등록번호
안내서-0292-01

생약(한약)제제의 제조방법 기재 요령 (민원인 안내서)

2015. 6.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
바이오생약심사부 생약제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	생약(한약)제제의 제조방법 기재 요령(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ■ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2017 년 5 월 31 일

담당자 이 태 웅
확 인(부서장) 박 주 영

이 안내서는 '생약(한약)제제의 제조방법 기재 요령'에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2015년 6월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3562
팩스번호: 043-719-3550

생약한약제제의요령내지2009.10.152:59PM페이지1

행정간행물 등록번호
11-1470000-002411-01

생약(한약)제제의 제조방법 상세기재 요령



KFDA 식품의약품안전청
바이오생약국 생약제제과

생약한약제제의요령내지2009.10.152:59PM페이지2

생약한약제제의요령내지2009.10.152:59PM페이지1

생약(한약)제제의
제조방법 상세기재 요령



KFDA 식품의약품안전청
바이오생약국 생약제제과

생약한약제제의요령내지2009.10.152:59PM페이지2

발 간 사

우리 조상의 의술과 경험 등을 정리하고 체계화한 허준 선생님의 「동의보감」이 이번에 「세계기록문화유산」으로 등재된 것은 세계적으로도 그 중요성을 인정받았을 뿐 아니라 당시 한의약이 원류라 자부하는 중의약을 뛰어 넘는 쾌거라 하겠습니다.

우리 민족의 우수한 문화유산을 현대 과학기술에 접목하여 독특한 천연물의약품을 개발한다면 우리나라는 아무도 근접할 수 없는 제약 선진국으로 도약할 수 있음이 분명하나, 작금의 국내 천연물의약품 시장은 갈수록 위축되어 가고 있는 실정입니다.

세계의 다른 제약 선진국들은 문화와 전통이 없음에도 불구하고 약 5조 달러를 상회할 것으로 예상되는 한의약 관련 시장을 선점하고자 원료부터 제품에 이르기까지 모든 과정을 철저히 파악하고 과학화 및 표준화에 노력을 기울이고 있습니다.

우리나라도 한의약 관련 "종주국"으로서의 면모를 잃지 않고 세계 시장에서 경쟁력을 갖추기 위해서는 그동안 축적해 온 경험과 지식을 과학에 접목하여 원료부터 제품에 이르기까지 모든 공정의 표준화가 시급한 실정입니다.

우리청에서는 이러한 노력의 일환으로 『생약(한약)제제의 제조방법 상세기재 요령』을 발간하게 되었습니다. 천연물의약품의 제조방법에 대한 자세한 설명과 제조방법의 구체적 예시를 제공하였기에 제조방법의 과학화 및 표준화에 크게 기여할 것으로 기대합니다.

아무쪼록 이 책자가 제약사의 제조방법 표준화를 통한 국내 천연물 의약품의 품질 향상에 기여하기를 기대하며, 발간에 참여하신 편집위원 여러분에게 깊은 감사의 말씀을 드립니다.

2009년 6월

식품의약품안전청

청장 윤 여 표

생약한약제제의요령내지2009.10.153:0PM페이지4

Content

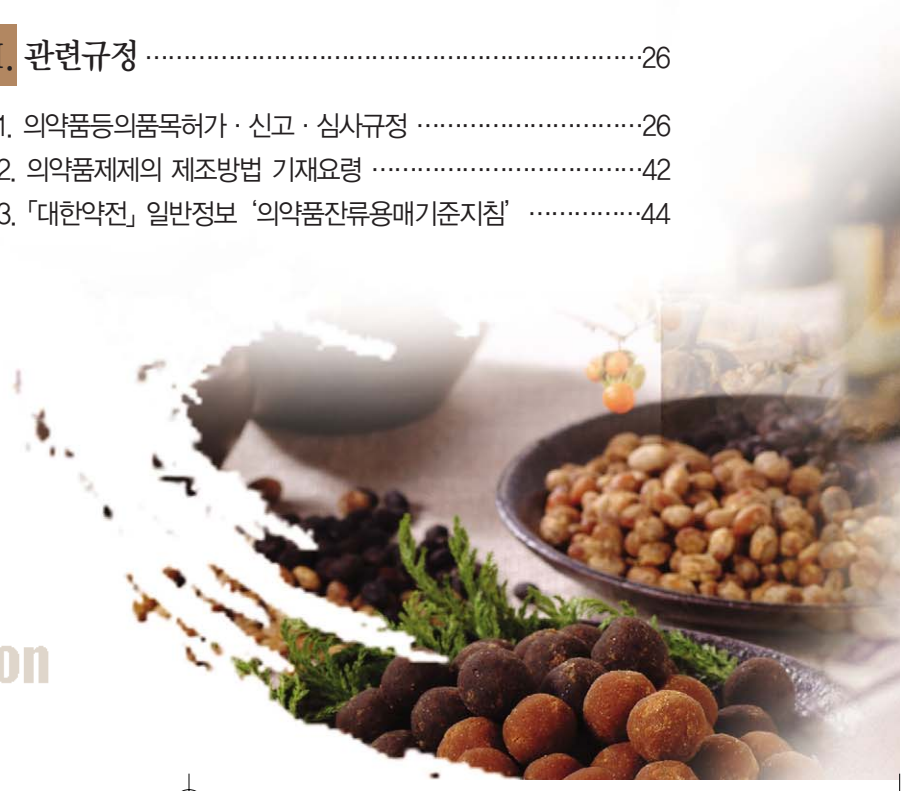
Ⅰ. 서 론 ·····5

Ⅱ. 생약(한약)제제 제조방법 작성 실제 ·····6

1. 「의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정」항의 "제조방법" 작성 원칙 및 요건 ·····6
2. 생약(한약)제제의 제조방법 작성 실제 ·····8
   1) 제조공정 전과정 ·····9
      ① 원생약(한약)의 규격(학명, 과명 및 약용부위)
      ② 원생약의 전처리(수치법, 수득율 등)
   2) 공정단계별 공정검사 항목 및 방법 ·····13
   3) 생약(한약)의 규격 및 전처리방법 ·····13
   4) 추출, 여과, 농축, 건조 등 제조공정 및 수득률 등 관리 ···16
      ① 분말도 또는 절도
      ② 추출용매의 종류 및 그 분량(추출 · 분획시)
      ③ 추출조건(온도, 시간, 횟수 등)(추출 · 분획시)
      ④ 분획 또는 여과조건(추출 · 분획시)
      ⑤ 농축방법(건조 · 연조 등)(추출 · 분획시)
      ⑥ 각 공정단계별 및 최종 수득률(추출 · 분획시)
      ⑦ 부형제 등을 사용할 경우(종류, 규격 및 분량)
3. 제조방법 작성 사례 ·····23

Ⅲ. 관련규정 ·····26

1. 의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정 ·····26
2. 의약품제제의 제조방법 기재요령 ·····42
3. 「대한약전」 일반정보 '의약품잔류용매기준지침' ·····44



Korea Food &
Drug Administration



Ⅰ. 서 론

의약품의 제조방법은 의약품 제조판매품목허가증(신고증), 수입품목허가증(신고증)에 기재하여 허가 또는 신고의 대상으로 검토 · 관리하는 항목 중 하나입니다. 「의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정(식품의약품안전청 고시 제2009-42호, 2009. 6. 30.)」제14조(제조방법)에 따르면 제조하는 의약품의 특성에 따라 현대과학기술 수준에서 물리화학적, 생물학적, 생명공학적, 약제학적으로 합리적이고 타당해야 하며, 「의약품제제의 제조방법 기재요령(식품의약품안전청 훈령 제91호, 2003. 6. 18.)」에 따라 자세히 기재하도록 규정하고 있습니다.

생약(한약)제제의 제조방법 역시 의약품의 규정에 따라 기재하면 됩니다. 그러나 그 동안 제약업체에서 제출한 생약(한약)제제의 "의약품 제조판매품목허가증(신고증), 수입품목허가증(신고증)" 서류를 검토해 본 결과 일반 의약품과 달리 원료 생약을 추출하고, 그 추출물을 원료로 하여 완제품을 제조하고 있어 좀 더 구체적인 제조방법 기재 요령의 제시가 필요하였습니다. 또한 「생약(한약)제제 제조공정표준화 및 동시분석법 개발」용역연구에서 제안된 한약제제 제조공정(안)을 반영하여 "생약(한약)제제의 제조방법 상세 기재 요령"을 발간하게 되었습니다.

이 책자는 「의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정」(식품의약품안전청 고시 제2009-42호, 2009. 6. 30.) 제14조 중에 생약(한약)제제와 관련된 부분을 각항의 목적, 일반적인 기재요령 및 실제의 예를 들어 설명하고 있습니다. 생약(한약)제제 허가심사 서류 중 제조방법 작성 시 참조한다면 큰 도움이 될 것입니다.

Ⅱ. 생약(한약)제제 "제조방법" 작성 실제

1. 근거 규정에 기재된 "제조방법" 작성 원칙 및 요건

제14조(제조방법)

① 제조방법은 그 품목의 특성에 따라 현대과학기술 수준에서 물리화학적, 생물학적, 생명공학적, 약제학적으로 합리적이고 타당하여야 한다.

② 제제의 경우에는 식약청장이 정한 기재요령에 따라 자세히 기재하여야 하고 제1호부터 제4호까지의 규정에 적합하여야 하며, 제5호에 따라 근거자료를 제출하여야 한다.

1. 제조과정 중 유기용매를 사용하는 경우

가. 제제학적으로 타당하여야 한다.

나. 직접적인 약리효과가 인정되지 아니하고 그 사용량에서 안전하여야 한다.

다. 제제의 안전성을 저하시키거나 품질관리상 지장을 주어서는 아니된다.

라. 사용목적과 용매의 명칭, 규격, 단위제형당 사용량 등을 기재하여야 한다.

의약품제제 공통

2. 생약을 추출 · 분획하여 천연물의약품 등을 제조하는 경우에는 다음 각 목에 적합하여야 한다.

가. 원생약을 사용하는 경우

1) 제조공정 전과정

2) 공정단계별 공정검사 항목 및 방법

3) 원생약(한약)의 규격(학명, 과명 및 약용부위), 원생약의 전처리(수치법, 수득율 등), 분말도 또는 절도

4) 추출용매의 종류 및 그 분량(추출 · 분획시)

5) 추출조건(온도, 시간, 횟수 등)(추출 · 분획시)

6) 분획 또는 여과조건(추출 · 분획시)

7) 농축방법(동결건조 · 건조 · 연조등)(추출 · 분획시)

8) 각 공정단계별 및 최종 수득률(추출 · 분획시)

9) 지표성분 함량의 조절 또는 다른 목적으로 추출물을 조절하기 위하여 부형제 등을 사용할 경우에는 종류, 규격 및 분량

나. 제조된 추출 · 분획물을 사용하는 경우

1) 가목 1)부터 9)까지의 사항

2) 추출 · 분획물의 제조원

다. 생약을 추출 · 분획한 의약품의 경우 그 용매는 정제수(「대한약전」 또는 공정서), 에탄올(「대한약전」 또는 공정서), 주정의 사용을 원칙으로 하며, 그 이외의 용매를 사용하는 경우에는 안전성 · 유효성에 관한 자료를 제출하여야 한다. 다만, 최종제품에 유기용매가 잔류하지 않는 경우에는 안전성 · 유효성에 관한 자료 대신 용매 잔류에 대한 자가 시험성적서 및 3회 시험을 실시할 수 있는 양의 검체를 제출하여야 한다.

라. 포제한 경우 「대한약전외한약(생약)규격집」(식약청 고시) 포제법에 따라 구체적인 제조공정을 상세하게 기재한다.

생약(한약)제제관련

3. 「약국 및 의약품 등의 제조업 · 수입자와 판매업의 시설기준령」(대통령령)제4조에 따라 다른 의약품등의 제조업자등의 시설 및 기구를 이용하여 전부 또는 일부공정을 위탁하여 제조 또는 시험하는 경우에는 단위공정별 수탁자명, 소재지 등을 명확하게 기재하여야 한다.

4. 최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정중 동물유래성분을 사용하는 경우에는 기원동물 및 사용부위를 기재하여야 하며, 반추동물유래성분의 경우는 전염성해면상뇌증(TSE)감염을 방지하기 위한 원료선택(반추동물의 원산국, 반추동물의 연령등) 또는 처리방법 등을 다음 각 호의 어느 하나와 같이 추가로 기재하여야 한다.

가. [기원동물의 명칭]의 [사용부위]에서 유래된 [동물유래성분]을 함유 또는 사용한다.
나. 전염성해면상뇌증 감염을 방지하기 위하여 [반추동물의 원산국]산 [반추동물의 연령]의 건강한 [반추동물의 명칭]에서 [사용부위]를 채취하여 [처리공정] 처리한 [동물유래성분명]을 사용한다.)

5. 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제설계 항을 설정하여 제형선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정이유 등에 관한 자료를 제출한다.
가. 특수한 제제가공법을 설정한 경우에는 제형의 선택, 의약품 첨가제의 선택 및 혼합비의 결정 등 원료약품 및 그 분량 설정근거에 대한 자료를 제출하고, 필요에 따라 생물약제학적 평가결과 자료 및 제제 설계의 타당성에 대한 자료도 제출한다.
나. 용출조절제제 등과 같이 특별한 제제기능을 갖는 경우에는 제제설계과정의 제제평가결과 등을 포함하여 서방성제제의 설계 및 평가에 관한 검토결과를 제출한다.

③ 원료의약품으로서 합성공정이 있는 경우에는 화학반응식, 제조공정도, 제조방법을 제1호부터 제3호까지에 따라 작성하여 기재한다. 허가대상 품목의 경우 제4호에서 정하는 바에 따라 근거자료를 첨부하여야 한다. 다만, 생약을 취급하는 경우에는 제2항제2호를 준용한다.

1. 화학반응식은 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 출발물질, 중간생성물질, 최종 원료의약품의 구조식, 화학명 및 분자량을 기재한다. 사용되는 촉매와 용매, 반응조건도 함께 기재한다.
2. 제조공정도는 제조방법에 기재된 모든 화학물질과 반응조건이 포함되도록 흐름도를 작성하고 수득률을 기재한다.
3. 제조방법은 각 공정단계별로 사용되는 모든 화학물질 및 사용량과 반응조건(시간, 온도, pH 등)을 순서대로 작성하고, 각 공정단계별 수득률과 총 수득률을 기재한다.
4. 원료의약품으로서 합성공정이 있는 경우에는 다음의 자료를 함께 제출한다.
가. 과학논문인용색인(SCI)에 등재된 전문학회지 게재자료 등 화학반응식에 관한 자료로써 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 구조식, 화학명 및 분자량 그리고 사용되는 촉매, 반응조건에 대한 자료
나. 3로트 이상의 제조기록서 및 제조일지
다. 최종제품에 대한 구조결정자료 및 각 로트당 3회 이상의 실측치가 포함된 시험성적서
라. 합성에 사용된 원료약품의 규격에 관한 근거자료

④ 완제의약품을 소분하는 경우에는 제1항 및 제2항을 준용하며, 원료의약품을 소분하는 경우에는 '포장단위별로 칭량하여 일정 분량씩 포장한다.' 로 기재한다.

⑤ 제조공정에 따라 각 원료약품의 투입순서를 명시할 필요가 있는 경우에는 이를 명시하여야 하며, 최종제품의 규격이 동일한 범위내에서 2가지 이상의 방법으로 제조하고자 하는 경우에는 〈제1법〉, 〈제2법〉 등으로 병기할 수 있다.

⑥ 수입품목의 경우에는 제1항부터 제5항까지를 준용하여 기재하여야 한다.

⑦ 필요에 따라 최종제품을 방사선조사하여 멸균하는 경우에는 그 조건(방사선량, 시간 등)을 명기하되, 방사선을 조사한 제품과 조사하지 아니한 제품에 대한 분해산물 생성유무비교 등 안정성 시험자료(3개 로트)를 첨부하여야 한다.

위에서 보듯이 「의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정」 제14조(제조방법)는 ①~⑦항에서 제조방법 전반적인 사항에 관하여 기술하고 있습니다. 특히 ②항2호에서는 생약(한약)제제의 제조방법의 기재원칙 및 요건에 대하여 규정하고 있습니다. 「의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정」제14조(제조방법) ②항2호에 대하여 실례를 들어 자세히 알아보도록 하겠습니다.



2. 생약(한약)제제의 제조방법 작성 실제

2. 생약을 추출 · 분획하여 천연물의약품 등을 제조하는 경우에는 다음 각 목에 적합하여야 한다.

가. 원생약을 사용하는 경우

1) 제조공정 전과정

2) 공정단계별 공정검사 항목 및 방법

3) 원생약(한약)의 규격(학명, 과명 및 약용부위), 원생약의 전처리(수치법, 수득율 등), 분말도 또는 절도

4) 추출용매의 종류 및 그 분량(추출 · 분획시)

5) 추출조건(온도, 시간, 횟수 등)(추출 · 분획시)

6) 분획 또는 여과조건(추출 · 분획시)

7) 농축방법(동결건조 · 건조 · 연조 등)(추출 · 분획시)

8) 각 공정단계별 및 최종 수득률(추출 · 분획시)

9) 지표성분 함량의 조절 또는 다른 목적으로 추출물을 조절하기 위하여 부형제 등을 사용할 경우에는 종류, 규격 및 분량

나. 제조된 추출 · 분획물을 사용하는 경우

1) 가목 1)부터 9)까지의 사항

2) 추출 · 분획물의 제조원

다. 생약을 추출 · 분획한 의약품의 경우 그 용매는 정제수(「대한약전」 또는 공정서), 에탄올(「대한약전」 또는 공정서), 주정의 사용을 원칙으로 하며, 그 이외의 용매를 사용하는 경우에는 안전성 · 유효성에 관한 자료를 제출하여야 한다. 다만, 최종제품에 유기용매가 잔류하지 않는 경우에는 안전성 · 유효성에 관한 자료 대신 용매 잔류에 대한 자가 시험성적서 및 3회 시험을 실시할 수 있는 양의 검체를 제출하여야 한다.

라. 포제한 경우 「대한약전외한약(생약)규격집」(식약청 고시) 포제법에 따라 구체적인 제조공정을 상세하게 기재한다.

1) 제조공정 전과정

「의약품제제의 제조방법 기재요령」(식품의약품안전청 훈령 제91호, 2003. 6. 18.)에는 기본적으로 아래 [표 1]과 같은 서식으로 작성하거나, 이들 항목을 포함한 제조공정도나 다른 기술방식도 사용할 수 있게 되어 있습니다.

[표 1] 제조공정 전과정 (정제의 경우)

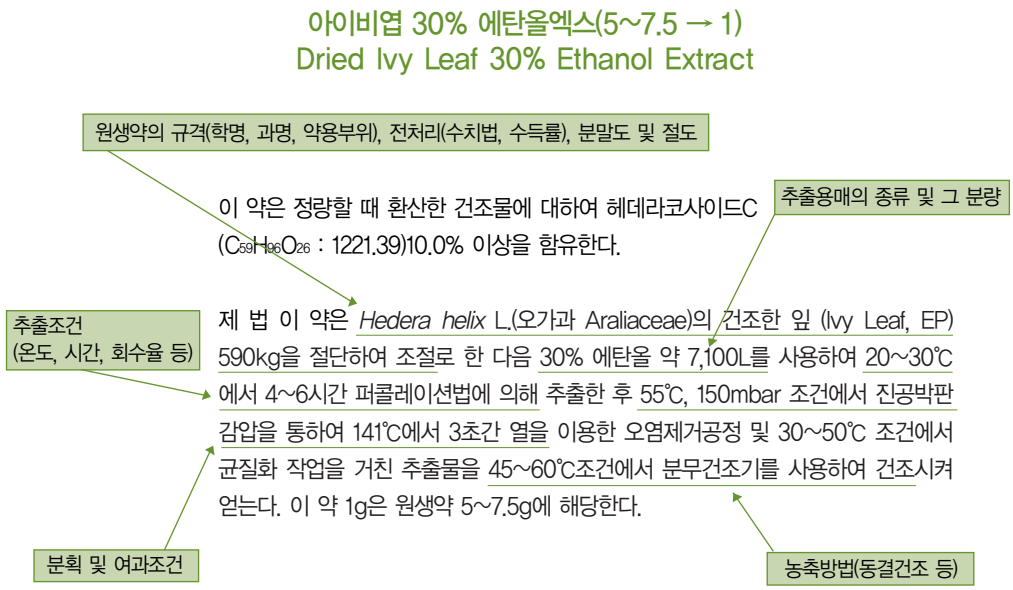
공정 번호	공정 명칭	원료 · 시약 · 용매 등	비고
1	원료칭량	주성분 ○○ 결합제 ○○ 부형제 ○○ 활택제 ○○ 붕해제 ○○ 제피제 ○○ 착색제 ○○ 유기용매 ○○ 정제수	주성분 제조원
2	결합액의 조제	주성분 ○○ 결합제 ○○ 유기용매 ○○ 정제수	
3	혼합	부형제 ○○ 활택제 ○○ 붕해제 ○○	
4	제립	공정2의 결합액 공정3의 혼합물	
5	건조	공정4의 반제품	
6	정립	공정5의 반제품	
7	활택	공정6의 과립 활택제 ○○	
8	타정	공정7의 반제품	
9	필름코팅액의 조제	제피제 ○○ 착색제 ○○ 유기용매 ○○	
10	필름코팅	공정8의 나정 공정9의 필름코팅액	
11	포장	공정10의 반제품	직접용기 · 포장의 재질

제조공정 관련 상세 기재 내용
1) 각 공정별로 투입 · 사용되는 원료, 시약, 용매 등의 명칭을 기재한다. 2) 공정 1의「공정명칭」은 "원료칭량"으로,「원료 · 시약 · 용매 등」란에는 전체 공정에 투입 · 사용되는 원료, 시약, 용매 등의 명칭을 모두 기재하고,「비고」란에는 주성분 제조원을 기재한다. 3)「주성분의 제조원」은 주성분 원료 제조업자의 명칭 및 소재지를 기재하며, 전부 또는 일부 공정을 위탁하여 제조하는 경우는 단위공정별 수탁제조업소의 명칭 및 소재지를 모두 기재한다. 품목 허가권자(계약제조원)와 실제 제조자(위탁제조원)가 다른 경우는 이를 구분하여 기재하며, 제제의 주성분이 반제품 형태인 경우(예 : 아스피린 제피과립)는 당해 주성분 원료의 제조업자 뿐만 아니라 효능 · 효과를 직 · 간접적으로 발현한다고 기대되는 물질(예 : 아스피린)의 제조업자의 명칭 및 소재지도 함께 기재한다. 4) 마지막 공정의「공정명칭」은 "포장"으로 기재하고,「비고」란에는 직접 용기 · 포장의 재질을 기재한다.

이때 주성분이 생약엑스인 경우는 완제품의 제조공정 전과정 이외에도 [그림 1]과 같이 원료인 생약엑스의 제법을 별도로 기재해야 합니다. 또한 예시한 표준제조공정도 [그림 2]와 [그림 3]을 참조하여 상호 보완적으로 기재할 수 있습니다.



[그림 1] 생약엑스 제조공정 기술방법 예시



생약엑스(건조/연조) 제조공정 기재항목

1. 원생약의 규격 및 전처리 방법
   학명(과명은 한글과 라틴명을 병기), 약용부위, 전처리법(수치방법, 절도 또는 분말도), 사용량

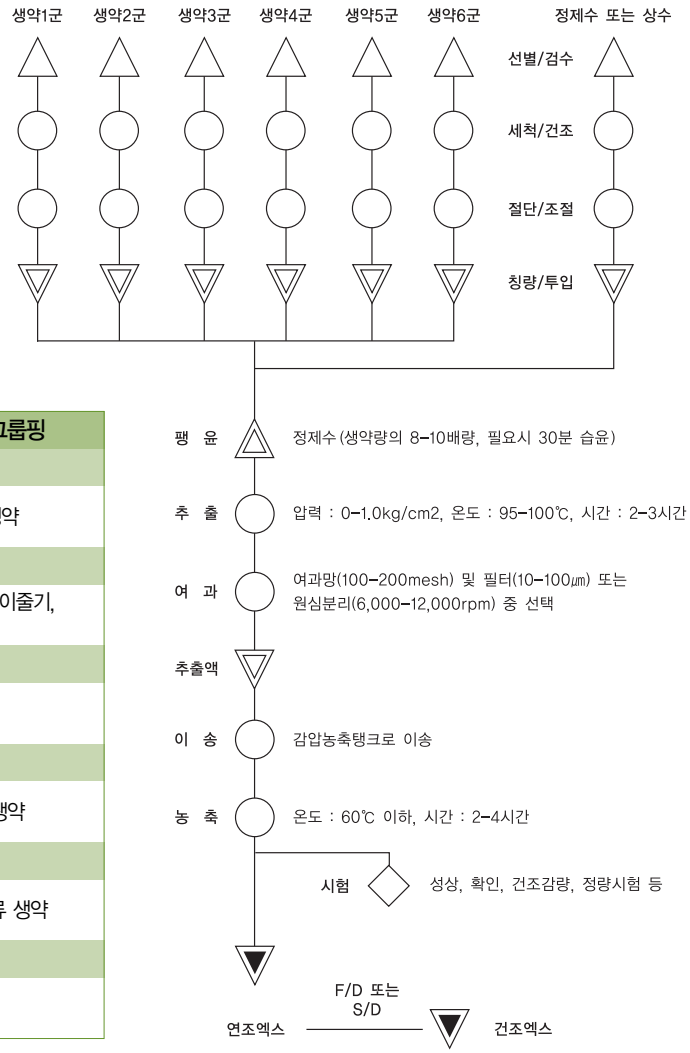
2. 추출방법
   추출용매의 종류, 용매량, 온도, 시간, 추출장치(또는 방법), 회수율

3. 분획 또는 여과방법
   분획시 용매종류, 용매량, 방법
   여과시 여과방식(여과포, 메시망, 필터, 원심분리 등)

4. 멸균 등 제조공정
   멸균, 균질화, 일정 분자량을 가진 물질을 분리하기 위한 한외여과 등 제조공정이 필요할 경우 온도, 시간, 장치(또는 방법) 등을 자세히 기술

5. 농축 또는 건조방법
   농축시 농축온도, 시간, 감압도 등과 연조엑스의 수분함량, 수득율 등을 자세히 기술
   건조시 분무건조, 동결건조, 기타 방식(또는 장치)과 수분함량, 수득율 등을 자세히 기술

[그림 2] 표준제조공정도 예시



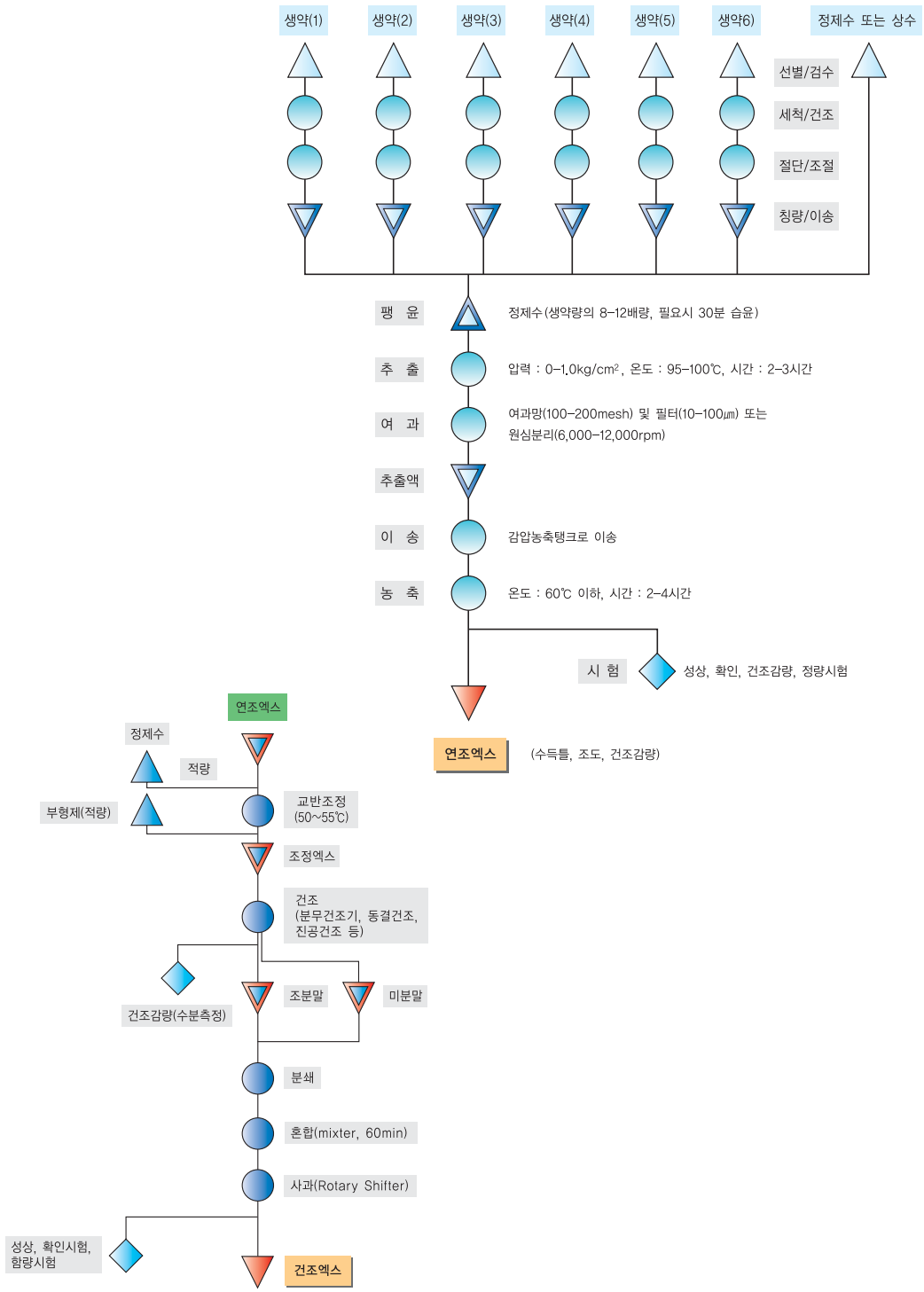
제조공정시 생약의 그룹핑
생약 1 군
뿌리, 덩이뿌리류 생약
생약 2 군
줄기, 수피, 뿌리줄기, 덩이줄기, 전초류 생약
생약 3 군
균핵, 발효 생약
생약 4 군
열매, 과피, 과육류 생약
생약 5 군
꽃, 꽃봉오리, 꽃대, 엽류 생약
생약 6 군
종자류 생약

제조공정중 주의사항

생약의 크기는 조절로 하여 사용함을 원칙으로 하지만, 엽류, 화류 생약이나, 용뇌, 복령 등 각 업체의 실정에 맞게 절단 또는 파쇄한 후 사용해도 좋다. 추출 시간, 압력 또는 온도로 인하여 안정성이 떨어지는 성분을 함유하는 생약은 3시간 이내, 비압력식, 100℃이하에서 추출하는 것이 좋으며, 성분이 잘 추출되지 않는 생약은 조절이하로 파쇄하여 사용하고, 생지황, 생강 등 변질 우려가 큰 생약은 입고 즉시 냉동보관이 필요하다.



[그림 3] 연 · 건조엑스 표준제조공정



2) 공정단계별 공정검사 항목 및 방법

위의 제조공정 전체 단계에서 완제품의 품질관리를 위하여 필요시 공정검사 항목 및 방법을 설정하게 되는데, 이는 이전 공정이 충실하게 이루어졌는지 확인하는 방법으로서 여러 가지 물리적, 이화학적 검사방법이 있을 수 있으며, 적절한 공정검사 항목 및 그 검사 방법을 기술합니다.

3) 생약(한약)의 규격 및 전처리방법

① 생약(한약)의 규격(학명, 과명 및 약용부위)

생약(한약)의 규격은 아래 〈예1〉에서와 같이 그 기원 동·식물의 학명(속명_종명_명명자), 과명(Family name), 약용부위(잎, 뿌리, 뿌리줄기, 수피 등) 등을 빠짐없이 정확히 기재합니다.

〈예1〉

이 약은 *Hedera helix* L. (오가과 Araliaceae)의 건조한 잎으로서.....
(속명) (종명) (과명) (약용부위)

② 생약의 전처리방법(수치법, 수득율 등)

생약(한약)을 전처리(수치, 포제 또는 법제)한 경우 「대한약전외한약(생약)규격집」(식품의약품안전청고시 제2007-90호, 2007. 12. 28.) 포제법에 따라 제조공정을 상세히 기재하고 그 수득률을 기재합니다. 각 한약의 안전성과 효능을 확보하기 위하여 포제하기 때문에 각 한약의 성상, 조성, 작용 등에 대하여 충분히 이해하고 청결한 환경에서 조작해야 하며, 이물에 의한 오염을 피하는 등 면밀한 주의를 기울여야 합니다. 또한 포제에 사용하는 물은 대한약전에 수재된 「상수」 또는 「정제수」의 기준규격에 적합한 것이어야 하며, 한약의 특성을 고려하여 선택하여야 합니다. 예를 들어 황금은 상수를 사용하면 지표성분인 바이칼린이 상수 중의 염소 등 여러 가지 첨가제에 의해 분해되어 함량이 부적합 되기 쉽습니다. 또한 수득률(Yield)이란 원료물질로부터 어떠한 물리·화학적 과정을 거쳐 목적물질을 얻는 경우에 실제로 얻은 양의 이론량에 대한 비율을 통칭하는 것으로 일반적으로 수율(收率)이라고 하기도 합니다. 「대한약전외한약(생약)규격집」에 규정된 포제법은 아래 [표 2]와 같습니다. 「대한약전외한약(생약)규격집」에 기술되어 있지 않은 포제방법은 기존한약서에 따르되 기존한약서에도 별도로 기술되어 있지 아니한 경우에는 학계에서 널리 인정된 「포제학」 참고문헌을 기초로 작성합니다.



[표 2] 「대한약전외한약(생약)규격집」에 규정된 포제법

1. 정선(淨選) : 약재를 절제(切制), 포자(炙) 또는 조제(調劑), 제제(製劑)하기 전에 규정된 약용부위 이외의 이물 등을 제거하는 것이다.

2. 절제(切制) : 약재를 썰 때 부드럽게 하기 위하여 침포(浸泡)하여야 하는 것을 제외하고는 물에 잠깐 담그어 눅눅하게 하여 썰어야 한다. 규정된 침포의 약재는 크기, 조세(粗細), 연경(軟硬) 등으로 나누어 응용하며, 곰팡이가 생기지 않도록 건조하여야 한다. 크기에 따라 편(片), 단(段), 괴(塊), 사(絲) 등으로 나누며 이들의 크기와 두께는 다음과 같다.
   절편(切片) : 박편(薄片) : 1~2 mm
   후편(厚片) : 2~4 mm
   절단(切段) : 길이 10~15 mm 길이의 소단(小段)
   절괴(切塊) : 약 1 cm 의 방괴(方塊)
   절사(切絲) : 껍질류는 너비 2~3 mm, 잎류는 너비 5~10 mm

3. 포자(炙) : 따로 규정이 있는 것을 제외하고는 다음과 같다.
   1) 초(炒) : 약재를 볶는 것으로 온도와 시간 및 볶는 정도에 주의하여야 한다. 볶을 때는 화력을 고르게 하고 쉴새없이 저어 열을 고르게 받게 하여야 한다.
      (1) 청초(淸炒) : 문화(文火 : 불꽃이 약한 불) 또는 무화(武火 : 불꽃이 강한 불)로 규정된 정도가 될 때까지 약재를 볶는 방법이다.
         초황(炒黃) : 약재를 용기에 넣고 문화로 규정된 정도가 될 때까지 볶는다.
         초초(炒焦) : 약재를 용기에 넣고 무화로 바깥면이 갈색이 되도록 볶고, 절단면의 색이 짙게 변하게 하거나 규정된 정도까지 볶는다. 볶을 때 쉽게 타는 약재는 맑은 물을 조금 품어서 다시 볶으면서 말리거나 햇볕에 건조한다.
         초탄(炒炭) : 약재를 용기에 넣고 무화로서 표면이 검게 탄 색 또는 속이 탄 황색이 될 때까지 규정된 정도까지 볶아서 맑은 물을 품어 적시어낸 다음 말린다.
      (2) 보료초(輔料炒) : 고체 보조재료를 용기에 넣고 가열하여 일정한 정도로 되면 약재를 넣고 함께 볶은 후 보조재료를 걸러 버리는 방법이다.
         부초(麩炒) : 밀기울 껍질을 취하여 미리 뜨겁게 데운 용기에 넣고 연기가 날 때까지 가열하여 약재를 넣고 빠르게 저어 바깥면이 황색이 되거나 또는 짙은 색으로 변할 때까지 볶아서 꺼내어 밀기울을 버리고 식힌다. 다른 규정이 있는 이외에는 100 kg의 약재에 밀기울 5~10 kg을 쓴다.

   2) 자(炙) : 약재를 일정량의 액체 보조재료와 함께 볶아 보조재료가 약물조직 내에 스며들게 하는 방법이다.
      주자(酒炙) : 따로 규정이 없는 한 일반적으로 발효주의 상징액(이하 '술'이라고 한다)을 사용한다. 약재에 술을 넣어 섞어 용기속에서 문화로 규정된 정도로 볶아서 식힌다. 따로 규정이 없는 한약재 100kg에 대하여 술 10~15 kg을 사용한다.
      초자(醋炙) : 따로 규정이 없는 한 일반적으로 양조식초를 사용한다. 약재에 식초를 넣고 고르게 섞어 규정된 정도까지 볶아서 식힌다. 따로 규정이 없는 한 100 kg의 약재에 10~5 kg의 식초를 사용한다.
      염자(鹽炙) : 먼저 식염을 적당한 양의 물에 용해한 다음 여과하여 사용한다. 약재에 소금물을 고르게 섞거나 또는 고르게 품어 용기에 넣고 문화로 규정된 정도가 될 때까지 볶아서 식힌다. 따로 규정이 없는 한 100 kg의 약재에 식염 2 kg을 사용한다.
      강자(薑炙) : 먼저 생강을 찧어서 적당량의 물을 넣고 눌러 짜서 즙액을 취하여 강즙(薑汁)을 만든다.

또는 생강을 절구에 찧어서 2 번에 걸쳐 끓여 즙액을 만든다.
약재에 생강즙을 섞어 용기에 담아 문화로 생강즙이 다 흡수되거나 규정된 정도에 이를때까지 볶아서 실온에서 말린다. 따로 규정이 없는 한 100 kg의 약재에 생강 10 kg을 사용한다.

밀자(蜜炙) : 먼저 꿀을 적당량의 더운물에 희석한 다음 여기에 약재를 담갔다가, 문화로 규정된 정도가 될 때까지 볶아서 건조한다. 따로 규정이 없는 한 100 kg의 약재에 꿀 25~30 kg을 사용한다.

3) 자(煮) : 약재 각 품목의 포제규정에 따라 액체보조재료를 첨가하여 보조재료가 완전히 흡수되거나 약재를 절단하였을 때 속에 흰색이 없을 때까지 삶아서 건조한다. 독성이 있는 약재는 삶은 후 따로 규정이 없는 한 일반적으로 남은 즙액은 버려야 한다.

4) 돈(炖) : 약재 각 품목의 포제규정에 따라 액체 보조재료를 적당한 용기안에 밀폐하고 수욕상에서 가열하든가 수증기로 쪄서 보조재료가 완전히 흡수될 때까지 가열하여 말린다.

5) 증(蒸) : 약재 각 품목의 포제 규정에 따라 보조재료를 넣고 섞어서 (또는 보조재료를 넣지 않음) 적당한 용기에 담아 가열하여 찌거나, 규정된 정도가 될 때까지 쪄서 말린다.
주증(酒蒸) : 약재에 술을 넣어 고르게 섞고 상술한 증법(蒸法)에 따라 포제한다. 따로 규정이 없는 한약재 00 kg에 술 20~30 kg을 사용한다.

6) 탕( ) : 깨끗한 모래, 합분(蛤粉), 활석(滑石) 등의 보조재료를 사용한다. 모래(합분, 활석)를 용기에 담아 가열하여 뜨겁게 하고 약재를 넣고 계속하여 저어가면서 규정된 정도까지 되었을 때 꺼내어 체로 모래(합분, 활석)를 쳐내어 식힌다.

7) 단(煅) : 불에 붉게 달구는 정도를 주의하여야 하고 부드럽고 쉽게 부서지게 하여야 한다. 약재를 먼저 작은 덩어리로 만들고 연기가 나지 않는 화로(火爐) 또는 적당한 용기속에서 붉게 되고자 할 때 꺼내어 식히거나 붉게 달군 즉시 규정된 액체 보조재료에 담그고 꺼내어 건조시킨 다음 부수거나 약연으로 가루로 한다(煅淬).

8) 수비(水飛) : 광물류의 약재를 적당량의 물과 같이 갈고 여기에 물을 넣고 교반하여, 혼탁액을 기울여 따라내고 가라앉는 부분을 다시 위의 방법으로 여러 번 반복하여 현탁액을 모아서 밑에 가라앉은 것을 취하여 건조한다.

9) 천( ) : 약재를 끓는 물속에 넣어 잠깐 저은후 꺼낸다. 일부 종자류 약재는 종피가 벌어져 벗길 수 있을 정도가 되면 꺼내어 찬물에 담근후 종피를 제거하고 말린다.

10) 외(煨) : 약재를 물에 적신 면이나 종이로 싸서, 또는 기름종이로 균일하게 층층이 나누어놓고 가열처리하거나 약재를 밀기울껍질(麸皮) 속에 묻고 문화로 규정된 정도가 될 때까지 볶는다. 따로 규정이 없는 한 약재 100 kg에 밀기울껍질 50 kg을 사용한다.

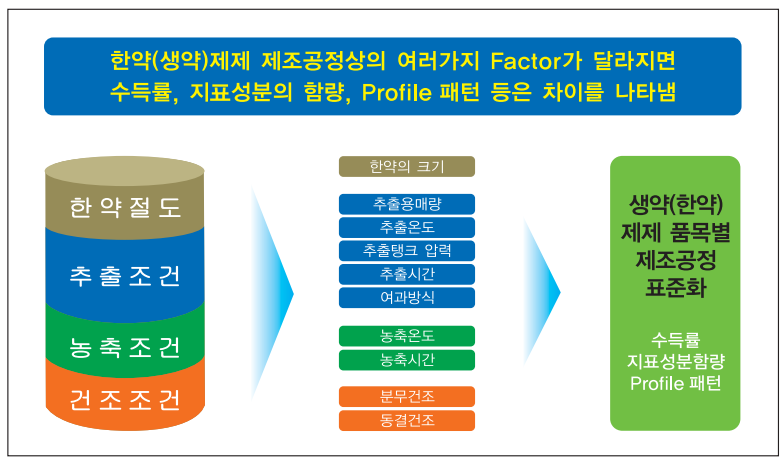


4) 추출, 여과, 농축, 건조 등 제조공정 및 수득률 등 관리

생약(한약)제제는 제조업체마다 추출, 여과, 농축 및 건조 등 제조설비 및 제조방법 등에 상당한 차이가 있기 때문에 같은 처방과 원료생약을 가지고 제조하더라도 각 제조업체의 품목마다 일정한 품질을 유지하지 못하고 있는 실정입니다.



생약(한약)제제의 일정한 품질 및 약효를 갖는 제품을 공급하기 위해서는 제조공정에서 생약의 절도, 추출방식(압력, 비압력), 추출용매의 양, 추출온도, 추출시간, 여과방법, 농축조건, 건조조건, 수득률 및 부형제 등에 대하여 보다 구체적이고 명확하게 기술하여 제조공정관리가 되어야 합니다.



① 분말도 또는 절도

대한약전 통칙 19조에 규정된 의약품의 "절도" 및 "분말도"는 아래 [표 3]과 같습니다.

[표 3] 의약품의 절도 및 분말도

체의 번호	절도 및 분말도
4호(4750㎛)	조절(粗切)
6.5호(2800㎛)	중절(中切)
8.6호(2000㎛)	세절(細切)
18호(850㎛)	조말(粗末)
50호(300㎛)	중말(中末)
100호(150㎛)	세말(細末)
200호(75㎛)	미세말(微細末)

생약(한약)제제의 제조에 사용되는 생약(한약)의 절도는 대한약전외의약품등기준 및 의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정에는 조절로 되어 있는데 이는 제조업체에서는 적용하기가 어려울 수도 있습니다. 몇몇 제조업소에서는 절단된 생약을 그대로 사용하여 추출하고 있으므로 공정 validation자료에 의거하여 각 제조업체의 품목에 적합하게 조절 혹은 절단 또는 조말 등으로 절도를 기재하는 것이 좋습니다. 예를 들면 금은화, 박하 등 엽류 생약이나 얇게 절편으로 가공된 복령 등 생약은 조절로 할 필요가 없고 추출효율이 떨어지는 인삼 등은 조말로 하는 것이 더 좋을 수 있습니다.

② 추출용매의 종류 및 그 분량(추출 · 분획시)

생약(한약)은 추출방법, 추출용매, 추출시간 등에 따라 유효성분의 이행율이 서로 다르기 때문에 최적의 추출조건을 확립하기 위해 추출방법, 추출용매 및 추출시간을 연구하여 설정합니다. 일반적으로 사용하는 추출용매의 특성은 아래 [표 4]와 같고, 그 분량은 [그림 3] 연 · 건조엑스표준제조공정도를 참조할 때 원료량의 8~12배량을 사용하며 필요시 미리 용매에 적신 다음 추출합니다. 일반적으로 배당체, 사포닌, 당, 무기염, 산류, 탄닌, 점액질, 전분 등을 침출할 때에는 물 또는 수분 함량이 많은 수성 에탄올을 사용하게 되는데 물이



다른 유기 용매에 비해 수득률이 높은 반면, 탄닌, 고무질 같은 고분자 화합물을 추출할 때 침출액이 착색되기 쉽고 부패하기 쉬운 단점도 있습니다. 수지, 정유, 유지, 알칼로이드 등을 침출할 때에는 에탄올이나 고농도의 수성 에탄올을 사용하게 되는데 에탄올은 생약 중의 효소를 불활성시킴과 동시에 미생물의 발육을 저지시키는 효과도 있습니다.

참고로 「의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정」제14조 제②항 제2호 다목에는 "생약을 추출 · 분획한 의약품의 경우 그 용매는 정제수(「대한약전」 또는 공정서), 에탄올(「대한약전」 또는 공정서), 주정의 사용을 원칙으로 하며, 그 이외의 용매를 사용하는 경우에는 안전성 · 유효성에 관한 자료를 제출하여야 합니다. 다만, 최종제품에 유기용매가 잔류하지 않는 경우에는 안전성 · 유효성에 관한 자료 대신 용매 잔류에 대한 자가 시험성적서 및 3회 시험을 실시할 수 있는 양의 검체를 제출하여야 한다."라고 규정되어 있는데 최종제품에 유기용매가 거의 잔류하지 않는 경우 자가 시험 결과 「대한약전」일반정보 "의약품잔류용매기준지침"에 적합함을 증명하면 됩니다.

[표 4] 추출용매 비교

1) 물(H_2O)

흔히 사용되는 용매중의 하나이다. 물은 용매로서 경제적이고 쉽게 얻을 수 있으며, 극성이 커서 용해범위가 넓다. 생약에서 알칼로이드 염류(鹽類), 배당체, 고미질, 유기산염, 탄닌, 단백질, 당, 수지, 색소, 다당류(과당, 점액질, 국당, 전분 등) 및 효소와 소량의 정유성분 등을 모두 물로 침출할 수 있다. 단점이라면 침출범위가 넓어 유효성분의 선택성이 저하되고 다량의 무효성분을 침출하게 되어 여과가 곤란한 경우가 많으며, 쉽게 변질이 일어난다. 또 일부 유효 성분은 가수분해를 일으키거나 일부 화학변화를 촉진한다.

2) 에탄올(EtOH)

중간 정도의 극성용매로서 용해능력이 극성과 비극성 사이에 있다. 수용성의 일부성분, 즉 알칼로이드 및 염류, 배당체 등을 용해하며, 또 비극성용매가 용해하는 일부성분(수지, 정유, lactone, aromatic, hydro carbons 화합물)과 소량의 지방 등도 용해할 수 있다. 에탄올은 물과 임의 비율로 혼합할 수 있으며, 각종 한약의 화학성분은 에탄올의 농도변화에 따라 용해도가 변화되므로 서로 다른 농도로 유효성분을 선택적으로 침출할 수 있다.

에탄올의 농도가 높을수록 정유성분, 유리 알칼로이드, 수지 등의 용해도가 더욱 크다.

3) 70% 에탄올(70% EtOH)

일반적으로 정유성분을 추출시 80% 이상의 에탄올을 사용하고, 알칼로이드 및 배당체는 50~70%의 에탄올을 사용한다.

4) 디에틸에테르(Et_2O)

석유 ether에 난용성인 alkaloid, 배당체, 수지, 식물색소, tannin 등이 추출된다.

③ 추출조건(온도, 시간, 횟수 등)(추출 · 분획시)

생약(한약)은 추출시간에 따라 추출되는 양이 증가하지만 어느 정도의 평형이 이루어진 이후에는 추출시간을 늘리는 것이 의미가 없어지게 됩니다. 오히려 장시간의 추출은 약효성분 이외의 불순물이 용해되고, 유효성분이 가수분해 되는 등 예상치 못한 결과가 발생하므로 처방별로 적절한 시간을 선택해야 합니다. [그림 3] 연 · 건조엑스 표준제조공정도를 참조할 때 물을 이용하여 추출시 일반적으로 온도 95-100℃에서 2~4시간 동안 1-2회 추출하게 됩니다. 추출조건을 결정하는 최종지표는 정량 가능한 생약(한약)의 지표성분[표 5]을 이용합니다. 「의약품등의 품목허가 · 신고 · 심사 규정」 별표 15의 생약 · 한약제제에서의 지표성분 설정 가능한 생약을 참고합니다. 다만, 제조공정상 설정이 불가능한 경우에는 그 사유에 대한 명백한 자료를 제출하여야 합니다.

[표 5] 의약품등의 품목허가 신고 심사 규정 [별표 15]
생약 · 한약제제에서의 지표성분 설정 가능한 생약 (제38조 제2항, 제39조 제3항 관련)

생약명	지표성분명	분자식 : 분자량	함량기준	정량법	적용대상	
					가	나
갈 근	푸에라린	$C_{21}H_{20}O_9$: 416.38	2.0%	HPLC	○	○
감 초	글리시리진산	$C_{42}H_{62}O_{16}$: 822.93	2.5%	HPLC	○	○
강 황	쿠르쿠민	$C_{21}H_{20}O_6$: 368.38	5.0%	HPLC	○	×
겐티아나	겐티오피크로시드	$C_{16}H_{20}O_9$: 356.32	2.0%	HPLC	○	○
계피(계지,육계)	신남산	$C_9H_8O_2$: 148.15	0.03%	HPLC	○	○
고 삼	마트린	$C_{15}H_{24}NO_2$: 248.36	0.08%	HPLC	○	×
구기자	베타인	$C_5H_{11}NO_2$: 117.15	0.5%	HPLC	○	×
다투라	총알칼로이드(히요스시아민 및 스코폴라민으로서)	$C_{17}H_{23}NO_3$: 289.38 $C_{17}H_{21}NO_4$: 303.35	0.3%	HPLC	○	○
당 귀	총데쿠르신(데쿠르신 및 데쿠르시놀안겔레이트)	$C_{19}H_{20}O_5$: 328.19	5.9%	HPLC	○	×
당 약	스웨르티아마린	$C_{16}H_{22}O_{10}$: 374.34	2.0%	HPLC	○	×
대 황	센노시드 A 또는 에모딘	$C_{42}H_{38}O_{20}$: 862.72 $C_{15}H_{10}O_5$: 270.24	0.25% 0.5%	HPLC	○	×
두 충	게니포시드	$C_{17}H_{24}O_{10}$: 388.37	0.1%	HPLC	○	×
도 인	아미그달린	$C_{20}H_{27}NO_{11}$: 457.44	0.5%	HPLC	○	○
마 황	총알칼로이드(에페드린 및 슈도에페드린으로서)	$C_{10}H_{15}NO$: 165.23	0.7%	HPLC	○	○
목단피	패오놀 또는 패오니플로린	$C_9H_{10}O_3$: 166.17 $C_{23}H_{28}O_{11}$: 480.47	1.0% 0.5%	HPLC HPLC	○ ○	× ○



벨라돈나근	총알칼로이드 (히요스시아민으로서)	$C_{17}H_{23}NO_3$: 289.37	0.4%	HPLC	○	○
보 두	스트리크닌	$C_{21}H_{22}N_2O_2$: 334.42	1.0%	HPLC	○	○
빈랑자	아레콜린	$C_8H_{13}NO_2$: 155.19	0.3%	HPLC	○	○
사 향	l-무스콘	$C_{16}H_{30}O$: 238.40	2.0%	GC	○	○
산수유	로가닌	$C_{17}H_{26}O_{10}$: 390.40	0.5%	HPLC	○	×
섬 수	부포스테로이드		5.8%	HPLC	○	○
센나엽	총센노시드(센노시드 A 및 센노시드 B로서) 또는 총센노시드(센노시드 B로서)	$C_{42}H_{38}O_{20}$: 862.72	1.0% 2.5%	HPLC UV	○	○
스코폴리아근	총알칼로이드(히요스시아민 및 스코폴라민으로서)	$C_{17}H_{23}NO_3$: 289.37 $C_{17}H_{21}NO_4$: 303.35	0.3%	HPLC	○	○
스코폴리아엽	총알칼로이드(히요스시아민 및 스코폴라민으로서)	$C_{17}H_{23}NO_3$: 289.37 $C_{17}H_{21}NO_4$: 303.35	0.1%	HPLC	○	○
시 호	사이코사포닌 a	$C_{42}H_{68}O_{13}$: 780.99	0.3%	HPLC	○	×
아선약	카테친	$C_{15}H_{14}O_6$: 290.282	0.0%	HPLC	○	×
오미자	슈잔드린	$C_{24}H_{32}O_7$: 432.52	0.4%	HPLC	○	○
오수유	에보디아민	$C_{19}H_{17}N_3O$: 303.36	0.2%	HPLC	○	×
용 뇌	총보르네올(이소보르네올 및 놀보르네올로서)	$C_{10}H_{18}O$: 154.249	4.1%	GC	○	○
용 담	겐티오피크로시드	$C_{16}H_{20}O_9$: 356.3	21.0%	HPLC	○	○
우 황	결합형빌리루빈	$C_{33}H_{36}N_4O_6$: 584.652	0.0%	HPLC	○	○
웅 담	타우로우르소데옥시콜린산	$C_{26}H_{45}NO_6S_2$	0.0%	HPLC	○	×
음양곽	이카린	$C_{33}H_{40}O_{15}$: 676.67	0.36%	HPLC	○	○
인 삼	진세노사이드Rb1 또는 진세노사이드Rg1 또는 총파낙사디올	$C_{54}H_{92}O_{23}$: 1109.31 $C_{42}H_{72}O_{14}$: 801.02 $C_{30}H_{52}O_3$: 460.75	0.2% 0.2% 0.58%	HPLC HPLC GC	○	○
인진호	디메칠에스쿠레틴	$C_{11}H_{10}O_4$: 206.2	0.1%	HPLC	○	○
작 약	패오니플로린	$C_{23}H_{28}O_{11}$: 480.47	2.0%	HPLC	○	○
정제부자	총알칼로이드(벤조일아코닌으로서)	$C_{32}H_{45}O_{10}N$: 502.12	0.33%	적정법	○	○
지 실	폰시린	$C_{28}H_{34}O_{14}$: 594.28	2.0%	HPLC	○	×
진 교	겐티오피크로시드	$C_{16}H_{20}O_9$: 356.32	2.0%	HPLC	○	×
진 피	헤스페리딘	$C_{28}H_{34}O_{15}$: 610.55	4.0%	HPLC	○	×
치 자	게니포시드	$C_{17}H_{24}O_{10}$: 388.37	3.0%	HPLC	○	○
토 근	총알칼로이드 (에메틴 및 세파에린)	$C_{29}H_{40}N_2O_4$: 480.65 $C_{28}H_{38}N_2O_4$: 466.62	2.0%	HPLC	○	○
행 인	아미그달린	$C_{20}H_{27}NO_{11}$: 457.44	3.0%	HPLC	○	○
호미카	스트리크닌	$C_{21}H_{22}N_2O_2$: 334.42	1.1%	HPLC	○	○
홍 삼	진세노사이드Rg3	$C_{42}H_{72}O_{13}$: 785.03	0.03%	HPLC	○	○
황 금	바이칼린	$C_{21}H_{18}O_{11}$: 446.371	0.0%	HPLC	○	○
황 련	베르베린(염화베르베린으로서)	$C_{20}H_{18}ClNO_4$: 371.81	4.2%	HPLC	○	○
황 백	베르베린(염화베르베린으로서)	$C_{20}H_{18}ClNO_4$: 371.81	0.6%	HPLC	○	○
한인진	스코폴린	$C_{16}H_{18}O_9$: 354.31	0.3%	HPLC	○	×

○ : 지표성분을 설정하여야 하는 것(설정이 불가능한 이유가 명백할 때는 생략할 수 있음)
× : 지표성분을 설정할 필요 없는 것.

※ 적용대상

가. 생약(한약) 원료 및 그 완제의약품의 경우.

나. 생약(한약)을 정제수로 추출하여 제조한 원료 및 그 완제의약품의 경우.

최근에는 공정서의 기준규격이 지속적으로 개정되고, 각종 연구정보가 쌓여가고 있습니다. 참고로 대한약전 제9개정(식약청고시 제2007-90호, 2009. 12. 28.)에서 지표성분 기준이 개정된 생약과 그 기준은 다음과 같습니다. 이러한 정보를 바탕으로 가능하다면 동시분석법에 따라 지표성분으로 설정하는 것이 바람직합니다.

- 감초 : 글리시리진산 2.5 % 이상 및 리퀴리틴 1.0 % 이상
- 당귀 : 총데쿠르신 및 노다케닌 6.0 % 이상
- 작약 : 패오니플로린 및 알비플로린 2.3 % 이상
- 인삼 : 진세노사이드 Rg1 0.10 % 이상 및 진세노사이드 Rb1 0.20 % 이상
- 황금 : 바이칼린, 바이칼레인 및 우고닌의 합 10.0 % 이상

④ 분획 또는 여과조건(추출 · 분획시)

[그림 3] 연 · 건조엑스 표준제조공정도를 참조할 때 정제수를 이용하여 추출시 일반적으로 여과망(100-200mesh), 필터(10-100㎛), 원심분리(6,000-12,000rpm)의 방법 중 2종 이상을 혼합하는 방법을 채택하면 됩니다.

분획의 경우 용매종류, 용매량, 분획방법 등을 자세히 기술하고, 일정 분자량을 가진 물질을 분리하기 위한 한외여과 등 방식을 사용할 경우 그 공정과 사용방법 등도 자세히 기술하여야 합니다.

⑤ 농축방법(건조 · 연조 등)(추출 · 분획시)

일반적으로 농축은 85℃이하에서 가능하면 감압으로 행하지만, 추출용매에 함유된 성분의 안정성을 고려하여 될 수 있는 대로 저온에서 하는 것이 바람직하며, 농축 효율을 생각할 때 50~60℃가 적합하다고 할 수 있습니다. 또한 농축시 거품이 생기기 쉬울 때에는 실리콘 소포제의 첨가가 유효합니다. 보통 연조엑스의 농축은 물엿과 비슷한 조도로 농축하며



건조엑스는 농축물의 따뜻할 때에 적당한 평판위에 늘려 펴서 진공 건조기를 이용하거나 또는 50℃이하의 저온에서 건조하여 분말로 합니다. 이때 분무건조기나 동결건조장치를 사용하여 건조하면 효율이 좋습니다. 연조엑스나 건조엑스 모두 수분함량과 수득률을 정확하게 측정하여 기재하여야 합니다. 특히 연조엑스의 경우 물엿과 같은 조도를 맞추기 위해서는 일정 조건에서 점도계 등을 사용하여 객관적으로 측정해야 합니다.

⑥ 각 공정단계별 및 최종 수득률(추출 · 분획시)

수득률(Yield)이란 원료물질로부터 어떠한 물리 · 화학적 과정을 거쳐 목적물질을 얻는 경우에 실제로 얻은 양의 이론량에 대한 비율을 통칭하는 것으로 일반적으로 수율(收率)이라고 하기도 합니다. 이를 각 공정단계별 및 최종 수득률을 계산하여 기재합니다.

⑦ 부형제 등을 사용할 경우(종류, 규격 및 분량)

의약품은 일반적으로 부형제등의 첨가제를 가하여 제제의 안정성, 안전성 또는 균질성을 유지하여 품질과 경제성을 높이고자 합니다. 「대한약전」통칙에 따르면 "제제를 만들 경우에는 따로 규정이 없는 한 그 보존 중 성상 및 품질의 기준을 확보하고 그 유용성을 높이기 위하여 부형제, 안정제, 보존제, 완충제 등 적당한 첨가제를 넣을 수 있다. 다만 그 물질은 제제의 투여량에 무해하며, 그 제제의 치료효과를 변하게 하거나 시험에 지장을 주지 않는다."라고 정의하고 있습니다. 일반적으로 1) 안정성, 생체이용률 등 향상, 2)보존 또는 사용 중 제제의 품질 유지, 3) 의약품의 물리적인 성상을 조절하여 약물경제성 증진을 그 목적으로 하는데 이러한 첨가제를 사용할 경우에는 그 선택사유 및 분량, 완제의약품의 성능(performance)에 영향을 미칠 수 있는 특성 등을 각각의 기능(배합목적)에 연관하여 기재합니다.

의약품의 제형별로 사용할 수 있는 첨가제의 종류는 「의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정」별표7에 정의되어 있습니다.

3. 제조방법 작성 사례

1) 원료 약품의 명칭

"아이비엽30%에탄올엑스"

① 생약의 규격 및 전처리

Hedera helix L.(오가과 Araliaceae)의 건조한 잎(Ivy Leaf, EP) 590 Kg을 절단하여 조절

2) 추출용매의 종류 및 온도, 시간, 추출조건, 수득율 등

① 분량(소요량) 및 절도(또는 분말도), 추출용매의 종류 및 온도, 시간, 추출조건, 여과방법, 농축방법

"아이비엽(EP)" 기원식물 중 *Hedera helix* L.(오가과 Araliaceae)의 건조한 잎 (Ivy Leaf, EP) 590 Kg을 절단하여 조절로 한 다음 30 % 에탄올 약 7,100 L를 사용하여 20~30 ℃에서 4~6 시간 퍼콜레이션법에 의해 추출한 후 55 ℃, 150 mbar 조건에서 진공박판감압을 통하여 141 ℃에서 3 초간 열을 이용한 오염제거공정 및 30~50 ℃ 조건에서 균질화 작업을 거친 추출물을 45~60 ℃ 조건에서 분무건조기를 사용하여 건조시켜 얻는다.

② 수득률

이 약 1 g은 생약 5~7.5 g에 해당하고 헤데라코사이드 C(지표물질, $C_{59}H_{96}O_{26}$: 1221.39) 10.0 % 이상을 함유한다.(수득률 : 30%)

③ 제조소 :

㉠ ○○제약(주) / 서울시 은평구 통일로 194번지

㉡ (주)△△ / 서울시 은평구 통일로 195번지





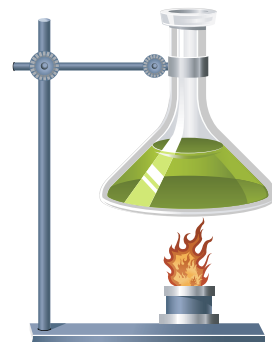
④ 제조공정도

공정번호	공정명칭	원료 · 시약 · 용매 등	비고
1	원료칭량	주성분 : 아이비엽(EP) 추출용매 : 에탄올(약전)	
2	조말	공정 1의 주성분	
3	추출	공정 1의 원료 추출용매 : 30% 에탄올	약 6시간 퍼콜레이션법 온도 : 20~30℃
4	분획 · 여과	공정 3의 추출액	55℃, 150mbar 조건에서 진공박판감압
5	오염제거	공정 4의 여과액	141℃ 3초
6	균질화	공정 5의 여과액	온도 : 30~50℃
7	건조	공정 6의 추출액	온도 : 45~60℃
8	포장	공정 7의 연조엑스	

상기 원료약품 및 분량으로 대한약전, 제제총칙 중 정제항의 제법에 준하여 제조한다.
1정 제조시 에탄올(약전) 약 500밀리그람을 사용한다.

공정번호	공정명칭	원료 · 시약 · 용매 등	비고
1	원료칭량	주성분 : 아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5→1) 부형제 : 옥수수전분 부형제 : 메칠셀룰로오스 부형제 : 경질무수규산 붕해제 : 히드록시프로필메칠셀룰로오스 활택제 : 스테아린산칼슘 활택제 : 산화마그네슘 코팅제 : 폴리비닐알코올 에탄올(약전), 정제수(약전)	※주성분 제조원 1. ○○제약(주) / 서울시 은평구 통일로 194번지 2. (주)△△ / 서울시 은평구 통일로 195번지
2	혼합	주성분 : 아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5→1) 부형제 : 옥수수전분 에탄올	

공정번호	공정명칭	원료 · 시약 · 용매 등	비고
3	혼합	부형제 : 메칠셀룰로오스 부형제 : 경질무수규산 붕해제 : 히드록시프로필메칠셀룰로오스	
4	연합	공정 2의 혼합물 공정 3의 혼합물	
5	건조	공정 4의 반제품	
6	정립	공정 5의 반제품	
7	활택	공정 6의 과립 활택제 : 스테아린산칼슘 활택제 : 산화마그네슘	
8	타정	공정 7의 혼합물	
9	코팅액의 조제	코팅제 : 폴리비닐알코올 에탄올, 정제수	
10	코팅	공정 8의 나정 공정 9의 코팅액	
11	포장	공정 10의 완제품	직접용기 포장재질 : HDPE 병포장



III. 관련 규정

1.「의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정」

(식품의약품안전청 고시, 제2009-42호, 2009.6.30)

- 제14조(제조방법)
- 별표 2 생약 · 한약제제의 제출자료(제2조 및 제7조 관련)
- 별표 7 "제형별 의약품 첨가제(제12조제5항제2호 관련)"

2.「의약품제제의 제조방법 기재요령」

(식품의약품안전청 훈령 제91호, 2003.6.18)

3.「대한약전」일반정보 "의약품잔류용매기준지침"

1. 의약품등의품목허가 · 신고 · 심사규정 (식품의약품안전청 고시, 제2009-42호, 2009. 6. 30.)

제14조(제조방법)

① 제조방법은 그 품목의 특성에 따라 현대과학기술 수준에서 물리화학적, 생물학적, 생명공학적, 약제학적으로 합리적이고 타당하여야 한다.

② 제제의 경우에는 식약청장이 정한 기재요령에 따라 자세히 기재하여야 하고 제1호부터 제4호까지의 규정에 적합하여야 하며, 제5호에 따라 근거자료를 제출하여야 한다.

1. 제조과정 중 유기용매를 사용하는 경우

가. 제제학적으로 타당하여야 한다.

나. 직접적인 약리효과가 인정되지 아니하고 그 사용량에서 안전하여야 한다.

다. 제제의 안전성을 저하시키거나 품질관리상 지장을 주어서는 아니된다.

라. 사용목적과 용매의 명칭, 규격, 단위제형당 사용량 등을 기재하여야 한다.

2. 생약을 추출 · 분획하여 천연물의약품 등을 제조하는 경우에는 다음 각 목에 적합하여야 한다.

가. 원생약을 사용하는 경우

1) 제조공정 전과정

2) 공정단계별 공정검사 항목 및 방법

3) 원생약(한약)의 규격(학명, 과명 및 약용부위), 원생약의 전처리(수치법, 수득율 등), 분말도 또는 절도

4) 추출용매의 종류 및 그 분량(추출 · 분획시)

5) 추출조건(온도, 시간, 횟수 등)(추출 · 분획시)

6) 분획 또는 여과조건(추출 · 분획시)

7) 농축방법(동결건조 · 건조 · 연조등)(추출 · 분획시)

8) 각 공정단계별 및 최종 수득률(추출 · 분획시)

9) 지표성분 함량의 조절 또는 다른 목적으로 추출물을 조절하기 위하여 부형제 등을 사용할 경우에는 종류, 규격 및 분량

나. 제조된 추출 · 분획물을 사용하는 경우

1) 가목 1)부터 9)까지의 사항

2) 추출 · 분획물의 제조원

다. 생약을 추출 · 분획한 의약품의 경우 그 용매는 정제수(「대한약전」 또는 공정서), 에탄올(「대한약전」 또는 공정서), 주정의 사용을 원칙으로 하며, 그 이외의 용매를 사용하는 경우에는 안전성 · 유효성에 관한 자료를 제출하여야 한다. 다만, 최종제품에 유기용매가 잔류하지 않는 경우에는 안전성 · 유효성에 관한 자료 대신 용매 잔류에 대한 자가 시험성적서 및 3회 시험을 실시할 수 있는 양의 검체를 제출하여야 한다.

라. 포제한 경우 「대한약전외한약(생약)규격집」(식약청 고시) 포제법에 따라 구체적인 제조공정을 상세하게 기재한다.

3. 「약국 및 의약품 등의 제조업 · 수입자와 판매업의 시설기준령」(대통령령)제4조에 따라 다른 의약품등의 제조업자등의 시설 및 기구를 이용하여 전부 또는 일부공정을 위탁하여 제조 또는 시험하는 경우에는 단위공정별 수탁자명, 소재지 등을 명확하게 기재하여야 한다.



4. 최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정중 동물유래성분을 사용하는 경우에는 기원동물 및 사용부위를 기재하여야 하며, 반추동물유래성분의 경우는 전염성해면상뇌증(TSE)감염을 방지하기 위한 원료선택(반추동물의 원산국, 반추동물의 연령 등) 또는 처리방법 등을 다음 각 호의 어느 하나와 같이 추가로 기재하여야 한다.
   가. [기원동물의 명칭]의 [사용부위]에서 유래된 [동물유래성분]을 함유 또는 사용한다.
   나. 전염성해면상뇌증 감염을 방지하기 위하여 [반추동물의 원산국]산 [반추동물의 연령]의 건강한 [반추동물의 명칭]에서 [사용부위]를 채취하여 [처리공정] 처리한 [동물유래성분명]을 사용한다.)

5. 제제의 특성상 필요한 경우에는 제제설계 항을 설정하여 제형선택 이유, 원료약품 및 그 분량의 설정이유 등에 관한 자료를 제출한다.
   가. 특수한 제제가공법을 설정한 경우에는 제형의 선택, 의약품 첨가제의 선택 및 혼합비의 결정 등 원료약품 및 그 분량 설정근거에 대한 자료를 제출하고, 필요에 따라 생물약제학적 평가결과자료 및 제제 설계의 타당성에 대한 자료도 제출한다.
   나. 용출조절제제 등과 같이 특별한 제제기능을 갖는 경우에는 제제설계과정의 제제평가결과 등을 포함하여 서방성제제의 설계 및 평가에 관한 검토결과를 제출한다.

③ 원료의약품으로서 합성공정이 있는 경우에는 화학반응식, 제조공정도, 제조방법을 제1호부터 제3호까지에 따라 작성하여 기재한다. 허가대상 품목의 경우 제4호에서 정하는 바에 따라 근거자료를 첨부하여야 한다. 다만, 생약을 취급하는 경우에는 제2항 제2호를 준용한다.

1. 화학반응식은 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 출발물질, 중간생성물질, 최종 원료의약품의 구조식, 화학명 및 분자량을 기재한다. 사용되는 촉매와 용매, 반응조건도 함께 기재한다.

2. 제조공정도는 제조방법에 기재된 모든 화학물질과 반응조건이 포함되도록 흐름도를 작성하고 수득률을 기재한다.

3. 제조방법은 각 공정단계별로 사용되는 모든 화학물질 및 사용량과 반응조건(시간, 온도, pH 등)을 순서대로 작성하고, 각 공정단계별 수득률과 총 수득률을 기재한다.

4. 원료의약품으로서 합성공정이 있는 경우에는 다음의 자료를 함께 제출한다.
   가. 과학논문인용색인(SCI)에 등재된 전문학회지 게재자료 등 화학반응식에 관한 자료로써 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 구조식, 화학명 및 분자량 그리고 사용되는 촉매, 반응조건에 대한 자료
   나. 3로트 이상의 제조기록서 및 제조일지
   다. 최종제품에 대한 구조결정자료 및 각 로트당 3회 이상의 실측치가 포함된 시험성적서
   라. 합성에 사용된 원료약품의 규격에 관한 근거자료

④ 완제의약품을 소분하는 경우에는 제1항 및 제2항을 준용하며, 원료의약품을 소분하는 경우에는 '포장단위별로 칭량하여 일정 분량씩 포장한다'로 기재한다.

⑤ 제조공정에 따라 각 원료약품의 투입순서를 명시할 필요가 있는 경우에는 이를 명시하여야 하며, 최종제품의 규격이 동일한 범위내에서 2가지 이상의 방법으로 제조하고자 하는 경우에는 〈제1법〉, 〈제2법〉 등으로 병기할 수 있다.

⑥ 수입품목의 경우에는 제1항부터 제5항까지를 준용하여 기재하여야 한다.

⑦ 필요에 따라 최종제품을 방사선조사하여 멸균하는 경우에는 그 조건(방사선량, 시간 등)을 명기하되, 방사선을 조사한 제품과 조사하지 아니한 제품에 대한 분해산물 생성유무비교 등 안정성시험자료(3개 로트)를 첨부하여야 한다.

– 별표 2. 생약 · 한약제제 제출자료

◎ 유의사항 2. 한약제제의 주성분 및 함량 검토기준

① 생약 · 한약제제의 주성분 및 함량 기재요령

생약 · 한약제제의 주성분 및 함량은 다음 각 호에 적합하여야 한다.

1. 근거가 되는 한약서의 처방에 용법 · 용량이 명확히 기재된 경우에는 기재된 바에 따라 환산한다.

2. 한약서의 처방에 용법 · 용량이 불명확하거나 따로 근거가 없을 때에는 그 처방별로 외용하는 경우 처방의 총량을 고려하여 환산하고 내복하는 경우 다음 각 목에 따라 환산한 1일량을 1일 1–3회 복용하는 것을 원칙으로 한다.



가. 액상 또는 산으로 복용하는 경우

처방된 량을 1일량으로 봄.

나. 환으로 복용하는 경우

처방된 주성분의 비율과 1일 평균 복용하는 환의 수를 근거로 도량형 등 환산 기준에 따라 1일량을 환산함.

3. 한약서에 처방을 가감할 수 있는 근거가 명시된 경우에는 제1호 또는 제2호의 규정에 준하여 이를 인정한다.
4. 제1호부터 제3호까지의 규정에도 불구하고 납(외용제 제외), 비소 또는 수은을 주성분으로 하는 생약이나 호골, 서각이 포함된 처방은 이를 인정하지 아니한다.
5. 환제의 경우 그 크기는 한약서의 기재내용에 따르는 것을 원칙으로 하되, 한약서의 기재내용을 따르지 않는 경우 주성분의 1회 복용량이 동일하고 제제학적으로 기피해야 할 사유가 없는 한 그 타당성을 인정할 수 있다.

② 도량형 등 환산 기준

한약서("한약조제지침서" 제외)에 기재된 도량형 등의 환산 기준은 다음 각 호와 같다.

1. 중량의 환산

1모(毛)	= 3.75밀리그램	1전(錢)(돈)	= 3.75그램
1결(鍥)	= 16밀리그램	1자(字)	= 9.375그램
1분(分)	= 375밀리그램	1치( )	= 12.5그램
생강 1편(片)	= 500밀리그램	1작(勺)	= 20그램
1규(圭)	= 0.998그램	1량(兩)	= 37.5그램
대추 1매(枚)	= 1.0그램	1합(合)	= 200그램
1매(枚)	= 1.0그램	1근(斤)	= 600그램
1주(銖)	= 1.563그램	1관(貫)	= 3,750그램
1촬(撮)	= 2그램		

2. 환의 중량

맥대	1환	= 49밀리그램	마인대	1환	= 335밀리그램
마자대	1환	= 54밀리그램	오자대	1환	= 375밀리그램
녹두대	1환	= 94밀리그램	조자대	1환	= 1.25그램
율미대	1환	= 155밀리그램	연자대	1환	= 1.487그램
소두대	1환	= 188밀리그램	대조대	1환	= 2.083그램
오미자대	1환	= 205밀리그램	오매대	1환	= 3.373그램
산조인대	1환	= 211밀리그램	탄자대	1환	= 3.75그램
완두대	1환	= 250밀리그램	난자황(난자)대	1환	= 18그램
감실대	1환	= 289밀리그램			

3. 길이의 단위

1리(厘)	= 0.303mm
1푼(分)	= 3.03mm
1촌(寸)	= 2.25cm
1치(寸)	= 3.03cm
1자(尺)	= 30.3cm

4. 용량의 단위

1시(匙)	= 10밀리리터
1합(合)	= 100밀리리터
1홉	= 200밀리리터
1승(升)	= 1리터
승[(升)=되]	= 2리터
1두[(斗)=말]	= 10리터
1섹[(石)=섬]	= 100리터

주1) 기재된 도량형 등의 환산기준이 한약서에 명시되지 않은 경우에는 실측하여 평균값으로 한다. (환의 중량은 각 열매의 체적과 동일한 환을 제조하여 실측하고 중량표기가 되지 않은 생약은 그 중량을 실측한다)

주2) 별도의 부형제가 사용된 경우에는 그 부형제의 양을 고려하여 주성분의 양 등을 환산하되 명확한 근거가 없는 경우에는 주성분(생약)의 총량 : 부형제의 량 = 1 : 1로 환산하는 것을 원칙으로 한다.



[별표 7]

– 제형별 의약품 첨가제(제12조제5항제2호 관련)

목 차

1. 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제
2. 액제, 시럽제, 현탁제, 유제, 엑스제, 리모나아데제, 유동엑스제, 틴크제, 엘릭서제, 침제, 전제, 방향수제, 주정제, 주제의 첨가제
3. 주사제의 첨가제
4. 안과용제의 첨가제
5. 좌제, 연고제 등의 첨가제
6. 에어로솔제의 추진제
7. 방향제
8. 감미제(교미제)
9. 색소 : 「의약품 · 의약외품 및 화장품용 타르색소 지정과 기준 및 시험방법」(식약청 고시)에 따른다.

1. 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제

가. 부형제

옥수수전분
감자전분
밀전분
유 당
백 당
포도당
과 당
디-만니톨
침강탄산칼슘
경질무수규산
합성규산알루미늄
인산일수소칼슘
황산칼슘
염화나트륨
탄산수소나트륨
정제 라놀린
미결정셀룰로오스
덱스트린
알긴산나트륨
메칠셀룰로오스
카르복시메칠셀룰로오스나트륨
카올린
요 소
콜로이드성실리카겔
히드록시프로필스타치
폴리비닐피롤리돈
히드록시프로필메칠셀룰로오스
1928, 2208, 2906, 2910
프로필렌글리콜
카제인
젖산칼슘
프리모젤

나. 결합제

젤라틴(10~20%)
아라비아고무(10~20%)
에탄올(50%)
한천가루
초산프탈산셀룰로오
포도당(25~50%)
정제수
카제인나트륨
글리세린(농글리세린)
스스테아린산

	카르복시메칠셀룰로오스	카르복시메칠셀룰로오스나트륨
	카르복시메칠셀룰로오스칼슘	메칠셀룰로오스나트륨
	메칠셀룰로오스	정제쉘락
	미결정셀룰로오스	전분호(5~10%)
	덱스트린	히드록시프로필셀룰로오스
	히드록시셀룰로오스	히드록시프로필메칠셀룰로오스
	히드록시프로필스타치	폴리비닐알코올
	히드록시메칠셀룰로오스	
다. 붕해제	히드록시프로필메칠셀룰로오스	옥수수전분
	한천가루	메칠셀룰로오스
	벤토나이트	히드록시프로필스타치
	카르복시메칠셀룰로오스나트륨	알긴산나트륨
	카르복시메칠셀룰로오스칼슘	구연산칼슘
	라우릴황산나트륨	무수규산
	1-히드록시프로필셀룰로오스	덱스트란
	이온교환수지	초산폴리비닐
	포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴	알긴산
	아밀로오스	구아르고무(Guar gum)
	중조	폴리비닐피롤리돈
	인산칼슘	겔화전분
	아라비아고무	아밀로펙틴
	펙틴	폴리인산나트륨
	에칠셀룰로오스	백 당
	규산마그네슘알루미늄	디-소르비톨액
라. 활택제	스테아린산칼슘	스테아린산마그네슘
	스테아린산	수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil)
	탈크	석송자
	카올린	바셀린
	스테아린산나트륨	카카오脂
	살리실산나트륨	살리실산마그네슘
	폴리에칠렌글리콜 4000,6000	유동파라핀
	수소첨가대두유(Lubri wax)	스테아린산알루미늄
	스테아린산아연	라우릴황산나트륨
	산화마그네슘	마크로골(Macrogol)
	합성규산알루미늄	무수규산
	고급지방산	고급알코올
	실리콘유	파라핀유
	폴리에칠렌글리콜지방산에테르	전분
	염화나트륨	초산나트륨
	올레인산나트륨	dl-로이신



마. 제피제

(1) 결합제
백당, 젤라틴, 아라비아고무, 메칠셀룰로오스, 결정셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 물엿, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 히드록시에칠셀룰로오스, 알긴산나트륨

(2) 살포제
탈크, 침강탄산칼슘, 스테아린산마그네슘, 황산칼슘, 전분류, 분말당, 미립자성무수규, 산인산칼슘

(3) 붕해촉진제
메칠셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 결정셀룰로오스, 카르복시메칠스타치나트륨, 비-검(Vee-gum), 폴리에칠렌글리콜 6000, 서당, 스테아린산에스텔

(4) 시광제
카르나우바납, 밀납

(5) 차광제
산화아연, 산화티탄

(6) 장용성기제
초산프탈산셀룰로오스, 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스, 유드라짓 엘 및 에스, 쉘락, 프탈산폴리비닐알코올, 스티렌과 말레인산의 중합체, 케라틴(Keratin), 살롤(Salol)

바. 필름코팅기제
젤라틴, 메칠셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 1000~6000, 쉘락, 에칠셀룰로오스, 메칠히드록시에칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 비닐필롤리돈과 초산비닐의 중합체, 제인(Zein), 유드라짓, 유드라짓 엘 및 에스, 폴리비닐아세틸디메칠아미노아세테이트(AEA), 알파-메칠-5-비닐피리딘-메칠아크릴레이트-메칠아크릴릭-애시드 코폴리머(MPM)

사. 장용성 필름코팅기제
초산프탈산세룰로오스, 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스, 스티렌과 말레인산의 중합체

아. 연질캡슐기제
젤라틴에 글리세린이나 소르비톨을 넣은 것

자. 연질캡슐의 현탁화제

비스왁스(Bees wax) 파라핀왁스(Paraffin wax)
동물성 스테아린산염(Animal stearates)
왁스혼합물(1 part Hydrogenated bean oil, 1 part yellow wax, 4 parts vegetable shortening)
염화부틸, 톨루엔, 테트라클로로에칠렌, 벤젠 등의 휘발성 유기용매에 용해된 모노스테아린산 알루미늄
폴리에칠렌글리콜 4000, 6000 솔리드글리콜에스테르류
솔리드논이오닉스 아세틸화한 모노글리세라이드류

차. 환의제 석송자(Lycopodium) 탈 크
전분 카올린
약용탄 리퀴리티아(Liquilitia)
계피가루 금 박
은 박

카. 트로키제의 습윤제

디-소르비톨 디-소르비톨액
글리세린 유동파라핀
프로필렌글리콜

2. 액제, 시럽제, 현탁제, 유제, 엑스제, 리모나아데제, 유동액스제, 틴크제, 엘릭실제, 침제, 전제, 방향수제, 주정제, 주제의 첨가제

가. 액 제

(1) 용제 물

(2) 용해보조제 묽은 염산 묽은 황산
구연산나트륨 모노스테아린산슈크로스류
폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스텔류(트윈에스텔)
폴리옥시에칠렌모노알킬에텔류 라놀린에텔류
라놀린에스텔류

(3) 안정제 〈 산성화제 〉
초 산 염 산
〈 알칼리화제 〉
암모니아수 탄산암모늄
수산화칼륨 수산화나트륨
프롤아민
〈 점도조절제 〉
폴리비닐피롤리돈 에칠셀룰로오스
카르복시메칠셀룰로오스나트륨

나. 시럽제

(1) 첨가제 백당의 용액 다른 당류 혹은 감미제
필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제를 넣음.



(2) 감미제	단미시럽	꿀
	용성삭카린	덱스트로스
	삭카린칼슘	삭카린나트륨
	소르비톨	압축설탕
	제과용설탕	

다. 유 제

(1) 용제	정제수	
(2) 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제를 넣음.		
(3) 유화제	아카시아	트라가칸타
	메칠셀룰로오스	카르복시메칠셀룰로오스

라. 현탁제

(1) 용제	정제수	
(2) 현탁화제	아카시아	트라가칸타
	메칠셀룰로오스	카르복시메칠셀룰로오스
	카르복시메칠셀룰로오스나트륨	
	미결정셀룰로오스	알긴산나트륨
	히드록시프로필메칠셀룰로오스	
	1828, 2906, 2910	
(3) 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제를 넣음.		

마. 리모나아데제

(1) 첨가제	정제수	단미시럽
	염산, 구연산, 주석산, 인산, 젖산(택 1)	

바. 엑스제

(1) 침출제	물	묽은 에탄올
	에탄올	에 텔
(2) 기준화제	〈 연조엑스 〉전분, 유당, 포도당	
	〈 건조엑스 〉감초조엑스	

사. 유동엑스제

(1) 침출제	정제수	에탄올
	묽은 혹은 진한 에탄올	

아. 틴크제

(1) 침출제	에탄올	묽은 에탄올
	에탄올+정제수	

자. 엘릭실제

(1) 용 제	에탄올	에탄올+정제수
(2) 그외 방향제, 감미제(백당 또는 다른 당류)가 첨가되어야 함.		
(3) 필요에 따라 용해보조제, 착색제, 보존제를 넣을 수 있다.		

차. 침제 및 전제

물로 추출하여 필요에 따라 보존제 넣음.

카. 방향수제

(1) 용제 정제수

(2) 용해보조제 트윈 20 등의 계면활성제(식첨의 양 규정대로)

타. 주정제

(1) 용제 에탄올 에탄올 + 정제수

(2) 필요에 따라 착색제, 방향제를 넣을 수 있다.

파. 주 제

(1) 용제 술(백포도주, 과실주) 다만, 적포도주와 같이 탄닌을 함유한 술은 안된다.

3. 주사제의 첨가제

가. 용 제

주사용 증류수 0.9%염화나트륨주사액
링겔주사액 덱스트로스주사액
덱스트로스+염화나트륨주사액 피이지(PEG)
락테이티드 링겔주사액
에탄올
프로필렌글리콜
비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름
올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠

나. 용해보조제

안식향산나트륨 살리실산나트륨
초산나트륨 요 소
우레탄 모노에칠아세트아마이드
부타졸리딘 프로필렌글리콜
트윈류 니정틴산아미드
헥사민 디메칠아세트아마이드

다. 완충제

약산 및 그 염(초산과 초산나트륨)
약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모니움)
유기화합물 단백질
알부민 펩 톤
검 류

라. 등장화제

염화나트륨

마. 안정제

중아황산나트륨($NaHSO_3$) 이산화탄소가스
메타중아황산나트륨($Na_2S_2O_3$)
아황산나트륨(Na_2SO_3)
질소가스(N_2)
에칠렌디아민테트라초산



바. 황산화제 소디움비설파이드 0.1%
소디움포름알데히드 설폭실레이트
치오우레아
에칠렌디아민테트라초산디나트륨
아세톤소디움비설파이트

사. 무통화제 벤질알코올 클로로부탄올
염산프로카인 포도당
글루콘산칼슘

아. 현탁화제 시엠시나트륨 알긴산나트륨
트윈 80 모노스테아린산알루미늄

4. 안과용제의 첨가제

가. 점안액
(1) 수용성제 : 멸균정제수
(2) 비수성용제 : 주사용 비수성용제
(3) 안정제, 용해보조제, 현탁화제, 유화제, 완충제, 점조제, 보존제(주사제와 동일)
(4) 쓸 때 녹여 쓰는 분말의 경우 부형제를 넣을 수 있다.

나. 안연고제
(1) 기 제 바셀린 유동파라핀
정제 라놀린
(2) 필요에 따라 보존제, 안정제를 넣을 수 있다.

5. 좌제, 연고제 등의 첨가제

가. 좌 제
(1) 기 제 카카오지 라놀린
위텝솔(Witepsol H12, H15, W35, S55, E75, E85)
폴리에칠렌글리콜(1000, 1450, 4000, 6000)
글리세로젤라틴 메칠셀룰로오스
카르복시메칠셀룰로오스 스테아린산과 올레인산의 혼합물
수바날(Subanal) 면실유
낙화생유 야자유
카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스판
임하우젠(Imhausen) 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜)
글리세린 아뎁스솔리두스(Adeps solidus)
부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G)
세베스파마 16 (Cebes Pharma 16) 헥사라이드베이스 95
코토마(Cotomar) 히드록코테 SP
S-70-XXA S-70-XX75(S-70-XX95)
히드록코테 25(Hydrokote)

히드록코테 711
이드로포스탈 (Idropostal)
마사에스트라리움(Massa estrarium) A, AS, B, C, D, E, I, T
마사-MF　　마수폴, 마수폴-15
네오수포스탈-엔　　파라마운드-B
수포시로 OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L
좌제기제 IV 타입 AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299
수포스탈 N, Es　　웨코비 W, R, S, M ,Fs
테제스터 트리글리세라이드 기제 TG-95, MA, 57

(2) 기제의 연화 및 경화제

경납　　목납
경화유　　라놀린
바셀린　　식물유

나. 연고제

(1) 기 제

유동파라핀　　광물유
식물유　　바셀린(친수성 페트롤라툼)
페트롤라툼(Petrolatum)　　소프트파라핀
돈지　　황납, 백납
라놀린　　콜드크림
알칼리비누　　아민비누
알킬알릴설포닉산　　바니싱크림
알코올설페이트에스텔　　친수연고
폴리에칠렌글리콜　　벤토나이트
규산알루미늄　　모노스테아린산글리세린
올레인산　　올리브유
스타치글리세라이드　　세틸알코올
스테아린산　　폴리소르베이트

(2) 보존제

〈 산화방지제 〉
아밀갈레이트(Amylgallate)　　부티레이티드톨루엔
부티레이티드아니솔　　노르히드로구아이아레틱산
부틸히드로퀴논　　구아이아콜
부틸-파라-히드록시 안식향산
디히드록시페놀
토코페롤

다. 크림제

(1) 바니싱크림

유제 및 연고제의 제법과 동일
〈 기제 〉
스테아린산　　스테아릴알코올
세틸알코올　　모노스테아린산글리세린
팔미트산이소프로필　　라놀린
모노스테아린산소르비탄　　글리세린소르비톨 용액



수산화칼륨　　라우릴황산나트륨
폴리소르베이트 60　　메칠피리디움 클로라이드
스테아릴콜아이노포르밀　　세틸에스텔왁스류
정제수　　광물류
백 납

(2) 콜드크림

〈 기제 〉

세틸에스텔왁스류　　백 납
광물류　　정제수

라. 파스타제

(1) 기 제

지방　　지방유
바셀린　　파라핀
글리세린　　정제수
납

마. 경고제

(1) 기제

지방　　지방유
지방산염　　납
수 지　　플라스틱
정제라놀린　　고 무

바. 카타플라스마제

(1) 글리세린정제수　　정제수
(2) 필요에 따라 보존제, 방향제를 넣을 수 있다.

사. 리니멘트제

(1) 첨가제

정제수　　에탄올
지방유　　글리세린
비 누
계면활성제, 현탁화제, 방향제, 착색제

아. 로오숀제

(1) 유화제 및 현탁화제

알긴산나트륨　　폴리옥시에칠렌글리콜
펙틴　　트라가칸타
메칠셀룰로오스　　카르복시메칠셀룰로오스
벤토나이트　　비-검
미르지 폴리에칠렌글리콜 400
모노스테아린산염　　아카시아
칵스포폴　　히드록시에칠스타치
히드록시에칠셀룰로오스
한천　　아카시아검
알긴산　　젤라틴

(2) 필요에 따라 방부제, 방향제를 넣을 수 있다.

6. 에어로솔제의 추진제

7. 방향제

살리실산메칠(外)
오렌지플라워 오일
오렌지유가당
복합오렌지 주정
페파민트유
파인니들유(pine needle oil) (外)
농장미수(外)
스피아민트유
톨루발삼틴크
바닐라
펜넬오일(Fennel oil)
순수감초엑스
벤즈알데히드
카라웨이유
카르다몸유(Cardamom oil)
카르다몸 종자
복합카르다몸
계피유
코코아
에리오딕티온유동엑스
초산에칠
유카립투스(Eucaryptus)
레몬유
생 강
너트메그유(Nutmeg oil)
오렌지플라워 워터
오렌지껍질틴크
페파민트
페파민트 주정
장미유
스피아민트
치몰(치과구강용)
바닐린
바닐라틴크
감 초
액체포도당
아네톨
카라웨이(Caraway)
아몬드유
카르다몸 틴크
체리쥬스
클로바유
코리안더유(Coriander oil)
에리오딕티온(Eriodictyon)
에칠바닐린
라벤다유
멘 톨

8. 감미제(교미제)

덱스트로스
삭카린칼슘
소르비톨
압축설탕
물 엿
유 당
과 당
삭카린
삭카린나트륨
백 당
제과용설탕
꿀
만니톨
포도당



2. 의약품제제의 제조방법 기재요령 [별표]
(식품의약품안전청 훈령 제91호, 2003. 6. 18.)

제1조(적용범위) 이 기재요령은 법 제26조 및 제34조 규정에 의한 의약품제제에 대하여 적용한다. 다만, 생물학적제제 · 유전자재조합의약품 · 세포배양의약품 등은 제외한다.

제2조(의약품 제제의 제조방법 기재요령) 의약품 · 의약외품의제조 · 수입품목허가신청(신고)서검토에관한규정 제11조제2항의 규정에 의한 의약품 제제의 제조방법 기재요령은 별표와 같다.

의약품 제제의 제조방법 기재요령(제2조 관련)

1. 작성서식 및 항목별 기재요령

아래의 서식으로 작성하거나, 아래 서식의 항목을 포함한 제조공정도나 다른 기술방식을 사용할 수 있다.

공정번호	공정명칭	원료 · 시약 · 용매 등[1]	비고
1[2]	원료칭량		주성분 제조원[3]
		⋮	
	포장[4]		직접 용기 · 포장의 재질

1) 각 공정별로 투입 · 사용되는 원료, 시약, 용매 등의 명칭을 기재한다.

2) 공정 1의「공정명칭」은 "원료칭량"으로,「원료 · 시약 · 용매 등」란에는 전체 공정에 투입 · 사용되는 원료, 시약, 용매 등의 명칭을 모두 기재하고,「비고」란에는 주성분 제조원을 기재한다.

3)「주성분의 제조원」은 주성분 원료 제조업자의 명칭 및 소재지를 기재하며, 전부 또는 일부 공정을 위탁하여 제조하는 경우는 단위공정별 수탁제조업소의 명칭 및 소재지를 모두 기재한다. 품목 허가권자(계약제조원)와 실제 제조자(위탁제조원)가 다른 경우는 이를 구분하여 기재하며, 제제의 주성분이 반제품 형태인 경우(예 : 아스피린 제피과립)는 당해 주성분 원료의 제조업자 뿐만 아니라 효능 · 효과를 직 · 간접적으로 발현한다고 기대되는 물질(예 : 아스피린)의 제조업자의 명칭 및 소재지도 함께 기재한다. 다만, 약사법 시행규칙 제23조제1항제1호바목에 의거 의약품동등성 입증이 필요한 의약품에

대하여 주성분 원료 제조소를 1개 이상 기재하고자 하는 경우는 "의약품동등성시험관리규정"(식품의약품안전청 고시 제2002-61호, 2002. 11. 22)에 의한 의약품동등성시험 자료를 제출하여 서로 다른 제조소의 주성분 원료를 사용한 두 제제간의 동등성을 입증하여야 한다.(원료약품의 성분중 원생약의 경우에는 그 생약원료의 제조업자 명칭 및 소재지는 생략할 수 있다)

4) 마지막 공정의「공정명칭」은 "포장"으로 기재하고, 「비고」란에는 직접 용기 · 포장의 재질을 기재한다.

공정번호	공정명칭	원료 · 시약 · 용매 등	비고
1	원료칭량	주성분 ○○ 결합제 ○○ 부형제 ○○ 활택제 ○○ 붕해제 ○○ 제피제 ○○ 착색제 ○○ 유기용매 ○○ 정제수	주성분 제조원
2	결합액의 조제	주성분 ○○ 결합제 ○○ 유기용매 ○○ 정제수	
3	혼합	부형제 ○○ 활택제 ○○ 붕해제 ○○	
4	제립	공정2의 결합액 공정3의 혼합물	
5	건조	공정4의 반제품	
6	정립	공정5의 반제품	
7	활택	공정6의 과립 활택제 ○○	
8	타정	공정7의 반제품	
9	필름코팅액의 조제	제피제 ○○ 착색제 ○○ 유기용매 ○○	
10	필름코팅	공정8의 나정 공정9의 필름코팅액	
11	포장	공정10의 반제품	직접용기 · 포장의 재질



3. 「대한약전」일반정보 "의약품잔류용매기준지침"

1. 개 요

이 지침은 환자의 안전을 위하여 의약품중 잔류용매의 허용가능한 양을 권고하는 것을 목적으로 한다. 이 지침에서는 독성이 적은 용매사용을 권장하고 일부 잔류용매에 대하여는 독성학적으로 허용기준을 정한다.

의약품 중 '잔류용매'라 함은 원료약품(의약품의 주성분(유효성분, drug substances), 부형제(주성분이외의 성분, excipients)의 제조 또는 제제(유효성분을 함유한 정제, 캅셀제, 좌제 등 실제로 투여되는 최종제품)의 제조공정에서 사용되거나 생성되는 유기 휘발성 화학물질을 말한다. 실제 생산공정에서 이용되는 기술로는 이들 용매를 완전히 제거할 수 없다. 원료약품의 합성을 위하여 적절한 용매선택은 수득율을 향상시키고 결정형, 순도, 용해도 등 물성을 결정한다. 이와 같이 용매는 때로 합성과정에서 결정적인 변수로 작용하기도 한다. 이 지침은 부형제로서 의도적으로 사용되는 용매 및 용매부가물(solvates)을 대상으로 하지 않으나, 이 경우에도 제제중의 용매의 함량을 평가하여 타당성을 표시할 필요가 있다.

모든 잔류용매는 치료효과가 전혀 없기 때문에 제품규격, 의약품제조및품질관리기준(GMP) 또는 기타 품질기준에 적합한 수준이하로 제거되어야 한다. 제제중에서는 안전성데이터에 의하여 인정되는 수준이상의 잔류용매를 함유하여서는 아니된다. 사용을 금지해야할 용매(분류 1, 표 1)는 위험-효과 평가로 타당성이 명확하게 인정되는 경우를 제외하고는 원료약품, 부형제 또는 제제의 제조시 사용을 피해야한다. 상대적으로 중대한 독성이 적은 용매(분류 2, 표 2)는 잠재적인 부작용으로부터 환자를 보호하기 위하여 그 잔류량을 규제하여야 한다. 이상적으로 낮은 독성을 가진 용매(분류 3, 표 3)는 사용가능하다. 이 지침에 포함되는 용매의 목록은 부록 1에 게재되어있다.

이 목록은 모든 용매를 망라한 것이 아니므로, 이외의 용매도 사용할 수 있다. 이러한 용매는 목록에 추가될 수 있다. 분류1과 2의 권장값 또는 용매의 분류는 새로운 안전성데이터에 의하여 변경될 수 있다. 새로운 용매를 포함한 의약품 허가를 신청하는 경우에는 이 지침과 '새로운 유효성분 함유의약품중의 원료약품의 불순물에 관한 지침'

(Q3A : ICH Q3A, Impurities in New Drug Substances] 혹은 [신약의 불순물에 관한 지침(Q3B : Inpurities in New Drug Products] 또는 이 3개의 지침을 바탕으로 그 용매의 안전성을 보증할 수 있는 자료를 첨부할 필요가 있다.

2. 잔류용매에 관한 지침의 범위

원료약품, 부형제 및 제제 중 잔류용매는 이 지침의 범위에 포함된다. 따라서, 제조 또는 정제공정 후에 용매가 남게되는 경우 잔류용매시험을 실시해야 한다. 시험은 원료약품, 부형제 또는 제제의 제조 또는 정제공정에서 사용되거나 생성된 용매에 대해서만 실시하면 된다. 의약품제조업자는 제제에 대한 시험을 실시하거나 제제의 제조시 사용한 각각의 성분 중 잔류용매 함량을 합산하여 제제 중의 함량을 계산하는 적산적 방법을 활용하여도 된다. 만약 계산결과가 이 지침의 권장값과 같거나 그 이하이면 제제의 잔류용매 시험은 필요하지 아니하다. 계산된 값이 권장값보다 높은 경우에는 그 용매의 함량이 제제화 공정에서 잔류허용량 이하로 낮추어 졌는지 여부를 확인하기 위하여 제제를 시험할 필요가 있다. 그리고 제조공정 중에 특정 용매가 사용된 경우에도 제제에 대한 시험을 실시하여야 한다.

이 지침은 임상시험단계에서 사용된 새로운 원료약품, 부형제 또는 새로운 제제에 대하여는 적용하지 아니한다.

이 지침은 모든 제형(투여경로를 포함한다)에 적용한다. 잔류용매의 단기간(30일이하) 또는 국소적용 품목의 경우에는 보다 높은 잔류량도 허용된다. 이러한 잔류량의 타당성은 각각의 사례별로 판단한다. 잔류용매에 관한 기타의 정보는 부록 2에 게재되어 있다.

3. 일반원칙

3-1 위험도 평가에 따른 잔류용매의 분류

1일섭취내량(TDI, Tolerable Daily Intake)라는 용어는 국제화학물질안전성프로그램(IPCS)에서 독성이 있는 화학물질에 대한 노출한계를 규정하기 위하여 사용하는 용어이다. 1일섭취허용량(ADI, Acceptable Daily Intake)라는 용어는 세계보건기구(WHO)와 그외 국제적 보건당국 및 관련단체 등에서 사용하는 용어이다. 1일노출허용량(PDE,



Permitted Daily Exposure)라는 새로운 용어는 같은 물질의 1일섭취허용량(ADI)의 값과 혼동을 피하기 위해 '의약품유래 잔류용매의 허용섭취량' 으로 정의하고 있다.
이 지침으로 평가된 잔류용매의 명칭은 부록 1에 게재되어 있다. 이는 사람의 건강에 미칠 수 있는 위험도로서 평가되며 다음과 같이 세가지로 분류된다.

분류 1 : 사용을 금지해야 할 용매

인체에 발암원성으로 알려져 있거나 강력하게 발암원성물질로 의심되며 환경에 유해한 용매

분류 2 : 잔류량을 규제해야 할 용매

유전독성은 나타나지 않으나 동물실험에서 발암성이 나타난 용매, 신경독성과 최기형성등 발암성 이외의 비가역적인 독성을 나타낸 용매 및 기타 심각하지만 가역적인 독성이 의심되는 용매

분류 3 : 저독성 용매

사람에 대한 저독성이라고 생각되는 용매, 건강상의 이유로는 노출 제한농도의 설정은 필요없다. 분류 3의 용매는 50mg/일 이상의 1일노출허용량(PDE)값을 갖는 것이다.

3-2 노출한계를 설정하는 방법

잔류용매에 대한 노출한계를 설정하는 방법은 부록 3에 게재되어 있다. 노출한계를 정하는데 사용되는 독성 데이터는 pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997에 공표되어 있다.

3-3 분류 2에 속하는 용매의 한계를 설정하는데 필요한 방법

용매에 대해 제한농도를 설정하는 경우에는 다음 2개의 방법이 모두 가능하다.

방법 1 : 표2의 ppm으로 표시된 제한농도를 사용한다. 이 값은 1일 투여량을 10g으로 가정하여 식(1)을 사용하여 계산된 것이다.

$$농도(ppm) = \frac{1{,}000 \times 1일노출허용량(PDE)}{투여량} \quad (1)$$

여기서 1일노출허용량(PDE)은 mg/일로, 투여량은 g/일로 한다.
이 제한농도는 모든 원료약품, 부형제 또는 제제에 적용된다. 따라서, 이 방법은 1일투여량이 불분명하거나 일정하지 않은 경우에 적용한다. 만일 모든 부형제나 원료약품이 방법 1에서 주어진 제한농도를 충족한다면, 이들 성분은 특정 비율로도 사용될 수 있다. 1일투여량이 10g이하인 경우 계산할 필요가 없다. 1일투여량이 10g을 넘는 제제의 경우에는 방법 2를 적용하여야 한다.

방법 2 : 제제 중 각 성분이 모두 방법 1에 표시된 제한농도에 적합할 필요는 없다. 표 2의 mg/일로 표시된 1일노출허용량(PDE)와 실제 1일 최대투여량으로 위의 식(1)을 사용하여 제제중에 잔류가 허용되는 용매농도를 산출해도 된다.

이 제한농도는 만약 잔류용매가 실제 최소값까지 감소된다고 입증된다면 허용될 수 있다. 그 제한농도는 분석정도, 제조상의 능력, 제조공정에서 발생할 수 있는 편차로 보아 현실적이어야 하며, 현재 의약품 제조에 관한 표준수준을 반영한 것이어야 한다. 방법 2를 적용하려면 제제중 각 성분에 존재하는 잔류용매 양을 모두 합하면 된다. 하루 섭취하는 용매량의 합계는 1일노출허용량(PDE)이하이어야 한다.
다음은 방법 1 및 방법 2은 제제 중의 아세토니트릴 잔류량을 적용한 예이다. 아세토니트릴의 1일노출허용량(PDE)는 4.1mg/일 (방법 1에서의 제한농도는 410ppm)이다.
이 제제의 1일 최대투여량은 5.0g이며, 2 종류의 부형제를 함유하고 있다. 이 제제의 조성 및 계산에 따라 아세토니트릴 함량의 추정치(실제로 취할 수 있는 값 중 최대치에 상당한다)는 다음과 같다.

성분	조성	아세토니트릴함량	1일 노출량
원료약품	0.3g	800ppm	0.24mg
부형제 1	0.9g	400ppm	0.36mg
부형제 2	3.8g	800ppm	3.04mg
제제	5.0g	728ppm	3.64mg



부형제 1은 방법 1의 제한농도를 만족하지만 원료약품, 부형제 2 및 제제는 방법 1의 제한농도를 만족하지 못한다. 그러나, 이 제제는 방법 2의 1일노출허용량(PDE) 4.1 mg을 만족한다. 따라서 이 경우에는 이 지침의 권장사항에 적합하다.

다음은 아세토니트릴을 잔류용매로 사용한 다른 예이다. 이 제제도 1일 최대투여량이 5 g이고 2 종류의 부형제를 함유하고 있다. 이 제제의 조성 및 계산된 아세토니트릴의 함량의 추정값(실제 취득값 중 최대값에 해당한다)는 다음의 표와 같다.

성분	조성	아세토니트릴함량	1일 노출량
원료약품	0.3g	800ppm	0.24mg
부형제 1	0.9g	2000ppm	1.80mg
부형제 2	3.8g	800ppm	3.04mg
제제	5.0g	1,016ppm	5.08mg

이 제제에서 각 성분중 잔류용매의 합계는 방법 1의 제한농도 및 방법 2의 1일노출허용량(PDE)을 모두 만족하지 못한다. 의약품제조업자는 제제화 공정에서 아세토니트릴의 양을 감소시킬 수 있는지 시험해야 한다. 만약 아세토니트릴의 양이 제제화 공정에서 권장값이하로 되지 않은 경우에는 의약품제조업자는 의약품중 아세토니트릴의 양을 감소시킬 수 있는 공정으로 바꾸어야 한다. 그럼에도 불구하고 이 지침의 권장값을 만족시킬 수 없는 경우, 제조업자는 이 지침을 만족하기 위한 노력에 대한 요약자료, 당해 제제가 권고값 이상임에도 용매사용의 필요성을 나타내는 위험-효과평가 관점에서 고찰 내용을 제출할 수 있다.

3-4 분석과정

잔류용매 분석은 기체크로마토그래프법 등 크로마토그래프법이 일반적이다. 가급적 약전등 공정서에서 수재된 잔류용매의 양을 결정할 수 있는 표준화된 방법을 사용해야 한다. 다만, 따로 사유가 있는 경우 제조업자는 가장 적절한 밸리데이션 된 다른 방법을 자유롭게 선택할 수 있다. 만약 분류 3의 용매가 포함된 경우라면 건조감량과 같은 특화되지 않은 방법도 사용가능하다.

잔류용매에 대한 밸리데이션법은 의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침에 따른다.

3-5 잔류용매의 보고 수준

의약품제조업자는 이 지침의 기준을 만족하기 위하여 부형제나 원료약품 중의 잔류용매 비율에 대한 정보가 필요하다. 다음은 부형제나 원료약품의 공급자로부터 의약품제조업자에게 제공될 수 있는 정보의 유형으로 공급자는 다음의 사항 중 적절한 것을 선택할 수 있다.

· 분류 3 용매만 존재한다고 생각된다. 건조 시 손실은 0.5% 이하다.

· 분류 2 용매인 X,Y…만 존재한다고 생각된다. 모두 방법 1 제한농도 이하이다 (이경우 공급자는 X,Y라 표현된 분류 2 용매를 밝혀야한다.)

· 분류 2 용매 X,Y…와 분류 3 용매가 남아 있다. 남아 있는 분류 2 용매는 방법 1 제한농도 이하이고 남아있는 분류 3 용매는 0.5% 이하이다.

만약 분류 1 용매가 남아 있는 경우에는 확인 및 정량되어야한다.

'존재한다고 생각된다.' 는 것은 제조의 최종공정에서 사용된 용매 및 최종공정 전의 공정에서 사용되었지만 밸리데이션된 공정에 따라 언제든지 제거할 수는 없는 용매이다.

만약 분류 2와 분류 3의 용매가 방법 1의 제한농도 또는 0.5%보다 현저히 많이 존재 한다면 확인 및 정량되어야 한다.



4. 잔류용매의 제한

4-1 사용을 금지해야할 용매

표 2. 의약품중 분류 2 용매

용 매	1일노출허용량 (PDE) (mg/일)	제한농도 (ppm)
아세토니트릴	4.1	410
클로로벤젠	3.6	360
클로로포름	0.6	60
시클로헥산	38.8	3,880
1,2-디클로로에탄	18.7	1,870
디클로로메탄	6.0	600
1,2-디메톡시에탄	1.0	100
N,N-디메틸아세트아미드	10.9	1,090
N,N-디메틸포름아미드	8.8	880
1,4-디옥산	3.8	380
2-에톡시에탄올	1.6	160
에틸렌글리콜	6.2	620
포름아미드	2.2	220
헥산	2.9	290
메탄올	30.0	3,000
2-메톡시에탄올	0.5	50
메틸부틸케톤	0.5	50
메틸시클로헥산	11.8	1,180
N-메틸피롤리돈	5.3	530
니트로메탄	0.5	50
피리딘	2.0	200
설폴란	1.6	160
테트랄린	1.0	100
톨루엔	8.9	890
1,1,2-트리클로로에탄	0.8	80
자일렌주1)	21.7	2,170
테트라히드로푸란	7.2	720

주1)일반적으로 60% m-자일렌, 14% p-자일렌, 17% 에틸벤젠함유 9% o-자일렌

분류 1의 용매는 독성 및 환경오염에 대한 영향으로 원료약품, 부형제 및 제제의 제조공정에서 사용하여서는 아니 된다. 만약 이 용매의 사용이 현저한 치료효과를 가진 약품을 제조하기 위하여 불가피하다면, 용매의 사용수준을 따로 정하지 않은 경우에는 표 1의 제한농도

이하이어야 한다. 트리클로로에탄(1,1,1- Trichloroethane)은 환경유해물질이기 때문에 표 1에 포함된다. 다음의 1,500ppm 제한농도는 안전성 자료 검토에 기초한 것이다.

표 1. 분류 1의 용매(의약품제조에서 사용을 금지해야할 용매)

용 매	제한농도 (ppm)	비고
벤젠	2	발암성
사염화탄소	4	독성 및 환경유해성
1,2-디클로로에탄	5	독성
1,1-디클로로에탄	8	독성
1,1,1-트리클로로에탄	1,500	환경유해성

4-2 의약품 중 잔류량을 규제해야 할 용매

표 2의 용매는 그 고유의 독성 때문에 의약품 중 잔류를 규제하는 용매이다. 1일노출허용량(PDE)은 0.1mg/일 단위까지, 제한농도는 10ppm 단위까지 표시하였다. 표에서 정해진 값은 측정할 때에 필요한 분석의 정밀도를 반영하는 것은 아니다. 정밀도는 분석법을 밸리데이션 할때 결정하여야 한다.

4-3 저독성 용매

표 3. 의약품 중 분류 3의 용매 의약품제조및품질관리기준 또는 그외 품질기준에 따라 규제되는 용매

아세트산	헵탄
아세톤	아세트산이소부틸
아니솔	아세트산이소프로필
1-부탄올	아세트산메틸
2-부탄올	3-메틸-1-부탄올
아세트산n-부틸	메틸에틸케톤
t-부틸메틸에테르	메틸이소부틸케톤
크멘	2-메틸-1-프로판올
디메틸설폭시드	펜탄
에탄올	1-펜탄올
아세트산에틸	1-프로판올
디에틸에테르(에테르)	2-프로판올
포름산에틸	아세트산프로필
포름산	



분류 3의 용매(표 3)는 독성이 적고 사람의 건강에 있어 위험정도가 낮은 것이다. 분류 3은 의약품 중 일반적으로 인정되는 범위내에서 사람건강에 유해하다고 알려진 용매는 포함되지 않는다. 그러나, 분류 3의 용매 중 많은 용매가 장기독성이나 발암성에 대하여 연구되어 있지 않다. 현재 입수된 데이터에 의하면 분류 3의 용매는 급성독성 또는 단기독성에서 저독성이며, 유전독성에서 음성을 나타내었다. 하루에 50mg 이하(방법 1에서 5,000ppm이나 0.5%에 해당량)의 경우 잔류용매의 양은 타당한 자료없이도 인정될 수 있다. 이보다 높은 잔류량에 대하여도 제조업자의 제조능력이나 의약품제조및품질관리기준(GMP)의 이행상 필요성으로 판단할 때 타당성이 인정되는 경우 허용된다.

4-4 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

다음의 용매(표 4)는 부형제나 원료약품 또는 제제의 제조업자에게 관심이 있는 용매이다. 그러나, 1일노출허용량(PDE) 산출에 필요한 적당한 독성학적 자료도 없다. 제조업자는 의약품중 이 용매의 잔류수준에 대한 타당한 자료를 제시할 필요가 있다.

표 4. 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

1,1-디에톡시프로판	메틸이소프필케톤
1,1-디메톡시메탄	메틸테트라히트로푸란
2,2-디메톡시프로판	석유에테르
이소옥탄	트리클로로아세트산
이소프로필에테르	트리플루오로아세트산무수물

5. 용어의 정의

1. 유전독성이 있는 발암물질(genotoxic carcinogens) : 유전자나 염색체의 영향에 의해 암이 생길 수 있는 발암성을 지닌 물질
2. LOEL(lowest-observed effect level) : 효과를 나타내는 최소량의 약자
3. 최소작용량(lowest-observed effect level) : 어떤 물질에 노출된 사람이나 동물에서

어떤 효과의 빈도나 심각도의 현저한 증가를 생물학적으로 유도하는 연구에서 효과가 관찰될 수 있는 그 물질의 최소량

4. 변형계수(modifying factor) : 독성학자의 전문적인 판단에 의해 정해지고 사람과 안전하게 그 자료를 연관시킬 수 있는 생물학적 분석 자료로 적용되는 계수
5. 신경독성(neurotoxicity) : 신경계에 부작용을 유발할 수 있는 물질능
6. NOEL(no-observed-effect level) : 효과를 나타내지 않는 최대량의 약자
7. 최대무작용량(no-observed-effect level) : 노출된 사람이나 동물에서 어떤 효과의 빈도나 심각도의 현저한 증가가 생물학적으로 나타나지 않는 그 물질의 최대량
8. PDE : 1일노출허용량(permitted daily exposure)의 약자
9. 1일노출허용량(permitted daily exposure) : 의약품에서 하루에 섭취가 허용되는 잔류용매의 최대량
10. 가역적인 독성(reversible toxicity) : 물질에 의해 유도되어지고 그 물질에 대한 노출이 끝나면 사라지는 해로운 영향의 발생
11. 강하게 의심되는 사람 발암성(strongly suspected human carcinogen) : 역학적으로 발암원성의 증거는 없지만 생식독성자료가 있고 설치류에 있어 명백한 발암성이 있는 물질
12. 최기형성(teratogenicity) : 임신중 그 물질을 복용하는 경우 태아의 발달과정에서 구조적인 기형이 발생하는 것





부록 1. 지침에 포함된 용매의 목록

용매명	별 명	분류
아세트산	Ethanoic acid	분류 3
아세톤	2-Propanone ; Propan-2-one	분류 3
아세토니트릴		분류 2
아니솔	Methoxybenzene	분류 3
벤젠	Benzol	분류 1
1-부탄올	n-Butyl alcohol ; Butan-1-ol	분류 3
2-부탄올	sec-Butyl alcohol ; Butan-2-ol	분류 3
아세트산n-부틸	Acetic acid butyl ester	분류 3
t-부틸메틸에테르	2-Methoxy-2-methyl-propane	분류 3
사염화탄소	Tetrachloromethane	분류 1
클로로벤젠		분류 2
클로로포름	Trichloromethane	분류 2
크멘	Isopropylbenzene ; (1-Methyl)ethylbenzene	분류 3
시클로헥산	Hexamethylene	분류 2
1,2-디클로로에탄	sym-Dichloroethane ; Ethylene dichloride ; Ethylene chloride	분류 1
1,1-디클로로에탄	1, 1-Dichloroethylene ; Vinylidene chloride	분류 1
1,2-디클로로에탄	1, 2-Dichloroethylene ; Acetylenedichloride	분류 2
디클로로메탄	Methylene chloride	분류 2
1,2-디메톡시에탄	Ethyleneglycol dimethyl ether ; Monoglyme ; Dimethyl Cellosolve	분류 2
N, N-디메틸아세트	DMA	분류 2
아미드	DMF	분류 2
N. N-디메틸포름아미디	Methylsulfinylmethane ; Methyl sulfoxide ; DMSO	분류 3
디메틸설폭시드		
1,4-디옥산	p-Dioxane ; [1.4] Dioxane	분류 2
에탄올	Ethyl alcohol	분류 3
2-에톡시에탄올	Cellosolve	분류 2
아세트산에틸	Acetic acid ethyl ester	분류 3
에틸렌글리콜	1.2-Dihydroxyethane ; 1.2-Ethanediol	분류 2
디에틸에테르	Diethyl ether ; Ethoxyethane ; 1.1'-Oxybisethane	분류 3
포름산에틸	Formic acid ethyl ester	분류 3
포름아미드	Methanamide	분류 2
포름산		분류 3
헵탄	n-Heptane	분류 3
헵산	n-Hexane	분류 2
아세트산이소부틸	Acetic acid isobutyl ester	분류 3
아세트산이소프로필	Acetic acid isopropyl ester	분류 3

용매명	별 명	분류
메탄올	Methyl alcohol	분류 2
2-메톡시에탄올	Methyl Cellosolve	분류 2
아세트산메틸	Acetic acid methyl ester	분류 3
3-메틸-1-부탄올	Isoamyl alcohol ; Isopentyl alcohol ; 3-Methylbutan-1-ol	분류 3
메틸부틸케톤	2-Hexanone ; Hexan-2-one	분류 2
메틸시클로헥산	Cyclohexylmethane	분류 2
메틸에틸케논	2-Butanone ; MEK ; Butan-2-one	분류 3
메틸이소부틸케논	4-Methylpentan-2-one ; 4-Methyl-2-pentanone ; MIBK	분류 3
2-메틸-1-프로판올	Isobutyl alcohol ; 2-Methylpropan-1-ol	분류 3
N-메틸피롤리돈	1-Methylpyrrolidin-2-one ; 1-Methyl-2-pyrrolidinone	분류 2
니트로메탄		분류 2
펜탄	n-Pentane	분류 3
1-펜탄올	Amyl alcohol ; Pentan-1-ol ; Pentyl alcohol	분류 3
1-프로판올	Propan-1-ol ; Propyl alcohol	분류 3
2-프로판올	Propan-2-ol ; Isopropyl alcohol	분류 3
아세트산프로필	Acetic acid propyl ester	분류 3
피리딘		분류 2
설폴란	Tetrahydrothiophene 1.1-dioxide	분류 2
테트라히드로푸란	Tetramethylene oxide ; Oxacyclopentane	분류 2
테트랄린	1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalene	분류 2
톨루엔	Methylbenzene	분류 2
1, 1, 1- 트리클로로에탄	Methylchloroform	분류 1
1, 1, 2- 트리클로로에탄	Trichloroethene	분류 2
자일렌	Dimethybenzene ; Xylol	분류 2

주) 일반적으로 60% m-자일렌, 14% p-자일렌, 9% o-자일렌, 17% 에틸벤젠혼합물

부록 2. 부가적인 배경

2-1 유기 휘발성 용매의 환경적인 조절

의약품의 제조에 사용되는 일부 잔류용매는 환경적인 건강기준(EHC, Environmental Health Criteria)의 모노그래프와 통합위기정보체계(IRIS, Integrated Risk Information System)에서 독성 화학물질 목록에 게재되어 있다. 화학물질의 안전성 국제프로그램(IPCS, International Programme on Chemical Safety)이나 미국



환경청(US EPA)과 미국 식약청(US FDA)와 같은 기구의 허용가능한 노출수준 결정을 포함한다. 최종목표는 장기간으로 환경적 노출이 일으키는 화학물질의 유해한 효과에 대하여 사람의 건강을 보호하고 건전한 환경을 유지하는 데에 있다. 최대 안전 노출한계범위(maximum safe exposure limites)의 측정법은 일반적으로 장기독성시험연구에 기초한다. 장기독성시험연구자료를 활용할 수 없는 경우에는 보다 큰 안전계수(safety factor)를 이용하는 등 수정을 거쳐 보다 짧은 독성연구자료를 이용할 수 있다. 같은 접근은 우선적으로 주위 환경(예 : 대기, 식품, 음료 기타 매체 등)에 의한 일반인의 장기간 또는 일생에 걸친 노출과 관계되어 있다.

2-2 의약품 중 잔류용매

이 지침의 노출한계(exposure limit)는 EHC와 IRIS의 모노그래프에서 서술된 방법론과 독성 자료에 의하여 설정된 것이다. 그러나, 의약품의 합성이나 제제화 공정에서 사용되는 잔류용매의 특수성도 노출한계 확립시 반영되어야 한다. 구체적으로는 다음과 같다.

1) 일반인이 아닌 환자는 질병의 치료 또는 감염 · 질병 예방 목적으로 의약품을 사용한다.
2) 대부분의 의약품 제조시 환자가 일생동안 노출된다는 가정은 필요없으나, 사람의 건강에 대한 위험을 줄이기 위한 실제적 가설로서는 적당하다.
3) 잔류용매는 의약품 제조시 피할 수 없는 부분이고 때때로 의약품의 일부분이다.
4) 잔류용매는 예외적인 상황을 제외하고는 권고된 수준을 초과해서는 아니된다.
5) 잔류용매의 허용수준을 결정시 사용되는 독성학적 연구자료는 경제협력개발기구(OECD), 미국환경청(US EPA), 미국 식약청(US FDA) Red Book에서 제시한 프로토콜에 기초하여 시험한 것이어야 한다.

부록 3. 노출한계를 세우는 방법

위험수위 측정을 위한 Gaylor - Kodell 방법(Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. : 독성물질의 저용량 측정에 대한 Linear Interpolation algorithm J Environ. Pathology, 4, 305, 1980)은 분류 1 발암성 용매에 알맞다. 수학적 모델을 이용한 외삽(extrapolation)이

노출한계설정은 신뢰할 수 있는 발암성 데이터가 있는 경우에만 적용된다. 분류 1 용매의 노출한계는 최대무작용량(NOEL)에 큰 안전계수(예 : 10,000 ~ 100,000)를 사용하여 결정할 수 있다. 이 용매의 검출과 정량은 필요시 최신분석기술에 따라 시험한다.

이 지침에서 분류 2의 허용노출 수준은 의약품 중 노출한계 설정 절 (Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989)와 사람건강에 대한 화학물질의 위험정도를 평가하기 위한 IPCS(Environmental Health Criteria 170, WHO, 1994)에서 채택된 방법에 따라 1일노출허용량(PDE)을 계산하여 설정되었다. 이 방법은 미국환경청(US EPA)(IRIS), 미국식약청(US FDA)(Red Book) 및 다른 기관에 의해 사용되는 것과 유사하다. 이 방법은 1일노출허용량(PDE)의 기본개념에 이해를 돕기 위하여 대략적인 계산법을 설명한다. 이 지침 4절의 표 2 중의 1일노출허용량(PDE)을 그대로 사용하는 경우에는 다시 계산할 필요는 없다.

1일노출허용량(PDE)는 다음과 같이 가장 적절한 동물시험에서 최대무작용량(NOEL)과 최소작용량(LOEL)로부터 얻어진다.

$$1일노출허용량 = \frac{NOEL \times 사람의체중(Weight\ Adjustment)}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad (1)$$

1일노출허용량(PDE)은 NOEL로부터 얻어진다. 만약 NOEL이 없는 경우 LOEL이 사용될 수 있다. 변형계수(modified factor)는 일반사람에게 외삽하기 위한 것으로서 환경적 건강기준(EHC, Environmental Health Criteria 170, WHO, Geneva, 1994) 중의 "불확실성계수(uncertainty factor)"나 미국약전포럼중의 "변형계수(modifying factor)" 또는 "안전계수(safety factor)"과 같은 종류이다. 100% "전신노출"은 투여경로와 관계없이 모든 계산에서 사용된다.

변형계수는 다음과 같다.

F1은 종간에 외삽을 하기 위한 계수이다.

랫트에서 사람으로 외삽하는 경우	F1 = 5
마우스에서 사람으로 외삽하는 경우	F1 = 12
개에서 사람으로 외삽하는 경우	F1 = 2



토끼에서 사람으로 외삽하는 경우	F1 = 2.5
원숭이에서 사람으로 외삽하는 경우	F1 = 3
그 외의 동물에서 사람으로 외삽하는 경우	F1 = 10

F1은 시험에 사용된 동물과 사람의 비표면적(체표면적 : 체중의 비)의 차이를 고려하여 설정하였다. 체표면적(S)는 다음의 식에서 계산된다.

$S = kM^{0.67}$ (2)

M=체중이며 정수 k에는 10이다. 다음의 표에서 주어진 체중을 계산에 적용했다.

F2는 개인간의 편차를 고려한 계수로 일반적으로 모든 유기용매는 계수 10이 주어진다. 이 지침에서도 일괄하여 10을 이용한다.

F3는 독성시험의 기간이 짧은 경우 적용하는 변수로 정수는 아니다.

적어도 수명의 절반(설치류 또는 토끼 : 1년, 고양이, 개 및 원숭이 : 7년)의 시험인 경우 F3 = 1

시험기간이 기관형성 모든 기간인 생식독성시험의 경우	F3 = 1
시험기간이 설치류 6개월간 또는 비설치류 3.5년 시험인 경우	F3 = 2
시험기간이 설치류 3개월간 또는 비설치류 2년 시험인 경우	F3 = 5
시험기간이 보다 단기간인 경우	F3 = 10

모든 예에서 시험기간이 중간인 경우에는 높은 쪽의 계수를 이용한다. 예를 들어 설치류의 시험기간이 9개월인 경우에는 계수 2를 이용한다.

F4는 중대한 독성, 예를 들어 유전독성을 동반하지 않는 발암성, 신경독성 또는 최기형성인 경우에 적용하는 계수이다. 생식독성의 경우에는 다음의 계수가 이용된다.

모체독성을 동반하는 태자독성에는	F4 = 1
모체독성을 동반하지 않는 태자독성에는	F4 = 5
모체독성을 동반하는 최기형성에는	F4 = 5
모체독성을 동반하지 않는 최기형성에는	F4 = 10

F5는 NOEL이 얻어지지 않는 경우에 적용하는 변수로 정수는 아니다.

LOEL만 얻어지는 경우에는 10까지의 계수를 독성의 정도에 따라 이용된다.

사람의 체중(weight adjustment)은 성인 남녀의 체중을 50kg이라 가정한 것이다. 이와 같은 계산에서 대부분 이용되는 표준체중(60kg, 또는 70kg)보다 상대적으로 낮은 체중은 부가적인 안전계수가 있어야 한다. 체중이 50 kg미만의 성인환자도 있으므로 이 환자에 대해서는 1일노출허용량(PDE) 결정시 사용된 안전계수중에 모두 포함되어 있다고 간주된다.

소아용으로 제조된 의약품중 용매가 잔류하고 있는 경우에는 보다 낮은 체중에 적합하도록 조정하는 것이 적당하다.

(1)식의 적용 예로서, pharmeurope, Vol. 9, No. 1-supplement, April 1997, page S24에 기재되어 있는 마우스를 이용한 아세토니트릴의 독성시험을 받아들인다. NOEL은 50.7mg/kg/day로 산출되었다. 이 시험에서 아세토니트릴의 1일노출허용량(PDE)은 다음과 같이 계산된다.

$$\text{1일노출허용량(PDE)} = \frac{50.7\text{mg/kg/day} \times 50\text{kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22\text{mg/일}$$

이 예에서

마우스로부터 사람에의 외삽으로	F1 = 12
개체차로서	F2 = 10
시험기간이 13주간으로 짧기 때문에	F3 = 5
중대한 독성이 인정되지 않기 때문에	F4 = 1
NOEL을 얻을 수 있기 때문에	F5 = 1



표 1. 이 지침에서 계산에 사용된 값

랫트의 체중	425 g
임신한 랫트의 체중	330 g
쥐의 체중	28 g
임신한 쥐의 체중	30 g
몰모트의 체중	500 g
붉은머리 원숭이의 체중	2.5 kg
토끼의 체중(임신, 비임신)	4 kg
비글견의 체중	11.5 kg
랫트의 호흡량	290 L/일
쥐의 호흡량	43 L/일
토끼의 호흡량	1,440 L/일
몰모트의 호흡량	430 L/일
사람의 호흡량	28,800 L/일
고양이의 호흡량	9,000 L/일
원숭이의 호흡량	1,150 L/일
쥐의 섭수량	5 mL/일
랫트의 섭수량	30 mL/일
랫트의 섭취량	30 g/일

이상기체방정식, PV = nRT은 ppm의 단위에서 mg/L or mg/m^3의 단위까지 흡입독성 연구에서 사용된 기체농도를 변환하는데 사용된다. Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997, page S9에 기재된 사염화탄소(carbon tetrachloride, 분자량 : 153.84)의 흡입에 의한 랫트의 생식독성시험을 예로 다음과 같이 표기한다.

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{P300 \times 10^{-6}atm \times 153{,}840mg/mol}{0.082 \times Latm/K/mol \times 298K}$$

$$= \frac{46.15mg}{24.45L} = 1.89mg/L$$

1,000 L = 1 m^3 는 mg/m^3으로의 변환된다.

생약한약제제의요령내지2009.10.153:1PM페이지61

생약(한약)제제의 제조방법 상세기재 요령

발행년월일 : 2009년 6월

발 행 처 : 식품의약품안전청

발 행 인 : 윤 여 표

편집위원장 : 바이오생약심사부장 장승엽

편 집 위 원 : 강신정, 이종필, 강인호, 김용훈, 윤창용, 백주현, 오세욱, 이호연, 김지선, 이병희, 기현아, 이은별, 서경윤, 이진영

연 락 처 : 122-704 서울시 은평구 통일로 194번지
식품의약품안전청 바이오생약심사부 생약제제과
Tel : 02) 380-1736, 1737
Fax : 02) 385-3760
E-mail : loveherb@korea.kr

KFDA 식품의약품안전청
바이오생약국 생약제제과