

앰플 및 바이알의 處理 및 品質管理

李 南 馥

日東製藥 株式會社

Management and Quality Control of Ampoule and Vial

Nam Bok Lee

Il-dong Pharm. Ind. Co., Seoul 131, Korea

注射로 投與되는 醫藥品은 여러가지 容器에 包裝되는데 例를 들면 앰플은 전체가 유리로 이루어진 一回用 容器로서 熔融에 依해 封해지며 바이알은 보통 多回 投與가 可能한 유리용기로서 고무마개로 封해지고 이 위에 알미늄 캡이 씌워진다. 이러한 앰플 및 바이알 注射劑는 USP 21의 small volume injection(小容量 注射劑로 SVI로 略稱)에 속하는데 label 상의 容量으로 100ml 및 그 以下로 규정하고 있다. 容量이 100ml를 超過하는(上限은 規定되어 있지 않지만 대체로 1,000~2,000ml까지) 注射劑는 우리가 흔히 말하는 輸液 注射劑인데 USP에서는 large volume injection for single-dose infusion(大容量注射劑 LVI로 略稱)라고 하고 여기에 쓰이는 容器를 병(bottle)이라 부른다. 特殊 用途로 치과에서 쓰이는 마취 주사제등은 pre-filled disposable syringe로 포장되는데 取扱이 용이하며 보통 1回用으로 되어 있다. 注射劑에 쓰이는 容器를 公定書에서는 앰플, 바이알 및 병등으로 區分하지 않고 機能에 따라 나누는데 例를 들면 KP의 密封容器, 遮光容器 등이며 USP의 hermetic container, light resistant container가 여기에 해당한다.

注射劑에 쓰이는 容器는 위에 든 例 外에도 容器의 구성요소로 인정되는 고무마개 및 플라스틱 容器도 포함되지만 여기에서는 앰플과 바이알에 局限하여 處理 및 品質管理를 中心으로 설명하고자 한다.

注射劑에 쓰이는 容器도 다른 劑形의 容器와 共通의인 特徵을 가지고 있지만 固有한 特徵으로 그 容器가 使用된 注射劑의 無菌性을 유지할 수 있어야 하고, 발열성 물질이 없고, 異物이 없어야 하며, 높은 純度를 유지할 수 있어야 한다. 또 용기는 약 내용물의 檢사를 용이하게 실시할 수 있어야 하고, 工程 中이나 운반시에 충격에 견딜 수 있어야 하고 제품의 저장 수명(shelf life)을 만족스럽게 보증할 수 있어야 한다.

유리의 種類—의약품의 용기로 사용되는 유리는 borosilicate유리와 soda-lime유리의 2가지 종류가 있다. 어느 것이나 SiO_2 가 주성분이고 여기에 Na_2O , K_2O , CaO , MgO , Al_2O_3 , B_2O_3 , Fe_2O_3 , MnO_2 등이 여러 비율로 섞여 있는데 遮光用의 褐色유리는 着色劑로 위의 성분중 Fe_2O_3 과 MnO_2 등이 많이 포함된다. 또 위의 성분 비율에 따라 유리의 물리적 및 화학적 성질에 직접적인 영향을 준다. 각 유리회사는 생산하는 유리종류마다 이들 성분의 비율이 다른 처방을 갖게 되는데 성분에 대한 일정한 규정은 없다. USP에서는 유리용기에 사용하는 유리의 종류를 유리의 화학적 耐性에 따라 다음의 Table I 과 같이 4가지로 區分하는데 注射劑 용기로 使用할 수 있는 것은 type I, II 및 III이다. Type은 USP의 powdered glass test와 water attack test의 결과로부터 결정된다.

제 7 회 제제기술 워크샵(1985. 9. 19 삼경호텔)에서 발표되었음.

Table I-U.S.P. glass types, test limits and selection guide.

Type	General Description*	Type of Test	Test Limits		General Use
			Size† (ml)	ml. of 0.02 N H ₂ SO ₄	
I	Highly resistant borosilicate glass	Powdered Glass	All	1.0	Buffered and unbuffered aqueous solutions. All other uses.
II	Treated soda-lime glass	Water Attack	100 or less Over 100	0.7 0.2	Buffered aqueous solutions with pH below 7.0. Dry powders, oleaginous solutions.
III	Soda-lime glass	Powdered Glass	All	8.5	Dry powders, oleaginous solutions.
NP	General-purpose soda-lime glass	Powdered Glass	All	15.0	Not for parenterals. For tablets, oral solutions and suspensions, ointments and external liquids.

* The description applies to containers of this type of glass usually available.

† Size indicates the overflow capacity of the container.

Type NP는 non-parenteral의 의미이며 經口 또는 局所用으로만 쓰이고 注射劑에는 使用不可이다. 注射劑 容器에 사용되는 유리에 대하여 그 特徵을 살펴보면 type I은 이름 그대로 SiO₂와 B₂O₃를 많이 함유하여 화학적으로 내성인, 다시 말하면 low leachability한 성질을 가지고 있다. 아울러 낮은 열팽창계수로 인하여 용기의 열충격에 대한 저항성이 크다.

Type III, 즉 soda-lime glass는 B₂O₃성분이 극히 적고 CaO와 Na₂O 같은 알칼리성분이 많이 함유되므로 낮은 화학적 내성을 지니고 높은 熱膨脹 係數를 가지고 있어서 熱衝擊에 약하다. 따라서 注射劑 容器로 잘 사용되지 않으나 안정성 시험 결과 安定性이 증명되면 사용이 可能하다. 보통 쓸 때 녹여 사용하는 분말주사제에 많이 이용된다.

Type II glass는 type III인 soda-lime glass와 原料組成은 같으나 용기 内部表面의 處理로 알칼리량을 감소시켜 type III glass의 화학적 耐性을 높인 것이다.

KP 또는 JP는 USP처럼 유리의 組成에 따라 또는 脫알칼리 처리로 유리를 구분하지 않고 알칼리용출시험(USP의 powdered glass test에 該當)만으로 注射劑 容器의 適合如否를 가리고 있다.

앰플 및 바이알의 構造와 名稱—앰플 또는 바이알의 구조와 명칭이 注射劑 生産에 직접 필요한 것은 아니지만, 규격설정 및 품질관리에 필요하므로 이를 소개하고자 한다.

우리나라는 아직 外國같이 公認표준규격으로 설정되어 있지 않고 따라서 명칭도 통일되어 있지 않으므로 원문 그대로 소개한다.

Fig. 1은 앰플, Fig. 2는 바이알에 대한 명칭이다.

注射劑 容器의 선택—注射劑에서는 容器도 處方의 주요요소의 하나이기 때문에 成分의 하나로 간주될 수 있다. 왜냐하면 주사액에 전혀 녹지 않는 容器란 있을 수 없으며 다소라도 주사액은 容器의 영향을 받게 되는데 특히 주사액이 수성일 때 특히 그러하다. 따라서 注射劑에서 容器의 적절한 선택은 아주 중요한 일의 하나가 된다.

실제적인 제품생산을 위한 단계로 들어가기 前 一次的으로 容器의 선택은 최종적으로 제품에 직접 영향을 주게 되므로 세심한 검토가 요구되며 때에 따라서는 직접 주사액을 넣어 경시변화 시험을 실시하여야 한다.

앰플注射劑는 可能하면 제품화 前 단계에서 그 容器가 사용되어, 여기에서 얻어진 연구결과가 바로 毒性研究나 初期 臨床實驗 단계로 넘어갈 수 있다. 그 이유는 앰플의 경우 容器 全體가 유리로 되어 있어서 내용 약물의 物性檢討만으로 容器의 선택이 용이한 경우가 많기 때문이다.

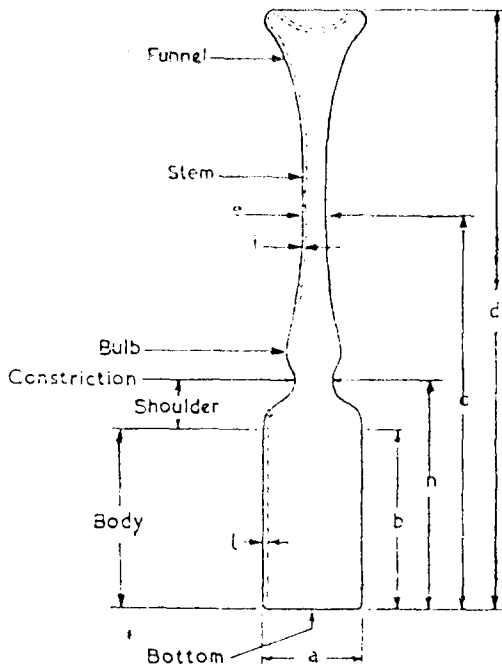


Fig. 1-Nomenclature of ampoules.

a. Body diameter, b. Body height(nominal capacity line), c. Height to gauging point, d. Overall height (for open or closed stem ampoules), e. Stem diameter at gauging point, i. Glass thickness of stem at gauging point, l. Glass thickness of body, n. Height to constriction.

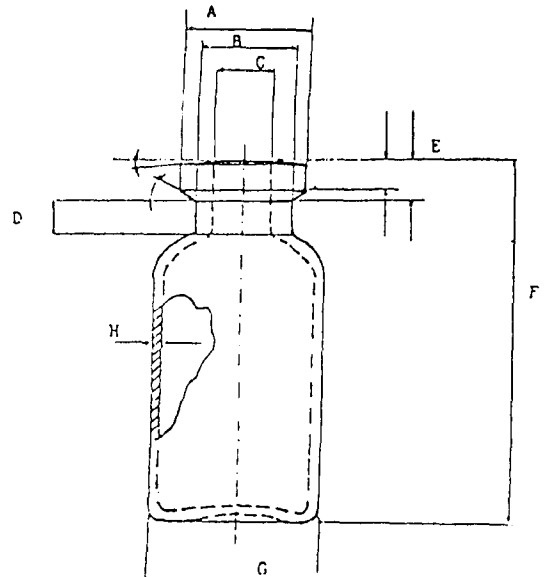


Fig. 2-Nomenclature of vials.

A: Lip outside dia., B: Neck outside dia., C: Lip inside dia., D: Neck height, E: Lip thickness, F: Overall length, G: Body outside dia., H: Body wall thickness.

그러나 바이알 注射劑는 고무마개라는 異質要素가 하나 더 포함되므로 적절한 자재선택에 더욱 많은 시간과 노력이 필요하게 된다. 앰플은 必要하면 容器内部의 酸素를 除去하고 N_2 같은 不活性 기체로 置換함으로써 보다 완벽한 밀봉 상태를 유지할 수 있다. 특히 處方내용물과의 반응성은 고무마개로 密封되는 바이알에 比하면 아주 약한데 특히 넓은 pH 범위에 걸쳐 그러하다.

Table I에서 보는 바와 같이 USP에서 규정한 type I glass는 borosilicate glass인데 그 組成上 화학적 耐性이 커서 산성, 중성 및 알칼리성 등 모든 액성의 주사약에 광범위하게 이용된다. Type II glass는 처리된 soda-lime glass로서 type III인 soda-lime glass 容器 内部를 處理하여 알칼리를 감소시킨 것이다.

Type II glass는 type I 보다는 못하지만 알칼리를 어느 정도 감소시켰으므로 酸性 및 中性 주사약에는 이용이 가능하고 안정성 시험결과에 따라서는 알칼리성 注射藥에도 利用이 可能하다.

Type III glass는 알칼리도가 높으므로 液性 注射劑로 이용하기에는 아주 不利하다. 보통 粉末 注射劑에 이용되며 用時에 물에 녹여 사용한다.

Type I glass가 넓은 범위의 pH에 걸쳐 安定한 注射劑를 위한 容器가 될 수 있지만 主藥의 成分에 따라 문제가 되는 경우도 있다. 만일 바륨 이온이 포함된 유리용기에 황산 이온이 포함된 약액을 사용하면 바륨 이온이 容器로부터 용출되어 황산 이온의 醫藥品과 作用하여 不溶性의 Ba

SO₄ 微細沈殿이 生成하게 된다. 따라서 이러한 경우에는 바륨이 포함되지 않은 유리의 사용이 필수적이다. 주사제 용기용 유리에 착색 유리는 포함되지 않는데 그 理由는 갈색용기의 성분 가운데 Fe₂O₃, MnO₂ 등이 酸化作用을 促進시켜 비타민 C의 分解가 크게 되기 때문이다.

유리용기의 취급—애플 및 바이알 등 유리용기는 그 성질상 깨지기 쉬운 고로 용기제조 공정, 의약품 제조공정 및 운반 등 용기를 다루는 全過程에 걸쳐 조심스러운 취급이 바람직하다. 일차적 관심은 깨끗하게 깨진 유리용기에 대한 것이 아니고, 이 경우에는 해당 공정에서 간단하게 제거하면 문제가 되지 않는다. 문제가 되는 것은 깨진 유리조각이 주위에 널리 확산되어 다른 용기까지 오염시키는 것이다. 유리용기의 세척조작에서 얻어진 결과는 그 용기가 세척되기 전의 오염 정도에 크게 영향을 받는다. 세척전의 오염이 크면 클수록 그 용기의 세척은 더욱 어렵게 된다. 예를 들면 애플 144개가 들어 있는 상자속에서 애플 한개가 깨져 부서진 많은 유리조각이 다른 애플의 내부를, 제거하기 어려울 정도로 오염시킨 보고가 있다.

유리용기의 파손은 그 容器 자체의 품질이 원인이 되기도 하지만, 운반도중의 취급상태, 제약회사의 제조공정중, 그리고 창고에 보관할 때와 완제품을 각 유통단계별로 운반할 때의 취급에 크게 영향을 받는다. “유리—취급주의”라는 표시가 모든 운반용기 외부에 표시되어야 하는데 특히 운반용기는 안에 있는 빈 유리용기의 보호는 물론 운반시의 여러가지 충격을 견딜 수 있도록 단단한 자재로 만들어져야 한다.

유리용기는 그 제조 직후에는 원칙적으로 이물오염이 없는 상태이다. 따라서 빈 용기의 포장이나 운반중의 오염은 유리용기 제조업자의 책임이고 용기를 받은 후의 책임은 제약회사가 지게 된다. 주위 환경으로 부터 원인이 되거나, 온도의 변화에 따라 기류가 변하여 옮겨지는 포장재료가 원인이 되는 먼지, 섬유 또는 다른 粒子性 異物이 열려진 빈 유리용기로 들어가 용기 내부 벽에 달라 붙게 된다.

外國에서는 플라스틱 필름으로 된 shrink-wrapping 포장방법을 채택하여 운반과 보관중 유리용기의 오염을 감소시키는데 크게 기여하고 있는데 국내 유리용기 제조업체에서도 이와 유사한 포장방법을 도입하여 오염방지에 노력을 기울이고 있다. 물론 이물오염이 방지된 포장을 clean area에서 개봉하는 것은 제약회사의 일이다.

주사제용 유리용기의 품질관리—의약품의 제조에서 원료 및 자재로부터 제조공정 그리고 완제품에 이르기까지 품질관리는 GMP관리의 중요 요소의 하나로 그 중요성은 아무리 강조해도 지나침이 없을 정도이다. 앞서서도 언급한 것처럼 애플 및 바이알 같은 주사제용 유리용기는 제품화에서 성분의 하나로 인식되므로 적절한 용기의 선택은 물론 제조공정중 異物과 細菌의 汚染防止 그리고 발열성 물질이 없는 상태의 유지는 용기품질관리의 최대 관심사가 된다. 더우기 주사는 직접 피부, 근육 또는 혈관을 통하여 체내에 적용되는 약제이므로 특히 여러 면에서 세심한 주의가 필요하다.

먼저 KP 일반시험법 37. 주사제용 유리용기시험법을 살펴보면 무색용기와 착색용기에 같이 적용하는 알칼리 溶出 試驗이 있고 着色容器에만 해당하는 철溶出 試驗과 遮光性 試驗이 있다. 알칼리용출 시험 및 철용출 시험을 하는 目的은 容器材質에서 微量의 溶出物은 許할 수 없으므로 溶出物의 限度를 定하고 加급적 좋은 容器의 使用을 도모하는데 있다.

알칼리 溶出 試驗은 두가지 방법이 규정되어 있는데 제 2법은 용봉할 수 없는 내용 100ml 이상의 수액용기에 적용하는 방법이므로 여기에서는 省略하고 熔封할 수 있는 容器 즉 애플과 내용 100ml 이상의 수액용 용기 이외의 熔封할 수 없는 容器 즉 바이알에 적용하는 제 1법을 설명하

Table II-Limits for glass types I, II and III and plastic classes I-V.

Nominal Size (in ml)	Maximum Percentage of Light Transmission at Any Wavelength between 290 nm and 450 nm	
	Flame-sealed Containers	Closure-sealed Containers
1	50	25
2	45	20
5	40	15
10	35	13
20	30	12
50	15	10

Note-Any container of a size intermediate to those listed above exhibits a transmission not greater than that of the next larger size container listed in the table. For containers larger than 50ml, the limits for 50ml apply.

이하게 실시할 수 있어야 하는 것도 必要 不可缺의 條件이므로 可視部 590~610nm의 透過度를 60% 이상으로 규정하고 있다.

USP에서는 着色容器的 遮光性試驗을 光 투과율로 規定하는데 유리의 종류 가운데 注射劑에 사용이 가능한 type I, II 및 III 단이 該當된다. KP와 JP에서는 容器的 크기에 따라 透過率의 差異가 없으나 USP에서는 Table II와 같이 容器的 크기에 따라 透過率의 差異를 두었다.

USP에서는 KP의 알칼리 용출시험에 해당하는 것이 chemical resistance-glass containers인데 KP가 주사용 유리용기에 국한하는데 반하여 USP는 앞의 Table I에서 본 바와 같이 의약품에 사용하는 전체의 유리용기에 대하여 규정한 것으로 이미 언급한 바와 같이 4가지로 크게 나누었다. Type I, II 및 NP는 파괴시험인 powdered glass test를 실시하는데 시험방법과 규정은 다르지만 KP의 알칼리용출시험의 제 1법과 유사하다. 시험방법에서 크게 다른 부분은 KP가 용기를 가루로 한 것을 5g 취하는데, USP는 10g을 취하고, KP가 水浴에서 2시간 加熱하는데 USP는 121±2°C, 고압멸균기에서 30분간 가열하는 점이다.

또 USP의 type II glass 즉 treated soda-lime glass는 그 定義대로 type III soda-lime glass를 内部處理로 알칼리도를 低下시킨 것이므로 용기를 가루로 하지 않고 그대로 사용하는 비파괴시험인 water attack at 121°C test를 실시한다. 시험의 개요는 容器的 유출 용량의 90%되게 고순도의 물로 채우고 121°C의 고압멸균기에서 30분간 加熱하여 檢液 100ml에 대한 0.02N 황산용액의 소비 ml를 구하는 방식이다. KP의 알칼리용출시험 제 2법인 내용 100ml 이상의 수액제용 용기에 대하여 실시하는 방법이 water attack test와 유사하다.

앞에서 언급한 것은 공정서에서 규정한 것이지만 이 외에도 製品の 品質保證이라는 측면에서 重要性을 가지므로 여러 규격의 설정이 必要하다. 규격중 일부는 국가에서 公認표준규격을 정하여 규격을 표준화하는 것도 있고, 일부는 使用者와 供給業者 間에 一定規格을 定하는데 使用者側의 品質維持도 保障하면서 加工業者의 기술의 限度를 老慮하여 設定한다. 實情을 무시한 規格은 성립할 수 없기 때문이다.

1) 外觀試驗: 여기에 속하는 시험항목은 色, 透明性, 흡집, 디리움, 異物, 印刷不量 등인데 肉

고자 한다. 시험의 개요를 소개하면 용기를 분쇄하여 일정크기의 가루 5g을 수욕에서 2시간 가열하여 유리중 알칼리 성분을 물로 추출하여 0.02N 황산의 소비 ml를 구한다. 규정은 앰플은 0.3ml 이하이고, 바이알은 2ml이다.

착색용기의 철용출시험은 遮光目的으로 유리용기에 함유되어 있는 철화합물을 물로 용출시켜 그 양을 측정하여 일정한도 이하의 것을 사용하게 함으로서 內容藥品과의 反應을 억제하는 데 있다.

着色容器的 遮光性試驗은 의약품에서 일반적으로 가장 심하게 光化學 反應을 일으키는 近紫外部波長인 290~450nm에서 光의 透過率을 시험하는 방법인데 KP와 JP에서는 투과율 50% 이하로 규정하고 있다. 한편 異物檢査를 용

眼觀察로 試驗하며 限度見本과 比較한다.

2) 寸수, 重量, 容量, 形狀 適合度試驗: 寸수시험은 길이, 높이, 폭, 직경, 두께 등을 재는 것으로 노기스, 마이크로 미터, dial gauge 등을 사용한다.

바이알 및 앰플의 일본공업규격은 다음과 같다. 注射劑用 바이알 JIS R 3521, 앰플 JIS R 3512, KS에는 아직 수재되지 않았다.

重量은 天秤을 사용하며, 容量은 메스 실린더 또는 뷰렛을 사용한다. 形狀試驗에서 중요한 것은 바이알 lip부분에 대한 平滑度 試驗인데 平滑度試驗裝置를 사용하며 減壓 누출도를 측정한다. 適合度試驗은 바이알의 예를 들면 바이알과 고무마개의 插入抵抗을 壓縮試驗機등을 사용하여 측정한다

3) 物理的試驗: ○機械的 性質(強度)試驗—衝擊強度試驗方法은 “살피”式(JIS B 7722), “아이소트”式(JIS B 7723), 衝擊 試驗機(JIS K 6911), 落錘式 충격 試驗機(JIS K 6745)

壓縮強度는 바이알, 앰플 및 병에 適用하는 試驗으로 color break 앰플등의 靚 強度試驗에도 應用할 수 있다. 壓縮試驗機는 JIS B 7733에 기재되어 있다.

○熱的性質(強度)試驗—耐熱度 試驗은 바이알, 병 등의 유리용기의 熱충격強度를 試驗하는 것인데 JIS에서는 유리병(JIS R 3522) 및 注射劑用 管瓶(JIS R 3523)에 本試驗이 收載되어 있다.

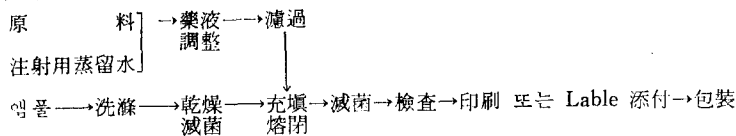
그러나 注射劑用의 主조된 바이알 및 앰플의 JIS에는 이 項目이 포함되지 않았다.

이 밖에 바이알 및 앰플의 제조업자가 실시하는 방법으로 인쇄나 coding에 사용하는 染料의 高熱에 견딜수 있는지 여부를 확인하기 위하여, 사용하는 染料의 lot마다 실제로 小數의 시료를 인쇄 하고 coding한 것을 高熱處理한 다음, H₂S 용액에 담그어 퇴색여부를 관찰한다.

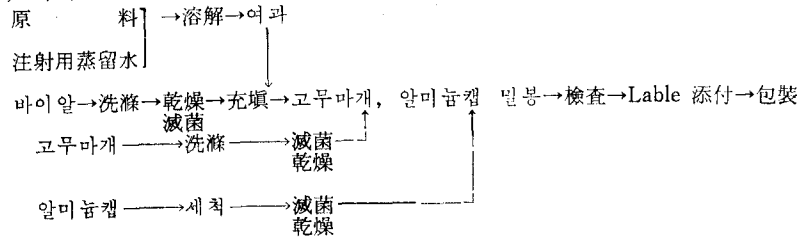
주사제용 유리용기의 세척—앰플 및 바이알의 洗滌은 注射劑 製造工程의 容器쪽 處理의 일단계의 출발이 되는데 注射劑를 種類 別로 製造工程 全體의 흐름을 소개하면 다음과 같다.

1. 水性 注射藥

1) 앰플

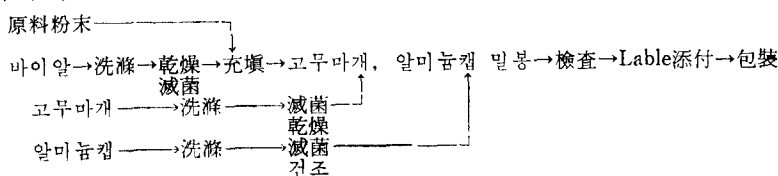


2) 바이알

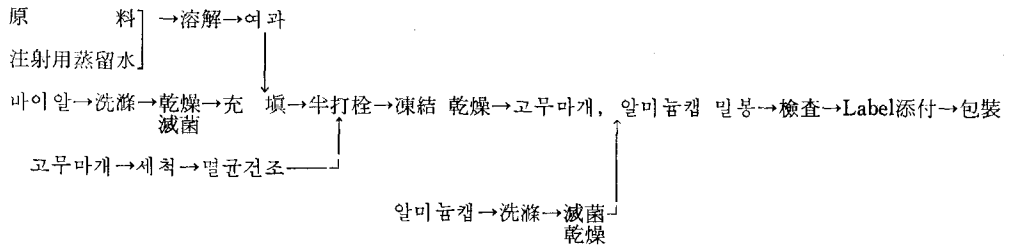


2. 粉末注射劑

1) 粉末小分



2) 바이알 凍結乾燥



엠펀 및 바이알의 洗滌裝置를 包含한 洗滌 시스템은 여러가지로 多樣하게 存在할 수 있는데 때에 따라서는 特殊 目的을 爲한 종류도 사용될 수 있다. 그 선택은 容器의 形態나 크기에 따라 또는 充填될 主藥에 따라 달라지게 된다. 洗滌裝置 및 그 附帶施設은 clean area에 設置되어야 한다. 여기에서 強調되어야 할 점은 空氣에 依하여 운반된 異物은 乾燥表面보다는 젖은 표면에 보다 強하게 附着되는 性質이 있다. 이러한 現象을 最小化 하기 爲하여는 容器 洗滌作業을 laminar flow 상태에서 실시하는 것이 最上의 方法이다. 여기에서는 特定 세척장치의 優劣比較등 기계의 추천은 할 수 없으나 洗滌裝置와 結付하여 몇가지 일반적인 指針을 소개하고자 한다.

洗滌裝置의 構造와 材質이 異物問題를 야기할 수 있는데 즉 洗滌機의 金屬性的 nozzle 또는 jet (洗滌裝置의 核心部로서 공기, 물, 증기 등이 壓力에 依해 噴射됨)가 容器內部的 목部分에 損傷을 주어 粒子 異物을 生成시킬 수가 있다. 따라서 nozzle 또는 jet 장치를 金屬材質에서 플라스틱으로 交替함으로써 容器의 목 部分에 대한 損傷을 減小시키거나 완전히 排除시킬 수 있었다.

다음에는 容器를 실제로 洗滌하기 前後 및 洗滌 途中의 容器의 異物汚染을 減小시킬 수 있는 몇가지 一般의인 預防措置를 소개하면 다음과 같다.

(1) 모든 板紙 및 섬유를 생성할 수 있는 物質을 洗滌室에서 除去한다. 유리용기가 판지로 포장되어 있으면 먼저 진공청소기로 포장외부를 흡입하여 청소하고, 스텐레스 스틸製 트레이에 옮긴 다음 바로 容器 洗滌室으로 운반한다. 만일 shrink-wrap 포장 또는 다른 異物이 生成되지 않는 포장으로 되어 있으면 포장외부를 진공청소기로 청소한 다음 바로 용기세척기로 운반한다.

(2) 洗滌裝置로 보내어지는 常水, 蒸留水, 탈이온수, 증기, 기체 및 공기 등의 모든 供給配管은 滅菌 cartridge filter (pore size가 $0.45\mu\text{m}$ 또는 더 작은것)를 장치하여야 한다. 일반적으로 위에서 언급한 미세한 필터앞에 입자크기가 큰 pre-filter를 附着하여 큰 異物을 除去하거나 필터가 자주 막히는 것을 피하여야 한다. 멤브레인 또는 cartridge filter는 일정기간 사용 후 교체하거나 필터가 裝置된 채 滅菌해야 한다. 蒸留水 및 탈이온수의 순도와 수질을 자주 시험하여 要求되는 規格에 適合하도록 하여야 한다. 위에서 언급한 모든 공급배관은 항상 적절한 system pressure를 유지 할 수 있도록 適當한 壓力計로 모니터하여야 한다.

(3) 必要에 따라서 洗劑, 酸類 또는 린스 같은 化學物質을 洗滌時에 利用하여야 한다. 이때 重要한 것은 洗滌 조작이 끝난 다음 이들 物質이 전혀 殘留하지 않음을 시험으로 立證하여야 한다. 물과 空氣 또는 물, 증기 및 공기를 交代로 흘러 씻어 容器內部를 洗滌하는 在來式 容器 洗滌方法만으로는 充填, 熔封後 滅菌하는 동안과 저장중에 떨어져 나올 수 있는 모든 異物을 全部 除去할 수는 없다.

注射用 유리容器를 洗滌하는 보다 有效한 方法은 0.5—5% 이플루오르화 암모늄 용액을 사용하여 1초동안 젖은 용기 내부를 흘러 씻어 30초동안 유리용기의 내부표면을 얇게 溶解시킨 다음

물로 행구어낸다. 이러한 플루오르용액의 洗滌으로 작은 유리조각 異物(보통 flake라고 불리워 짐)의 除去 以外에 type I glass의 화학적 耐性を 增進시키는데, 이 效果는 앞에서 언급한 바 있는 유황처리와 비슷하다. 유리용기의 fluoride세척은 제약회사에서 실시하거나 요청에 따라 유리 용기 제조회사에서 실시할 수 있다.

注射劑用 유리용기의 洗滌은 必要한 生産量과 洗滌되는 容器에 따라 여러가지 방법으로 실시 할 수 있다. 간단한 세척기로는 metrometic washer가 있는데 일종의 반자동 세척기이다. 조금 큰 것으로 연속생산을 위한 콘베어형 세척기가 있고 아주 高性能으로 고속 콘베어형 세척기가 있다. 위의 세척기에 대한 개별 설명은 省略한다.

실리콘 처리—Silicone treatment 또는 silicone coating이라고 불리워지는데 우리말로 보통 실 리콘 處理라고 많이 부른다. 이 處理로 유리용기의 내부 表面에 疏水性(hydrophobic or water repellent)을 부여하며 무겁고, 값이 비싼 懸탁注射劑의 固形物이 容器의 바닥이나 벽에 달라 붙 어 附着되는 것을 막고 注射器로 뽑았을 때 完全히 內容物을 回收할 수 있는 장점이 있다.

유리용기에 실리콘을 處理하는 방법은 새로이 만든 실리콘의 수용성 懸탁액(組成은 使用者의 便宜에 따라 여러가지가 있음)을 통상의 주사용 유리용기 세척장치의 末端 噴射裝置로 容器內部 를 분무하고 250°C에서 5시간동안 건조 오븐에서 baking(다른말로 curing이라고도 함)이라는 一 種의 熱處理로 실리콘으로 유리용기의 내부表面에 얇은 막을 입힌다. 이 燥作은 滌滌단계의 末 막에 실시하고 熱處理단계가 통상 洗滌操作의 다음 操作인 乾燥, 滅菌과 同一한 內容이 되므로 실리콘 처리, 건조, 멸균 및 발열성 물질 제거가 同時에 이루어질 수 있다.

실리콘 處理한 유리용기는 위에서 언급한 장점 외에도 용기내부의 表面이 水不溶性인 실리콘 으로 被覆되므로 알칼리 溶出을 防止할 수 있어서 藥物과 유리용기 성분과의 반응성을 줄일 수 있는 장점이 있는 反面, 실리콘 피막의 剝離에 依해 異物 生成의 要因으로도 作用하므로 藥液과 실리콘과의 相互作用 등을 充分히 파악해 둘 필요가 있다.

멸균, 실리콘 처리 및 발열성 물질이 제거된 유리용기는 뚜껑이 있는 스텐레스 스틸製 트레이 에 담아 습도와 온도가 調節된 clean area에 보관하는데 laminar flow 아래에 두는 것이 더욱 바 람직하다.

건조와 가열멸균—注射劑用 앰플 및 바이알을 洗滌하고 뒤이어 乾燥(drying), 乾熱滅菌(dry heat sterilization) 및 加熱(heating)을 하여 이들 容器를 발열성 물질이 없는 상태에 이르도록 한다. 위에서 後者의 세단계는 유리용기 세척실과 注射藥의 充填作業이 이루어지는 無菌室 사이에 壁 을 通하여 設置된 한대의 오븐안에서 이루어 진다. 이러한 熱風式 오븐은 連動裝置가 된 두 개 의 문이 壁을 중심으로 양쪽에 하나씩 갖는 소위 two-door system이 이상적인데, 이 構造는 한 번에 한쪽 문만 열리게 되므로 汚染防止와 無菌狀態 維持에 큰 寄與가 된다.

오븐에 들어가는 모든 空氣는 強制 通風方式 또는 對流方式 가운데 어느 方式이든 高溫에 견 딜 수 있는 無菌 필터를 通하도록 되어 있다. 오븐의 內部와 마찬가지로 滅菌할 양철통, 상자 및 트레이는 使用 前에 充分히 洗滌되어야 한다. 洗滌 및 乾燥되어 滅菌된 容器類는 冷却되고 다음 作業과 연결될 동안 無菌室에서 一般 clean room의 환경條件 아래 保存되어야 한다.

오븐의 自動記錄 裝置에 依해 時間에 따른 溫度의 變化가 기록 도표에 表示되어 乾燥 및 滅菌 cycle의 관측이 定期的으로 실시되어야 한다. USP에 따르면 滅菌操作의 適合성을 보다 積極적 인 방법으로 나타내기 위해 特定 滅菌操作에 高度의 抵抗性を 보여주는 biological indicator 또는 다른 종류의 indicator가 사용되어야 한다고 규정되어 있다.

最近에 注射劑 유리용기의 洗滌, 乾燥, 滅菌으로부터 藥品의 充填, 密封(앰플은 熔封, 바이알은 密栓으로 고무마개, 알미늄 캡 밀봉)에 이르는 全工程을 連續操作으로 可能케하는 機械가 등장하였다. 充填되지 않은 빈 容器가 기계 한쪽으로 들어가면 다른 쪽으로 充填되고 密封된 無菌製品이 나오게 된다. 이러한 system은 容器類의 人的 取扱을 最小화한다는 데서 有利할뿐 아니라 全工程이 密閉된 單一 system에서 이루어지므로 中斷없는 汚染防止가 이루어 진다.

注射劑의 異物試驗—注射劑中の 異物에 對해서는 線維性 異物에 依한 肉芽腫 形成 外에 血栓性 靜脈炎과의 因果關係가 輸液 注射劑 療法을 받은 患者에서 實證됨으로써 1966年 美國 Washington에서 FDA 주최로 safety of large volume parenteral solution에 對한 심포지움이 개최된 以來 注射劑의 汚染이 問題가 되었다.

輸液注射劑(USP 에서는 large-volume injection for single-dose infusion)의 微粒子性異物에 관한 嚴格한 規定이 BP 1973에 수재되고 뒤이어 USP 19(1975年)에 수재되었다. 그후 JP X(1981年)KP 4(1982年)等에도 BP 및 USP와 마찬가지로 輸液注射劑에만 微粒子性 異物試驗 方法을 규정하게 되었다.

USP 20의 不溶性微粒子試驗方法은 general tests and assays, general requirements for tests and assays <1> injections large-volume injections for single-dose infusion에 규정되어 있다. KP4와 JP X의 제제총칙, 주사제, 주사제의 불용성미립자 시험법이 위의 USP 20의 시험법에 대응하는 방법이다. 시험방법의 概要를 소개하면 格子付 着色 멜브레인 필터上에 異物을 捕集하고 현미경으로 檢鏡하여 不溶性 微粒子의 크기 및 數의 限度를 定하는 方法이다. 基準은 KP, JP 및 USP 共히 同一하여 檢體 1ml 中の 個數로 換算할 때 10 μ m 이상 50개 이하, 25 μ m 이상 5개 이하이다.

한편 USP 21(1985年)에는 이 試驗을 small-volume injection까지 擴大하였는데 physical tests <788> particulate matter in injections에 既存의 large-volume injections for single-dose infusion 외에 처음 規定되는 small-volume injection이 수재되어 있다. small-volume injection에 對한 試驗도 원래는 USP 21이 發効되는 1985年 1月 1일부터 시행예정이었으나 試驗法에 대한 의견이 통일되지 않아 延期되어 second supplement를 통해 1985年 7月 1일부터 시행케 되었다. 여기에서 特記할 點은 large-volume injection for single-dose infusion은 全品目에 適用되나 small-volume injection은 USP 21에 수재된 品目중에서도 particulate matter 項目이 기재된 것에 限하여 不溶性 微粒子 試驗이 適用된다. 아울러 USP 21에서는 large-volume injection 및 small-volume injection을 商標 表示容量으로 그 區分을 明確히 했는데 大容量 注射液은 100ml를 超過하는 것으로 하였고 小容量 注射液은 100ml 또는 그 이하로 하였다. 小容量의 single dose, multiple dose, 添付의 溶解液에 適用한다. 但 注射劑의 商標에 final filter의 사용을 기재한 것은 이 試驗法을 適用하지 않는다.

small-volume injection의 微粒子 試驗法의 機器로서, 光抵抗을 利用한 electronic liquid-borne particle counter system을 使用한다. 適當한 機種은 HIAC/ROYCO instrument division에서 購入이 가능하다. UPS 21序文에 依하면 small-volume injection에 對한 微粒子 試驗 規定이 1983年에 개최된 USP open conference on parenteral product에서 集中 討議되어 結實을 맺은 것인데 이것은 어디까지나 patient-oriented(患者指向的) 基準임을 明確히 하고 있다.

그 예로 large-volume injection에서는 ml當 粒子의 크기와 數를 限定한데 대하여 small-volume injection에서는 患者가 받는 粒子를 總量 概念으로 보아 한 容器 中の 粒子의 크기와 數의 限度를 定한 것이 다르다.

미립자 시험은 USP 21의 small-volume injection의 不溶性 粒微子 試驗 方法을 참조하기 바란다.

앰플注射劑의 異物汚染—注射劑의 異物問題가 점점 관심이 커지게 되어 앞에서 본 것처럼 小容量 注射劑까지 不溶性 微粒子 試驗이 擴大되었다. 그동안 原料, 資材, 製造工程 等 全般的으로 製造 및 處理 技術의 向上으로 위와 結付된 異物問題는 많은 發展이 이루어져 異物數의 큰 減小을 보였으나 投與를 爲해 앰플의 절단時 發生하는 異物問題는 最近까지 해결이 안된 채 많은 유리 가루조각의 汚染이 不可避한 狀態였다. 그러나 color-break ring 이라는 easy-cut 앰플의 導入으로 異物 減小에 큰 進展이 이루어졌다. color-break ring方式은 600°C로 달구었을 때 유리관의 열팽창계수와 color-break ring에 사용되는 顏料의 열팽창계수의 差를 應用하여 3~5kg의 壓力으로 異物汚染을 最小化하는 가운데 쉽게 앰플을 開封 할 수 있게 한 것이다. 參考로 앰플을 여러방법으로 開封할 때 異物 汚染정도를 비교한 試驗結果는 Table III과 같다. 국내에서도 最近 color-break ring方式의 導入으로 앰플 注射劑의 異物 汚染防止에 큰 기여를 하고 있다.

Table III-Number of particles per ampoule counted on the membrane filter.

檢體 茶色 5 ml Methods of opening							
	ordinary					easy-opening	cracking
	輪切	片切	wiping off	Glass切	傷入		
5 μm	1,353	2,439	586	531	261	226	66
25 μm	315	442	193	159	39	19	5
50 μm	30	92	28	17	12	6	3
100 μm	8	4	5	5	0	2	1

檢體 透明 5 ml Methods of opening							
	ordinary					easy-opening	cracking
	輪切	片切	wiping off	Glass切	傷入		
> 5 μm	1,135	1,963	350	384	319	259	47
> 25 μm	112	162	43	41	66	42	6
> 50 μm	21	38	15	4	13	9	1
>100 μm	3	8	4	2	3	1	0