

## 앰플 및 1회용 주사용기에서의 미립자 혼입에 관한 비교연구

심창구<sup>†</sup> · 한용해 · 권돈선

서울대학교 약학대학  
(1991년 8월 15일 접수)

### Comparative Study of Particulate Contamination from Ampoule and Prefilled Syringe

Chang-Koo Shim<sup>†</sup>, Yong-Hae Han and Don-Sun Kwon  
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea  
(Received August, 15, 1991)

Particulate is the foreign insoluble material in injectable solution inadvertently present in a given product. Considerable efforts have been made to avoid or minimize particulate contamination by pharmaceutical manufacturers during the production of parenteral products. Particulate contamination of the parenteral products can occur mainly during the opening (cutting) the container immediately before clinical use. In this study, particulate contamination generated during the opening process of ampoules (conventional type, 1-point and color-break ampoules) was compared with that of a prefilled injectable container (prefilled syringe). The particles were examined under a microscope after filtration of the total fluids in the containers. Particles having wide range of size distribution were found from all the ampoules tested. The contamination from the 1-point ampoule and color-break ampoule was much less than from the conventional ampoule. Glass particles generated by cutting the glass-made ampoules seemed a principal source of the particulate contamination. The glass-particulate contamination could be improved substantially by replacing the ampoule containers with the prefilled syringe. Prefilled syringe, which can be used without any cutting process, did not generate particulates during the use. Therefore, it was concluded that prefilled syringe is most preferable container for the small volume parenteral (SVP) fluids in terms of particulate contamination.

**Keywords**—particulate matter, particulate contamination, parenteral product, ampoule, prefilled syringe, small volume parenteral (SVP)

경구용 제제나 경피제제와는 달리 주사제는 신체의 방어 장벽을 거치지 않고 직접 순환혈 중에 들어간다. 이러한 이유로 주사제는 무균시험, 발열성 시험, 이물시험 등 까다로운 검사항목을 통한 품질 관리를 거쳐 생산되지 않으면 안된다. 주사제의 검사에 대해서는 이미 여러 기준이 마련되어 정착, 시행되고 있으나 미립자로 인한 불용성 이물에 관해서는 최근에 들어서야 그 중요성이 부각되고 있다.

주사제는 약액의 용량을 100 ml로 기준하여 small volume parenteral(SVP)과 large volume parenteral(LVP)로 구분하는데<sup>1)</sup> 특히 SVP에 대한 불용성 미립자규정은 USP 21판(1985)에서야 수재되고 JP와 KP에서는 수재되어 있지 않거나 크게 부실하여 그 기준마련이 요구되고 있는 실정이다.

미립자란 제품 중에 불필요하게 혼입되어 있는 불용성 이물로 정의된다.<sup>1)</sup> 미립자의 발생 요인은

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

첫째, 제품 자체에서 기인하는 것으로 약액성분이 불안정하거나 용기 성분과의 상호 작용으로 침전이 형성된다. 둘째, 용기에서 생기는 것으로 멸균과정 등의 공정중 고온의 약액으로 유리의 가용성분이 녹아들어가 침전으로 석출되는 것이다. 셋째, 고무 마개에서 오는 것으로 마개제조시 촉매나 윤활제로 쓰이는 금속이온이 약액성분과 반응하여 불용성 염을 형성한 것이다. 넷째, 주사제 제조공정시 발생하는 것으로 용수가 청결치 않거나 충전기의 동작중에서 혼입되는 것을 볼 수 있다. 다섯째, 투여할 때 혼입되는 미립자로서 유리나 고무 파편을 들 수 있다.<sup>2)</sup> 이처럼 미립자의 발생 요인은 매우 다양하지만 현재의 향상된 기술개발을 바탕으로 제조회사에서는 첫째에서 넷째까지의 미립자원을 극소화하여 제품을 생산, 출하하고 있다.

그러나 실제 임상적으로 환자에게 적용되는 과정에서도 앰플을 깨거나 바이알의 고무를 찌를 때 불가피하게 미립자가 혼입될 수 있다.<sup>34)</sup> 미립자는 인체로 들어가면 혈관폐색이 나타나는데 지금까지 면섬유,<sup>56)</sup> 셀룰로스,<sup>7-9)</sup> 유리파편<sup>10,11)</sup>에 의한 혈관육아종, 색전, 조직괴사 등이 보고되어 있고 이러한 각 임상증상은 주사제내의 미립자로 인한 것임이 증명되어 있다.<sup>12-15)</sup> 따라서 우리나라에서도 SVP에 대한 미립자규정을 설정, 관리할 필요성이 절실하다고 생각된다.

현재 주사제의 미립자 혼입정도를 측정하는 방법으로는 현미경법, electric zone-sensing법, 광차단법, 광분산법 등이 사용되고 있으며 이 중 가장 많이 쓰이는 방법으로는 여과-현미경법이다. 여과-현미경법은 직접 눈으로 미립자를 관측할 수 있어 미립자오염원을 추적할 수 있고 시료표본을 영구히 보존할 수 있는 장점이 있으나 측정이 번거롭고 시간이 다소 소요된다. Electric zone-sensing법은 전해질 용액속에서 미립자가 세공을 통과할 때 전극에 걸리는 저항의 증가치를 측정하는 것으로 coulter counter가 이에 속한다. 광차단법은 광전관을 이용하여 미립자에 의해 광의 감도가 변하는 것을 측정하여 미립자의 크기와 수를 측정하는 것으로 HIAC과 ROYCO이 있다. 광분산법은 빛이 감광 셀을 통과할 때 미립자에 의해 회절된 빛을 측정하여 미립자를 확인하는 것이다.<sup>23)</sup>

본 실험에서는 주사제를 환자에게 투여하기 직전

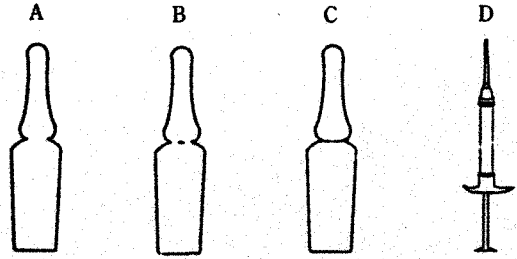


Figure 1—Parenteral containers tested in this study A: conventional ampoule; B: 1-point ampoule; C: color-break ampoule; D: prefilled syringe.

에 개봉할 때에 혼입되는 미립자 문제의 심각성을 비교검토하기 위해 시판되고 있는 앰플용기 3가지와 주사기형태의 1회용 용기 1가지로부터의 미립자를 여과-현미경법을 이용하여 조사하였다.

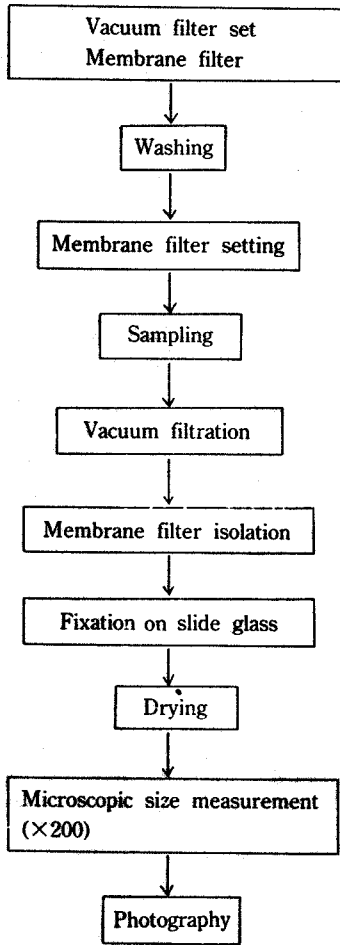
## 실험 방법

### 재료

본 실험에 사용된 용기는 그림 1과 같다. 즉 2ml 용량의 앰플 3종류(일반앰플, 1-point 앰플, color-break 앰플; 이상 연합유리사제품)와 1회 사용용 주사기내에 2ml가 충전된 프리필드 용기 1종류(Prefilled Syringe: 동국제약 제품)로 총 4종류이었다. 앰플의 재료는 붕규산유리(borosilicate glass)이었으며 갈색으로 착색된 것이었다. 1-point 앰플이란 절단이 쉽도록 앰플절단부위에 1개의 홈집을 해 놓은 것이고, color-break 앰플이란 역시 같은 목적으로 절단부위에 흰색선을 둘러 놓은 것이다. Prefilled syringe는 1회용 주사기에 약액을 미리 충전시켜 피스톤을 밀면 내부의 약액이 주사되도록 한 장치로서 미국 Tri/West사의 것을 사용하였다.

### 시료의 조제

이상의 각 용기에 주사용 증류수를 laminar-flow hood 속에서 미립자가 혼입되지 않도록 조심하면서 충전하고 앰플은 상법에 따라 그 상단을 용융하였다. 일반 앰플을 상법에 따라 침부된 줄로 앰플둘레표면에 홈집을 낸 후 손가락 힘을 가해 절단한 시료(A-1)와 홈집을 낸 후 홈집부위를 알콜솜으로 깨끗이 닦아낸 후 힘을 가해 절단한 시료(A-2) 2가지를 얻었다. 1-point 앰플과 color-break 앰플은 줄을 사용하지 않고 단순히 손가락 힘만을 이용하여 절



Scheme I—Particulate examination process by the filtration-microscopy method.

단한 후 내용물을 시료(각각 B, C)로 하였다. Prefilled 주사기에도 미립자가 혼입되지 않게끔 주사용 증류수 2 ml를 충전후 주사기 피스톤을 눌러 나오는 약액을 시료(D)로 사용하였다.

**여과-현미경법에 의한 미립자검사**

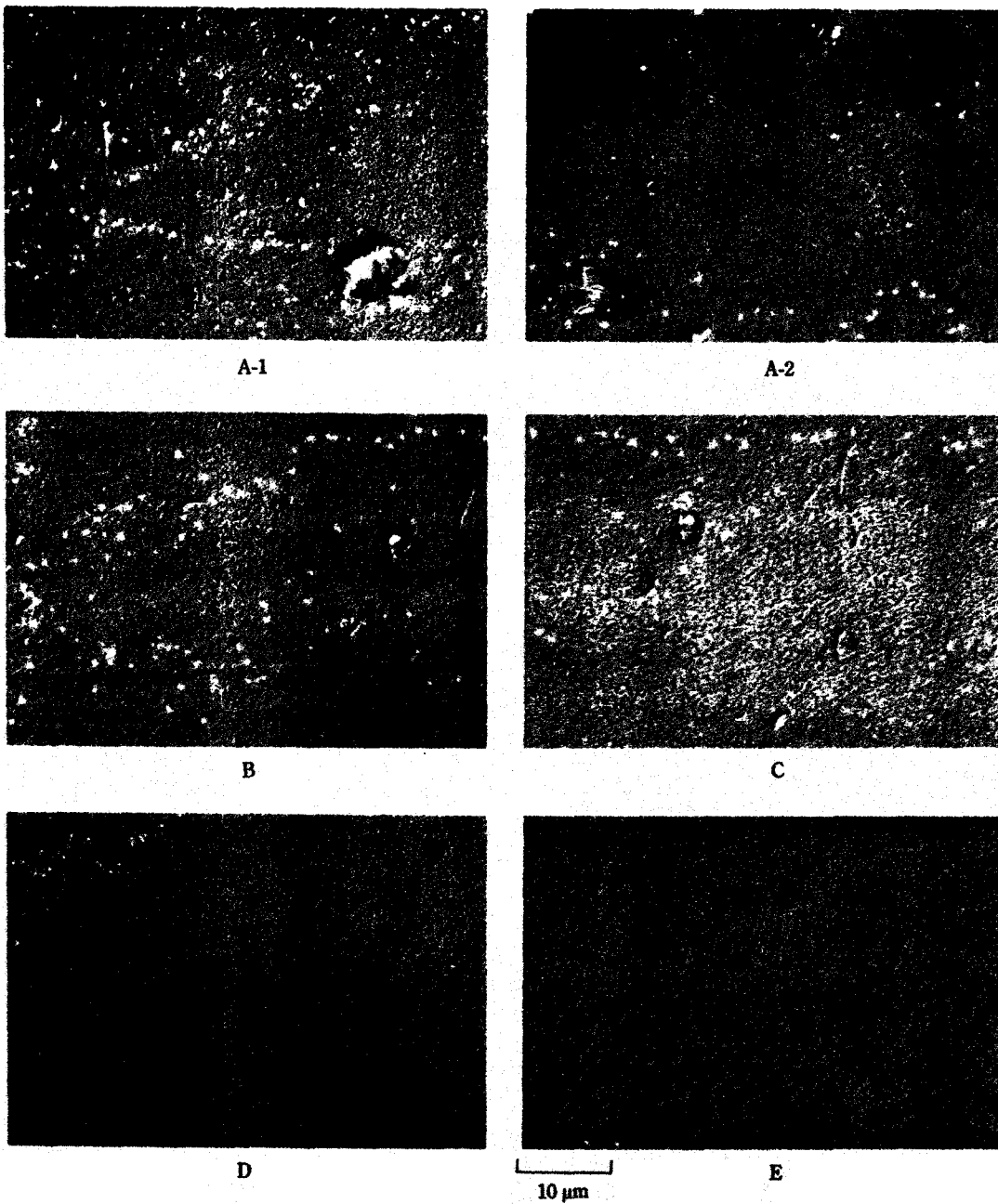
실험에 쓰인 모든 유리 기구를 1시간 sonication한 후 laminar-flow hood에서 건조하였다. 또 기구나 재료세척을 위한 탈이온여과수(0.45 μm 필터통과)를 준비하고 50 ml 주사기(Interchangeable사)로 이 세척수를 분사하여 멤브레인 필터(Millipore사 제품: Type AA, 0.8 μm)의 양면을 세척하였다. 진공 필터의 funnel을 세척수로 닦은 후 funnel 출구 구멍에 멤브레인 필터의 망목이 정확히 포함되도록 부착하고 클램프로 고정하였다. 위에서 제조한 시

료주사액을 5 ml 주사기로 취한 후 funnel의 벽면을 타고 내리도록 funnel 내부에 가하였다. 약액의 소용돌이가 없어졌을 때 진공펌프(Millipore사)로 진공을 걸어 여과를 한 후 멤브레인 필터를 분리해낸 후 슬라이드 글라스에 CMC 접착제로 고정하고 hot plate 상에서 건조시켰다. 완전히 건조시킨 후 200배배율 현미경(Olympus사) 상에서 10~50 μm와 50 μm로 구분하여 크기와 개수를 측정한 후 텅스텐필름(Ektachrome, Kodak)을 써서 사진촬영을 하였다. 이 방법에 따른 검사법 개요를 Scheme I에 나타내었다.

**결과 및 고찰**

각 시료에 대해 여과-현미경법으로 관측한 입자의 사진을 그림 2에 실었다. 일반 애플의 경우 주사할 때 애플을 절단하면 약액 속으로 수없이 많은 유리 파편이 불가피하게 들어가게 되는데, 이는 애플을 불꽃으로 밀봉하는 것과 깊은 관계가 있다. 즉 용봉시 순간적인 고온에 의해 애플 내부의 공기가 팽창한 상태에서 다시 대기온도로 냉각되면서 애플 내 공기가 응축되어 애플내부가 외부에 비해 감압 상태가 되므로 유리파편이 생기면 순간적으로 용기 내부로의 혼입이 촉진되는 것이다. 실험에서 관찰한 A-1 시료로부터의 미립자 크기와 수의 분포는 매우 다양하였으며 이는 기존의 보고<sup>10,19-21)</sup>와 일치하였다. 이러한 미립자의 혼입을 방지하기 위한 대책으로, 줄의 종류를 잘 선택하거나 미리 흡집을 만들어 절단시 일정한 방향성을 갖게하는 방법, 흡집부위를 알콜로 닦아내는 방법, 절단 직전 가온하여 내압을 높이는 방법 등이 제시되고 있다.<sup>3)</sup>

실제로 애플에 흡집을 낸 후 알콜로 닦아준 시료(A-2)의 경우 혼입된 미립자가 감소한 것을 보여 주었다. 그러나 일반애플을 그대로 절단한 경우(A-1)와 알콜로 닦은 후 절단의 경우(A-2) 그 크기가 10 μm 이하이면서 현미경상에서는 개수를 세기가 불가능한 작은 미립자를 많이 관찰할 수 있었다. 절단시의 방향성을 부여한 애플(B, C)의 경우 일반 애플(A-1)에 비해 역시 양호한 결과를 나타내었다. 또한 각 시행 때마다 측정된 결과가 심하게 다른 것으로부터, 실제로 애플를 투여하는 병원실무자의 임의조작에 의해 큰 편차가 생길 것으로 판단된다.



**Figure 2**—Microscopic photography (magnitude  $\times 200$ ) of particulate found in various ampoules cutted (A-C) and prefilled syringe (D) after filtration with membrane filter (pore size:  $0.8 \mu\text{m}$ ).

**A-1:** conventional ampoule cutting after filing

**A-2:** conventional ampoule cutting after filing and wiping the cutted surface

**B:** 1-point ampoule cutting

**C:** color-break ampoule cutting

**D:** prefilled syringe

**E:** blank (distilled water for injection)

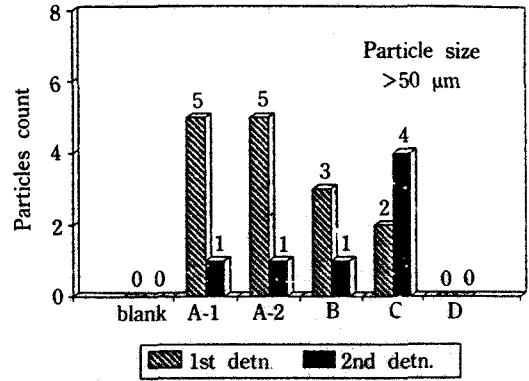
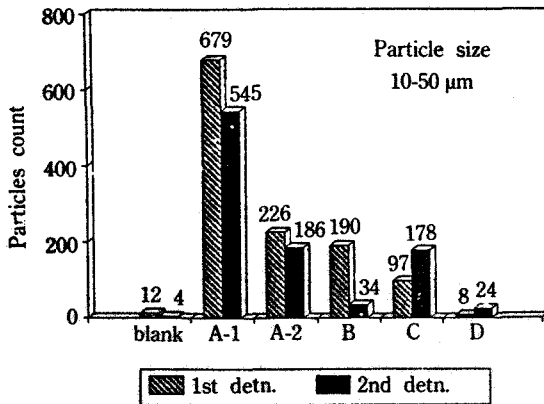


Figure 3—Number of particles from the various ampoule (2 ml) and prefilled syringe (2 ml) under microscope after filtration with membrane filter (pore size: 0.8 μm)

그림 2의 결과를 미립자의 크기에 따라 그 개수를 세어 그림 3에 나타내었다. 일반앰플보다는 1-point 앰플이나 color-break 앰플이 특히 10~50 μm 크기의 미립자수에서 현저히 양호함을 알 수 있었고, prefilled syringe는 10~50 μm 크기의 미립자와 50 μm 이상 크기의 미립자의 혼입문제가 거의 없는 용기임을 알 수 있었다.

약액 중에 혼입된 미립자 중 큰 입자는 바닥에 가라앉고 작은 입자는 부유상태에 있게 되며 모든 미립자는 주사기로 흡입할 때 모두 빨려 들어와 주사부위를 통해 체내로 들어온다. 피하주사시의 유리과편은 주사부위에 머물러 있게 되는 반면 정맥주사시는 혈류를 따라 여러 장기에 분포하게 된다. 이 미립자들은 폐에서부터 순차적으로 간, 비장 등 여러 장기를 거쳐 신장에 이르게 되는데 각 장기에 분포하는 정도는 각 장기의 모세혈관이 체로 작용 (mesh-screen effect)하므로 입자크기와 비중에 의해 결정된다.<sup>4,22-24)</sup> 특히 폐모세혈관이 5~7 μm 정도이므로 이보다 큰 입자는 폐에 포집되며 더 작은 입자들은 간, 비장, 골수 등에 널리 분포하게 된다. 비록 이러한 유리과편으로 인해 파생되는 특성의 심각한 임상 증상이 아직은 보고 되어 있지는 않지만 체외 이물인 고형입자가 조직장기 머무르게 됨으로써 예상되는 잠재적 위험성이 우려되고 있으며, 또 혈관을 폐색함으로써 혈액 공급을 차단하여 만성적인 조직 괴사를 일으키게 된다.<sup>25)</sup>

한편 앰플과는 달리 주사기에 약액이 충전된 포장인 prefilled syringe(D)의 경우 앰플 개봉시의 미

립자오염을 거의 대조군수준으로 방지할 수 있음을 보여주었다. Prefilled syringe는 앰플이 지나는 절단시의 불가피한 혼입과 병원실무자의 숙련 정도에 따라 결정되는 미립자 혼입의 문제점이 거의 근본적으로 배제된 것이다. 결과적으로 제조공정시의 품질수준을 그대로 유지하기 위해서는 앰플의 경우 주사기로 약액을 취한 후 주사기 끝에 필터를 장착한 후 주사하거나 주사기에 1회 사용약액이 충전된 prefilled syringe의 사용이 바람직할 것으로 생각되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1991년도 서울대학교 약학대학 종합 약학 연구소의 연구비 지원에 의해 수행되었다.

### 문헌

- 1) Particulate matter, In United States Pharmacopeia/National Formulary, 21 ed., Mack Publishing Co. (1985).
- 2) P.P. Deluca and J.Z. Knapp, Particulate matter, In Pharmaceutical dosage form/parenteral medications, Dekker Press (1988).
- 3) 이남복, 앰플 및 바이알의 처리와 품질관리, 대한약학회 제제세미나, (1990).
- 4) K. Hozumi, K. Kitamura, T. Iitade and S. Iwagami, Localization of glass particles in animal organs derived from cutting of glass

- ampoules before intravenous injections, *Microchem. J.*, 28, 215-226 (1983).
- 5) W. Von Glahn and J.W. Hall, The reaction produced in the pulmonary arteries by emboli of cotton fibers, *Am. J. Pathol.*, 25, 575 (1949).
  - 6) B.E. Kinwaler, Pulmonary emboli of cotton fibers, *Am. J. Clin. Pathol.*, 20, 385 (1950).
  - 7) W.B. Wartman, B. Hudson and R.B. Jennings, Experimental arterial disease: The role of the pulmonary artery to emboli of filter paper fibers, *Circul.*, 4, 756 (1951).
  - 8) E.J. Bruning, Uber Entstehung und Bedeutung Interarterieller Fremdkorperembolien der Kindlichen Lunge. *Virchovs Arch.*, 327, 460 (1955).
  - 9) S. Sarrut and C. Nezelof, Une complication de la therapeutique intraveineuse. *Presse Med.*, 68, 375 (1960).
  - 10) J.H. Brewer and J.H.F. Dunning, An *in vitro* and *in vivo* study of glass particles in ampuls, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 36, 289 (1947).
  - 11) E. Gnadinger, A new procedure for the control of injection solutions, Thesis, University of Strawbourg (1957).
  - 12) J.M. Garvan and B.W. Gunner, Intravenous fluids: A solution containing such particles must not be used, *Med. J. Austral.*, 2, 140 (1963).
  - 13) J.M. Garvan and B.W. Gunner, The harmful effects of particles in intravenous fluids, *Med. J. Austral.*, 2, 1 (1964).
  - 14) W.E. Stehbins and H.W. Florey, The behavior of intravenously injected particles observed in chambers in rabbits ears. *Q. J. Exp. Physiol.*, 45, 252 (1960).
  - 15) J.J. McNamars, M.D. Molot and J.R. Stremple, Screen filtration pressure in combat casualties, *Am. Surg.*, 173, 334 (1970).
  - 16) R.C. Drews, Use of Millipors filters in ophthalmic surgery, *Am. J. Ophthalm.*, 50, 1 (1960).
  - 17) N.S. Jaffe, Safeguards in cataract surgery, *South. Med. J.*, 61, 859-863 (1968).
  - 18) J.M. Garvan and B.W. Gunner, Particulate contamination of intravenous fluids, *Br. J. Clin. Pract.*, 25, 119-121 (1971).
  - 19) Brekkan, A., Lexow, P.E. and Woxholt, G., Glass fragments and other particles contaminating contrast media. *Acta Radiol.* 16, 600-608 (1975).
  - 20) Yokoyama, H., Iwagami, S. and M. Ioku, Glass particles contamination in parenteral solutions arising from ampoule cutting process. In "Proceedings, Osaka Prefectural Institute of Public Health, Ed. of Pharmaceutical Affairs, 1978", No. 12, pp. 27-36.
  - 21) K. Yamaoka, H. Chikamori, Y. Abe, Y. Tokoro, Glass particles in parenteral solution arising from ampoule cutting process. *Byoin Yakugaku (J. Hosp. Pharm. Tokyo)* 2, 111-116 (1976).
  - 22) H.G. Schroeder, G.H. Simmons and P.P. DeLuca, Distribution of subvisible microspheres after intravenous administration to dogs. *J. Pharm. Sci.*, 67, 504 (1978).
  - 23) M. Kanke, G.H. Simmons, B.A. Bivins and P.P. DeLuca, Clearance of Ce-141 labeled microspheres from the blood and distribution in specific organs following intravenous and intraarterial administration in dogs. *J. Pharm. Sci.*, 69, 755 (1980).
  - 24) J.D. Slack, M. Kanke, G.H. Simmons and P.P. DeLucam, Acute hemodynamic effects and distribution kinetics of various sizes of microspheres. *J. Pharm. Sci.*, 70, 660-664 (1981).
  - 25) M.J. Groves, Particulate contamination and testing. In parenteral technology manual, Interpharm press (1988).