

118030  
-02

보안 과제( ), 일반 과제( O ) / 공개( O ), 비공개( ) 발간등록번호( O )  
농생명산업기술개발사업 2019년도 최종보고서(건고덕 13p)

발간등록번호

11-1543000-003

148-01

돈피로  
부터  
생체  
적합  
젤라틴  
생산 및  
이를  
이용한  
혈장  
증량제  
주사  
제형의  
개발

# 돈피로부터 생체적합 젤라틴 생산 및 이를 이용한 혈장 증량제 주사제형의 개발

최종보고서

2020. 7. 10.

최  
종  
보  
고  
서

2019

주관연구기관 / 한국유니온제약(주)

농림축산식품기술기획평가원  
농림축산식품부

농림축산식품부

(전문기관) 농림식품기술기획평가원

제출문

## 제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

‘농생명산업기술개발사업\_돈피로부터 생체적합 젤라틴 생산 및 이를 이용한 혈장증량제 주사제형의 개발’ (연구개발 기간 : 2018.04.26 ~ 2019.12 31) 과제의 최종보고서 10부를 제출합니다.

2020. 07. 10.

주관연구기관명 : 한국유니온제약(주) (대표자) 백병하 (인)  
협동연구기관명 : (대표자) (인)  
참여기관명 : (대표자) (인)

주관연구기관책임자: 백 병 하  
협동연구기관책임자:  
참여기관책임자:

농림축산식품부 훈령 제34조에 따라 최종보고서 열람에 동의합니다.

<보고서 요약서>

보고서 요약서

과제고유번호	118030-02	해 당 단 계 연 구 기 간	2차년도 (2019.01.01.~ 12.31. 12개월)	단 계 구 분	2년차/ 2년
연구사업명	단 위 사 업	농식품기술개발사업			
	사 업 명	농식품기술개발사업			
연구과제명	대 과 제 명	(해당 없음)			
	세부 과제명	돈피로부터 생체적합 젤라틴 생산 및 이를 이용한 혈장증량제 주사제형의 개발			
연구책임자	백 병 하	해당단계 참여연구원 수	총: 7 명 내부: 7 명 외부: 명	해당단계 연구개발비	정부: 100,000 천원 민간: 33,400 천원 계: 133,400 천원
		총 연구기간 참여연구원 수	총: 9 명 내부: 9 명 외부: 명	총 연구개발비	정부: 175,000 천원 민간: 58,400 천원 계: 233,400 천원
연구기관명 및 소속부서명	한국유니온제약(주) 중앙연구소			참여기업명	
국제공동연구	상대국명:			상대국 연구기관명:	
위탁연구	연구기관명:			연구책임자:	

※ 국내외의 기술개발 현황은 연구개발계획서에 기재한 내용으로 같음

연구개발성과의 보안등급 및 사유	일반과제
-------------------------	------

9대 성과 등록·기탁번호

구분	논문	특허	보고서 원문	연구시설 ·장비	기술요약 정보	소프트 웨어	화합물	생명자원		신품종	
								생명 정보	생물 자원	정보	실물
등록·기탁 번호		특허 출원 10-2019 -01731 02	11-1543 000-003 148-01								

국가과학기술종합정보시스템에 등록한 연구시설·장비 현황

구입기관	연구시설· 장비명	규격 (모델명)	수량	구입연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	NTIS 등록번호

요약 (연구개발성과를 중심으로 개조식으로 작성하되, 500자 이내로 작성합니다) 보고서 면수

<연구의 최종 목표>

- 축산부산물 돈피 유래 숙신산 젤라틴 생산 및 혈장증량제 주사제형 개발

<연구 개발 성과>

- 축산부산물인 돈피로부터 숙신산 젤라틴 제조공정 확립
  - 추출율 3%이상의 아틸로콜라겐 제조 공정 최적화
  - 추출율 70%이상의 젤라틴 제조 공정 최적화
  - 순도 80%이상의 젤라틴 추출 및 90%이상의 숙신화 공정 최적화
- 제조된 숙신산 젤라틴의 의약품 원료 평가 시험 연구 수행
  - 자사 내부 QC와 외부시험기관을 통한 젤라틴 규격 분석
  - 혈장증량제 원료인 숙신산 젤라틴의 의약품원료기준 규격 설정
- 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 확립 및 시험 수행
  - 대한약전과 식약처 가이드라인에 따른 의약품 원료기준에 적합한 규격 설정
  - 기존 숙신산 젤라틴과 동등성 및 대조연구 수행
  - 생산 공정의 최적화와 안정화를 통한 규격 적합 생산조건 확립
- 숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제의 시제품 제조 및 평가
  - 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제 시제품 조성 확립 및 제조
  - 자사 내부 QC와 외부시험기관을 통한 시제품 평가
- 본 연구를 통해 개발된 숙신산 젤라틴의 공정과 용도에 대한 특허 출원

<기대효과>

- 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제의 제품화 및 특수 수액 시장 진입
- 숙신산 젤라틴 및 아틸로콜라겐의 4차산업 원료 응용과 융복합 산업의 협업 기대

<요약문>

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 최종목표 : 축산부산물 돈피 유래 숙신산 젤라틴 생산 및 혈장증량제 주사제형 개발</li> <li>○ 세부목표             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 돈피로부터 콜라겐 분리·정제공정 확립</li> <li>· 콜라겐으로부터 젤라틴 제조 및 숙시닐화 조건 확립</li> <li>· 숙신산 젤라틴을 주성분으로 하는 혈장증량제 주사제형 연구 및 안정성 확보</li> </ul> </li> </ul>				
<p>연구개발성과</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 돈피와 아틸로콜라겐으로부터 숙신산 젤라틴 제조 공정 확립             <ul style="list-style-type: none"> <li>· HACCP 인증을 받은 돈피로부터 추출율 3%이상의 아틸로콜라겐 제조 공정 최적화</li> <li>· 중간체인 아틸로콜라겐에서부터 추출율 70%이상의 젤라틴 제조 공정 최적화</li> <li>· 순도 80%이상의 젤라틴 추출 및 90%이상의 숙신화 공정 최적화</li> <li>· 3 batch 이상의 균일한 숙신산 젤라틴 제조 공정 최적화</li> </ul> </li> <li>○ 제조된 숙신산 젤라틴의 의약품 원료 평가 시험 수행             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 자사 내부 QC와 외부시험기관을 통한 젤라틴 규격 분석 : 정상, 확인시험, pH, 순도, 중금속, 건조합량 시험 등 수행</li> <li>· 혈장증량제 원료인 숙신산 젤라틴의 규격 설정 : 엔도톡신, 세균, 진균, 특정미생물 등에 대한 규격 설정</li> </ul> </li> <li>○ 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 확립 및 시험 수행             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 설정 : 원료인 숙신산 젤라틴의 대한약전과 식약처 가이드라인에 따른 규격 설정</li> <li>· 기존 숙신산 젤라틴 (삼미, 루슬롯 (Rousslot)사) 과 동등성 및 대조연구 수행</li> <li>· 생산 공정의 최적화와 안정화를 통한 규격 적합 생산조건 확립</li> </ul> </li> <li>○ 숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제의 시제품 제조 및 평가             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제 시제품 조성 확립 및 제조</li> <li>· 자사 내부 QC와 외부시험기관을 통한 시제품 평가</li> </ul> </li> <li>○ 본 연구를 통해 개발된 숙신산 젤라틴의 공정과 용도에 대한 특허 출원</li> </ul>				
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제의 제품화             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 생체안정성 시험, 대조약물과의 동등성 시험 등 2021년 식약처 허가/승인</li> <li>· 항생제, 진통제, 비타민 등이 함유된 기능성 혈장증량제 제품 개발</li> </ul> </li> <li>○ 2021~2022년 확대되고 있는 혈장증량제, 특수 수액 시장 진입             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 영업팀을 통한 화상전문 피부과, 대형 종합 병원으로 판매, 매출 발생 유도</li> <li>· 해외 영업 외주를 통한 수출 도모</li> </ul> </li> <li>○ 숙신산 젤라틴 및 아틸로콜라겐의 원료 응용             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 화장품 원료로 개발된 숙신산 젤라틴과 아틸로콜라겐 적용 (화장품 시장진출)</li> <li>· 의약품 원료 등록을 통한 숙신산 젤라틴과 아틸로콜라겐 응용 제품 개발 (ex. 창상피복재 등)</li> <li>· 콜라겐, 젤라틴 함유 피부미용 및 건강기능식품 개발 추진</li> </ul> </li> </ul>				
<p>국문핵심어 (5개 이내)</p>	돈피	아틸로콜라겐	젤라틴	숙신산젤라틴	혈장증량제
<p>영문핵심어 (5개 이내)</p>					

※ 국문으로 작성(영문 핵심어 제외)

<본문목차>

< 목 차 >

1. 연구개발과제의 개요 .....	1
2. 연구수행 내용 및 결과 .....	10
3. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도 .....	68
4. 연구결과의 활용 계획 등 .....	71
붙임. 참고 문헌 .....	73

<별첨> 주관연구기관의 자체평가의견서

# 1. 연구개발과제의 개요

## 1-1. 연구개발 목적

### 가. 본 연구의 최종 목표

: 축산부산물인 돈피로부터 유래한 숙신산 젤라틴 생산 및 이를 이용한 혈장증량제 주사제형의 개발

### 나. 세부목표

- (1) 돈피로부터 콜라겐 분리·정제공정 확립
- (2) 콜라겐으로부터 젤라틴 제조 및 숙시닐화 조건 확립
- (3) 숙신산 젤라틴을 주성분으로 하는 혈장증량제 주사제형 연구 및 안정성확보

### 다. 연차별 개발목표 및 내용

#### (1) 1차년도 개발 목표 및 세부내용

##### (가) 최종목표

: 축산부산물 돈피 유래 숙신산 젤라틴 제조 공정 확립 및 시생산

##### (나) 세부 목표 및 내용

- ① 돈피 콜라겐으로부터 젤라틴 분리·정제 공정 확립 및 시생산
- ② 외부기관으로부터 분석성적서 확보
- ③ 경구제 연질캡슐 제조에 사용되는 젤라틴 구매로 주사제용 젤라틴 제조

#### (2) 2차년도 개발 목표 및 세부내용

##### (가) 최종목표

: 축산부산물 돈피 유래 숙신산 젤라틴 생산 및 혈장증량제 주사제형 개발

##### (나) 세부 목표 및 내용

- ① 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 확립
- ② 숙신산 젤라틴 원료 시제품 제조
- ③ 숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제 주사제 연구 및 시생산

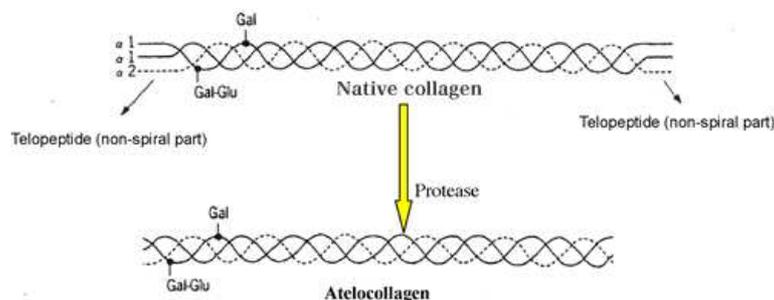
## 1-2. 연구개발의 필요성

### 가. 연구개발의 필요성

#### (1) 숙신산 젤라틴의 개요

- (가) 현재 의약품, 식품, 화장품 및 세포배양 등 바이오 연구분야에서도 많이 사용되고 있는 젤라틴은 주로 돈피 (44%), 뼈 (27%) 및 소의 기타 부위 (28%)를 이용해 생산되고 있음.
- (나) 현재 광우병 문제로부터 자유로운 돈피가 가장 많이 사용되고 있으며 종교적인 문제로 소량 어류 부산물로부터 생산되고 있으나 생체안정성은 돈피보다 좋지 않음.
- (다) 젤라틴은 돈피로부터 얻은 콜라겐을 산, 알칼리, 혹은 효소처리 과정을 통해 가수분해하여 얻어지는 유도 단백질로 추출, 분리, 여과, 회수과정을 통해 정제하는 과정을 거쳐 동결건조하여 순도 높은 젤라틴을 얻을 수 있음.

- (라) 또한 무수호박산과 반응을 통해 젤라틴의 양전하를 음전하로 변화시키면 일반 젤라틴보다 30% 이상 흡수력이 뛰어난 숙신산 젤라틴을 획득할 수 있음.
- (2) 임상에서 사용 중인 혈장증량제와 한계점
- (가) 혈장증량제는 심각한 외상이나 화상, 사고, 외과적 수술 등의 문제로 인한 심각한 정도의 출혈시 쇼크 발생으로 인해 사망에 이르는 것을 막기 위한 혈장보충제임.
- (나) 주로 고분자인 Hydroxyethyl starch (HES)를 주원료로 사용하고 있는 혈장증량제는 2013년 6월 식약처 의약품안전성서한으로 혈장증량제 '히드록시에칠 전분 (Hydroxyethyl starch)' 함유 혈장증량제 (수액제)에 대하여 패혈증 환자 등 위독한 환자에게 사용하지 않도록 의료진 및 환자에게 권고함.
- (다) 이는 미국 FDA, 캐나다 연방보건부에서 패혈증 환자 등 위독한 환자를 대상으로 한 임상연구 및 관련자료 검토 결과, 동 제제를 투여받은 위독한 환자에서 중증 신장손상 및 사망 위험성 증가가 나타남에 따른 조치였음.
- (3) 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제 개발의 필요성
- (가) 앞서 언급한 바와 같이, 혈장증량제로서 효능성과 한계점인 HES의 안전성 문제를 극복할 수 있는 원료는 젤라틴임.
- (나) 젤라틴은 주사제 규격에 적합한 젤라틴의 평가 기준이 매우 높아 대부분 식품 및 공업용으로 사용하는 생산이 대부분을 차지하고 있으며 주사제 의약품원료 규격에 적합한 제조공급원은 국내는 전무함.
- (다) 젤라틴 주성분 혈장증량제 완제품 수입도 2012년 광우병 사태 때 수입중단 이후로 현재까지 젤라틴이 주원료인 혈장증량제 주사제는 없는 실정임.
- (라) 따라서 돈피로부터 의약품원료 규격의 젤라틴을 생산하여 원료 및 주사제 완제품으로 식약처 허가를 받는다면 하이드록시에칠전분 문제와 광우병 문제에 대한 우려를 동시에 불식시킬 수 있는 고부가가치 의약품 개발로 이어질 수 있을 것으로 전망됨.
- (4) 본 연구개발의 필요성
- (가) 본 연구에서 필수적인 생체소재 돈피 유래에서 의료용 아텔로콜라겐을 생산하는 기술을 자사가 이미 확립하였고 이 기술을 바탕으로 젤라틴 생산기술을 확립하여 국내 최초 주사제 의약품 원료로서 숙신산 젤라틴을 개발하고자 함.
- (나) 본사인 한국유니온제약(주)에서는 EU, 미국, 일본 등의 의약품 원재료 등급에 적합한 돈피 유래 아텔로콜라겐 제조 방법과 공정을 개발함.
- (다) 현재 시판되고 있는 의료용 콜라겐 대조군들과 물리·화학적 특성에 대한 평가를 통하여 면역원성을 보이는 분자 양쪽 말단에 위치한 텔로펩타이드 (telopeptide)가 제거된 아텔로콜라겐의 효능을 입증함 (그림 1).



<그림 1> 비항원성 아텔로콜라겐

- (라) 젤라틴은 생체 재료로서 다양한 의약품, 화장품, 식품 등의 주요 원료로 사용되고 있으며, 그 적용 분야가 더욱 광범위해지고 있음.
- (마) 대부분 젤라틴은 수입하여 사용되고 있으며, 본 연구를 통해 상대적으로 짧은 기간과 낮은 투자비용으로 경쟁력 있는 제품개발이 가능하고 바이오산업 기반을 구축과 활성화 시키는데 적합한 대상임.
- (바) 본 연구에서 개발하고자 하는 혈장증량제 주사제형은 혈장대용액이라고도 불리며, 고분자 화합물인 콜로이드 용액으로 출혈에 의한 혈장단백질의 손실에 따른 콜로이드삼투압을 회복시키고 염류만을 포함한 용액에서 순환 혈액량의 회복, 유지에 도움을 주는 혈장대체제임.
- (사) 본 연구를 통해 개발된 숙신산 젤라틴은 콜로이드 삼투압이 혈장과 같고 약리학적으로 활성이 없으며 혈중농도의 유지가 높고, 체내축적성과 항원성이 없는 물질로 혈장증량제 개발에 매우 적합할 것임.
- (아) 그리하여 본 연구를 통해 개발된 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제는 기존 HES 기반 혈장증량제보다 효능이 뛰어나고, 안정성 문제를 극복할 수 있는 혈장증량제로 기대됨.
- (자) 또한 개발된 돈피 유래 숙신산 젤라틴과 중간체인 아틸로콜라겐은 화장품, 건강기능성 식품, 개선된 혈장증량제와 신약개발 등 원료로 활용 가능함.

#### 나. 연구개발 대상의 국내·외 현황

##### (1) 국내외 기술현황, 시장현황, 연구개발의 중요성

- (가) 젤라틴의 생산은 전처리, 추출, 회수 등의 많은 공정단계를 거치면서 제조되며, 이는 거의 공개된 방법이기에 특허장벽은 낮다고 판단됨.
- (나) 젤라틴의 생산 효율의 증가를 위해서는 최종 추출단계의 농축, 여과 단계가 중요하면, 또한 각 공정단계에서의 노하우가 중요함.
- (다) 돈피는 높은 콜라겐 함량을 가지고 있어 젤라틴 시장에서 사용되는 원재료의 주공급원이 되고 있으며 연간 전세계 생산량은 40만톤 정도로 보고되고 있음.
- (라) 최근 돈피 유래 젤라틴 외 어류를 이용한 젤라틴 제조 등이 이루어지고 있으나, 작은 분자량 (5 ~ 30 kDa)과 낮은 생체 안정성 등으로 제한성이 있음.
- (마) 일반적으로 젤라틴은 녹는점, 응고점, 점성도, 겔의 강도에 따라 다양한 분야에서 사용되고 있으며, 돈피 유래 젤라틴은 아래와 같은 장점으로 다양한 산업 분야에서 응용됨.
  - ① 젤라틴은 필수 아미노산의 일부가 결여되어 항원성이 없고, 아나팔락시스 (anaphylaxis)를 일으키지 않음.
  - ② 단백질 분해 효소에 의해 분해되어 신장을 통해 신속히 배설되기 때문에 체내에 축적되지 않으며, 신장에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있음.
- (바) 현재 특수수액으로 분류된 혈장증량제 중 소 부산물에서 얻은 젤라틴을 주원료로 한 제품은 광우병 문제로 허가 취하된 이후로 국내 허가된 제품은 없으며, 주사제 의약품용 규격에 적합한 젤라틴 원료도 구할 수 없는 실정임.
- (사) 분자량이 크고 3중 가닥 (triplex) 구조를 가지는 콜라겐은 생산이 어려우며, 젤라틴에 비해 가격도 더 비싸지만, 생체고분자물질로 의료제품으로 사용하기 최적의 물질임.

(아) 젤라틴은 콜라겐을 산이나 염기처리와 함께 가열하여 제조할 수 있고, 추출된 젤라틴에 숙신산을 첨가·반응시킨 후, 여과·농축 단계를 거쳐 숙신산 젤라틴을 제조할 수 있음. 따라서 고순도 의료용 콜라겐을 생산하는 기술이 확립되면 젤라틴의 제조와 생산에 있어 큰 어려움 없을 것으로 판단됨.

#### 다. 연구개발의 활용 및 기대효과

- (1) 혈장증량 주사제 완제의약품은 국내 식약처 허가를 득한 후, 자사 한국유니온제약(주)의 영업부에서 판매할 예정임.
- (2) 영업력이 강한 큰 제약사와 공동 마케팅 또한 고려할 수 있으며 향후 해외 수출까지도 기대할 수 있다.
- (3) 본 연구는 현재 소 유래 젤라틴은 광우병 문제로 사용 제한을 받고 있으며, 특히 정맥주사되는 혈장증량제는 수입허가까지 취하되어 젤라틴 혈장증량제가 HES 혈장증량제의 문제를 해결하는 유일한 제품이나 현재 수입제품이나 국내에서 생산되고 있는 제품이 없는 실정으로, 이를 해결하기 위한 최상의 방안으로 돈피로부터 추출한 젤라틴을 이용해 혈장증량제를 생산하는 것임.
- (4) 이는 국내 축산부산물 돈피 이용 신소재로서 광우병으로부터 무관하여 허가상에서 광우병 프리 검증자료를 제출해야 하는 부담이 없으며 새로운 추가서류작업이 불필요할 것임.
- (5) 돈피로부터 의약품 원료 규격에 적합한 수준으로 젤라틴이 생산되면 의료용은 물론, 화장품 용으로 원료공급이 가능함. 따라서 부수적으로 젤라틴의 원료사업도 가능할 것으로 생각됨.
- (6) 그러나 본 과제에서 제안하는 특수수액 혈장증량제 주사제 제품 개발은 의약품으로 개발하는 것으로 그 완제품의 수준과 부가가치가 가장 큰 제품개발이라 할 수 있다.
- (7) 국내 젤라틴 생산업체는 2개사 정도로 crude한 원재료를 수입해서 후처리 가공하여 제과류 등 식품용 젤라틴으로 주로 판매하고 있는 것으로 알려져 있음.
- (8) 따라서 국내에서 폐기되는 돈피를 활용하여 젤라틴을 생산하여 의약품을 개발한다면 농축산물의 고부가가치화 제품이 될 것임.
- (9) 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴 규격을 확립하고 원료의약품 등록 (DMF) 진행을 준비함으로써 혈장증량제의 개발 이전에 의약품원료로서 매출을 기대할 수 있을 것으로 생각함.
- (10) 원료의약품 등록절차는 생산시설의 GMP문제부터 CTD서류 준비 및 생산공장 실사까지 진행하여야 하기때문에 2024~5년 이후나 가능할 것으로 판단됨.
- (11) 따라서 두 가지 전략으로 연질캡슐인 경구의약품 젤라틴을 수입구매하여 완제품 개발을 진행하는 것도 계획하여 빠른 시기내에 완제품을 출시할 계획을 시도하려고 함.

1-3. 연구개발 범위

가. 연구의 개발 목표 및 내용

(1) 본 연구의 최종 목표

: 축산부산물인 돈피로부터 유래한 숙신산 젤라틴 생산 및 혈장증량제 주사제형 개발

(2) 세부 목표

(가) 돈피로부터 콜라겐 분리·정제 공정 확립

(나) 콜라겐으로부터 젤라틴 제조 및 숙시닐화 조건 확립

(다) 숙신산 젤라틴을 주성분으로 하는 혈장증량제 주사제형 연구 및 안정성 확보

나. 1차년도 연구개발 내용 및 범위

(1) 연구개발 목표

(가) 돈피 콜라겐으로부터 젤라틴 분리·정제 공정 확립 및 시생산

(나) 외부기관으로부터 분석성적서 확보

(다) 경구제 연질캡슐 제조에 사용되는 젤라틴 구매로 주사제용 젤라틴 제조

(2) 연구개발 내용 및 범위

(가) 돈피 콜라겐으로부터 젤라틴 분리·정제 공정 확립 및 실험실 시생산

① 생산 설비에 따른 순도 80% 이상의 젤라틴 추출 기술 확립

② 3 batch 이상 균일한 젤라틴 추출 공정 및 밸리데이션 구축

(나) 외부기관으로부터 분석성적서 확보

① 자사 내부 QC 및 외부시험기관 의뢰를 통해 젤라틴의 규격 확인

: 의약품원료는 공산품 규격인증과 같은 의미는 아니며 시험항목 중 외부의뢰기관 으로부터 객관적인 결과를 얻기 위함.

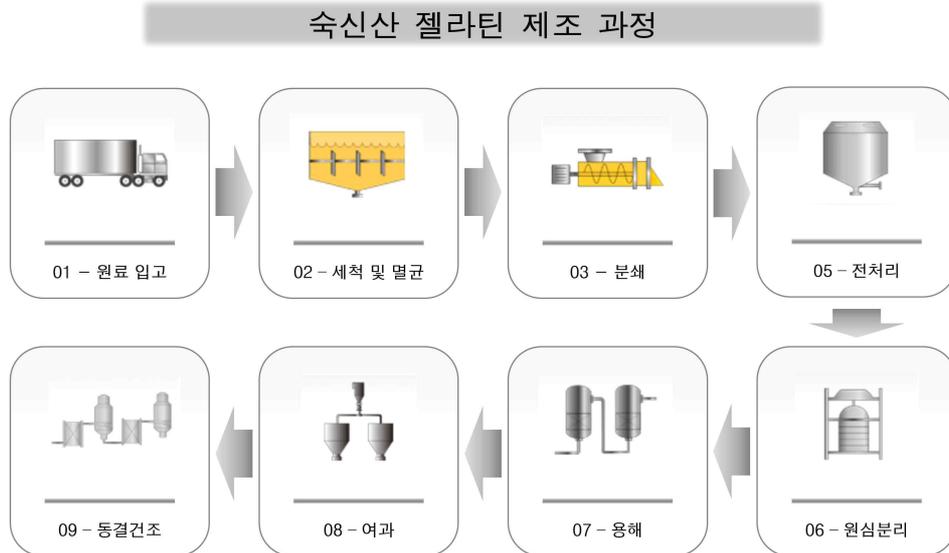
② 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 설정 (표 1)

: 성상, 확인시험, pH, 순도, 중금속, 건조감량 시험 등을 통한 젤라틴의 규격 설정을 아래 표와 같은 기준으로 확정

<표 1. 숙신산 젤라틴 규격>

시험항목	규격	평가방법
성상	엷은황색	내부 QC/외부시험기관의뢰
확인시험	황색침전	내부 QC/외부시험기관의뢰
pH	5.5 ~ 6.5	내부 QC/외부시험기관의뢰
순도	SDS-PAGE, HPLC	내부 QC/외부시험기관의뢰
중금속	≥50ppm	내부 QC/외부시험기관의뢰
강열잔분	≥3.5%	내부 QC/외부시험기관의뢰
유리숙신산	≥0.5%	내부 QC/외부시험기관의뢰
건조감량	≥15%	내부 QC/외부시험기관의뢰
엔도톡신	≥0.25EU/ml	내부 QC/외부시험기관의뢰
세균	≥1×10 <sup>3</sup> cfu	내부 QC/외부시험기관의뢰
진균	≥1×10 <sup>2</sup> cfu	내부 QC/외부시험기관의뢰
특정미생물	불검출	내부 QC/외부시험기관의뢰

- (다) 경구제 연질캡슐 제조에 사용되는 젤라틴을 구매하여 주사제용 젤라틴 제조 (그림 1)
- ① 돈피로부터 젤라틴을 생산하여 주사제 원료로 사용할 수 있기 위해서는 먼저 DMF 등록 절차부터 진행하여 등록번호를 부여받아야 함.
  - ② 이 과정은 CTD 서류 작성과 실사 보완기간까지 합치면 빨라야 3-4년은 소요되는 기간임.
  - ③ 따라서 제품화를 앞당기기 위해 자사원료와 경구제 연질캡슐용 젤라틴을 수입, 구매하여 두 가지 방법으로 진행할 예정임. 즉 연질캡슐용 젤라틴을 구매하여 숙시닐화 및 여과 공정만을 통한 젤라틴 사용가능 여부를 판단하려고 함.



<그림 1. 숙신산 젤라틴의 전반적 제조 공정 모식도>

다. 2차년도 연구개발 내용 및 범위

(1) 연구개발 목표

- (가) 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 확립  
: 돈피로부터 콜라겐 분리·정제공정 확립
- (나) 숙신산 젤라틴 원료 시제품 제조  
: 콜라겐으로부터 젤라틴 제조 및 숙시닐화 조건 확립
- (다) 숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제 주사제 연구 및 시생산  
: 숙신산 젤라틴을 주성분으로 하는 혈장증량제 주사제형 연구 및 안정성 확보

(2) 연구개발 내용 및 범위

- (가) 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 확립
  - ① 숙신산 젤라틴 생산 공정 안정화로 일정하게 설정한 규격적합 생산조건 확립
  - ② 숙신산 젤라틴 안정성 시험
- (나) 숙신산 젤라틴 원료 시제품 제조
- (다) 숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제 주사제 제제연구, 처방 확립  
: 해외 등록제품의 규격 참조 대조약과 이화학적 동등성 시험
- (라) 안정성 시험으로 처방의 안정성 검토 (표 2)

<표 2. 혈장증량제 처방>

Succinylated Gelatin Form	
구분	조건
Molecular weight (Mw)	20,000~30,000 Dalton
pH	7.4 ± 0.5
Osmolarity	284 mOsm/litre
Color	Clear pale yellow

Plasma Volume Substitute Composition		
구분	성분	비율
Natural polymer	Succinylated gelatin	4% w/v
	Sodium ion (Na <sup>+</sup> )	145 mmol/litre
	Chloride ion (Cl <sup>-</sup> )	105 mmol/litre
Electrolytes	Lactate ion	25 mmol/litre
	Potassium ion (K <sup>+</sup> )	4 mmol/litre
	Magnesium ion (Mg <sup>2+</sup> )	0.9 mmol/litre

라. 연차별 연구개발 추진일정

(1) 1차년도 개발목표 및 추진일정

1차년도														
일련 번호	연구내용(기여도)	월별 추진 일정												책임자 (소속 기관)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	콜라겐으로부터 젤라틴 분리·정제법 확립 (20%)				■	■								김순옥 (한국유니 온제약)
2	숙신산 젤라틴 시생산 (30%)						■	■	■	■	■			김순옥 (한국유니 온제약)
3	연질캡슐용 젤라틴 구매 및 테스트								■	■	■			김순옥 (한국유니 온제약)
4	숙신산 젤라틴 원료규격 설정 (정상, pH, 분자량, 순도, 중금속, 유리숙신산 미생물한도 시험 등의 규격 평가) (50%)								■	■	■	■		김순옥 (한국유니 온제약)
5	숙신산 젤라틴 분석 (내부 및 외부기관 의뢰)										■	■	■	김순옥 (한국유니 온제약)

(2) 2차년도 개발목표 및 추진일정

2차년도														
일련 번호	연구내용(기여도)	월별 추진 일정												책임자 (소속 기관)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	숙신산 젤라틴 원료규격 확립 (의약품원료 기준)													박동국 (한국유니 온제약)
2	숙신산 젤라틴 시제품 제조													박동국 (한국유니 온제약)
3	혈장증량제 제제연구 (50%)													박동국, 백병하 (한국유니 온제약)
4	대조약과 이화학적 동등성 연구 (30%)													박동국, 백병하 (한국유니 온제약)
5	혈장증량제 시제품 생산 및 안정성 시험 (20%)													백병하 (한국유니 온제약)

마. 정량성과 목표

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표										연구기반지표							기 타	
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인증	학술성과			교 육 지 도	인 력 양 성	정책활 용·홍보		
	특 허 출 원	특 허 등 록	품 종 등 록	건 수	기 술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출	투 자 유 치		논 문		학 술 발 표			정 책 활 용		홍 보 전 시
												SCI	비 SCI						
단위	건	건	건	건	백 만 원	건	백 만 원	백 만 원	명	백 만 원	건	건	건	건	명	건	건		
가중치	20					40	20		20										
최종목표	1					2	10		1										
1차년도						1													
2차년도	1					1	10		1										
소 계	1					2	10		1										
종료																			
1차년도																			
종료						1													
2차년도						1	100												
종료						1	300												
3차년도						1	100												
종료							300												
4차년도							600	100											
종료							600	100											
5차년도																			
소 계						2	1,000	100											
합 계	1					4	1,010	100	1										

바. 연구개발의 추진전략·방법 및 추진체계

- (1) 한국유니온제약주의 바이오연구실팀에서 숙신산 젤라틴 제조 기술 확립 및 최적화
  - (가) 숙신산 젤라틴 생산 및 의약품원료 규격 확립 및 적합한 원료 생산
  - (나) 외부기관 의뢰 신뢰성 및 자사 성적 비교확인
  - (다) 연질캡슐용으로 사용하고 있는 젤라틴을 이용해 주사제 개발연구
  - (라) 원료의약품으로서 허가 제출 시 필요한 시험성적 및 근거자료 준비
- (2) 한국유니온제약주 공장에서 생산
  - (가) 제제연구실에서 제제연구, 처방확립 및 안정성 시험
  - (나) 자사 주사제 생산시설에 생산 적용
  - (다) 생산 공정 확립 및 3 배치 생산 자료 및 안정성 시험자료
- (3) 인허가 개발팀에서 허가서류 접수 및 식약처 대관
- (4) 허가 득한 후 보험약가 신청, 처방코드 부여
- (5) 자사 영업부에서 마케팅 판매개시와 동시에 중병영업력이 강한 회사와 코마케팅
- (6) 해외수출팀에서 바이어 통한 해외 구매의사 확인, 각 나라에 허가 득한 후 수출

## 2. 연구수행 내용 및 결과

### 2-1. 본 연구과제를 위한 선행연구

#### 가. 돈피유래 아틸로콜라겐 파일럿 스케일 확립

- (1) 자사의 선행 연구결과, 의료용 아틸로콜라겐 생산공정의 파일럿 스케일 확립함.  
: 젤라틴은 이후부터 몇 번의 공정으로 여과정제, 농축과정을 거쳐 획득 가능함.
- (2) 본 연구소에서 제조하는 아틸로콜라겐을 콜라겐 표준품이나 타사 제품과 비교해 본 결과 분자량, 순도 및 농도에서 차이가 없는 것으로 확인함.

#### 나. 자사의 아틸로콜라겐의 제조, 생산 과정

- (1) HACCP 적합 돼지 피부를 이용하여 4 °C에서 24시간 동안 0.1 M acetic acid에 담귀 팽윤 (swelling)하고 세척 · 멸균 · 블렌딩 (Blending) · 호모게나이저 (Homogenizer) 과정을 통해 균질화시킴 (그림 2).



<그림 2. 블렌딩(blending)된 조직 사진>

- (2) 면역반응을 일으키는 콜라겐 분자 양쪽 말단 텔로펩타이드 (telopeptide)의 제거를 위해 펩신을 처리 후 펩신 불활성화 (그림 3)



<그림 3. 펩신 처리된 조직용액 및 pH 조정 사진>

- (3) 전처리 과정을 통해 얻은 용액을 4 °C에서 10분간 7,800 rpm으로 원심분리한 후, 상하층의 지방 및 불순물을 제거하여 중간층의 용액을 수득함.
- (4) 원심분리한 중간층 용액에 NaCl 용액을 첨가하고 1시간 교반 후, 4 °C에서 10분간 7,800 rpm으로 원심분리하여 아틸로콜라겐을 추출함 (그림 4).

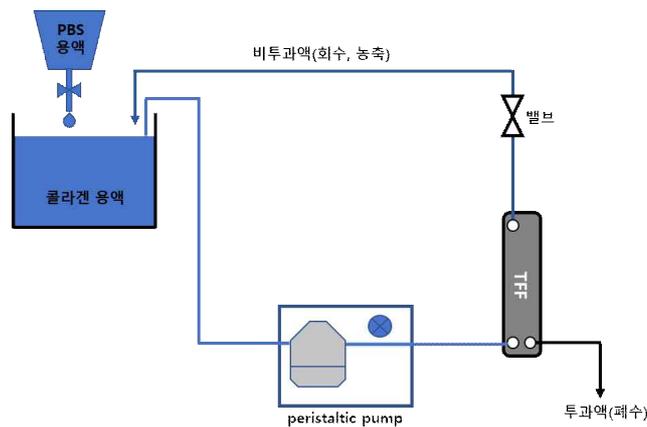


<그림 4. 원심분리한 용액 사진>

- (5) 추출한 아텔로콜라겐을 99% 에탄올 용액에 첨가하여 4 °C에서 12시간 동안 교반하고, 이후 추가로 원심분리하여 침사를 얻은 후, 0.02 M Urea 용액에 넣어 4°C에서 24시간 동안 교반함.
- (6) 이러한 과정을 통해 얻어진 용액을 접선유동여과 (tangential flow filtration, TFF)를 이용하여 분리/정제함 (그림 5, 6).



<그림 5. 에탄올 교반 용액 및 접선유동여과(TFF) 사진>



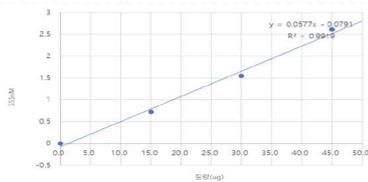
<그림 6. Atelocollagen 접선유동여과장치(TFF) 및 정제 모식도>

- (7) 위 (1)~(6) 과정을 통해 얻어진 아텔로콜라겐 용액은 최종적으로 동결건조하여 수분을 제거한 후 아텔로콜라겐을 정량하여 보관함.

다. 제조된 아틸로콜라겐의 비교, 분석 연구

- (1) 자사의 의료용 아틸로콜라겐과 시판중인 콜라겐을 농도와 순도, 정량, 분자량 등을 비교한 결과 차이가 없는 것으로 확인됨 (그림 7).
- (2) SK-B사, I사, D사에서 생산되는 콜라겐은 의료용으로 등록되어 현재 시판 중인 제품의 원료로 자사에서 개발한 아틸로콜라겐은 이와 비교하였을 때 유사한 것으로 분석됨.

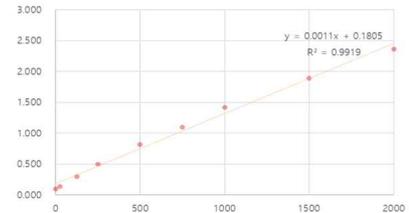
A. Sircol kit를 이용한 collagen 농도 측정 (soluble COLLAGEN assay S1000)



Name	부피 (ul)	질량 (ug)	555nm	질량 (ug)	ug/ul
Blank	0.0	0.00	0		
Std(0.50ug/ml)	15.0	15.00	0.7216		
Std(0.50ug/ml)	30.0	30.00	1.5463		
Std(0.50ug/ml)	45.0	45.00	2.6121		
SK-B사	10.0		1.0036	18.764	1.876
I사	10.0		0.8859	13.258	1.326
D사	10.0		1.0367	19.338	1.934
한국유니온제약	10.0		0.9817	18.558	1.856

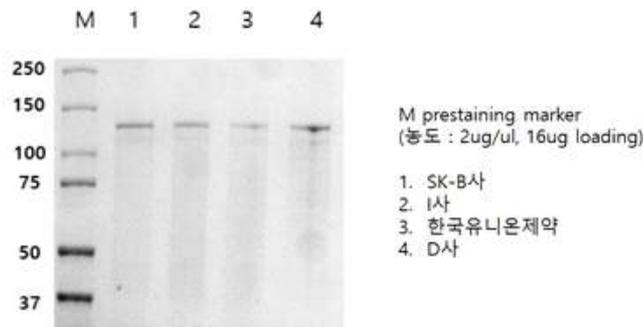
B. BCA를 이용한 total protein determination (BCA protein assay kit #23227)

Standard	
ug/ml	uv
0	0.098
25	0.136
125	0.303
250	0.498
500	0.820
750	1.102
1000	1.420
1500	1.889
2000	2.365



Name	Sample-1	Sample-2	Ave	ug/ml
SK-B사	0.6347	0.6268	0.66075	436.59091
I사	0.6377	0.6644	0.65105	427.77273
D사	0.6983	0.7117	0.705	476.81818
한국유니온제약	0.7345	0.6999	0.7172	487.90909

C. SDS-PAGE gel - Coomassie blue staining



<그림 7. 자사 생산 콜라겐과 타사 제품의 비교>

2-2. 1차년도 연구결과

가. 1차년도 세부 목표 달성도

	세부목표	세부내용	달성도 (%)	비 고
1	젤라틴의 분리 / 정제	돈피로부터의 젤라틴 분리, 정제과정 확립	100 %	
		젤라틴의 숙시닐 조건 확립	100 %	
2	내·외부기관 분석의뢰	내·외부기관 숙신산 젤라틴의 분석 성적 확보	100 %	
		판매 중인 젤라틴과의 비교 분석	100 %	
3	숙신산 젤라틴의 규격설정	제조된 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴 규격 설정	100 %	
4	주사제용 젤라틴 제조	경구제 연질캡슐 제조에 사용되는 젤라틴 구매로 주사제용 젤라틴 제조 공정 확립	100 %	

나. 1차년도 연구개발 목표 및 수행내용 요약

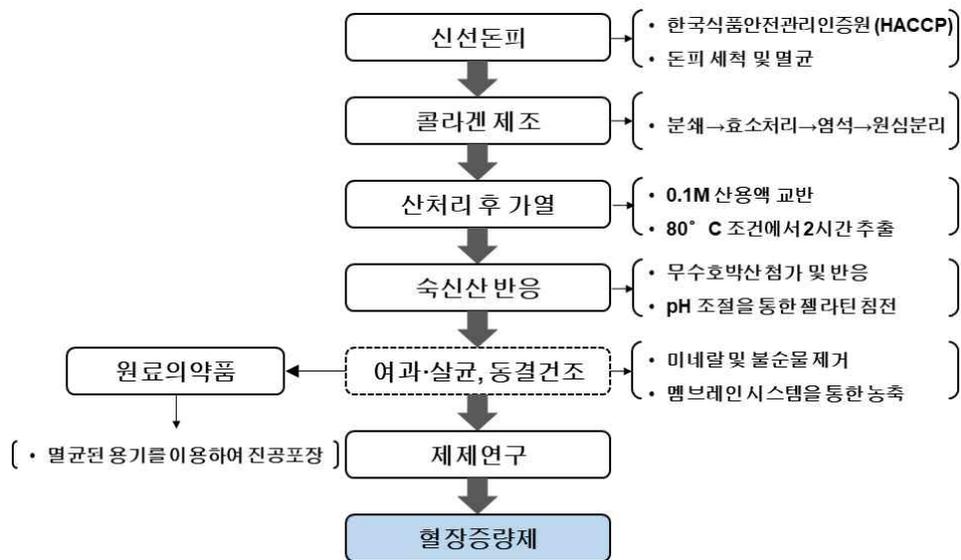
구분 (연도)	세부과제명	세부연구목표	연구개발 수행내용	연구결과
1차 년도 (2018)	젤라틴의 분리 / 정제	돈피 콜라겐으로부터 젤라틴 분리·정제 공정 확립 및 실험실 시생산	생산 설비에 따른 순도 80% 이상의 젤라틴 추출 기술 확립	돈피로부터의 젤라틴 분리, 정제과정 확립
			3 batch 이상 균일한 젤라틴 추출 공정 및 밸리데이션 구축	
		젤라틴의 숙시닐화 조건 확립	제조된 젤라틴의 숙시닐화를 위한 시간, 온도별 조건 확립	젤라틴의 숙시닐 조건 확립
			숙시닐 젤라틴 95% 이상 제조되는 조건 확립	
	내·외부기관 분석의뢰	자사 내부 QC 및 외부시험기관 의뢰를 통해 젤라틴의 규격 확인	내·외부기관 숙신산 젤라틴의 분석 의뢰 및 진행	내부 QC 분석부서에서 진행
			판매 중인 젤라틴과의 비교 분석	Rousslot사 젤라틴과 유사, 정제부분에서는 본 연구를 통해 제조된 젤라틴이 더 우수
	숙신산 젤라틴의 규격설정	의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 설정	성상, 확인시험, pH, 순도, 중금속, 건조감량 시험 등을 통한 젤라틴의 규격 설정과 기준 확정	제조된 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴 규격 설정
	주사제용 젤라틴 제조	연질캡슐용 젤라틴을 구매하여 숙시닐화 및 여과 공정만을 통한 젤라틴 사용가능 여부 판단	산미, Rousslot, 젤텍사에서 제조 중인 젤라틴을 수입/구매하여 숙시닐화 및 여과 공정 수행 및 분석	경구제 연질캡슐 제조에 사용되는 젤라틴 구매로 주사제용 젤라틴 제조 공정 확립

다. 1차년도 연구결과의 세부내용

(1) 돈피 콜라겐으로부터 젤라틴 분리·정제 공정 확립 및 시생산

- (가) 제작된 아텔로콜라겐 (atelocollagen) 으로부터 숙신산 젤라틴 제조
- (나) 혈장증량제 주사제제를 만들기 위한 숙신산 젤라틴의 제조 및 시생산
- (다) 세부 연구 개발 내용

- ① 본 연구를 통하여 신선돈피로부터 중간체인 아틸로콜라겐과 최종 원료인 젤라틴을 제조하는 공정을 확립
- ② 중간체인 아틸로콜라겐 이후 열처리, 숙신산 반응, 여과, 살균, 동결건조를 통한 혈장증량제의 주원료인 젤라틴을 생산하는 공정 최적화
- ③ 본 확립된 공정을 통하여 3 batch 이상 젤라틴을 제조하여 분석하였을 때, 균일한 것을 확인, 제조 순도는 80% 이상임을 확인
- ④ 숙신산 젤라틴 제조 과정 요약 (그림 8)



<그림 8. 숙신산 젤라틴의 제조공정 요약 모식도>

(2) 숙신산 젤라틴 제조 공정 및 최적화

- (가) 한국식품안전관리인증원 (HACCP) 적합 돈피 (돼지 피부)를 이용하여 세척, 팽윤, 멸균하고 0.1 M acetic acid 용액과 함께 블렌딩 (blending) 시행
- (나) 블렌딩 이후, 호모게나이저 (homogenizer)를 이용하여 균질화한 용액을 펩신을 처리하여 면역원성을 띄는 텔로펩타이드 (telopeptide) 제거 및 펩신을 불활성화 (그림 9)



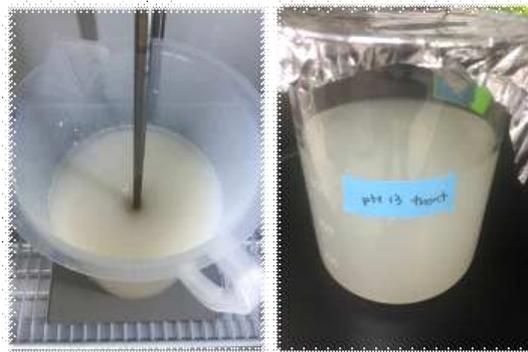
<그림 9. 젤라틴 제조를 위한 전처리 과정 및 펩신 불활성화 과정>

- (다) 전처리 과정을 통해 얻은 용액을 4 °C에서 10분간 7,800 rpm으로 고속원심분리한 후, 상하층의 지방과 불순물을 제거하고 중간층의 용액을 수득
- (라) 원심분리한 중간층 용액에 10 M NaCl 용액을 첨가하고 1시간 교반 후, 동일한 조건에서 원심분리하여 아텔로콜라겐을 추출 (그림 10)



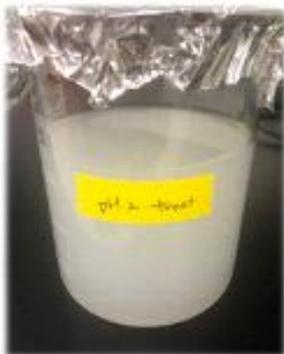
<그림 10. 지방과 불순물 제거 후 콜라겐 추출과정 및 추출한 콜라겐>

- (마) 추출한 아텔로콜라겐을 99% 에탄올 용액에 첨가하여 4°C에서 12시간 동안 교반하고 원심분리하여 침사를 얻은 후, 5 M NaOH를 첨가하여 pH 12.5의 조건에서 24 ~ 48 시간 동안 교반 (그림 11)



<그림 11. 에탄올 세척 및 콜라겐 염기처리 과정>

- (바) 24시간의 NaOH 염기처리가 완료된 용액에 1M HCl을 첨가하여 pH 2.5의 조건에서 18 ~ 28시간 동안 교반 (그림 12)
- (사) 24시간 HCl 산처리가 완료된 용액에 D.W.를 공급하여 pH 4.0 ~ 4.5로 조절 (그림 13)



<그림 12. 콜라겐 산처리 과정> <그림 13. 젤라틴 용액에 D.W.를 첨가하며 교반하는 과정>

- (아) 전처리가 완료된 용액에 60 ~ 70 °C에 열을 가하고 8 ~ 10시간 동안 젤라틴을 추출하고, 4 ~ 5%의 무수호박산을 첨가하여 pH를 7.0 ~ 8.0으로 조절하며 실온에서 반응시켜 숙신산 젤라틴을 제조 및 추출 (그림 14)



<그림 14. 교반과정 및 추출된 젤라틴의 형상>

- (자) 숙신산 젤라틴이 추출된 용액을 접선유동여과 (tangential flow filtration, TFF) 방식을 통하여 일정 분자량 이상의 젤라틴만 분리/정제 및 농축 (그림 15)



<그림 15. 접선유동여과 (TFF) 방식을 통한 여과 및 농축 공정 사진>

- (차) TFF 여과가 완료된 용액을 일정량 얇게 펴 동결건조기 (deep freezer)에 급속동결 후 freeze dry를 통하여 동결건조 (그림 16)



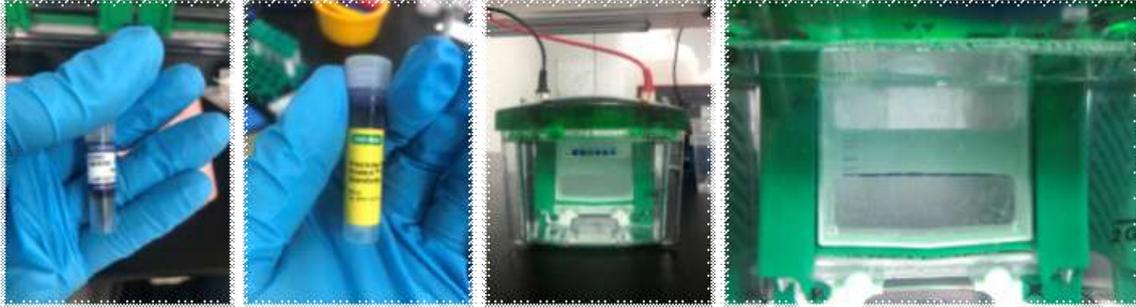
<그림 16. 동결건조가 완료된 숙신산 젤라틴>

(3) 숙신산 젤라틴의 시험분석

: SDS-PAGE / Coomassie-blue staining를 통한 숙신산 젤라틴 분석

(가) 희석한 숙신산 젤라틴 용액을 5X sample buffer에 넣고 5분간 100 °C에서 변성 (denaturation)을 시켜 숙신산 젤라틴 sample 준비

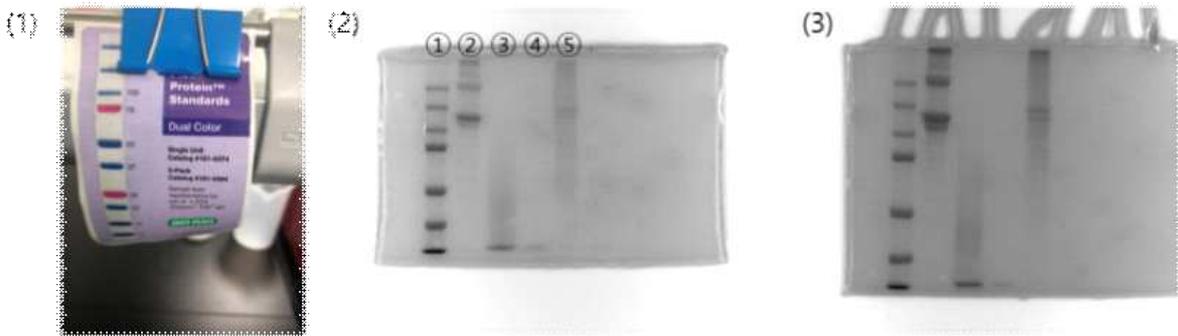
(나) 그림 17과 같이 준비된 샘플과 standard marker를 12% SDS-PAGE gel에 loading하고 110 V로 10분 (stacking gel), 200 V로 30분간 (running gel) 전기영동 시행



<그림 17. 숙신산 젤라틴의 SDS-PAGE 과정>

(다) 단백질 band의 위치를 확인하고 전기영동장치에서 gel을 분리하여, coomassie blue 염색 용액에 4 °C에서 2시간 (또는 실온 30분) 동안 염색하고, 염색이 완료된 gel을 destaining 용액에 넣어 세척

(라) 세척 과정을 반복하여 선명하게 염색된 숙신산 젤라틴 band pattern 결과를 그림 18과 같이 획득

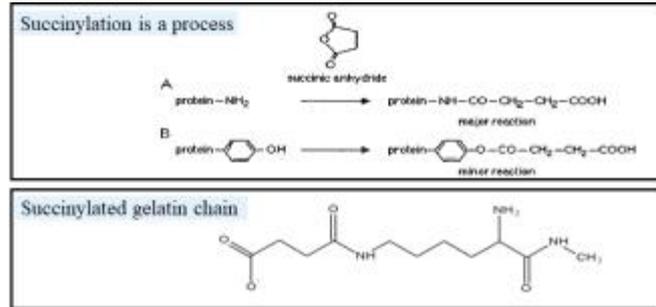


<그림 18. SDS-PAGE coomassie-blue staining 결과 사진, (1) - standard band, (2) - 1차 전기영동 gel 사진 (lane ①; standard band, lane ② ;atelocollagen, lane ③; pH13 → pH2 → Heating gelatin, lane ④; pH2→Heating gelatin, lane ⑤; Rousselot gelatin). (3) - 2차 전기영동 gel 사진>

(마) 본 실험을 통하여 SDS-PAGE를 통한 숙신산 젤라틴의 coomassie-blue staining 결과 목표 분자량인 20 ~ 30 KDa의 크기를 확인

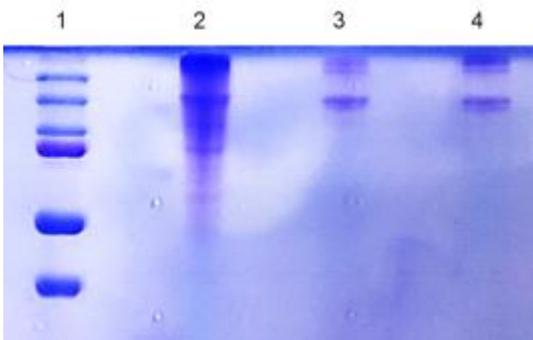
(바) 또한 가수분해를 통한 젤라틴 제조 공정과 TFF를 이용한 정제, 분리 공정이 효율적으로 이루어졌음을 확인

- (4) 경구제 연질캡슐 제조에 사용되는 젤라틴 구매로 주사제용 젤라틴 제조
- (가) 혈장증량제 주사제를 만들기 위한 숙신산 젤라틴의 제조 가능성 확인
  - (나) 주사제용 젤라틴의 빠른 제품화를 위하여 경구제 연질캡슐용 젤라틴 (산미, Rousslot 제조사) 을 수입 / 구매하여 숙시닐화 및 여과 공정만을 통한 젤라틴 사용 가능성을 확인
  - (다) 기존 시판되는 경구제 연질캡슐용 젤라틴의 아미노기를 숙시닐화시켜 카르복실기로 치환시키는 화학반응을 유도하여 숙신산 젤라틴을 제조 (그림 19)



<그림 19. 숙시닐화 과정을 통해 제조된 숙신산 젤라틴의 구조>

- (라) 숙신산 젤라틴은 기존 젤라틴에 비하여 흡수력 30% 이상 증가, 용해성, 붕해성을 향상시킬 수 있는 가능성을 다수의 자료를 통해 확인
  - (마) 이에 대한 결과는 자체적으로 한국유니온제약(주)의 QC 분석팀에서 진행
- (5) 숙시닐 조건에 따라 제조된 숙신산 젤라틴의 SDS-PAGE 분석
- (가) 돈피로부터 젤라틴을 생산한 후, 숙시닐화를 조건별로 시켜 숙신산 젤라틴을 제조한 후, SDS -PAGE를 통해 분석 (그림 20)



<그림 20. 숙시닐 젤라틴의 SDS-PAGE coomassie -blue staining 결과>

- lane 1; standard band
- lane 2; Rousslot사 젤라틴
- lane 3; 숙시닐 젤라틴 12시간 반응
- lane 4; 숙시닐 젤라틴 16시간 반응

- (나) 기존 Rousslot사에서 제조되는 경구제 연질캡슐용 젤라틴과 비교를 하였을 때 숙시닐 반응 12, 16시간 후 숙시닐 젤라틴의 제조가 잘 되는 것을 확인
  - (다) 또한 TFF를 통해 숙시닐 젤라틴의 정제가 효과적으로 되는 것으로 확인
- (6) 숙신산 젤라틴의 시험 분석 및 분석 성적 (내부 분석 성적서 확보)
- (가) 본 연구를 통해 제조된 숙신산 콜라겐과 대조 원료의 내부 QC팀으로부터의 분석 및 성적서 확보
  - (나) 자사의 QC 분석팀을 통하여 본 연구를 통해 제조된 숙신산 젤라틴의 규격을 자체적으로 분석

- (다) 또한 대조 원료와의 비교를 위하여 삼미, Roussel사의 젤라틴과 비교, 분석
- (라) 숙신산 젤라틴과 대조 원료를 통하여 규격을 설정하고, 의약품 원료기준으로 제조
- (마) 삼미, Roussel사의 1, 2차 젤라틴 성적서 (그림 21)
- ① 성상, 확인시험, 중금속, pH, 강열잔분, 건조함량, 엔도톡신, 미생물한도 항목 분석
  - ② 1, 2차 성적서를 통하여 대부분 항목에서 사용 적합을 확인
  - ③ 최종성적서를 통하여 삼미산업의 젤라틴이 본 연구과 유사한 형태로 확인되었으며, 이를 대조 젤라틴으로 설정하여 비교, 시험 진행
- (바) 의약품 원료 기준에 적합한 숙신산 젤라틴의 규격 및 기준 설정
- ① 시험 항목 : 성상, 확인시험, pH, 순도, 중금속, 건조감량 시험 등
  - ② 본 연구를 통해 제조된 숙신산 젤라틴의 규격 및 시험 설정 (표 3)  
: 의약품 원료기준을 참고하여 본 연구를 통해 제조된 숙신산 젤라틴의 기술 설정

<표 3. 본 연구를 통해 설정된 숙신산 젤라틴 규격>

연 번	시험항목	규격 및 기준	평가방법
1	성상	엷은황색	내부 QC/외부시험기관의뢰
2	확인시험	황색침전	내부 QC/외부시험기관의뢰
3	pH	5.5 ~ 6.5	내부 QC/외부시험기관의뢰
4	순도	SDS-PAGE, HPLC	내부 QC/외부시험기관의뢰
5	중금속	≥50 ppm	내부 QC/외부시험기관의뢰
6	강열잔분	≥3.5%	내부 QC/외부시험기관의뢰
7	유리숙신산	≥0.5%	내부 QC/외부시험기관의뢰
8	건조감량	≥15%	내부 QC/외부시험기관의뢰
9	엔도톡신	≥0.25 EU/ml	내부 QC/외부시험기관의뢰
10	세균	≥1×10 <sup>3</sup> cfu	내부 QC/외부시험기관의뢰
11	진균	≥1×10 <sup>2</sup> cfu	내부 QC/외부시험기관의뢰
12	특정미생물	불검출	내부 QC/외부시험기관의뢰

(A) 삼미사의 젤라틴 성적서 (1차)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	속산산 젤라틴	제조 번호	N/A
제조(구입)원	삼미산업	제조 공정	원료
제조일(입고일)	N/A	입고 량	2EA
사용기한	N/A	시험 지시자	한운동
시험 지시 일자	2018. 11. 12	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2018. 11. 12 ~ 2018. 11. 15	시험 규격	KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	이 약은 연한 노란색의 과립 또는 가루로 냄새는 없거나 조금 특이한 냄새가 있고 맛은 약간 짜다.	이 약은 연한 노란색의 과립으로 냄새는 없고 맛은 약간 짜다.	2018. 11. 13	적합	최선정
2. 확인시험	1) 노란색의 침전이 생긴다.	N/A		적합	최선정
	2) 액은 혼탁된다.	액은 혼탁된다.	2018. 11. 15		
	3) 갈색의 침전이 생긴다.	갈색의 침전이 생긴다.	2018. 11. 15		
3. 중금속	50 ppm 이하	0.52 ppm	2018. 11. 15	적합	최선정
4. pH	5.5 - 6.5	6.0	2018. 11. 14	적합	최선정
5. 강열잔분	3.5% 이하	2.1%	2018. 11. 13	적합	최선정
6. 건조감량	15.0 % 이하	12.2%	2018. 11. 14	적합	최선정
7. 연도독신	0.25EU/ml 이하				
8. 미생물한도	1)세균: 1×10 <sup>3</sup> cfu 이하				
	2)진균: 1×10 <sup>2</sup> cfu 이하				
	3)특정미생물: 불검출				
특기사항				판정	
담당자/일자	검토자 및 승인자/일자				

(B) Rousselot사의 젤라틴 성적서 (1차)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	젤라틴	제조 번호	2008526
제조(구입)원	Rousselot	제조 공정	원료
제조일(입고일)	N/A	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한운동
시험 지시 일자	2018. 11. 12	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2018. 11. 12 ~ 2018. 11. 15	시험 규격	KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	이 약은 무색 또는 흰색 ~ 연한 황갈색의 박판, 세면, 알갱이 또는 가루로 냄새 및 맛은 없다.	이 약은 연한 황갈색의 알갱이로 냄새 및 맛은 없다.	2018. 11. 13	적합	최선정
2. 확인시험	1) 노란색의 침전이 생긴다.	N/A		적합	최선정
	2) 액은 혼탁된다.	액은 혼탁된다.	2018. 11. 15		
	3) 갈색의 침전이 생긴다.	갈색의 침전이 생긴다.	2018. 11. 15		
3. 중금속	50 ppm 이하	0.40 ppm	2018. 11. 15	적합	최선정
4. pH	5.5 ~ 6.5	5.9	2018. 11. 14	적합	최선정
5. 강열잔분	3.5% 이하	1.1%	2018. 11. 13	적합	최선정
6. 건조감량	15.0 % 이하	13.1%	2018. 11. 14	적합	최선정
7. 연도독신	0.25EU/ml 이하				
8. 미생물한도	1)세균: 1×10 <sup>3</sup> cfu 이하				
	2)진균: 1×10 <sup>2</sup> cfu 이하				
	3)특정미생물: 불검출				
특기사항				판정	
담당자/일자	검토자 및 승인자/일자				

(C) 삼미사의 젤라틴 성적서 (2차)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	숙신산 젤라틴	제조 번호	190225
제조(구입)원	삼미산업	제조 공정	원료
제조일(입고일)	2019. 02. 25(2019. 04. 02)	입고 량	20 kg
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2019. 04. 08	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 04. 08 ~	시험 규격	KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	연한 노란색의 과립 또는 가루로 냄새는 없거나 조금 특이한 냄새가 있고 맛은 약간 짝다.	연한 노란색의 과립으로 냄새는 없고 맛은 약간 짝다.	2019. 04. 08	적합	최선정
2. 확인시험	1) 노란색의 침전이 생긴다.	노란색의 침전이 생긴다.	2019. 04. 08	적합	최선정
	2) 역은 혼탁된다.	역은 혼탁된다.	2019. 04. 08		
	3) 갈색의 침전이 생긴다.	갈색의 침전이 생긴다.	2019. 04. 08		
3. 순도시험					
1) 이취 및 불용물	냄새가 없거나 조금은 특이한 냄새가 있더라도 불쾌한 냄새가 없다.	불쾌한 냄새가 없다.	2019. 04. 16	적합	최선정
	뒹거나 혼탁 되더라도 막간이며 그 색은 비교액 A보다 진하지 않다.	비교액 A보다 진하지 않다.	2019. 04. 16	적합	최선정
2) 아황산염	4.5 mg 이하	1.0 mg	2019. 04. 17	적합	최선정
3) 암모늄	0.3 % 이하	0.3 % 이하	2019. 04. 30	적합	최선정
4) 중금속	50 ppm 이하	50 ppm 이하	2019. 04. 12	적합	최선정
5) 비소	1 ppm 이하	1 ppm 이하	2019. 04. 19	적합	최선정
6) 유리숙신산	0.50 % 이하				
4. pH	5.5 ~ 6.5	5.9	2019. 04. 08	적합	최선정
5. 강열잔분	3.5 % 이하	0.0(0.02) %	2019. 04. 09	적합	최선정
6. 건조감량	15.0 % 이하	10.8 %	2019. 04. 10	적합	최선정
7. 연도특신	0.25EU/mg 미만	0.25EU/mg 이상	2019. 04. 11	부적합	김병준
8. 미생물한도	1)세균: $1 \times 10^3$ cfu 이하	0 CFU/g	2019. 04. 10	적합	오수빈
	2)진균: $1 \times 10^3$ cfu 이하	0 CFU/g			
	3)특정미생물: 음성	불검출			
9. 결합숙신산	3.0 % 이상				
10. 치환율	95.0 % 이상				
특기사항				판정	
담당자/일자		검토자 및 승인자/일자			

(D) Rousselot사의 젤라틴 성적서 (2차)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	젤라틴	제조 번호	2008526
제조(구입)원	Rousselot	제조 공정	원료
제조일(입고일)	N/A	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤등
시험 지시 일자	2018. 11. 12	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2018. 11. 12 ~ 2018. 11. 15	시험 규격	KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	이 약은 무색 또는 흰색 - 연한 황갈색의 박판, 세련, 알갱이 또는 가루로 냄새 및 맛은 없다.	이 약은 연한 황갈색의 알갱이로 냄새 및 맛은 없다.	2018. 11. 13	적합	최선정
2. 확인시험	1) 노란색의 침전이 생긴다.	N/A		적합	최선정
	2) 역은 혼탁된다.	역은 혼탁된다.	2018. 11. 15		
	3) 갈색의 침전이 생긴다.	갈색의 침전이 생긴다.	2018. 11. 15		
3. 중금속	50 ppm 이하	0.40 ppm	2018. 11. 15	적합	최선정
4. pH	5.5 ~ 6.5	5.9	2018. 11. 14	적합	최선정
5. 감열잔분	3.5% 이하	1.1%	2018. 11. 13	적합	최선정
6. 건조감량	15.0 % 이하	13.1%	2018. 11. 14	적합	최선정
7. 연도독신	0.25EU/ml 이하				
8. 미생물한도	1)세균: 1×10 <sup>3</sup> cfu 이하				
	2)진균: 1×10 <sup>2</sup> cfu 이하				
	3)특정미생물: 불검출				
특기사항				판정	
담당자/일자	검토자 및 승인자/일자				

<그림 21. 시판 중인 젤라틴의 시험 성적 및 자체 분석 결과>

2-3. 2차년도 연구결과

가. 2차년도 세부 목표 달성도

	세부목표	세부내용	달성도 (%)	비 고
1	숙신산 젤라틴 원료규격 확립 (의약품원료 기준)	의료규격 시험분석 및 설정 확정	100 %	
		성상, 확인, 순도, pH, 강열잔분, 건조함량, 엔도톡신, 미생물한도, 기타시험 분석	100 %	
2	숙신산 젤라틴 시제품 제조	숙신산 젤라틴 공정 확립, 제조 및 수율 분석, 배치별 분석	100 %	
		시제품 관련 내부/외부 분석 수행	80 %	
3	혈장증량제 제제연구 (50%)	원료 확보, 혈장증량제 조성 확보,	100 %	
		부형제 QC 자료 및 성적서 확보, 조성 최적화	100 %	
		혈장증량제 QC 기준 마련, 시험분석법 설정	100 %	
4	대조약과 이화학적 동등성 연구 (30%)	대조약물 구매, 동등성 시험분석 디자인	80 %	
		동등성 분석을 위한 HPLC 분석 수행	80 %	
		원료별 동등성	100 %	
5	혈장증량제 시제품 생산 및 안정성 시험 (20%)	숙신산 젤라틴 기반 시제품 제조 및 생산	100 %	
		혈장증량제 제제 안정성 시험	100 %	
		혈장증량제 생물학적 안정성 시험	70 %	

나. 2차년도 연구개발 목표 및 수행내용 요약

구분 (연도)	세부과제명	세부연구목표	연구개발 수행내용	연구결과
2차 년도 (2019)	숙신산 젤라틴 원료규격 확립 (의약품 원료 기준)	돈피 콜라겐으로부터 분리·정제된 젤라틴의 숙시닐화 조건 확립	젤라틴의 숙시닐화를 위한 조건 확립	돈피 콜라겐에서 숙신산 젤라틴 95% 이상 제조되는 공정과 조건 확립
			숙신산 젤라틴 95% 이상 제조되는 조건 확립	
		내부 QC 및 외부시험기관 의뢰를 통한 의약품 원료기준의 숙신산 젤라틴의 규격 시험	식약처 가이드라인에 따른 자사 내부 시험분석 수행 중	숙신산 젤라틴의 의료 규격에 맞는 시험법 10종 수행 (대조 원료에 대한 시험분석 완료)
			외부 시험기관을 통한 젤라틴 규격 확인시험을 위한 예비시험 수행	공인인증시험 기관인 KTL을 통해 예비 용출 시험 수행 (본 안정성 평가는 수행하지 못함)
		성상, 확인시험, pH, 순도, 중금속, 건조감량 시험 등을 통한 젤라틴의 규격 설정과 기준 확정	대조 원료를 토대로 숙신산 젤라틴의 규격 설정 완료	
숙신산 젤라틴 시제품 제조	확립된 공정을 통한 숙신산 젤라틴 제조	원료의약품 규격에 맞는 숙신산 젤라틴 제조	연구소 내 시설을 통한 원료 의약품 기준에 적합한 숙신산 젤라틴 제조	

혈장증량제 제제 연구	숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제 주사제제 연구 및 시생산	혈장증량제 주사제제의 포함 원료들에 대한 QC 및 분석 진행 완료	제조된 의약품원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴 규격 설정 완료
		락트산나트륨, 염화마그네슘, 염화칼륨 조성물에 대한 원료 시험	숙신산 젤라틴 외 조성물에 대한 내부시험 분석 완료
대조약과 이화학적 동등성 연구	기존 혈장증량제와의 동등성 비교 연구	기존 혈장증량제와 분 연구를 통해 개발된 숙신산 젤라틴을 첨가한 혈장증량제 비교	대조 혈장증량제 구매를 통해 진행하려 했으나, 수입규제 및 국내등록이 되어있지 않아 진행이 어려움.
			대조 원료기반으로 본 연구개발품과 이화학적 동등성 비교 분석 중
혈장증량제 시제품 생산 및 안정성 시험	동등성 연구 이후 시제품 생산 및 안정성 시험 진행	문막 공장에서의 시제품 생산 및 안정성 시험 진행 중	제조된 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제의 시간별, 온도별, 가속성 등 안정성 진행 중
		본 연구를 통해 제조된 혈장증량제와 대조약물 확보의 어려움으로 인한 대조원료를 이용한 시제품의 안정성 시험 수행 및 비교 진행 중	젤로푸살, 젤로푸신 등 혈장증량제 제품 확보의 어려움으로 인해 기존 원료를 이용한 시제품과의 안정성, 비교 연구 수행 진행 중

다. 2차년도 연구결과의 세부내용

(1) 돈피 콜라겐으로부터 분리·정제된 젤라틴의 숙시닐화 조건 확립

(가) 젤라틴의 숙시닐화를 통한 숙신산 젤라틴 제조 조건 확립

- ① 그림 20의 결과를 바탕으로 젤라틴의 숙시닐화 조건을 확립하여, 시제품 생산을 위한 공정 확립
- ② 젤라틴의 숙시닐화 효율이 95% 이상 되는 최적의 조건 확립

(나) 돈피 ~ 숙신산 젤라틴, 돈피유래 아틸로콜라겐 ~ 숙신산 젤라틴 제조 및 생산에 대한 프로토콜 및 공정 최적화 (그림 22)



<그림 22. 숙신산 젤라틴의 제조 공정 모식도>

(2) 숙신산 젤라틴 제조 공정의 최적화 (제조 공정 요약, 그림 23)

(가) 돈피 전처리 및 펩신 불활성화

- ① 한국식품안전관리인증원 (HACCP) 적합 돼지 피부를 이용하여 세척, 팽윤, 멸균 후 0.1 M acetic acid 용액과 함께 블렌딩 (blending) 시행
- ② 이후, 균질기를 이용하여 균질화한 용액을 펩신을 처리하여 텔로펩타이드 (telopeptide) 제거 및 펩신 불활성화

(나) 콜라겐 불순물 제거 및 추출

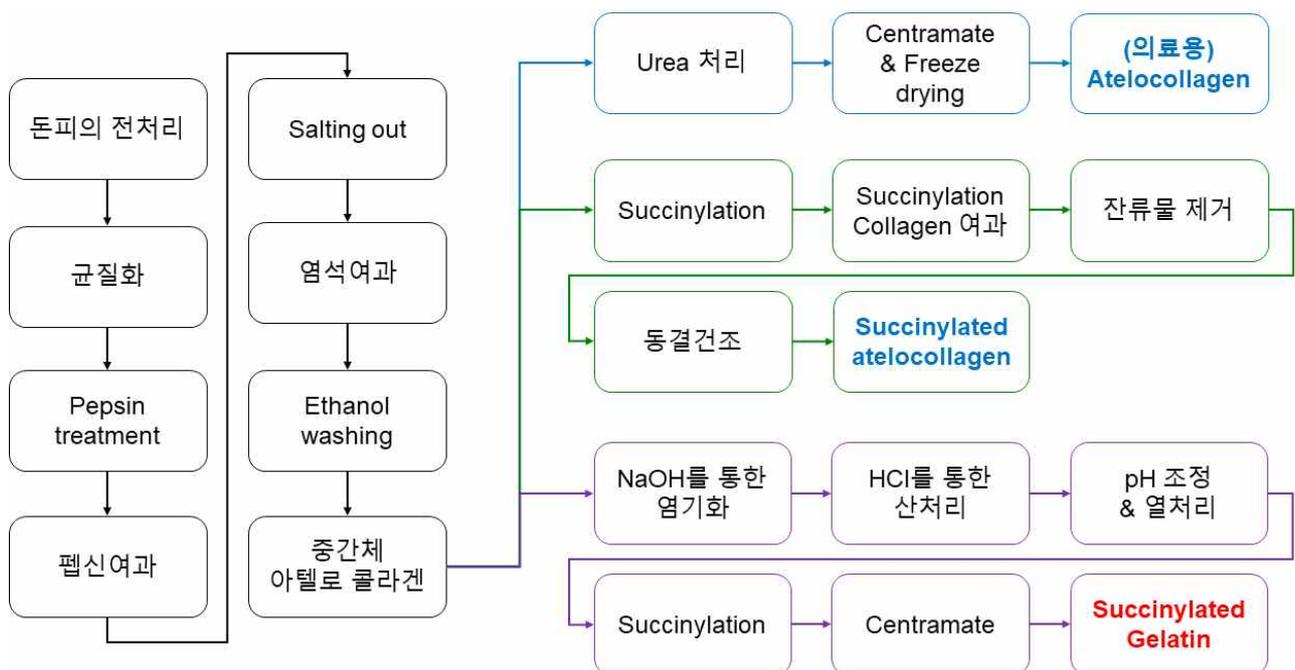
- ① 전처리 과정을 통해 얻은 용액을 4 °C, 10분, 7,800 rpm으로 원심분리한 후, 상하층의 지방 및 불순물을 제거하고 중간층의 용액을 수득
- ② 원심분리한 중간층 용액에 10 M NaCl 용액을 첨가 후, 1시간 교반, (1)의 동일 조건에서 원심분리하여 아텔로콜라겐 추출

(다) 에탄올 세척 및 염기 처리, 콜라겐 산처리, 젤라틴 제조

- ① 추출한 아텔로콜라겐을 99% 에탄올 용액에 첨가, 4°C, 12시간 동안 교반 후 원심분리하여 침사를 얻은 후, 5 M NaOH를 첨가하여 pH 12.5의 조건에서 24시간 동안 교반
- ② 24시간의 NaOH 염기처리가 완료된 용액에 1 M HCl을 첨가하여 pH 2.5 조건에서 24시간 동안 교반
- ③ 24시간 HCl 산처리가 완료된 용액에 D.W.를 공급하여 pH 4.0 ~ 4.5로 조절

(라) 숙신산 젤라틴 제조 및 추출, 농축, 동결건조

- ① 전처리가 완료된 용액에 60 ~ 70 °C에 열을 가하고 10시간 동안 젤라틴을 추출하고, 4 ~ 5%의 무수호박산을 첨가하여 pH를 7.0 ~ 8.0으로 조절하며 실온에서 반응시켜 숙신산 젤라틴을 제조 및 추출
- ② 숙신산 젤라틴이 추출된 용액을 접선유동여과 (tangential flow filtration, TFF) 방식을 통하여 일정 분자량 이상의 젤라틴만 분리/정제 및 농축
- ③ 여과 후 동결건조기 (deep freezer)에 급속동결 후 freeze dryer를 통해 동결건조



<그림 23. 최적화된 숙신산 젤라틴의 제조 공정>

- (3) 제조된 숙신산 젤라틴의 원료 분석을 통한 의약품 원료 기준 확립
- (가) 시판중인 대조 젤라틴과 제조된 숙신산 젤라틴의 시험 분석 및 분석 성적  
(내부 분석 성적서)  
: 최적화 공정을 통해 제조된 숙신산 콜라겐과 대조 원료 (젤라틴)의 시험분석 진행
- (나) 자사의 QC 분석팀을 통하여 본 연구를 통해 제조된 숙신산 젤라틴의 규격을 대한약전에 근거하여 자체적으로 분석
- (다) 또한 주 원료인 숙신산 젤라틴과 대조 원료인 삼미, Roussel사의 젤라틴과 비교, 분석
- (라) 본 연구를 통해 설정된 표 3의 숙신산 젤라틴 규격을 확인
- (마) 자사에서 제조한 숙신산 젤라틴과 대조 원료의 최종 성적서 (그림 24)  
: 시험항목으로 정상, 확인시험, 중금속, pH, 강열잔분, 건조함량, 엔도톡신, 미생물한도를 비교 분석
- (바) 최종 원료 분석 결과에 따른 자사의 젤라틴과 삼미산업의 젤라틴 비교 분석 (표 4)
- ① 정상, 확인시험, 중금속, pH, 강열잔분, 건조함량, 엔도톡신, 미생물한도, 분자량 등 전반적인 결과는 유사
  - ② 특히 미생물한도 시험을 통한 세균, 진균, 특정미생물은 검출되지 않음.
  - ③ 삼투압의 경우 두 숙신산 젤라틴 모두 기준치에 낮은 결과를 보이며, 함량의 경우 차이가 기준치에 훨씬 미치지 못해 재시험 중임.
  - ④ 유리숙신산, 결합숙신산 항목의 경우 대한약전의 방법에는 첨가물 확인 시험항목으로 되어있어 주원료로서의 정확한 분석을 위해 디자인하여 진행 중임.

<표 4. 자사 제조 숙신산 젤라틴과 대조 숙신산 젤라틴의 결과 비교>

연 번	시험항목	시험기준	숙신산 젤라틴	
			삼미산업	한국유니온제약(주)
1	정상	엷은황색	연한 노란색의 과립으로 냄새는 없고 맛은 약간 짜다.	연한 노란색의 과립으로 냄새는 없고 맛은 약간 짜다.
2	확인시험	황색침전	노란색의 침전이 생긴다.	노란색의 침전이 생긴다.
3	순도	이취 및 불용물	무취	무취
		아황산염 (4.5 mg 이하)	1.0 mg	1.3 mg
		암모늄 (0.3% 이하)	0.3 % 이하	0.3 % 이상
		중금속 (50 ppm 이하)	50 ppm 이하	50 ppm 이하
		비소 (1 ppm 이하)	1 ppm 이하	1 ppm 이하
4	pH	5.5 ~ 6.5	5.9	6.1
5	강열잔분	3.5% 이하	0.02%	2.5%
6	건조함량	15% 이하	10.8%	9.1%
7	엔도톡신	0.25 EU/ml 미만	0.25 EU/ml 미만	0.25 EU/ml 미만
8	미생물한도	세균 ( $1 \times 10^3$ CFU/g 이하)	0 CFU/g	0 CFU/g
		진균 ( $1 \times 10^2$ CFU/g 이하)	0 CFU/g	0 CFU/g
		불검출	불검출	불검출
9	분자량	수평균분자량 (20,000 Da)	27,181 Dalton	35,251 Dalton
		중량평균분자량 (30,000 Da)	79,454 Dalton	81,869 Dalton
10	삼투압	248 mOsm/L	26 mOsm/liter	22 mOsm/liter
11	함량	90 ~ 180 %	71.4%	1.7%

(A) 삼미사의 젤라틴 성적서 (최종)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	속산산 젤라틴	제조 번호	N/A
제조(구입)원	삼미산업	제조 공정	원료
제조일(입고일)	N/A	입고 량	2EA
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2018. 11. 12	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2018. 11. 12 ~ 2018. 11. 21	시험 규격	KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 색상	이 약은 연한 노란색의 과립 또는 가루로 냄새는 없거나 조금 특이한 냄새가 있고 맛은 약간 짠다.	이 약은 연한 노란색의 과립으로 냄새는 없고 맛은 약간 짠다.	2018. 11. 13	적합	최선정
2. 확인시험	1) 노란색의 침전이 생긴다.	N/A		적합	최선정
	2) 약은 혼탁된다.	약은 혼탁된다.	2018. 11. 15		
	3) 갈색의 침전이 생긴다.	갈색의 침전이 생긴다.	2018. 11. 15		
3. 중금속	50 ppm 이하	0.52 ppm	2018. 11. 15	적합	최선정
4. pH	5.5 ~ 6.5	6.0	2018. 11. 14	적합	최선정
5. 강열잔분	3.5% 이하	2.1%	2018. 11. 13	적합	최선정
6. 건조감량	15.0 % 이하	12.2%	2018. 11. 14	적합	최선정
7. 연도독신	0.25EU/mg 미만	0.25EU/mg 미만	2018. 11. 14	적합	민예지
8. 미생물함도	1)세균: $1 \times 10^2$ cfu 이하	0 CFU/g	2018. 11. 21	적합	민예지
	2)진균: $1 \times 10^2$ cfu 이하	0 CFU/g			
	3)특정미생물: 불검출	불검출			
특기사항				판정	
담당자/일자	검토자 및 승인자/일자				

(B) Rousselot사의 젤라틴 성적서 (최종)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	젤라틴	제조 번호	2008526
제조(구입)원	Rousselot	제조 공정	원료
제조일(입고일)	N/A	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2018. 11. 12	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2018. 11. 12 ~ 2018. 11. 15	시험 규격	KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 색상	이 약은 무색 또는 흰색 ~ 연한 황갈색의 박판, 세편, 알갱이 또는 가루로 냄새 및 맛은 없다.	이 약은 연한 황갈색의 알갱이로 냄새 및 맛은 없다.	2018. 11. 13	적합	최선정
2. 확인시험	1) 노란색의 침전이 생긴다.	N/A		적합	최선정
	2) 액은 혼탁된다.	액은 혼탁된다.	2018. 11. 15		
	3) 갈색의 침전이 생긴다.	갈색의 침전이 생긴다.	2018. 11. 15		
3. 중금속	50 ppm 이하	0.40 ppm	2018. 11. 15	적합	최선정
4. pH	5.5 ~ 6.5	5.9	2018. 11. 14	적합	최선정
5. 강열잔분	3.5% 이하	1.1%	2018. 11. 13	적합	최선정
6. 건조감량	15.0 % 이하	13.1%	2018. 11. 14	적합	최선정
7. 엔도톡신	0.25EU/mg 미만	0.25EU/mg 미만	2018. 11. 14	적합	민예지
8. 미생물한도	1)세균: $1 \times 10^2$ cfu 이하	0 CFU/g	2018. 11. 21	부적합	민예지
	2)진균: $1 \times 10^2$ cfu 이하	0 CFU/g			
	3)특정미생물: 불검출	황색포도상구균 검출			
특기사항				판정	
담당자/일자	검토자 및 승인자/일자				

(C) 한국유니온제약(주)의 제조 숙신산 젤라틴 성적서 (최종)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	숙신산젤라틴	제조 번호	N/A
제조(구입)원	한국유니온제약	제조 공정	원료
제조일(입고일)	2019. 12. 06(2019. 12. 12)	입고 량	101 g
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2019. 12. 13	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 12. 13 ~	시험 규격	KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	연한 노란색의 과립 또는 가루로 냄새는 없거나 조금 특이한 냄새가 있고 맛은 약간 짜다	연한 노란색의 과립으로 냄새는 없고 맛은 약간 짜다	2019. 12. 13	적합	최선정
2. 확인시험	1) 노란색의 침전이 생긴다.	노란색의 침전이 생긴다.	2019. 12. 13	적합	최선정
	2) 역은 혼탁된다.	역은 혼탁된다.	2019. 12. 16	적합	최선정
	3) 갈색의 침전이 생긴다.	갈색의 침전이 생긴다.	2019. 12. 13	적합	최선정
3. 순도시험					
1) 이취 및 불용물	냄새가 없거나 조금은 특이한 냄새가 있더라도 불쾌한 냄새가 없다.	냄새가 없다.	2019. 12. 16	적합	최선정
	맑거나 혼탁 되더라도 약간이며 그 색은 비교액 A보다 진하지 않다.	비교액 A보다 진하지 않다.	2019. 12. 16	적합	최선정
2) 아황산염	4.5 mg 이하	1.3 mg	2019. 12. 19	적합	최선정
3) 알모늄	0.3 % 이하	0.3 % 이상	2019. 12. 23	부적합	최선정
4) 중금속	50 ppm 이하	50 ppm 이하	2019. 12. 26	적합	최선정
5) 비소	1 ppm 이하	1 ppm 이하	2019. 12. 27	적합	최선정
6) 유리숙신산	0.50 % 이하				
4. pH	5.5 ~ 6.5	6.1	2019. 12. 13	적합	최선정
5. 강열잔분	3.5 % 이하	2.5 %	2019. 12. 23	적합	최선정
6. 건조감량	15.0 % 이하	9.1 %	2019. 12. 18	적합	최선정
7. 연도독신	0.25 EU/mg 미만	N/A	2019. 12. 31	부적합	김병준
8. 미생물함도	1) 세균: $1 \times 10^4$ CFU/g 이하	0 CFU/g	2019. 12. 26	적합	오수빈
	2) 진균: $1 \times 10^2$ CFU/g 이하	0 CFU/g			
	3) 특정 미생물: 음성	불검출			
9. 결합숙신산	3.0 % 이상				
10. 치환율	95.0 % 이상				
11. 분자량	1) 수평균분자량: 20,000 Dalton	35,251 Dalton	2019. 12. 20	부적합	최선정
	2) 중량평균분자량: 30,000 Dalton	81,869 Dalton	2019. 12. 20	부적합	최선정
12. 삼투압	284 mOsm/liter	22 mOsm/liter	2020. 01. 03	부적합	최선정
13. 함량	90.0 ~ 180.0 %	1.7 %	2019. 12. 31	부적합	최선정
특기사항				판정	
담당자/일자 <i>신-박재 / 2020.01.30</i>			검토자 및 승인자/일자 <i>한윤동 2020 이/31</i>		

<그림 24. 자사 제조 숙신산 젤라틴과 대조 원료의 최종 성적서>



(B) 염화마그네슘 성적서 (최종)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	염화마그네슘	제조 번호	M2918
제조(구입)원	Macco Organiques, s.r.o. (화분약품)	제조 공정	원료
제조일(입고일)	2018. 07. 28(2019. 04. 04)	입고 량	25 kg
사용기한	2021. 07. 28	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2019. 05. 09	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 05. 09 ~	시험 규격	USP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	무 ~ 백색의 분말, 결정성 덩어리, 알갱이 또는 조각이다.	백색의 결정성 덩어리	2019. 05. 09	적합	최선정
2. 확인시험					
1) 마그네슘	침전이 생성되며 녹지 않는다.	침전이 생성되며 녹지 않는다.	2019. 05. 09	적합	최선정
2) 염화물	1) 침전물이 형성된다.	침전물이 형성된다.	2019. 05. 10	적합	최선정
	2) 침전물이 녹는다.	침전물이 녹는다.	2019. 05. 10	적합	최선정
	3) 푸른색을 띤다.	푸른색을 띤다.	2019. 05. 10	적합	최선정
3. 정량법	98.0 ~ 101.0 %	100.4 %	2019. 05. 14	적합	최선정
4. 순도시험					
1) 잔류물	0.005 % 이하	0.003 %	2019. 05. 15	적합	최선정
2) 염화물 및 황산염	0.005 % 이하	0.005 % 이하	2019. 05. 16	적합	최선정
3) 바륨	혼탁해지지 않는다.	혼탁해지지 않다.	2019. 05. 21	적합	최선정
4) 칼슘	0.01 % 이하	0.00(0.003) %	2019. 05. 22	적합	최선정
5) 칼륨	혼탁해지지 않는다.	혼탁해지지 않는다.	2019. 05. 21	적합	최선정
6) 알루미늄	1 ppm 이하				
5. pH	4.5 ~ 7.0	5.8	2019. 05. 16	적합	최선정
특기사항	알루미늄 : ICP 장비 견사로 후속 분석 예정			판정	적합
담당자/일자	서니 / 2019. 05. 22	검토자 및 승인자/일자	한윤동 2019. 05. 29		

(C) 염화칼륨 성적서 (최종)

**원료 시험지시 및 결과**

품명	(삼전)염화칼륨	제조 번호	81201925
제조(구입)원	삼전순약 (화일약품)	제조 공정	원료
제조일(입고일)	2018. 12. 18(2019. 04. 04)	입고 량	25 kg
사용기한	2021. 12. 17	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2019. 05. 09	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 05. 29 ~	시험 규격	KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	무색 또는 흰색의 결정 또는 결정성 가루로 범세는 없고 맛은 짜다. 용해도 적합	흰색의 결정성 가루로 범세는 없고 맛은 짜다. 용해도 적합	2019. 05. 29	적합	최선정
2. 확인시험					
1) 칼륨염의 정성반응	1) 연한보라색을 나타낸다. 자주색으로 보인다.	연한보라색을 나타낸다. 자주색으로 보인다.	2019. 05. 29	적합	최선정
	2) 침전물이 녹는다.	침전물이 녹는다.	2019. 05. 29	적합	최선정
	3) 노란색의 침전이 생긴다.	노란색의 침전이 생긴다.	2019. 05. 29	적합	최선정
	4) 암모니아 냄새가 난다.	암모니아 냄새가 난다.	2019. 05. 29	적합	최선정
2) 염화물의 정성반응	1) 파란색으로 변하시킨다.	파란색으로 변한다.	2019. 06. 03	적합	최선정
	2) 묽은질산에 녹지 않는다. 암모니아 시액에 녹는다.	묽은질산에 녹지 않는다. 암모니아 시액에 녹는다.	2019. 06. 03	적합	최선정
3. 순도시험					
1) 용해상태	무색이며 맑다.	무색이며 맑다.	2019. 06. 03	적합	최선정
2) 산 또는 알칼리	액은 빨간색을 나타낸다.	액은 빨간색을 나타낸다.	2019. 06. 11	적합	최선정
3) 브롬화물	노란색 - 황적색을 나타내지 않는다.	노란색을 나타내지 않는다.	2019. 06. 12	적합	최선정
4) 요오드화물	자주색 - 보라색을 나타내지 않는다.	자주색을 나타내지 않는다.	2019. 06. 12	적합	최선정
5) 중금속	5 ppm 이하	5 ppm 이하	2019. 06. 11	적합	최선정
6) 나트륨	노란색을 나타내지 않는다.	노란색을 나타내지 않는다.	2019. 05. 29	적합	최선정
7) 알루미늄	1 ppm 이하				
8) 칼슘 및 마그네슘	액은 혼탁하지 않는다.	액은 혼탁하지 않다.	2019. 06. 12	적합	최선정
9) 비소	2 ppm 이하	2 ppm 이하	2019. 06. 10	적합	최선정
4. 건조감량	0.5 % 이하	0.1 %	2019. 05. 30	적합	최선정
5. 정량법	99.0 ~ 101.0 %	100.2 %	2019. 06. 10	적합	최선정
특기사항	알루미늄 : ICP 장비 건조로 후속 분석 예정			판정	
담당자/일자	서L/2019.06.12	검토자 및 승인자/일자	한윤동 2019. 06. 19		

(D) 염화나트륨 성적서 (최종)

원료 시험지시 및 성적서

품명	염화나트륨			코드번호	SCLR01
제조(구입)원	Dominion	제조(구입)수량	150,000.00GM	제조공정	원료
제조(관리)번호	11102017	제조(구입)일자	2017/10/11	포장단위	25kg X 6
의뢰번호	M18-0058	의뢰일자	2018/02/23	의뢰부서	생산관리부
시험번호	M18-0058	시험지시일자	2018/02/23	시험지시자	이용연
검체채취량	180 GM	검체채취일자	2018/02/26	검체채취자	성영민
검체채취방법	무작위	검체채취장소	원료검체채취실	시험규격	대한민국약전

시험항목	시험기준	시험결과	결과	시험일자	시험자
1.성상	이 약은 무색 또는 흰색의 결정 또는 결정성 가루이다., 용해도 적합	이 약은 흰색의 결정성 가루이다., 용해도 적합	적합	2018/03/05	서종원
2.확인시험					
1)나트륨염의 정성반응	1) 노란색 2) 흰색 침전	1) 노란색 2) 흰색 침전	적합	2018/03/05	서종원
2)염화물의 정성반응	1) 시험지는 파란색 2) 흰색 침전 3) 침전물은 묽은질산에 녹지 않고 암모니아시액에 녹	1) 시험지는 파란색 2) 흰색 침전 3) 침전물은 묽은질산에 녹지 않고 암모니아	적합	2018/03/05	서종원
3.순도시험					
1)용해성	무색이며 맑다.	무색이며 맑다.	적합	2018/03/05	서종원
2)산 또는 알칼리	노란색, 파란색이다.	노란색, 파란색이다.	적합	2018/03/07	서종원
3)브롬화물	파장 590 nm에서 검역의 흡광도는 표준액의 흡광도보다 크지 않다.	파장 590 nm에서 검역의 흡광도는 표준액의 흡광도보다 크지 않다.	적합	2018/03/07	서종원
4)아질산염	파장 354 nm에서 흡광도 0.01 이하	파장 354 nm에서 흡광도 0.01 이하	적합	2018/03/06	서종원
5)인산염	비교액보다 진하지 않다.	비교액보다 진하지 않다.	적합	2018/03/07	서종원
6)요오드화물	파란색을 나타내지 않는다.	파란색을 나타내지 않는다.	적합	2018/03/05	서종원
7)황산염	비교액보다 진하지 않다.	비교액보다 진하지 않다.	적합	2018/03/07	서종원
8)페르시아화합물	10분 이내에 파란색을 나타내지 않는다.	10분 이내에 파란색을 나타내지 않는다.	적합	2018/03/05	서종원
9)중금속	3 ppm 이하	3 ppm 이하	적합	2018/03/05	서종원
10)마그네슘 및 알루미늄	흰색이다.	흰색이다.	적합	2018/03/05	서종원
11)바륨	비교액보다 진하지 않다.	비교액보다 진하지 않다.	적합	2018/03/07	서종원
12)알루미늄	백탁무색 및 알칼리용액 또는 알칼리과용액의 제조에 쓰이는 경우 시험한다.	백탁무색 및 알칼리용액 또는 알칼리과용액의 제조에 쓰이는 경우 시험한다.	적합	2018/03/09	서종원
13)질	비교액보다 진하지 않다.	비교액보다 진하지 않다.	적합	2018/03/09	서종원
14)칼륨	0.05 % 이하	0.05 % 이하	적합	2018/03/08	안태연
15)비소	1 ppm 이하	1 ppm 이하	적합	2018/03/09	서종원
4.건조감량	0.5 % 이하	0.03 %	적합	2018/03/06	서종원
5.정량법	건조물로서 99.5 ~ 101.0 %	99.8 %	적합	2018/03/06	서종원

특기사항	판결 				
담당자/일자	종원/2018.03.09	검토자/일자	복/2018.03.12	승인자/일자	이/2018.03.12

QC020006-003-120201 안

한국유니온제약(주)

<그림 25. 혈장증량제 조성물에 대한 QC 분석 결과서>

(5) 대조 약물과의 이화학적 동등성 연구

(가) 대조 약물과의 동등성 연구를 위해 대조 숙신산 젤라틴 첨가 혈장증량제의 현황

- ① 숙신산 젤라틴이 함유된 국/내외 대조 혈장증량제 제품 확인
- ② 대조약물로 사용이 가능한 기존 숙신산 젤라틴이 함유된 혈장증량제는 국내 젤로푸살주 (대한약품공업), 해외 젤로푸신 (B.Braun사)이 대표적이나 국내에서 연구용으로 구매하는 과정이 어려움.
- ③ 자사의 경우 연구용으로 혈장증량제를 구매할 수 있는 경로를 확인하고 있으나 국내에서는 처방의약품으로 구매과정에 난항을 겪고 있으며, 이를 해결하기 위하여 외국 의약품 수입업체를 통해 유사 혈장증량제를 구매하려고 하나, 국내 허가받은 품목이 없는 상황임.
- ④ 국내 유일한 숙신산 젤라틴 첨가 혈장증량제 제품인 젤로푸살주의 경우, 현재 대한약품공업(주)에서 생산과 판매가 되고 있지 않는 상황으로, 재시판될 가능성이 드뭄.
- ⑤ 해외의 경우 B.Braun사의 젤로푸신과 같은 젤라틴 첨가 혈장증량제들은 현재 국내 식약처에 판매허가를 받지 못하여, 국내 연구용, 처방용으로 수입자체를 할 수 없는 상황으로, 현재 대조약물에 대한 획득이 어려움.

(나) 대조 원료와의 동등성 연구

- ① 숙신산 젤라틴이 함유된 대조 혈장증량제 제품을 구매하기 어려운 실정으로, 대조 원료와의 동등성을 분석
- ② 표 4에서 분석된 바와 같이 성상, 확인시험, 중금속, pH, 강열잔분, 건조함량, 엔도톡신, 미생물한도, 분자량 등 전반적인 결과는 유사
- ③ 자사에서 제조한 숙신산 젤라틴의 미생물한도 시험을 통한 세균, 진균, 특정미생물 결과를 통하여 의료용으로 사용이 가능한 원료임을 확인
- ④ 삼투압의 결과로 기준치 (248 mOsm/L) 보다 낮은 22 mOsm/L인 것은 일반 젤라틴이 아닌 숙시닐화 시켜 제조한 숙신산 젤라틴의 특성으로 확인되며, 이를 개선하기 위한 시험법과 조성을 확인하고 있음.
- ⑤ 유리숙신산, 결합숙신산, 함량 항목의 경우 대한약전의 방법에는 첨가물 확인 시험항목으로 되어있어 주원료로서의 정확한 분석을 위해 디자인하여 연구 진행 중임.

(다) 자사 제조 숙신산 젤라틴의 원료의약품 (주사제) 원료 등록 추진

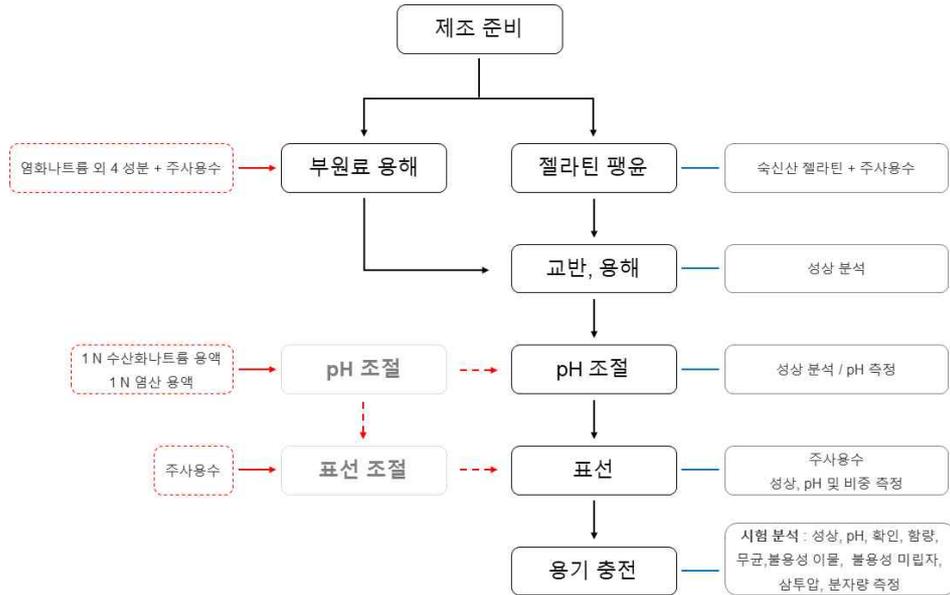
- ① 돈피유래 숙신산 젤라틴의 주사제 원료로 DMF 등록을 추진하기 위해 관련 시험 및 분석 자료를 수집 중
- ② 원료 분석 항목 중 부적합 판정을 받은 암모늄은 접선유동여과 (tangential flow filtration, TFF) 시 정제수나 버퍼용액을 추가하여 수치를 낮추고 있음.
- ③ 숙신산 분석 (유리숙신산, 결합숙신산), 함량 분석 항목들은 대한약전에서 제시하는 첨가제 분석 방식이 아닌 주원료 분석 방법으로 새로 디자인하여 분석 진행 중에 있음.
- ④ 일부 부적합, 재진행되는 항목에 대한 결과 수집 후 DMF 등록을 위한 CTD 서류 작성과 실사 보완 등을 연구과제 종료 후에서도 진행하면서 준비할 예정임.

(6) 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제 시제품 제조 및 생산

(가) 숙신산 젤라틴 혈장증량제 시제품 제조 과정 (그림 26)

: 아래와 같은 과정을 통하여 시제품 제조

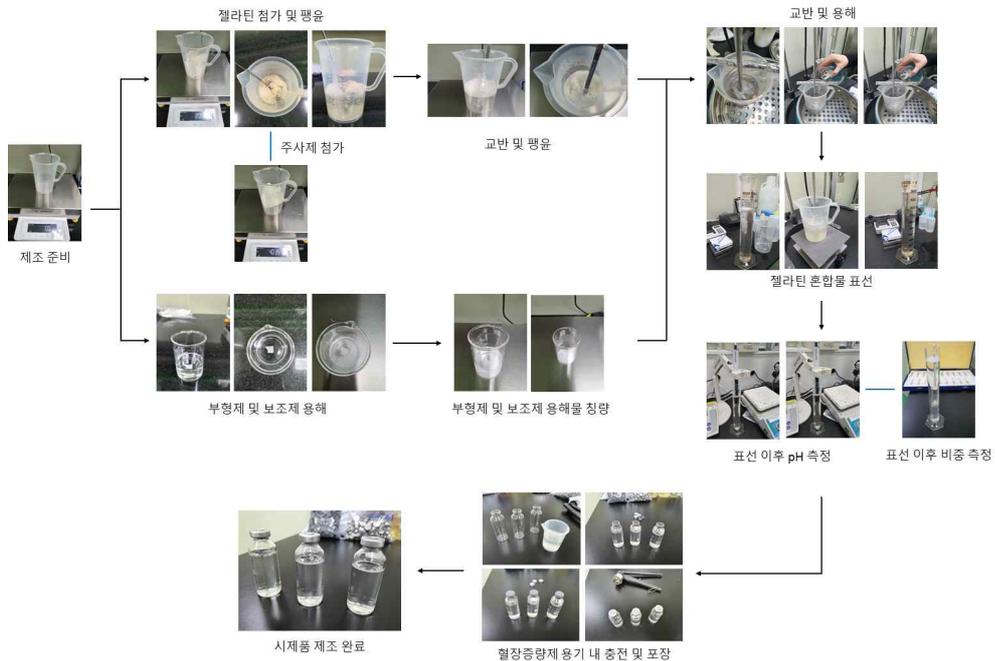
- ① 주원료인 숙신산 젤라틴의 팽윤, 용해와 부원료 (첨가물)의 용해 후 혼합
- ② 혼합 후 pH조절과 표선 후 성상과 비중, pH 측정
- ③ 최종 주사제 용기내 충전 및 포장을 거쳐 시제품 제조 완료



<그림 26. 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제 시제품 제조 공정>

(나) 숙신산 젤라틴 혈장증량제 시제품 제작 및 생산 (그림 27)

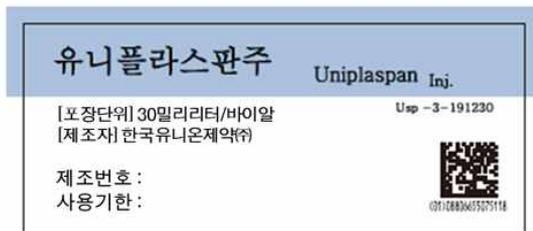
: 위 시제품 제조는 그림 26을 기반으로 아래와 같은 과정을 거쳐 생산, 제조



<그림 27. 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제 시제품 제조 및 생산>

(다) 제조된 속신산 젤라틴 혈장증량제 시제품의 디자인 및 표지 라벨 (그림 28)

- ① 제조된 혈장증량제의 시제품명은 유니플라스판주로 명명
- ② 시제품은 30 ml 주사제 용기형태로 제작
- ③ 과제 종료 후 생산설비 증가를 통해 100 ml, 500 ml, 1,000 ml 형태로 제품 추가 제조 예정



<그림 28. 제조된 속신산 젤라틴 기반 혈장증량제 시제품의 라벨 (좌) 및 제품 형태 (우)>

(라) 제조된 속신산 젤라틴 혈장증량제 시제품의 사용법, 적용증 등 기본 정보

: 아래와 같은 항목을 기반으로 기본 정보를 포함한 매뉴얼을 작성

- ① 상품명 : 유니플라스판주 (Uniplaspan Inj.)
- ② 원료의약품 분량 : 1 바이알 (500 ml) 중
  - ㉠ 유효성분 : 속신산 젤라틴 20 g
  - ㉡ 첨가제 : 염화나트륨, 아세트산나트륨수화물, 염화칼륨, 염화칼륨수화물, 염화마그네슘, 1 N 수산화나트륨 수용액, 1 N 염산 용액
  - ㉢ 기타 첨가제 : 주사용수
- ③性状 : 미색 투명한 액이 무색 투명한 용기에 충전된 바이알 주사제
- ④ 효능, 효과 : 다음 경우의 혈액 및 체액대용제
  - ㉠ 적용증 (Therapeutic indication) : 응급한 상황의 저혈류량증 (hypovolaemia) 쇼크 (shock)로 출혈 (haemorrhage), 갑작스런 트라우마나 외과수술 (acute trauma or surgery), 화상 (burns), 패혈증 (sepsis), 복막염 (peritonitis), 췌장염 (pancreatitis) 또는 사고 상태 (crush injury), 동상 (frostbite), 혈액량 감소, 체액 손실, 탈수 (dehydration), 위장관액 손실 등에 적용
  - ㉡ 금기사항 (Contraindications)
    - 젤라틴 또는 첨가제에 대한 과민감성 환자 (hypersensitivity to gelatin)

containing solutions or to any of the excipients)

- 과다혈증, 과혈량증 (hypervolaemia)
- 과도수분증 (hyperhydration)
- 고칼륨혈증 (hyperkalaemia) 등

⑤ 용법, 용량 : 1 바이알 정맥투여

㉠ 투여량, 투여속도는 환자의 상태에 따르고 일반적인 순환기계 수치(예 : 혈압)를 모니터링하면서 조절함.

㉡ 아나필락시/아나필락시양 반응이 나타날 위험이 있기 때문에 최초 20~30mL는 환자를 주의깊게 관찰하면서 천천히 투여해야 함.

㉢ 중증 혈액손실시에는 혈액손실량이 회복될 때까지 이 약 (4% 젤라틴(MFG))으로서 500mL를 5 ~ 10분간 신속히 정맥주사함 (가능한 37℃ 이하의 온도로 주사).

㉣ 혈액을 얻을 수 없는 경우, 이 약으로서 보통 성인은 최대 2L, 소아는 체중 kg 당 30mL를 초과하여 사용할 수 있음.

⑥ 저장방법 : 밀봉용기, 상온보관 (20 ~ 30 ℃)

⑦ 사용기간 : 제조일로부터 24개월

⑧ 포장단위 : 30, 100, 500, 1,000mL 주사제 용기

⑨ 주의사항

㉠ 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약의 성분에 과민반응 환자
- 수분과다상태 환자
- 과다혈량 환자
- 중증 심부전 환자
- 중증 신부전 환자
- 중증 혈액응고장애 환자

㉡ 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 울혈성심부전 또는 좌심실이나 우심실 부전 환자
- 뱀뇨나 무뇨를 수반한 신부전 환자
- 전식 환자
- 출혈경향 또는 혈액응고장애 환자
- 만성 간질환 환자
- 탈수상태 환자
- 고나트륨혈증 환자
- 고칼륨혈증 환자
- 폐부종 환자
- 두개내출혈 환자

㉢ 이상반응

: 중증 아나필락시/아나필락시양 반응이 나타날 수 있음. 이는 정상혈량 환자에게 빠르게 주입시 더 잘 나타날 수 있음. 증상은 발열, 피부발진 (두드러기), 얼굴과 목의 갑작스런 홍조로 나타남. 드물게 혈압저하, 속, 심정지, 호흡정지로 진행될 수 있음. 이러한 반응이 나타나면 즉시 투여를 중단해야 함.

(공인인증시험기관의 안전성 평가와 임상시험 후 자세한 내용 추가 예정임.)

㉔ 일반적 주의

- 대용량으로 투여할 경우에는 적절한 적혈구용적율을 유지하고 혈액응고인자의 희석효과를 피하기 위해 적당한 모니터링을 실시해야 함. 적혈구용적율이 25% 이하(심혈관이나 폐에 위험이 있는 환자는 30% 이하)로 감소될 경우 적혈구 대체요법이나 전혈의 사용을 고려해야 함.
- 특히, 혈액응고장애 환자 (예 : 무섬유소원혈증)의 경우 혈청 전해질 농도의 모니터링이 요구됨.
- 저칼슘혈증 증상(예 : 테타니, 감각이상 징후) 발현에 주의해야 함.
- 이 제제는 손실된 혈장 단백을 대체하지 않으므로 투여 6 ~ 12시간 후에 혈장 단백질의 농도를 모니터링하는 것이 바람직함. 필요시 사람 알부민으로써 손실분을 적정수준으로 보정해야 함. 특히 영·유아, 소아, 고령자에서는 혈장 단백질 축적부족에 주의해야 함.

㉕ 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부 및 수유부에 대해서는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여함.
- 임신 중 혈액손실로 인한 혈액증량이 필요할 경우에 1차 치료약물로 사용할 수 있음.

㉖ 과량투여시의 처치

- 이 약의 과량투여는 심장과 폐기능의 일련장애와 관련된 과다혈량을 야기할 수 있음.
- 순환과부하의 증상 (두통, 호흡곤란, 경정맥 울혈)이 나타나면 즉시 투여를 중지하고 증상에 따라 치료함.

㉗ 적용상의 주의

- 맑은 용액만을 사용하고 일단 개봉한 것은 사용하지 않은 것이라도 폐기함.
- 이 약을 다른 약과 혼합하는 경우 부적합성이 일어날 수 있음.
- 수용성 액체를 혼합 첨가할 수 있지만, 이를 권장하지는 않음.
- 지방유제의 첨가는 반드시 피함.

(7) 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제 시제품의 조성별 제조

(가) 기존 시판되는 연질캡슐용 젤라틴을 이용한 혈장증량제의 조성별 제조 조건

- ① 주원료인 숙신산 젤라틴을 기존 연질캡슐용 젤라틴을 이용한 혈장증량제 제조
- ② Rousselot (프랑스), 젤텍 (한국), 삼미산업 (한국) 3개 대조 젤라틴을 이용한 젤라틴 혈장증량제의 조성 확립 (표 5) 후 제조 진행

<표 5. 연질캡슐용 젤라틴을 주원료로 제조한 혈장증량제 조성>

제조 번호				OP 1	OP 2	OP 3
제조 용량				1,000 mL 기준		
번호	원료명	규격	원료 제조사	사용량 (g)		
1	젤라틴	EP	Rousselot (프랑스)	40	-	-
2	숙신산 젤라틴	KP	젤텍 (한국)	-	40	-
3	숙신산 젤라틴	KP	삼미산업 (한국)	-	-	40
4	6.15 N 수산화나트륨 수용액	KP	삼전순약 (한국)	-	-	-
5	주사용수	KP	한국유니온제약(주) 주사용수 (한국)	적량	적량	적량
포장용기 및 용량				100 mL 유리병 약 100 mL 충전		

(나) 기존 연질캡슐용 숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제의 조성별 제조 조건

- ① 표 4와 그림 24를 바탕으로 숙신산 젤라틴 비교를 통해 자사 제조 숙신산 젤라틴과 가장 성상이 유사한 연질캡슐용 숙신산 젤라틴인 삼미산업의 숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제 제조
- ② 삼미산업의 숙신산 젤라틴은 4%로 고정하여 가장 최적된 혈장증량제를 제조하기 위해 부형제 (첨가물)의 조성을 달리하여 혈장증량제를 제조하고 비교 (표 6, 7)

<표 6. 연질캡슐용 숙신산 젤라틴 (삼미산업)을 주원료로 제조한 혈장증량제 조성 4~7>

제조 번호				OP 4	OP 5	OP 6	OP 7
제조 용량				4,000 mL	2,000 mL	2,000 mL	2,000 mL
번호	원료명	규격	원료 제조사	사용량 (g)			
1	숙신산 젤라틴	KP	삼미산업 (한국)	-	80	80	80
2	락트산 나트륨	USP	Corbion purac (네델란드)	11.2	5.6	5.6	5.6
3	염화나트륨	KP	Dominion Salt (뉴질랜드)	23.2	11.6	11.6	11.6
4	염화칼륨	KP	삼전순약	1.2	0.6	0.6	0.6
5	염화마그네슘	USP	Macco (체코) 6 수화물	0.732	0.366	0.366	0.366
6	7.8 N 수산화나트륨 용액	KP	삼전순약	0.1 ml	-	-	-
7	0.8 N 수산화나트륨 용액	KP	삼전순약	0.65 ml	-	-	-
8	1 N 수산화나트륨 용액	KP	삼전순약	0.65 ml	12 ml	9.6 ml	11.4 ml
9	1 M 염산 용액	KP	삼전순약	1 ml	1.6 ml	-	-
10	주사용수	KP	한국유니온제약(주) 주사용수 (한국)	적량	적량	적량	적량
포장용기 및 용량				100 ml 유리병, 약 100 ml 충전			

<표 7. 연질캡슐용 숙신산 젤라틴 (삼미산업)을 주원료로 제조한 혈장증량제 조성 8~11>

제조 번호				OP 8	OP 9	OP 10	OP 11
제조 용량				2,000 mL			
번호	원료명	규격	원료 제조사	사용량 (g)			
1	숙신산 젤라틴	KP	삼미산업 (한국)	80	80	80	80
2	락트산 나트륨	USP	Corbion purac (네델란드)	5.6	5.6	5.6	7.8
3	염화나트륨	KP	Dominion Salt (뉴질랜드)	11.6	11.6	11.6	154.66
4	염화칼륨	KP	삼전순약	0.6	0.6	0.6	0.6
5	염화마그네슘	USP	Macco (체코) 6 수화물	0.366	0.366	0.366	0.406
6	7.8 N 수산화나트륨 용액	KP	삼전순약	-	-	-	-
7	0.8 N 수산화나트륨 용액	KP	삼전순약	-	-	-	-
8	1 N 수산화나트륨 용액	KP	삼전순약	11 ml	12.6 ml	12.6 ml	11 ml
9	1 M 염산 용액	KP	삼전순약	-	-	-	-
10	주사용수	KP	한국유니온제약(주) 주사용수 (한국)	적량	적량	적량	적량
포장용기 및 용량				PE 백 100 ml 충전		50 ml 유리병 약 50 ml 충전	

(다) 자사 제조 속신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제의 조성별 제조 조건

- ① 자사에서 제조한 속신산 젤라틴을 기반으로 혈장증량제 제조
- ② 4% 속신산 젤라틴이 첨가되도록 아래와 같은 3가지 조성으로 제조 (표 8)
- ③ 최종 속신산 젤라틴 시제품 형태는 14번 (OP 14)으로 제작 (그림 29)

<표 8. 자사 제조 속신산 젤라틴을 주원료로 제조한 혈장증량제 조성 12~14>

제조 번호				OP 12	OP 13	OP 14
제조 용량				2,000 mL	500 ml	500 ml
번호	원료명	규격	원료 제조사	사용량 (g)		
1	속신산 젤라틴	KP	한국유니온제약	-	20	20
2	염화나트륨	KP	Dominion Salt (뉴질랜드)	11.6	-	2.775
3	아세트산나트륨 수화물 (3수화물)	KP	덕산	6.54	-	1.635
4	염화칼륨	KP	삼전순약	0.6	-	0.15
5	염화칼륨 수화물 (2수화물)	KP	삼전순약	0.3	-	0.075
6	염화마그네슘	USP	Macco (체코) 6 수화물	0.4	-	0.1
7	1 N 수산화나트륨 용액	KP	삼전순약	-	5.6 ml	3.7 ml
8	1 M 염산 용액	KP	삼전순약	-	2 ml	0.1 ml
9	주사용수	KP	한국유니온제약(주) 주사용수 (한국)	적량	적량	적량
포장용기 및 용량				50 ml 유리병 약 50 ml 충전	35 ml 유리병 약 30 ml 충전	



<그림 29. OP 14 조성으로 제조된 속신산 젤라틴 기반 혈장증량제 시제품>

(8) 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제 시제품 분석 및 내부 성적 (인증시험결과 포함)

(가) (7)의 내용을 기반으로 혈장증량제 시제품을 제조 내부 QC를 통하여 분석 수행

- ① 주원료로 숙신산 젤라틴을 기반으로 제조한 OP 4, OP 7, OP 12, OP 13, OP 14에 대한 시제품 분석을 수행
- ② 또한 정맥내 투여 주사제로 활용하기 위해 시제품의 멸균 전·후의 상태 변화를 비교, 분석

(나) 시제품 번호 OP 4와 OP 7, OP 11에 대한 분석 및 내부 제품 성적서

- ① 연질캡슐용 숙신산 젤라틴 (삼미산업) 기반으로 제조한 시제품으로 기존 시판 중인 숙신산 젤라틴을 이용한 혈장증량제로 활용 가능성을 확인하고자 분석 수행
- ② 제조 후 멸균 전·후 조성의 상태를 비교하였으며, OP 4는 주원료가 첨가되지 않은 대조군으로 활용
- ③ 각 조성에 대한 정보는 표 6, 7을 참조
- ④ 각 시제품 분석에 대한 시험은 한국고분자시험연구소에 의뢰하여 분석하였으며, 자사 QC팀에서 이를 분석하여 성적서를 발행
- ⑤ OP 4 부원료로 조성된 시제품의 경우, 멸균 전·후 성상이나 pH에서는 크게 차이가 없었으나, 함량에 대한 원료들의 멸균 후 약 1% 내외 증가하는 것으로 확인됨 (그림 29).
- ⑥ 이는 고압멸균에 의해 주사용제와 같은 수용액들이 증발하여 발생된 것으로, 혈장증량제 제품화할 때는 이를 고려하여 첨가 용량을 조절하면 해결이 가능함.
- ⑦ OP 7의 경우 주원료로 연질캡슐용 숙신산 젤라틴 (삼미산업)과 부원료로 조성된 시제품으로, 멸균 전·후 성상이나 pH, 확인시험 등에서는 크게 차이가 없었으나, 불용성 이물, 분자량에서 부적합 결과를 확인함 (그림 30).
- ⑧ 불용성 이물의 결과 젤라틴의 온도, 농도상 변화로 인하여 응집 등으로 인하여 부적합 결과가 나왔을 것으로 사료됨.
- ⑨ 분자량의 경우 멸균 후 고압, 고온으로 인하여 젤라틴 분자가 일부 분해되어 평균 분자량이 감소된 것으로 사료됨.
- ⑩ OP 11 부원료로 조성된 시제품의 경우, 멸균 후 성상, pH, 확인시험 등에서는 적합 결과를 얻었으나, 함량, 분자량 항목에서는 부적합 판정을 받음 (그림 31).
- ⑪ 함량의 경우 고압멸균에 의해 주사용제와 같은 수용액들이 증발하여 발생된 것으로 사료되며, 혈장증량제 제품화할 때는 이를 고려하여 첨가 용량을 조절하면 해결이 가능함.
- ⑫ 분자량의 경우 시제품 번호 OP 4와 OP 7, OP 11의 모든 결과를 보면 알 수 있듯이, 연질캡슐용 젤라틴의 특성에 의한 것으로 사료되며, 생체 안정성 / 안전성 결과를 통하여 원료등록과 제품 승인을 진행해야 할 것임.





(A) OP 7 시제품 멸균 전 상태의 결과 (최종)

**제품 시험지시 및 결과**

품명	속산산젤라틴 주	제조 번호	OP7-1
제조(구입)원	한국유니온제약	제조 공정	제품
제조일(입고일)	2019. 08. 01	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한운동
시험 지시 일자	2019. 08. 23	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 08. 23 ~ 11. 12	시험 규격	별규, KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 담황색 또는 맑은 액을 충전한 것	무색투명한 유리 용기에 무미 무취의 담황색 액을 충전한 것	2019. 08. 23	적합	최선정
2. pH	6.4 ~ 8.4	6.6	2019. 08. 30	적합	최선정
3. 확인시험	청자색으로 변한다.	청자색으로 변한다.	2019. 08. 30	적합	최선정
4. 함량	Polysaccharide: 90.0 ~ 180.0 %				
	UV: 90.0 ~ 180.0 %	67.5 %	2019. 08. 23	부적합	최선정
5. 순도시험					
1) 칼륨	4W/V%용액 5mM이하(195.5 ppm 이하)	0.113 ppm	2019. 09. 03	적합	최선정
2) 칼슘	4W/V%용액 1mM이하(40.08 ppm 이하)	0.735 ppm	2019. 09. 04	적합	최선정
3) 마그네슘	4W/V%용액 1mM이하(24.31 ppm 이하)	0.171 ppm	2019. 09. 05	적합	최선정
6. 무균시험	무균이어야 한다.	무균	2019. 11. 12	적합	원용식
7. 불용성이물시험	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출 되는 불용성 이물이 없다.	육안으로 관찰할 때 탁하며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 있다.	2019. 09. 03	부적합	최선정
8. 불용성미립자시험	10 $\mu$ m $\leq$ 25 PER 1 mL	540	2019. 09. 03	부적합	최선정
	25 $\mu$ m $\leq$ 3 PER 1 mL	66	2019. 09. 03	부적합	최선정
9. 발열성물질시험	발열성물질 음성				
10. 삼투압	280 ~ 320 mOsm/liter	287 mOsm/liter	2019. 11. 08	적합	최선정
11. 분자량	수평균분자량: 20,000 Dalton	1,687 Dalton	2019. 11. 04	부적합	최선정
	중량평균분자량: 30,000 Dalton	3,936 Dalton	2019. 11. 04	부적합	최선정
특기사항				판정 <b>참고용</b>	
담당자/일자 <b>SL 원용 / 2019.11.12</b>			검토자 및 승인자/일자 <b>한운동 2019.12/17</b>		

(B) OP 7 시제품 멸균 후 상태의 결과 (최종)

### 제품 시험지시 및 결과

품명	속신산젤라틴 주	제조 번호	OP7-2
제조(구입)원	한국유니온제약	제조 공정	제품
제조일(입고일)	2019. 08. 01	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2019. 08. 23	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 08. 23 ~ 11. 12	시험 규격	별규, KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 담황색 또는 맑은 액을 충전한 것	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 담황색 액을 충전한 것	2019. 08. 23	적합	최선정
2. pH	6.4 ~ 8.4	7.0	2019. 08. 30	적합	최선정
3. 확인시험	청자색으로 변한다.	청자색으로 변한다.	2019. 08. 30	적합	최선정
4. 함량	Polysaccharide: 90.0 ~ 180.0 %				
	UV: 90.0 ~ 180.0 %	67.0 %	2019. 08. 23	부적합	최선정
5. 순도시험					
1) 칼륨	4W/V%용액 5mM이하(195.5 ppm 이하)	0.114 ppm	2019. 09. 03	적합	최선정
2) 칼슘	4W/V%용액 1mM이하(40.08 ppm 이하)	0.689 ppm	2019. 09. 04	적합	최선정
3) 마그네슘	4W/V%용액 1mM이하(24.31 ppm 이하)	0.174 ppm	2019. 09. 05	적합	최선정
6. 무균시험	무균이어야 한다.	무균	2019. 11. 12	적합	원용식
7. 불용성이물시험	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	육안으로 관찰할 때 탁하며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 있다.	2019. 09. 03	부적합	최선정
8. 불용성미립자시험	10 $\mu$ m $\leq$ 25 PER 1 mL	391	2019. 09. 03	부적합	최선정
	25 $\mu$ m $\leq$ 3 PER 1 mL	64	2019. 09. 03	부적합	최선정
9. 발열성물질시험	발열성물질 음성				
10. 삼투압	280 ~ 320 mOsm/liter	394 mOsm/liter	2019. 11. 08	부적합	최선정
11. 분자량	수평균분자량: 20,000 Dalton	1,160 Dalton	2019. 11. 04	부적합	최선정
	중량평균분자량: 30,000 Dalton	2,064 Dalton	2019. 11. 04	부적합	최선정
특기사항				판정	참고용
담당자/일자 서현민 / 2019.11.12		검토자 및 승인자/일자 한윤동 2019.12.10			

<그림 30. OP 7 조성 기반으로 제조한 혈장증량제 시제품의 멸균 전·후 제품 분석 성적서>

OP 11 시제품 멸균 후 상태의 결과 (최종)

### 제품 시험지시 및 결과

품명	속신산젤라틴 주	제조 번호	OP11-2
제조(구입)원	한국유니온제약	제조 공정	제품
제조일(입고일)	2019. 10. 23	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2019. 10. 28	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 10. 28 ~	시험 규격	별규, KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 색상	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 담황색 또는 맑은 액을 충전한 것	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 담황색 액을 충전한 것	2019. 10. 28	적합	최선정
2. pH	6.4 ~ 8.4	6.8	2019. 11. 08	적합	최선정
3. 확인시험	청자색으로 변한다.	청자색으로 변한다.	2019. 11. 08	적합	최선정
4. 함량					
1) Polysaccharide	90.0 ~ 180.0 %				
2) UV	90.0 ~ 180.0 %	65.4 %	2019. 11. 12	부적합	최선정
3) 칼륨	90.0 ~ 110.0 %	149.0 %	2019. 12. 16	부적합	최선정
4) 마그네슘	90.0 ~ 110.0 %	92.8 %	2019. 12. 16	부적합	최선정
5) 나트륨	90.0 ~ 110.0 %	854.6 %	2019. 12. 16	부적합	최선정
6) 염소	90.0 ~ 110.0 %	1166.0 %	2019. 12. 16	부적합	최선정
7) 락트산염	90.0 ~ 110.0 %	120.3 %	2019. 12. 16	부적합	최선정
5. 순도시험					
1) 칼륨	4W/V%용액 5mM이하(195.5 ppm 이하)	부적합	2019. 12. 20	부적합	최선정
2) 칼슘	4W/V%용액 1mM이하(40.08 ppm 이하)	0.05 ppm	2019. 12. 24	적합	최선정
3) 마그네슘	4W/V%용액 1mM이하(24.31 ppm 이하)	0.18 ppm	2019. 12. 26	적합	최선정
6. 무균시험	무균이어야 한다.				
7. 불용성이물시험	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	2019. 11. 12	적합	최선정
8. 불용성미립자시험	10 $\mu$ m $\leq$ 25 PER 1 mL	1,174	2019. 11. 12	부적합	최선정
	25 $\mu$ m $\leq$ 3 PER 1 mL	68	2019. 11. 12	부적합	최선정
9. 발열성물질시험	발열성물질 음성				
10. 삼투압	280 ~ 320 mOsm/liter	2833 mOsm/liter	2019. 11. 08	부적합	최선정
11. 분자량	수평균분자량: 20,000 Dalton	16,245 Dalton	2019. 11.20	부적합	최선정
	중량평균분자량: 30,000 Dalton	30,054 Dalton	2019. 11. 20	적합	최선정
특기사항				판정 <b>참고용</b>	
담당자/일자		검토자 및 승인자/일자 <b>한윤동 2019. 12/6</b>			

<그림 31. OP 11 조성 기반으로 제조한 혈장증량제 시제품의 멸균 후 제품 분석 성적서>

(다) 시제품 번호 OP 12와 OP 13, OP 14에 대한 분석 및 내부 제품 성적서

(인증시험결과 포함)

- ① 자사 제조 숙신산 젤라틴을 기반으로 제조한 시제품으로 혈장증량제로의 가능성을 확인하고자 분석 수행
- ② 제조 후 멸균 전·후 조성의 상태를 비교하였으며, OP 12는 주원료가 첨가되지 않은 대조군으로 활용
- ③ 각 조성에 대한 정보는 표 8을 참조
- ④ 각 시제품 분석에 대한 시험은 한국고분자시험연구소에 의뢰하여 분석하였으며, 자사 QC팀에서 이를 분석하여 내부성적서를 발행
- ⑤ OP 12 부원료로 조성된 시제품의 경우, 멸균 전·후 성상이나 pH, 확인시험, 함량 등에서는 크게 차이가 없었으나, 함량에 대한 원료들의 모두 기준치 이상으로 시제품 제조시 함량 조절이 필요한 것으로 확인됨 (그림 32).
- ⑥ OP 13의 경우 주원료로 자사 제조 숙신산 젤라틴 (한국유니온제약)과 부원료로 조성된 시제품으로, 멸균 전·후 성상이나 pH, 확인시험 등에서는 크게 차이가 없었으며, 시판중인 연질캡슐용 숙신산 젤라틴보다 자사 제조 숙신산 젤라틴을 이용한 제품이 더 혈장증량제로 활용 가능함을 확인함 (그림 33).
- ⑦ 분자량과 삼투압의 경우 기준치 보다 낮아 다시 한번 재확인을 진행하고 있으며, 체내 안정성이나 안전성 시험을 통해 기준치보다 효능이 좋다면 이를 증거로 원재료 등록과 시제품 승인, 허가에 참고 자료로 제출할 예정임.
- ⑧ OP 14 부원료로 조성된 시제품의 경우, 멸균 후 성상, pH, 확인시험 등에서는 적합 결과를 얻었으나, 함량, 미립자, 분자량 항목에서는 부적합 판정을 받음 (그림 34).
- ⑨ 불용성 이물의 결과 젤라틴의 온도, 농도상 변화로 인하여 응집 등으로 인하여 부적합 결과가 나왔을 것으로 사료됨.
- ⑩ 분자량의 경우 ⑦과 같은 사유로 인하여 재확인 시험 및 안정성, 안전성 시험을 통하여 확인하고자 함.
- ⑪ 함량의 경우 고압멸균에 의해 주사용제와 같은 수용액들이 증발하여 부원료들의 농축으로 인해 발생된 것으로 사료되며, 혈장증량제 제품화할 때는 이를 고려하여 첨가 용량을 조절하면 해결이 가능함.
- ⑫ 시제품 번호 OP 4와 OP 7, OP 11의 연질캡슐용 젤라틴을 사용한 것보다 자사 제조 숙신산 젤라틴을 사용하여 제조한 시제품이 혈장증량제로 사용하기 더 적합하며, 이에 대한 원료 등록 및 식약처 승인, 허가에 대해서는 과제 종료 후부터 진행
- ⑬ 과제 종료 후 5년동안 지속적인 연구와 생산 환경을 갖추어 혈장증량제로 시판할 수 있도록 사업화를 진행하고자 함.



(B) OP 12 시제품 멸균 후 상태의 결과 (최종)

**제품 시험지시 및 결과**

품명	숙신산젤라틴 주	제조 번호	OP12-2
제조(구입)원	한국유니온제약	제조 공정	제품
제조일(입고일)	2019. 11. 14	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2019. 11. 15	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 11. 15 ~ 2020. 01. 03	시험 규격	별규, KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 담황색 또는 맑은 액을 충전한 것	무색투명한 유리 용기에 무미 무취의 맑은 액을 충전한 것	2019. 11. 15	적합	최선정
2. pH	6.4 ~ 8.4	7.2	2019. 11. 15	적합	최선정
3. 함량					
1) 칼륨	90.0 ~ 110.0 %	117.0 %	2020. 01. 03	부적합	최선정
2) 마그네슘	90.0 ~ 110.0 %	106.5 %	2020. 01. 03	적합	최선정
3) 나트륨	90.0 ~ 110.0 %	77.4 %	2020. 01. 03	부적합	최선정
4) 염소	90.0 ~ 110.0 %	126.0 %	2020. 01. 03	부적합	최선정
5) 아세트산	90.0 ~ 110.0 %	48.0 %	2020. 01. 03	부적합	최선정
4. 무균시험	무균이어야 한다.				
5. 불용성이물시험	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	2019. 11. 15	적합	최선정
6. 불용성미립자시험	10 $\mu$ m $\leq$ 25 PER 1 mL	12	2019. 11. 15	적합	최선정
	25 $\mu$ m $\leq$ 3 PER 1 mL	1	2019. 11. 15	적합	최선정
7. 삼투압	280 ~ 320 mOsm/liter	242 mOsm/liter	2019. 11. 18	부적합	최선정
특기사항 <b>함량시험 : 한국과학시험연구소에 의뢰하여 분석 (2020.01.03)</b>				판정	<b>합격</b>
담당자/일자 <b>서나/2020.01.03</b>		검토자 및 승인자/일자 <b>한윤동 2020. 01. 07</b>			

<그림 32. OP 12 조성 기반으로 제조한 혈장증량제 시제품의 멸균 전·후 제품 분석 성적서>

(A) OP 13 시제품 멸균 전 상태의 결과 (최종)

**제품 시험지시 및 결과**

품명	속신산젤라틴 주	제조 번호	OP13-1
제조(구입)원	한국유니온제약	제조 공정	제품
제조일(입고일)	2019. 12. 16	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한운동
시험 지시 일자	2019. 12. 20	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 12. 20 ~ 2020. 01. 09	시험 규격	별규, KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 담황색 또는 맑은 액을 충전한 것	무색투명한 유리 용기에 무미 무취의 맑은 액을 충전한 것	2019. 12. 20	적합	최선정
2. pH	6.4 ~ 8.4	7.2	2019. 12. 24	적합	최선정
3. 확인시험	청자색으로 변한다	청자색으로 변한다	2019. 12. 20	적합	최선정
4. 함량	90.0 ~ 100.0 %	2.9 %	2019. 12. 31	부적합	최선정
5. 순도시험					
1) 칼륨	4W/V%용액 5mM이하(195.5 ppm 이하)	0.43 ppm	2020. 01. 09	적합	최선정
2) 칼슘	4W/V%용액 1mM이하(40.08 ppm 이하)	0.06 ppm	2020. 01. 08	적합	최선정
3) 마그네슘	4W/V%용액 1mM이하(24.31 ppm 이하)	불검출	2020. 01. 08	적합	최선정
6. 불용성이물시험	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	2020. 01. 03	적합	최선정
7. 불용성미립자시험	10 $\mu$ m $\leq$ 25 PER 1 mL	814	2020. 01. 03	부적합	최선정
	25 $\mu$ m $\leq$ 3 PER 1 mL	70	2020. 01. 03	부적합	최선정
8. 삼투압	280 ~ 320 mOsm/liter	40 mOsm/liter	2020. 01. 03	부적합	최선정
9. 분자량	수평균분자량: 20,000 Dalton	30,377 Dalton	2020. 01. 07	부적합	최선정
	중량평균분자량: 30,000 Dalton	62,147 Dalton	2020. 01. 07	부적합	최선정
특기사항				판정	
담당자/일자 서 / 2020. 01. 09			검토자 및 승인자/일자 한운동 2020. 01/31		





(B) OP 14 시제품 멸균 후 상태의 결과 (최종)

**제품 시험지시 및 결과**

품명	속산산젤라틴 주	제조 번호	OP14-2
제조(구입)원	한국유니온제약	제조 공정	제품
제조일(입고일)	2019. 12. 17	입고 량	N/A
사용기한	N/A	시험 지시자	한윤동
시험 지시 일자	2019. 12. 20	시험 실시자	최선정
시험 실시 일자	2019. 12. 20 ~ 2020. 01. 21	시험 규격	별규, KP

시험항목	시험기준	시험결과	시험일자	판정	시험자
1. 성상	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 탁황색 또는 맑은 액을 충전한 것	무색투명한 유리 용기에 무미무취의 맑은 액을 충전한 것	2019. 12. 20	적합	최선정
2. pH	6.4 ~ 8.4	6.8	2019. 12. 24	적합	최선정
3. 확인시험	청자색으로 변한다	청자색으로 변한다	2019. 12. 20	적합	최선정
4. 함량					
1) UV	90.0 ~ 180.0 %	0.8 %	2019. 12. 31	부적합	최선정
2) 칼륨	90.0 ~ 110.0 %	134.9 %	2020. 01. 21	부적합	최선정
3) 마그네슘	90.0 ~ 110.0 %	119.3 %	2020. 01. 21	부적합	최선정
4) 나트륨	90.0 ~ 110.0 %	95.7 %	2020. 01. 21	적합	최선정
5) 염소	90.0 ~ 110.0 %	192.7 %	2020. 01. 13	부적합	최선정
6) 아세트산	90.0 ~ 110.0 %	56.8 %	2020. 01. 09	부적합	최선정
5. 무균시험	무균이어야 한다.	무균	2020. 01. 03	적합	원용식
6. 불용성이물시험	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성 이물이 없다.	2020. 01. 03	적합	최선정
7. 불용성미립자시험	10 $\mu$ m $\leq$ 25 PER 1 mL	356	2020. 01. 03	부적합	최선정
	25 $\mu$ m $\leq$ 3 PER 1 mL	42	2020. 01. 03	부적합	최선정
8. 삼투압	280 ~ 320 mOsm/liter	276 mOsm/liter	2020. 01. 03	부적합	최선정
9. 분자량	수평균분자량: 20,000 Dalton	5,148 Dalton	2020. 01. 07	부적합	최선정
	중량평균분자량: 30,000 Dalton	33,589 Dalton	2020. 01. 07	부적합	최선정
특기사항 <b>항량시험: 한국표준시험규격에 의거하여 분석 (2020. 01. 21)</b>				판정	
담당자/일자 <b>SHL / 2020. 01. 21</b> <i>원용식</i>		검토자 및 승인자/일자 <b>한 윤동 2020. 01. 31</b>			

<그림 34. OP 14 조성 기반으로 제조한 혈장증량제 시제품의 멸균 전·후 제품 분석 성적서>

(9) 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제 시제품의 안정성 (stability) 평가

(가) 제조된 시제품들의 안정성 평가

- ① 조성 OP 1 ~ OP 14 별로 제조된 혈장증량제의 안정성 분석
- ② 시간별, 보관온도별, 가속성 시험을 통하여 성상과 pH 변화 확인
- ③ 시간별 조건 : 최소 30일 ~ 1년 확인
- ④ 보관 온도별 조건 : 최소 30일 ~ 1년 확인, 냉장, 실온 조건에서 분석
- ⑤ 가속 조건 : 최소 30일 ~ 6개월 확인

(나) 기존 시판되는 연질캡슐용 젤라틴을 이용한 혈장증량제 시제품들의 안정성 평가 (그림 35)

- ① 주원료인 숙신산 젤라틴을 기존 연질캡슐용 젤라틴을 이용한 혈장증량제의 안정성 평가 : 제조 조건 OP 1, OP 2, OP 3 (표 5 참고)
- ② Rousselot (프랑스), 젤텍 (한국), 삼미산업 (한국) 3개 대조 젤라틴을 이용한 젤라틴 혈장증량제의 제조 및 시간대별, 보관온도별, 가속성 시험을 통한 안정성 평가 수행
- ③ 가속성 시험은 6개월까지 진행한 결과 부원료만 조성되어 있는 OP 1은 3개월 이후부터 pH가 급격히 변하여 pH 8.0까지 증가하는 것을 확인, 반면 OP 3의 경우 1년 까지도 pH와 성상 모두 유지하는 것을 확인함.
- ④ 1년까지 온도별 변화 확인을 통해 실온과 냉장에서 모두 OP 1과 OP 2의 경우 6개월 이후 pH와 성상이 변하는 것을 확인할 수 있었으며, 가속성 시험과 마찬가지로 OP 3는 1년까지도 성상과 pH 모두 유지함.

젤라틴 (혈장증량제) 기초 실험 OP 1 - 3번 안정성 관찰-V 1.0

조건	검시일	구분	OP - 1 번				OP - 2 번				OP - 3 번			
			젤라틴 (Rousselot 프랑스) 40 mg/mL 평균 후 약 41.8 ~ 47.7°C에서 녹임 - pH 5.75 표선 조절 후 20분 자력교반기로 교반 (30.0 ~ 26.1°C) : pH 5.78 <100 mL 유리 용기에 넣고 QC에서 AutoClave 후 안정성> - pH 5.82				숙신산 젤라틴 (젤텍, 한국) 40 mg/mL 평균 후 약 41.9 ~ 47.7°C에서 녹임 - pH 5.47 표선 조절 후 20분 자력교반기로 교반 (34.4 ~ 27.4°C) : pH 5.52 <100 mL 유리 용기에 넣고 QC에서 AutoClave 후 안정성> - pH 5.68				숙신산 젤라틴 (삼미산업, 한국) 40 mg/mL 평균 후 약 42.8 ~ 48.3°C에서 녹임 - pH 5.95 표선 조절 후 20분 자력교반기로 교반 (39.6 ~ 28.2°C) : pH 5.94 <100 mL 유리 용기에 넣고 QC에서 AutoClave 후 안정성> - pH 6.13			
주사용수 pH	5.58		평균 전 pH - 5.78 / 평균 후 pH - 5.82				평균 전 pH - 5.52 / 평균 후 pH - 5.68				평균 전 pH - 5.94 / 평균 후 pH - 6.13			
성상	배 열균		미색 투명, gelling되어 흐름성 없음				미황색 투명, gelling되어 흐름성 없음				미색 투명, 점조하나 흐름성 있음			
	열균 후		미색 투명, 점조하나 흐름성 있음				미황색 투명, 점조하나 흐름성 있음				미색 투명, 점조하나 흐름성 있음			
재질	볼		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병	
평균	여부		평균 전	평균 후	평균 전	평균 후	평균 전	평균 후	평균 전	평균 후	평균 전	평균 후	평균 전	평균 후
15일	가속	pH	6.02	6.07	—	—	5.85	5.99	—	—	6.00	6.08	—	—
	성상 등	미색 투명, 미색 투명, 무색 투명, 무색 투명, 미황색 투명, 미황색 투명, 미색 투명, 미색 투명, 무색 투명, 무색 투명, 무색 투명, 무색 투명, 무색 투명, 무색 투명												
30일	가속	pH	6.97	6.90	—	—	6.61	6.13	—	—	5.99	6.02	—	—
	성상 등	미색 미탁한, 미탁한, 무색, 미탁한, 미색 투명, 미탁한 미탁한, 미탁한 미탁한, 미탁한 미탁한, 무색 투명, 미색 투명, 무색 투명, 무색 투명												
	냉장	pH	—	5.97	—	—	—	5.92	—	—	—	6.06	—	—
	성상 등	미색 gel, 미색 투명, 무색 gel, 무색 투명, 미색 gel, 미탁한 Floccul-미탁한 gelling, 미탁한 gel, 무색 gel, 무색 투명, 무색 gel, 무색 투명, 무색 gel, 무색 투명												
실온	pH	—	6.06	—	—	—	6.14	—	—	—	6.03	—	—	
	성상 등	미색 Gel, 미탁한, 무색, 무색 Gel, 미색 투명, 미탁한 Gel, 미탁한, 미색 Gel, 미탁한 투명, 무색 Gel, 미색 투명, 무색 Gel, 미색 투명, 무색 Gel, 무색 투명												
2개월	가속	pH	7.34	7.24	—	—	7.45	7.40	—	—	6.09	6.11	—	—
	성상 등	미색 침전, 미탁한 침전, 무색 침전, 미색 투명, 미탁한 침전, 탁한 침전, 미탁한 침전, 미탁한 침전, 미탁한 침전, 미탁한 투명, 미탁한 투명, 미탁한 투명, 무색 투명, 무색 투명												
	냉장	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6.03	—	—
	성상 등	Gel, 미색, 미색 균일, Gel, 무색, 미탁한 투명, Gel, 탁한, 미색 균일, Gel, 미색, 미탁한 투명, Gel, 무색, 무색 투명, Gel, 무색, Gel, 무색, 무색 투명												
실온	pH	—	6.41	—	—	—	6.44	—	—	—	6.00	—	—	
	성상 등	미색 Gel, 미탁한 침전, 무색 Gel, 무색 투명, 미탁한 Gel, 미탁한 침전, 미탁한 Gel, 미탁한 투명, 무색 Gel, 미탁한 투명, 무색 Gel, 무색 투명, 무색 Gel, 무색 투명												

조건	경시일	구분	OP - 1 번				OP - 2 번				OP - 3 번			
			젤라틴 (Rousset, 프랑스) 40 mg/mL 평균 후 약 41.8 ~ 47.7°C에서 녹임 - pH 5.75				속신산 젤라틴 (젤백, 한국) 40 mg/mL 평균 후 약 41.9 ~ 47.7°C에서 녹임 - pH 5.47				속신산 젤라틴 (삼미산업, 한국) 40 mg/mL 평균 후 약 42.8 ~ 48.3°C에서 녹임 - pH 5.95			
주사용수 pH	5.58		평균 전 pH - 5.78 / 평균 후 pH - 5.82				평균 전 pH - 5.52 / 평균 후 pH - 5.68				평균 전 pH - 5.94 / 평균 후 pH - 6.13			
성상	비 열균		미색 투명, gelling되어 흐름성 없음				미황색 투명, gelling되어 흐름성 없음				미색 투명, 점조하나 흐름성 있음			
	열균 후		미색 투명, 점조하나 흐름성 있음				미황색 투명, 점조하나 흐름성 있음				미색 투명, 점조하나 흐름성 있음			
재질	별		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병	
열균 여부			열균 전	열균 후	열균 전	열균 후	열균 전	열균 후	열균 전	열균 후	열균 전	열균 후	열균 전	열균 후
3개월	가속	pH	7.98	7.53	—	—	7.91	7.72	—	—	6.09	6.11	—	—
	성상 등		미색 Sol, 흰진	미황색 Sol, 흰진	연미색 Sol, 흰진	연미색 Sol, 투명	황색 Sol, 흰진	황색 Sol, 흰진	미색 Sol, 흰진	미색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명
	냉장	pH	—	5.86	—	—	—	5.99	—	—	—	6.16	—	—
	성상 등		연미색 Gel	연미색 Sol, 흰진	무색 Gel	연미색 Sol, 투명	미색 Gel	미황색 Sol, 흰진	연미색 Gel	미색 Sol, 투명	무색 Gel	무색 Sol, 투명	무색 Gel	무색 Sol, 투명
4개월	가속	pH	8.14	7.99	—	—	8.03	7.90	—	—	6.09	6.12	—	—
	성상 등		미색 Sol, 흰진	미황색 Sol, 흰진	연미색 Sol, 흰진	연미색 Sol, 투명	황색 Sol, 흰진	황색 Sol, 흰진	미색 Sol, 흰진	미색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명
	냉장	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	성상 등		미색 Gel	미황색 Sol, 흰진	연미색 Gel	연미색 Sol	미황색 Gel	미황색 Sol, 흰진	미색 Gel	미색 Sol	무색 Gel	무색 Sol	무색 Gel	무색 Sol
5개월	가속	pH	8.22	7.92	—	—	8.15	8.02	—	—	6.09	6.16	—	—
	성상 등		미황색 Sol, 흰진	미황색 Sol, 흰진	연미색 Sol, 흰진	연미색 Sol, 투명	황색 Sol, 흰진	황색 Sol, 흰진	미색 Sol, 흰진	미색 Sol, 투명	연미색 Sol, 투명	연미색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명	연미색 Sol, 투명
	냉장	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	성상 등		미색 Gel	미황색 Sol, 흰진	연미색 Sol, 흰진	연미색 Sol, 투명	미색 Sol, 흰진	미색 Sol, 흰진	미색 Sol, 흰진	미색 Sol, 투명	연미색 Sol, 투명	연미색 Sol, 투명	무색 Sol, 투명	연미색 Sol, 투명

조건	경시일	구분	OP - 1 번				OP - 2 번				OP - 3 번			
			젤라틴 (Rousset, 프랑스) 40 mg/mL 평균 후 약 41.8 ~ 47.7°C에서 녹임 - pH 5.75				속신산 젤라틴 (젤백, 한국) 40 mg/mL 평균 후 약 41.9 ~ 47.7°C에서 녹임 - pH 5.47				속신산 젤라틴 (삼미산업, 한국) 40 mg/mL 평균 후 약 42.8 ~ 48.3°C에서 녹임 - pH 5.95			
주사용수 pH	5.58		평균 전 pH - 5.78 / 평균 후 pH - 5.82				평균 전 pH - 5.52 / 평균 후 pH - 5.68				평균 전 pH - 5.94 / 평균 후 pH - 6.13			
성상	비 열균		미색 투명, gelling되어 흐름성 없음				미황색 투명, gelling되어 흐름성 없음				미색 투명, 점조하나 흐름성 있음			
	열균 후		미색 투명, 점조하나 흐름성 있음				미황색 투명, 점조하나 흐름성 있음				미색 투명, 점조하나 흐름성 있음			
재질	별		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병		60 30 mL PP 병		100 mL 유리병	
열균 여부			열균 전	열균 후	열균 전	열균 후	열균 전	열균 후	열균 전	열균 후	열균 전	열균 후	열균 전	열균 후
6개월	가속	pH	8.29	7.99	5.90	5.95	8.29	8.29	5.93	5.90	6.11	6.14	6.14	6.21
	성상 등		미황색, 흰진	미황색, 흰진	무색, 흰진	연미색, 투명	황색, 흰진	무황색, 흰진	미색, 흰진	미황색, 투명	미색, 투명	미색, 투명	무색, 투명	연미색, 투명
	냉장	pH	—	6.00	—	—	—	6.25	—	—	—	6.28	—	—
	성상 등		연미색 Gel	연미색 Sol, 흰진	무색 Gel	연미색 Sol, 투명	미색 Gel	미황색 Sol, 흰진	연미색 Gel	미황색 Sol, 흰진	무색 Gel	무색 Sol	무색 Gel	무색 Sol, 투명
9개월	가속	pH	—	7.02	—	—	—	7.10	—	—	—	6.15	—	—
	성상 등		미색 gel	무황색 Sol, 흰진	무색 gel	연미색 Sol	미황색 gel	미황색 Sol, 흰진	연미색 gel	미색 Sol	무색 gel	미색 Sol	무색 gel	무색 Sol
	냉장	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	성상 등		연미색 Gel	미색 Flucanin	무색 Gel	무색 투명	미황색 Gel	미황색 Sol, 흰진	미색 Gel	미황색 투명	무색 Gel	무색 투명	무색 Gel	무색 투명
1년	가속	pH	7.52	7.56	—	—	7.66	7.51	—	—	6.22	6.09	—	—
	성상 등		미색, 흰진	무황색, 흰진	무색 Gel	무색 투명	미황색, 흰진	무황색, 흰진	미색, 투명	미색, 투명	무색, 투명	미색, 투명	무색, 투명	무색, 투명
	냉장	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	성상 등		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.5년	가속	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	성상 등		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	냉장	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	성상 등		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2년	가속	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	성상 등		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	냉장	pH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	성상 등		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

<그림 35. 조성 OP 1, 2, 3 기반으로 제조한 혈장증량제 시제품의 안정성 평가 결과>

(나) 조성 번호 OP 4와 OP 9, OP 10의 혈장증량제 시제품들의 안정성 평가

- ① 부원료인 부형제만 첨가한 조성인 OP 4 (표 6 참고)의 안정성 평가 수행
- ② 주원료인 숙신산 젤라틴을 제외한 용액으로 멸균 전·후부터 pH가 약 9 이상으로 급격히 증가 (그림 36)
- ③ 특히 가속성 시험시 제조시 pH가 6.78에서 30일 이후 pH가 9.43으로, 6개월 후 8.81로 변화 확인

**젤라틴 (혈장증량제) 기초 실험 OP 4 번 (부원료 만 첨가) 안정성 관찰-V 1.0-**

조건		구분		OP - 4 번 (부원료 만 첨가)	
				숙신산 젤라틴 (숙신산염) 투과성 용액 실온에서 제조 - pH 6.37 (24.0°C) NaOH + HCl 첨가하여 pH = 7.34 (23.8°C) 표준 조건에서 1시간 30분 차려고반기를 교반 pH = 6.78 (23.8°C) 100 ml 용리 용기에 넣고 QC에서 AutoClave 후 안정성	
주사용액 (기)	크기	멸균 전 pH - 6.71 (25.6°C)		멸균 후 pH - 6.35 <8.28 / 8.56 / 8.21>	
멸균		멸균 전 - 무색 투명		멸균 후 - 무색 투명	
용액 용		100 ml 용리 용			
멸균 방법		멸균 전		멸균 후	
30일	가속	pH	—	9.43 (23.1°C)	
	정상 용		무색 투명	무색 투명	
	냉동	정상 용	—	—	
2개월	가속	pH	8.20 (25.8°C)	9.34 (25.8°C)	
	정상 용		무색 투명	무색 투명	
	냉동	정상 용	무색 투명	무색 투명	
3개월	가속	pH	—	9.25 (24.2°C)	
	정상 용		무색 투명	무색 투명	
	냉동	pH	—	8.16 (24.6°C)	
	정상 용		무색 투명	무색 투명	
	실온	pH	6.70 (24.4°C)	9.27 (24.3°C)	
4개월	가속	pH	8.78 (21.3°C)	9.32 (21.3°C)	
	정상 용		무색 투명	무색 투명	
	냉동	정상 용	—	—	
5개월	가속	pH	—	9.26 (21.3°C)	
	정상 용		무색 투명	무색 투명	
	냉동	정상 용	—	—	
6개월	가속	pH	8.99 (19.5°C)	9.16 (19.5°C)	
	정상 용		무색 투명	무색 투명	
	냉동	pH	6.60 (19.1°C)	8.56 (19.1°C)	
	정상 용		무색 투명	무색 투명	
	실온	pH	6.59 (19.3°C)	8.81 (19.4°C)	
7개월	냉동	pH	—	—	
	정상 용		—	—	
	실온	pH	—	—	

<그림 36. 조성 OP 4 기반으로 제조한 혈장증량제 부형제의 안정성 평가 결과>

- ④ 조성 OP 9, OP 10 (표 7 참고)을 바탕으로 제조한 숙신산 젤라틴 혈장증량제의 안정성 평가 수행 (그림 37)
- ⑤ 조성 OP 4에서 숙신산 젤라틴이 추가되어 온전한 혈장증량제의 형태로 가속 시험을 통해 3개월간 OP 9, OP 10 모두 pH와 성상이 유지되는 것을 확인, 이후 겔화되는 것을 확인
- ⑥ 그러나 OP 9번의 경우 4개월째 연황색으로 변색되며, pH가 증가되는 것을 확인하였으며, OP 10번은 4개월째에도 성상과 pH가 유지되는 것을 확인
- ⑦ 이를 통해 PE 팩포장보다 OP 10번과 같이 주사제 유리병으로 보관, 저장하는 것이 안정성을 유지하는 포장임을 확인

젤라틴 (혈장증량제) 주사 OP 9, 10 번 안정성 시험 관련-V 1.0-

허가: 6.9~7.9

고압 멸균(QC / 121°C / 20분)		OP 9 (PE 팩)	OP 10 (유리 병)		
경시일	조건	항목	100 mL 무색 PE 팩	50 mL 무색 유리 병	50 mL 갈색 유리 병
		pH (항량)	누수 액 측정 - 7.18 / 7.15	7.69 / 7.70	7.65 / 7.65
		성상	미색 투명	미색 투명	미색 투명
1개월	가속	pH	누수액 측정 - 7.08 (포장분해)	7.12	7.12
		성상	미화색 투명 포유분해 (Pig-s)	미색 투명	미색 투명
2개월	가속	pH	누수액 측정 - 7.57 (포장분해)	7.10	7.09
		성상	미화색 투명 포유분해 (Pig-s)	미색 투명	미색 투명
3개월	가속	pH	7.20 (생소한 포장분해)	7.09	7.09
		성상	미화색, Flocculation	미색 투명	미색 투명
	실온	pH	8.07 (포장분해)	7.04	7.03
		성상	미화색, 반투명	미색 투명, 약간의 Gel	미색 투명, 약간의 Gel
	냉장	pH	6.95 (포장분해)	7.46	7.49
		성상	미색 투명, Gel	미색 투명, Gel	미색 투명, Gel
4개월	가속	pH	7.96(22.3%) 포장분해	7.09(22.3%)	7.10(21.8%)
		성상	미화색, Flocculation	미색 투명	미색 투명
5개월	가속	pH			
		성상			
6개월	가속	pH			
		성상			
	실온	pH			
		성상			
	냉장	pH			
		성상			

<그림 37. 조성 OP 9, OP 10 기반으로 제조한 숙신산 젤라틴 혈장증량제의 안정성 평가 결과>

(다) 조성 번호 OP 11, OP 12, OP 13, OP 14 기반 자사 제조 숙신산 젤라틴 혈장증량제의 시제품들의 안정성 평가

- ① 시제품 제조를 위한 부원료만 첨가한 조성인 OP 11, 자사에서 제조한 숙신산 젤라틴을 4%로 첨가한 OP 12, OP 13, OP 14 (표 8 참고) 시제품의 안정성 평가 수행 (그림 38)
- ② 가속성 시험과 냉장, 실온 저장 보관 조건으로 pH와 성상분석을 통한 안정성 확인
- ③ 3개월간 진행된 가속성 시험과 냉장, 실온 보관의 결과, 부원료만 조성되어 있는 OP 11은 3개월까지 제조 상태의 pH와 성상을 유지하고 있음을 확인
- ④ 자사 제조 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제 조건 중 OP 12의 경우, 2개월간 가속 시험과 냉장 보관에서 pH와 성상이 유지되는 것을 확인
- ⑤ OP 13의 경우에도, 1개월간 가속시험에서 pH와 성상이 유지되며, 냉장에서 겔 상태로 변화하나 미색, 투명한 성상은 유지되는 것을 확인, 실온에서는 성상과 pH 유지
- ⑥ OP 14 역시, 1개월간 가속시험에서 pH와 성상이 유지되며, 냉장에서 겔 상태로 변화하나 미색, 투명한 성상은 유지되는 것을 확인, 실온에서는 성상과 pH 유지
- ⑦ 자사 제조 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제인 OP 12, OP 13, OP 14는 지속적으로 1년간 안정성 평가를 진행할 예정

(A) OP 11 안정성 평가 결과

**젤라틴 (혈장증량제) 기초 실험 OP 11 번 (주+부원료) 안정성 관찰-V 1.0-**

조건	경시일	구분	OP - 11 번 (주 + 부원료, 부원료 사용량 조절)	
주사용수액	3.07		부원료를 실온에서 녹임 - pH 7.07 (24.4°C) 복원된 젤라틴 (상온) 투입 - pH 5.31 (22.7°C) 1 N NaOH 첨가하여 pH - 8.01 (22.4°C) 표선 조절(2 L) 후 20분 교반 pH - 7.88 (27.6°C) <50 mL 무색 유리 용기에 넣고 QC에서 고압 멸균(121°C, 20분) 후 안정성>	
멸균 전 pH			멸균 전 pH - 7.26 <① 7.27 (24.1°C) / ② 7.26 (24.2°C) / ③ 7.26 (24.3°C)>	멸균 후 pH - 6.89 <① 6.90 (24.7°C) / ② 6.88 (24.5°C) / ③ 6.88 (24.3°C)>
성상			멸균 전 - 미색 투명	멸균 후 - 미색 투명
재질 및			50 mL 무색 유리 병	
멸균 여부			멸균 전	멸균 후
30일	가속	pH	6.59 (22.0°C)	6.61 (22.1°C)
		외상 등	미색 투명	미색 투명
		냉장	"	"
2개월	가속	pH	—	6.72 (24.9°C)
		외상 등	미색 투명	미색 투명
		냉장	"	"
3개월	가속	pH	6.61 (19.2°C)	6.69 (19.3°C)
		외상 등	미색 투명 Sol	미색 투명 Sol
	냉장	pH	6.99 (22.4°C)	6.99 (19.5°C)
		외상 등	미색 투명, Gel	미색 투명, Gel
	실온	pH	6.43 (19.6°C)	6.98 (19.2°C)
		외상 등	미색 투명 Sol, 부유물	미색 투명 Sol

(B) OP 12 안정성 평가 결과

**젤라틴 (혈장증량제) 기초 실험 OP 12 번 (주+부원료) 안정성 관찰-V 1.0-**

조건	경시일	구분	OP - 12 번 (부원료 변경하여 관찰 목적)	
주사용수액	5.62		부원료를 실온에서 녹임 - pH 7.41 (22.0°C) 표선 조절(2 L) 후 20분 교반 pH - 7.27 (22.2°C) <50 mL 무색 유리 용기에 넣고 QC에서 고압 멸균(121°C, 20분) 후 안정성>	
멸균 전 pH			멸균 전 pH - 7.44 <① 7.55 (21.7°C) / ② 7.58 (21.4°C) / ③ 7.19 (21.5°C)>	멸균 후 pH - 7.88 <① 7.94 (23.4°C) / ② 7.86 (23.5°C) / ③ 7.84 (23.2°C)>
성상			멸균 전 - 무색 투명	멸균 후 - 무색 투명
재질 및			50 mL 무색 유리 병	
멸균 여부			멸균 전	멸균 후
30일	가속	pH	—	7.94 (22.0°C)
		외상 등	무색 투명	무색 투명
		냉장	"	"
2개월	가속	pH	—	8.15 (20.3°C)
		외상 등	무색 투명	무색 투명
		냉장	"	"
3개월	가속	pH		
		외상 등		
	냉장	pH		
		외상 등		
	실온	pH		
		외상 등		

(C) OP 13 안정성 평가 결과

**젤라틴 (혈장증량제) 실험 OP 13 번 (주원료,젤로푸살) 안정성 관찰-V 1.0-**

조건	경시일	구분	OP - 13 번 (젤로푸살 근거, 주원료 양 첨가하여 관찰 목적)	
주사용수액	5.64		주원료를 멸균 후 49.2°C에서 녹임 - pH 5.48 (32.6°C) 1 N NaOH + 1 N 염산 용액 첨가 - pH 7.53 (32.0°C) 표선 조절(500 mL) 후 30분 교반 pH - 7.46 (26.9°C) / 비중 - 1.006 <35 mL 무색 유리 용기에 약 30 mL 씩 넣고 QC에서 고압 멸균(121°C, 20분) 후 안정성>	
멸균 전 pH			멸균 전 pH - 7.24 <① 7.22 (25.0°C) / ② 7.23 (24.9°C) / ③ 7.28 (24.9°C)>	멸균 후 pH - 7.20 <① 7.18 (22.6°C) / ② 7.20 (22.2°C) / ③ 7.21 (22.1°C)>
성상			멸균 전 - 미색 투명	멸균 후 - 미색 투명
재질 및			35 mL 무색 유리 병	
멸균 여부			멸균 전	멸균 후
30일	가속	pH	—	6.86 (19.6°C)
		외상 등	미색 투명, Sol	미색 투명, Sol
		냉장	" Gel	" Gel

(D) OP 14 안정성 평가 결과

**젤라틴 (혈장증량제) 실험 OP 14 번 (주+부원료,젤로푸살) 안정성 관찰-V 1.0**

조건			OP - 14 번 (젤로푸살 근거, 주+부원료 첨가하여 관찰 목적)	
조인	경시일	구분	주원료를 양용 후 50.2°C에서 녹임 - pH 5.55 (31.3°C) 1 N NaOH + 1 N 염산 용액 첨가 - pH 7.66 (30.5°C) 표산 조절(500 mL) 후 30분 교반 pH - 7.56 (26.5°C) / 비중 - 1.012 <35 mL 무색 용기에 약 30 mL씩 넣고 QC에서 고압 멸균(121°C, 20분) 후 안정성>	
구사용구대		5.64	멸균 전 pH - 7.16 <① 7.17 (26.9°C) / ② 7.17 (28.8°C) / ③ 7.13 (26.4°C)>	멸균 후 pH - 7.02 <① 7.03 (22.5°C) / ② 7.02 (22.4°C) / ③ 7.02 (22.3°C)>
생상			멸균 전 - 미색 투명	멸균 후 - 미색 투명
재질명			35 mL 무색 용기명	
멸균 여부			멸균 전	멸균 후
30일	가속	pH		6.76 (19.5°C)
	생상 용		미색 투명, Sol	미색 투명, Sol
	냉장	생상 용	" , Gel	" , Gel

<그림 38. 조성 OP 11 ~ OP 14 기반으로 제조한 숙신산 젤라틴 혈장증량제의 안정성 평가 결과>

(라) 최종 시제품의 조성 결정 및 생물학적 안정성 시험

- ① 현재까지 결과를 토대로, OP 14의 조성을 최종 시제품 형태로 결정하였음.
- ② OP 14의 조성을 기반으로 하여 시제품 제작과 생산, 원료 등록, 임상 허가, 승인, 판매 허가 등 후속 과정을 과제 종료 후에도 지속적으로 진행할 예정
- ③ 자사에서 제조한 숙신산 젤라틴의 의약품 원재료 등록을 위해 공인인증기관을 통한 생물학적 안정성 시험이 필수적임.
- ④ 생물학적 안정성 시험을 위하여 현재 한국산업기술시험원 (KTL)에서 예비 용출 시험을 진행하였으며, 극성 용매에서 완전 용해가 되는 것으로, 비극성 용매에서는 용해되지 않은 것을 확인함 (그림 39).



<그림 39. 자사에서 제조한 숙신산 젤라틴의 예비 용출 시험 결과, 극성용매 (좌), 비극성 용매 (우)>

- ⑤ 예비 실험 이후 19년도 4월에 받은 시험항목을 일부 변경하여 본격적인 생물학적 안정성을 수행하고자 하였으나, 한국산업기술시험원 (KTL)의 내부 사정으로 인하여 새로운 시험항목 변경과 견적이 20년도 1월 2일에 들어와 현재 진행하지 못하고 있는 상황임 (그림 40).
- ⑥ 과제 종료 이후 자사의 경상비를 활용하여 생물학적 안정성에 대한 결과와 관련 서류를 확보하고, 이를 활용하여 의약품 원료 DMF 등록을 추진하고자 함.
- ⑦ 과제종료 1차년 ~ 5차년도 내에 의약품 원료 DMF 추진을 위한 CTD 서류 작성과 이후 GMP 생산 공정 구축 등 순차적으로 진행 예정임.

⑧ 원료의약품 등록절차는 생산시설의 GMP문제부터 CTD서류 준비 및 식약처의 생산 공장 실사까지 진행하여야 하기에 2024 ~ 2025년 이후나 가능할 것으로 예상됨.

(A) 변경 전 시험항목에 대한 견적

견 적 서				
발행일:	2019. 04. 14	한국산업기술시험원장 (직인생략)		
회사명:	한국유니온제약	서울시 구로구 디지털로 26길 87 한국산업기술시험원		
고객명:	한국유니온제약(주) 귀하			
견적유효기간:	발행일로부터 30일			
발급담당자:	강동국 연구원	견적금액:	33,880,000	
		시험소요기간:	일	
품목명	시험항목	금액(원)	시험량	비고
	세포독성(MEM Elution)	1,200,000	2g 이상	GLP시험
	자극성(피내반응)	2,000,000	2g 이상으로 2개	GLP시험
	감작성	9,500,000	3g 이상으로 6개	GLP시험
	급성독성	1,800,000	2g 이상으로 2개	GLP시험
	발열성	1,800,000	15g 이상	GLP시험
	유전독성(AMES)	5,000,000	2g 이상으로 2개	GLP시험
	유전독성(소액)	9,200,000	4g 이상으로 2개	GLP시험
	이식/마취성			2019년 하반기 GLP 인증 제대로 해서 시험가능 이점
<b>합계</b>		<b>33,880,000</b>		
부가세		3,080,000		
<b>총계</b>		<b>33,880,000</b>		
○ 견적 수수료는 시험 항목변경에 따라 변경될 수 있으며, 시험소요기간도 시험 접수 일정에 따라 변경될 수 있습니다. ○ 저희 원료 산업통상자원부 신약 승인기관으로 2018년 1월 1일부터 부가가치세법 제 5조에 따른 수익사업에 대해 <b>일반과세자로 전환됨</b> 에 따라 2017년 12월 31일까지 접수분에 한하여 부가가치세가 면제되며, 이후 접수분에는 부가가치세(시험수수료 총액의 10%)가 가산될 예정입니다. 참고하여주시기 바랍니다. ○ 수수료 입금 계좌는 접수 시 발급되는 접수증의 고유가상계좌번호를 참조 부탁드립니다. ○ 견적서 하단의 검토자 서명이 없는 경우, 무효입니다.				
상기와 같이 견적합니다.				
FP116-04-01	검토자	비로용 품질관리 센터장	2/16	
		공석경		

(B) 변경 후 시험항목에 대한 견적

견 적 서				
발행일:	2020. 01. 02	한국산업기술시험원장 (직인생략)		
회사명:	한국유니온제약	서울시 구로구 디지털로 26길 87 한국산업기술시험원		
고객명:	이다람 선생님 귀하			
견적유효기간:	발행일로부터 30일			
발급담당자:	강동국 연구원	견적금액:	17,050,000	
		시험소요기간:	일	
품목명	시험항목	금액(원)	시험량	비고
숙신산 젤라틴	세포독성(MEM Elution)	1,200,000	30 cm <sup>2</sup> 이상	GLP시험 / 시료량은 표면 적 기준
	자극성(피내반응)	2,000,000	30 cm <sup>2</sup> 이상으로 2개	
	감작성	9,500,000	4g 이상으로 6개	
	급성독성	1,800,000	30 cm <sup>2</sup> 이상으로 2개	
	<b>발열성(연도독성)</b>	<b>1,000,000</b>	<b>30 cm<sup>2</sup> 이상</b>	
	<b>합계</b>		<b>15,500,000</b>	
부가세		1,550,000		
<b>총계</b>		<b>17,050,000</b>		
○ 견적 수수료는 시험 항목변경에 따라 변경될 수 있으며, 시험소요기간도 시험 접수 일정에 따라 변경될 수 있습니다. ○ 저희 원료 산업통상자원부 신약 승인기관으로 2018년 1월 1일부터 부가가치세법 제 5조에 따른 수익사업에 대해 <b>일반과세자로 전환됨</b> 에 따라 2017년 12월 31일까지 접수분에 한하여 부가가치세가 면제되며, 이후 접수분에는 부가가치세(시험수수료 총액의 10%)가 가산될 예정입니다. 참고하여주시기 바랍니다. ○ 수수료 입금 계좌는 접수 시 발급되는 접수증의 고유가상계좌번호를 참조 부탁드립니다. ○ 견적서 하단의 검토자 서명이 없는 경우, 무효입니다.				
상기와 같이 견적합니다.				
FP116-04-01	검토자	비로용 품질관리 센터장	2/16	
		공석경		

<그림 40. 예비 용출 시험 이후 변경된 시험 항목과 견적>

(10) 숙신산 젤라틴 및 혈장증량제 시제품의 생물학적 안전성 시험 (수행 예정)

(가) 숙신산 젤라틴에 대한 생물학적 안전성

- ① 그림 40에서 제시된 바와 같이 세포독성, 자극성 (피내반응), 감작성, 급성독성, 발열성에 대한 시험을 공인인증평가기관을 통해 수행할 예정
- ② 제시된 시험항목들은 숙신산 젤라틴 원료에 대한 시험으로, 연질캡슐용 젤라틴의 안전성 결과와 대조하여 유사하거나 보다 나은 생물학적 안전성을 확보하는 시험
- ③ 인증평가 시험을 과제 종료 후에도 진행하여, 후속 결과 보고 시 공인인증 시험 성적서와 함께 보고할 예정

(나) 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제에 대한 대조약물 동등성 시험

- ① 그림 38에서 조성 OP 14를 기반으로 혈장증량제의 최종 시제품을 제작하였으며, 이를 대조약물과의 동등성 시험을 진행하고자 함.
- ② 현재 국내 허가 판매 중지, 수입금지 중인 국내의 젤라틴 기반의 혈장증량제를 구매하여 (2020년) 안정성과 독성 등에 대한 동등성 시험을 진행할 예정 (그림 41)
- ③ 과제 종료 이후에도 자체적으로 진행하여, 후속 결과보고 시 공인인증 시험 성적서와 함께 보고할 예정



<그림 41. 구매 예정 중인 대조 혈장증량제>

(다) 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제 안정성 시험 (비임상 시험)

- ① 본 연구를 통해 제조된 혈장증량제의 최종 시제품의 생물학적 안정성 확보와 비임상 독성시험을 인증평가기관을 통해 진행할 예정
- ② 숙신산 젤라틴의 생물학적 안정성과 대조약물 동등성 시험 결과를 참고하여 동물 모델과 약동학적 분석, GLP 독성 시험을 진행
- ③ 바이오독스텍, 캡온 등과 같은 전문기관에서 주사제형 기반으로 식약처 가이드라인에 따라 시험을 디자인하고, 진행할 예정
- ④ 후속 보고시 진행상황과 결과를 보고할 예정

## 2-4. 연구결과의 성과

### 가. 기술적 성과

#### (1) 숙신산 젤라틴 원료의 국산화

- (가) 국내 젤라틴 제조 기술의 국산화 및 의료용과 응용 산업 원료 이용
- (나) 국내 젤라틴 생산업체는 2개사 정도로 원재료를 수입 후 후처리가공하여 제과류 등 식품용 젤라틴으로 주로 판매
- (다) 의료용 원료로서의 젤라틴을 제조하는 업체는 없는 상황으로 자사는 본 연구를 통해 의료용 젤라틴 생산, 제조에 대한 기술과 공정을 지님.
- (라) 본 연구를 통하여 제조된 숙신산 젤라틴은 국내외 원료와 비교한 결과를 분석하였을 때에도 우수함을 확인하였으며, 일정 분자량 20 ~ 30 kDa를 유지한다는 특징을 지님.
- (마) 이러한 특징을 통하여 젤라틴 원료 중에서도 우수한 것을 알 수 있으며, 이를 활용한 산업에 응용될 수 있을 것으로 예상됨.
- (바) 또한 의약품 원료 규격에 적합한 수준으로 젤라틴이 생산되면 의료용 원료뿐만 아니라, 화장품용, 식품용, 연구용, 기타 산업 재료로의 응용이 가능하며, 이에 대한 원료공급이 가능함.
- (사) 해외 수입에 의존하고 있는 젤라틴의 원료에 대한 국산화를 통하여 의약품 및 원료 사업의 국산화가 가능할 것으로 생각됨.
- (아) 본 연구를 통하여 자사의 돈피로부터 젤라틴을 추출하는 기술과 공정, 노하우를 통하여 의료, 식품, 화장품 등 응용 산업에 품질이 좋고, 저렴한 원료를 공급할 수 있을 것으로 생각됨.

#### (2) 숙신산 젤라틴 기반 국내 혈장증량제 개발

- (가) 현재 소 유래 젤라틴은 광우병 문제로 사용 제한을 받고 있으며, 특히 정맥주사되는 혈장증량제는 수입허가까지 취하된 상황임.
- (나) 국내에서 유일하게 젤라틴 기반으로 제조, 생산되어 판매하던 대한약품공업의 젤로푸살주 역시 생산 중지와 더불어 현재 판매가 이루어지지 않는 상황임.
- (다) 최근 HES 혈장증량제의 한계성과 문제가 보고되는 시점에서 이를 대체할 수 있는 수입 제품이나 국내 제품이 없는 실정임.
- (라) 본 연구를 통해 개발된 혈장증량제에 대한 기술은 2차년도에 “숙신산 젤라틴을 포함하는 혈장증량제” 명칭으로 특허 출원하였으며 (출원번호 : 10-2019-0173102, 출원일 : 2019년 12월 23일), 이에 대한 등록을 진행 중임 (그림 42).
- (마) 본 연구 과제를 통해 개발한 숙신산 젤라틴 기반의 혈장증량제는 현 실상에서 의약품 완제품의 수준과 부가가치가 큰 제품이라 사료됨.

## 출원번호통지서

출원일자 2019.12.23  
 특기사항 심사청구(무) 공개신청(무)  
 출원번호 10-2019-0173102 (접수번호 1-1-2019-1329451-32)  
 출원인명칭 한국유니온제약 주식회사(1-2003-039061-1) 외 1명  
 대리인성명 특허법인(유한)아이시스(9-2016-100121-4)  
 발명자성명 한윤동 이재삼 백병하  
 발명의명칭 숙신산 젤라틴을 포함하는 혈장증량제

## 특 허 청 장

<< 안내 >>

1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.
2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉된 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.  
※ 납부자번호 : 0131(기관코드)+접수번호
3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고객번호 정보변경(경정), 정정신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.  
※ 특허로(patent.go.kr) 접속 > 민원서식다운로드 > 특허법 시행규칙 별지 제5호 서식
4. 특허(실용신안등록)출원은 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의견서 제출기간 이내에 출원서에 최초로 첨부된 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.
5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허·실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.  
※ 제도 안내 : <http://www.kipo.go.kr>-특허마당-PCT/마드리드  
 ※ 우선권 인정기간 : 특허·실용신안은 12개월, 상표·디자인은 6개월 이내  
 ※ 미국특허상표청의 선출원을 기초로 우리나라에 우선권주장출원 시, 선출원이 미공개상태이면, 우선일로부터 16개월 이내에 미국특허상표청에 [전자적교환허가서(PTO/SB/39)]를 제출하거나 우리나라에 우선권 증명서류를 제출하여야 합니다.
6. 본 출원사실을 외부에 표시하고자 하는 경우에는 아래와 같이 하여야 하며, 이를 위반할 경우 관련법령에 따라 처벌을 받을 수 있습니다.  
※ 특허출원 10-2010-0000000, 상표등록출원 40-2010-0000000
7. 중업권이 직무수행과정에서 개발한 발명을 사용자(기업)가 명확하게 송계하지 않은 경우, 특허법 제62조에 따라 심사단계에서 특허거절결정되거나 특허법 제133조에 따라 등록이후에 특허무효사유가 될 수 있습니다.
8. 기타 심사 절차에 관한 사항은 동봉된 안내서를 참조하시기 바랍니다.

<그림 42. 본 연구를 통해 개발된 숙신산 젤라틴을 포함하는 혈장증량제 특허 출원서>

나. 경제적 성과

(1) 축산물을 이용한 젤라틴 제조/생산

- (가) 동물을 이용한 젤라틴 제조는 국내에서도 많이 이루어지고 있으며, 주로 소, 어류 등을 이용한 공정이 진행되고 있음.
- (나) 대표적으로 소 유래 젤라틴의 경우, 광우병의 문제로 사용 제한과 관련 법적 증거를 제출해야 하므로 절차가 복잡함.
- (다) 어류 유래의 젤라틴은 분자량이 매우 작고, 안정성이 떨어져 화학 첨가제가 필요하며, 면역원성 문제 등 한계점이 있음.
- (라) 본 연구를 통해 제조되는 돈피 유래의 젤라틴은 중간체인 콜라겐부터 면역원성을 제거, 분자량이 어류보다 높아 생체 안정성이 뛰어나.
- (마) 특히 돈피를 이용한 젤라틴, 콜라겐들은 식품, 화장품 등에서도 활용이 뛰어나며, 이를 의료용 원료로 활용하여 부가가치가 높은 활용을 기대할 수 있음.

(2) 고부가가치의 축산 폐기물 활용 산업

- (가) 돈피는 식품외 폐기되는 축산물 품목으로 이를 활용한 원료사업은 극히 드뭄.
- (나) 본 연구를 통해 돈피로부터 추출한 숙신산 젤라틴의 생산과 의약품의 개발은 농축산물들의 고부가가치화를 도모할 수 있음.
- (다) 축산업에서 돈피와 같이 폐기되는 부속물을 활용하여 경제적 이윤을 창출할 수 있을 것으로 예상됨.
- (라) 특히 원료, 가공 산업에 적용되어 재료를 공급하여 새로운 사업분야와 경제적 일자리 창출, 이익을 도모할 수 있을 것으로 사료됨.

다. 사업화 성과 및 매출 실적

(1) 사업화 성과

항목	세부항목			성 과	
사업화 성과	매출액	개발제품	개발후 현재까지	- 억원	
			향후 3년간 매출	1.1 억원	
		관련제품	개발후 현재까지	- 억원	
			향후 3년간 매출	- 억원	
	시장 점유율	개발제품	개발후 현재까지	국내 : - % 국외 : - %	
			향후 3년간 매출	국내 : 20 % 국외 : 3 %	
		관련제품	개발후 현재까지	국내 : - % 국외 : - %	
			향후 3년간 매출	국내 : - % 국외 : - %	
	세계시장 경쟁력 순위	현재 제품 세계시장 경쟁력 순위			- 위
		3년 후 제품 세계 시장경쟁력 순위			10 위

(2) 사업화 계획 및 매출 실적

항 목	세부 항목	성 과			
사업화 계획	사업화 소요기간(년)	5년 (과제 종료 시점 이후)			
	소요예산(백만원)	5			
	예상 매출규모 (억원)	현재까지	3년후	5년후	
		-	1.1	10.1	
	시장 점유율	단위(%)	현재까지	3년후	5년후
		국내	-	20	50
국외		-	3	7	
	향후 관련기술, 제품을 응용한 타 모델, 제품 개발계획	의료용/화장품용 숙신산 젤라틴 원료 사업 추진 예정			
무역 수지 개선 효과	(단위: 억원)	현재	3년후	5년후	
	수입대체(내수)	-	1.1	10.1	
	수 출	-	-	1	

(3) 사업화 방안

- (가) 본 연구를 통해 개발, 생산된 젤라틴과 숙시닐 젤라틴을 주사제 원료로 사용하기 위해 DMF 등록을 통한 등록번호를 받기 위한 CTD 서류 작성과 실사 보완 등을 과제 종료 후에도 지속적으로 진행하면서 준비할 예정임.
- (나) 개발된 숙신산 젤라틴의 원료의약품 등록절차는 생산시설의 GMP 시설부터 CTD 서류 준비 및 식약처의 생산공장 실사까지 진행되어야 하므로 2024 ~ 2025년 이후나 가능할 것으로 예상됨.
- (다) 자사 한국유니온제약(주)의 개발부서를 이용하여 숙신산 젤라틴의 DMF 등록을 추진할 예정이며, 공장의 담당부서를 통해 생산시설의 GMP 구축을 진행하고 있음.
- (라) 본 연구를 통해 개발된 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제 완제의약품은 국내 식약처 허가를 득한 후, 자사 한국유니온제약(주)의 영업부에서 판매할 예정임.
- (마) 자사의 영업부는 병원 영업 외에도 영업력이 강한 큰 제약사와 공동 마케팅 또한 고려할 수 있으며 향후 해외 수출까지도 기대할 수 있음.
- (바) 또한 혈장증량제의 영업을 위해 자사 영업부 외에도 CSO를 도입하여 폭 넓은 판매를 위한 방안을 마련하고자 함.

(4) 사업화 추진을 위한 계획

- (가) 혈장증량제 생산 및 제조를 위한 GMP 구축
  - ① 본사의 강원도 원주 문막의 제2 GMP 시설 (주사제) 증축 및 설비 구축 진행
  - ② 주사제 제조 시설/장비 구축
  - ③ 조제 탱크, 고압증기멸균기, 앰플 세척기 및 멸균기 등 구축
  - ④ 본 과제를 진행하면서 수액팩 제조를 위한 충전기, 조제탱크 등 scale up 시설/장비 구축 예정
- (나) 혈장증량제의 생산과 식약처 허가관련 일정은 그림 43을 참고

(다) 혈장증량제의 생산을 위한 GMP 원료 관리

- ① HACCP 적합 돈피를 기본 원료 사용하며 제조시 의료용 원료 검역 체계를 도입
- ② 숙신산 젤라틴 제조 전·후로 2회에 걸쳐 돈피 내 외래성 바이러스를 RT-PCR로 확인시험 수행
- ③ 식약처 가이드라인에 제시된 외래성 바이러스의 유무를 확인하여, 음성인 돈피만 제조에 사용 (표 9)
- ④ 또한 젤라틴 GMP 생산 시설은 의료용 원료 제조 기준에 맞도록 운영할 예정이며, 관리체계 또한 식약처의 GMP 기준에 맞춰 관리할 예정

<표 9. 돈피 내 인체 위해성 확인을 위한 검증 외래성 바이러스 목록>

바이러스	자연숙주	게놈	피복	크기 (nm)	모양	저항성
Poliovirus sabin type 1	인간	RNA	없음.	20~30	20면체	중간
Reovirus 3	다양	RNA	없음.	60~80	구형	중간
Parvoviruses	개, 돼지	DNA	없음.	18~24	20면체	매우 높음.
A형 간염	인간	RNA	없음.	25~30	20면체	높음.
파라인플루엔자 바이러스	다양	RNA	있음.	100~200	다형적, 구형	낮음.
Sindbis 바이러스	인간	RNA	있음.	60~70	구형	낮음.
Pseudorabies 바이러스	돼지	DNA	있음.	120~200	구형	중간

(라) 혈장증량제 사업화 방안

- ① 제2 GMP에서 생산/제조된 혈장증량제의 홍보 및 판매, 사업화 전략 수립
- ② 본사의 영업망과 CSO (외주영업)을 통하여 병원 등 네트워크를 활용하여 판매 및 홍보, 영업력이 강한 대기업, 글로벌 기업과의 연계 예정임.
- ③ 식약처 승인/허가가 예상되는 2021년 6월~9월 이후 실제 사업화를 진행할 예정이며, 과제종료 1 ~ 5 년차에도 꾸준히 추진할 예정임.



<그림 43. 본 연구를 통해 개발된 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제의 사업화 추진 일정>

### 3. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도

#### 3-1. 목표

<정량적 목표>

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표										연구기반지표									
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용 · 홍보		기타	
	특허 출원	특허 등록	품종 등록	건수	기술료	제품화	매출액	수출액	고용 창출	투자유치		논문		논문 평균 IF			학술 발표	정책 활용		홍보 전시
												SCI	비 SCI							
단위	건	건	건	건	백만원	건	백만원	백만원	명	백만원	건	건		건	명	건	건			
가중치	20					40	20		20											
최종목표	1					2	10		1											
1차년도						1														
2차년도	1					1	10		1											
소 계	1					2	10		1											
종료																				
1차년도																				
종료						1														
2차년도																				
종료						1	100													
3차년도																				
종료							300													
4차년도																				
종료							600	100												
5차년도																				
소 계						2	1000	100												
합 계	1					4	1010	100	1											

#### 3-2. 목표 달성여부

##### 가. 지식재산권

(1) 목표 : 특허 출원 1건

(2) 달성여부 : 특허 출원 1건 완료 (그림 41)

(가) 특허명 : 숙신산 젤라틴을 포함하는 혈장증량제

(나) 출원번호 : 10-2019-0173102 / 출원일자 : 2019.12.23

(다) 출원인 : 한국유니온제약 주식회사

나. 제품화

- (1) 목표 : 연구과제 수행 기간 중 2건, 과제종료 후 2건, 총 4건
- (2) 달성여부 : 본 연구과제 수행 중 시제품 제작 2건
  - (가) 시제품 1 : 시판 중인 연질캡슐용 젤라틴 (삼미산업)을 이용한 혈장증량제 (표 6, 7 참조)
  - (나) 시제품 2 : 자사 제조 숙신산 젤라틴 기반 혈장증량제, 유니플라스판주 (표 8, 그림 34)
  - (다) 제조 : 한국유니온제약(주)

다. 매출액

- (1) 목표
  - (가) 연구과제 수행 기간 중 10 백만원
  - (나) 과제종료 후 매출 1,000 백만원, 수출 100 백만원
  - (다) 총 매출 : 1,010 백만원 / 수출 100 백만원
- (2) 달성여부 : 본 연구과제 수행 중 매출 없음.
  - (가) 당초 목표였던 10 백만원 매출 발생하지 못함.
  - (나) 숙신산 젤라틴 원료와 시제품의 생물학적 안정성 시험을 수행하지 못해 DMF 원료 등록 추진과 식약처 승인을 위한 작업이 진행되지 못하여 제품 등록을 하지 못함.
  - (다) 과제 종료 이후 공인인증기관을 통하여 생물학적 안정성 시험을 진행할 예정이며, 결과와 자료 수집 후 등록, 허가를 위한 과정을 진행할 예정임.

라. 고용창출

- (1) 목표 : 연구과제 2차년도 1명 신규 채용
- (2) 달성여부 : 2차년도 1명 신규채용
  - (가) 1차년도 참여연구원 7명, 2차년도 참여연구원 7명으로 연구원 수는 유지
  - (나) 2차년도 하반기에 신규 인력으로 1명을 채용하였으나, 퇴사자 발생으로 인하여 참여 연구원 수는 유지됨.

3-3. 목표 미달성 시 원인(사유) 및 차후대책(후속연구의 필요성 등)

가. 매출액 목표 관련 미달성 사유 및 차후 대책

- (1) 사유
  - (가) 숙신산 젤라틴 원료에 대한 생물학적 안정성 시험을 공인 인증 기관인 한국산업기술시험원 (KTL)을 통해 진행하고자 하였음.
  - (나) 1차 시험항목 결정 (19년도 4월) 후 예비 용출시험 (19년도 12월)을 거쳐 시험항목을 수정 하고 본 시험을 하고자 하였으나, 한국산업기술시험원 (KTL)의 내부사정으로 인하여 19년도 내에 진행을 하지 못함.
  - (다) 이로 인하여 원료 등록 관련된 생물학적 안정성 결과를 확보하지 못하여, DMF 원료 등록 추진이 지연되었으며, 시제품에 대한 시험도 지연된 상태임.
- (2) 후속 대책
  - (가) 예비 용출시험 결과를 바탕으로 수정된 시험항목과 견적이 20년도 1월 2일 발송되었으며, 과제 종료 후에도 회사 자체의 경상비를 통하여 계약 후 진행 예정임.
  - (나) 자사 제조의 숙신산 젤라틴의 생물학적 안정성 시험 이후 시제품 2종에 대한 생물학적 안정성 시험을 진행할 예정이며, 한국화학시험원의 성적서와 한국산업기술시험원 (KTL)의 성적서를 토대로 CTD 서류 작성 및 식약처 허가, 승인을 추진할 예정임.

- (다) 과제 종료 1년차에 관련 후속 실험들을 진행할 예정이며, 결과 및 자료 수집 이후 개발 담당 부서와 식약처 담당자의 연계를 통해 조속히 제품허가를 받을 수 있도록 진행할 예정입니다.

나. 혈장증량제의 동등성 시험

(1) 사유

- (가) 숙신산 젤라틴이 함유된 국/내외 대조 혈장증량제 제품 확인하고 대조 혈장증량제를 획득하고자 하였으나, 국내 실정으로 구매하기 어려움.
- (나) 대조약물로 사용이 가능한 기존 숙신산 젤라틴이 함유된 혈장증량제는 국내 젤로푸살주 (대한약품공업), 해외 젤로푸신 (B.Braun사)이 대표적이나 국내에서 연구용으로 구매하는 과정이 어려움.
- (다) 자사의 경우 연구용으로 혈장증량제를 구매할 수 있는 경로를 확인하고 있으나, 국내에서는 처방의약품으로 구매과정에 난항을 겪고 있으며, 이를 해결하기 위하여 외국의 약품 수입업체를 통해 유사 혈장증량제를 구매하려고 하나, 국내 허가받은 품목이 없는 상황임.
- (라) 국내 유일한 숙신산 젤라틴 첨가 혈장증량제 제품인 젤로푸살주의 경우, 현재 대한약품공업(주)에서 생산과 판매가 되지 않는 상황으로, 재시판될 가능성이 드물 것 같다는 답변을 관계자에게 받음.
- (마) 해외의 경우 B.Braun사의 젤로푸신과 같은 젤라틴 첨가 혈장증량제들은 현재 국내 식약처에 판매허가를 받지 못하여, 국내 연구용, 처방용으로 수입자체를 할 수 없는 상황으로, 현재 대조약물에 대한 획득이 어려움.

(2) 후속 대책

- (가) 구하기 어려운 대조 혈장증량제의 조성을 확인하여, 각각의 원료를 구매한 후 자사의 제조팀에서 유사하게 제조 중에 있음 (표 5, 6 참조).
- (나) 대조 혈장증량제의 조성을 바탕으로 직접 제조하여 확인 시험 및 성상 등을 분석하고 있으며, 본 연구를 통해 개발한 시제품과 함께 비교, 분석 중에 있음.
- (다) 보다 확실한 동등성 결과를 얻기 위해 젤로푸신 외의 해외 대조 혈장증량제를 알아보고 있으며, 외국의 병원, 취급 대리점에 대한 정보를 수집하고 있음.
- (라) 자사 제조팀을 통해 직접 대조 혈장증량제를 제조하여 동등성을 분석하고 있는 결과는 과제 종료 1년차 내에 획득할 수 있을 것으로 예상됨 (현재 3개월차 안정성까지 분석).
- (마) 해외 대조 혈장증량제는 과제 종료 1년차 내에 마련할 수 있는 방안을 영업팀을 통하여 마련하였으며, 과제 종료 2년차 내에 동등성 시험에 대한 결과를 확보할 수 있을 것으로 예상됨.

## 4. 연구결과의 활용 계획 등

### 4.1. 연구개발 결과의 활용방안

#### 가. 연구개발 결과의 활용방안

- (1) 혈장증량 주사제 완제의약품은 개발 종료 5년 이내 국내 식약처 허가를 득한 후, 자사 한국유니온제약(주)의 영업부에서 판매할 예정임.
- (2) 본 연구기관인 한국유니온제약(주)는 자체영업과 CSO 기반의 영업은 물론, 영업력이 강한 큰 제약사와 공동 마케팅 또한 고려할 수 있으며, 향후 해외 수출까지도 기대할 수 있음.
- (3) 본 연구를 통해 개발된 돈피 유래 젤라틴 혈장증량제는 광우병과 무관하며, 현재 시판 중인 HES혈장증량제의 문제를 해결하는 유일한 제품임.
- (4) 돈피로부터 유래된 젤라틴과 중간체인 아틸로콜라겐 등은 의약품 원료 규격에 적합한 수준으로 의료용, 화장품용, 건강기능식품, 3D 바이오잉크 원료 등으로 원료공급이 가능할 것으로 예상됨.
- (5) 원료의약품 등록절차는 생산시설의 GMP 시설부터 CTD 서류 준비 및 식약처의 생산공장 실사까지 진행되어야 하므로 2024~2025년 이후나 가능할 것으로 예상됨.

#### 나. 연구개발 결과의 기대효과

##### (1) 경제적 · 산업적 측면

- (가) 외국 수입 원재료가 아닌 국내 돈피를 활용한 젤라틴으로 의약품 등 산업 적용가능한 제품 개발을 통해 농축산물의 고부가가치화 제품이 될 가능성이 높은 재료임.
- (나) 의약품 원료기준에 적합한 숙신산 젤라틴 규격을 확립하고 원료의약품 등록 (DMF) 추진 진행을 준비함으로써 혈장증량제의 개발 이전에 의약품원료로써 매출을 기대할 수 있음.
- (다) 국내에서 판매처를 찾지 못하고 폐기되는 돈피를 활용하여 환경오염 감소뿐만 아니라, 도축장 및 사육농가의 이윤 향상을 도모
- (라) 본 연구를 통해 개발된 젤라틴은 의료용, 화장품용, 식품용 원료로 판매가 가능함.
- (마) 추후 4차 산업혁명과 맞물려 의료용 3D 바이오 프린팅의 잉크 소재로 활용이 가능하며, 점차 이용 범위가 확대될 것으로 기대됨.

##### (2) 기술적 측면

- (가) 자사의 국내 젤라틴 제조, 생산기술을 통해 의료용, 화장품용, 식품용 젤라틴 등으로 원료 소재에 대한 적용이 확대 가능함.
- (나) 돈피 유래 젤라틴 기술을 통하여 축산 폐기물에 대한 처리, 가공 등에 대한 기술을 제공할 수 있으며, 새로운 산업 기술로 육성 가능함.
- (다) 젤라틴, 콜라겐 등 생체 원료 제조 기술 및 공정 등에 활용 가능할 것이며, 보다 효율적인 제조 공정 확립을 위한 기반 기술로 활용할 수 있을 것으로 예상됨.
- (라) 약물전달체, 의약품 첨가제 등 의료용 소재 및 피부효능, 칩투율을 개선할 수 있는 화장품 소재 등 다양한 소재 제조 기술에 응용 가능함.
- (마) 4차 산업혁명에 발맞춰 3D 바이오프린팅, 바이오 신소재, 융합 소재 등의 제조에 활용될 수 있는 제조 기술로, 많은 소재 발굴 기술에 응용 가능함.

## 4.2. 추가 연구의 필요성

### 가. 속신산 젤라틴의 의약품 원료 등록을 위한 추가 연구

#### (1) 속신산 젤라틴의 생물학적 안정성 시험

- (가) 주원료인 속신산 젤라틴의 생물학적 안정성 시험을 추가하여, 체내 안정성 확보 자료 필요함.
- (나) 세포독성, 피내반응, 감작성, 급성독성, 발열성 시험을 통하여 속신산 젤라틴 원료 자체의 인체 무해성을 증명할 필요가 있음.
- (다) 속신산 젤라틴의 대조 원료에 대한 동등성이나 특성 분석은 완료된 상태로 생물학적 안정성 결과만 확보된다면 원료, 시제품 관련 안정성을 확보할 수 있음.
- (라) 추가하여 진행하고자 하는 생물학적 안정성 시험에 대한 결과는 의약품원료 DMF 등록에 있어 필수적인 자료로, 반드시 진행해야 하는 연구임.

### 나. 속신산 젤라틴 기반 혈장증량제의 승인, 허가를 위한 추가 연구

#### (1) 속신산 젤라틴 기반 혈장증량제의 생물학적 안정성 시험

- (가) 자사 제조 속신산 젤라틴의 안정성을 확보한 후 이를 기반으로 한 시제품 (완제 형태)의 체내 안정성 확보도 필수적임.
- (나) 혈장증량제의 생물학적 안정성 시험은 식약처 허가, 등록, 판매에 있어 중요한 자료로 활용이 가능하며, 이를 토대로 임상적용이 가능함.
- (다) 정맥 투여를 위한 혈장증량제의 안정성 시험 항목으로는 세포독성, 자극성, 감작성, 급성독성, 아만성 독성, 이식 독성, 발열성 시험 등으로 정맥 내 투여 후의 체내 환경에서의 안정성을 확인해야 함.
- (라) 추가 연구를 통한 결과들은 임상시험과 식약처 허가, 등록 등에 필수적인 자료로 활용될 예정임.

#### (2) 속신산 젤라틴 기반 혈장증량제와 대조 혈장증량제의 동등성 시험

- (가) 자사 제조 속신산 젤라틴 기반의 혈장증량제와 국내 시판했거나 해외 시판 중인 젤라틴 기반의 혈장증량제와의 동등성 시험이 필요함.
- (나) 시험관 환경과 비임상을 기반으로 혈장증량제의 효능 동등성과 혈액 내 PK 등 동등성을 확인해야 할 것이며, 이 결과를 바탕으로 식약처에 허가, 승인자료를 제출해야 함.
- (다) 동등성 시험을 통하여 기존 대비 효능개선 정도와 체내 안정성 등을 확인하고, 영업에 필요한 홍보, 마케팅 자료로도 활용이 가능함.

#### (3) 속신산 젤라틴 기반 혈장증량제와 대조 혈장증량제의 동등성 시험, 비임상 독성시험 등 과제 종료 이후에도 자체적으로 진행할 예정이며, 후속 보고서 진행 상황과 결과를 순차적으로 보고할 예정임.

## 4.3. 연구개발 결과의 응용 방안

### 가. 젤라틴 원료의 응용

#### (1) 기존 식품 원료로 주로 사용되었던 젤라틴의 사용범위 확대

: 본 연구과제의 결과들은 기존의 제한적으로 사용되었던 젤라틴의 범위를 의료용과 화장품, 융복합 산업의 원료 등으로 응용할 수 있는 범위를 확대

(2) 의료용, 화장품, 융복합 산업의 원료로 활용이 가능

: 본 연구과제의 성과를 바탕으로 자회사들에서 의료용 아텔로콜라겐 기반의 창상피복재 연구가 진행 중이며, 또한 숙신산 콜라겐 원료를 기반으로 화장품 연구를 진행 중

(3) 특히 젤라틴 기반의 3D 바이오 잉크에도 적용 가능

: 본 연구과제의 성과를 바탕으로 자회사에서 젤라틴과 중간체인 아텔로콜라겐 기반의 3D 바이오잉크 관련 연구를 진행 중

#### 나. 젤라틴 제조 기술의 응용

(1) 생체 유래 원료의 제조와 추출 기술 응용

(2) 자사의 젤라틴 제조 기술을 응용하여 콜라겐, 세포외기질 (ECM), 생체 단백질 등의 제조와 추출에 활용이 가능

#### 다. 농축산업 및 타산업에서의 적용

(1) 국내 소모되거나 판매되지 못하고 있는 돈피나 부산물의 활용

(2) 축산농가에서 발생하는 동물의 사체, 피부, 장기 등을 활용한 생체원료 제조 가능

(3) 폐기되는 축산물의 새로운 활용을 통해 환경오염의 감소와 도축장 및 사육농가의 이윤 창출과 향상을 도모

(4) (3)과 연계한 사업 추진으로 인한 일자리 창출 및 국가 경제력 향상

## 붙임. 참고문헌

1. IMS data, 신한금융투자, 2017
2. 식약처 의약품안전성서한, 2013
3. 인공혈액, 한국과학기술정보원, 2002
4. 세계의 젤라틴 시장 2017-2021년 (Global Gelatin Market 2017-2021), TechNavio (Infiniti Research Ltd.)
5. 이재진, 김재환, 혈량증량제: 교질용액의 종류와 특성, J. Korean Med. Assoc., 2013

#### 주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 농식품기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 농식품기술개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.