

보안 과제( ), 일반 과제( O ) / 공개( O ), 비공개( )발간등록번호( O )  
농림축산식품연구개발사업 2022년도 최종보고서

발간등록번호

11-1543000-004158-01

# 경피약물전달 기술을 이용한 투여용이성 개량신약 개발

2022.09.07.

오송첨단의료산업진흥재단

농림축산식품부  
(전문기관)농림식품기술기획평가원

제출문

## 제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “경피약물전달 기술을 이용한 투여용이성 개량신약 개발”(개발기간 : 2021. 04. 01 ~ 2022. 03. 31)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2022. 09. 07.

주관연구기관명 : 오송첨단의료산업진흥재단(대표자) 차상훈 (인)

주관연구책임자 : 이도현

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.

최종보고서										보안등급	
										일반[ <input checked="" type="checkbox"/> ], 보안[ <input type="checkbox"/> ]	
중앙행정기관명		농림축산식품부				사업명		사업명		가축질병대응기술개발	
전문기관명 (해당 시 작성)		농림식품기술기획평가원				사업명		내역사업명 (해당 시 작성)		동물의약품개발	
공고번호		농축2021-23 호				총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)		연구개발과제번호		121003-1	
기술분류	국가과학기술 표준분류	1순위 LB0708 임상수의	50%	2순위 LC0306 의약품 제형개발/생산기술	25%	3순위 LB0110 동물 질병예방	25%				
	농림식품과학기술분류	1순위 RB0102 수의임상	50%	2순위 RB0201 동물질병관리	25%	3순위 RB0199 기타 수의과학	25%				
총괄연구개발명 (해당 시 작성)		국문									
		영문									
연구개발과제명		국문		경피약물전달 기술을 이용한 투여용이성 개량신약 개발							
		영문		Development of the easy administration incrementally modified drugs based on transdermal delivery systems							
주관연구개발기관		기관명		오송첨단의료산업진흥재단			사업자등록번호		317-82-03522		
		주소		(28160)충북청주시오송읍오송생명로 123			법인등록번호		150122-009087		
연구책임자		성명		이도현			직위		책임연구원		
		연락처		직장전화					휴대전화		
				전자우편					국가연구자번호		
연구개발기간		전체		2021. 04. 01 - 2022. 03. 31( 1년 0개월)							
		단계		1단계		2021. 04. 01 - 2022. 03. 31( 1년 0개월)					
		(해당 시 작성)		n단계		YYYY. MM. DD - YYYY. MM. DD( 년 개월)					
연구개발비 (단위: 천원)		정부지원		기관부담		그 외 기관 등의 지원금		합계			연구개발비 외 지원금
		연구개발비		연구개발비		지방자치단체		기타( )			
		현금		현금		현금		현금		현금	
총계		250,000		0		0		0		250,000	
1단계		1년차		250,000		0		0		250,000	
		n년차									
n단계		1년차									
		n년차									
공동연구개발기관 등 (해당 시 작성)		기관명		책임자		직위		휴대전화		전자우편	
		비고		역할		기관유형					
공동연구개발기관		충북대		박천웅		교수				공동 대학	
위탁연구개발기관											
연구개발기관 외 기관											
연구개발담당자 실무담당자		성명		신동관			직위		주임연구원		
		연락처		직장전화					휴대전화		
				전자우편					국가연구자번호		

이 최종보고서에 기재된 내용이 사실임을 확인하며, 만약 사실이 아닌 경우 관련 법령 및 규정에 따라 제재처분 등의 불이익도 감수하겠습니다.

2022 년 5 월 13 일

연구책임자: 이 도 현 (인)

주관연구개발기관의 장: 차 상 훈 (직인)

공동연구개발기관의 장: 이 영 성 (직인)

위탁연구개발기관의 장: (직인)

농림축산식품부장관·농림식품기술기획평가원장 귀하

앞표지 작성 요령(작성 요령은 제출하지 않습니다)

1. 보안등급: 법 제21조제2항에 따른 보안과제에 해당하는 경우 '보안에, 그 외의 경우 '일반에 [√] 표시합니다(연구자 직접 기재 불필요).
2. 중앙행정기관명: 연구개발과제를 공고한 중앙행정기관의 명칭을 기재합니다.(중앙행정기관이 복수인 경우에는 모든 해당 중앙 행정기관의 명칭, 연구자 직접 기재 불필요)
3. 전문기관명: 연구개발과제를 관리하는 전문기관명을 기재합니다(연구자 직접 기재 불필요).
4. 사업명: 해당 연구개발과제의 사업명을 기재합니다(연구자 직접 기재 불필요).
5. 내역사업명: 해당 연구개발과제의 내역사업명을 기재합니다(연구자 직접 기재 불필요).
6. 공고번호: 연구개발과제 공고문 상단의 공고번호를 기재합니다(연구자 직접 기재 불필요).
7. 총괄연구개발 식별번호: 총괄연구개발명에 부여되는 번호를 기재합니다(연구자 직접 기재 불필요).
8. 연구개발과제번호: 연구개발과제 선정 시 부여되는 번호를 기재합니다(연구자 직접 기재 불필요).
9. 국가과학기술표준분류: 연구개발계획서에 기재된 분류를 기재합니다.
10. 부처기술분류: 연구개발계획서에 기재된 분류를 기재합니다.
11. 총괄연구개발명: 2개 이상의 연구개발과제가 서로 연관되어 추진되는 경우에 이를 총괄하는 연구개발 명칭을 기재합니다(연구자 직접 기재 불필요).
12. 연구개발과제명: 연구개발기관이 수행하는 연구개발과제의 명칭을 기재합니다.
13. 연구개발기간:
  - 1) 전체: 연구개발과제의 전체 연구개발기간으로서 협약기간을 기재합니다.
  - 2) 단계: 연구개발과제가 단계로 구분된 경우에 해당 단계의 연구개발기간을 기재합니다.
14. 연구개발비: 연구개발과제가 단계로 구분되지 않는 경우에는 연구개발기간 전체를 1단계로 간주합니다.
  - 1) 정부지원연구개발비: 중앙행정기관이 지원하는 연구개발비를 기재합니다.
  - 2) 기관부담연구개발비: 시행령 제19조 및 시행령 [별표 1]에 따라 연구개발기관이 부담하는 연구개발비를 현금과 현물로 구분 하여 기재합니다.
  - 3) 그 외 기관 등의 지원금 : 1) 또는 2)에 해당하지 않는 연구개발비를 지원하는 기관이거나, 연구개발성과를 활용·구매 등을 목적으로 하는 기관 등이 지원하는 연구개발비로서 현금과 현물로 구분하여 기재합니다.
  - 4) 연구개발비 외 지원금 : 국제기구, 외국의 정부·기관·단체 등이 지원·부담하는 금액이거나, 중앙행정기관(소속기관 포함)이 소관 업무를 위하여 직접 수행하는 사업의 금액으로 「국가연구개발혁신법」에 따른 연구개발비에 포함하지 않는 금액을 기재합니다.
15. 공동연구개발기관의 역할
  - 1) 공동연구개발기관으로서 연구개발성과를 활용·구매 등을 목적으로 하는 기업(수요기업)인 경우에 "수요"로 기재합니다.
  - 2) 공동연구개발기관이 수요기업이 아닌 경우에 "공동"으로 기재합니다.
16. 위탁연구개발기관의 역할 : "위탁"으로 기재합니다.
17. 연구개발기관 외 기관의 역할(공모 시 요구한 경우에 한하여 기재)
  - 1) 해당 기관이 지방자치단체인 경우에 "지자체"로 기재합니다.
  - 2) 해당 기관이 국외 연구개발기관인 경우에 "국협"으로 기재합니다.
  - 3) 해당 기관이 연구개발성과를 활용하는 기관인 경우에 "수혜"로 기재합니다.
  - 4) 해당 기관이 연구개발과제와 관련된 컨설팅을 하는 기관인 경우에 "컨설팅"으로 기재합니다.
  - 5) 그 외는 "기타"로 기재합니다.
18. 기관유형
  - 1) 국가가 직접 설치하여 운영하는 연구기관인 경우에 "국립연"으로 기재합니다(중앙행정기관(소속기관을 제외)이 직접 연구개발과제를 수행하는 경우에는 "정부부처").
  - 2) 지방자치단체가 직접 설치하여 운영하는 연구기관인 경우에 "공립연"으로 기재합니다(지방자치단체(소속기관을 제외)가 직접 연구개발과제를 수행하는 경우에는 "지자체").
  - 3) 「고등교육법」 제2조에 따른 학교인 경우에 "대학"으로 기재합니다.
  - 4) 다음의 어느 하나에 해당하는 기관인 경우에 "정부출연연"으로 기재합니다.
    - (1) 「정부출연연구기관 등의 설립·운영 및 육성에 관한 법률」 제2조에 따른 정부출연연구기관
    - (2) 「과학기술분야 정부출연연구기관 등의 설립·운영 및 육성에 관한 법률」 제2조에 따른 과학기술분야 정부출연연구기관
    - (3) 「특정연구기관육성법」 제2조에 따른 특정연구기관
    - (4) 「한국해양과학기술원법」 제3조에 따라 설립된 한국해양과학기술원
    - (5) 「국방과학연구소법」 제3조에 따라 설립된 국방과학연구소
  - 5) 「지방자치단체출연 연구원의 설립 및 운영에 관한 법률」 제2조에 따른 지방자치단체출연연구원인 경우에 "지자체 출연연"으로 기재합니다.
  - 6) 「중소기업기본법」 제2조에 따른 기업인 경우에 "중소기업"으로 기재합니다.
  - 7) 「중견기업 성장촉진 및 경쟁력 강화에 관한 특별법」 제2조제1호에 따른 기업인 경우에 "중견기업"으로 기재합니다.
  - 8) 「상법」 제169조에 따른 회사로서 중소기업 또는 중견기업이 아닌 경우에 "대기업"으로 기재합니다.
  - 9) 「공공기관의 운영에 관한 법률」 제5조제4항제1호에 따른 공기업인 경우 "공기업"으로 기재합니다.
  - 10) 「의료법」 제3조제2항제3호에 따른 병원급 의료기관인 경우 "병원"으로 기재합니다.
  - 11) 「산업기술혁신 촉진법」 제42조 제1항에 따른 전문생산기술연구소인 경우 "전문연"으로 기재합니다.
  - 12) 1)부터 11)까지에 해당하지 않는 기관인 경우에 "기타"로 기재합니다.
19. 연구개발과제 실무담당자: 연구개발과제에 참여하여 연구개발내용에 이해도가 높고 전문기관과 연구개발내용에 대한 실무적인 협의가 가능한 주관연구개발기관 담당자를 기재합니다.
20. 기관장 서명: 주관연구개발기관의 장과 공동연구개발기관의 장, 위탁연구개발기관의 장의 전자서명을 날인합니다.

## < 요약 문 >

※ 요약문은 5쪽 이내로 작성합니다.

사업명		가축질병대응기술개발				총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)					
내역사업명 (해당 시 작성)		동물의약품개발				연구개발과제번호		121003-1			
기술 분류	국가과학기술 표준분류	1순위 LB0708 임상 수의	50 %	2순위 LC0306 의약품 제형개발/생산기술	25 %	3순위 LB0110 동물 질 병예방	25%				
	농림식품 과학기술분류	1순위 RB0102 수의 임상	50 %	2순위 RB0201 동물질 병관리	25 %	3순위 RB0199 기타 수 의과학	25%				
총괄연구개발명 (해당 시 작성)											
연구개발과제명		경피약물전달 기술을 이용한 투여용이성 개량신약 개발									
전체 연구개발기간		2021. 04. 01 - 2022. 03. 31( 1년 0개월)									
총 연구개발비		총 250,000 천원 (정부지원연구개발비: 250,000 천원, 기관부담연구개발비 : 0 천원, 지방자치단체지원연구개발비: 0 천원, 그 외 지원연구개발비: 0 천원)									
연구개발단계		기초[ ] 응용[ ] 개발[ <input checked="" type="checkbox"/> ] 기타(위 3가지에 해당되지 않는 경우)[ ]			기술성숙도 (해당 시 기재)		착수시점 기준(2단계) 종료시점 목표(4단계)				
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)											
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)											
연구개발 목표 및 내용	최종 목표		경피약물전달 기술을 이용하여 동물(개/고양이)에서 투여용이성 개량신 약을 개발함								
	전체 내용		현재 시판중이며 가장 널리 사용되는 동물용 치료약물 중 경피약물전달 기술 적용이 가능한 약물 선정하고, 이에 대한 경피흡수형 제형개발 및 평가 후, 가장 적절한 제형에 대한 동물에서 실용성을 확인함								
	1단계 (해당 시 작성)	목표	<ul style="list-style-type: none"> <li>경피약물전달기술 적용가능 약물선정</li> <li>경피흡수형 제형개발 및 평가</li> <li>개발제형에 대한 동물에서 실용성 확인</li> </ul>								
		내용	<ul style="list-style-type: none"> <li>현재 시판중 약물 중 경피약물전달 기술적용 가장 적절한 약물을 선 정함</li> <li>Transdermal DDS 형태의 경피흡수형 제형개발 및 평가</li> <li>기존약물과 개발제형의 동물에서 약동학 및 생동성 평가</li> </ul>								
n단계 (해당 시 작성)	목표										
n단계 (해당 시 작성)	내용										
연구개발성과	<ul style="list-style-type: none"> <li>경피흡수제(트라조돈)에 대한 지식재산권(특허출원)</li> </ul>										
연구개발성과 활용계획 및 기대 효과	<ul style="list-style-type: none"> <li>경피흡수제형에 대한 지식재산권(특허등록) 확보</li> <li>효율적 약물전달기술 확보에 대한 학술결과(논문) 산출</li> <li>보건의료환경에 기여: 투여용이성 제형을 통한 동물사육 및 의료 관련자들에게 편의성 및 안전성 제공</li> <li>경제적 기대효과: 제형변경 개량신약의 제품화를 통한 경제적효과 창출</li> </ul>										
연구개발성과의 비공개여부 및 사유											
연구개발성과의 등록·기탁 건수	논문	특허	보고서 원문	연구 시설 ·장비	기술 요약 정보	소프트 웨어	표준	생명자원		신품종	
		1 (출원)						생명 정보	생물 자원	화합물	정보
연구시설·장비 종합정보시스템 등록 현황	구입 기관	연구시설 ·장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	ZEUS 등록번호		
국문핵심어 (5개 이내)	경피		개량신약		투여용이성		제형		약동학		
영문핵심어 (5개 이내)	transdermal		incrementally modified drugs		ease of administration		formulation		pharmacokinetics		

210mm×297mm[(백상지(80g/m<sup>2</sup>) 또는 중질지(80g/m<sup>2</sup>))

요약문 작성 요령(작성 요령은 제출하지 않습니다)

1. 사업명: 해당 연구개발과제의 사업명을 기재합니다(연구자 직접 기입 불필요).
2. 내역사업명: 해당 연구개발과제의 내역사업명을 기재합니다(연구자 직접 기입 불필요).
3. 총괄연구개발 식별번호: 총괄연구개발명에 부여되는 번호를 기재합니다(연구자 직접 기입 불필요).
4. 연구개발과제번호: 연구개발과제 선정 시 부여되는 번호를 기재합니다(연구자 직접 기입 불필요).
5. 기술분류: 연구개발계획서 표지에 기재한 기술분류를 기재합니다.
6. 총괄연구개발명: 연구개발계획서 표지에 기재한 총괄연구개발명을 기재합니다.
7. 연구개발과제명: 연구개발계획서 표지에 기재한 연구개발과제명을 기재합니다.
8. 전체 연구개발기간: 연구개발계획서 표지에 기재한 연구개발과제의 전체 연구개발기간을 기재합니다.
9. 총 연구개발비(해당단계, 해당연도): 연구개발계획서 표지에 기재한 연구개발과제의 총(해당단계, 해당연도) 연구개발비를 기재합니다.
10. 연구개발단계: 해당되는 연구개발과제의 연구개발단계 유형에 [√] 표시합니다.
  - 1) 기초연구단계란 특수한 응용 또는 사업을 직접적 목표로 하지 아니하고 현상 및 관찰 가능한 사실에 대한 새로운 지식을 얻기 위하여 수행하는 이론적 또는 실험적 연구단계를 의미합니다.
  - 2) 응용연구단계란 기초연구단계에서 얻어진 지식을 이용하여 주로 실용적인 목적으로 새로운 과학적 지식을 얻기 위하여 수행하는 독창적인 연구단계를 의미합니다.
  - 3) 개발연구단계란 기초연구단계, 응용연구단계 및 실제 경험에서 얻어진 지식을 이용하여 새로운 제품, 장치 및 서비스를 생산하거나 이미 생산되거나 설치된 것을 실질적으로 개선하기 위하여 수행하는 체계적 연구단계를 의미합니다.
  - 4) 기타는 기초, 응용, 개발 등 3가지 단계에 해당하지 않는 경우를 의미합니다.
11. 기술성숙도: 특정기술(재료, 부품, 소자, 시스템 등)의 성숙도로서 최종 연구개발 목표, 내용, 최종 결과물 등을 고려하여 아래의 9단계 중 해당하는 단계를 선택합니다(특정기술의 개발을 목적으로 하는 연구개발과제의 경우에만 작성).
  - 1) 기초연구단계: 1단계(기초 이론 · 실험), 2단계(실용 목적의 아이디어, 특허 등 개념 정립)
  - 2) 실험단계: 3단계(연구실 규모의 기본성능 검증), 4단계(연구실 규모의 소재 · 부품 · 시스템 핵심성능 평가)
  - 3) 시제품단계: 5단계(확정된 소재 · 부품 · 시스템 시제품 제작 및 성능 평가), 6단계(시범규모의 시제품 제작 및 성능 평가)
  - 4) 제품화단계: 7단계(신뢰성평가 및 수요기업 평가), 8단계(시제품 인증 및 표준화)
  - 5) 사업화단계: 9단계(사업화)
12. 연구개발과제 유형: 중앙행정기관이 연구개발과제 공고 시 자율적으로 구분한 유형을 기재합니다(연구자 직접 기입 불필요).
13. 연구개발과제 특성: 중앙행정기관이 연구개발과제 공고 시 기재한 연구개발과제의 특성을 기재합니다(연구자 직접 기입 불필요).
14. 연구개발 목표: 연구개발과제의 목표를 500자 내외로 기재합니다.
15. 연구개발 내용: 연구개발과제의 내용을 1,000자 내외로 기재합니다.
16. 연구개발성과: 연구개발과제 수행에 따른 정량적 · 정성적 성과에 대하여 500자 내외로 기재합니다(연구개발과제가 단계로 구분되는 경우에는 전체 연구개발기간 동안 단계별로 연구개발성과 항목별 목표를 나타내는 표를 포함).
17. 연구개발성과 활용계획 및 기대효과: 연구개발성과의 수요처, 활용내용, 경제적 파급효과 등을 500자 내외로 기재합니다(연구시설 · 장비 구축을 목적으로 하는 연구개발과제의 경우에는 연구시설 · 장비를 활용한 성과관리 및 자립운영계획, 수입금 관리 및 운영계획 등).
18. 연구개발성과의 비공개여부 및 사유(해당 시 작성) : 영 제35조 제2항 각 호의 어느 하나에 해당하는 기술인 경우 '비공개'로 기재하고 그 사유를 작성합니다.
19. 연구개발성과의 등록 · 기탁 건수 : 연구개발성과를 등록 및 기탁한 건수를 기재합니다.
20. 연구시설 · 장비 종합정보시스템 등록현황 : 연구개발 수행기간 중 연구시설 · 장비의 등록 현황을 기재합니다.

## < 목 차 >

1. 연구개발과제의 개요
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도
4. 목표 미달 시 원인분석(해당 시 작성)
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 정도
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

별첨 자료 (참고 문헌 등)

※ 각 항목에서 요구하는 정보를 포함하여 연구개발과제의 특성에 따라 항목을 추가하거나 항목의 순서와 구성을 변경하는 등 서식을 수정하여 사용하거나 별도의 첨부자료 활용이 가능합니다.  
다만, '1.3) 세부 정량적 연구개발성과' 항목은 2021.1.4.부터 2021.12.31.까지 수정 사용 가능합니다.

## 1. 연구개발과제의 개요

### 1) 연구개발과제의 필요성

- 동물용 의약품은 효능도 중요하지만, 사람 의약품과 달리 자발적 약물 복용이 힘드므로 **투여 편의성이 매우 중요함**, 특히 **경구 투여경로를 다른 경로(예, 패취, 연고제, 스프레이 등)로 약물을 전달하면 투여의 편의성이 매우 증대할 것임**
- 투여경로변경을 위한 동물약품 제형개발 중 대표적인 예가 Kindred Bioscience Inc의 Mirataz<sup>®</sup> (고양이의 이상식욕감소에 의한 체중감소증상 치료제)이며, 이는 경구치료제 형태를 경피흡수 연고제로 변경한 제제임, 이 회사는 Mirataz<sup>®</sup>와 관련된 기술개발을 통해 NASDAQ에서 주가가 \$4 수준(2017년 초)에서 FDA 승인(2018년 9월 승인) 후 \$15 수준(2018년 말)으로 상승하였고, 승인 다음해 2019년 연간 판매량이 4백만 달러(약 48억원)로 보고되었으며, 2020년 3월 16일 Dechra Pharmaceutical PLC에게 전세계에 대한 판매권과 특허권을 4천3백만 달러(약 516억원)에 양도하였음
- 위의 두가지 사항을 고려할 때, 본 연구개발을 통한 개량신약은 다음의 측면에 크게 기여할 것임으로 이에 대한 국가 연구개발의 지원이 절실함
  - 동물보건의료환경에 기여: 동물 사육자 및 보건의료관계자들에게 편의성과 안전성을 제공
  - 경제적 효과: 연구개발을 통해 사업화 및 제품화에 기반 마련

### 2) 연구개발과제의 목표

- 최종목표: 경피약물전달 기술을 이용하여 동물(개/고양이)에서 사용가능한 투여용이성 개량신약을 개발
- 세부목표
  - 경피약물전달 기술 적용 가능 약물 선정
  - 경피흡수형 제형개발 및 평가
  - 개발제형 대한 동물에서 실용성 확인

## 2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

### 1) 경피약물전달 기술 적용 가능 약물 선정

- 후보 약물 4종
  - **Maropitant (Cerenia, Zoetis)**
    - 적응증: 높은 항구토효과로 급성구토증 및 멀미예방제
    - 상업성: 판매량이 년 \$5000만 달러 이상으로 보고됨
    - 현재 제형: 주사제, tablet
    - 제형개선 효과: 경피흡수제 형태로 개선하여 멀미예방제로 적용
  - **Gabapentin 또는 trazodone (인의용 약물)**
    - 적응증: 고양이의 스트레스 예방을 위해 진료 전 투약
    - 상업성: 현재 인의약물을 사용하고 있으며, 동물전용 약물 개발 시 수요가 증가할 것으로 예측
    - 현재 제형: Gabapentin 100 mg 정, Trazodone 25 mg / 50 mg 정
    - 제형개선 효과: 경구약물 투여가 어려운 고양이에서 경피흡수제로 적용하여 수의사 진료 전 가정에서 투여 후 병원방문 시 효용성이 매우 높을 것으로 판단됨
  - **Mirtazapine (Mirataz, Dechra)**



- 적응증: 고양이 이상식욕감소에 의한 체중감소증
  - 상업성: 경구치료제 형태를 경피흡수 연고제로 변경하여 사용 중인 약물
  - 현재 제형: 1일 1회 14일간 적용하는 제형으로 사용 중
  - 제형개선효과: 경피약물전달 기술 중 coating 기법을 이용하여 반감기를 늘리면, 하루에 한 번 투여를 2-3일에 한번 혹은 1주일에 한번으로 줄여 효용성을 증진 가능
- 약물선정 및 개발에 대한 자문실시
- 동물용 경피제형 약물의 개발 단계 및 허가에 관한 자문
    - 자문 전문가: 배춘식 교수(전남대학교 수의과 대학)-수의임상학
    - 자문방법
      1. 동물용 경피약물(Mirataz, Kindred Bio) 개발 및 허가 관련 자료에 대한 자문보고서

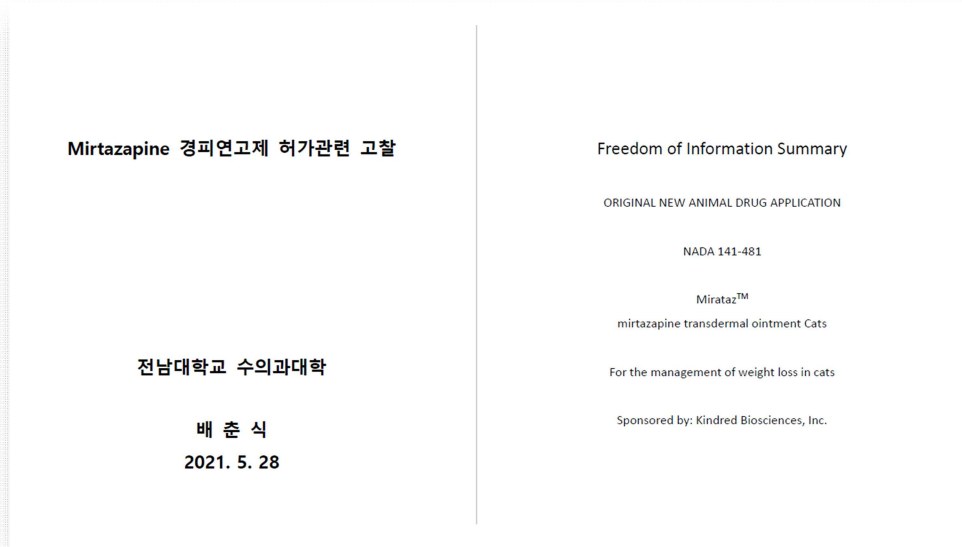


그림 1 Mirtazapine 경피연고제 허가관련 고찰(2021.5.28., 전남대학교 수의과대학 배춘식 교수)

2. 온라인 자문회의(2021.5.28.)

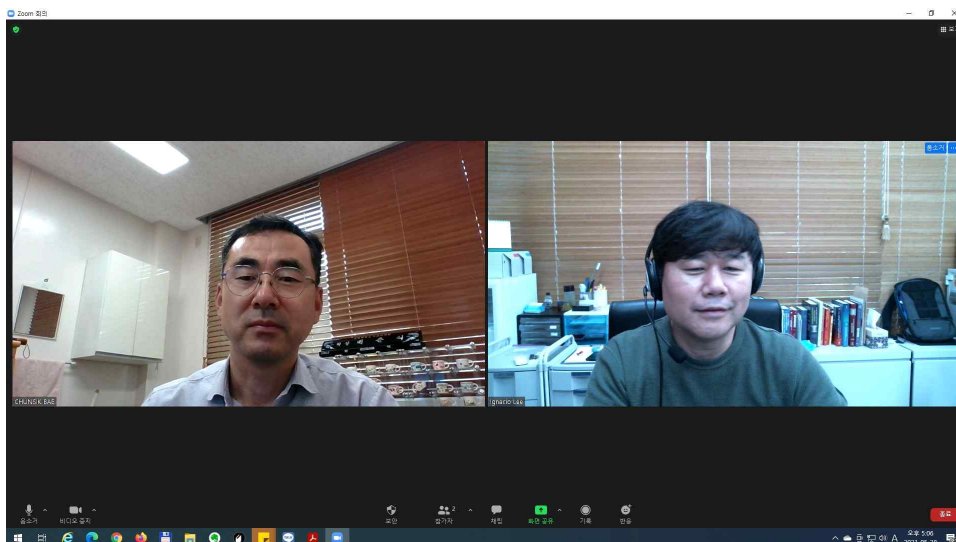


그림 2. Mirtazapine 경피연고제 개발 및 허가관련 자문회의(2021.5.28.)

- 주요 자문내용
  1. Effectiveness에 대한 접근
    - ① 약물용량에 따른 효과의 정량화 필요(PK시험을 통한 혈중농도와의 관계 접근)

- ② Field study와 병행 접근이 필요함(전남대 수의과대학과 협력 연구가능)
- 2. Safety에 대한 접근
  - ① 안전성 허용범위에 대한 접근 필요(주로 실험실에서 연구가 수행되어야 함)
  - ② 6주 이상의 평가가 수행되어야 함
  - ③ 여러 부작용(vocalization, tremor, polyuria, polydipsia 등), 신체검사, 임상병리, PK, 임상증상(ECG, 혈압 등), 조직병리에 대한 종합적 판단이 필요
  - ④ NOAEL (no-observed adverse effect level)을 바탕으로 한 MOE (margin-of-exposure)에 접근이 필요함
- 진정제를 이용한 고양이의 스트레스 예방에 관한 자문
  - 자문 전문가: 남궁철 교수(서울대학교 의과대학)-뇌신경과학
  - 자문방법
    - 1. 고양이에서 gabapentin 약동학 및 유효성에 대한 자문보고서

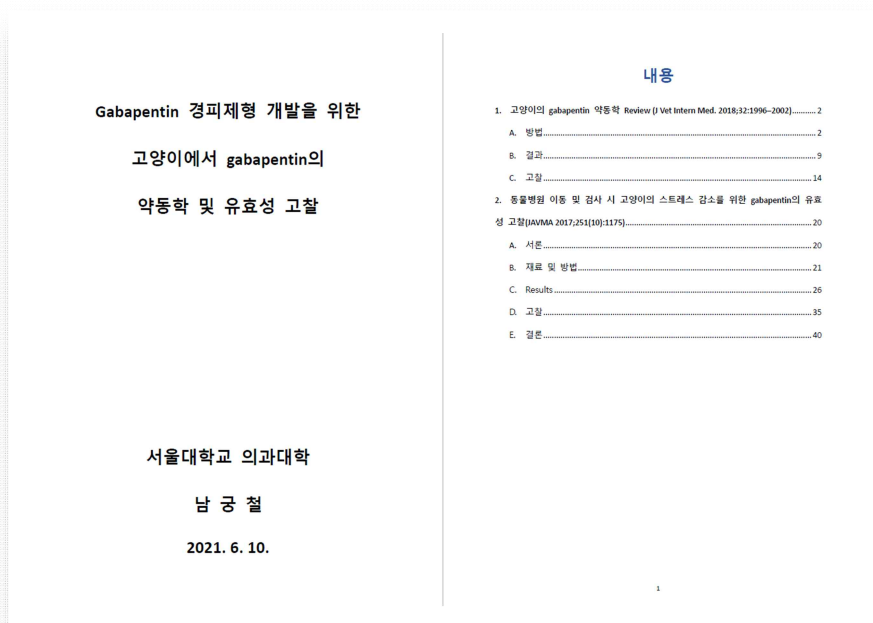


그림 3 Gabapentin 경피제형개발을위한고양이에서gabapentin의 약동학및유효성고찰 (2021.6.10., 서울대학교 의과대학 남궁철 교수)

## 2. 온라인 자문회의(2021.6.10.)

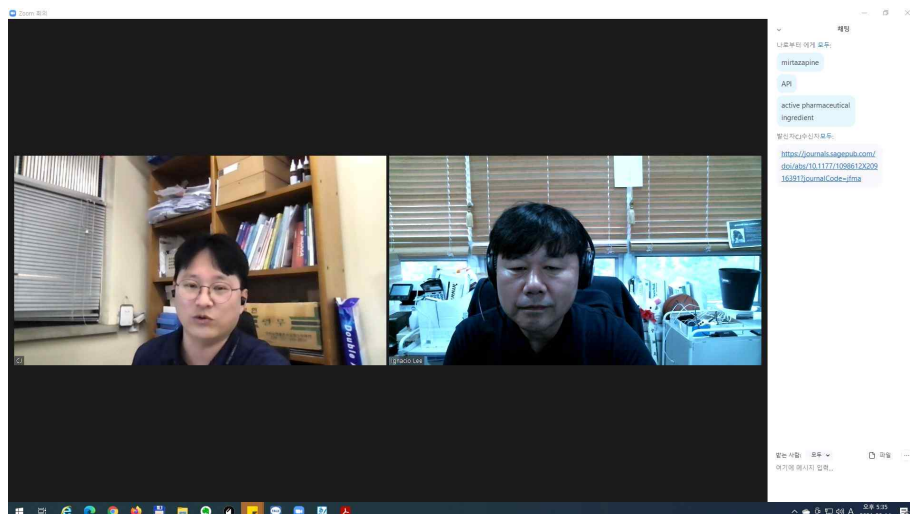


그림 4 Gabapentin 경피제형 개발을위한 고양이에서 gabapentin 약동학 유효성 관련 자문회의(2021.6.10.)

- 주요 자문내용
  1. 고양이에서 gabapentin의 약동학
    - ⑤ 반복투여 시 약물의 흡수가 빨라질 수 있음 IV 투여 후 2시간 정도 경도의 sedation 유발가능(side effect 주의)
    - ⑥ 5.4 ug/mL 정도의 혈중농도 도달의 투여용량 추천(8 mg/kg)
    - ⑦ 경피형 젤로 제형변경한 예가 있으나, 혈중 내 약물전달이 매우 낮음을 고려 바람
  2. 고양이에서 gabapentin의 유효성
    - ① 동물병원 검사 전 gabapentin (100 mg) 적용한 경우에 대해 고찰
    - ② Trazodone을 이용한 방법도 추천됨(50 mg 투여-더 적은 용량으로 유사효과를 나타낼 수 있음)
    - ③ 3.4-7.7 kg 고양이에 100 mg 투여로 평균 20.5 ± 4.7 mg/kg가 투여됨
    - ④ Dose가 높을 수록 부작용이 커질 수 있음 주의(25.6 -29.4 mg/kg 투여 고양에서 강한 sedation 발생)
    - ⑤ 행동학적 평가를 통해 peak effect가 투여 후 2-3시간에 나타남 --> 동물병원 내원 전 90분 전 투여가 가장 효과적임(PK 및 유효성 고려)

## 2) 경피흡수형 제형개발 및 평가

### ① 약물 특성 확인 및 분석법 확립

#### ○ 약물의 물리화학적 특성 확인

- 약물 후보군으로 **진정제 2종(gabapentin, trazodone)**, **식욕감소치료제(mirtazapine)**, **구토억제제(maropitant)**를 선정함
- 피부 투과에 있어 고려하여야 할 요소인 물에 대한 용해도, Log P, pka에 대하여 문헌 조사 및 실제 시험을 통하여 그 수치를 확인함

표 1. 약물 후보군의 물리화학적 특성

항목	Gabapentin	Mirtazapine	Maropitant	Trazodone
Water solubility (mg/ml)	>100	약 1.0	6.27E-05	0.3
Log P	1.25	2.9	6.27	2.68 / 3.13
pka 1	3.7	7.7	9.26	7.09
pka 2	10.7	-	-	-

- Gabapentin 과 Mirtazapine의 경우 물에 대한 용해도가 어느 정도 확보가 되나 Trazodone 과 Maropitant의 경우 상대적으로 낮은 용해도가 확인됨
- 투과도 상승에 있어서 널리 사용되는 물질인 **Propylene glycol**에 약물을 녹여 rat의 피부를 이용하여 In-vitro 투과시험을 진행함

#### ○ 약물 분석법 validation을 통한 분석법 확립

- USP 내 기재된 분석법 및 참고문헌을 통해 각 약물의 분석법을 확인하였으며, 해당 분석법으로 분석 진행 시 약물의 분석에 있어 문제가 없는지 확인함.
- 분석법에 대하여 3 cycle, 5 point 이상으로 검량선을 만든 후 각각에 대하여 직선성, 정밀성, 정확성을 확인하고 Limit of quantification 농도를 확인함.
  - Gabapentin 분석법 (USP analysis mehtod)

표 2. Gabapentin 분석법

Diluent	2.32 g/L monobasic ammonium phosphate in water, Adjust with phosphoric acid to pH 2.0
Mobile phase	Buffer : 0.58 g/L monobasic ammonium phosphate and 1.83 g/L of sodium perchlorate in water, Adjust with perchloric acid to pH 1.8 Acetonitrile : buffer = 24 : 76
Detector	UV 215 nm
Column	4.6 mm x 250 mm, 5 $\mu$ m Packing L1
Column temperature	40°C
Sampler temperature	5 $\pm$ 2 °C
Flow rate	1 mL/min
Injection volume	20 $\mu$ l

- Mirtazapine 분석법 (Journal of Chromatographic Science, Vol. 47)

표 3. Mirtazapine 분석법

Mobile phase	Buffer : 0.3% Triethylamine (pH adjusted to 3.0 with ortho-phosphoric acid) Acetonitrile : buffer = 22 : 78
Detector	UV 215 nm
Column	4.6 mm x 250 mm, 5 $\mu$ m Packing L1
Column temperature	40°C
Flow rate	1 mL/min
Injection volume	20 $\mu$ l

- Maropitant 분석법 (Pfizer animal health discovery research)

표 4. Maropitant 분석법

Mobile phase	25 mM ammonium acetate in 75% MeOH
Detector	UV 220 nm
Column	4.6 mm x 150 mm, 5 $\mu$ m, C8 column
Column temperature	30°C
Sampler temperature	25°C
Flow rate	1 mL/min
Injection volume	10 $\mu$ l

- Trazodone 분석법 (USP analysis method)

표 5. Trazodone HCl 분석법

Diluent	<b>solution A : Solution B = 80 : 20</b>															
Mobile phase	Solution A: 0.01%(v/v) triethylamine in D.W Solution B: 0.01%(v/v) triethylamine in acetonitrile															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (min)</th> <th>Solution A (%)</th> <th>Solution B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>32</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>12.01</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table>	Time (min)	Solution A (%)	Solution B (%)	0	80	20	12	32	68	12.01	80	20	15	80	20
	Time (min)	Solution A (%)	Solution B (%)													
	0	80	20													
	12	32	68													
12.01	80	20														
15	80	20														
Solution A와 B를 하기 조건에 따라 구배용매 조건으로 진행																
Detector	UV 254 nm															
Column	4.6 mm x 150 mm, 3.5 $\mu$ m Packing L1															
Flow rate	2 mL/min															
Injection volume	10 $\mu$ l															

- 분석법 validation

표 6. 분석법 validation 결과

평가항목 (기준)	Gabapentin	Mirtazapine	Maropitant	Trazodone
직선성 (0.9999이상)	0.99996	0.999995	0.999975	0.999993
정밀성 (2.0%이하)	0.36	0.20	0.20	0.05
정확성 (5% 이내)	4.15	2.80	4.37	3.07
최저 분석 농도	5.09 µg/ml	0.11 µg/ml	1.46 µg/ml	0.17 µg/ml

- Gabapentin의 경우 약 용량이 높은 관계로 인하여 다른 약물 군에 비해 높은 농도에 대한 분석 범위를 설정하여 최저 분석농도가 높게 확인되었으나, 다른 평가항목에서 적합함을 보임.
- 각 약물에 대하여 1 µg/ml 내지 100 µg/ml 범위의 농도에 대하여 분석법 validation을 진행하였으며, 분석에 있어 문제가 없음이 확인됨.

② 경피흡수제제 조성연구 및 In-vitro 간이피부투과시험

○ Formulation #1: Drug solution – Gabapentin, Mirtazapine

- 투과증진을 위해 널리 사용되는 부형제중 하나인 Propylene glycol을 이용하여 약물투과도를 확인하고자 함.
- 투과시험 조건
  - 미국약전 기준 <1724> 내 vertical diffusion cell을 이용하여 진행
  - 사용 피부: Rat의 등 피부를 적절한 방법을 이용하여 면도 후 적출
  - 시험액: Phosphate buffer saline (pH 7.4)
  - 샘플 채취 시간 : 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간

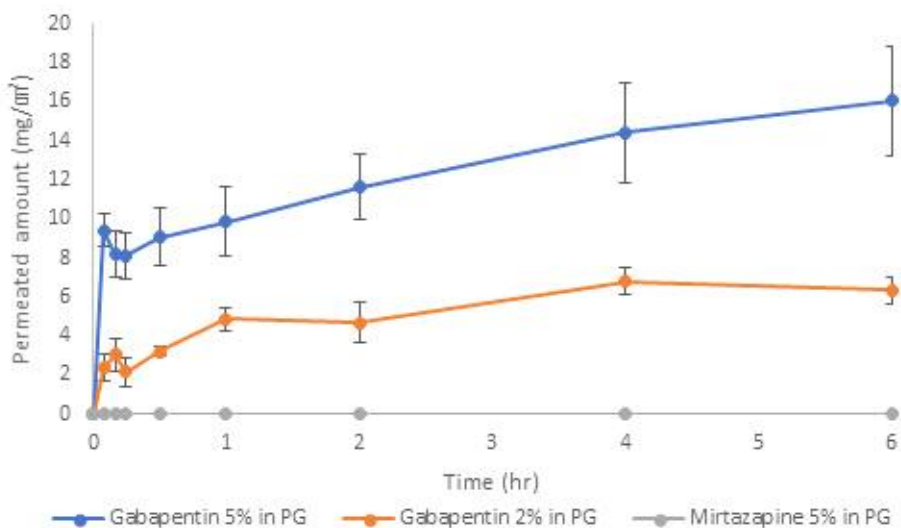


그림 5 Gabapentin, Mirtazapine 피부투과시험 결과

- 비교적 친수성인 약물군에 대하여 피부 투과시험 진행 결과, Gabapentin의 경우 농도에 따라 투과도가 높아지는 것으로 확인되며, Mirtazapine의 경우 투과가 되지 않는 것으로 확인됨.
- Gabapentin의 경우 용해도가 매우 높은 장점이 존재하나, 투여용량이 높은 것으로 확인됨 (Off label use in cat : 100 mg capsule)

- Mirtazapine의 경우 투과증진제의 양이 많음에도 불구하고 투과가 되지 않는 양상이 확인됨

○ Formulation #2-1 : Ointment – Maropitant

- Maropitant의 경우 난용한 약물로서 Oil 성분을 기반으로 하는 조성 연구가 필요한 것으로 판단됨.
- Oil 류를 기반으로 하는 피부 투과제형중 하나인 연고제의 일반적인 처방을 통해 투과시험을 진행하고자 함

표 7. Maropitant 연고 조성표

번호	구분	원료명	성분명	Weight (g)	(%)
1	첨가제	백색 바셀린	페트롤라툼	18	90
2		MCT Oil (EP)	카프릴릭/카프릭트리글리세리드	0.8	4
3		Glyceryl stearate	친유형글리세릴스테아레이트	1.0	5
4	주성분	Maropitant	마로피던트	0.2	1

- 연고 제조 조건
  - 백색 바셀린과 Glyceryl stearate, MCT oil을 한곳에 넣고 중탕하여 완전히 녹인 뒤 Maropitant를 넣고 Homogenizer를 이용하여 13000rpm, 5분간 균질화 한다.
  - 이후 적당한 방법의 교반기를 이용하여 교반하며 천천히 식힌 후 이를 Maropitant 연고로 사용한다.
- Maropitant 연고에 대하여 피부투과시험 진행 결과 약물이 투과되지 않음.
- 이에 대한 원인을 확인하고자 Maropitant 연고 내 주성분의 재결정 현상이 의심되며, 이를 확인하기 위해 전자현미경을 이용하여 관측한 결과 Maropitant 입자의 재결정이 확인됨.

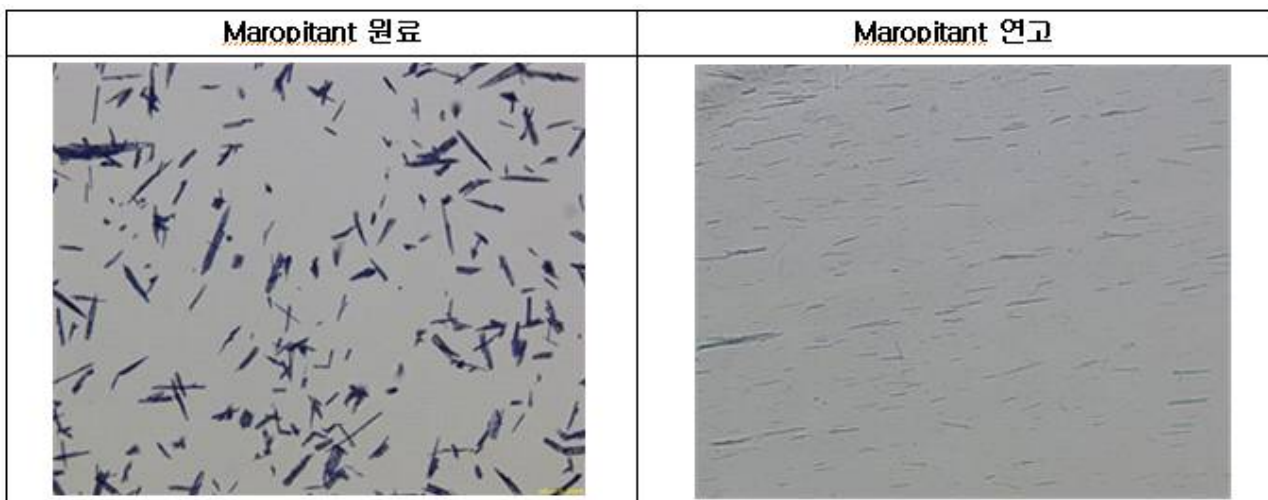


그림 6 Maropitant 주성분 및 연고 전자현미경 관측 이미지

- 추가로 개/고양이에 피부 적용에 있어 Rat skin의 경우 적용 부위와 유사하지 않은 것으로 확인되며, 적절한 투과모델의 선택 또한 고려하여야 할 부분으로 확인됨

표 8. 피부 투과에 사용되는 종류 및 부분 두께

Species	SC (μm)	Epidermis (μm)	전체 두께(mm)
Pig ear	10	50	1.3
Hairless mouse	8.8	18.0	0.41
Rat dorsal skin	18	32	2.09

- Rat 피부의 경우 비교적 두꺼운 epidermis를 갖는 것으로 확인되며, 이는 실제 적용할 동물 모델인 cat ear에 도포함에 있어 큰 차이가 있는 것으로 사료되며, 피부투과시험에 있어 변경이 요구됨.

○ Formulation #2-2 : Ointment – Trazodone

- Trazodone의 물리화학적 특성 확인 결과 Maropitant 보다 나은 용해도를 가지나, 난용한 특성을 나타냄.
- Oil류의 vehicle을 통해 피부투과 시험을 진행하기 위해 Trazodone 연고를 제조 및 평가하고자 함.
- Trazodone 의 경우 patch의 형태로 하여 Rabbit 동물모델에 있어 In-vivo 실험 논문이 확인 되었으며, 이 중 Funnel oil의 사용이 투과도 증진에 있어 중요한 역할을 한 것으로 확인 됨.
- 이를 참고하여 기존 연고 처방에서 Oil류의 종류를 변경하여 제조하고자 함.

표 9. Trazodone 연고 조성표

연번	구분	원료명	성분명	Weight (g)	(%)
1	첨가제	백색 바셀린	페트롤라툼	4.0	80
2		Funnel Oil	카프릴릭/카프릭트리글리세리드	0.25	5
3		Glyceryl stearate	친유형글리세릴스테아레이트	0.25	5
4	주성분	Trazodone	트라조돈	0.5	10

- 연고 제조 조건
  - 백색 바셀린과 Glyceryl stearate, Funnel oil을 한곳에 넣고 중탕하여 완전히 녹인 뒤 Trazodone을 넣고 Homogenizer를 이용하여 13000rpm, 5분간 균질화 한다.
  - 이후 적당한 방법의 교반기를 이용하여 교반하며 천천히 식힌 후 이를 Trazodone 연고로 사용한다.
- Trazodone 연고에 대하여 전자현미경을 통한 입자 확인 결과 Maropitant 연고와 동일하게 재결정되는 현상이 확인되었으며, 피부투과 시험시 약물의 투과가 이루어지지 않는 것이 확인됨.

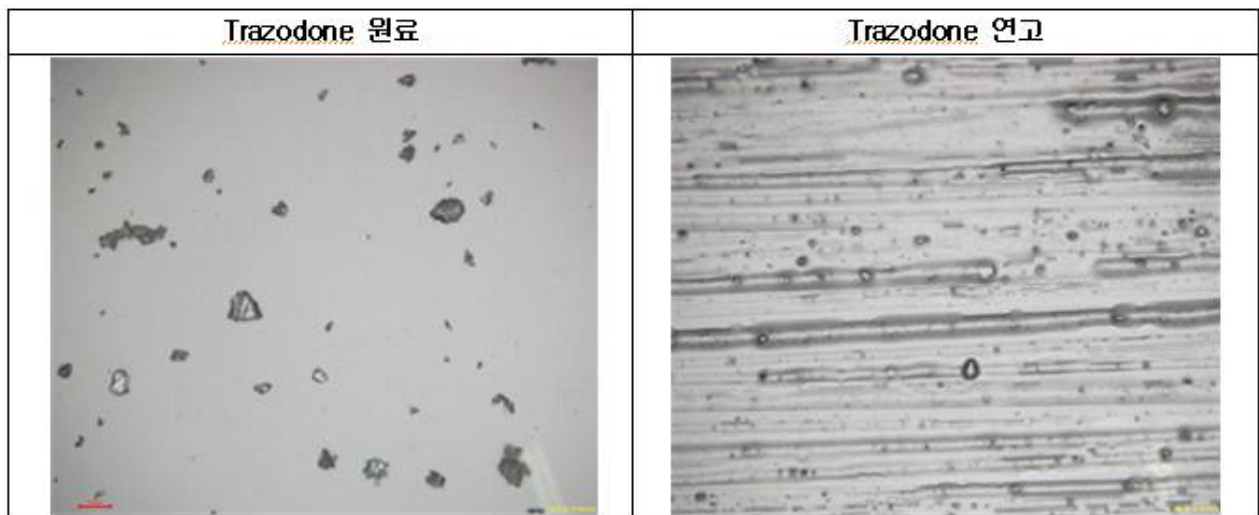


그림 7 Trazodone 주성분 및 연고 전자현미경 관측 이미지

- 후보 약물군에 있어 피부도포 용액, 연고제등에 대한 피부투과시험 시 피부투과가 이루어지지 않으며, 조성 연구를 통해 투과도 개선 및 피부 잔류시간 증대 등의 개선이 요구됨.

○ Formulation #3-1 : Emulsion – Maropitant

- 피부 투과도 증진을 위한 방법으로 nano/micro emulsion 제조를 통한 투과도 증진 방법이 있으며, 이를 사용하기 위한 방법으로 계면활성제 종류 및 약물의 용해도에 대한 조사가 필요함.
- 대표적으로 사용하는 Oil류, 계면활성제의 종류로는 Capryol 90, Capryol PGMC, Labrafil, labrasol, Tween 80, Span 80, Transcutol, Propylene glycol 등이 있으며, 이 중 Capryol 90, Labrasol 및 Transcuto HP과 정제수의 혼합을 통한 emulsion 에서 투과도가 증가된다는 문헌이 확인됨.
- 이를 확인하기 위해 surfactant 로서 Capryol 90 co-surfactant 로서 Labrasol 과 transcutol HP의 혼합물에 정제수를 첨가하며 emulsion의 생성 구간을 확인하고 약물을 탑재하여 용해도를 향상시키고자 함.

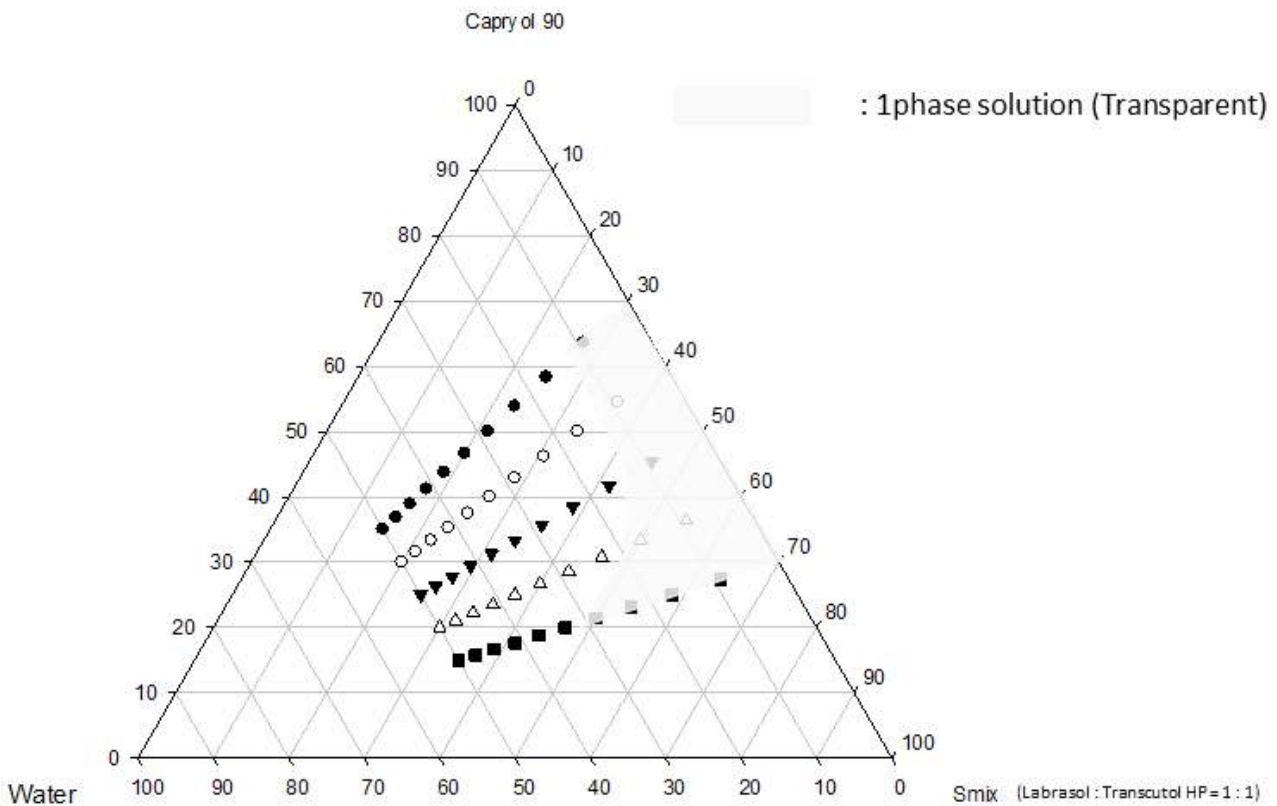


그림 8. Surfactant, co-surfactant 및 정제수의 Pseudo-ternary phase diagram

- Phase diagram을 통해 Smix : Capryol 90 = 7 :3 의 비율에서 약물의 용해도가 약 40 mg/mL 정도까지 높아지는 것으로 확인 되었으며, 해당 조성에서의 피부투과시험을 통해 약물의 투과도를 확인하고자 함.
- 투과시험 조건
  - 미국약전 기준 <1724> 내 vertical diffusion cell을 이용하여 진행
  - 사용 피부 : Hairless mouse 피부
  - 시험액 : 80% EtOH
  - 샘플 채취 시간 : 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간
- Maropitant의 경우 Phosphate buffer saline 용액에서 충분한 용해도가 확보되지 않음에 따라 시험액을 80% EtOH로 변경하여 진행

표 10. Maropitant nanoemulsion 투과시험 결과

Permeation model	Permeated amount (μg)	S.C (μg)	Dermis (μg)
------------------	-----------------------	----------	-------------



Hairless mouse skin	3.53 ± 2.63 (4h)	6.74 ± 1.66	74.66 ± 37.23
---------------------	------------------	-------------	---------------

- Maropitant nanoemulsion의 경우 skin을 투과하여 receptor phase에서 약물이 확인되었으나, 투과율이 매우 낮은 것으로 확인됨.
- 피부 종류 및 기본적인 투과율을 확인하기 위해 Cellulose acetate membrane, rat dorsal skin, hairless mouse skin을 이용하여 membrane 종류에 따른 투과율을 비교하고자 함.
- 투과시험 조건
  - 미국약전 기준 <1724> 내 vertical diffusion cell을 이용하여 진행
  - 사용 피부 : Rat dorsal skin, hairless mouse skin, cellulose acetate membrane
  - 시험액 : 80% EtOH
  - 샘플 채취 시간 : 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 24시간

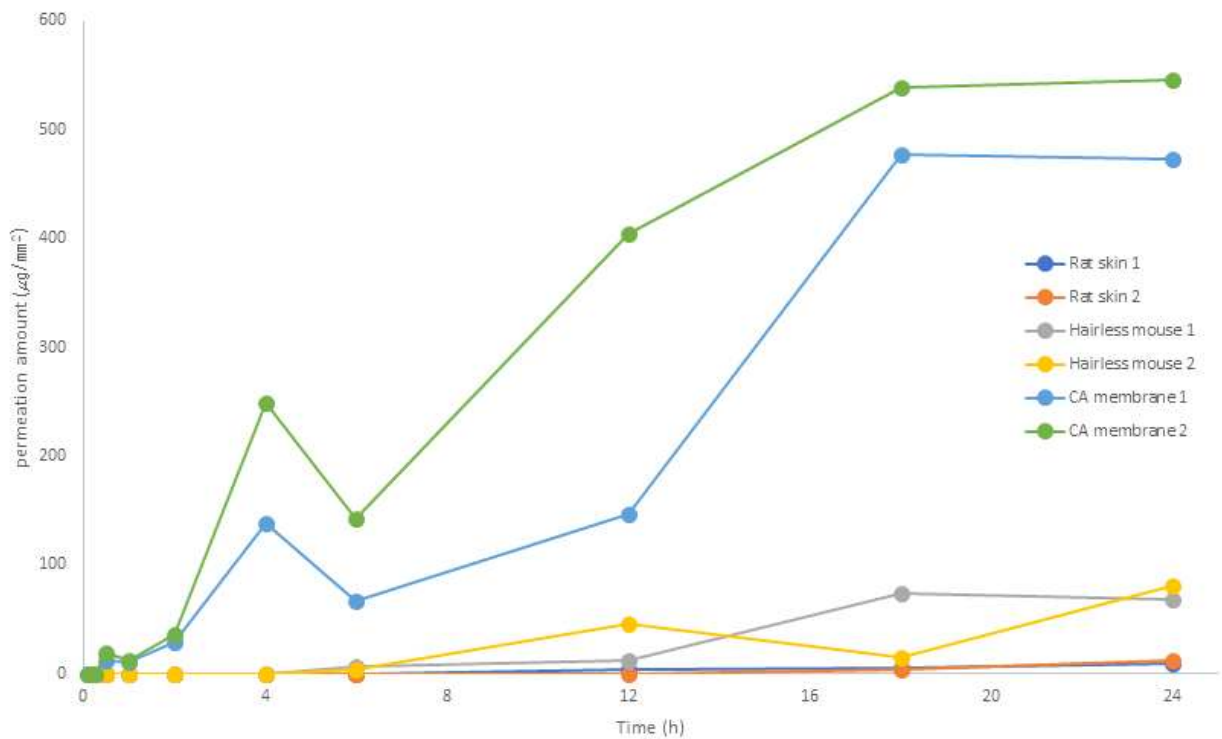


그림 9. Membrane 종류에 따른 투과도

표 11. Membrane 종류에 따른 투과시험 결과

Permeation model	Permeated amount (µg)	S.C (µg)	Dermis / membrane (µg)	Donor phase (µg)	Sum	Flux (0-6)	Flux (6-24)
Rat dorsal skin	19.90 ± 3.15 (24h, 2.11%)	14.23 ± 3.63(0.24%)	235.90 ± 13.87 (26.21%)	74.44 ± 28.24 (8.27%)	344.47 ± 21.14	0	4.31
Hairless mouse	132.24 ± 10.32 (24h, 14.69%)	-	13.80 ± 0.70 (1.53%)	738.26 ± 15.92 (82.01%)	884.31 ± 4.90	1.79	26.97
Cellulose acetate membrane	899.88 ± 64.49 (24h, 99.98%)	-	23.84 ± 1.22 (2.65%)	2.53 (0.28%)	926.25 ± 63.17	54.76	180.40

- Cellulose acetate membrane을 이용하여 확인한 결과, nanoemulsion 제형에서 투과가 이루어지는 것으로 확인되며, **제조 제형이 피부투과에 적합하지 않음**이 확인됨.
- 추가 조성 연구를 통해 개선된 투과도를 갖는 제제 연구가 필요한 것으로 사료됨.

○ Formulation #3-2 : Emulsion – Trazodone

- Trazodone의 경우 기존 연고 처방에서 입자의 재결정화가 확인되었으며, 조성 연구를 통해 약물의 용해도 및 투과도 개선이 요구됨.
- 이를 해결하기 위해 Nanoemulsion이 포함된 hydrogel을 제조하여 용해도와 투과도가 개선되며, 고양의 귀에 적절히 도포할 수 있는 상태의 제형을 개발하고자 함

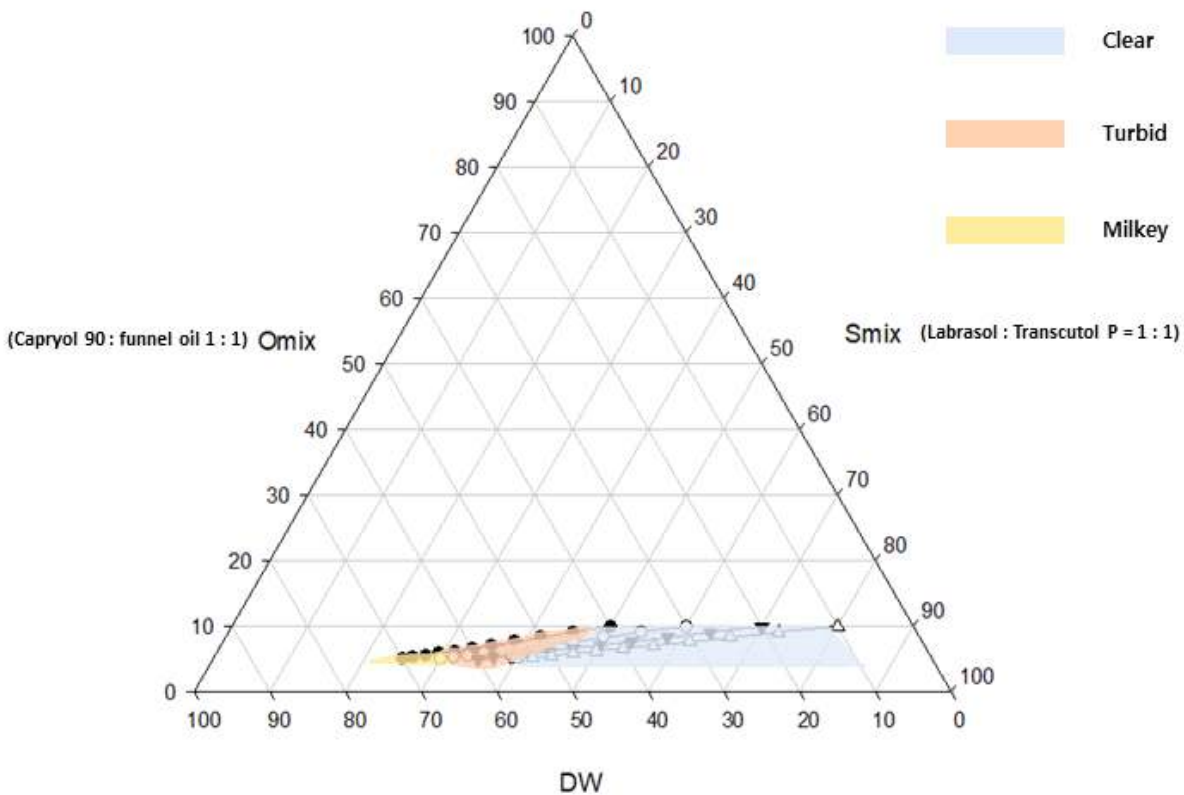


그림 10. Omix, Smix, 정제수의 pseudo-ternary phase diagram

- Pseudo-ternary phase diagram을 통해 nanoemulsion으로 예측되는 구간인 Clear한 구간이 확인되었으며, 해당 부분 중 정제수의 비율이 가장 높은 부분을 최적 지점으로 하여 약물의 용해도를 확인하고자 함.
- 약물 도포를 위한 hydrogel 제조 조건으로 약물을 정제수에 녹인 후 HPMC 4000cps를 1% w/v으로 하여 균질하게 혼합하여 hydrogel을 제조함
- Emulsion이 포함된 hydrogel을 제조하기 위해 약물이 없는 hydrogel에 약물이 함유된 emulsion을 1 :1 비율로 균질하게 혼합하여 emulsion-hydrogel을 제조함.

표 12. Trazodone emulsion 및 hydrogel 약물 용해도

Formulation	약물 농도 (mg/mL)
Emulsion	36.98
Emulsion-hydrogel	18.06
Hydrogel	22.41

- 제조된 emulsion, emusiol-hydrogel, hydrogel에 대한 용해도 시험 결과 emulsion을 통한 방법으로 제조 진행시 약물의 용해도 증가가 확인됨.
- 제조된 조성의 피부투과도를 확인하기 위해 Hairless mouse skin을 이용하여 투과시험 진행
- 투과시험 조건
  - 미국약전 기준 <1724> 내 vertical diffusion cell을 이용하여 진행
  - 사용 피부 : Hairless mouse skin
  - 시험액 : Phosphate buffer saline (pH 7.4)
  - 샘플 채취 시간 : 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 24시간

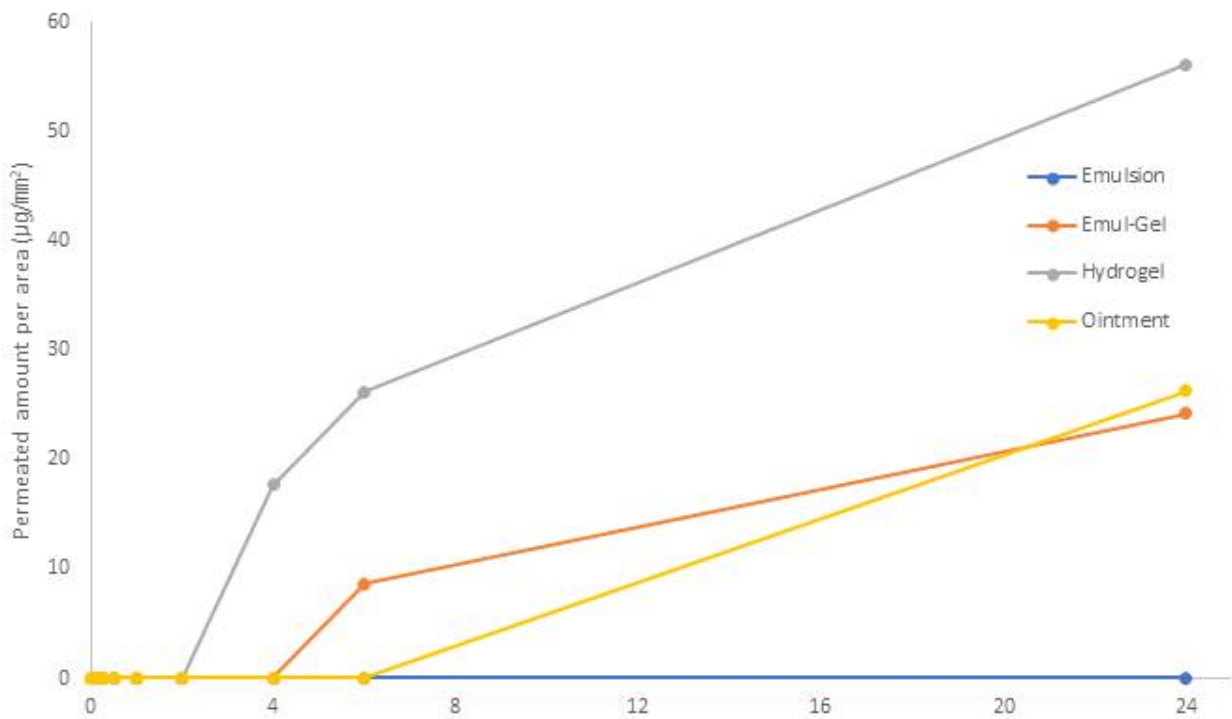


그림 11. Trazodone emulsion, hydrogel 투과시험 결과

- 투과시험 결과 HPMC를 이용한 hydrogel에서 가장 높은 투과 양상이 확인됨.
- Trazodone 약물의 경우 emulsion을 통한 제조 방법 보다 hydrogel을 이용한 제조 방법의 접근이 적합하다고 판단됨.

○ Formulation #4 : Hydrogel – Trazodone

- HPMC hydrogel의 투과도를 증가시키기 위해 여러 종류의 투과증진제를 사용하여 투과시험을 진행하고자 함.
- 피부투과도 향상을 위한 부형제로 Propylene glycol (PG), Transcutol HP (TRC), Isopropyl myristate (IPM)을 사용하여 약물의 투과도 변화를 확인하고자 함
- HPMC hydrogel 제조조건
  - 정제수와 투과증진제의 비율에 따라 총 부피가 50 ml이 되도록 하여 균일하게 혼합 한 후 Trazodone hydrochloride 1g을 완전히 녹인다.
  - 이후 HPMC 15,000cps를 1% w/v으로 하여 천천히 교반하여준 후 이를 hydrogel로 사용한다.

표 13. 조성별 정제수 - 투과증진제 비율표

조성	정제수	Propylene glycol	Transcutol HP	Isopropyl myristate
HPMC PG 10%	90	10	-	-
HPMC PG 10% + IPM 10%	80	10	-	10
HPMC PG 10% + TRC 10%	80	10	10	0
HPMC IPM 10%	90	-	-	10
HPMC IPM 20%	80	-	-	20

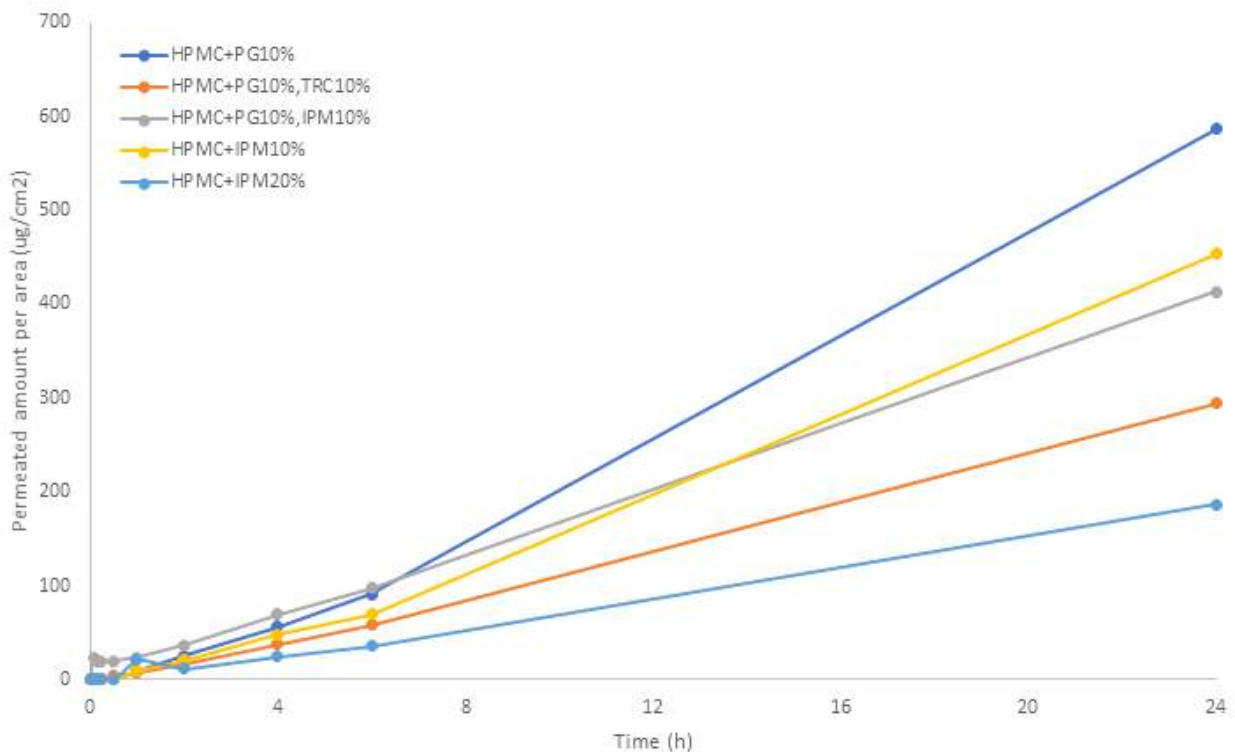


그림 12. 투과증진제 종류에 따른 피부투과시험 결과

- 피부투과시험 결과 **HPMC와 PG의 혼합 조성**이 투과도가 가장 높은 것으로 확인됨.
- PG의 증가에 따른 투과도 변화 확인이 요구됨.
- 고양이 귀 내 약물 도포에 있어 높은 점도를 갖는 조성의 경우 오랜 부착시간을 통해 피부 투과에 있어 유리한 조건임에 따른 HPMC 농도 변경이 요구됨.
- HPMC hydrogel 제조조건
  - 정제수와 PG를 비율에 따라 총 부피가 50mL이 되도록 하여 균일하게 혼합한 후

Trazodone hydrochloride 1 g을 완전히 녹인다.

- 이후 HPMC 15,000cps를 각 비율에 맞게 넣은 뒤 천천히 교반하여 이를 hydrogel로 사용한다.

표 14. 조성별 HPMC, PG 비율 표

조성	정제수	Propylene glycol	HPMC
HPMC 1% PG 20%	80	20	1% w/v
HPMC 1% PG 30%	70	30	1% w/v
HPMC 2% PG 20%	80	20	2% w/v
HPMC 2% PG 30%	70	30	2% w/v
<b>HPMC 3% PG 20%</b>	<b>80</b>	<b>20</b>	<b>3% w/v</b>
HPMC 3% PG 30%	70	30	3% w/v

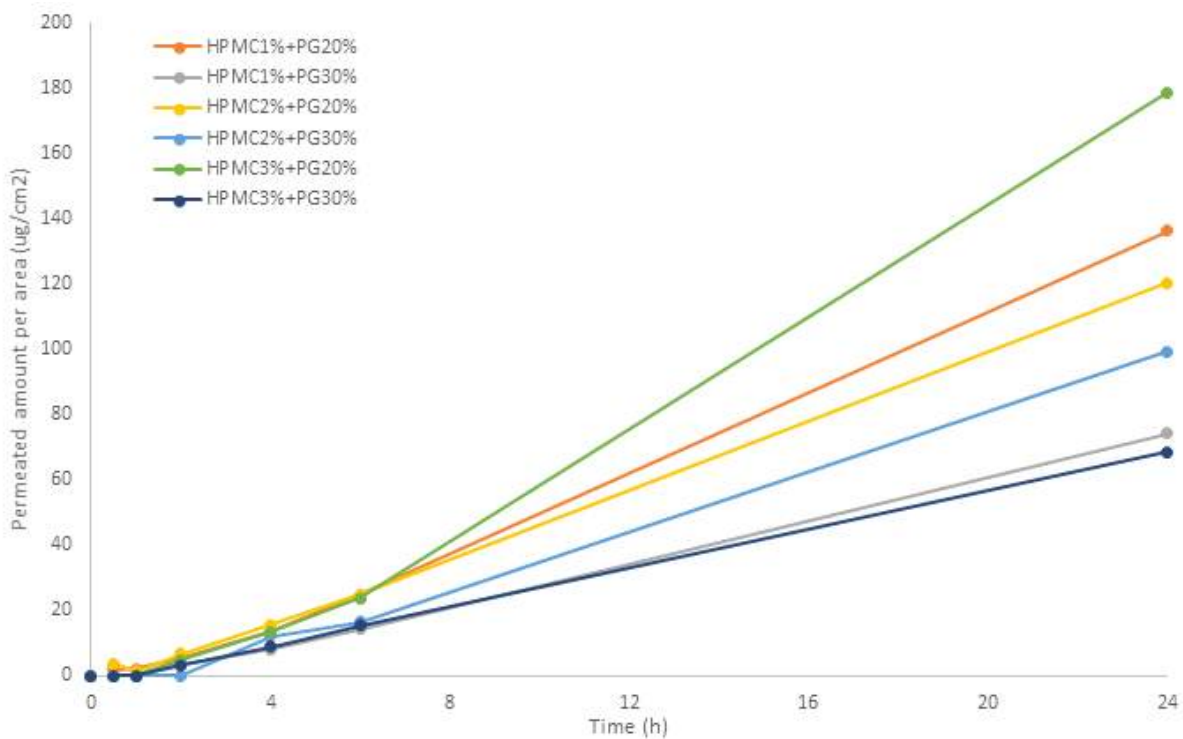


그림 13. HPMC 비율 및 PG 비율에 따른 피부투과시험 결과

- HPMC 비율이 증가에 따른 투과도 변화는 크게 확인되지 않았으나, PG 비율에 따른 투과도 변화가 확인됨.
- PG 비율이 늘어남에 따라 투과도가 줄어드는 것이 확인되었으며, PG의 경우 적절한 양의 조절이 요구됨.

#### ○ 개발약물 선택

- **약물 활용도: 진정제(gabapentin 또는 trazodone)**이 고양이의 병원 내원 전 투여를 통한 진정효과로 진료 수의사에게 안전하며 효율적인 진료환경을 제공하며, 다른 동물업 종사자(미용사 등) 및 동물의 이동 등과 같이 안정이 필요한 상황에서 적용가능성이 높아 경피형 진정제에 대한 개발을 우선으로 함
- **약물투여 효율성:** 적절한 약물의 효과를 발현하기 위한 투여량(gabapentin vs. trazodone = 100 mg/cat vs. 50 mg/cat)<sup>1)</sup> 및 혈중농도(각 약물의 C<sub>max</sub>로 고려함, gabapentin vs. trazodone = 8 ug/mL vs. 1.3-1.5 ug/mL)<sup>2)</sup> 비교를 통해 trazodone이 gabapentin 보다

1) JAVMA 2017;251(10):1175-1181. / JAVMA 2016;249(2):202-207

적게 필요하므로 경피약물 전달효율이 낮은 것을 고려하여 같은 효과를 위해 적은 양이 필요한 trazodone을 우선 선택함

○ Trazodone 경피제형에 대한 in-vitro test 요약

- 약물의 특성을 고려하여 4종의 약물(trazodone, gabapentin, maropitant, mirtazapine)에 대한 경피흡수제 연구를 진행하였으며, 약물의 용도(고양이의 스트레스 감소) 및 투여량 (50 mg)을 고려하여 trazodone을 우선 개발대상 약물로 선정함
- 연고제의 경우 In-vitro 시험에서 약물의 투과가 이루어지지 않음이 확인되었으며, 선정된 약물군에 있어 적합하지 않은 제형으로 확인됨.
- 약물의 용해도를 높이기 위한 방법으로 Emulsion화를 통해 약물의 용해도가 향상되었으나, 투과도적인 측면에서 적합하지 않음이 확인됨.
- 이 중 Trazodone hydrogel이 In-vitro 피부투과시험을 통해 가장 뛰어난 후보군으로 확인됨.
- Trazodone hydrogel을 사용하여 실제 고양이를 이용한 시험을 진행함

○ 향후 진행

- Formulation #3-1 시험에서 여러 피부조건(rat dorsal skin, hairless mouse skin, cellulose acetate membrane)에서 평가를 해 보았으며, 피부조건에 따라 차이가 나타남을 확인하였음
- 현재 사용된 여러 in vitro system이 실제 고양이의 투여시험에서 약동학 예측 한계점이 있음을 확인함
- 고양이의 inner pinna에서 투과도를 예측하기 위한 신뢰성있는 평가 시스템이 필요하며, 이를 위해, 고양이 피부투과도 평가를 위한 방법확보가 선행되어야 할 것으로 판단되었으며, 이를 위해 3D culture 혹은 organoid를 사용한 방법을 고찰 중에 있음

3) 개발제형 대한 동물에서 실용성 확인

○ 고양이에서 trazodone 투여시험((주)노터스)

- 동물: 건강한 고양이 4수(성별: 수컷 2두/암컷2두, 연령: 10-11개월, 체중: 5.09 ± 0.65 kg)
- IACUC 승인번호: KNOTUS IACUC 21-KE-1008
- 시험방법: 2x2 cross over, phase 간의 7일 휴약기간
- 투여량: trazodone 경구 정제 25 mg (대조약물) / trazodone hydrogel 1.25 g (함량 20%, trazodone 25 mg) (시험약물)
- 투여방법
  - 경구투여: 보조자가 동물을 사육상자 밖으로 꺼내어 자연스럽게 보정한 후, 투약기를 이용하여 시험물질을 혀 안쪽에 넣고 입을 다물게 한 다음, 인후두부를 부드럽게 쓰다듬어 연하시킨 후 삼켰는지 확인하고, 주사기를 이용하여 물 약 16 mL을 투여함. 사료는 투여 전 12 시간 이상 절식(over-night fasting)을 실시하였으며, 시험물질 투여 후 4 시간째 채혈을 진행한 뒤, 사료 급여를 실시함
  - 경피투여: 시험물질을 고양이의 양측 이개부 (pinna) 내측에 각각 0.625 g씩 도포 (장갑을 반드시 착용)하고, 도포 후 12 시간 동안 Elizabeth collar를 적용하였다. 사료는 투여 전 12 시간 이상 절식(over-night fasting)을 실시하였으며, 시험물질 투여 후 4 시간째 채혈을 진행한 뒤, 사료 급여를 실시함
- 군 구성
  - Phase 1

2) AJVR 2010;71(7):817-821 / AJVR 2013;74(11):1450-1456 / Froiers in Pharmacology 2015;5:224 (trazodone 은 고양이 자료가 없어 개와 사람의 자료를 참조함)

군	성별	동물수 (마리)	동물번 호	투여물질	투여경로	투여량
G1	M/F	1 / 1	1 / 2	대조약물	경구	1 T/head
G2	M/F	1 / 1	3 / 4	시험약물	경피	1.25 g/head

• Phase 2

군	성별	동물수 (마리)	동물번 호	투여물질	투여경로	투여량
G1	M/F	1 / 1	1 / 2	시험약물	경피	1.25 g/head
G2	M/F	1 / 1	3 / 4	대조약물	경구	1 T/head

- 채혈

- 채혈방법: 경정맥에서 실시, 예정된 시간에 전혈 약 2.5 mL을 채혈하여 K2-EDTA가 처리된 튜브에 담음
- 채혈시간
  1. 대조약물: 투여 전 (0) 및 투여 후 15, 30 분, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48 시간 (총 10 points)
  2. 시험약물: 투여 전 (0) 및 투여 후 30 분, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24, 48 및 96 시간 (총 11 points)
- 채혈 후 3,000 rpm, 4 °C에서 15 분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후, 분리된 혈장을 혈중 약물농도 분석 전까지 초저온 냉동고 (약 -70 °C)에 보관함

○ 혈중 약물농도 분석(경희약품분석센터)

- LC-MS/MS를 이용한 고양이 혈중 내 trazodone 농도 측정
- 분석장비
  - HPLC: Agilent 1100 Series HPLC (Agilent, U.S.A.)
  - MS/MS: The Applied Biosystems MDS SCIEX API 2000 triple quadrupole mass spectrometer (Applied Biosystems, Framingham, Massachusetts, U.S.A.)
  - ESI positive ion, MRM mode로 측정
- 데이터 처리
  - Analyst® program (ver. 1.6.2, AB SCIEX)
  - 회귀식은  $1/x^2$ 으로 가중치 적용
- 검량선용 표준시료 및 품질관리시료 결과

시험정보(Information)	
시험의뢰자(Sponsor)	(재)오송첨단의료산업진흥재단
시험기관(Investigator)	경희약품분석센터
시험기간(Study Duration)	2022.03.11~2022.03.21
시험방법(Method Description)	
시료 분석 보고서 번호 (Sample Report Number)	KHSA-2022-01-R
분석물질(Analyte)	Trazodone
내부표준물질(Internal Standard)	Trazodone-d6
생체시료(Matrix)	Cat plasma
항응고제(Anticoagulant)	EDTA
시료 처리방법(Preparation Method)	액상추출법(LLE, liquid-liquid-extraction)
분석방법(Detection Method)	LC-MS/MS
사용 시료량(Assay Volume Required)	50 µL
회귀선 및 가중치 (Regression and Weighting)	Linear regression, $1/x^2$ weighting
정량(Quantification)	Peak area ratio
검량선 농도 범위	DB, ZB, 5, 50, 200, 500, 1000, 2000, 5000 ng/mL

(Calibration Curve Range)	
품질관리시료 농도 (Quality Control Concentrations)	15, 1500, 4000 ng/mL
<b>직선성(Linearity) (검량선/농도-반응(Calibration/Concentration-Response))</b>	
직선성(Linearity)	기울기: 0.00217~0.00234 y-절편: -0.0012200~-0.0001280 상관계수(r): 0.9992~0.9999
<b>품질관리시료의 정확성, 정밀성, 선택성(Accuracy, Precision and Selectivity)</b>	
배치내(Intra-Batch Quality Control)	정밀성 0.050~2.551%, 정확성 96.874~106.510%
배치간(Inter-Batch Quality Control)	정밀성 1.369~3.793%, 정확성 98.715~101.840%
선택성(Selectivity)	분석에 영향을 미치는 분석방해물질은 없었으므로 선택성이 있음을 확인

○ 약동학 평가

- 투여 후 시간에 따른 혈중농도의 변화

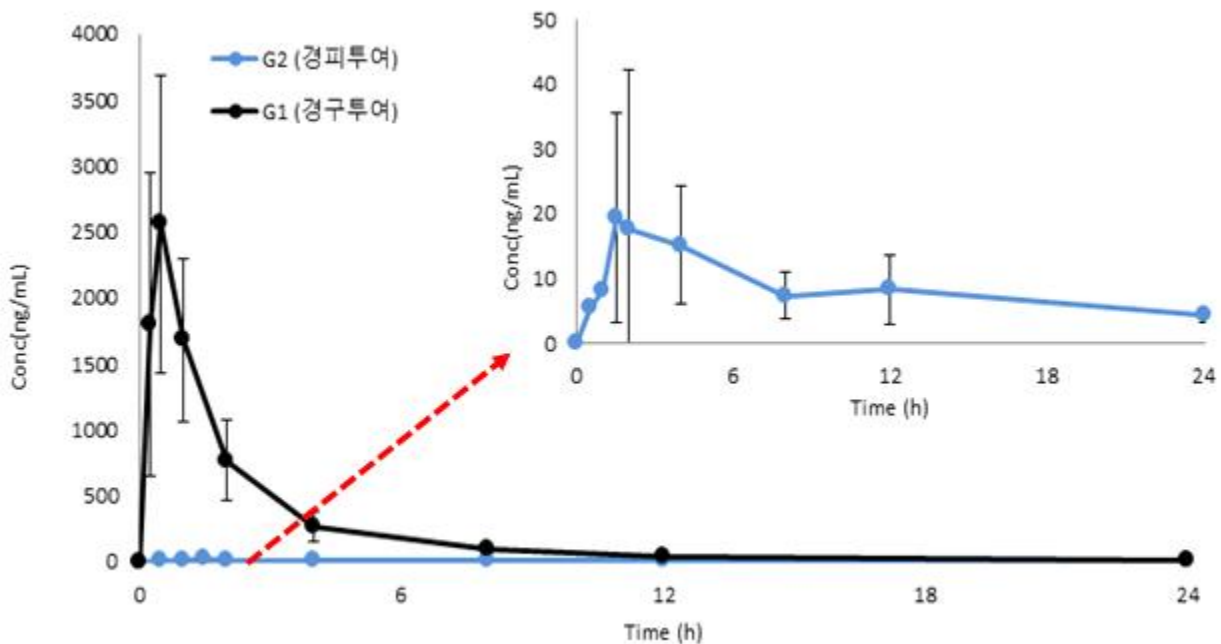


그림 14 고양이에서 trazodone 25 mg 투여(경구 및 경피) 후 혈중농도의 변화. 경피투여의 농도가 낮아 확대하여 표시함

- 약동학 변수
  - Phoenix WinNonlin 8.3.4를 이용하여 약동학 변수 산출
  - 25 mg trazodone 경구투여에 대한 고양이에서 약동학 변수

표 18 고양이에서 25 mg trazodone 정 투여 후 산출된 약동학 변수

Parameter	Units	1	2	3	4	Mean	SD
BWT	kg	4.62	5.74	5.55	4.44	5.09	0.65
N_Samples		7.00	7.00	7.00	9.00	7.50	1.00
Dose	mg	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	0.00
Half-life	h	3.41	2.16	2.74	6.61	3.73	1.99
Tmax	h	0.25	0.50	0.50	1.00	0.56	0.31
Cmax	ug/mL	3.13	2.67	4.03	2.48	3.08	0.69



AUClast	h*ug/mL	3.75	4.78	5.69	6.59	<b>5.20</b>	<b>1.22</b>
AUCINF	h*ug/mL	3.86	4.86	5.83	6.66	<b>5.30</b>	<b>1.21</b>
AUC_%Extrap_obs	%	2.86	1.56	2.50	0.93	<b>1.96</b>	<b>0.88</b>
Vz_F_obs	mL	31885.08	16049.85	16966.13	35839.37	<b>25185.11</b>	<b>10155.58</b>
	mL/kg	6901.53	2796.14	3056.96	8071.93	<b>5206.64</b>	<b>2677.95</b>
Cl_F_obs	mL/h	6476.22	5146.10	4285.35	3756.37	<b>4916.01</b>	<b>1187.39</b>
	mL/h/kg	1401.78	896.53	772.14	846.03	<b>979.12</b>	<b>286.37</b>
MRTlast	h	1.77	2.15	2.11	4.11	<b>2.53</b>	<b>1.06</b>

- 25 mg trazodone 경피투여에 대한 고양이에서 trazodone 약동학 변수

표 19 고양이에서 25 mg trazodone hydrogel 투여 후 산출된 약동학 변수

Parameter	Units	1	2	3	4	Mean	SD
BWT	kg	4.64	5.76	5.56	4.42	<b>5.10</b>	<b>0.66</b>
N_Samples		6.00	7.00	4.00	6.00	<b>5.75</b>	<b>1.26</b>
Dose	mg	25.00	25.00	25.00	25.00	<b>25.00</b>	<b>0.00</b>
Half-life*	h	13.31					
Tmax	h	2.00	4.00	12.00	48.00	<b>16.50</b>	<b>21.44</b>
Cmax	ug/mL	0.05	0.02	0.01	0.02	<b>0.02</b>	<b>0.02</b>
AUClast	h*ug/mL	0.28	0.15	0.13	0.35	<b>0.23</b>	<b>0.11</b>
AUCINF_obs*	h*ug/mL	0.34					
AUC_%Extrap_obs*	%	19.12					
Vz_F_obs*	mL	1410351.25					
	mL/kg	303955.01					
Cl_F_obs*	mL/h	73429.92					
	mL/h/kg	15825.41					
MRTlast	h	6.80	6.61	13.01	35.79	<b>15.55</b>	<b>13.82</b>

\* $\lambda_z$  (apparent terminal rate constant)의 산출이 불가하여 해당변수는 계산되지 않음(ID: 2, 3, 4)

- Trazodone 경구제형과 경피제형의 약동학 변수 비교
  - Trazodone tablet에 비교할 때 trazodone hydrogel 투여에 의한 고양이 생체의 약물 노출량(AUClast)이 2.23~7.34%로 매우 낮은 것으로 확인됨
  - 경구형 trazodone을 hydrogel 형태로 변형한 약물이 비록 적은 양(최대 7~8%)이 지만, 피부(고양이의 inner pinna) 투과가 이루어짐이 확인 되었으며, 고양이 의약품 개발에서 투여가 쉬운 경로 약물을 투여하는 새로운 가능성이 확인됨
  - 추가적인 조성연구를 통해 장시간 약물의 투과가 증가되는 제형의 고양이 의약품이 가능할 것으로 판단됨

표 20 고양이에서 trazodone 25 mg 경구투여(PO)와 hydrogel 피부투여(TD) 후 최고혈중농도(Cmax)와 약물의 노출량(AUClast, AUCinf)의 비율

ID	PO			TD			Ratio		
	Cmax	AUClast	AUCINF	Cmax	AUClast	AUCINF	Cmax	AUClast	AUCinf
	ug/mL	h*ug/mL	h*ug/mL	ug/mL	h*ug/mL	h*ug/mL	%	%	%
1	3.13	3.75	3.86	0.05	0.28	0.34	1.74	7.34	8.82
2	2.67	4.78	4.86	0.02	0.15		0.64	3.21	
3	4.03	5.69	5.83	0.01	0.13		0.15	2.23	
4	2.48	6.59	6.66	0.02	0.35		0.73	5.33	
Mean	3.08	5.20	5.30	0.02	0.23		0.82	4.53	
SD	0.69	1.22	1.21	0.02	0.11		0.66	2.28	

○ 개발 약물의 실용성 확보를 위한 추가 연구

- 생체이용률 증진방안
  - 현재 연구결과를 통해 판단한 최적의 투과증진제 비율(HPMC 3%/PG 20%)을 기본으로 좀 더 많은 조건을 탐색해 볼 예정임
  - Film forming gel (FFG) 기술 등을 이용해 피부에서 약물이 오래 잔류하게 하여 흡수시간 연장효과로 약물흡수량을 증가하여 생체이용률을 증가시키는 방법을 적용할 예정에 있음
- 약물 투여의 사용자 안전성 확보를 위한 부가시험
  - 피부투과제의 사용자 안전성 확보 평가를 위해 FDA 등에서 요구하는 자료 충족에 사용되는 margin-of-exposure (MOE) approach로 평가할 예정임(상용화될 제형확립 후 실시)
  - MOE 방법을 통해 동물에게 약물 투여하는 사람에게 노출량(유아 및 성인)이 예측될 것으로 판단되며, 이를 통해 약물투여 후 접촉금지 시간, 사용될 수 있는 최고량 등이 계산되어 약물사용의 안전성 확보가 가능할 것임

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

1) 연구수행 결과

(1) 정성적 연구개발성과

- 동물용 경피약물 허가관련 자료 확보 1건(maropitant FDA 허가 관련 자료 고찰, 전남대학교 수의과대학, 배춘식 교수)
- 고양이에서 gabapentin의 약동학/유효성 자료 확보 1건(고양이에서 gabapentin의 약동학 및 유효성 고찰, 서울대학교 의과대학, 남궁철 교수)
- 개발후보물질 4종(gabapentin, trazodone, maropitant, mirtazapine)에 대한 약물 분석법 확립
- Trazodone 피부투과도 증진시키는 조성(HPMC 3% + PG 20%) 확보를 통한 특허자료 확보
- 고양이에서 trazodone 경구투여 약동학 프로파일을 통한 논문투고 자료 확보
- 고양이에서 inner pinna를 통한 치료약물의 전신순환계에 도달 가능성 확인

(2) 정량적 연구개발성과(해당 시 작성하며, 연구개발과제의 특성에 따라 수정이 가능합니다)

< 정량적 연구개발성과표 >

(단위 : 건, 천원)

성과지표명	연도	1단계 (2021~2022)		n단계 (YYYY~YYYY)		계	가중치 (%)
		목표(단계별)	실적(누적)	목표(단계별)	실적(누적)		
전담기관 등록·기탁 지표 <sup>1)</sup>	특허출원	목표(단계별)					
		실적(누적)	1				100
연구개발과제 특성 반영 지표 <sup>2)</sup>		목표(단계별)					
		실적(누적)					
		목표(단계별)					
		실적(누적)					
계			1				100

\* 1) 전담기관 등록·기탁 지표: 논문[에스시아이 Expanded(SCIE), 비SCIE, 평균Impact Factor(IF)], 특허, 보고서원문, 연구시설·장비, 기술요약정보, 저작권(소프트웨어, 서적 등), 생명자원(생명정보, 생물자원), 표준화(국내, 국제), 화합물, 신약품 등을 말하며, 논문, 학술발표, 특허의 경우 목표 대비 실적은 기재하지 않아도 됩니다.

\* 2) 연구개발과제 특성 반영 지표: 기술실시(이전), 기술료, 사업화(투자실적, 제품화, 매출액, 수출액, 고용창출, 고용효과, 투자유치), 비용 절감, 기술(제품)인증, 시제품 제작 및 인증, 신기술지정, 무역수지개선, 경제적 파급효과, 산업지원(기술지도), 교육지도, 인력양성(전문 연구인력, 산업연구인력, 졸업자수, 취업, 연수프로그램 등), 법령 반영, 정책활용, 설계 기준 반영, 타 연구개발사업에의 활용, 기술무역, 홍보(전시), 국제화 협력, 포상 및 수상, 기타 연구개발 활용 중 선택하여 기재합니다 (연구개발과제 특성별로 고유한 성과지표를 추가할 수 있습니다).

< 연구개발성과 성능지표 >

평가 항목 (주요성능 <sup>1)</sup> )	단위	전체 항목에서 차지하는 비중 <sup>2)</sup> (%)	세계 최고		연구개발 전 국내 성능수준	연구개발 목표치		목표설정 근거
			보유국/보유기관	성능수준	성능수준	1단계 (2021~2022)	n단계 (YYYY~YYYY)	
1 상대생체이용률	%	100	미국/KindredBio	64.9	보고없음	60		타기관에서 개발 중인 제형이 46% 미만임

\* 1) 정밀도, 인장강도, 내충격성, 작동전압, 응답시간 등 기술적 성능판단기준이 되는 것을 의미합니다.

\* 2) 비중은 각 구성성능 사양의 최종목표에 대한 상대적 중요도를 말하며 합계는 100%이어야 합니다.

210mm×297mm[(백상지(80g/m<sup>2</sup>) 또는 중질지(80g/m<sup>2</sup>)]

(3) 세부 정량적 연구개발성과(해당되는 항목만 선택하여 작성하되, 증빙자료를 별도 첨부해야 합니다)

[과학적 성과]

논문(국내외 전문 학술지) 게재

번호	논문명	학술지명	주저자명	호	국명	발행기관	SCIE 여부 (SCIE/비SCIE)	게재일	등록번호 (ISSN)	기여율

국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명

기술 요약 정보

연도	기술명	요약 내용	기술 완성도	등록 번호	활용 여부	미활용사유	연구개발기관 외 활용여부	허용방식

보고서 원문

연도	보고서 구분	발간일	등록 번호

생명자원(생물자원, 생명정보)/화합물

번호	생명자원(생물자원, 생명정보)/화합물 명	등록/기탁 번호	등록/기탁 기관	발생 연도

[기술적 성과]

지식재산권(특허, 실용신안, 의장, 디자인, 상표, 규격, 신제품, 프로그램)

번호	지식재산권 등 명칭 (건별 각각 기재)	국명	출원				등록			기여율	활용 여부
			출원인	출원일	출원 번호	등록 번호	등록인	등록일	등록 번호		
1	트라조돈 또는 이의 약 학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 경피흡수 제제	대한민국	박천웅 이도현 양민석 유광휘	2022.5.2 0	10-202 2-0061 763						

○ 지식재산권 활용 유형

※ 활용의 경우 현재 활용 유형에 √ 표시, 미활용의 경우 향후 활용 예정 유형에 √ 표시합니다(최대 3개 중복선택 가능).

번호	제품화	방어	전용실시	통상실시	무상실시	매매/양도	상호실시	담보대출	투자	기타
1	√		√			√				

저작권(소프트웨어, 서적 등)

번호	저작권명	창작일	저작자명	등록일	등록 번호	저작권자명	기여율

신기술 지정

번호	명칭	출원일	고시일	보호 기간	지정 번호

기술 및 제품 인증

번호	인증 분야	인증 기관	인증 내용		인증 획득일	국가명
			인증명	인증 번호		

표준화

○ 국내 표준

번호	인증구분 <sup>1)</sup>	인증여부 <sup>2)</sup>	표준명	표준인증기구명	제안주체	표준종류 <sup>3)</sup>	제안/인증일자

- \* 1) 한국산업규격(KS) 표준, 단체규격 등에서 해당하는 사항을 기재합니다.
- \* 2) 제안 또는 인증 중 해당하는 사항을 기재합니다.
- \* 3) 신규 또는 개정 중 해당하는 사항을 기재합니다.

○ 국제 표준

번호	표준화단계구분 <sup>1)</sup>	표준명	표준기구명 <sup>2)</sup>	표준분과명	의장단 활동여부	표준특허 추진여부	표준개발 방식 <sup>3)</sup>	제안자	표준화 번호	제안일자

- \* 1) 국제표준 단계 중 신규 작업항목 제안(NP), 국제표준초안(WD), 위원회안(CD), 국제표준안(DIS), 최종국제표준안(FDIS), 국제표준(IS) 중 해당하는 사항을 기재합니다.
- \* 2) 국제표준화기구(ISO), 국제전기기술위원회(IEC), 공동기술위원회1(JTC1) 중 해당하는 사항을 기재합니다.
- \* 3) 국제표준(IS), 기술시방서(TS), 기술보고서(TR), 공개활용규격(PAS), 기타 중 해당하는 사항을 기재합니다.

[경제적 성과]

시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)

기술 실시(이전)

번호	기술 이전 유형	기술 실시 계약명	기술 실시 대상 기관	기술 실시 발생일	기술료 (해당 연도 발생액)	누적 징수 현황

- \* 내부 자금, 신용 대출, 담보 대출, 투자 유치, 기타 등

사업화 투자실적

번호	추가 연구개발 투자	설비 투자	기타 투자	합계	투자 자금 성격*

사업화 현황

번호	사업화 방식 <sup>1)</sup>	사업화 형태 <sup>2)</sup>	지역 <sup>3)</sup>	사업화명	내용	업체명	매출액		매출 발생 연도	기술 수명
							국내 (천원)	국외 (달러)		

- \* 1) 기술이전 또는 자기실시
- \* 2) 신제품 개발, 기존 제품 개선, 신공정 개발, 기존 공정 개선 등
- \* 3) 국내 또는 국외

매출 실적(누적)

사업화명	발생 연도	매출액		합계	산정 방법
		국내(천원)	국외(달러)		
합계					

사업화 계획 및 무역 수지 개선 효과

성과					
사업화 계획	사업화 소요기간(년)				
	소요예산(천원)				
	예상 매출규모(천원)	현재까지	3년 후	5년 후	
	시장 점유율	단위(%)	현재까지	3년 후	5년 후
		국내			
	국외				
	향후 관련기술, 제품을 응용한 타 모델, 제품 개발계획				
무역 수지 개선 효과(천원)	수입대체(내수)	현재	3년 후	5년 후	
	수출				

고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)		합계
			yyyy년	yyyy년	
합계					

고용 효과

구분			고용 효과(명)	
고용 효과	개발 전	연구인력		
		생산인력		
	개발 후	연구인력		
		생산인력		

비용 절감(누적)

순번	사업화명	발생연도	산정 방법	비용 절감액(천원)
합계				

경제적 파급 효과

(단위: 천원/년)

구분	사업화명	수입 대체	수출 증대	매출 증대	생산성 향상	고용 창출 (인력 양성 수)	기타
해당 연도							
기대 목표							

산업 지원(기술지도)

순번	내용	기간	참석 대상	장소	인원

기술 무역

(단위: 천원)

번호	계약 연월	계약 기술명	계약 업체명	계약업체 국가	기 징수액	총 계약액	해당 연도 징수액	향후 예정액	수출/수입

[사회적 성과]

법령 반영

번호	구분 (법률/시행령)	활용 구분 (제정/개정)	명칭	해당 조항	시행일	관리 부처	제정/개정 내용

정책활용 내용

번호	구분 (제안/채택)	정책명	관련 기관 (담당 부서)	활용 연도	채택 내용

설계 기준/설명서(시방서)/지침/안내서에 반영

번호	구분 (설계 기준/설명서/지침/안내서)	활용 구분 (신규/개선)	설계 기준/설명서/지침/안내서 명칭	반영일	반영 내용

전문 연구 인력 양성

번호	분류	기준 연도	현황															
			학위별				성별		지역별									
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타					

산업 기술 인력 양성

번호	프로그램명	프로그램 내용	교육 기관	교육 개최 횟수	총 교육 시간	총 교육 인원

다른 국가연구개발사업에의 활용

번호	중앙행정기관명	사업명	연구개발과제명	연구책임자	연구개발비

국제화 협력성과

번호	구분 (유치/파견)	기간	국가	학위	전공	내용

홍보 실적

번호	홍보 유형	매체명	제목	홍보일

포상 및 수상 실적

번호	종류	포상명	포상 내용	포상 대상	포상일	포상 기관

210mm×297mm[(백상지(80g/m<sup>2</sup>) 또는 중질지(80g/m<sup>2</sup>)]

[인프라 성과]

□ 연구시설·장비

구축기관	연구시설/ 연구장비명	규격 (모델명)	개발여부 (○/×)	연구시설·장비 종합정보시스템* 등록여부	연구시설·장비 종합정보시스템* 등록번호	구축일자 (YY.MM.DD)	구축비용 (천원)	비고 (설치 장소)

\* 「과학기술기본법 시행령」 제42조제4항제2호에 따른 연구시설·장비 종합정보시스템을 의미합니다.

[그 밖의 성과](해당 시 작성합니다)

(4) 계획하지 않은 성과 및 관련 분야 기여사항(해당 시 작성합니다)

<참고 1> 연구성과 실적 증빙자료 예시

성과유형	첨부자료 예시
연구논문	논문 사본(저자, 초록, 사사표기)을 확인할 수 있는 부분 포함, 연구개발과제별 중복 첨부 불가)
지식재산권	산업재산권 등록증(또는 출원서) 사본(발명인, 발명의 명칭, 연구개발과제 출처 포함)
제품개발(시제품)	제품개발사진 등 시제품 개발 관련 증빙자료
기술이전	기술이전 계약서, 기술실시 계약서, 기술료 입금 내역서 등
사업화 (상품출시, 공정개발)	사업화된 제품사진, 매출액 증빙서류(세금계산서, 납품계약서 등 매출 확인가능 내부 회계자료) 등
품목허가	미국 식품의약국(FDA) / 식품의약품안전처(MFDS) 허가서
임상시험실시	임상시험계획(IND) 승인서

<참고 2> 국가연구개발혁신법 시행령 제33조제4항 및 별표 4에 따른 연구개발성과의 등록·기탁 대상과 범위

구분	대상	등록 및 기탁 범위
등록	논문	국내외 학술단체에서 발간하는 학술(대회)지에 수록된 학술 논문(전자원문 포함)
	특허	국내외에 출원 또는 등록된 특허정보
	보고서원문	연구개발 연차보고서, 단계보고서 및 최종보고서의 원문
	연구시설·장비	국가연구개발사업을 통하여 취득한 3천만 원 이상 (부가가치세, 부대비용 포함) 연구시설·장비 또는 공동활용이 가능한 모든 연구시설·장비
	기술요약정보	연차보고, 단계보고 및 최종보고가 완료된 연구개발성과의 기술을 요약한 정보
	생명자원 중 생명정보	서열·발현정보 등 유전체정보, 서열·구조·상호작용 등 단백질체정보, 유전자(DNA)칩·단백질칩 등 발현체 정보 및 그 밖의 생명정보
	소프트웨어	창작된 소프트웨어 및 등록에 필요한 관련 정보
기탁	표준	「국가표준기본법」 제3조에 따른 국가표준, 국제표준으로 채택된 공식 표준정보[소관 기술위원회를 포함한 공식 국제표준화기구(ISO, IEC, ITU)가 공인한 단체 또는 사실표준화기구에서 채택한 표준정보를 포함한다]
	생명자원 중 생물자원	세균, 곰팡이, 바이러스 등 미생물자원, 인간 또는 동물의 세포·수정란 등 동물자원, 식물세포·종자 등 식물자원, DNA, RNA, 플라스미드 등 유전체자원 및 그 밖의 생물자원
	화합물	합성 또는 천연물에서 추출한 유기화합물 및 관련 정보
	신품종	생물자원 중 국내외에 출원 또는 등록된 농업용 신품종 및 관련 정보

210mm×297mm[(백상지(80g/m<sup>2</sup>) 또는 중질지(80g/m<sup>2</sup>)]



## 2) 목표 달성 수준

추진 목표	달성 내용	달성도(%)
○ 개발제형에 대한 특허출원 1건	○ 개발제형 특허출원 1건	○ 100
○ 개발제형의 생체이용률 60% 이상 확보	○ 개발제형 최대 생체이용률 8%	○ 13.33

## 4. 목표 미달 시 원인분석(해당 시 작성합니다)

### 1) 목표 미달 원인(사유) 자체분석 내용

- 개발제형의 투과성 평가를 위한 in vitro system (rat dorsal skin, hairless mouse, cellulose acetate membrane)이 실제 고양이 inner pinna에서 투과력을 잘 예측 못하였으므로 인해 60% 목표의 생체이용률이 최대 8% 밖에 달성하지 못한 것으로 판단됨
- 과제수행기간이 1년(2021년 4월-2022년 3월)으로, 제형개발이 2022년 1월 종료되고, 고양이 시험이 2월 말 종료되었음. 그리고, trazodone 혈중농도 분석완료가 4월 실시되어, 약동학 및 생체이용률 평가가 4월 말에 완료되었으므로, 제형의 특성 파악 후 제형수정에 시간이 부족하였음

### 2) 자체 보완활동

- 피부 투과 평가 in vitro system 간의 차이를 보기위한 평가를 수행하였음(15페이지 membrane 종류에 따른 투과시험 결과 참고)
- 고양이 피부 시스템을 in vitro에서 잘 모사할 수 있는 방법에 대해 문헌고찰을 통해 확보 중에 있음
- 상지에서 도출되는 고양이 피부를 가장 잘 모사할 수 있는 시스템을 이용하여 더 투과율이 높은 조성으로 개선을 실시할 예정임

### 3) 연구개발 과정의 성실성

- 가장 실용성이 있으며, 적용가능한 제재 선택을 위하여, 전문가 2인(전남대학교 수의과대학 배춘식 교수 및 서울대학교 의과대학 남궁철 교수)로부터 공식적인 자문 2회 및 비공식적인 자문을 수시로 실시하였으며, 동물병원 개원의(고양이 전문동물병원 원장 고희곤)에서도 수차례 자문을 받았음
- 선택된 제재(4종)를 경피제형에 적용하기 위하여 물리화학적 특성을 면밀히 파악하였으며, 이에 대한 분석법을 문헌조사를 통해 확립하였으며, 이를 제형개발에 충실히 적용하였음
- 피부투과성이 높은 조성확보를 위해 API (active pharmaceutical ingredient) 이외의 여러 가지 조성변화를 테스트 하였고, 이에 소요된 기간이 6개월 정도임

## 5. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

- 동물 보건의료환경 기여
  - 동물에서 약물투여의 순응도 증진으로 약물투여에 대한 동물 스트레스 감소에 기여
  - 동물의 거부로 발생할 수 있는 약물투여자에 대한 손상방지로 안전성에 기여
  - 동물의 거부로 발생할 수 있는 약물소실 방지로 정확한 약물투여량 확보에 기여
- 동물 약품시장에 대한 기여
  - 기존제품에 비해 높은 투여 용이성과 안전성은 사용자의 선호도와 만족도 증가하여, 이 기술을 기반으로 하는 여러 제품개발에 기여
  - 제형개발과 관련된 연구인력과 생산인력 확충을 통한 고용창출에 기여
  - 투약의 편의성과 안전성을 확보된 국내 개발제품 확보로, 이에 대한 해외시장 진출에 기여

## 6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

- 지적재산권 확보를 통한 사업화
  - 본 과제를 통해 동물에서 투여 가능성을 갖는 제형을 특허 출원하였으며, 이를 특허 등록으로 이어나가, 동물용 약품기업에 기술이전을 실시할 예정임
  - 기술이전이외에도 향후 추가적 연구개발(피부투과도 증진 제형)을 통해 시제품 제작 및 품질표준화로 동물용 의약품 직접생산 또한 고려함
- 효율적 약물전달기술 확보에 대한 학술자료로 활용
  - 현재 개발 중인 trazodone에 대한 고양이에서 약동학 결과는 현재 발표된 내용이 없어 관련 학술지에 발표할 예정임
  - 경피흡수를 위한 제형의 제조기술 결과는 학술적 관심대상이며 이에 대한 내용을 관련 학술지에 게재함
  - 경피흡수를 통한 약물의 약동학적 결과와 기존 제형과 비교는 약리학적으로 중요한 학술자료로서 수의약리학 학술지에 게재를 할 예정임

< 연구개발성과 활용계획표 >

구분(정량 및 정성적 성과 항목)		연구개발 종료 후 5년 이내
국외논문	SCIE	1
	비SCIE	
	계	1
국내논문	SCIE	
	비SCIE	
	계	
특허출원	국내	
	국외	
	계	
특허등록	국내	1
	국외	
	계	1
인력양성	학사	
	석사	
	박사	
	계	
사업화	상품출시	
	기술이전	
	공정개발	
제품개발	시제품개발	
비임상시험 실시		
임상시험 실시	의약품	1상

(IND 승인)		2상	
		3상	
	의료기기		
	진료지침개발		
	신의료기술개발		
	성과홍보		
	포상 및 수상실적		
	정성적 성과 주요 내용		

< 별첨 자료 >

중앙행정기관 요구사항	별첨 자료
1.	1) 자체평가의견서
	2) 연구성과 활용계획서
2.	1)
	2)

210mm×297mm[(백상지(80g/m<sup>2</sup>) 또는 종질지(80g/m<sup>2</sup>)]

1. 연구개발과제의 개요: 연구개발의 목적, 필요성 및 범위 등을 기술하며, 선정 당시 「연구개발계획서」와 최근에 제출한 「연차보고서」 또는 「단계보고서」의 내용과 동일하게 작성합니다.
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용: 이론적·실험적 접근 방법, 연구 과정 및 내용 등을 기재합니다.
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도
  - 1) 연구수행 결과: 연구개발과제 수행에 따라 발생한 정성적 연구개발성과와 해당 시 정량적 연구개발성과, 세부 정량적 연구개발성과, 계획하지 않은 성과 및 관련분야 기여사항을 기재합니다.
    - (1) 정성적 연구개발성과: 연구개발과제 수행에 따라 발생한 최종 정성적인 성과 기재합니다.
    - (2) 정량적 연구개발성과: 연구개발계획서 상의 연구개발성과표에서 목표대비 최종 발생한 실적을 기재합니다(해당 시 작성, 연구개발과제의 특성에 따라 수정 가능).
    - (3) 세부 정량적 연구개발성과: 과학적성과, 기술적성과, 표준화, 경제적성과, 사회적성과, 인프라성과, 그 밖의 성과 중 최종 발생한 성과항목이 있을 경우 선택적으로 작성하고 증빙자료 첨부, 등록·기탁 대상 연구개발성과에 대해서는 자세한 내용과 등록·기탁 번호를 기재합니다.
    - (4) 계획하지 않은 성과 및 관련분야 기여사항: 연구개발과제 수행에 따라 계획하지 않은 최종 성과가 발생한 경우 해당 성과와 관련분야 기여사항을 기재합니다.
  - 2) 목표 달성 수준: 단계별 연구목표 및 평가 착안점에 입각한 최종 연구개발 목표 대비 달성내용과 달성도(%)를 기재합니다.
4. 목표 미달 시 원인분석: 해당 시 수행기관이 자체 분석한 목표 미달 원인(사유)과 자체 보완활동의 내용 및 과제수행 과정의 성실성 등에 관하여 기재합니다.
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여: 관련 분야에 대한 기술 개발 현황과 비교하여 달성된 연구성과가 국내외 기술 개발 현황에서 차지하는 위치, 우월성, 기여한 점 등을 구체적인 근거를 제시하여 기재합니다.
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획: 성과 관리 추진체계와 예상되는 연구개발성과의 활용분야, 활용방안, 추가연구의 필요성, 타 연구에의 응용, 기업화 추진방안, 기술 이전 등을 기재합니다.

[뒷면지]

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 가축질병대응기술개발사업 동물의약품개발과제 최종보고서이다.
2. 이 연구개발내용을 대외적으로 발표할 때에는 반드시 농림축산식품부(농림식품기술기획평가원)에서 시행한 가축질병대응기술개발사업의 결과임을 밝혀야 한다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 된다.

# 자체평가의견서

## 1. 과제현황

		과제번호	121003-1		
사업구분	가축질병대응기술개발				
연구분야				과제구분	단위
사업명	가축질병대응기술개발사업				주관
총괄과제	기재하지 않음			총괄책임자	기재하지 않음
과제명	경피약물전달 기술을 이용한 투여용이성 개량신약 개발			과제유형	(기초,응용,개발)
연구개발기관	오송첨단의료산업진흥재단			연구책임자	이도현
연구기간 연구개발비 (천원)	연차	기간	정부	민간	계
	1차년도	2021.4.1.-2022. 3.31	250,000	0	250,000
	2차년도				
	3차년도				
	4차년도				
	5차년도				
	계		250,000	0	250,000
참여기업					
상대국	상대국연구개발기관				

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2022년 5월 12일

3. 평가자(연구책임자) :

소속	직위	성명
오송첨단의료산업진흥재단	책임연구원	이도현

4. 평가자(연구책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	--

## I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

### 1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : 우수, **보통**, 미흡, 극히불량)

- 동물에서 약물투여에 대한 편의성, 안전성, 정확성 확보를 위해 기존 치료제의 투여경로(주사제, 경구제)를 경피형태로 바꾸려는 시도는 우수하고 창의성을 갖는다 할 수 있음
- In vitro 테스트에서는 trazodone 경피제형의 피부투과가 높게 나타났으나, 실제 대상동물인 고양이에서 기대치의 13.33% 정도의 흡수를 나타내는 아쉬운 결과를 나타냄

### 2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : 우수, **보통**, 미흡, 극히불량)

- 고양이에서 경피로 약물투여 후 혈중에서 약물이 검출됨을 확인하여 inner pinna를 통한 일반 치료약물의 전달 가능성을 확보하였고, 이를 통해 향후 유사한 변경 제형의 약물개발을 파급할 것으로 기대됨
- 본 연구개발을 통해 고양이에서 개략적인 trazodone의 약동학적 특성을 제시하여, 향후 고양이에서 trazodone과 같은 안정제를 이용한 스트레스 감소 연구를 파급할 것임

### 3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : 우수, **보통**, 미흡, 극히불량)

- 고양이에서 inner pinna 경로를 통해 일반 치료약물을 전달할 수 있는 조성(HPMC, propylene glycol 등)이 향후 유사 연구에서 활용될 수 있음
- 본 연구개발에서 확보한 후보물질 4종(gabapentin, trazodone, maropitant, mirtazapine)에 대한 약물 분석법은 후속 연구에서 계속 활용될 것임

### 4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : **우수**, 보통, 미흡, 극히불량)

- 가장 실용성이 있으며, 적용가능한 제제 선택을 위하여, 여러 전문가들(수의과대학, 의과대학, 동물병원)과 네트워크로 자문을 실시하였음
- 피부에서 흡수력을 높이기 위해 선택된 제제(4종)에 대한 면밀한 물리화학적 특성 파악 및 여러 in vitro test를 실시하였고, 효율적 조성확보를 위해 여러 가지 조성변화를 평가하였음
- 물리적으로 시간이 부족하였으나, 동물에서 테스트를 실시하여 피부투과 가능성을 확인하고, 이를 바탕으로 현재 제형변경 중에 있음

### 5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : 우수, **보통**, 미흡, 극히불량)

- 특허출원 1건  
- 피부를 통한 약물 전달을 위한 트라조돈 염산염 하이드로겔 약제학적 조성물

## II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
경피약물전달 기술 적용 가능 약물 선정	30	100	약물의 물리화학적 특성, 약물의 요구도에 따라 4종 선정(gabapentin, trazodone, maropitant, mirtazapine)
경피흡수형 제형개발 및 평가	40	100	Trazodone을 효율적으로 투과시키는 제형(HPMC 3% / propylene glycol 20%) 확보 및 이에 대한 특허출원
개발제형 대한 동물에서 실용성 확인	30	60	고양이에서 경피제형 투여 후 전신순환계로 도달 가능성을 확인함 다만, 당초목표가 60%이나 최대 8% 효율로 확인되어, 조성에 대한 개선이 필요함
합계	100점	88	

## III. 종합의견

### 1. 연구개발결과에 대한 종합의견

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 본 과제는 고양이에게 진정이 필요한 상황(진료, 검진, 이동 등)에서 진정제(trazodone)를 편리하고, 안전하며, 정확하게 투여할 수 있는 제형을 개발하는 과제로서, 과제의 창의성과 실용성이 높다고 할 수 있음</li> <li>○ 다양한 약물전달 물질과 이에 대한 조성변화를 통해 가장 효율적으로 약물을 전달시킬 수 있는 조성을 in vitro system을 통해 확보하였고, 지식재산권 또한 출원하였음</li> <li>○ 실제 고양이를 이용한 생체에서 평가 시 약물이 고양이의 inner pinna를 통해 전달될 수 있는 가능성에 대해 확인할 수 있었으나, 최초 목표했던 경구투여와 비교한 약물투여 효율 60% 이상을 달성하지 못하는 아쉬움이 남음</li> <li>○ 현재, trazodone의 조성 변경 및 maropitant를 이용한 경피약물의 개발을 지속하고 있으며, 이에 대한 후속 지원 또한 절실히 필요함</li> </ul>
---

### 2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항



- 1년이라는 짧은 연구개발기간 동안 in vitro test에서 여러 제형에 대한 평가를 실시하여 성공적인 제형을 확보하였으며, 이를 통한 지식재산권(특허출원) 확보를 수행한 가치를 평가해 주시기 바람
- 실제 고양이를 이용한 평가에서 경피로 약물을 전달할 수 있는 가능성에 대해 확인할 수 있었으나, 낮은 약물투과 효율 확인 후, 추가적 제형개선이 소요되는 시간이 필요한데 개발기간이 1년이라는 너무 제한된 시간이므로 이에 대한 고려가 필요함
- 고양이 생체 시스템에서 나타난 낮은 효율을 극복하기 위한 방안(고양이 피부를 모사하는 in vitro system 확보 및 더 높은 투과효율의 조성) 및 다른 제재(maropitant) 경피약물에 대한 추가 연구를 진행 중에 있으므로 이에 대한 고려가 필요함

### 3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

- 고양이에서 일반 치료약물을 경피로 전달할 수 있는 조성(HPMC, propylene glycol 등)이 향후 연구에서 활용될 것임
- 본 연구개발에서 확립한 후보물질 4종(gabapentin, trazodone, maropitant, mirtazapine)에 대한 약물 분석법이 후속 연구에서 계속 활용될 것임
- 고양이 피부를 더 잘 모사할 수 있는 in vitro system 확보 및 현재 제형보다 높은 투과효율을 나타내는 조성에 대한 추가 연구가 진행 중임
- Maropitant를 고양이의 피부로 투과시키는 연구개발이 진행 중에 있음

210mm×297mm[(백상지(80g/m<sup>2</sup>) 또는 종질지(80g/m<sup>2</sup>)]

#### IV. 보안성 검토

○ 연구책임자의 보안성 검토의견, 연구개발기관 자체의 보안성 검토결과를 기재함

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

##### 1. 연구책임자의 의견

해당사항 없음

##### 2. 연구개발기관 자체의 검토결과

해당사항 없음

## 연구성과 활용계획서

### 1. 연구과제 개요

사업추진형태	<input checked="" type="checkbox"/> 자유응모과제 <input type="checkbox"/> 지정공모과제		분 야	동물의약품개발
연구과제명	경피약물전달 기술을 이용한 투여용이성 개량신약 개발			
주관연구개발기관	오송첨단의료산업진흥재단		주관연구책임자	이도현
연구개발비	정부지원 연구개발비	기관부담연구개발비	기타	총연구개발비
	250,000,000	0	0	250,000
연구개발기간	2021. 04. 01 - 2022. 03. 31( 1년 0개월)			
주요활용유형	<input type="checkbox"/> 산업체이전 <input type="checkbox"/> 교육 및 지도 <input type="checkbox"/> 정책자료 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(후속연구) <input type="checkbox"/> 미활용 (사유: )			

### 2. 연구목표 대비 결과

당초목표	당초연구목표 대비 연구결과
① 경피약물전달 기술 적용 가능 약물 선정	약물의 물리화학적 특성, 약물의 요구도에 따라 4종 선정(gabapentin, trazodone, maropitant, mirtazapine)
② 경피흡수형 제형개발 및 평가	Trazodone을 효율적으로 투과시키는 제형(HPMC 3% / propylene glycol 20%) 확보 및 이에 대한 특허출원
③ 개발제형 대한 동물에서 실용성 확인	고양이에서 경피제형 투여 후 피부투과 효율을 확인함(당초목표: 60%, 연구결과: 최대 8%) 투과 효율을 높이는 조성에 대한 개선이 필요함

\* 결과에 대한 의견 첨부 가능

### 3. 연구목표 대비 성과

(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 (타연구활용액)
	특 허 출원	특 허 등록	품 종 등록	S M A R T	건 수	기 술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출		투 자 유 치	SCI	비 SCI			논 문 평 균 I F	학 술 발 표	
단위	건	건	건	건	건	백 만 원	건	백 만 원	백 만 원	명	백 만 원	건	건	건	명	건	건		
가중치	100																		
최종 목표	1																		
당해 목표	1																		
년도 실적	1																		
달성률 (%)	100																		

4. 핵심기술

구분	핵심기술명
①	Trazodone의 피부투과를 높이는 제형(HPMC 3%/propylene glycol 20%)
②	
③	

5. 연구결과별 기술적 수준

구분	핵심기술 수준					기술의 활용유형(복수표기 가능)				
	세계 최초	국내 최초	외국기술 복제	외국기술 소화·흡수	외국기술 개선·개량	특허출원	산업체이전(상품화)	현장애로결	정책자료	기타
①의 기술		v				v				
②의 기술										
③의 기술										
·										
·										

\* 각 해당란에 v 표시

6. 각 연구결과별 구체적 활용계획

핵심기술명	핵심기술별 연구결과활용계획 및 기대효과
①의 기술	in vitro system 뿐 아니라 실제 고양이 생체시스템에서도 투과효율이 높아지도록 제형을 개선하여 실제 임상에 적용할 수 있는 제형을 확보함
②의 기술	
③의 기술	

7. 연구종료 후 성과창출 계획

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과목표	사업화지표										연구기반지표								
	지식재산권				기술실시(이전)		사업화				기술인증	학술성과			교육지도	인력양성	정책활용·홍보		기타(타연구활용등)
	특허출원	특허등록	품종등록	SMART	건수	기술료	제품화	매출액	수출액	고용창출		투자유치	논문SCI	비SCI			논문평판IF	학술발표	
단위	건	건	건	건	건	백만원	건	백만원	백만원	명	백만원	건	건	건	명	명	건	건	
가중치	100																		
최종목표	1											1							
연구기간내 달성실적																			
연구종료후 성과창출 계획	1											1							

