

제약공정에서 공정 및 제품의 품질향상을 위해 강건 호감도 함수 모형을 이용한 최적공정설계

박경진* · 신상문*[†] · 정혜진**

*인제대학교 시스템경영공학과

**동아대학교 산업경영공학과

An Optimal Process Design Using a Robust Desirability Function(RDF) Model to Improve a Process/Product Quality on a Pharmaceutical Manufacturing Process

Kyung Jin Park* · Sangmun Shin*[†] · Hea Jin Jeong**

*Department of Systems Management and Engineering, Inje University

**Department of Industrial Management System Engineering, Dong-A university

Quality design methodologies have received constituent attention from a number of researchers and practitioners for more than twenty years. Specially, the quality design for drug products must be carefully considered because of the hazards involved in the pharmaceutical industry. Conventional pharmaceutical formulation design problems with mixture experiments have been typically studied under the assumption of an unconstrained experimental region with a single quality characteristic. However, real-world pharmaceutical industrial situations have many physical limitations. We are often faced with multiple quality characteristics with constrained experimental regions. In order to address these issues, the main objective of this paper is to propose a robust desirability function (RDF) model using a desirability function (DF) and mean square error (MSE) to simultaneously consider a number of multiple quality characteristics. This paper then present L-pseudocomponents and U-pseudocomponents to handle physical constraints. Finally, a numerical example shows that the proposed RDF can efficiently be applied to a pharmaceutical process design.

Keywords : Robust Design, Mixture Experiment, Simplex Design, Desirability Function

1. 서 론

품질 설계에 관한 많은 연구들이 제품의 품질 보증의 중요성 인식과 함께 다양한 분야에서 활발히 진행되고

있다. 특히, 의약품의 품질은 인간의 생명에 치명적으로 영향을 미치는 매우 중요한 요소이므로, 최종 제품의 샘플만으로 전제품의 품질을 보증 하기는 매우 어렵고 위험하다. 따라서 의약품의 생산 및 포장에 이르는 모든

논문접수일 : 2009년 06월 08일 논문수정일 : 2009년 12월 28일 게재확정일 : 2010년 12월 29일

[†] 교신저자 sshin@inje.ac.kr

※ This work was supported by National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government(KRF-2008-331-D00686)
This work was supported by the Korea Science and Engineering Foundation(KOSEF) grant funded by the Korea government(MOST)
(No. R01-2007-000-21070-0).

단위 공정이 설계, 관리, 검사 되어야 확실한 품질보증이 확보될 수 있을 것이다. 자유무역협정(free trade agreement, FTA) 체결과 함께 의약품에 대한 품질보증의 중요성이 더욱 강조되고 있어서, 최근에는 여러 가지 방법론들 이용한 이와 관련된 연구가 국내외적으로 많이 이루어지고 있다. 이는 의약품 시장의 경쟁력 확보를 위한 좋은 대안이 될 수 있을 것이다[19]. 의약품제조공정에 대하여 국제적으로 강화된 우수의약품제조관리기준(good manufacturing practice, GMP)을 준수하기 위해 최근 제약업체들은 많은 노력과 개선을 시도하고 있다. 그 중 가장 중요한 점은 의약품제조공정 선진화를 통한 의약품의 품질확보이다. 기존의 의약품 제조 산업은 그 시장 규모가 매우 크고, 인간의 생명과 관련하여 많은 위험 요소를 포함하고 있지만, 생산 공정에 있어서는 여타 제조 산업의 생산기술에 비해 뒤쳐져 있는 실정이다[3]. 이에 따라 미국식품의약국(food and drug administration, FDA) 등 의약품제조 산업계에서는 약품생산의 혁신과 지속적인 개선을 도모하고 있다. 제품전체 생명주기에 걸친 능동적 품질 혁신을 통한 효율적인 생산과 품질보증을 확보하기 위해 의약품 제조공정에서의 우수의약품제조관리기준 확보 방안들을 개발하였다(FDA, 2004).

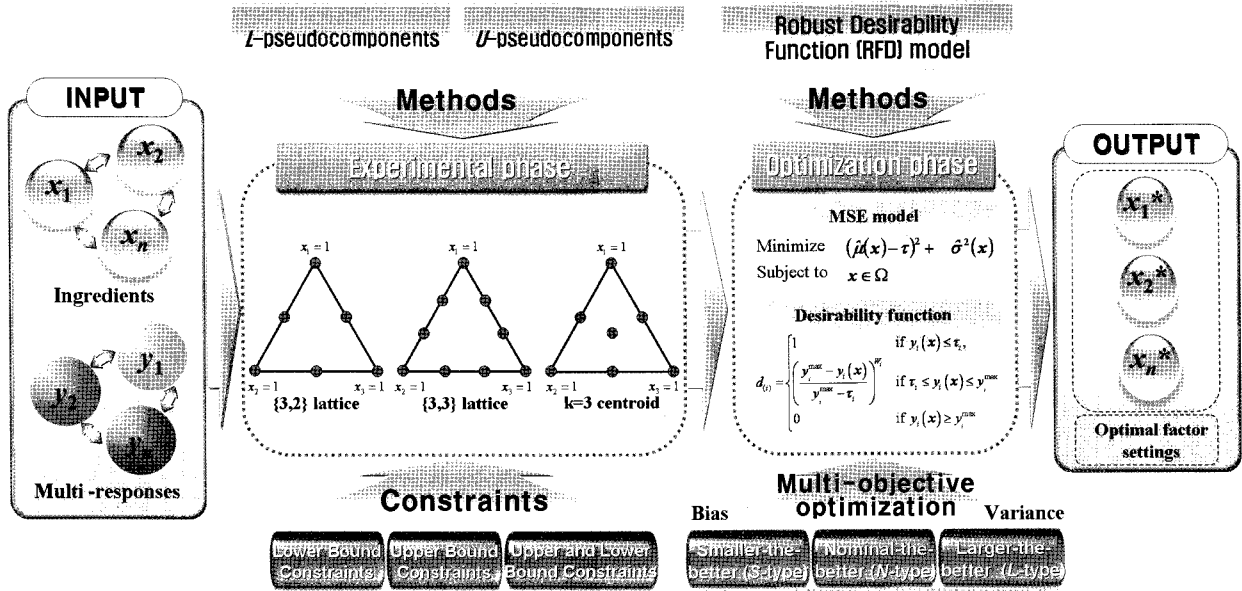
공정 설계 단계에서 분석적 기술이나 방법의 개발은 의약품 연구개발의 중요한 부분임에도 불구하고 연구개발에 대한 투자와 시행이 미흡한 실정이다. 의약품의 제조에서는 약의 성분비는 다른 성분과 섞여있고 서로 의존적인 관계를 이루고 있어, 요구되어지는 의약품의 품질을 최적화하기 위해서는 혼합물실험(Mixture Experiment)이 적절하다[16, 20]. 혼합성분에서의 제약조건 때문에 실험영역이 심플렉스 형태를 형성하지 않을 경우 실험점도 변해야한다. 제약조건을 가지는 혼합물실험에서 새로운 적절한 실험점을 얻는 방법으로는 Snee and Marquardt [17]이 제안한 꼭지점설계(Extreme vertices design) 방법이 있으며 Campisi et al.[7]과 Anderson-Cook et al.[2]은 이를 위해 D-최적설계(D-optimal design)의 적용을 제안하였다. 그리고 의약품제조를 최적화하기 위한 혼합물실험의 적용에 대한 중요성을 인식하여 Campisi et al.[7]은 테오필린용해(theophylline solutions)의 분석법을 소개 하였고 Gao et al.[9]는 의약품의 제조를 최적화하기 위해 혼합물 실험계획을 사용했다. 이와 비슷한 방법으로 Anderson-Cook et al.[2]은 정제제조의 최적화를 위해 혼합물실험을 의약품제조에 적용하였다.

그러나 의약품제조공정에서는 하나의 품질특성을 최적화하는 것보다는 여러 개의 품질특성들을 동시에 최적화해야 하는 경우가 많이 발생한다. 많은 학자들이 이러한 다목적 최적화(multi-objective optimization) 문제를 해결하기 위한 방법론들을 제시하였는데 Reddy et al.[14]

는 주입식 몰딩 공정에서 세 가지 품질특성을 최적화하기 위하여 목표계획법(goal programming)을 적용하였고 Su et al.[18], Tong et al.[21]은 이러한 문제를 해결하기 위하여 주성분분석(principal components analysis, PCA)을 적용하였다. 최근 Liao[11]는 기존의 다목적 최적화 문제에서 PCA의 적용에 대한 문제점을 보완하기 위하여 가중주성분분석(weighted-PCA) 방법을 제안하였다.

의약품의 생산 공정 설계에서의 제약 조건을 가지는 혼합물 실험과 다목적 최적화 문제를 해결하기 위하여, 본 논문에서는 의약품 생산 공정의 품질향상을 위한 공정설계 방법을 제시 하고자 한다. 특히 본 논문에서는 의약품 제조공정에서의 우수의약품 제조관리기준 확보를 위한 공정 설계 단계에서 분석적 기술이나 방법의 개발로 의약품제조 산업에서 실제 적용될 수 있는 의약품제조의 방법을 다음과 같이 제시하였다. 첫째, 기존의 품질향상 방안에 대한 문제점을 오프라인(off-line)과 온라인(on-line)으로 구분하여 제시하고 오프라인 설계 기술, 온라인 실시간 제어, 자동 검사 시스템, 피드백회로(Feedback Loop)로 구분하여 품질향상을 위한 체계를 정리하여 공정 전반에 관한 연계성을 기술하였다. 특히 기존 의약품제조공정의 공정설계 품질관리 방법의 문제점을 제시하고, 심플렉스격자배열법과 심플렉스중심배열법을 활용하여 상한경계, 하한경계, 상·하한경계의 제약조건을 가지는 의약품제조공정의 맞춤형 공정설계방법으로 L-와 U-pseudo components 방법의 적용 가능성을 제안하였다. 둘째, 제약공정의 경우 특성상 하나의 의약품을 제조할 경우 의약품에 대한 여러 가지 품질 특성들이 동시에 최적화 되어야 하기 때문에, 이를 효과적으로 수행하기 위한 방안으로 다목적 최적화를 고려하기 위한 호감도 함수(desirability function, DF)와 공정의 편의와 분산을 동시에 최소화하는 강건 개념을 적용하기 위하여 평균제곱오차(mean square error, MSE) 모델을 활용하고 제약공정 설계에 적합한 최적 설계 모형인 강건 호감도 함수(robust desirability function, RDF) 모델을 제시하였다. 마지막으로 정제에 대한 예제를 통해 강건 호감도 함수 모델의 적합성을 설명하였고 제안된 의약품 제조 공정의 최적설계 방안의 개념을 <그림 1>로 요약 정리하였다.

현재 국내 의약품시장은 경제수준의 향상으로 건강에 대한 관심이 높아짐으로써 인구고령화의 빠른 진행에 따른 의약품의 양적 질적 성장, 병원수의 급증으로 지속적인 성장세를 보이면서 세계 시장 증가율의 두 배 이상으로 증가되고 있다. 이러한 지속적인 성장에도 불구하고 현재 우리나라의 의약품제조 산업의 수준은 선진국에 비해 경쟁력이 뒤쳐져있는 것이 현실이다. 특히 한미 자유무역협정체결로 한국의 의약품이 미국시장으로 진입할 수 있는 길이 열렸지만, 현행의 방안대로라



<그림 1> 제안된 강건 호감도 함수 방법의 개요

면 경쟁력 부족으로 단기간에 선진시장에 한국의 의약품을 진출시키기 어려운 상황이고, 의약품 산업의 경쟁력 확보를 위해선 품질 향상을 위한 연구개발 투자의 확대가 절실히 요구되며, 의약품제조 산업의 위기를 극복하고, 미국 시장 진출의 경쟁력 확보를 위하여 본 연구의 필요성이 더욱 강조 된다고 할 수 있다.

일반적인 제조공정보다 의약품의 제조공정의 품질 확보가 더욱더 중요함에도 불구하고, 기존 품질 확보 방법은 비연속적이며, 적용의 범위가 매우 한정되어져 있어, 일반 제조공정보다 공정능력이 매우 떨어지는 현실이다 [4]. 그 원인을 오프라인과 온라인으로 자세히 구분하여 정리하면 <표 1>과 같다.

2. 강건 호감도 함수 모형을 이용한 최적공정 설계

2.1 의약품제조공정의 품질 향상 방안

<표 2>에서 나타낸 것과 같이, 우수 의약품제조관리기준 확보를 위해 기존의 품질향상 방안을 개선 할 수 있는 부분을 오프라인 설계 기술, 온라인 실시간 제어, 자동 검사 시스템, 되먹임회로로 구분 품질향상을 위한 방법 체계를 정리하여 공정 전반에 관한 연계성을 기술 하였다. 국내의 경우 품질확보를 위해 공정설계에 대한 중요성을 인식하고 있지만 연구개발에 대한 투자와 시

<표 1> 기존 제약공정에서의 문제점

| 구 분 | 기존 연구의 한계점 및 문제점 |
|------|--|
| 오프라인 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 한정된 품질 확보 방법의 적용범위 - 국내의 경우 오프라인에서의 공정설계에 대한 중요성을 인식하고 있지만 그 투자와 시행의 사례가 없음. ○ 새로운 기술이 접목된 의약품제조공정설계 방법의 부재 - 나노 기술과 같은 새로운 기술이 접목된 의약품에서는 약의 성분은 서로 섞여 있는 의존적인 관계로 전통적인 실험계획법은 적절하지 않음 ○ 되먹임회로(Feedback)의 부재- 설계결함이 설계단계에서 발견되지 않고 후속업무에 그대로 반영될 때 불량 발생이 증가하게 되고 그로 인해 생기는 손실은 설계결함을 사전 방지하거나 수정할 때에 드는 비용과는 엄청난 차이가 있음. |
| 온라인 | <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 모니터링은 하고 있으나, 실시간 제어에 관한 적절한 방법론이 부재하여 실질적인 효과 상승에 문제가 있음. ○ 검사 방법의 낙후-현재 국내에서는, 의약품의 성분 함량과 다양한 품질 요소를 검사하는 검사는 파괴검사로, 표본을 통한 검사에 의존 하고 있음. |

<표 2> GMP 확보를 위한 관련 기술 및 기존 연구와의 차별화 방안

| 품질향상 체계 | 관련 기술 및 기존 연구와의 차이점 |
|---------------|--|
| 오프라인 설계 기술 | <ul style="list-style-type: none"> 새로운 기술이 접목된 의약품제조공정설계 방법의 개발-기존의 validation 방법중 PAT확보를 위하여 오프라인 설계 기술을 도입, 기존 실험계획방법인 심플렉스설계(Simplex Design) 등을 이용 나노 기술과 같은 새로운 기술이 접목된 의약품의 오프라인 설계에 맞춤형으로 적용. 컴퓨터를 이용한 설계 방법의 적용-불규칙한 실험영역의 경우 D-최적설계(D-optimal design), A-최적설계(A-optimal design), G-최적설계(G-optimal design), V-최적설계(V-optimal design) 등을 이용. |
| 온라인 실시간 제어 기술 | <ul style="list-style-type: none"> 정보시스템구축-기존의 단편적 모니터링 방법이 아닌, 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 불량미 발생하는 즉시 적절한 조치를 취할 수 있음. |
| 자동 검사 시스템 | <ul style="list-style-type: none"> 자동 검사 시스템 구축을 위한 대용특성(Surrogate Variable) 기법의 연구- 의약품의 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. |
| 되먹임회로 | <ul style="list-style-type: none"> 검증 방법 연구- 의약품의 제형별 평가항목 설정. 기존의 validation 방법을 개선하기 위하여 되먹임회로(Feedback Loop)를 통한 품질향상 체계 구축. |

행이 미흡한 실정이다. 설계결함이 설계단계에서 발견 되지 않고 후속업무에 그대로 반영되어 불량의 발생이 증가하게 되고 그로 인해 생기는 손실은 매우 크다. 이러한 손실은 설계결함을 사전 방지하거나 수정할 때 드는 비용에 비해 매우 크므로 공정 설계 단계에서 분석적 기술이나 방법의 개발은 의약품 연구개발의 중요한 부분이다.

2.2 제약조건을 가지는 혼합물 실험

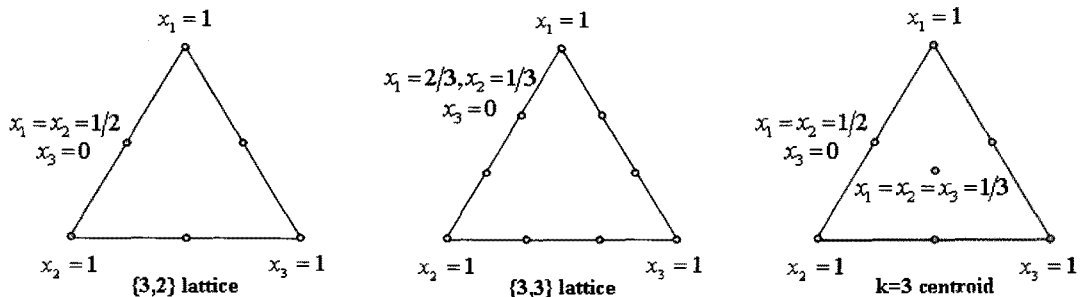
의약품제조에서는 약의 성분비는 다른 성분과 섞여있고 서로 의존적인 관계가 있어서 요구되어지는 약의 품질을 최적화하기 위해 혼합물실험을 필요로 한다. <그림 2>에서 보는 바와 같이, 심플렉스설계는 품질특성들이 각각의 혼합성분의 비율에 기초하는 실험계획의 특별한 형태이다[5, 13, 15, 19]. 3가지 성분이 혼합된 심플렉스설계의 실험점은 꼭지점이 혼합물의 한가지성분 만의 혼합을 나타내는 정삼각형 형태인데 심플렉스설계에서

다른 모든 실험점은 실험영역 안이나 가장자리에 생기게 되고, h개의 성분의 혼합에 있어서 x_i 를 i번째 성분의 혼합비율이라고 하면

$$\sum_{i=1}^h x_i = 1, x_i \geq 0, i = 1, 2, \dots, h \tag{1}$$

와 같은 식 (1)을 만족시켜야 한다. 심플렉스격자배열법(Simplex lattice design)은 심플렉스의 모든 영역에 실험점을 균일하게 배치하는 방법이다. 각 인자 $x_i, i = 1, 2, \dots, h$ 를 m개의 동등한 간격으로 나누어 x_i 의 수준이 $x_i = 0, 1/m, 2/m, \dots, (m-1)/m, 1$ 이 되도록 모든 가능한 혼합비율에 관한 실험을 말한다. <그림 2>는 {h, m} 격자에 대한 몇 가지 그림으로 이 실험계획법에 의하여 얻어지는 실험점의 수는

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



<그림 2> 심플렉스격자배열법과 심플렉스중심배열법의 비교

이 되고, 성분의 수가 h인 혼합물의 2차 모형은 식 (3) 과 같이 정의 된다.

$$y = \sum_{i=1}^h \beta_i^* x_i + \sum_{i < j}^h \sum_{i < j} \beta_{ij}^* x_i x_j \quad (3)$$

여기서 $\beta_i^* = \beta_0 + \beta_i + \beta_i$ 이고 $\beta_{ij}^* = \beta_{ij} - \beta_{ii} - \beta_{jj}, \forall i, j = 1, 2, \dots, h, i < j$ 이며 β_i^* 는 성분 i 에 대한 선형 효과(linear effect)를 나타내고, β_{ij}^* 는 i 와 j 에 대한 상호작용 효과(interaction effect)를 나타낸다. 심플렉스중심배열법(Simplex centroid design)은 심플렉스격자배열법을 보완하여 만들어진 것인데, 인자의 수가 h개 있을 경우, 이 실험계획법은 2h-1개의 실험점을 가지게 된다. 그리고 이 방법은 h개의 심플렉스의 꼭짓점들과 h개의 성분이 동등하게 비율을 갖는 $\left(\frac{h}{h}\right)$ 의 한 개의 $\left(\frac{1}{h}, \frac{1}{h}, \dots, \frac{1}{h}\right)$ 점으로 이루어진다. 혼합물실험에서 각각의 성분은 전체의 비율보다 크거나 작을 수 없으며 의약품 제조의 경우 실제 성분들은 0에서 1사이의 어떤 범위 안에 제한되어 있기 때문에 성분의 전체 합이 1이어야하는 제약조건 뿐만 아니라 아래와 식 (4) 같은 제약조건을 포함한다.

$$\begin{aligned} L_i \leq x_i \leq U_i \quad i = 1, 2, \dots, h \\ L_i \geq 0 \quad \text{과} \quad U_i \leq 1 \end{aligned} \quad (4)$$

여기서 L_i 와 U_i 는 각성분이 가질 수 있는 i^{th} 성분의 최소와 최대 비율을 의미한다.

하한계선을 제약조건으로 가지는 혼합물실험에서 각 성분의 최대 비율 $U_i = 1$ 이다. 단지 하한계선만을 제약조건으로 가지는 심플렉스의 실험 영역은 제약조건이 없을 때의 전체 실험영역 안에서 일반적으로 심플렉스 형태를 유지하므로 아래의 식 (5)을 통해서 새로운 성분인 L-pseudocomponents가 생기게 된다.

$$X_i = \frac{x_i - L_i}{1 - \sum_{i=1}^h L_i}, \text{ where } \sum_{i=1}^h L_i \leq 1 \quad (5)$$

여기서 X_i 는 $0 \leq X_i \leq 1$ 범위를 가지는 L-pseudocomponents의 실험점을 나타내고, x_i 는 $L_i \leq x_i \leq 1$ 범위를 가지는 실험 영역에서의 실험점을 나타낸다.

상한계선을 제약조건으로 가지는 혼합물실험에서 각 성분의 최소 비율 $L_i = 0$ 이다. 단지 상한계선만을 제약조건으로 가지는 심플렉스의 실험 영역은 제약조건이 없을 때의 전체 실험영역 안에서 역 심플렉스나 육각형

등의 형태를 가지게 되고 식 (6)의 조건을 만족할 경우 실험영역은 역 심플렉스의 형태를 가지게 된다.

$$\sum_{i=1}^h U_i - U_{\min} \leq 1 \quad (6)$$

U_{\min} 은 상한선만을 제약조건으로 가지는 심플렉스 실험의 최소 비율을 의미 한다. 실험영역이 역 심플렉스의 형태를 가질 때는 아래 식 (7)을 이용해 새로운 실험점인 U-pseudocomponents를 구할 수 있다.

$$X_i = \frac{U_i - x_i}{\sum_{i=1}^h U_i - 1}, \text{ where } \sum_{i=1}^h U_i \geq 1 \quad (7)$$

여기서 X_i 는 $0 \leq X_i \leq 1$ 범위를 가지는 U-pseudocomponents의 실험점을 나타내고, x_i 는 $0 \leq x_i \leq U_i$ 범위를 가지는 실험 영역에서의 실험점을 나타낸다[19].

2.3 강건 호감도 함수의 개발

강건 설계(Robust design)는 품질관리 및 산업공학자들 사이에서 적은 비용으로 공정과 제품의 품질을 향상시키기 위해 널리 사용되어왔으나 강건 설계에서 다목적 최적화의 경우에 그 최적 값을 찾는 데 어려움이 있어왔다. 의약품제조공정의 경우 특성상 하나의 의약품을 제조할 경우 의약품에 대한 여러 가지 품질 특성들이 동시에 최적화 되어야 하기 때문에, 이를 효과적으로 수행하기 위한 방안으로 반응표면법(response surface methodology, RSM)과 함께 다목적 최적화를 고려하기 위해 호감도 함수를 활용하였다. 그리고 공정의 편위와 분산성을 동시에 줄이는 강건 개념을 고려하기 위해 Cho[6]와 Lin and Tu[10]에 의해 제안되어진 식 (8)과 같은

$$\begin{aligned} \text{Minimize} \\ \text{MSE} = (\hat{\mu}(x) - \gamma)^2 + \hat{\sigma}^2(x) \\ \text{Subject to} \quad x \in \Omega \end{aligned} \quad (8)$$

평균제곱오차 모델을 활용하여 제약공정 설계에 적합한 최적 설계 모형인 강건 호감도 함수 모델을 제안하였다. 여기서 $\hat{\mu}(x)$ 는 평균에 대한 반응함수, τ 는 목표치, $\hat{\sigma}^2(x)$ 는 분산에 대한 반응함수를 나타낸다. 강건 호감도 함수 모델을 이용하여 다목적 최적화를 해결하는 절차는 다음과 같다.

Step 1: 각각의 종속변수에 대한 품질특성 정의.

Step 2 : 각각의 종속변수에 대한 평균과 분산의 반응 함수 정의.

Step 3 : 각각의 종속변수에 대한 평균제곱오차 모델 정의.

Step 4 : 식 (9)을 만족하는 공정의 최적조건을 찾음.

강건 호감도 함수를 이용한 방법은 다목적 함수의 최적화에 널리 사용되고 있으며, 위에서 제시한 절차와 같다. 목적 함수의 개별 호감도 (d_{kt})의 기하평균의 형태인 전체 호감도 (D)를 최대화 하는 공정의 최적 조건을 찾는데 효과적이다. 또한, MINITAB 소프트웨어에 그 기능이 포함 되어 있어, 최근 AAPS(American Association of Pharmaceutical Scientists)를 중심으로 제약관련 분야에서 RSM 및 강건설계의 개념의 도입이 시도 되면서 활용이 용의한 호감도 함수의 활용의 결과들이 보고되고 있다. 아래의 강건 호감도 함수 모형은 세 가지(S-type, N-type, L-type) 품질 특성치 모두를 최적화 할 수 있는 모형이며, 그 품질 특성치를 설명하면 다음과 같다.

- S-type : 작으면 작을수록 좋은 품질 특성치
- N-type : 주어진 목표 값에 가까우면 가까울수록 좋은 품질 특성치
- L-type : 크면 클 수록 좋은 품질 특성치

아래에 제시한 강건 호감도 함수는 식 (8)에서 제시한 MSE(Mean squares error)의 개념을 활용하여 여러개의 품질 특성치에 대한 강건설계의 개념을 도입하였다. 또한 MSE로 변환된 개별 품질 특성치를 동시에 최적화 할 수 있는 다목적 함수의 최적화를 위하여 호감도 함수를 활용하여 강건 호감도 함수 모형을 아래의 식 (9) 같이 제시하였다.

$$\text{Maximize } D = \left[\prod_{k=1}^n d_{kt} \right]^{1/k} \text{ for } t = S-, N - \text{ and } L - \text{ type}$$

where

$$d_{kt} = \begin{cases} 1 & \text{if } MSE_{kS}(x) \leq \tau_{kS}, \\ & MSE_{kN}(x) \leq \tau_{kN}, \\ & MSE_{kL}(x) \leq \tau_{kL} \\ \left(\frac{MSE_{kS}^{\max} - MSE_{kS}(x)}{MSE_{kS}^{\max} - \tau_{kS}} \right)^{w_{kS}} & \text{if } \tau_{kS} < MSE_{kS}(x) \leq MSE_{kS}^{\max} \\ & \text{for } k = 1, 2, \dots, l \\ \left(\frac{MSE_{kN}^{\max} - MSE_{kN}(x)}{MSE_{kN}^{\max} - \tau_{kN}} \right)^{w_{kN}} & \text{if } \tau_{kN} < MSE_{kN}(x) \leq MSE_{kN}^{\max} \\ & \text{for } k = l+1, \dots, m \\ \left(\frac{MSE_{kL}^{\max} - MSE_{kL}(x)}{MSE_{kL}^{\max} - \tau_{kL}} \right)^{w_{kL}} & \text{if } \tau_{kL} < MSE_{kL}(x) \leq MSE_{kL}^{\max} \\ & \text{for } k = m+1, \dots, n \\ 0 & \text{if } MSE_{kS}(x) \geq MSE_{kS}^{\max}, \\ & MSE_{kN}(x) \geq MSE_{kN}^{\max}, \\ & MSE_{kL}(x) \geq MSE_{kL}^{\max} \end{cases}$$

$$\text{Constraints } x_{imin} \leq x_i \leq x_{imax}, \sum_i x_i \text{ for } i = 1, 2, \dots, h \quad (9)$$

여기서 kS, kL 과 kN 은 각각 k 번째 종속변수의 품질 특성이 작으면 작을수록 좋은 S-type, 크면 클수록 좋은 L-type, 목표치에 가까울수록 좋은 N-type 이라는 것을 나타내고, τ_{kS}, τ_{kL} 과 τ_{kN} 은 각각 k 번째 S-, L-과 N-type 종속변수에 대한 목표치를 나타낸다. 그리고 w_{kS}, w_{kL} 과 w_{kN} 은 각각 k 번째 S-, L-과 N-type 종속변수에 대한 호감도의 가중치를 나타낸다.

$(MSE_{k(S,N,L)}^{\max} - MSE_{k(S,N,L)}(x) / MSE_{k(S,N,L)}^{\max} - \tau_{k(S,N,L)})^{w_{k(S,N,L)}}$ 는 k 번째 S-, L-과 N-type 종속변수에 대한 MSE의 호감도를 나타내고, $MSE_{k(S,N,L)}^{\max}$ 는 k 번째 S-, L-과 N-type 종속변수의 제약조건인 상·하한계값을 고려한 MSE의 최대값을 나타낸다.

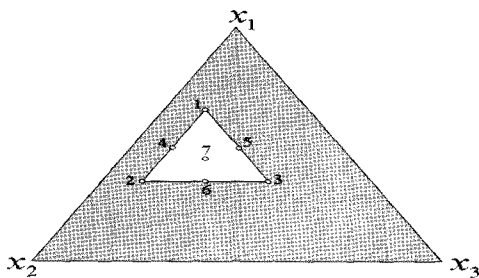
위 식 (9)에서 제시한 강건 호감도 함수 모형의 최적화는 앞에서 제시한 네 가지 절차를 활용하여 순차적으로 수행 한다. 우선 식 (3)에서 제시한 반응표면법을 통하여 평균의 반응 함수 $\hat{\mu}(x)$ 와 분산의 반응 함수 $\hat{\sigma}^2(x)$ 를 구하고, 각 품질 특성치에 대한 MSE를 두 반응 함수를 활용하여 구한다. 그리고 MSE로 변환된 각 품질 특성치에 대한 함수를 식 (9)에서 제시한 개별 호감도 함수 모형에 적용하고, 기하평균의 형태로 모형화된 전체 호감도 함수를 최대화 할 수 있는 조건을 찾는 것이 제안된 강건 호감도 함수 모형의 구체적 방법이다.

3. 수치 예제

실제 의약품의 제조 공정은 수많은 성분, 요인들과 여러 품질특성들이 동시에 고려되어야 할 뿐만 아니라 여러 가지 제약조건들을 만족하여야 하는 복잡한 공정이다. 본 논문에서는 현재 이러한 복잡한 의약품 제조 공정을 효과적으로 설계하기 위한 방법론들에 대한 연구 중 하나의 방법론으로 제안된 강건 호감도 함수 모델의 적합성을 평가하기 위하여 정제 제조 공정에 영향을 미치는 수많은 성분과 요인들 중 3가지 성분만을 고려하였다. 특히 3가지 성분에 대한 성분명과 함량은 제약업체의 기업정보이므로 x_1, x_2 와 x_3 성분이라고 정의한다. 본 예제에서는 의약품 생산의 기본 모형이라고 할 수 있는 플라시보 정제를 활용하였다. 플라시보정제 모델은 특히 고혈압 약물이나 천식약물과 같이 정제로부터의 정확한 약물방출제어가 필요한 의약품에 적용될 수 있기 때문에, 현재 국내 D제약사와 본 모델을 적용한 실제 정제 제조공정에 대한 연구를 수행하고 있으며, 본 수치예제에 사용한 데이터는 실제 결과를 변형하여

지시하였다.

본 예제에서 사용된 정제를 만드는 경우 정제는 식품의약품안전청에 의한 제약조건을 충족하여야 한다[1]. x_1 , x_2 와 x_3 성분에 대한 제약조건으로 각각의 성분은 최소 30mg, 25mg과 10mg을 넘어야 할 때 100mg의 정제를 만들기 위해서 각 성분의 구성비에 대한 제약조건은 $x_1 \geq 0.3$, $x_2 \geq 0.25$ 과 $x_3 \geq 0.1$ 이된다. 그러므로 L-pseudocomponents와 심플렉스중심배열법을 이용하여 실험에 요구되어지는 새로운 실험점을 찾을 수가 있다. <그림 3>은 L-pseudocomponents에 의한 7개의 새로운 설계점을 나타낸다.



<그림 3> L-pseudocomponents에 의한 실험점 설계

<표 3>은 <그림 3>에서 제시한 7개의 실험점과, 설계된 실험점에서의 3개의 요인별 성분의 비율을 나타내고 있다.

<표 3> 설계된 실험점과 요인별 성분비

| 실험 순서 | 실험점 | x_1 | x_2 | x_3 |
|-------|-----|-------|-------|-------|
| 7 | 1 | 0.65 | 0.25 | 0.1 |
| 3 | 2 | 0.3 | 0.6 | 0.1 |
| 1 | 3 | 0.3 | 0.25 | 0.45 |
| 6 | 4 | 0.475 | 0.425 | 0.1 |
| 5 | 5 | 0.475 | 0.25 | 0.275 |
| 4 | 6 | 0.3 | 0.425 | 0.275 |
| 2 | 7 | 0.417 | 0.367 | 0.217 |

3.1 각각의 종속변수에 대한 품질특성 정의

본 연구에서 초점을 맞추고 있는 최적 타정공정의 설계를 위하여 가장 중요시 되고 있는 3개의 품질 특성치(부스러짐, 정도, 용해도)에 대한 세부 사항을 정리하여 아래 <표 4>에 제시하였다. 부스러짐의 경우 S-type으로 최소화 하고자 하는 품질 특성치 이고, N-type인 정도의 경우 그 목표치는 50(N)이며, L-type인 용해도의 경우

최대화 하고자 하는 품질 특성치로 정의 된다. 또한 L과 U는 각 품질 특성치의 최소값과 최대값을 나타내고 있다.

<표 4> 품질 특성치

| Quality Characteristics | Units | Goal | Type | Values | |
|-------------------------|-------|-------------------|--------|--------|----|
| | | | | L | U |
| 부스러짐 | % | Minimize | S-type | 0.4 | 10 |
| 경 도 | N | Target Value (50) | N-type | 20 | 80 |
| 용 해 도 | Min. | Maximize | L-type | 0.5 | 10 |

3.2 각각의 종속변수에 대한 평균과 분산의 반응함수 정의

<표 3>의 실험점을 바탕으로 실험을 5번 반복한 결과 부스러짐, 정도, 용해도에 대한 각각의 반응함수의 R-Sq는 99.94%, 99.30%, 94.48%로 나왔고, 각각의 품질 특성(부스러짐, 정도, 용해도)들에 대한 평균과 분산의 반응함수는 다음과 같다.

$$\hat{\mu}_{1S}(\mathbf{x}) = 22.36x_1 + 10.46x_2 + 37.46x_3 - 29.67x_1x_2 - 86.00x_1x_3 - 54.98x_2x_3 \quad (10)$$

$$\hat{\sigma}_{1S}^2(\mathbf{x}) = -0.663x_1 - 1.120x_2 + 1.173x_3 + 4.737x_1x_2 - 2.243x_1x_3 - 0.039x_2x_3 \quad (11)$$

$$\hat{\mu}_{2N}(\mathbf{x}) = 274x_1 + 285x_2 + 505x_3 - 793x_1x_2 - 1011x_1x_3 - 1127x_2x_3 \quad (12)$$

$$\hat{\sigma}_{2N}^2(\mathbf{x}) = -5.56x_1 + 14.36x_2 + 31.61x_3 + 10.10x_1x_2 - 16.71x_1x_3 - 91.00x_2x_3 \quad (13)$$

$$\hat{\mu}_{3L}(\mathbf{x}) = -10.4x_1 - 5.2x_2 + 81.8x_3 + 96.8x_1x_2 - 94.3x_1x_3 - 176.7x_2x_3 \quad (14)$$

$$\hat{\sigma}_{3L}^2(\mathbf{x}) = -0.004x_1 - 0.651x_2 - 0.056x_3 + 1.706x_1x_2 - 1.559x_1x_3 + 2.563x_2x_3 \quad (15)$$

여기서 $\hat{\mu}_{1S}(x)$, $\hat{\sigma}_{1S}^2(x)$, $\hat{\mu}_{2N}(x)$, $\hat{\sigma}_{2N}^2(x)$, $\hat{\mu}_{3L}(x)$, $\hat{\sigma}_{3L}^2(x)$ 는 각각 부스러짐, 정도, 용해도의 평균과 분산에 대한 반응함수를 나타낸다.

3.3 각각의 종속변수에 대한 평균제곱오차 모델 정의

<표 4>에서와 같이 부스러짐은 최소화 되어야하는 S-type이고, 정도는 특정 목표치가 있어야하는 N-type이며, 용해도는 최대화 되어야하는 L-type으로 이와 같은

각각 다른 품질특성을 동시에 최적화하면서 공정의 편 의와 분산을 최소화하기 위해서 강건 호감도 함수를 적용할 수 있다. 우선 각각의 종속변수에 대한 평균제곱 오차 모델은 식 (16)과 같다.

$$\begin{aligned}
 \text{MSE}_{1S} &= (\widehat{\mu}_{1S}(x) - 0.4)^2 + \widehat{\sigma}_{1S}^2(x) \\
 \text{MSE}_{2N} &= (\widehat{\mu}_{2N}(x) - 50)^2 + \widehat{\sigma}_{2N}^2(x) \\
 \text{MSE}_{3L} &= (\widehat{\mu}_{3L}(x) - 10)^2 + \widehat{\sigma}_{3L}^2(x)
 \end{aligned}
 \tag{16}$$

여기서 MSE_{1S} , MSE_{2N} , MSE_{3L} 는 각각 부스러짐, 경도, 용해도의 평균제곱오차 모델을 나타낸다.

3.4 강건 호감도 함수를 이용한 최적화

호감도 함수의 가중치(w)의 결정을 위한 방법으로 고객의 요구와 기술적 요인들을 고려할 수 있는 품질기능 전개(Quality function deployment, QFD)방법과 계층적분석(analytical hierarchy deployment, AHP)방법 등이 널리 사용되고 있다[23, 20].

본 예제에서는 w_{1S} , w_{2N} , w_{3L} 를 각각 1로 가정하고 MSE_{1S} , MSE_{2N} , MSE_{3L} 을 식 (9)에 적용하여 얻은 최적화 결과는 아래 <표 5>와 <표 6>과 같다.

<표 5> 3 가지 품질 특성치의 최적화 결과

| MSE model | Goal | Type | Imp. Rating | Values | |
|-------------------|----------|--------|-------------|--------|--------------------|
| | | | | target | MSE ^{max} |
| MSE _{1S} | Minimize | S-type | 3 | 0 | 92.257 |
| MSE _{2N} | Minimize | S-type | 1 | 0 | 905.966 |
| MSE _{3L} | Minimize | S-type | 2 | 0 | 90.348 |

<표 6> 타정 공정의 최적해

| Quality Characteristics | Predicted Value | MSE | D |
|-------------------------|-----------------|--------|-------|
| 부스러짐 | 5.663 | 27.824 | 0.819 |
| 경도 | 49.863 | 5.235 | |
| 용해도 | 7.766 | 5.052 | |
| Ingredients | x_1 | x_2 | x_3 |
| Optimal Solution | 0.373 | 0.527 | |

4. 결 론

실제 의약품 생산 공정은 약의 성분비가 여러 가지 다른 성분과 섞여있고 서로 의존적인 관계가 있는 혼합 물질일 뿐만 아니라 수많은 공정 요소가 고려 되어져

야하고 여러 품질 특성들을 동시에 최적화하여야 하는 복잡한 상황에 자주 접하게 된다. 본 논문의 수치예제는 의약품 생산의 기본 모형이라고 할 수 있는 정계를 활용하였으며, 이를 바탕으로 향후 다양한 종류의 의약품 생산에 적용할 수 있다. 이러한 방법론의 적용과 개발을 통해 설계단계에서 다양한 의약품의 특성을 고려한 맞춤형 실험계획법을 연구함으로써 의약품 생산 공정 설계단계의 품질향상에 큰 역할을 할 것이라고 사료된다.

앞으로 우수 의약품 제조관리기준 확보와 의약품 제조 공정의 전체 생명주기(life-cycle)에 걸친 품질향상을 위해서는 의약품 제조공정에 대한 최적설계 뿐만 아니라 의약품제조 관련 실시간모니터링 장비인 FBRM(focused beam reflectance measurement)을 활용하여 품질 및 공정의 정보를 실시간으로 모니터링 하는 실시간모니터링 과, 의약품 제조공정의 특수성인 공정의 작은 변화를 효과적으로 반영하기 위하여 새로운 맞춤형 컨트롤차트를 이용한 실시간제어, 대응특성을 이용한 비파괴검사에 의한 전수검사나 사람과 기계가 같이 검사를 함으로써 시너지효과를 낼 수 있는 하이브리드검사의 스마트 검사(Smart inspection)의 개발과 의약품의 제형별 평가 항목 설정으로 되먹임회로를 통한 품질향상체계를 구축함으로써 의약품의 제조를 위한 향상된 품질향상 구조와 시스템을 구축 할 수 있을 것이다.

참고문헌

- [1] 식품의약품안정청; 대통령업무보고-2007년도 주요업무계획, 2007.
- [2] Anderson-Cook, C. M., Goldfarb, H. B., Borror, C. M., Montgomery, D. C., Canter, K. G., and Twist, J.N.; "Mixture and Mixture-Process Variable Experiments for Pharmaceutical Applications," *Pharmaceutical Statistics*, 3(4) : 247-260, 2004.
- [3] Bruttin, F. and Dean, D.; "Best Practice Performance in Pharmaceutical Production," *Pharmaceutical Manufacturing International, Boardroom Issues*, 13-16, 1997.
- [4] Benson, R. S. and MacCabe, D. J.; "From good manufacturing practice to good manufacturing performance," *Pharmaceutical Engineering*, 24(4) : 26-34, 2004.
- [5] Cornell, J. A.; "Experiments with Mixtures : Designs, Models, and The Analysis of Mixture Data," John Wiley and Sons, New York, 1981.
- [6] Cho, B. R.; "Optimization issues in quality engineering," Ph. D. Dissertation, School of Industrial Engineering, University of Oklahoma, 1994.
- [7] Campisi, B., Chicco, D., Vojnovic, D., and Phan-Tan-Luu,

- R.; "Experimental Design for a Pharmaceutical Formulation : Optimisation and Robustness," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 18(1-2) : 57-65, 1998.
- [8] Choi, M. and Shin, S.; "Optimizing Quality Levels and Development Costs for Developing an Integrated Information Security System," *Lecture Notes in Computer Science*, 4867 : 359-370, 2008.
- [9] Gao, P., Witt, M. J., Haskell, R. J., Zamora, K. M., and Shifflett, J. R.; "Application of a Mixture Experimental Design in the Optimization of a Self-Emulsifying Formulation with a High Drug Load," *Pharmaceutical Development and Technology*, 9(3) : 301-309, 2004.
- [10] Lin, D. K. J. and Tu, W.; "Dual response surface optimization," *Journal of Quality Technology*, 27 : 34-39, 1995.
- [11] Liao, H. C.; "Multi-response optimization using weighted principal component," *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 27 : 720-725, 2006.
- [12] Myers, R. H. and Montgomery, D. C.; *Response Surface Methodology*, John Wiley and Sons, New York, 1955.
- [13] Montgomery, D. C.; "Design and Analysis of Experiments," 5th Edition, John Wiley and Sons, New York, 2001.
- [14] Reddy, P. B. S., Nishina, K., and Subash Babu, A.; "Unification of robust design and goal programming for multi-response optimization-a case study," *Quality and Reliability Engineering International*, 13 : 371-383, 1997.
- [15] Scheffé, H.; "Experiments with Mixtures," *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, 20(2) : 344-360, 1958.
- [16] Scheffé, H.; "The Simplex-Centroid Design for Experiments with Mixture," *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 25(2) : 235-263, 1963.
- [17] Snee, R. D. and Marquardt, D. W.; "Extreme Vertices Designs for Linear Mixture Models," *Technometrics*, 16(3) : 399-408, 1974.
- [18] Su, C. T. and Tong, L. I.; "Multi-response robust design by principal component analysis, Total Quality Management and Business Excellence," 8 : 409-416, 1997.
- [19] Shin, S., Cho, B. R., Zelaya, M. I., and Choi, Y.; "Experimental Design Aspects for Nanoparticle Pharmaceutical Formulations," *Institute of Industrial Engineering Research Conference proceedings*, Nashville, TN, 2007.
- [20] Shin, S., Park, K., Choi, Y., Lee, S., Choi, G. J., Kwon, B., and Cho, B. R.; "Development of Process Analytical Technology (PAT) for Total Quality Innovation on Pharmaceutical Processes," *Journal of Korean Pharmaceutical Sciences*, 37(6) : 329-338, 2007.
- [21] Tong, L. I., Wang, C. H., and Chen, H. C.; "Optimization of multiple responses using principal component analysis and technique for order preference by similarity to ideal solution," *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 27 : 407-414, 2005.
- [22] U. S. Food and Drug Administration(2004), *Innovation and Continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century*, <http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/manufSciWP.pdf>.
- [23] Yang, Y. Q., Wang, S. Q., Dulaimi, M., and Low, S. P.; "A fuzzy quality function deployment system for buildable design decision-makings," *Automation in Construction*, 12 : 381-393, 2003.