약학회지 제29권 제5호 291~301 (1985)
Yakhak Hoeji Vol. 29, No. 5

注射劑用 고무마개의 필요조건과 전망

西 田 茂 一
日本 大協 고무精工

Requirement and Prospect of the Rubber Stopper for Injectable Drugs

Shigekazu Nishida
Daikyo Gomu Seiko, Ltd, Japan

주사제의 고무마개는 의약품과 직접 접촉하므로 보통 주사제의 용기로 규정되고 있다. 이러한 주사제용 고무마개의 필요조건과, 앞으로의 전망, 문제점에 관하여 검토해 보기로 한다.

1. 주사제용 고무마개의 필요조건

화학적 특성—1) 노화되지 않을 것, 2) 내용액과 작용하지 않을 것, 3) 용출물이 없을 것, 4) 기체 불투과성일 것, 5) 휘발성 물질을 포함하지 않을 것, 6) 내용액 중에서 불용성 미립자의 원인이 되지 않을 것.

물리적 특성—1) 내열성, 耐寒性일 것, 2) 耐마모성일 것, 3) 적당한 경도와 반발 탄성을 가질 것, 4) 항균열성 및 耐굴곡성이 있을 것, 5) 점착성이 적을 것.

생물학적 특성—1) 급성독성시험에 적합할 것, 2) 발열성 물질시험에 적합할 것, 3) 용혈성 물질이 없을 것.

이상을 만족시키기 위해서는 원료고무의 선정, 配合劑의 종류와 양, 加硫방법 및 洗淨방법등 여러가지 처치를 적절히 행하여야 한다.

고무마개의 필요조건을 체크하는 방법으로서는 일본 藥局方 輸液用 고무마개 시험법(이하 JP 10으로 略), British standard specification for rubber closure for injectable products(1960) (이하 BS로 略), DIN(58367) Transfusion infusion injection gummiteil anforderungen prufung(1973) (이하 DIN으로 略), 또 USP의 Elastmeric closures for injection(1985) (이하 USP)이 있다. 주사제용 고무마개는 최소한도 이들 규격에 적합해야 한다.

2. 시험법의 개요

화학적 특성의 필요조건에 관한 시험법의 개략과 규격치—고무마개의 화학적 특성의 최저 필요조건을 조사하는 방법은 용출물 시험이 주된 것이다. 각국마다 용출방법, 시험방법, 규격치가 다르다(Table I).

1) 시험액의 조제 : BS에서는 고무마개에 10배량의 물을 가해, 100°C에서 4시간 가열하게 되어 있다. USP에서는 고무마개의 표면적 1cm²당 2ml의 비율로 물을 가해 121°C에서 30분간 용출해 둔다. JP 10에서는 고무마개에 10배량의 물을 가해 121°C에서 1시간 용출한다. 이처럼 하여 얻은 시험액에 대해, Table I의 시험항목에 대한 시험을 한다.

제7회 제제기술 위크샵(1985.9.19 삼정호텔)에서 발표되었음.

2) 시험방법과 규격치 : 우선 액의 외관은 무색 투명하여 可視部 투과율이 99% 이상이어야 한다고 정해져 있다. 추출 액성은 공시험액의 pH와 시험액의 pH와의 차가 1이하라고 정해져 있다. 아연의 용출은 1ppm이하, 환원 물질은 0.01N 과망간산 칼륨의 소비량으로 나타낼 때, 시험액 100ml에 대해 2.0ml 이하이어야 한다.

증발 잔류물은 시험액 100ml를 농축하여 증발 건고했을 때 2.0ml이하이어야 한다.

적외 흡수스펙트럼 흡광도는 0.2 이하이어야 한다.

거품 시험에서는 시험액을 세게 흔들었을 때, 거품이 사라지는 시간이 3분 이내이어야 한다.

JP 10에서는 이 외에도 고무기질 중에 함유된 납의 양 및 카드뮴의 양을 원자 흡광법으로 정량하였을 때 5ppm 이하이어야 한다고 정해두고 있다.

BS, DIN 등의 시험항목, 시험방법, 규격치는 Table I과 같다. USP에서는 규격치를 정해 두지 않았다.

물리적 특성의 필요조건에 관한 시험법의 개략과 규격치—물리적 시험의 항목은 크기, 구조, 경도, 밀봉성, 針入性, 밀착강도, 老化 내성, 고무파편(fragment)이다. JP 10에는 이에 대한 규정이 없다(Table II).

1) 밀봉성 시험 : BS에서는 바이알에 절반의 물을 넣고, 고무마개로 막아 잘 감아 맨 후, 마개의 針入部에 21 SWG(외경 0.813mm, 길이 38mm, 바늘 끝 각도 斜角 14°) 주사침을 통해 동량의 공기를 주입한다. 침을 뺀 바이알을 거꾸로 세웠을 때 물이 흐르지 않아야 한다. DIN에서는 바이알에 물을 넣어, 고무마개로 눌러 막고, 시험침으로 찔러 거꾸로 세웠을 때 물의 누출이 없어야 한다고 정하고 있다. 여기서 BS 규정과 다른 점은 21 SWG 주사침 대신 외경 6mm의 끝부분을 갈은 금속봉으로 이 모양은 플라스틱 침이라든가 로켓트 침이라 불리우는 도입용 침을 본뜬 것이라 생각된다. 이 시험침은 DIN에서 수혈, 수액용 고무마개의 밀봉성, 針入性, 흡착강도 시험에 사용된다.

2) 針入性 시험 : BS에서는 21 SWG 주사침을 20cm/min.의 속도로 찌를 때, 관통에 필요한 힘은 1,000g이하이어야 한다고 정해져 있다. DIN은 고무마개에 시험침을 100 newton의 지지하중으로 찌를 때 5초 이내에 관통하도록 하고 있다.

3) 흡착강도 시험 : DIN만 규정하고 있다. 시험침으로 마개를 관통시킨 후, 거꾸로 세워 시험침의 고리에 500g의 하중을 걸었을 때, 5시간 동안 빠지지 않아야 한다(Fig. 1).

4) 파편 시험 : BS에서는 바이알에 끼운 고무마개에 21 SWG의 주사침을 5회 찔렀을 때에 생긴 고무片의 수는, 고무마개 20개에 대해 시험했을 때 60개 이하이어야 한다. DIN은 수액용 바이알에 물을 절반 넣고 고무마개로 눌러 막은 후, 시험침으로 찔러서 병에 떨어진 고무片을 여과하여 센다. 몇회 찌르는가는 규정이 없다.

생물학적 특성의 필요조건에 관한 시험법의 개략—고무마개는 의약품의 力價나 약효에 나쁜 영향을 미치는 물질이 溶出되어서는 안된다. 특히 독성, 발열성 혹은 용혈성을 일으킬 가능성이 있는 물질이 용출되어서는 안된다. Table III에 그 개요를 설명하였다.

大協 고무 精工 시험법의 개요—통상의 품질관리 업무로서 실제 행해지고 있는 시험항목의 선정이유와 시험방법의 개략 및 규격치는 다음과 같다.

1) 비중 : 고무마개의 비중을 측정하여 중량의 편차, 배합불량을 조사하고, 품질이 항상 일정한가도 조사한다. 측정은 수중에 매다는 방법으로 행한다.

2) 회분 : 회분량을 측정하여 늘 일정하면 無機 충전제의 배합량이나 폴리머의 배합량이 틀림

Table I-Chemical test of BS. USP. DIN. JP (10) (test item, test method, standard value).

	Item	BS	USP(test method only)	DIN	JP (10)
Extract condition	Sample/Quant. of water Temperature Hours	10g/100ml 100° 4 hrs	100cm²/200ml 121° 2 hrs	100cm²/200ml 121° 30 min	30g/300ml 121° 1 hrs
Chemical test	Solution appearance		measure by turbidmeter	colorless and clear	colorless and clear transparency is more than 99%
	Extraction characteristic	per 100ml, 0.01N HCl or 0.01N NaOH, < 3.0ml (at 121° extract for 30 minutes)	indicate by pH difference	0.005N HCl per 10ml or 0.005N NaOH is < 0.5ml	pH difference < 1.0
	Heavy metal (as Pb)		to Pb standard solution add H_2S, colorimetric analyse with extracted 20ml	< 0.01mg/10ml as Pb	
	Zinc			< 0.03mg/10ml	< 1μg/ml
	Reducing substance		to 50ml, titrate using 0.01N I_2	0.01N $KMnO_4$ < 1.5ml/10ml	0.01N $KMnO_4$ < 2.0ml/100ml
	Evapolation residue	< 0.4mg/cm²	measure the multiple quantity of 100ml and indicate as mg/cm²	less than 4mg/100ml	< 2.0mg/100ml
	Chlorine ion			< 0.04mg/10ml	
	Ammonium ion			< 0.04mg/10ml	
	Free sulfide			< the color density of $PbAc_2$ paper equivalent to Na_2S 0.05mg	
	Ultraviolet absorption spectrum				absorbance at 220-350nm, under 0.2
	Foam				the foam produced disappears within 3 minutes almost completely

*JP (10) regulates not only above extraction test but also material test as cadmium < 5 μg/g and lead < 5μg/g.

Table II-Physical test of BS, DIN (test item, test method, standard value).

	Test item	BS	DIN(for Aqueous infusion)
Physical test	Size(measure) structure	allowance in thickness is less than 0.13 mm	decided between maker & user.
	Degree of hardness		the same as above.
	Sealability	pour water into vial half of it and fill the air in same quantity and pull out needle, handstand: no leak.	pour water into vial, pierce (Prick) with regulated needle, handstand: no leak.
	Pierceability	21SWG injection needle 20cm/minute: $<$ 1.000g.	piercing power by regulated needle: $<$ 5 seconds (100newton)
	Adhesion		pierce into regulated needle, 0.5kg must not pull out in 5 hours.
	Adhesion		pierce into regulated needle, 0.5kg mustnot pull out in 5 hours.
	Aging resistant		fit for pressure oxygen aging test.
	Fragment	21SWG injection needle, pierce into 5 times and wash out for 20 rubber stoppers: $<$ 60 pieces	pierce with regulated needle and count. no regulated standard.

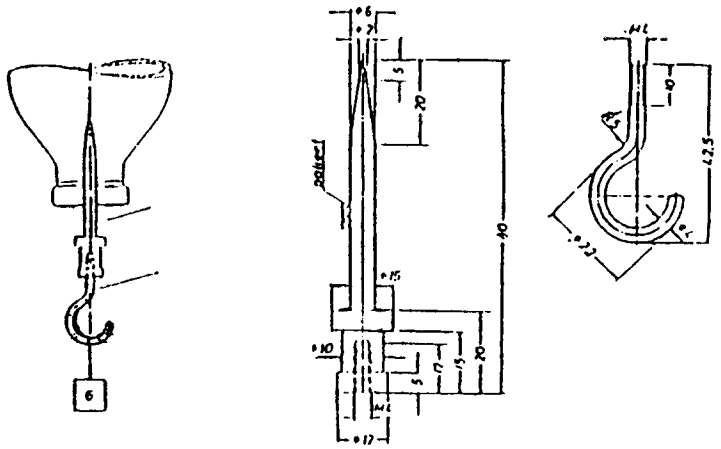

Fig. 1--Adhesion test.

없이 지켜졌다는 증거가 된다.

3) 硬度 : 當社 제품의 경도는 35~45°를 규격으로 하며, 측정은 JIS의 스프링식 A형 경도계로 행한다.

4) 파편 : 파편 시험은 주사침을 찔렀을 때 생기는 고무片의 탈락을 조사하는 것이다. 건조 후은 동결건조용 고무마개의 파편시험은 22G, 正斜角 14°인 주사침을 10회 찔렀을 때의 고무片 탈락을 관찰하는 것이다. 수액용 고무마개의 파편 시험은 15G, 短斜角 18°인 주사침을 1회 관통시켰을 때의 고무片 탈락을 조사하는 것이다. 어느 것이나 탈락 파편을 인정하지 않는다. 시험법의

Table III-Biological test of USP, DIN, JP (10).

	Test Item	USP	DIN	JP (10)
Biological test	acute toxicity	to rubber stopper 1.25cm² add salt, cotton seed oil, polyethylene glycol 400, each 1 ml, each 1 ml, at 121°, extract 1 hr. Inject extracted solution to the vein & the belly (to 10 mouses) observe toxicity symptom.	to rubber stopper and salt water 2 ml/cm², 121°, extract 30 minutes. Inject extracted solution to ten mouses, 2 ml/20 g.	to rubber stopper add ten times salt water as much as of it, at 121°, extract 1 hr. Inject to mouse 50ml/kg.
	Reaction in the skin	inject above extracted solution to the rabbit, observe, red spot, swelling, etc.		
	Pyrogen substance		Inject extracted salt solution to rabbit 3-4 ml/kg.	Inject to the rabbit 10 ml/kg extracted solution which is 10 times as much as the weight of rubber stopper and extracted at 121°, 1 hr.
	Hemolysis		extracted salt water 1 human blood red corpuscle 400,000/mm³ photo meter 576 nm, 540 nm, colorless.	to the above extracted solution add defiberinated blood of rabbit 0.1 ml, at 37°, 24 hrs. no hemolysis.

상세한 사항은 생략했다.

5) 自己 밀폐성 : 이는 고무마개에 주사침을 찌른 후, 이것을 당겨 뺐을 때의 自己 밀폐성을 조사하는 것이다.

건조 혹은 동결 건조용 고무마개의 自己 밀폐성 시험법은 10ml 바이알에 물을 넣은 후, 시료인 고무마개로 막아 22G, 正斜角 14°의 주사침을 사용하여 공기 2ml를 주입하고, 바이알을 거꾸로 한 상태로 물 2ml를 빨아 들인다. 주사침을 빼낸 후, 여기에서의 액의 누출을 관찰한다.

수액용 고무마개의 自己 밀폐성 시험법은, 500ml 바이알에 물을 500ml 넣고 시료인 고무마개로 막은 후, 고압 멸균기 중에서 121° 30분 가열하고 15G 短斜角 18°의 주사침으로 찌르고 바이알을 거꾸로 세워 1시간 방치한다. 다음에 이 공기침을 찌른 바이알에서 물을 400ml 유출시키고, 주사침을 빼낸 후 액의 누출이 있는가 관찰한다. 수액용 고무마개의 밀폐성 시험에 쓰이는 시험침에는 이 외에 4.5mmϕ의 데파—1/100인 스파이크 침이 있다. 어떤 방법이든 액의 누출이 없으면 규격에 맞다고 인정한다.

6) 撥水性 : 고무마개의 표면에서 휘산하는 유지방이 바이알의 내벽에 부착하면 撥水한다. 바이알 내벽의 발수는 내용액 상태를 관찰하기 어렵게 하고, 발수물질의 휘산은 내용 의약품의 순도를 저하시키므로 발수성을 측정한다.

측정법은 발수가 없는 바이알에 표시된 내용량의 물을 넣고 시료인 고무마개로 막은 후, 알미늄 캡을 두르고 고압 증기멸균기로 121°C에서 30분간 가열한 뒤 24시간 실온에서 방치하고 바이알 공간부의 내벽을 관찰하는 것이다. 이 조작을 시료 5개에 내해 행한다.

7) 미립자 시험 : 後述

8) 카드뮴 : 여기서 말하는 카드뮴의 시험은 고무마개 기질 중의 카드뮴 함유량을 조사하는 것

이다. 카드뮴은 일반원료에 함유되어 있는 것은 아니지만, 순도가 낮은 원료를 사용할 때의 오염을 생각하여 JP 10에서는 5ppm 한도를 규격으로 정하고 있다. 當社도 위와 규격이 같으나 통상 0.2ppm 이하이다.

9) 납 : 납도 카드뮴과 마찬가지로 기질 중의 함유량을 조사한다. JP 10은 5ppm을 한도로 규정하고 있다. JP 10 시험법과 마찬가지로 고무마개를 細切하고 황산으로 灰化한 후, 시트릭산과 염산혼액으로 추출하고 이에 디에칠디치오카바민산 나트륨을 가해 칼드뮴과 납의 킬레이트로 하여 메칠이소부칠케톤(MIBK)로 추출한 뒤 원자 흡광법으로 정량한다. 보통 2ppm 이하이다.

10) 성상 : 이 항부터는 용출물 시험이다. 용출물 시험의 시험액 조제에서 주의하지 않으면 안되는 것은 용출에 쓰이는 유리용기는 반드시 JP 10의 주사제 용기 시험법의 알칼리 용출시험에 적합한 것이어야 한다는 점이다. 또 이에 적합하다 해도 고압증기멸균기를 써서 121°C에서 2시간 용출을 반복하면, 유리 표면이 곧 투과성을 잃게 되므로 當社에서는 유리 비이커 대신 석영 비이커를 사용한다. 시험액은 고무마개를 석영 비이커에 넣고, 시료 중량의 10배되는 물을 가한 후 이중의 알미늄 호일로 막아 두고 고압멸균기로 121°C로 1시간 가열하여 물로 실온까지 낮춘 뒤 신속히 고무마개를 빼서 제조한다. 따로 물에 대해 같은 방법을 시행하여 공시험액을 조제한다. 이 시험액에 대해 분광 광도계로 可視部의 투과율을 측정한다. 이 때 측정파장은 430~650 nm이고 투과율이 99% 이상이어야 한다.

11) 거품 시험 : 이는 금속비누나 계면 활성제의 용출을 시험하는 것으로 시험액 5ml를 15mm×200mm의 시험관에 넣고 심하게 흔들어 섞을 때 생긴 거품이 3분 이내에 거의 소실되어야 한다.

12) pH : 시험액과 공시험과의 pH 차를 조사하는 것으로 그 차가 1 이하이어야 한다. 보통 공시험액의 pH 값은 6전후이고, 시험액은 ±0.5 위치이다.

13) 아연 : 加硫제나 加硫 촉진제로 아연 화합물이 쓰이는 데, JP 10과 마찬가지로 1 ppm 이하로 규정하고 있다. 그러나, 거의 모든 제품이 검출되지 않고 있거나 0.5 ppm 이하이다.

14) 과망간산 칼륨 환원성 물질 시험 : 고무로부터 용출된 유기물을 $KMnO_4$로 산화시키고, 환원된 $KMnO_4$의 양으로 나타낸다. 이것이 많은 고무마개는 다음에 구한 적외 흡수 스펙트럼의 흡광도가 높고 미립자의 양도 많은 경향이 있다.

이 시험은 고무마개 품질 판정에 중요한 부문이며 측정은 JP 10과 마찬가지로 한다. JP 10은 0.01N $KMnO_4$가 2.0ml 이하로 소비되어야 한다고 규정하고 있으나 大協 제품은 거의 1 ml 이하이다.

15) 증발 잔류물 : JP 10에서는 시험액 100 ml에 대해 2.0 mg이하이어야 한다고 정하고 있으나 大協 제품 거의가 0.0mg이며 이는 제조과정 中 세정작업이 철저하기 때문이다. 규격치는 0.2 mg 이하로 정해져 있다.

16) 자외 흡스 스펙트럼 : 시험액 중에 용출된 안정제, 산화방지제, 加硫 촉진제 및 유기물의 상태를 조사하는 것이 목적이다. JP 10에서는 흡광도가 0.2 이하이어야 한다고 정하고 있으며 大協의 규격은 0.1 이다. 보통 시험결과는 0.05 이하이다.

17) 칼슘 : 시험액 중에 칼슘의 용출이 있으면 pH 변동이나 완충액과의 작용으로 인해 주사약이 혼탁하는 경우가 있어 이를 시험한다. 측정은 시험액 10 ml에 0.5 N 질산 10 ml를 가해 원자흡광법으로 하며, 0.1 ppm 이하로 정하고 있다.

18) 마그네슘 : 칼슘과 마찬가지로 용출액 중에 있으면 폐해가 있으므로 시험한다.

측정은 시험액 10ml에 0.5N 질산 10ml를 가해 원자 흡광법으로 하며, 0.1ppm 이하이어야 한다.

19) 비소 : 천연원료 중에는 비소를 함유하는 것이 있기 때문에 시행하며, 검출되어서는 안된다.

20) 포름 알데히드 : 시험액은 고무마개에 10배량의 물을 가해 60°C에서 30분 가열하여 조제한다. 시험액 5ml에 아세칠아세톤 시액을 가해 혼화하고, 비등 수욕 중에서 약 10분 가열한다. 이 때의 정색은 공시험액보다 진해서는 안된다.

21) 페놀 : 시험액은 포름 알데히드 시험액과 같다. 시험은 불소 적가법으로 행하며 전혀 함유되어 있지 않아야 한다.

22) 유리 유황 : 고무마개에 10배 량의 물을 가해 121°C에서 60분간 용출하여 시험액으로 한다. 이 시험액 50ml를 250ml의 삼각 플라스크에 넣고 묽은 염산 10ml 및 물을 가해 100ml로 한 후, 플라스크의 입구를 알카리성 초산납 시험지로 덮고 1분 간 끓여 시험지의 정색을 관찰함으로 측정한다. 이 때 정색이 없어야 한다.

23) 투습성 : 분말 주사제용 고무마개의 투습성을 시험하는 것으로 시료 고무마개는 분말 제제용의 것이다. 시험은 다음과 같이 행한다. 바이알에 건조용 염화칼슘 1±0.1g을 넣어 시료 고무마개로 막아 놓고 알미늄 캡으로 감아 둔다. 이를 38°C, 상대습도 100%의 조건 하에서 1주간마다의 중량변화를 10주간 기록한다. 결과의 한 예로써 大協의 No 713 고무마개 V-10에서 투과량은 0.1mg 전후이다.

24) 수분 : 분말 주사제용 고무마개가 수분을 많이 함유하고 있으면 보존 중에 고무질에 의해 수분이 방출되어 제제에 악영향을 주는데, 부칠 고무로 만든 고무마개도 고압 증기멸균시 수분이 흡수된다. 이는 저온 건조시 다시 원래 상태가 되나 고무 기질에 따라서는 고무의 深部까지 물이 들어가 결합하여 쉽게 탈수되지 않는 경우도 있다. 그러므로 강제로 수분을 흡수시킨 마개를 일정 건조조건 하에서 건조시켜 순차 감소하는 수분의 움직임을 감지할 필요가 있다.

이 때 고무마개는 강제로 수분을 주어도 흡수하지 않아야 하고, 사용시 수분을 함유하고 있으면 안된다. 점검법은 다음과 같다. 정밀하게 달아 둔 시료 고무마개를 비이커에 넣고 물을 가해 121°C에서 30분간 고압 증기멸균하여 강제로 수분을 흡수시키고 이를 80°C의 항온조에 넣은 후, 1시간 마다 함수량을 측정하여 수분량의 움직임을 조사했을 때, 양호한 고무마개는 강제로 수분을 흡수시켜도 그 흡수율은 0.08~0.1%이고 80.1±1°C에서 5시간 건조시키면 원래의 중량으로 돌아간다. 이 값은 大協의 분말제제용 고무마개 No 713 V-10의 실측치이다.

25) 생물학적 시험 : 급성 독성시험, 발열성 물질시험, 용혈성 시험이 있으며 모두 JP 10의 수액용 고무마개 시험과 마찬가지 방법으로 행한다. 이들 시험항목에서 문제가 된 예는 거의 없으나 10수년 전의 문헌에서 고무질 중의 노화 방지제인 알돌-α 나프틸아민의 용출로 발열성 물질 시험에 양성으로 나타났다는 보고가 있었다. 또 용출액을 탈섬유 혈에 가한 용혈시험에서 용혈이 발생했는데 이는 고무마개에서 계면 활성제가 용출되었기 때문이다.

이상이 大協에서 통상 행하는 시험이다.

고무마개의 용출물 제거에 관하여—의약품 메이커는 고무마개를 선정할 때 고무마개로부터의 용출물과 고무마개에서 생기는 불용성 異物의 오염이 없는 것을 택한다. 현재 용출물이 전혀 없는 마개는 없으나, 용출물 발생의 원인이 기본적으로는 배합상의 문제이나 加硫法이나 洗淨방법의 기술적 문제에도 있으므로 용출물 제거를 위해 다음과 같은 세정법을 쓴다.

1) 水洗法

2) 고압 증기멸균법—유기물 제거에 유효.

3) Na_2 EDTA 고압 세정법—칼슘, 아연 제거 효과가 높다.

4) 重曹 고압 세정법—승화성 유황의 제거 효과가 있다는 보고가 있다.

5) 산·알칼리 세정법—大協에서 사용하고 있는 방법이다.

6) 계면활성제에 의한 세정법

미립자에 관하여—수액제제 중의 미립자 규제에 관한 BP의 규정은 수액 1 ml중 미립자는 2μm 이상인 것은 1,000개 이하, 5μm 이상인 것은 50개 이하이어야 한다는 것이다. 또 USP는 수액 1ml중 10μm 이상인 입자는 50개 이하, 25μm 이상인 입자는 5개 이하일 것을 규정하고 있으며 1985년 21개정에서 小容量 주사제 중의 미립자에 관하여도 주사제 1容器 중에서 10μm 이상인 것은 10,000개 이하, 25μm 이상인 것은 1,000개 이하일 것을 규정했다. JP 10은 수액용 플라스틱 용기 시험법을 설정하여 0.9% 염화나트륨 500ml를 넣은 용기를 121°C에서 25분간 가열하고 이 액 1ml 중에 5μm 이상인 미립자는 1,000개 이하이며 10μm 이상인 미립자는 10개 이하, 25μm 이상인 것은 1개 이하이어야 한다고 규정하였다. 주사제 중의 용출물의 원인에 관해 여러 이론이 있으나 주로 粗悪한 고무마개 자체인 경우가 많다. 고무마개의 미립자 측정에 관한 公定法은 없으나 大協의 측정법을 소개하기로 한다.

1) 시험액의 조제 : 두가지 방법이 있다. 한가지는 품질관리상 미립자의 상태를 파악하기 위한 것으로, 시료를 많이 채취하여 전표면에서 용출하는 미립자를 측정하는 것이다. 시료를 많이 채취하는 것은 편차가 크기 때문이다. 이를 全表面 용출법이라 하며 수액용 고무마개 10개를 500ml 특수 비이커에 넣고 먼지를 제거한 물 300ml를 가한 후 필름으로 봉하여 손으로 마개가 약 1초에 2회전하도록 돌려 20초간 시행하고 1시간 靜置한 뒤에 시험액으로 하는 것이다.

다른 하나는 충전 용출법으로, 먼지를 제거한 물로 충분히 세척한 500ml 바이알에 먼지를 제거한 물 500ml를 넣고, 수액용 고무마개로 막은 후, 알미늄 캡으로 감아 거꾸로 한 상태에서 고압증기멸균(121°C, 30분)하고 식혀 1시간 靜置한 것을 시험액으로 한다. 이는 사용자가 사용할 때 생기는 미립자의 상태를 파악하기 위한 것이다.

2) 건조 혹은 동결 건조 제제용 고무마개의 시험액 조제법 : 全表面 용출법과 충전 용출법이 있다. 전표면 용출법은 1)항과 동일하다. 충전 용출법은 먼지를 제거한 물로 충분히 세척한 100ml 바이알에 먼지를 제거한 물 100ml를 넣고 고무마개로 막아 알미늄 캡을 두른 후, 1초에 2회전의 속도로 20분 간 진탕하여 1시간 靜置 후 시험액으로 하는 것이다. 목적은 1)과 동일하다.

3) 측정법 : HIAC 측정기를 써서 측정한다. 시험액을 HIAC 측정용기에 넣고 측정 流速 8ml/min., particle threshold 2μm, 5μm, 10μm, 20μm, 30μm로 설정한다. 계측량은 10ml로 3회 측정하는데, 한 시료에 대하여 5회 측정하여 평균치를 구한다.

공시험은 먼지를 제거한 물에 대해 마찬가지 방법으로 행한다.

4) 측정결과 : Table Ⅳ는 수액용 고무마개의 측정결과를 나타낸 것이다. 이것은 10개의 고무마개에 먼지를 제거한 물 300ml를 가해 20초간 진탕한 액의 미립자량을 나타낸 것이다. 표중의 713은 마개의 기질을 나타내며 L-100은 수액용임을 표시한다. No 713-L-100-F에서 F는 마개 중 수액에 직접 접하는 부분을 물소 수지계 필름으로 라미네이트한 것임을 나타낸다.

Table Ⅴ는 실제 사용상태로 조제한 시험액에 대한 결과이다. 즉, 500ml 바이알에 먼지를 제거한 물 500ml를 넣고 수액용 고무마개로 막은 후, 121°에서 30분 가열하여 얻은 시험액에 대한

Table IV-Infusion rubber stopper particulate matter counting results.

Sample	>2μm	>5μm	>10μm	>20μm	>30μm
No. 713-L-100	55	3	0	0	0
No. 713-L-100-F	32	3	0	0	0
Blank	2	0	0	0	0

Number/10ml, Counter: HIAC PC-320 flow speed 8ml/min.

Table V-Infusion rubber stopper particulate matter counting results.

Sample	>2μm	>5μm	>10μm	>20μm	>30μm
No. 713-L-100	22	4	0	0	0
No. 713-L-100-F	18	3	0	0	0
Blank	2	0	0	0	0

Number/10ml, Counter: HIAC PC-320 flow speed 8ml/min.

Table VI-Rubber stopper for dry or lyophilization particulate matter counting results.

Number/10ml.

Sample	>2μm	>5μm	>10μm	>20μm	>30μm
No. 713-V-10	202	13	1	0	0
No. 713-V-10-F	167	10	0	0	0
Blank	2	0	0	0	0

Counter: HIAC PC-320 flow speed 8ml/min.

Table VII—Rubber stopper for dry or lyophilization particulate matter counting results.

Number/10ml.

Sample	>2μm	>5μm	>10μm	>20μm	>30μm
No. 713-V-10	25	4	0	0	0
No. 713-V-10-F	20	3	0	0	0
Blank	2	0	0	0	0

Counter: HIAC PC-320 flow speed 8ml/min.

것이다. 앞의 Table Ⅳ와 Table Ⅴ는 시험액 조제법 내용이 다르므로 미립자 갯수에 있어서 상관관계가 없으며, No 713-L-100에 라미네이트 처리한 것은 Table Ⅳ에서와 마찬가지로 미립자량이 감소한다.

Table Ⅵ는 동결건조용 고무마개의 측정결과이다. 시료 이름의 기호는 Table Ⅳ과 같고, 단 V-10은 동결건조용임을 나타낸다. 시료는 고무마개 10개를 입구가 넓은 병에 넣고 먼지를 제거한 물 100ml를 가해 20초간 진탕하여 얻는다.

Table Ⅶ은 동결건조용 고무마개에 대해 실제 사용상태로 조제한 시험액에 대한 측정결과이다. 100ml 바이알에 먼지를 제거한 물 100ml를 넣고 마개로 막아 알미늄 캡으로 감은 후, 20초

Table VIII-Effects of film laminate.

Item	Non-laminated	Laminated
Transmittance (430mm)	98 %	100 %
Transmittance (650mm)	99.7 %	100 %
U.V. absorbance (320mm)	0.35	0.00
$KMnO_4$ reducing substance.	0.6 ml	0.16 ml
Difference of pH	1.2	0.27
Zinc	0.1 ppm	0.01 ppm

간 진탕한 것을 시험액으로 했다.

이상의 데이타를 USP의 주사제 중의 미립자 규격과 비교해 볼 때, 고무마개로부터는 10μm이상의 미립자는 거의 검출되지 않는다. 이와 관련하여 USP의 수액제제에서는 10ml중 10μm 이상인 것은 500개 이하, 25μm이상인 것은 50개 이하이어야 한다고 정해져 있다. 또 동결건조제제는 1용기 중 10μm 이상인 것은 10,000개 이하, 25μm 이상인 것은 1,000개 이하일 것으로 정하고 있다.

따라서 大協의 713형 마개에서 용출되는 미립자는 고려할 필요가 없다고 생각된다.

불소 수지계 필름 라미네이트 고무마개의 효과—라미네이트 고무마개가 미립자 발생억제 효과가 있으므로, 용출물이 많은 고무마개에 라미네이트 처리를 함으로써 용출물 억제를 할 수 있다.

또 마개의 접착성 때문에 작업효율이 저하되는 경우나, 내용 의약품과의 반응성이나 의약품의 흡착을 고려해야 하는 경우에 불소수지 라미네이트의 효과는 아주 우수하다. 이의 효과에 관해 실험은 Table VIII과 같다. 시료로 용출물이 특히 많은 고무마개를 만들어 이것과, 이에 라미네이트한 마개와를 비교 검토한다. 시료 고무마개의 배합내용은 원료고무로는 부칠고무를, 加硫劑로는 亞鉛華를, 충전제로는 산화규소와 Al_2SiO_2를, 加硫촉진제로는 2-Mercaptobenzothiazole(M)을 쓴 것이다.

이 M은 3ppm 수용액으로도 자외부 320nm부근에서 극대흡수를 보이며, 그 흡수 패턴도 매우 특수하다. M을 배합한 고무마개의 용출물 시험에서 얻은 시험액에서도 이와 마찬가지 패턴의 흡수스펙트럼이 얻어진다. 또 과망간산 칼륨 환원성 물질도 증가한다. 그 외에도 바람직하지 않은 현상이 보이지만 이러한 성질을 갖는 고무마개에 불소 수지계 필름을 라미네이트하면 이러한 현상은 현저히 감소시킬 수 있다. 시험액의 조제는 충전 용출법으로 하는데 그 방법은 다음과 같다.

수용액 고무마개의 액에 직접 접촉하는 부분의 면적을 측정하고, 100ml 바이알에 고무마개 표면적 1cm²당 2ml씩에 해당하는 물을 가하여 고무마개로 막은 후 알미늄 캡으로 감는다. 바이알은 거꾸로 세운 상태로 121°C에서 60분간 고압 증기멸균하고 冷後 내용액을 시험액으로 한다. 이에 대해 JP 10 수용액 고무마개 시험법을 적용한다. 라미네이트 고무마개의 용출물 시험에 있어서 시험액의 조제는 BS, USP, DIN, JP 10 처럼 전면 용출법을 쓰지 않고, 충전 용출법을 쓰는 것이 좋다고 생각된다.

앞으로의 전망—여러 주사제와의 반응성을 고려할 때, 한 종류의 고무마개를 모든 의약품에 사용해서는 안된다. 예로써 폴리머나 첨가제와 바이알내의 의약품과의 반응성까지도 생각하지

않으면 안되고, 특히 遊離 이온을 갖는 것에 대하여는 불용성 염의 형성이 없도록 할 필요가 있다. 또 동결건조제제나 건조제제(분말)에 대하여는 고무마개의 수분제거가 불충분하면 일부 용융에 의해 외관이 나빠지고 제품의 안정성도 저하하므로 이러한 경우에는 부칠고무를 쓰도록 한다.

분말제제의 용해된 상태가 나쁜 원인으로 고무마개 이외의 고무류로부터 나온 휘발성 물질이나 첨가물을 들 수 있다.

주사제용 플라스틱 용기나 주사기, 바이알에 내용의약품이 흡착되는데 고무마개도 예외는 아니다. 흡착제의 시험에 요소나 메칠렌블루를 흡착시켜 흡착능을 보는 방법이 있으며, 고무마개도 이런 피흡착제를 흡착한다. 그러나 불소라미네이트를 하여 이러한 흡착을 없앨 수 있다. 또 의약품과의 상호작용을 고려해야 하는 경우에도 라미네이트처리가 좋은 결과를 보이므로 라미네이트 고무마개를 선정하는 것도 좋은 방법이다.

이러한 사항을 고려한 고무마개가 앞으로 생산될 것을 기대해 본다.