

실험 설계와 디자인 스페이스 융합 분석을 통한 *Angelica gigas* Nakai 추출물을 함유한 로션 제조의 최적 공정 연구

표재성¹, 김현진², 윤선혜², 박재규³, 김강민^{4*}

¹경성대학교 약학과 교수, ²(주)네이처텍 연구원, ³포항테크노파크 연구원, ⁴경성대학교 제약공학과 교수

A Study of Optimal Lotion Manufacturing Process Containing *Angelica gigas* Nakai Extracts by Utilizing Experimental Design and Design Space Convergence Analysis

Jae-Sung Pyo¹, Hyun-Jin Kim², Seon-hye Yoon², Jae-Kyu Park³, Kang-Min Kim^{4*}

¹Professor, Department of Pharmacy, Kyungsoong University

²Researcher, R&D center, Naturetech Co., Ltd

³Researcher, Advanced Bio Convergence Center, Pohang Technopark Foundation

⁴Professor, Department of Pharmaceutical Science and Technology, Kyungsoong University

요약 본 연구에서는 데커신 및 데커시놀 안젤레이트를 이용한 최적의 로션 제조 공정을 확인하기 위하여 연구를 진행하였다. 초기 로션 제형은 3개월 동안 점도(5.208 ± 112 cPs), 함량($99.71 \pm 1.01\%$) 및 pH(5.62)을 유지하는 것을 확인하였다. 제조 공정D 혼합 4의 최적 제조 공정 확인은 22+3 완전 배치 요인법을 이용하였으며, 독립변수로 혼합 온도(40-80℃)와 혼합 시간(10-30 min)으로 종속변수로써 중요품질특성인 함량, pH, 질량편차를 확인하였다. 함량 및 질량편차는 도출된 회귀방정식의 결정계수는 약 0.9였고 p-value값은 0.05보다 작아 모델적합성을 확인하였다. 로션 제조를 위한 최적의 온도 조건과 혼합 시간은 61.93℃와 15.85분으로 확인되었다. 혼합4 공정에 있어 혼합 온도(60℃)와 혼합 시간(15 min)에서의 함량은 100.69%, pH는 5.57, 질량편차는 98.07%로 예측되었고, 실제 검증에서는 각각 $100.29 \pm 0.98\%$, 5.57 ± 0.02 , $98.27 \pm 0.89\%$ 로 예측된 값에 대하여 유사한 결과까지 확인 할 수 있었다.

주제어 : 데커신, 데커시놀 안젤레이트, 설계기반 품질 고도화, 실험계획법, 융합 분석, 참당귀

Abstract This study was conducted to identify the optimal lotion manufacturing conditions with decursin and decursinol angelate of *Angelica gigas* Nakai extraction. Lotion was confirmed that it had viscosity (5.208 ± 112 cPs), assay ($99.71 \pm 1.01\%$), and pH (5.62) for 3 months. The optimization of manufacturing conditions of mixing 4 for lotion formulation were made by 22+3 full factorial design. Mixing temperature (40-80℃) and mixing time (10-30 min) were used as independent variables with three responses (assay, pH, and weight variation) as critical quality attributes (CQAs). The model for assay and weight variation identified a proper fit having a determination coefficient of the regression equation (about 0.9) and a p-value less than 0.05. Estimated conditions for the optimal manufacturing process of lotion were 61.93℃ in mixing temperature and 15.85 min in mixing time. Predicted values at the mixing temperature (60℃) and mixing time (20 min) were 100.69% of assay, 5.57 of pH, and 98.07% of weight variation. In the verification of the actual measurement the obtained values showed $100.29 \pm 0.98\%$ of assay, 5.57 ± 0.02 of pH, and $98.27 \pm 0.89\%$ of weight variation, respectively, in good agreement with predicted values.

Key Words : Decursin, Decursinol angelate, Quality by design, Design of experiments, Convergence analysis, *Angelica gigas* Nakai

*This work was supported by the Technology development Program(S2983880) funded by the Ministry of SMEs and Startups (MSS, Korea).

*Corresponding Author : Kang-Min Kim(kimkms@ks.ac.kr)

Received January 4, 2022

Revised March 2, 2022

Accepted March 20, 2022

Published March 28, 2022

1. 서론

당귀는 감초, 생강 등과 함께 예전부터 동의보감에서도 많이 처방되어 사용한 대표적인 생약제다. 보통 당귀는 몸통과 뿌리로 구분해 몸통인 어린잎이나 연한 줄기는 식용으로 이용하고, 뿌리는 건조해 약용을 사용한다. 당귀는 산형과(미나리과)에 속하는 다년생의 초본이다 [1]. 당귀는 지역에 따라 참당귀, 중국 당귀, 일본 당귀로 나뉘며, 한국에서 자생하는 당귀는 참당귀 (*Angelica gigas* Nakai)라 불린다[2]. 참당귀에는 coumarin 계열의 성분이 함유되어 있으며, 그중 주성분인 pyranocoumarin 계열의 데커신(decursin), 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate), 노다케닌(nodakenin), 이소임페라토닌(isoimperatonin) 등이 알려져 있다[3]. 그 중 데커신(decursin)과 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)는 당귀의 뿌리에 다량 함유되어 있고, 이들은 혈액의 풍부하고 원활한 순환을 도와 자외선 차단효과, 미백작용, 항산화, 항염증 효과, 주름개선, 피부노화방지 및 면역자극 등에 대한 다양한 약리 효과를 가지는 것으로 알려져 있다[1,4,5].

의약품 품질은 의약품의 유효성과 환자의 안전을 보장하기 위하여 특히 중요하다[6]. 미국 FDA와 미국 제약 시장은 50년 이상의 높은 의약품 품질을 보장하는 경험을 가지고 있다[7]. 그에 반해 국내에서는 1994년 의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP)이 의무화된 이래 약 20여년 간 의약품 제조 및 품질관리 수준을 높은 수준으로 끌어올렸지만, 아직 선진국에 비해 부족한 것이 현실이다[8]. 특히 국내에서는 연구 개발 및 원료의약품의 특허 만료 등으로 인한 간접비의 증가로 인해 제약 회사들에게 보다 경제적인 제조 시스템인 설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD)의 필요성이 꾸준히 제기되어 왔다[9]. International Conference on Harmonisation(ICH)에서도 ICH Q8(의약품 제제 개발, Pharmaceutical), ICH Q9(의약품 품질 위해 관리, quality risk management), ICH Q10(의약품 품질 시스템, pharmaceutical quality system) 및 ICH Q8, Q9 및 Q10에 대한 질의응답집들을 발행하여 설계기반 품질고도화(QbD)의 필요성을 강조하고 있다[10-11].

설계기반 품질고도화(QbD)는 체계적인 의약품 개발을 위해 의약품 품질 목표를 사전에 설정한 뒤 과학 및 품질 위해 관리를 기반으로 제품 및 공정에 대한 이해와 관리를 강조하는 개발 방법을 말한다[10]. 경험적 기

반의 Quality by Testing(QbT) 시스템과는 다르게, 설계기반 품질고도화(QbD) 시스템은 의약품 품질 고도화를 목표로 한 통계 기반 의약품 품질 관리 시스템이다[6]. 의약품의 목표제품품질항목(quality target product profile, QTPP)에 영향을 미치는 주요한 품질 요소인 중요품질특성(CQA)를 선정하고 또한 이에 중대한 영향을 미치는 물질(critical material attribute, CMA) 및 공정 변수(critical process parameter, CPP)를 선정하여 적절한 통계적 도구를 사용하여 의약품 품질에 영향을 줄 수 있는 범위를 확인한 후 설계공간(design space, DS)상에서 위험도를 평가하여 완전한 제조공정이 이루어 질 수 있는 범위를 확인 할 수 있다[11].

화장품 제조에 있어서도 우수 화장품 제조 및 품질 관리기준법을 두어 국민보건향상에 기여함과 국제 경쟁력 확보에 노력하고 있다[12]. 따라서 본 연구에서는 참당귀 추출물을 이용한 로션제 제조공정 확립을 위해 의약품 제조공정에 설계기반 품질고도화(QbD) 시스템을 접목시켰다. 중요품질특성(CQA)에 영향을 줄 것이라 판단되는 공정 변수(CPP)를 인자(factor)로 선정하여, 실험설계법(design of experiment, DoE)의 통계적 도구인 완전요인배치법(2^2+3 full factorial design)을 적용하였고, 설정된 응답변수(response)별 결과값들을 확인하여 설계공간(DS)를 도출하여 참당귀 추출물을 함유한 로션제의 품질에 영향을 주지 않는 적합한 범위를 확립하였다.

2. 실험 방법

2.1 시약 및 기기

참당귀 추출물(70% 에탄올 추출) 및 로션 제조에 사용된 Benzyl alcohol, Tefose 63, Cetyl alcohol, Butylated hydroxytoluene, Kolliphor RH 40, Light liquid paraffin, Carbomer 940, Edetate disodium, Sodium hydroxide, 자스민향은 (주)네이처텍(Cheonan, Korea)으로부터 제공 받아 사용하였다. 분석에 사용된 시약은 Duksan Chemical Co. Ltd(Ansan, Korea)로부터 구입하였다. 분석용 기기는 Agilent 1260 series HPLC system (Agilent Technologies, Santa Clara, USA)으로 검출기는 HPLC Photo-Diode array UV/Vis detector, 컬럼은 Optimapak-C18(4.6×150 mm, 5 μm)을 사용하였다.

2.2 로션 제형의 제조

로션 제형은 주성분인 참당귀 추출물인 데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)을 이용하여 O/W 유화(emulsion) 방식으로 제조하였고 제조방법은 다음과 같다. 총량은 100 g이며 혼합1) 정제수 80.83 g에 카보머(carbomer) 940 0.5 g을 넣어 60℃에서 균질화기(homogenizer)를 이용하여 3,500 rpm에서 20분 동안 균질화한다. 혼합2) 이후 온도를 75℃로 유지시키고 에데트산(edetate disodium)을 첨가한 후 3,500 rpm에서 10분 동안 균질화 한다. 혼합3) 온도를 다시 60℃로 유지시키고 tefose 63 3 g, cetyl alcohol 1.2 g, butylated hydroxytoluene 0.01 g, kolliphor RH 40 4 g, light liquid paraffin 6 g을 넣고 3,500 rpm에서 10분동안 균질화 후 온도를 40-60℃로 맞춘다. 혼합4) 다른 플라스크에 참당귀추출물 1 g에 benzyl alcohol 2.7 g을 이용하여 녹인 용액을 3)에 넣고 3,500 rpm에서 10-30분 동안 균질화 한다. 혼합5) 4)의 혼합액에 다른 플라스크에서 정제수 4 g를 이용하여 녹인 sodium hydroxide 0.06 g 넣은 뒤 3,500 rpm에서 10분 동안 균질화 하였다. 혼합6) 이후 자스민향 0.2 g을 넣어 자석교반자(magnetic stirring bar)를 이용하여 150 rpm에서 5분 동안 교반하여 로션제를 제조하였다[13].

2.3 위험성 평가(Risk assessment)

참당귀 추출물을 함유한 로션 제형의 목표제품품질 항목(QTPP) 피부에 적용하는 제제로 중요품질특성(CQA)은 데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)의 함량(95-105%), 공정 후 pH(5-7)와 질량 편차(90% 이상)를 일정범위에서 가지도록 설정하였다[13]. 중요품질특성(CQA)에 영향을 줄 수 있는 변수에 대하여 failure mode effect critical analysis (FMECA)을 이용하여 발생도(Occurrence, O), 심각도(Severity, S) 및 감지도(Detectability, D)로 나누어 영향 정도에 따라 1-5의 점수를 부여하고 위험 우선 순위(risk priority number, RPN=S×O×D) 계산식을 사용하여 영향을 주는 높은 변수를 확인하였다.

2.4 완전요인배치법(2²+3 full factorial design)을 통한 실험설계

로션 제조 공정에 있어 선행 연구를 통한 초기 위해

평가 시 로션의 성상 및 함량등 (CQAs)에 가장 영향을 미치는 공정의 혼합 온도(℃)와 혼합 시간(min)에 따른 제조 공정에 미치는 영향을 Design expert 프로그램 (Version 9.0.5.1, Stat-Ease Inc, Minneapolis, MN, USA)으로 완전요인배치법(full factorial design)을 통하여 공정의 최적 조건을 확인하였다. 이때, 독립변수인 인자(factor: 혼합 온도(℃)와 혼합 시간(min))로 수준[level: 온도(40, 50, 60℃)와 시간(10, 20, 30 min)]에서 종속변수인 데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)의 함량 (목표값: 95-105%), 공정 후 pH(목표값: 5-7)와 질량 편차(목표값: 90%이상)의 응답 변수(response)를 확인하였으며, Table 1 과 같다. 정밀한 통계 분석을 확인하기 위하여 중심점을 반복 수행하여 곡률효과까지 확인하였다[14].

2.5 함량시험

데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate) 분석은 Agilent 1260 series HPLC system 를 이용하였고, 컬럼은 Optimapak C18 column(4.6×150 mm, 5 μm particle size)을 사용하여 30℃에서 분석하였다.

Table 1. Design of the 2²+3 full factorial design to study the mixing 4 process

Factors: Process parameters	Levels		
	-1	0	+1
A Mixing temperature (°C)	40	60	80
B Mixing time (min)	10	20	30
Responses		Acceptable ranges	
Y ₁ Assay (%)	95-105		
Y ₂ pH	5-7		
Y ₃ Weight variation (%)	>90		

이동상은 에탄올과 물에 0.1% 포름산(formic acid)을 1:1 로 혼합한 용액으로 일정용매조성법(isocratic method)으로 분석하였다. 이동상의 유속은 1 mL/min과 검출파장은 329 nm에서 25분 동안 모니터링하였다. 이때 분석량은 10 μL로 하였다[15]. 참당귀 추출물(70% 에탄올 추출)의 decursin 및 decursinol angelate를 위한 표준액은 MeOH로 희석하였으며, decursin 및 decursinol angelate 200 μg/mL 액을 기준으로 3단계로 희석한 액과 각각 1:1로 혼합한 다음에 10 μL를 column에 주입하여 HPLC 분

석을 실시한 결과는 Fig. 1(B)과 같고, 표준검량선을 plot한 결과는 Fig. 1(A)에 표시한 것과 같으며, decursin 및 decursinol angelate의 표준품 방정식은 $Area = 8.448x - 4.9$ ($R^2 = 0.9998$ 및 $x = \mu\text{g/mL}$)로 나타났다. 로션 제형의 검액은 로션 제형 1 g을 정밀히 달아 메탄올 40 mL를 넣고 60°C 수욕에서 가끔 흔들여 주면서 10분간 가온하여 추출하고 여기에 메탄올 10 mL를 넣어 빙욕에서 가끔 흔들여주면서 냉각시킨 다음 0.45 μm PVDF syringe filter로 여과하여 그 여액을 검액으로 하여 확인한 결과는 Fig. 1(C)과 같다.

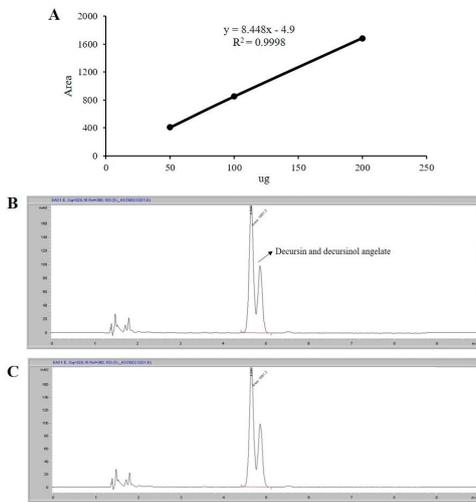


Fig. 1. Calibration curve (A) and HPLC profiles [standard (B) and extraction from *Angelica gigas* Nakai (C)] of decursin and decursinol angelate

2.6 pH, 점도 및 질량 편차 확인

로션 제조에 있어 온도에 따른 pH 영향을 확인하기 위하여 각 DoE 프로그램을 통해 얻어진 실험 배치들을 제조하고 실온에서 Ohaus starter 3100 benchtop pH meter(ST3100, Ohaus, Korea)를 이용하여 측정하였다.

점도 측정은 Brookfield viscometer(DV-II, Brookfield Co., USA)로 spindle LV4를 이용하여 50 rpm에서 측정하였다.

질량편차시험은 대한약전 외 일반시험법(12개정)의 질량편차시험법에 따라 확인하였다[16].

2.7 제조된 로션 제형의 안정성 평가

제조된 로션 제형은 온도 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 와 상대습도

$60 \pm 5\%$ 에서 보관하면서 안정성을 확인하기 위하여 0,1,3 개월 동안 층 분리 여부의 육안 평가, 함량 및 점도를 측정하여 확인하였다.

2.8 통계 처리

모든 실험은 Design expert 프로그램(Version 9.0.5.1, Stat-Ease Inc, Minneapolis, MN, USA)으로 실험 진행하고 분산분석(Analysis of Variance, ANOVA)을 수행하였다.

3. 실험 결과

3.1 제조된 로션의 안정성 평가

로션 제형은 빛에 노출 시 변색과 물리 및 화학적 특성이 변화하므로 안정성 시험이 실시되어야 한다[17]. 본 연구에서는 온도 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 와 상대습도 $60 \pm 5\%$ 에서 함량 및 점도 변화를 3개월 동안 관찰하였다. Fig. 2A와 같이 참당귀 추출물이 갖는 노랑색 고유의 색과 양호한 로션 제형을 나타내었다. 3개월 동안 육안 확인 시 층분리 현상은 발생되지 않았다. 로션 제형의 초기 점도는 $5,210 \pm 101$ cPs이었고, 3개월($5,208 \pm 112$ cPs)동안 거의 변화가 없는 것을 확인 하였으며 함량시험에서도 초기 $101.21 \pm 2.1\%$ 에서 3개월($99.71 \pm 1.01\%$) 동안 거의 변화가 없는 것을 Fig. 2B와 같이 확인하였다. 로션 제형의 경우는 알칼리성을 가질 경우 피부의 저항력 감소로 피부병을 일으킬 수 있다 일반적인 피부의 pH 정상 범위는 5.5-6.5의 약산성을 가진다. 본 연구에서는 부가적으로 3개월 안정성 시험 동안 pH의 변화도 측정하였다. 초기 목표 pH인 약 5.5에서 3개월 (pH: 5.62) 동안 거의 변화가 없는 것도 확인을 하여 온도 및 습도에 영향이 없는 안정한 제형을 확인하였다.

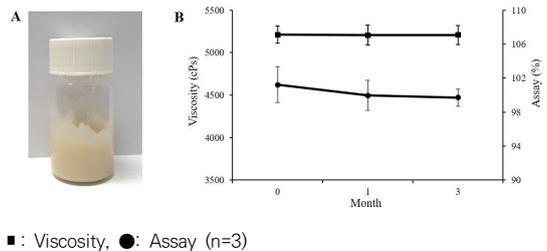


Fig. 2. Description (A) and viscosity and assay changes (B) of lotion containing *Angelica gigas* Nakai extracts with storage time

3.2 제조 공정별 위험성 평가

안정성이 확인된 로션 제형의 제조에 있어 영향을 줄 수 있는 변수에 대하여 FMECA로 평가하여 Table 2에 나타내었다. 혼합4)에서 혼합 온도와 혼합 시간에 따라 중요 핵심 품질 특성(CQA)에 높은 위험 순위(RPN)으로 평가되어 혼합4)를 핵심 공정 및 혼합 온도와 혼합 시간을 핵심 요인으로 설정하였다.

Table 2. FMECA (failure mode effect critical analysis) risk assessment using RPN (risk priority number) score for lotion manufacturing process

Process Step	Variable	CQAs		
		Assay (%)	pH	Weight variation (%)
Mixing 1		Low(1*)	Low(1)	Medium(8)
		Low(1)	Low(1)	Medium(7)
		Medium(6)	Low(1)	Medium(8)
Mixing 2		Low(1)	Low(1)	Medium(7)
		Low(1)	Low(1)	Medium(8)
Mixing 3	Mixing speed (rpm)	Low(1)	Low(1)	Medium(8)
	Mixing time (min)	Low(1)	Low(1)	Medium(8)
	Mixing temperature (°C)	Low(1)	Low(1)	Medium(7)
Mixing 4		Medium(7)	Low(1)	Medium(8)
		High(12)	Medium(7)	High(11)
Mixing 5		High(13)	Medium(8)	High(13)
		Medium(7)	Low(1)	Medium(8)
		Medium(8)	Low(1)	Medium(8)
		Medium(8)	Low(1)	Medium(8)

*RPN : Low 1-5, Middle 6-10, High 11-15

3.3 로션 제형 혼합 공정 DoE 연구

참당귀 추출물을 이용한 로션 제형 제조를 통한 난용성 물질인 데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)의 증가된 피부 투과도를 이전 연구에서 확인 하였다[15]. 물에 대한 용해도는 약 0.008 mg/mL로 확인되었고 w/o emulsion 제조에 용해보조제가 첨가된 로션 제형의 피부투과도는 대조군에 비해 약 2배가 증가됨을 확인하였다[15]. 본 연구에서는 피부투과도가 증가되는 로션 제형을 DoE를 적용하여 최적공정조건을 확인하였다. 참당귀 추출물을 포함한 로션 제형 제조에 있어 증대한 영향을 미치는 공정(CPP)인 tefose, kolliphor 및 paraffin 혼합물(혼합3)에 데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)를 혼합하는 공정(혼합4)을

DoE를 이용하여 최적의 공정 조건을 확인하였다. 혼합4)의 과정에 있어 완전요인배치법(full factorial design)을 이용한 인자(혼합 온도와 혼합 시간에 따른 응답 변수(response)의 데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)의 함량, 공정 후 pH, 질량 편차에 대한 결과값은 Table 3에 나타내었다.

Table 3. Experimental results of the 2²+3 full factorial design to study mixing 4 process variables

Batch No.	Factors: Process variables		Responses		
	A: Mixing temperature (°C)	B: Mixing time (rpm)	Y ₁ : Assay (%)	Y ₂ : pH	Y ₃ : Weight variation (%)
1	60	20	99.24	5.56	98.11
2	60	20	100.43	5.59	99.23
3	60	20	101.19	5.57	97.47
4	40	10	98.12	5.61	94.12
5	80	30	104.57	5.56	100.14
6	80	10	99.41	5.58	101.54
7	40	30	103.78	5.62	94.78

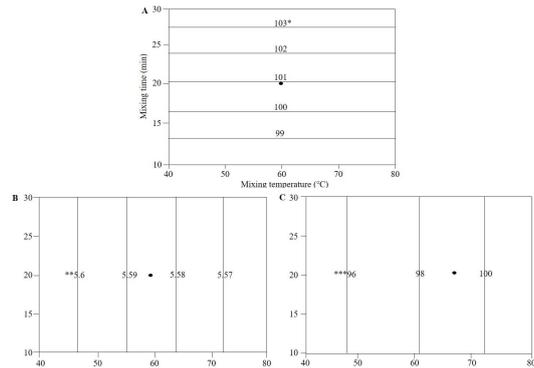
완전요인배치법(full factorial design)을 통해 종속 변수와 독립변수의 관계를 보여주는 회귀방 정식과 결정계수 R², p-value값을 Table 4에 나타내었다. 응답 변수들에 대한 결과 값에 있어 함량의 경우는 98.12-103.78%로 다양하게 나타났으나, 일반적인 의약품 단일제 함량 기준인 95-105% 범위인 것으로 확인되었다[18]. pH는 5.56-5.62로 확인되어 거의 변화가 없었고, 질량 편차는 94.12-101.54%로 로션 제형의 질량 편차 기준인 95%이상으로 대부분 확인되었다 [18]. 인자 중 혼합 시간은 함량(p=0.0035)에 큰 영향을 주었음을 Table 4와 같이 확인하였다.

Table 4. ANOVA results of the selected factorial model

Source	Sum of squares	df ^a	Mean square	p-value (Probe > F)	R-Squared (R ²)
Assay					
Model	0.0721	1	0.0721	0.0035	0.8428
Lack of fit	0.0086	1	0.0029	0.4860	-
pH					
Model	0.0001	1	0.0001	0.0408	0.6000
Lack of fit	<0.0001	1	<0.0001	0.4732	-
Weight variation					
Model	0.1045	1	0.1045	0.0006	0.9216
Lack of fit	0.0049	1	0.0016	0.5961	-

^aDegree of freedom

등고선도인 Fig. 3A의 혼합 온도와 혼합 시간에 따른 함량에 미치는 영향을 나타내는 그래프에서도 볼 수 있듯이 함량은 혼합 온도에는 영향 없이 혼합 시간이 증가됨에 따라 증가되는 것을 확인 할 수 있다. 혼합 온도는 질량 편차($p=0.0006$)에는 큰 영향을 주었고, pH는 $p=0.0408$ 로 그 수준은 미미하지만 어느 정도 영향이 있음을 ANOVA 값으로부터 Table 4와 같이 확인할 수 있었다. 모든 모델의 실험값에 대한 lack of fit의 p -value값은 >0.05 이상으로 확인되어 모델에 대한 신뢰성을 확보할 수 있었다. Fig. 3B 및 C의 혼합 온도와 혼합 시간에 따른 질량 편차 및 pH에 미치는 영향을 나타내는 그래프에서 볼 수 있듯이 혼합 시간에는 영향 없이 혼합 온도가 내려 갈수록 pH는 증가하는 경향을 보였고, 온도가 올라 갈수록 100%에 가까워지는 질량 편차를 보였다.



●: Center points (n=3)
Fig. 3. Main effect of mixing temperature (°C) and mixing speed (min) on (A) *assay, (B) **pH, and (C) *weight variation**

이러한 결과들은 모형적합성을 위한 회귀분산분석 ($p<0.05$)의 결과에서도 확인할 수 있듯이 함량 ($R^2=0.8428$) 및 질량 편차($R^2=0.9216$)가 회귀분산분석결과 회귀 모형에 적합한 정도로 나타나 큰 영향을 줄 것으로 확인되며, pH는 적합한 수준은 아니지만 $R^2=0.6000$ 의 값으로 나타나 제조에 따른 pH는 변화가 없지만 어느 정도 영향이 있음을 Table 4에서 확인할 수 있다. Table 4의 제곱합(Sum of squares) 값을 통해 pH (0.0001), 함량(0.0721), 및 질량편차(0.1045) 순으로 계수가 크게 나와 질량편차, 함량, pH 순서로 주요 과도가 큰 것을 확인하였다. 3가지 응답 변수

(response)에 대한 결과값 모두 교호작용은 Table 4와 같이 없다는 것을 확인하였다.

3.4 제조 공정 최적화

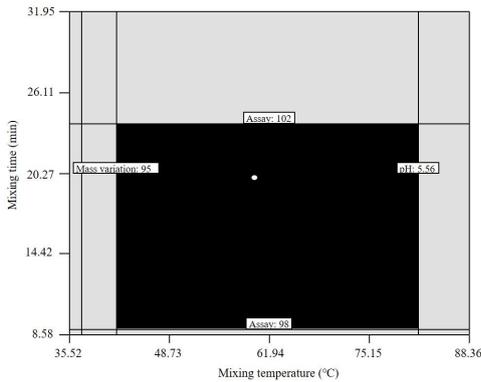
반고형제제(semi-solid dosage form)인 로션 제형의 역학적 특징으로 낮은 온도에서는 탄성이 강한 고체 성질을 나타내지만, 높은 온도에서는 점성이 강한 액체 성질을 나타내는 레올로지 거동(rheological behavior) 나타낸다[20]. 이러한 현상은 제품의 제조 과정 과 사용 시 매우 중요한 의미를 갖는다[21]. 독립변수인 혼합 온도와 혼합 시간에 영향을 받는 종속변수들과의 상관성 분석을 실시하였다. 혼합 온도 및 혼합 시간에 대한 pH는 거의 영향을 미치지 않았으므로 중간 값 이상으로 설정하고 함량은 98-102%와 질량편차는 95% 이상의 값을 가지도록 겹치는 지점을 표시하여 Fig. 4에 나타내었다. 종속 변수에 대한 독립변수 두 요인을 만족하는 범위는 혼합 온도(42.12-81.75°C, 평균: 약 61.93°C) 및 혼합 시간(7.29-24.41 min, 평균: 약 15.85 min)으로 확인되었다.

3.5 최적 공정 조건 확인

각 분석 항목 결과를 토대로 최적의 공정 조건 설정과 예상되는 값을 Table 5에 나타내었다. 로션 제조 공정 중 혼합4의 설정한 혼합 온도 및 혼합 시간의 중간 값인 60°C와 20 min에서도 독립변수의 두 요인을 만족하였다. 이 공정 조건에서 함량은 100.69%, pH 5.57, 질량 편차 98.07%로 예측되었으며, 완전요인배치법(full factorial design)에 의해 예측된 조건에서 실험을 실행한 결과 함량은 $100.29 \pm 0.98\%$, pH 5.57 ± 0.02 및 질량 편차 $98.27 \pm 0.89\%$ 으로 95% 신뢰구간에 속하여 재연성이 검증되었다.

Table 5. Comparison between predicted and observed values of response variables under the optimum values

Response	Predicted condition	Predicted value	Experimental value
Assay		100.69%	00.29±0.98%
pH	60°C, 20 min	5.57	pH 5.57±0.02
Weight variation		98.07%	98.27±0.89%



○: Center points (n=3)

Fig. 4. Design space for mixing 4 process on lotion manufacturing process containing *Angelica gigas* Nakai extracts

4. 결론

본 연구에서는 참당귀 추출물의 주성분인 데 커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)를 함유한 로션 제조 공정에 있어 종속변수에 영향을 줄 수 있는 혼합4의 공정을 완전요인배치법(full factorial design)을 이용하여 데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate) 함량, pH 및 질량편차에 대한 최적의 공정 조건을 설정하기 위하여 혼합 온도(40-80°C)와 혼합 시간(10-30 min)을 독립변수로 선정하였다. 모델에서 선정된 7가지 조건으로 로션을 제조하였고 종속변수에 대하여 결과를 확인하였다. 혼합4에서의 최적의 혼합 온도는 약 61.93°C와 혼합 시간은 약 15.85 min으로 확인되었으며, 최초 독립변수의 최초 설정 조건의 중간 값인 혼합 온도 60°C와 혼합 시간 20 min에서 예측된 값에 대한 실험값이 95% 신뢰구간 내에서의 재연성을 확인하였다. 본 연구는 실험실 규모의 QbD 연구로 제품화를 위해서는 Pilot 및 대량생산규모의 QbD 연구도 필요하다. 따라서, 국내에서도 QbD가 접목된 의약품 개발이 이슈화 되고 있는 상황에서 천연물인 참당귀 추출물 중 주성분인 decursin 및 decursinol angelate를 이용한 QbD가 접목된 로션 제형 개발을 시도하여 최적의 품질을 확보하기 위한 로션 제형 대량 생산 연구에 기초 자료가 될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- [1] N. S. Kim, D. H. Jung, C. R. Jung, H.-J. Kim, K. S. Jeon & H. W. Park. (2019). Comparison of growth and contents of active ingredients of *Angelica gigas* Nakai under different cultivation areas. *Korean Journal of Plant Resources*, 32(5), 448-456.
DOI : 10.7732/KJPR.2019.32.5.448
- [2] S. H. Lee et al. (2021). Whitening and Antioxidant Effects of Extracts from *Angelica gigas* Nakai Thin Root. *Korean Journal of Plant Resources*, 34(1), 37-43.
DOI : 10.7732/kjpr.2021.34.1.037
- [3] J. M. Ahn, M. J. Ahn, Y. W. Chin & J. W. Kim (2019). Pharmaceutical studies on “Dang-Gui” in korean journals. *Natural Product Sciences*, 25(4), 285-292.
DOI : 10.20307/nps.2019.25.4.285
- [4] H. Y., Ahn K. R. Park & Y. S. Cho. (2014). Effect of fermented *Angelica gigas* Nakai on lipid metabolism in orotic acid model rats. *Journal of Life Science*, 24(7), 743-749.
DOI : 10.5352/JLS.2014.24.7.743
- [5] S. I. Park, S. H. Heo, J. S. Lee & M. S. Shin (2021). Extraction of active compounds from *Angelica gigas* using supercritical carbon dioxide and its physiological activity. *Journal of Convergence for Information Technology*, 11(6), 206-212.
DOI : 10.22156/CS45MB.2021.11.06.206
- [6] A. Chaudhury, D. Barrasso, R. Ramachandran, P. Pandey, H. Wu & R. Ramachandran (2014). Population balance model development, validation, and prediction of CQAs of a high-shear wet granulation process: Towards QbD in drug product pharmaceutical manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 9(1), 53-64.
DOI : 10.1007/s12247-014-9172-7
- [7] European Medicines Agency. (2009). *ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development*. Retrieved March 25, 2021, (Online). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development>
- [8] European Medicines Agency. (2006). *ICH Q9 Quality risk management*. Retrieved April 21, 2021, (Online). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>
- [9] European Medicines Agency. (2008). *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system*. Retrieved April 23, 2021, (Online). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system>

- [10] S. E. Jin, M. S. Kim, S. M. Shin, S. H. Jeong & S. J. Hwang. (2014). Current status and understanding of QbD implementation in pharmaceutical industry. *FDC Regulatory Sciences*, 9(2), 141-148.
- [11] J. Y. Kim & K. H. Kwon. (2013). A study on the comparison of Korea GMP with PIC/S GMP for enhancing international competency of medicinal product quality. *Yakhak Hoeji*, 57(6), 432-441.
- [12] Ministry of food and drug safety. (2016). *Regulations on cosmetic good manufacturing and quality control practices*. Retrieved May 15, 2021, (Online). https://www.mfds.go.kr/brd/m_641/view.do?seq=22758&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=7
- [13] B. Aksu, A. Paradkar, M. de Matas, O. Ozer, T. Güneri & P. York. (2012). Quality by design approach: application of artificial intelligence techniques of tablets manufactured by direct compression. *AAPS PharmSciTech*, 13(4), 1138-1146.
DOI : 10.1208/s12249-012-9836-x
- [14] R. Bhaumik, N. K. Mondal, S. Chattoraj & J. K. Datta. (2013). Application of response surface methodology for optimization of fluoride removal mechanism by newly developed biomaterial. *American Journal of Analytical Chemistry*, 4(8), 404-419.
DOI : 10.4236/ajac.2013.48051
- [15] K. M. Kim. (2021). A study of transdermal permeation of lotion formulation containing *Angelica gigas* Nakai extracts in Franz diffusion cell. *Journal of Life Science*, 31(11), 1004-1009.
DOI : 10.5352/JLS.2021.31.11.1004
- [16] Ministry of food and drug safety. (2019). *General tests: mass variation test*. Retrieved May 15, 2021, (Online). https://www.mfds.go.kr/brd/m_207/view.do?seq=14434&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2
- [17] M. H. Choi, Y. W. Kim, M. S. Kim & H. J. Shin. (2016). Development of cosmetic emulsion using blueberry fruit extract and agarose from *Gracilaria verrucosa*. *The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering*, 31(4), 256-262.
DOI : 10.7841/ksbbj.2016.31.4.256
- [18] Ministry of food and drug safety. (2003). *Provision for specifications and test procedures of drugs*. The Korea food and drug administration notification 2002-43. Retrieved April 23, 2021, (Online). https://mfds.go.kr/brd/m_207/view.do?seq=2192&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=204
- [19] Ministry of food and drug safety. (2007). *Regulation on review of specifications and test methods of drugs: specification and test method of weight (volume) variation of drugs*. The Korea food and drug administration notification 2007-61. Retrieved April 25, 2021, (Online). <https://www.law.go.kr/LSW/admRulInfoP.do?admRulSeq=4365>
- [20] J. H. Kim, K. W. Song, J. O. Lee & C. H. Lee (1995). Studies on the flow properties of semi-solid dosage forms (I): Steady shear flow behavior of toothpastes. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 25(3), 213-221.
- [21] H. Y. Kuk & K. W. Son. (2009). Rheological properties of antiphamine-S[®]lotion. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 39(3), 185-199.
DOI : 10.4333/KPS.2009.39.3.185

표 재 성(Jae-Sung Pyo)

[정회원]



- 2009년 2월 : 서울대학교 약학과 약학박사
- 2013년 9월 ~ 현재 : 경성대학교 약학과 교수
- 관심분야 : 의약품 및 화장품 분석
- E-Mail : jspyo@ks.ac.kr

김 현 진(Hyun-Jin Kim)

[정회원]



- 2002년 2월 : 한림대학교 의과대학 의학석사
- 2006년 2월 ~ 현재 : ㈜네이처텍 수석연구원
- 관심분야 : 기능성화장품, 건강기능식품 소재개발
- E-Mail : hjmari@naturetech.co.kr

윤 선 혜(Seon-hye Yoon)

[정회원]



- 2015년 8월 : 과학기술연합대학교 대학원 생명공학과 공학석사
- 2016년 3월 : 식품의약품안전처, 영양기능연구팀, 전문연구원
- 2018년 11월 : 충청북도화장품임상연구센터, 연구원

- 2018년 12월 ~ 현재 : (주)네이처텍 품질보증팀, 대리
- 관심분야 : 건강기능식품 기능성 소재
- E-Mail : yoon3406@naturetech.co.kr

박 재 규(Jae-Kyu Park)

[정회원]



- 1999년 2월 : 영남대학교 약학과 약학과 약학박사
- 2011년 1월 ~ 현재 : 포항테크노파크 바이오헬스산업팀 팀장
- 관심분야 : 천연물 효능 평가, 천연물 합성 및 분리/정제
- E-Mail : jaepark@ptp.or.kr

김 강 민(Kang-Min Kim)

[정회원]



- 2010년 2월 : 인제대학교 제약공학과 이학박사
- 2017년 10월 ~ 현재 : 경성대학교 제약공학과 교수
- 관심분야 : 의약품 및 화장품 제형
- E-Mail : kimkmks@ks.ac.