

바이오의약품 연속정제 공정 도입 현황과 전망

KDB미래전략연구소 산업기술리서치센터
김성재 (landoffice@kdb.co.kr)

- ◆ 설계기반 품질 고도화(QbD)의 적용과 공정분석기술(PAT)의 발달 등으로 인하여 바이오의약품의 정제 공정에도 연속제조 방식의 적용에 대한 관심 고조
- ◆ 생산성 향상 및 비용 절감 등의 장점이 있으나, 개발과정이 복잡하고 허가사례가 없는 관계로 국내외 일부 제약사들을 중심으로 도입 및 연구개발 단계에 있음

□ 바이오의약품 제약사들은 생산성 향상의 압박에 직면

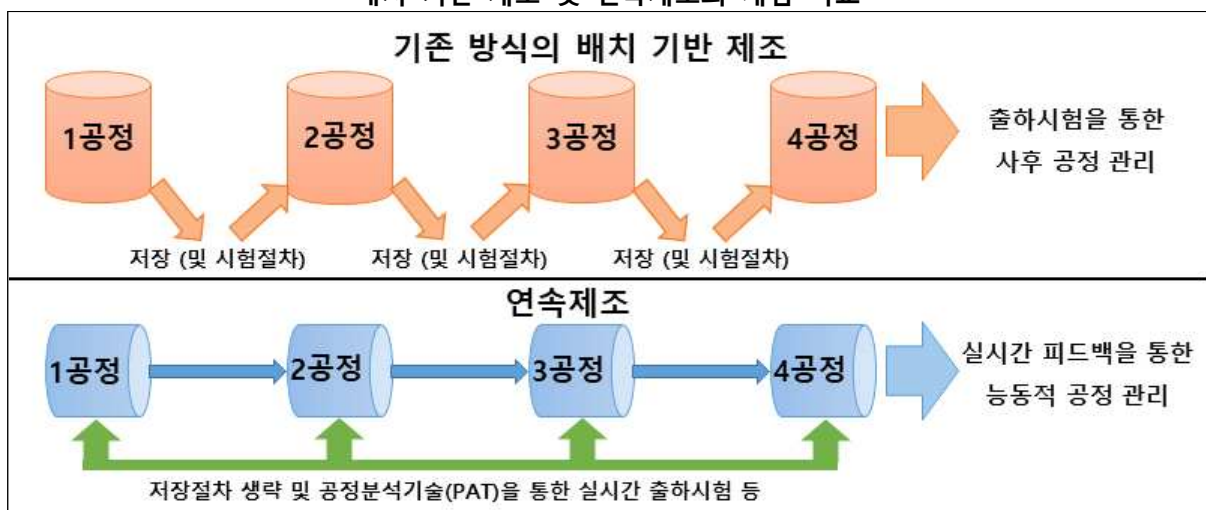
- 바이오시밀러의 시장 진출 본격화 이후, 제약사 간 경쟁 심화에 따른 수익성 감소에 대한 우려 증가
 - 과거 제네릭의 등장에 따른 오리지널의약품의 약가 하락사례 참고시, 바이오의약품 및 바이오시밀러의 수익성도 경쟁제품 출시에 따라 악화될 전망
 - ※ Abbvie(美)는 '18.10월 자가면역질환 치료제인 Humira의 유럽지역 핵심특허 만료 이후 약 2년만인 '20.2분기 미국 외 지역의 Humira 매출이 '18.3분기 대비 절반 수준으로 하락
- 일부 제약사들은 대형 생산시설 구축이 부담스러운 상황
 - 대형 생산시설의 확보 및 유지에 필연적으로 대규모 자본지출 및 높은 운영비용을 유발
 - 바이오의약품의 품질 평가는 배치(Batch) 기반으로 이뤄지며, 대형 생산시설을 활용하는 경우 품질 유지 관련 리스크가 증가

□ 연속제조 기반의 바이오의약품 정제 공정 효율성 개선에 대한 기대감이 고조

- 연속제조(Continuous Manufacturing)는 재료의 연속투입 및 공정 사이의 휴지기 생략을 통하여 제품을 연속적으로 생산하는 방식으로, 1950년대 정유산업을 시초로 다양한 분야에서 활용 중
 - 합성의약품의 경우 '15년 Vertex(美)의 Orkambi를 시초로 현재 5개 제품이 연속제조 방식으로 허가를 획득
- 연속제조 방식의 바이오의약품 정제 공정은 기존 배치(Batch) 기반의 의약품 정제 공정 대비 다양한 장점을 보유

- 공정단계 전·후 대기 절차가 생략되므로 공정시간이 단축되어 변질이 쉬운 바이오의약품의 안정적인 처리가 가능
 - 공정 가동에 필요한 탱크 부피를 획기적으로 축소할 수 있으며, 이에 의해 공정에 사용되는 재료 비용이 크게 감소하고 폐기물 처리부담도 경감
 - ※ Novasep(佛)은 연속크로마토그래피를 활용하여 생산성 6배 개선 및 운영 비용을 75%까지 절감 (Hilbold and Rousset(2014), "Continuous Progress", *Innov Pharm Technol Issue 48*)
 - 일관된 공정제어를 통해 제품 품질을 보다 안정적으로 유지 가능하며, 실시간 모니터링을 통한 일탈 관리 용이
- 국내외 규제기관의 의약품 허가기준 강화 추세는 연속정제공정에 대한 시장의 수요를 증가시킬 전망
- GMP 규정의 강화 및 규제기관의 설계기반 품질 고도화(QbD)* 자료 요구사례가 증가하면서 제약사들은 QbD 기반의 품질관리체계를 본격적으로 도입
 - * Quality by Design: 과학적으로 설계된 통계분석을 활용하여 의약품의 품질을 관리하는 방식
 - FDA는 연속제조 방식이 QbD에 잘 적용되며, 품질 문제를 개선하는 데 유용할 것이라는 의견을 수차례 밝힌 바 있음
- 공정분석기술(PAT)*의 발달로 인하여 연속정제공정의 구현이 가시화
- * Process Analytical Technology: 공정변수 측정 및 품질분석을 통한 실시간 공정분석·제어기술
 - 연속제조 기반 정제공정 관리에는 공정 중 샘플링을 통한 변수 모니터링 및 실시간 출하시험이 필수적이며, PAT는 이를 수행하는 데 핵심적으로 작용

배치 기반 제조 및 연속제조 개념 비교



자료 : Sau Lee(2015), "Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: From Batch to Continuous Production", *J Pharm Innov Vol.10* 참고하여 재작성

□ 생산성 향상 및 비용 절감 등의 장점에도 불구하고 연속정제공정의 도입까지는 다소 시간이 소요될 전망

- 신규 투자비용 부담 및 높은 개발 난이도는 연속정제공정의 선결 과제
 - 생산공정이 기 확립된 제약사들의 경우, 현 상태를 유지하는 것이 비용 측면에서 유리할 수 있으며, 제품에 따라서는 연속제조 적용이 불리하게 작용할 가능성 존재
 - 연구개발 난이도가 높으며, 현재까지 허가받은 제품이 없는 관계로 규제기관과의 소통 문제가 발생할 수 있음
 - ※ '20.7월 기준 연속정제공정을 활용한 FDA 허가심사 단계의 제품은 1건(美 B社)
- 연속정제공정의 도입은 점진적으로 이뤄질 것으로 예상
 - 해외의 경우, 연속정제 관련 장비 제작사 및 대형 제약사들을 중심으로 연구개발이 활발하게 진행
 - ※ 주요 연속정제 장비 제작사로는 GE Healthcare(美), Pall(美), Novasep(佛), YMC(日) 등이 있으며, Pall(美)은 '16년 부속연구소 내 설비를 활용하여 연속정제 데모를 공개한 바 있음
 - 국내의 경우, 연구역량을 갖춘 대형·중견 제약사를 중심으로 검토 및 도입이 이루어지고 있음
 - ※ '20.7월 현재 최소 2개의 국내 제약사에서 연속정제장비 도입하여 연구 진행 중
 - 연속제조 방식의 문제점을 감안시, 일정 규모 이상의 제약사들을 중심으로 도입이 고려될 것으로 예상