하고 있다.

테라헤르츠분광분석(terahertz spectroscopy)법은 그동안 주로 정제 내 유효성분의 결정화도를 결정하는데 활용되어 왔었다.<sup>43-46</sup> 최근 FDA의 연구결과에 따르면, 테라헤르츠분광분석을 이용하여 정제 내 화학성분의 정량분석에 관한 연구가 발표되면서 향후 산업 현장에 적용될 수 있는 첨단기술로서 기대를 모으고 있다.<sup>47,48</sup> 한편, 화학적 영상(chemical imaging)기술에서 적외선이나 라만분광분석법을 이용하게 되면, 수

밀리미터 크기의 물체를 분석하기 어렵고, 표면이 평편해야 하지만, 근적외선분광분석을 이용하게 되면 단순한 QTH (quartz-tungsten-halogen) 선원을 사용함으로써 큰 면적을 측정할 수 있으며, 곡면을 측정할 수 있다는 장점이 있다.<sup>49-51</sup>

## 4. 결 언

외국의 선진 다국적 제약기업은 서둘러 PAT의 도입을 추진하고 있지만, 국내의 PAT는 여전히 걸음마 단계에 있다. 물론 PAT가 추구하는 실시간 온라인 분석은 초기의 과도한 설비 투자를 요구한다. 영세한 중소기업에서는 이를 감당하기 어려운 만큼, 국내 산업의 생산성 향상과 국가경쟁력을 확보하기 위해서는 정부 차원의 지원과 국내 기업 간 기술협력이 필요하다. 제조공정기술의 공개를 꺼려하는 제약회사는 공정분석기기회사와의 전략적 제휴를 통해서 이를 극복해야 한다. 실제로 해외에서는 연구소나 학교가 중심이 아니라 분석기기 전문회사와 제약회사 사이의 기술협력으로 공정의 적용이 수행되고 있고, 이러한 성공 케이스는 기업의 이윤과 직결되므로 외부에 좀처럼 공개되지 않는다. 그래도, 미국이나 유럽의 경우에는 학교를 중심으로 PAT 전문센터 및 조합(consortium)을 운영하면서 산업계의 기술적 문제를 해결하기 위한 연구 및 개발을 활발히 진행 중이다. 일본도 최근 제약회사들을 주축으로 PAT연구회를 결성하여 글로벌 트렌드를 맞춰가고 있다. 다행히 최근 제약 산업 분야에서 많은 관심을 가지고 PAT를 이해하기 위해 노력하고 있고, 전문인력의 육성과 관련 기술개발이 시작되고 있다. 외국의 대형 분석기기회사들과 비교하여 상대적으로 낙후되어 있는 공정분석시장 및 기술역량을 확대함으로써 국내 산업 실정에 맞는 독자적인 기술을 개발하는 것이 글로벌 경쟁 시대에서 국내 제약 산업이 경쟁할 수 있는 핵심이 되는 미래가 멀지 않았다.

## 감사의 글

본 연구는 교육과학기술부의 원자력기술개발사업과 방사선기술개발사업의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. US FDA, <http://www.fda.gov/oc/guidance/gmp.html>

2. US FDA, <http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf>
3. J.-Y. Kim, Y.-J. Park, J.-W. Yeon, Y.-A. Woo, H.-J. Kim and K. Song, *Anal. Sci. Tech.*, **21**, 345-363(2008).
4. L. Abboud and S. Hensley, "New Prescription for Drug Makers: Update the Plant", *The Wall Street Journal*, September **3**(2003).
5. Y.-A. Woo and H.-J. Kim, *Microchem. J.*, **78**, 167-173(2004).
6. Y.-A. Woo, H.-R. Lim, H.-J. Kim and H. Chung, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **33**, 1049-1057(2003).
7. Y.-A. Woo, J.-W. Ahn, I.-K. Chun and H.-J. Kim, *Anal. Chem.*, **73**, 4964-4971(2001).
8. M.-S. Hwang, S.-H. Cho, H. Chung and Y.-A. Woo, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **38**, 210-215(2005).
9. M. J. Kim, H. Chung, Y.-A. Woo and M. S. Kemper, *Anal. Chim. Acta.*, **587**, 190-197(2007).
10. J. Kim, J. Noh, H. Chung, Y.-A. Woo, M. S. Kemper and Y. Lee, *Anal. Chim. Acta.*, **598**, 280-285(2007).
11. M. J. Kim, H. Chung, Y.-A. Woo and M. S. Kemper, *Anal. Chim. Acta.*, **579**, 209-216(2006).
12. T. Norris, P. K. Aldridge and S. S. Sekulic, *Analyst*, **122**, 549-552(1997).
13. S. H. Scafi and C. Pasquini, *Analyst*, **126**, 2218-2224(2001).
14. M. Blanco and M. A. Romero, *Analyst*, **126**, 2212-2217(2001).
15. Y.-A. Woo, H.-J. Kim and J. Cho, *Microchem. J.*, **63**, 61-70(1999).
16. A. Candolfi, R. De Maesschalck, D. L. Massart, P. A. Hailey and A. C. E. Harrington, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **19**, 923-935(1999).
17. P. R. Khan, R. D. Jee, R. A. Watt and A. C. Moffat, *J. Pharm. Sci.*, **3**, 447-453(1997).
18. V. W. Uhl and J. B. Gray, "Mixing: Theory and Practice Academic Press", New York, 1967.
19. E. W. Ciurczak, *Pharm. Tech.*, **15**, 140-145(1991).
20. D. J. Wargo and J. K. Drennen, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **14**, 1415-1423(1996).
21. C. Van der Vlies, K. J. Kafka and W. Plugge, *Pharm. Technol. Eur.*, **7**, 46-49(1995).
22. P. Gemperline, G. Puxty, M. Maeder, D. Walker, F. Tarczynski and M. Bosserman, *Anal. Chem.*, **76**, 2575-2582(2004).
23. P. A. Hailey, P. Doherty, P. Tapsell, T. Oliver and P. K. Aldridge, *J. Pharm. Biome. Anal.*, **14**, 551-559(1996).
24. S. S. Sekulic, H. W. Ward, D. R. Brannegan, E. D. Stanley, C. L. Evans, S. T. Sciavolino, P. A. Hailey and P. K. Aldridge, *Anal. Chem.*, **68**, 509-513(1996).
25. M. Blanco, R. Gonzalez and E. Bertran, *Talanta*, **56**, 203-212(2002).
26. C.-K. Lai and C. C. Cooney, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 60-70(2004).
27. Z. Shi, R. P. Cogdill, S. M. Short and C. A. Anderson, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **47**, 738-745(2008).
28. A. J. O'Neil, R. D. Jee and A. C. Moffat, *Analyst*, **123**, 2297-2302(1998).
29. A. J. O'Neil, R. D. Jee and A. C. Moffat, *Analyst*, **128**, 1326-1330(2003).
30. J. P. Higgins, S. M. Arrivo, G. Thurau, R. L. Green, W. Bowen, A. Lange, A. C. Templeton, D. L. Thomas and R. A. Reed, *Anal. Chem.*, **75**, 1777-1785(2003).
31. J. J. Schwegman, L. M. Hardwick and M. J. Akers, *Pharm. Dev. Technol.*, **10**, 151-173(2005).
32. X. Tang and M. J. Pikal, *Pharm. Res.*, **21**, 191-200(2004).
33. S. C. Tsinontides, P. Rajniak, D. Pham, W. A. Hunke, J. Placek and S. D. Reynolds, *Int. J. Pharm.*, **280**, 1-16(2004).
34. W. Y. Kuu, L. M. Hardwick and M. J. Akers, *Int. J. Pharm.*, **302**, 56-67(2005).
35. J. A. Searles, *Am Pharm. Rev.*, **7**, 58-68(2004).
36. M. Fransson and S. Folestad, *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **84**, 56-61(2006).
37. S. Kawai, *Drying Tech.*, **11**, 719-731(1993).
38. S. Watano, H. Takashima and K. Miyunami, *J. Chem. Eng. Japan.*, **30**, 223-229(1997).
39. A. Y. Gore, D. W. McFarland and N. H. Batuyios, *Pharm. Tech.*, **9**, 114-122(1985).
40. H. Gieseler, W. J. Kessler, M. Finson, S. J. Davis, P. A. Mulhall, V. Bons, D. J. Debo and M. J. Pikal, *J. Pharm. Sci.*, **96**, 1776-1793(2007).
41. R. L. Green, G. Thurau, N. C. Pixley, A. Mateos, R. A. Reed and J. P. Higgins, *Anal. Chem.*, **77**, 4515-4522(2005).
42. J. Burgbacher and J. Wiss, *Org. Proc. Res. Dev.*, **12**, 235-242(2008).
43. P. F. Taday, I. V. Bradley, D. D. Arnone and M. Pepper, *J. Pharm. Sci.*, **92**, 831-838(2003).
44. C. J. Strachan, T. Rades, D. A. Newnham, K. C. Godron,



- M. Pepper and P. F. Taday, *Chem. Phys. Lett.*, **390**, 20-24(2004).
45. A. J. Fitzgerald, B. E. Cole and P. F. Taday, *J. Pharm. Sci.*, **94**, 177-183(2005).
46. C. J. Strachan, P. F. Taday, D. A. Newnham, K. C. Gordon, J. A. Zeitler, M. Pepper and T. Rades, *J. Pharm. Sci.*, **94**, 837-846(2005).
47. H. Wu, E. J. Heilweil, A. S. Hussain and M. A. Khan, *J. Pharm. Sci.*, **97**, 958-971(2008).
48. H. Wu, E. J. Heilweil, A. S. Hussain and M. A. Khan, *J. Pharm. Sci.*, **97**, 970-984(2008).
49. E. N. Lewis, J. W. Schoppelrei, E. Lee, L. H. Kidder, K. A. Bakeev (Eds.), "Process Analytical Technology", Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, 187-225, 2005.
50. E. Lee, W. X. Huang, P. Chen, E. N. Lewis and R. V. Vivilecchia, *Spectroscopy*, **21**, 24-33(2006).
51. E. N. Lewis, J. Schoppelrei and E. Lee, *Spectroscopy*, **19**, 26-36(2004).