

Standard Operating Procedure (SOP) Handbook

제약 및 케미칼 제조·R&D 실무 표준 작업 매뉴얼

본 매뉴얼은 공정 최적화, QbD, QA, 제제연구, GMP 현장 관리, CTD 작성 및 비교용출 평가 실무용 지침서입니다.

문서번호: SOP-RND-QA-001 제개정일: 2026. 07. 22 관리부서: QA / R&D 센터

☰ 목차 (Table of Contents)

1. JMP 기반 케미칼 공정 최적화 매뉴얼
2. 의약품 QbD 실무 적용 매뉴얼
3. 제약 QA 품질 관리 매뉴얼 (일탈·CAPA·변경·PQR)
4. 의약품 제제연구 및 가용화 매뉴얼
5. 의약품 GMP 현장 운영 매뉴얼
6. CTD Module 3 작성 및 검토 매뉴얼
7. 제네릭 특화 역공학 및 비교용출 평가 매뉴얼

SOP-01

1. JMP 기반 케미칼 공정 최적화 실무 매뉴얼

1.1 개요 및 목적

본 절차는 케미칼 반응 공정의 변수(인자)와 품질 결과값(반응치) 간의 관계를 분석하여 수율을 높이고 부산물을 줄이는 최적 공정 조건(Design Space)을 도출하는 작업에 적용합니다.

1.2 사전 준비사항

- JMP 소프트웨어 (v16.0 이상) 설치 PC
- 측정 완료된 데이터 파일 (.xlsx 또는 .csv)

1.3 단계별 표준 작업 절차 (SOP)

Step 1: 데이터 정제 및 이상치 점검

- JMP 실행 후 File > Open을 통해 데이터 파일을 불러옵니다.
- 분포 확인:** 상단 메뉴 Analyze > Distribution 선택 → 모든 변수를 Y, Columns에 투입 후 OK.
- 이상치 점검:** Analyze > Screening > Explore Outliers 실행 → Quantile Range Outliers 수행 → 오류 데이터 우클릭 후 Row State > Exclude & Hide 적용.
- 다변량 상관분석:** Analyze > Multivariate Methods > Multivariate에서 공정 인자 간 상관관계수 $r > 0.8$ 인 경우 다중공선성 검토.

Step 2: DOE (실험계획법) 설계 생성

1. 메뉴에서 DOE > Custom Design 클릭.
2. **Responses 설정:** Yield (Goal: Maximize, Lower Bound: 80%), Byproduct (Goal: Minimize, Upper Bound: 5%).
3. **Factors 설정:** Continuous 변수 추가
 - X_1 : Temperature (Min: 80°C, Max: 120°C)
 - X_2 : Time (Min: 2 hr, Max: 6 hr)
 - X_3 : Catalyst Ratio (Min: 1 mol%, Max: 5 mol%)
4. Model 창에서 RSM 버튼 클릭 (X_i^2 및 X_iX_j 교차항 생성) → Make Design → Make Table 클릭.

Step 3: 회귀 분석 및 최적화

실험 결과를 입력 후 우상단 Fit Model 스크립트를 실행합니다.

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k \beta_{ij} X_i X_j$$

- **검증 지표:** $R^2 \geq 0.8$, Adjusted $R^2 \geq 0.75$, Lack of Fit p -value ≥ 0.05 확인.
- **Prediction Profiler:** 우상단 붉은 삼각형 → Optimization and Desirability > Maximize Desirability 클릭 후 최적 공정 조건 기록.

SOP-02

2. 의약품 QbD 실무 적용 매뉴얼

2.1 개요 및 목적

품질목표(QTPP)를 수립하고 위험성 평가(FMEA)를 통해 임계 공정 변수(CPP) 및 임계 원자재 특성(CMA)을 선별하여 디자인 스페이스를 구축하는 작업 지침입니다.

2.2 FMEA 위험성 평가 공식 및 판정 기준

$$RPN = S \times O \times D$$

- 심각도 (S, Severity): 품질 및 환자 안전 미치는 영향 (1~10)
- 발생가능성 (O, Occurrence): 공정상 발생 빈도 (1~10)
- 검출가능성 (D, Detection): 감지 가능 여부 (1~10)
- 판정 규칙: $RPN \geq 100$ 또는 $S \geq 8$ 인 경우 **CPP/CMA 후보**로 확정하여 연구 수행.

2.3 FMEA 실무 작성 예시 (과립 및 타정 공정)

공정 단계	잠재적 실패 모드	영향받는 CQA	S	잠재 원인	O	현행 관리 방법	D	RPN	조치 및 귀결
과립/건조	과립 수분 함량 과다	용출 지연 및 타정 색욕	8	건조 온도/시간 미흡	4	오븐 작업자 육안 확인	4	128	건조 공정 DOE 실시 (CPP 선정)
혼합	주성분 혼합 불균일	함량 균일성 부적합	9	혼합 시간 부족	3	정해진 시간 타이머 확인	4	108	혼합 시간/회전수 DOE 실시 (CPP 선정)
타정	타정 압력 부족	경도 미달 및 봉해 부적합	8	타정기 압력 설정 오류	3	자동 압력 감지 센서	2	48	현행 유지 (모니터링 대상)

SOP-03

3. 제약 QA 품질 관리 업무 매뉴얼 (일탈·CAPA·변경·PQR)

3.1 일탈 등급 분류 및 처리 기준

등급	정의 및 기준	처리 기한	승인 권한
Minor (경미)	품질에 직접 영향이 없는 단순 오기, 단순 규격 내 변동	7일 이내	QA 담당자
Major (중요)	품질 규격 이탈 우려, 재작업 필요, 공정 매개변수 이탈	15일 이내	QA 팀장
Critical (치명적)	안전성/유효성 직접 위협, 규격 부적합, 오염/교차오염 발생	30일 이내	QA 최고책임자

3.2 연간 제품품질평가 (PQR) 공정능력지수 산출

최소 10~30배치 이상의 데이터를 수집하여 C_{pk} 를 산출합니다.

$$C_{pk} = \min \left(\frac{USL - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LSL}{3\sigma} \right)$$

- $C_{pk} \geq 1.33$: 공정이 안정 상태임 (적합).
- $C_{pk} < 1.33$: 공정 변동성 원인 분석 후 개선 CAPA 발행.

SOP-04

4. 의약품 제제연구 및 가용화 실무 매뉴얼

4.1 가용화 기술 선정 기준표

가용화 기술	주요 적용 조건	표준 부형제 및 담체	주요 제조 방법
고체 분산체 (Solid Dispersion)	용점이 높고 친수성 고분자와 혼합성이 양호한 경우	Copovidone (VA64), Soluplus, HPMC	용매 증발법, 용융 압출법 (HME)
SMEDDS (자가미세유화)	오일 및 계면활성제에 용해도가 높은 경우	Capryol 90, Tween 80, Labrasol	액상 혼합 및 수용액 내 자발 유화
나노 결정화 (Nanocrystallization)	유기용매에 불용성이며 용점이 매우 높은 경우	PVP K30, SDS, Poloxamer 188	Wet Ball Milling, 고압 균질화 (HPH)

4.2 Noyes-Whitney 수식에 따른 용출 속도 평가

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA(C_s - C)}{h}$$

입자 크기를 감소시켜 표면적(A)을 극대화함으로써 용출 속도(dC/dt)를 증가시킵니다.

SOP-05

5. 의약품 GMP 현장 운영 매뉴얼

5.1 환경 모니터링 관리 기준

청정도 등급	부유 입자 (개/m ³ , ≥ 0.5μm)	부유균 (CFU/m ³)	낙하균 (CFU/4시간)
Grade A	≤ 3, 520	< 1	< 1
Grade B	≤ 3, 520 (정지) / 352, 000 (운전)	10	5
Grade C	≤ 352, 000 (정지) / 3, 520, 000 (운전)	100	50
Grade D	규정 없음 (정지 시 3, 520, 000)	200	100

5.2 데이터 완전성 (ALCOA+) 오기 수정 절차

- 잘못 기재된 글자 위에 두 줄(=)을 그어 기존 글자가 보이도록 합니다.
- 수정 사유, 작성자 정자 서명, 수정 일자를 옆에 기재합니다. (수정액/수정테이프 절대 사용 금지)

SOP-06

6. CTD Module 3 작성 및 검토 매뉴얼

CTD 작성 사전 검토 체크리스트

☒ Module 2.3 요약서와 Module 3의 수치 및 내용이 완전 일치하는가? ☒ 원료 및 부형제 규격이 공정서(KP, USP, EP) 기준에 적합한가? ☒ 분석법 밸리데이션 데이터가 ICH Q2(R1) 가이드라인을 충족하는가? ☒ 가속 6개월 간 변화 발생 시 중간 조건 시험 결과가 제출되었는가?

SOP-07

7. 제네릭 특화 역공학 및 비교용출 평가 매뉴얼

7.1 유사성 인자 (f_2) 수식 및 판정 기준

$$f_2 = 50 \times \log \left(\left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right)$$

- 판정 기준: $50 \leq f_2 \leq 100$ 일 때 대조약과 시험약의 용출 양상이 동등함으로 판정.
- 대조약과 시험약 모두 15분 이내에 평균 85% 이상 용출되는 경우 f_2 계산 없이 동등 인정.

© 2026 Pharmaceutical & Chemical R&D SOP Handbook. All rights reserved.