

# 의약품 잔류용매 기준 가이드라인

## 1. 개요

이 가이드라인은 환자의 안전을 위하여 의약품 중 잔류용매의 허용가능한 양을 권고하는 것을 목적으로 한다. 이 가이드라인에서는 독성이 적은 용매사용을 권장하고 일부 잔류용매에 대하여는 독성학적으로 허용기준을 정한다.

의약품 중 ‘잔류용매’라 함은 원료의약품(의약품의 주성분(유효성분), drug substances), 첨가제(주성분이외의 성분, excipients)의 제조공정 또는 제제(유효성분을 함유한 정제, 캡슐제, 좌제 등 실제로 투여되는 최종제품)의 제조공정에서 사용되거나 생성되는 휘발성 유기 화학물질을 말한다. 실제 생산공정에서 이용되는 기술로는 이들 용매를 완전히 제거할 수 없다. 적절한 용매선택은 원료의약품의 합성에서 수득률을 향상시키거나, 결정형, 순도, 용해도 등 물성을 결정하며, 때로 합성과정에서 결정적인 요소로 작용하기도 한다. 이 가이드라인은 첨가제로서 의도적으로 사용되는 용매 및 용매화물(solvates)은 대상으로 하지 않으나, 이 경우에도 제제 중의 용매의 함량을 평가하여 타당성을 제시하여야 한다.

모든 잔류용매는 치료적 유익성이 전혀 없기 때문에 제품규격, 우수 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 또는 그 밖의 품질기준에 적합한 수준으로 제거되어야 한다. 제제 중에서는 안전성 자료에 의하여 인정되는 수준 이상의 잔류용매를 함유하여서는 안된다. 사용을 금지해야 할 용매(분류 1, 표 1)는 위험성-유익성 평가로 타당성이 명확하게 인정되는 경우를 제외하고는 원료의약품, 첨가제 또는 제제의 제조 시 사용을 피해야 한다. 상대적으로 중대한 독성이 적은 용매(분류 2, 표 2)는 잠재적인 이상반응으로부터 환자를 보호하기 위하여 그 잔류량을 규제하여야 한다. 이상적으로는 낮은 독성을 가진 용매(분류 3 표 3)를 사용하도록 한다. 이 가이드라인에 포함되는 용매의 목록은 부록 1에 게재되어 있다.

이 목록은 모든 용매를 망라한 것이 아니므로, 이외의 용매도 사용할 수 있다. 이러한 용매는 목록에 추가될 수 있다. 분류 1과 2의 권장값 또는 용매의 분류는 새로운 안전성 자료에 의하여 변경될 수 있다. 새로운 용매를 포함한 의약품 허가를 신청하는 경우에는 이 가이드라인, ICH Q3A(Impurities in New Drug Substances) 혹은 Q3B(Impurities in New Drug Products) 또는 이 3개의 가이드라인모두를 바탕으로 그 용매의 안전성을 보증할 수 있는 자료를 첨부할 필요가 있다.

## 2. 잔류용매에 관한 가이드라인의 적용 범위

이 가이드라인의 적용 대상은 원료의약품, 첨가제 및 제제 중 잔류용매이다. 따라서 제조 또는 정제공정 후에도 용매가 존재하는 경우 잔류용매시험을 실시해야 한다. 시험은 원료의약품, 첨가제 또는 제제의 제조 또는 정제공정

에서 사용되거나 생성된 용매에 대해서만 실시하면 된다. 의약품 제조업자는 제제에 대한 시험을 실시하거나 제제의 제조 시 사용한 각각의 성분 중 잔류용매 함량을 합산하여 제제 중의 함량을 계산하는 적산적 방법을 활용하여도 된다. 만약 계산결과가 이 가이드라인의 권장값 이하이면 제제의 잔류용매 시험은 필요하지 아니하다. 계산된 값이 권장 값보다 높은 경우에는 그 용매의 함량이 제제화 공정에서 잔류허용량 이하로 낮추어졌는지 여부를 확인하기 위하여 제제를 시험할 필요가 있다. 그리고 제조공정 중에 용매가 사용된 경우, 그 제제에 대한 시험을 실시하여야 한다.

이 가이드라인은 임상시험단계에서 사용되는 새로운 원료의약품, 새로운 첨가제 또는 새로운 제제에 대하여는 적용하지 아니한다.

이 가이드라인은 모든 제형 및 투여경로의 의약품에 적용한다. 단기간(30일 이하) 투여 또는 국소적용 품목의 경우에는 각각의 사례별로 타당성이 인정될 경우 보다 높은 잔류량이 허용될 수 있다.

잔류용매에 관한 추가적인 정보는 부록 2에 게재되어 있다.

## 3. 일반원칙

### 3.1 위험성 평가에 따른 잔류용매의 분류

1일섭취내량(TDI, Tolerable Daily Intake)이라는 용어는 국제화학물질안전성프로그램(IPCS, International Program on Chemical Safety)에서 독성이 있는 화학물질에 대한 노출한계를 규정하기 위하여 사용하는 용어이다. 1일섭취허용량(ADI, Acceptable Daily Intake)이라는 용어는 세계보건기구(WHO)와 그 외 국제적인 보건당국 및 관련단체 등에서 사용하는 용어이다. 이 가이드라인에서는 같은 물질의 1일섭취허용량(ADI)의 값으로 WHO 등이 정한 것과 다른 값을 나타내어 혼동을 주는 것을 피하기 위해 1일노출허용량(PDE, Permitted Daily Exposure)이라는 새로운 용어를 의약품용매 잔류용매의 허용섭취량으로 정의하여 사용한다.

이 가이드라인에서는 잔류용매를 인체에 미칠 수 있는 위험도로서 평가하여 아래와 같이 세 가지로 분류하였으며 일반명과 구조식을 부록1에 게재하였다.

#### 분류 1 : 사용을 금지해야 할 용매

인체에 발암원성으로 알려져 있거나 강력하게 발암원성물질로 의심되며 환경에 유해한 용매

#### 분류 2 : 잔류량을 규제해야 할 용매

유전독성은 나타내지 않으나 동물시험에서 발암성이 나타난 용매, 신경독성과 최기형성 등 발암성 이외의 비가역적인 독성을 나타낸 용매 및 기타 심각하지만 가역적인 독성이 의심되는 용매

#### 분류 3 : 저독성 용매

사람에 대한 저독성이라고 생각되는 용매; 건강

상의 이유로는 노출 제한농도를 설정할 필요는 없다. 분류 3의 용매는 50mg/일 이상의 1일노출 허용량(PDE) 값을 갖는다.

### 3.2 노출한계 설정방법

잔류용매의 1일 노출한계 설정하는 방법은 부록 3에 게재되어 있다. 노출한계를 정하는데 사용되는 독성자료는 pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997에 공표되어 있다.

### 3.3 분류 2 용매의 한계 설정방법

분류 2 용매에 대해 제한농도를 설정하는 경우에는 다음 2가지 방법이 모두 가능하다.

방법 1 : 표 2의 ppm으로 표시된 제한농도를 사용한다. 이 값은 1일 투여량을 10g으로 가정하여 아래의 식 (1)을 사용하여 계산된 것이다.

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

여기서 1일노출허용량(PDE)은 mg/일로, 투여량은 g/일로 한다.

이 제한농도는 모든 원료의약품, 첨가제 또는 제제에 적용된다. 따라서, 이 방법은 1일 투여량이 불분명하거나 일정하지 않은 경우에 적용한다. 만일 모든 원료의약품이나 첨가제가 이 방법 1에서 주어진 제한농도를 충족한다면, 이 성분들은 어떠한 비율로도 사용될 수 있다. 1일 투여량이 10g 이하인 경우에는 계산할 필요가 없다. 1일 투여량이 10g을 넘는 제제의 경우에는 방법 2를 적용하여야 한다.

방법 2 : 제제 중 각 성분이 모두 방법 1에 표시된 제한농도에 적합할 필요는 없다. 표2의 mg/일로 표시된 1일노출허용량(PDE)과 실제 1일최대투여량을 가지고 위의 식(1)을 사용하여 제제 중에 잔류가 허용되는 용매 함량을 계산할 수 있다.

만약 제제중의 각성분의 잔류용매량이 계산된 최소값까지 감소한 것을 입증할 수 있다면 그 제한농도는 허용될 수 있다. 그 제한농도는 분석의 정밀성, 제조상의 능력, 제조공정에서 발생할 수 있는 편차를 고려하여 현실적이어야 하며, 의약품 제조에 관한 현행수준을 반영한 것이어야 한다.

방법 2를 적용하기 위해서는, 제제 중 각 성분에 존재하는 잔류용매의 총량이, 1일 섭취하는 용매량의 합계가 1일노출허용량(PDE) 이하이어야 한다.

다음은 제제 중의 아세트오니트릴 잔류량을 구하기 위해 방법 1 및 방법 2를 적용한 예이다. 아세트오니트릴의 1일노출허용량(PDE)은 4.1mg/일 (방법 1에서의 제한농도는 410ppm)이다.

이 제제의 1일 최대투여량은 5.0g이며, 2 종류의 첨가제를 함유하고 있다. 이 제제의 조성 및 계산에 의해 구한 아세트오니트릴 함량의 추정값(실제로 얻을 수 있는 값 중 최대값에 상당한다)는 다음과 같다.

성분	분량	아세트오니트릴함량	1일 노출량
원료의약품	0.3g	800ppm	0.24mg
첨가제 1	0.9g	400ppm	0.36mg
첨가제 2	3.8g	800ppm	3.04mg
제제	5.0g	728ppm	3.64mg

첨가제 1은 방법 1의 제한농도를 만족하지만 원료의약품, 첨가제 2 및 제제는 방법 1의 제한농도를 만족하지 못한다. 그러나, 이 제제는 방법 2의 1일노출허용량(PDE) 4.1mg을 만족한다. 따라서 이 경우에는 이 가이드라인의 권장 사항에 적합하다.

다음은 아세트오니트릴을 잔류용매로 사용한 다른 예이다. 이 제제도 1일 최대투여량이 5g이고 2 종류의 첨가제를 함유하고 있다. 이 제제의 조성 및 계산된 아세트오니트릴의 함량의 추정값(실제로 얻을 수 있는 값 중 최대값에 해당한다)는 다음의 표와 같다.

성분	분량	아세트오니트릴함량	1일 노출량
원료의약품	0.3g	800ppm	0.24mg
첨가제 1	0.9g	2,000ppm	1.80mg
첨가제 2	3.8g	800ppm	3.04mg
제제	5.0g	1,016ppm	5.08mg

이 제제에서 각 성분 중 잔류용매의 합계는 방법 1의 제한농도 및 방법 2의 1일노출허용량 (PDE)을 모두 만족하지 못한다. 의약품제조업자는 제제화 공정에서 아세트오니트릴의 양을 감소시킬 수 있는지 시험해야 하며, 만약 아세트오니트릴의 양이 제제화 공정에서 권장값 이하로 감소되지 않은 경우에는 제제 중 아세트오니트릴의 양을 감소시킬 수 있는 공정으로 바꾸어야 한다. 그럼에도 불구하고 이 가이드라인의 권장값을 만족시킬 수 없는 경우, 제조업자는 가이드라인에 권고된 수준으로 잔류용매의 양을 줄이기 위한 노력에 대한 요약자료, 권장값 이상임에도 용매 사용의 필요성을 나타내는 위험성-유익성 평가 자료를 제출할 수 있다.

### 3.4 분석방법

잔류용매 분석법으로는 기체크로마토그래프법 등 크로마토그래프법이 일반적으로 이용된다. 잔류용매의 양을 결정할 수 있는 표준화된 방법으로 가급적 약전 등 공정서에 수제된 방법을 사용하여야 한다. 다만, 특별한 경우 제조업자는 벨리데이션 된 다른 가장 적절한 방법을 자유롭게 선택할 수 있다. 만약 분류3의 용매만 존재하는 경우라면

건조감량 등의 비특이적 방법을 사용할 수 있다.

잔류용매 분석법의 밸리데이션은 의약품등 시험방법의 밸리데이션에 대한 가이드라인에 따른다.

### 3.5 잔류용매의 보고 수준

의약품제조업자는 이 가이드라인에서 제시한 기준을 만족하기 위하여 첨가제나 원료의약품 중의 잔류용매 함량에 대한 정보가 필요하다. 다음은 첨가제나 원료의약품의 공급자가 의약품 제조업자에게 제공할 수 있는 정보의 예시이며, 공급자는 다음의 사항 중 적절한 것을 선택할 수 있다.

- 분류 3 용매만 존재한다고 생각되는 경우, 건조 감량이 0.5% 이하일 것
  - 분류 2 용매(X,Y 등)만 존재한다고 생각되는 경우, 모든 용매가 방법 1의 제한농도 이하일 것.(이 경우 공급자는 X,Y 등으로 나타내는 분류 2의 용매명칭을 표시할 필요가 있다.)
  - 분류 2 용매(X,Y 등)와 분류 3 용매가 존재한다고 생각되는 경우, 분류 2 용매의 잔류량은 방법 1의 제한농도 이하이고 분류 3 용매의 잔류량은 0.5% 이하일 것.
- 만약 분류 1 용매가 존재한다고 생각되는 경우에는 이들 용매를 확인하고 정량하여야 한다.

‘존재한다고 생각된다.’는 것은 제조의 최종공정에서 사용된 용매 및 이전의 공정에서 사용되었지만 밸리데이션된 공정에 의해 언제나 제거가 가능하다고 할 수는 없는 용매이다.

만약 분류2와 분류3의 용매잔류량이 각각 방법 1의 제한농도 또는 0.5%보다 크면 이를 확인하고 정량하여야 한다.

## 4. 잔류용매의 제한

### 4.1 사용을 금지해야 할 용매

분류 1의 용매는 심각한 독성 및 환경 유해성으로 인해 원료의약품, 첨가제 및 제제의 제조공정에서 사용하여서는 아니 된다. 만약 이 용매의 사용이 현저한 치료효과를 가진 제제를 제조하기 위하여 불가피하다면, 용매의 사용 수준을 따로 정하지 않은 경우에는 표 1의 제한농도 이하이어야 한다. 트리클로로에탄(1,1,1-Trichloroethane)은 환경에 유해한 물질이기 때문에 표 1에 포함된다. 표 1에 나타낸 제한농도 1,500ppm은 안전성 자료 검토에 기초한 것이다.

표 1. 분류 1의 용매(의약품제조에서 사용을 금지해야 할 용매)

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

### 4.2. 잔류량을 규제해야 할 용매

표 2의 용매는 그 고유의 독성 때문에 의약품 중 잔류를 규제하는 용매이다. 1일 노출허용량(PDE)은 0.1 mg/일 단위까지, 제한농도는 10 ppm 단위까지 표시하였다. 표에서 정해진 값은 측정할 때에 필요한 분석의 정밀성을 반영하는 것은 아니며, 정밀성은 시험방법을 밸리데이션할 때 결정하여야 한다.

표 2. 의약품 중 분류 2 용매

용 매	1일노출허용량 (PDE) (mg/일)	제한농도 (ppm)
아세트오니트릴	4.1	410
클로로벤젠	3.6	360
클로로포름	0.6	60
크멘	0.7	70
시클로헥산	38.8	3,880
1,2-디클로로에텐	18.7	1,870
디클로로메탄	6.0	600
1,2-디메톡시에탄	1.0	100
N,N-디메틸아세트아미드	10.9	1,090
N,N-디메틸포름아미드	8.8	880
1,4-디옥산	3.8	380
2-에톡시에탄올	1.6	160
에틸렌글리콜	6.2	620
포름아미드	2.2	220
헥산	2.9	290
메탄올	30.0	3,000
2-메톡시에탄올	0.5	50
메틸부틸케톤	0.5	50
메틸시클로헥산	11.8	1,180
N-메틸피롤리돈	5.3	530
니트로메탄	0.5	50
피리딘	2.0	200
설펀란	1.6	160
테트라히드로푸란	7.2	720
테트라린	1.0	100
톨루엔	8.9	890
1,1,2-트리클로로에텐	0.8	80
자일렌 <sup>주1)</sup>	21.7	2,170

주1) 일반적으로 17% 에틸벤젠을 함유하는 60% *m*-자일렌, 14% *p*-자일렌, 9% *o*-자일렌

### 4.3 저독성 용매

분류 3의 용매(표 3)는 독성이 적고 인체에 미치는 위험 정도가 낮은 것이다. 분류 3은 의약품 중 일반적으로 인정되는 범위 내에서 인체에 유해하다고 알려진 용매는 포함되지 않는다. 그러나, 분류 3의 용매 중 많은 용매는 장기간의 독성이나 발암성에 대한 연구자료가 없다. 현재까지 입수된 자료에 의하면 분류 3의 용매는 급성 독성 또는 단기독성에서 저독성이며, 유전독성에서 음성을 나타내었다. 잔류 용매의 양이 1일 50mg 이하 (방법 1에서

5,000ppm이나 0.5%에 해당량)인 경우 타당성을 입증하는 자료 없이도 인정될 수 있다. 이보다 높은 잔류량에 대하여도 제조업자의 제조능력이나 우수 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)과 관련하여 현실적인 것으로 인정되는 경우 허용될 수 있다.

표 3. 분류 3의 용매 (우수 의약품 제조 및 품질관리기준 또는 그 밖의 품질기준에 따라 규제되어야 하는 용매)

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

또한, 원료의약품 제조시 마지막 제조공정 이전에 사용된 분류2 또는 분류3의 용매의 경우는 최종 원료에서 용매가 잔류하지 않음을 입증하는 자료를 제출할 경우, 원료의약품에 잔류용매 기준을 설정하지 않을 수 있다.

(제출자료 예) 불검출임을 확인할 수 있는 실생산 3 배치 시험 분석 자료 및 정량한계에 대한 자료. 분류2의 용매의 경우에는 중간체 규격 관리 또는 최종 원료 중 일정 배치 생산규모별 관리에 대한 자료 포함)

#### 4.4 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

다음의 용매(표 4)는 첨가제나 원료의약품 또는 제제의 제조업자가 관심을 가질 만한 용매이나, 1일노출허용량(PDE) 산출에 필요한 충분한 독성학적 자료가 없다. 따라서 제조업자는 의약품중 이 용매의 잔류수준에 대한 타당한 자료를 제시하여야 한다.

표 4. 충분한 독성학적 자료가 없는 용매

1,1-디에톡시프로판	메틸이소프로필케톤
1,1-디메톡시메탄	메틸테트라히드로푸란
2,2-디메톡시프로판	석유에테르
이소옥탄	트리클로로아세트산
이소프로필에테르	트리플루오로아세트산

#### 5. 용어의 정의

1. 유전독성이 있는 발암물질(genotoxic carcinogens) : 유전자나 염색체에 영향을 주는 발암성 물질
2. 최소작용량(lowest-observed effect level, LOEL) : 사람이나 동물에게 노출시 어떤 작용의 발현빈도나 정도를 생물학적으로 유의하게 증가시키는 최소 용량
3. 변형계수(modifying factor) : 독성학자의 전문적인 판단에 의해 정해지고 실제 자료를 사람의 안전성에 외삽하기 위한 계수
4. 신경독성(neurotoxicity) : 신경계에 유해한 작용을 일으킬 수 있는 물질의 성질
5. 최대무작용량(no-observed-effect level, NOEL) : 사람이나 동물에 노출시 어떤 작용의 발현 빈도나 정도를 생물학적으로 유의하게 증가시키지 않는 최대 용량
6. 1일노출허용량(permitted daily exposure, PDE) : 의약품에서 하루에 섭취가 허용되는 잔류용매의 최대량
7. 가역적 독성(reversible toxicity) : 어떤 물질에 노출되면 나타나고 노출이 끝나면 사라지는 유해작용
8. 사람에게 있어서 발암성이 강하게 의심되는 물질 (strongly suspected human carcinogen) : 사람에게 있어서 역학적으로 발암성의 증거는 없지만 유전독성 자료가 양성이고 설치류에 있어 명백한 발암성이 있는 물질
9. 태자독성(teratogenicity) : 임신 중 그 물질을 투여하는 경우 태아에 형태학적 이상을 일으키는 성질

부록 1. 가이드라인에 포함된 용매의 목록

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

용매명	별 명	분류
헥산	n-Hexane	분류 2
아세트산이소부틸	Acetic acid isobutyl ester	분류 3
아세트산이소프로필	Acetic acid isopropyl ester	분류 3
메탄올	Methyl alcohol	분류 2
2-메톡시에탄올	Methyl Cellosolve	분류 2
아세트산메틸	Acetic acid methyl ester	분류 3
3-메틸-1-부탄올	Isoamyl alcohol ; Isopentyl alcohol ; 3-Methylbutan-1-ol	분류 3
메틸부틸케톤	2-Hexanone ; Hexan-2-one	분류 2
메틸시클로헥산	Cyclohexylmethane	분류 2
메틸에틸케톤	2-Butanone ; MEK ; Butan-2-one	분류 3
메틸이소부틸케톤	4-Methylpentan-2-one ; 4-Methyl-2-pentanone ; MIBK	분류 3
2-메틸-1-프로판올	Isobutyl alcohol ; 2-Methylpropan-1-ol	분류 3
N-메틸피롤리돈	1-Methylpyrrolidin-2-one ; 1-Methyl-2-pyrrolidinone	분류 2
니트로메탄		분류 2
펜탄	n-Pentane	분류 3
1-펜탄올	Amyl alcohol ; Pentan-1-ol ; Pentyl alcohol	분류 3
1-프로판올	Propan-1-ol ; Propyl alcohol	분류 3
2-프로판올	Propan-2-ol ; Isopropyl alcohol	분류 3
아세트산프로필	Acetic acid propyl ester	분류 3
피리딘		분류 2
설펜란	Tetrahydrothiophene 1.1-dioxide	분류 2
테트라히드로푸란	Tetramethylene oxide ; Oxacyclopentane	분류 2
테트라린	1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalene	분류 2
톨루엔	Methylbenzene	분류 2
1, 1, 1- 트리클로로에탄	Methylchloroform	분류 1
1, 1, 2- 트리클로로에텐	Trichloroethene	분류 2
자일렌 <sup>주)</sup>	Dimethylbenzene ; Xylol	분류 2

주) 일반적으로 17% 에틸벤젠을 함유하는 60% *m*-자일렌, 14% *p*-자일렌, 9% *o*-자일렌

## 부록 2. 부가적인 배경

### 2.1 휘발성 유기 용매의 환경 규제

의약품의 제조에 사용되는 일부 잔류용매는 환경보건기준 (EHC, Environmental Health Criteria)의 모노그래프와 통합위해정보시스템(IRIS, Integrated Risk Information System)에 독성 화학물질로 수재되어 있다. 국제 화학물질 안전성 프로그램 (IPCS, International Programme on Chemical Safety)과 미국 환경청(US EPA) 및 미국 식약청(US FDA) 같은 기구의 활동 목적 중에는 허용 노출수준을 결정하는 것이 포함되어 있다. 최종목표는 화학물질이 장기간 환경에 노출되었을 때 유발될 수 있는 유해한 효과로부터 사람의 건강과 환경을 보호하는 데에 있다. 최대안전노출한계(maximum safe exposure limits)를 설정할 때는 일반적으로 장기독성시험자료를 바탕으로 한다.

장기독성시험자료를 활용할 수 없는 경우에는 짧은 기간의 독성시험자료에 보다 큰 안전계수(safety factor)를 이용하는 등 변경을 하여 이용할 수 있다. 이러한 환경규제에 관한 문서에 기재되어 있는 접근법은 일상적인 환경(예: 대기, 식품, 음용수 기타 매체 등)에서 일반인의 장기간 또는 일생에 걸친 노출을 주로 고려한 것이다.

### 2.2 의약품 중 잔류용매

이 가이드라인의 노출한계(exposure limit)는 EHC와 IRIS의 모노그래프에서 서술된 방법론과 독성 자료에 의하여 설정된 것이다. 그러나, 노출한계 설정시 의약품의 합성이나 제제화 과정에서 사용되는 잔류용매의 특수성에 대한 다음과 같은 몇가지 특수한 전제를 고려해야한다.

- 1) 일반인이 아닌 환자가 질병의 치료 또는 감염-질병 예방 목적으로 의약품을 사용한다.
- 2) 환자가 대부분의 의약품에 일생동안 노출되는 것은 아니지만, 사람의 건강에 대한 위해성을 줄이기 위해 일생 동안 노출된다는 가설을 적용할 수 있다.
- 3) 잔류용매는 의약품 제조시 피할 수 없는 요소이고 때로는 제제의 일부분이 된다.
- 4) 잔류용매는 예외적인 상황을 제외하고는 권고된 수준을 초과해서는 아니된다.
- 5) 잔류용매의 허용수준 결정시 사용되는 독성학적 시험 자료는 경제협력개발기구(OECD), 미국환경청(US EPA), 미국 식약청(US FDA) Red Book에 기재되어 있는 것과 같은 적절한 프로토콜에 기초하여 시험한 것이어야 한다.

## 부록 3. 노출한계 설정 방법

분류 1 발암성 용매의 위해성 평가 방법으로는 Gaylor - Kodell 방법(Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. : 독성 물질의 저용량 평가에 대한 Linear Interpolation algorithm J Environ. Pathology, 4, 305, 1980)이 적절하다. 신뢰할 수 있는 발암성 자료가 있는 경우에만, 노출한계 설정을 위해 수학적 모델을 이용한 외삽(extrapolation)을 적용하여야 한다. 분류1용매의 노출한계는 최대무작용량(NOEL)에 큰 안전계수(예: 10,000 ~100,000)를 사용하여 결정할 수 있다. 이 용매의 검출과 정량은 필요시 최신분석기술에 따라 시험한다.

이 가이드라인에서 분류 2 용매의 허용노출 수준은 미국 약전 포럼(Pharmacopeial Forum, Nov-Dec1989)에서 제시한 ‘의약품 중 노출한계 설정 절차’와 인체에 대한 화학물질의 위해성 평가를 위해 IPCS (Environmental Health Criteria170, WHO, 1994)에서 채택한 방법에 따라 1일 노출 허용량(PDE)을 계산하여 설정되었다. 이 방법은 미국환경청(US EPA)(IRIS), 미국식약청(US FDA)(Red Book) 및 다른 기관에 의해 사용되는 것과 유사하다. 1일 노출 허용량(PDE)의 산출근거에 대한 이해를 돕기 위하여 1일 노출 허용량(PDE) 계산법을 이 가이드라인에 기술하였다. 이 가이드라인 중 표 2(의약품 중 분류 2용매)의 1일 노출 허용량(PDE)을 그대로 사용하는 경우에는 이 방법으로 다시 계산할 필요는 없다.

1일 노출 허용량(PDE)은 다음과 같이 가장 적절한 동물 시험에서 얻은 최대무작용량(NOEL) 또는 최소작용량(LOEL)으로부터 얻어진다.

$$\begin{aligned} & \text{1일노출허용량(PDE)} \\ &= \frac{\text{NOEL} \times \text{사람의 체중(Weight Adjustment)}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}} \quad (1) \end{aligned}$$

1일 노출 허용량(PDE)은 NOEL로부터 계산하는 것이 바람직하며, 만약 NOEL이 없는 경우 LOEL을 사용할 수 있다. 이 가이드라인 상에 제시된 변형계수(modified factor)는 동물시험 상의 수치를 사람에게 외삽하기 위한 것으로서, 환경보건기준(EHC, Environmental Health Criteria 170, WHO, Geneva, 1994)의 “불확실성 계수(uncertainty factor)”와 미국약전포럼의 “변형계수(modifying factor)” 또는 “안전계수(safety factor)”와 같은 종류이다. 100% “전신노출”에 대한 가정은 투여경로와 관계없이 모든 계산에서 사용된다.

변형계수는 다음과 같다.

F1은 종간에 외삽을 하기 위한 계수이다.

랫트에서 사람으로 외삽하는 경우 F1 = 5

마우스에서 사람으로 외삽하는 경우 F1 = 12

개에서 사람으로 외삽하는 경우 F1 = 2

토끼에서 사람으로 외삽하는 경우 F1 = 2.5  
 원숭이에서 사람으로 외삽하는 경우 F1 = 3  
 그 외의 동물에서 사람으로 외삽하는 경우 F1 = 10  
 F1은 시험에 사용된 동물과 사람의 비표면적(체표면적 : 체중의 비)을 고려하여 설정하였다. 체표면적(S)는 다음과 같이 계산된다.

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

M은 체중이며 상수 k는 10이다. 체중은 다음의 표 1에서 주어진 수치를 적용하였다.

F2는 개인간의 편차를 고려한 계수로 일반적으로 모든 유기용매는 계수 10이 주어진다. 이 가이드라인에서도 일괄하여 10을 이용하였다.

F3는 독성시험의 기간이 짧은 경우 적용하는 변수이다. 적어도 수명의 절반(설치류 또는 토끼:1년, 고양이, 개 및 원숭이 : 7년)의 시험인 경우 F3=1

시험기간이 전체 기관형성 기간을 포함하는 생식독성시험인 경우 F3=1

시험기간이 설치류 6개월 또는 비설치류 3.5년 시험인 경우 F3=2

시험기간이 설치류 3개월 또는 비설치류 2년 시험인 경우 F3=5

시험기간이 보다 단기간인 경우 F3=10

모든 예에서 시험기간이 위의 기준시간 사이에 있을 경우에는 높은 쪽의 계수를 이용하였다. 예를 들어 설치류의 시험기간이 9개월인 경우에는 계수2를 이용하였다.

F4는 중대한 독성, 예를 들어 유전독성을 동반하지 않는 발암성, 신경독성 또는 최기형성의 경우에 적용하는 계수이다. 생식독성시험에서는 다음의 계수가 이용된다.

모체독성을 동반하는 태자독성에는 F4=1

모체독성을 동반하지 않는 태자독성에는 F4=5

모체독성을 동반하는 최기형성에는 F4=5

모체독성을 동반하지 않는 최기형성에는 F4=10

F5는 NOEL이 확립되어 있지 않은 경우에 적용하는 변수이다. LOEL만 이용가능한 경우에는 독성의 심각한 정도에 따라 계수는 최대 10까지의 계수가 이용된다.

사람의 체중(weight adjustment)은 임의로 성인 남녀의 체중을 50kg이라 가정한 것이다. 이렇게 상대적으로 낮은 체중을 사용하면 이와 같은 유형의 계산식에서 자주 이용되는 표준체중(60kg, 또는 70kg)에 비하여 안전계수를 추가적으로 제공해 준다. 체중이 50 kg미만인 성인 환자도 있으므로 이 환자에 대해서는 1일노출허용량(PDE) 결정시 사용된 안전계수 중에 모두 포함되어 있다고 간주된다. 소아용으로 제조된 의약품 중에 용매가 잔류하고 있는 경우에는 보다 낮은 체중으로 조정하는 것이 적절하다.

(1)식의 적용 예로서, pharmeuropa, Vol. 9, No.1-supplement, April 1997, page S24에 기재되어

있는 마우스를 이용한 아세트니트릴의 독성시험을 예로 들면 다음과 같다. NOEL은 50.7mg/kg/일로 산출되었다. 이 시험에서 아세트니트릴의 1일노출허용량(PDE)은 다음과 같이 계산된다.

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

이 예에서

마우스에서 사람으로 외삽이므로 F1=12

사람간의 개체차로서 F2=10

시험기간이 13주간이므로 F3=5

중대한 독성이 나타나지 않았기 때문에 F4=1

NOEL이 산출되었으므로 F5=1

표 1. 이 가이드라인에서 계산에 사용된 값

랫트의 체중	425 g
임신한 랫트의 체중	330 g
마우스의 체중	28 g
임신한 마우스의 체중	30 g
기니픽의 체중	500 g
붉은털 원숭이의 체중	2.5kg
토끼의 체중(임신, 비임신)	4kg
비글견의 체중	11.5kg
랫트의 호흡량	290L/일
마우스의 호흡량	43 L/일
토끼 호흡량	1,440 L/일
기니픽의 호흡량	430 L/일
사람의 호흡량	28,800 L/일
개의 호흡량	9,000 L/일
원숭이의 호흡량	1,150 L/일
마우스의 물 섭취량	5mL/일
랫트의 물 섭취량	30mL/일
랫트의 사료 섭취량	30g/일

흡입독성시험에서 사용된 기체 농도를 ppm 단위에서 mg/L 또는 mg/m<sup>3</sup>의 단위로 변환하기 위해서는 이상기체 방정식, PV = nRT이 사용된다. Pharmeuropa, Vol. 9, No. 1, Supplement, April 1997, page S9에 기재된 사염화탄소(carbon tetrachloride, 분자량:153.84)의 흡입에 의한 랫트의 생식독성시험을 예로 들면 다음과 같다.



$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153,840 \text{ mg/mol}}{0.082 \times \text{Latm/K/mol} \times 298\text{K}}$$

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

1,000 L = 1 m<sup>3</sup>의 관계를 이용하여 mg/m<sup>3</sup>으로 변환한다.

## 입도 측정법

입도 측정법은 분말상 등의 원료의약품, 첨가제 등의 입도 특성을 확인하기 위하여 외관, 형상, 크기 및 그 분포를 직접 또는 간접으로 측정하는 방법이며 측정의 목적과 검체의 성상에 따라 광학현미경법 또는 체분급법을 쓴다.

### 제1법 광학현미경법

광학현미경법은 광학현미경을 써서 육안 또는 현미경사진으로 직접 개개 입자의 외관 및 형상을 관찰하고 크기를 측정하는 방법이다. 또한 이 방법으로 입자경분포를 구할 수 있다. 이 법에 따르면 복수의 다른 종류의 고체 입자가 혼재할 때도 광학적으로 인식이 가능하면 각각의 고체입자의 입도 측정이 가능하다. 또한 입자경분포를 구할 때 화상해석 등에 의한 데이터 처리도 유용하다.

입자평가를 위한 광학현미경법은 일반적으로 1 μm보다 큰 입자에 적용한다. 하한은 현미경의 해석능에 달려 있다. 상한은 그다지 명확하지 않으며 큰 입자의 입자경을 평가할 때의 어려움에 따라 그 영향을 받는다. 광학현미경법의 적용범위 외의 입자평가에 대하여는 몇 개의 별법이 이용된다. 광학현미경법은 비 구형입자의 평가에 특히 유용하다. 이 법은 보다 신속하고 범용적인 방법의 교정을 위한 기초적 방법으로서도 도움이 된다.

### 장치

안정하고 방진대책이 되어 있는 현미경을 쓴다. 현미경의 종합배율 (대물렌즈 배율×접안렌즈 배율×기타 확대부품의 배율)은 검체 중 가장 작은 입자를 적절하게 평가하기에 충분한 크기이다. 대물렌즈의 최대 개구수는 각각의 배율에 맞게 결정한다. 편광필터를 적절한 분석 기기나 검판과 조합하여 쓸 수 있다. 비교적 좁은 분광투과특성을 가지는 유색유리필터는 아크로마트 대물렌즈와 같이 쓰이지만 아포크로마트 대물렌즈와 같이 쓰는 것이 더 바람직하며 현미경사진에서의 색을 나타내기 위하여 필요하다. 적어도 구면수차를 보정한 콘텐서를 광원과 같이 현미경의 서브스테이지 내에서 써야 한다. 콘텐서의 개구수는 사용조건에서 대물렌즈의 개구수와 조화되어야 한다. 즉 개구수는 콘텐서의 조리개와 이머전오일의 존재여부에 영향을 받는다.

### 조정

광학계의 모든 장치가 정확하게 조정되어있고 초점이

적절하게 조절되어 있는 것이 필요하다. 장치의 초점조절은 현미경 제조자의 설명에 따라 행한다. 엄밀한 측정정도 권장한다.

### 조명

양호한 조명을 위한 필요조건은 시야 전체에 미치는 광의 강도는 균일하고 또한 조절 가능한 것이다. 이를 위하여 케-라(Kohler)조명이 좋다. 착색입자에 대하여는 입자영상의 콘트라스트와 상의 세부를 조절할 수 있도록 필터의 색을 선택한다.

### 육안에 의한 평가

배율과 렌즈의 개구수는 평가해야 할 입자의 영상을 적절히 확인할 수 있도록 충분히 높인다. 접안마이크로미터를 교정하기 위하여 미리 교정한 대물마이크로미터를 써서 실제의 배율을 결정한다. 입자상이 접안마이크로미터에서 적어도 10눈금이 되도록 충분히 높은 배율이면 오차를 줄일 수 있다. 각각의 대물마이크로미터는 각각 따로 교정한다. 접안스케일을 교정하기 위하여 대물마이크로미터의 스케일과 접안스케일이 평행이 되게 한다. 이렇게 하여 접안용 스테이지의 눈금간격의 길이를 정확히 측정할 수 있다.

입자경을 측정할 때는 접안마이크로미터를 접안렌즈의 조리개의 위치에 넣은 다음, 대물마이크로미터를 스테이지의 중앙에 놓고 고정한다. 접안렌즈를 현미경 통에 장착하고 대물마이크로미터의 눈금에 초점을 맞춘다. 다음 이들 2개의 마이크로미터의 눈금의 간격을 비교하여 이 렌즈의 조합에서의 접안렌즈의 1눈금에 상당하는 검체의 크기를 다음 식으로 계산한다.

$$\text{접안렌즈 1눈금에 상당하는 검체의 크기 } (\mu\text{m}) = \text{대물마이크로미터의 길이 } (\mu\text{m}) / \text{접안마이크로미터의 눈금수}$$

대물마이크로미터를 제거하고 검체를 스테이지에 퍼고 초점을 맞춘 다음 측정된 접안렌즈의 눈금수를 가지고 입자경을 측정한다.

또한 입자경분포폭이 넓은 검체를 평가할 때는 몇 개의 다른 배율이 필요하다.

### 사진에 의한 평가

사진으로 입자경을 측정할 때는 필름 면에 피사체의 초점이 확실하게 맞도록 주의하여야 한다. 충분한 감도, 해상력 및 콘트라스트를 가지는 사진 필름을 쓰고 교정된 대물마이크로미터의 사진을 따로 촬영하여 실제의 배율을 측정한다. 검체 및 배율측정을 위한 촬영에 있어서는 노출과 현상 및 인화처리는 동일하게 한다. 사진에서의 입자의 길보기 크기는 현미경의 해상력과 마찬가지로 노출, 현상 및 인화의 영향을 받는다.

### 검체의 조제

고정제는 검체의 물리적 특성에 따라 선택한다. 검체가 가장자리의 세부까지 확실하게 확인할 수 있도록 검체