



비강 투여제 멀티도스 디바이스

A multi-dose device for powdery nasal formulations

望月勢司 / TEIJIN FIBERS LTD. 제약기술연구소

I. 서론

테이진 그룹에서는 1986년에 당시로서는 대단히 독특한 분말상의 제제의 코 알레르기 치료제 '리노코트[®]'를 발매하였다.

그 후에도 이 기술을 기반으로 한 비강투여제제의 처방설계, 투여디바이스의 개발 및 개량, 생산기술개발 등을 지속하여 연구해왔다.

이 글에서는 '리노코트[®] 파우더 스프레이(鼻用)'에 채용한 신형의 Multi-Dose Device For Powdery Nasal Formulations(분말 제제 비강 투여용 멀티도스 디바이스) 개발과 그 생산 기술 구축에 관하여 소개를 하겠다.

1. '리노코트[®]'와 그 과제

'리노코트[®]'는 물에 녹으면 젤(Gel)이 되는 성질을 가진 Hydroxypropyl Cellulose(HPC)를 기본제로 하는 분말상의 제제이다.

코의 점막에는 섬모(纖毛)가 무수하게 존재하

며 이들이 파도와 같이 운동을 하는 것으로 비점막 위에 침착한 이물질을 비강의 밖으로 배제하는 기강이 존재한다.

'리노코트[®]'의 HPC는 10 μ m 이상에서 평균 70~90 μ m의 입자가 되게 설계되어 있으며, 전량이 코 점막에 침착하여, 장시간 체류한다(그림 1).

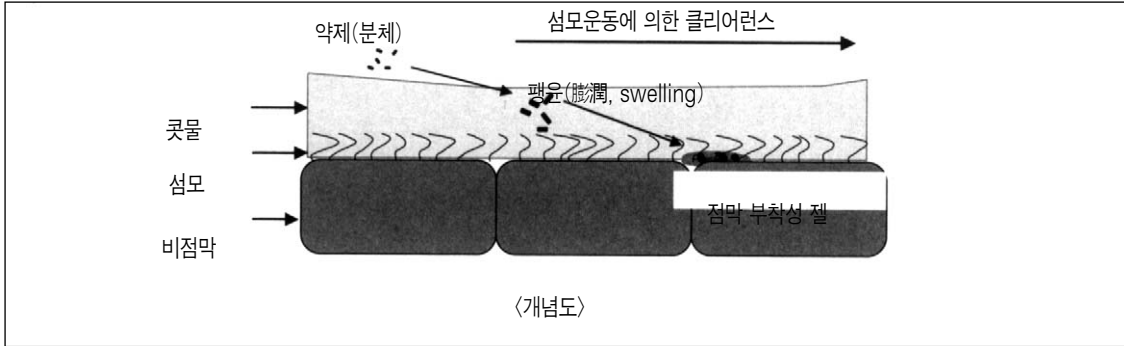
이 HPC의 성질을 이용하는 것으로 약효성분(주약 프로피온산베크로메타존)을 소량이면서 적은 회수의 투약으로 약효를 얻는 것이 가능하게 되었다(동 약효성분의 액상제제에 비해 약의 양은 1/4, 투여회수는 1/2로 감소).

종래형의 '리노코트[®]'는 1회분의 분말상의 제제가 젤라틴 캡슐 1개에 충전되어 있으며 전용의 소형 분무기 '파브라이저[®]'를 이용하여 분무를 한다.

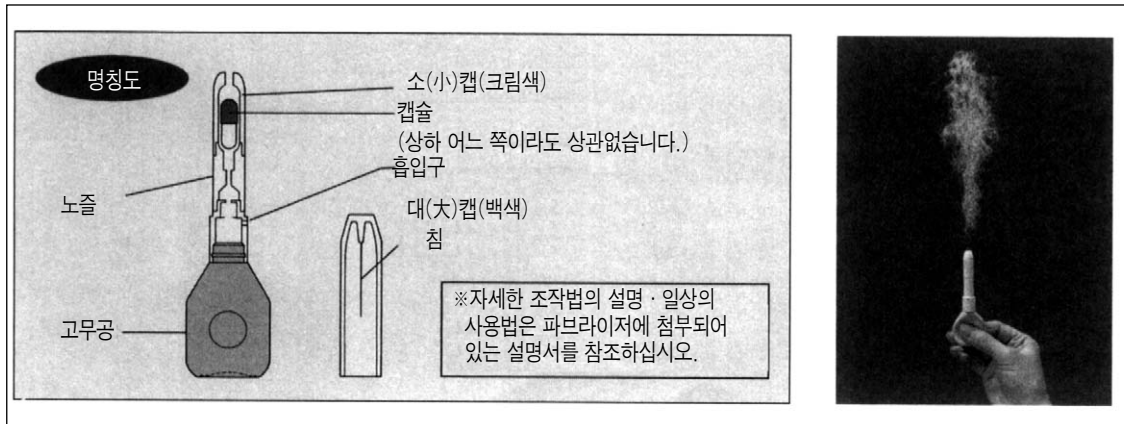
파브라이저의 안에 캡슐을 장착하여 바늘이 달린 뚜껑으로 구멍을 내고, 뚜껑을 열고 아래의 펌프를 누르는 일련의 동작에 의해서 분말상의 제제가 분사되는 방식으로 되어 있다(그림 2).



[그림 1] 리노코트® 비강 내에서의 거동



[그림 2] 리노코트® 분사방법



탭핑(Tapping)에 의해 구멍(臼)에 일정밀도로 분체를 채운다.

시판되고 있는 통상의 액체상의 비강투여제제에서는 점비(点鼻)스프레이를 누르는 것만으로 분무되는 것에 비해서, 리노코트®는 이러한 조작을 1회마다 반복할 필요가 있다는 번잡함이 있다.

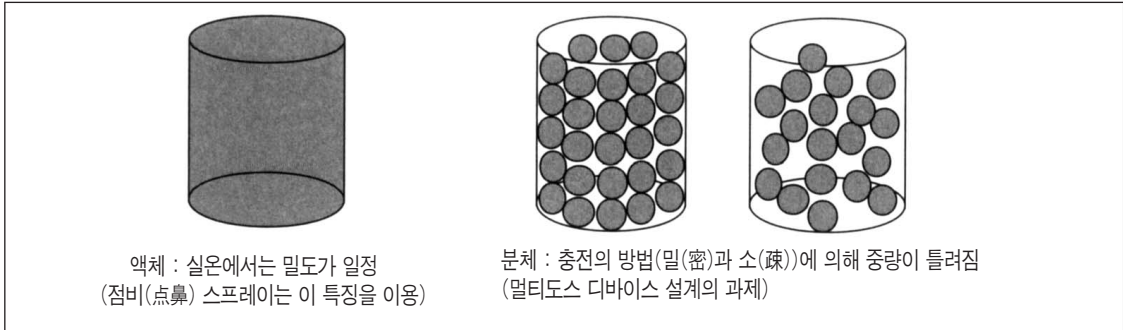
또한 캡슐과 투여디바이스가 분리되어 있는 것 등의 환자에게서 불편하다는 의견이 있어 투여방법의 개선이 요구되고 있었다.

2. 멀티도스디바이스 개발

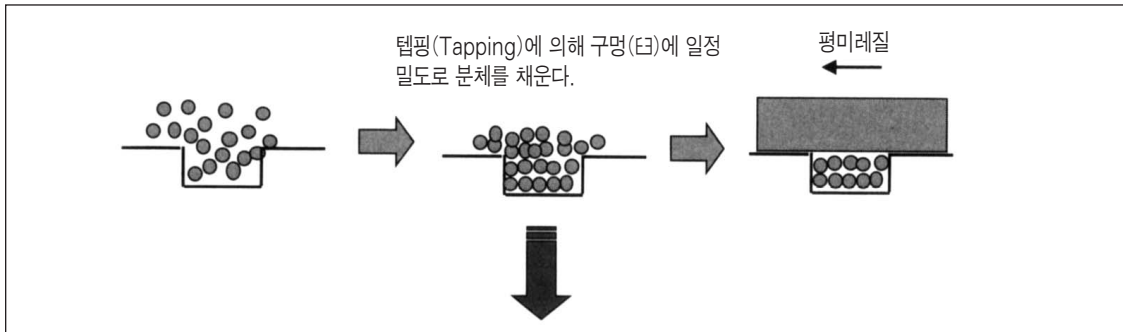
앞서 과제를 해결하기 위해서 시판의 점비(点鼻) 스프레이와 같은 제제와 디바이스가 일체로 된 분말상의 제제용 멀티도스디바이스의 연구에 착수하였다.

분말상의 제제의 흡수디바이스네 있어서는 먼저 1회분의 분체가 직렬로 충전된 물건을 1회 별로 기관총과 같이 보내는 방식의 것도 있으나, 이 방식에서는 시판의 점비(点鼻)스프레이

[그림 3] 액체와 분체(粉體)의 특성의 차이



[그림 4] 멀티도스 디바이스 계량시스템



와 같이 필요분 충전된 약제 보관창고에서 간단한 조작으로 1회분의 분체(粉體)를 분할하는 시스템을 고안하는 것으로 하였다.

액체의 경우에는 통상의 실온에서는 일정체적을 측정하여 취하면 거의 일정중량을 분취(分取) 가능하여 이것이 점비(点鼻)스프레이의 계량메커니즘이 되어있다. 한편 분체의 경우는 같은 체적이라도 분체의 충전상태에 따라 중량이 틀려진다(그림 3).

이 성질을 극복하기 위해서 40종류가 넘는 디자인의 디바이스를 검토한 결과 디바이스 내에 설치된 작은 셀(Cell)에 몇 차례 텡핑(Tapping)에 의해 분말을 충전하여 상부를 평미레질하는

방식으로 가장 정도(精度) 높게 분말을 계량 가능한 것을 창출하였다(그림 4).

분체물성계정에서 사용되는 분량밀도측정기와 같이 대용량의 컵에 들은 분체는 밀충진상태에 달하기까지 많은 텡핑(Tapping)을 필요로 하지만 비강내 투여에 사용되는 것과 같은 적은 분체량(‘리노코트®파우더 스프레이 비용’에서는 1회의 한쪽 비강으로의 분무중량은 약 15mg이다)에서는 일정중량에 도달하기 위해서는 수차례의 텡핑(Tapping)으로 충분하다고 하는 특성을 살린 것이 이 디바이스설계의 돌파구였었다.

이외에도 정전기에 의한 분체의 부착이 적은



[사진 1] 분말상 제제 비강투여용 멀티도스디바이스



소재를 디바이스에 채용하거나 텡핑(Tapping) 시에 디바이스 내의 기류의 흐름보다 구멍(白)으로부터 분체가 흩어지는 것을 억제하는 방식을 도입하여 현재의 디바이스가 완성되었다.

이것에 의해 단 4가지의 조작 ① 충전위치로 ⇒ ② 텡핑(Tapping) ⇒ ③ 분무위치로 ⇒ ④ 분무로 한쪽 비강 1회분의 분말상의 제제의 분무가 가능해 졌으며, 한 개의 투여기로 60회분(15일분)의 분무가 가능해 졌다.

3. 멀티도스디바이스 평가

멀티도스디바이스에서 가장 중요한 것은 매회의 분무질량이 일정하다는 것이다.

2002년 7월에 발표된 FDA가이던스1에서는 그 분무질량(가이던스에서는 Pump Delivery로 기재)은 기재의 값이 목표중량의 ±15% 이

내, 평균치가 목표중량의 ±10% 이내에 들어가는 것을 적정한 스프레이의 추장조건으로 하고 있다.

'리노코트® 파우더 스프레이 비용'에 있어서 대표 로트(Lot)의 매회 분무질량을 측정 한 결과를 (그림 5)에 나타내었다.

본 제품은 하나의 디바이스에 60회분의 분체가 충전되어 있으며 1회에 약 15mg의 분말상의 제제가 분무되도록 설계하였으나 측정의 결과, 상기의 FDA가이드라인에도 충분히 적합한 정도 높은 분무가 사용회수를 통하여 가능하다는 것이 확인되었다.

또한, 환자 중에는 어린이나 노약자 등의 힘이 약한 경우가 있어 텡핑(Tapping)이나 분무시의 힘을 가하는 정도에 따라 분무질량에 영향을 주는가에 대해 검토를 하였다.

그 결과 텡핑(Tapping)의 힘에 관해서는 통상의 사람의 텡핑(Tapping)력의 범위로 상정된 500gf~2,000gf가 없는 것을 알았다(그림 6).

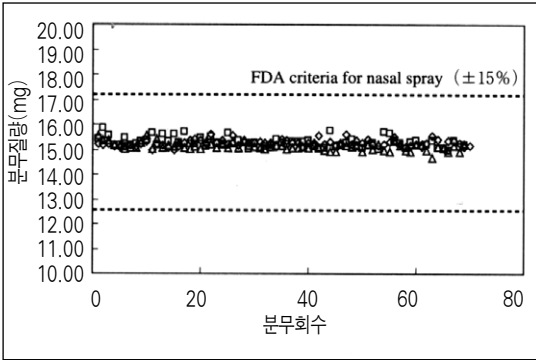
또한 Puff 압력(펌프를 누르는 힘)에 대해서도 통상의 사람에서의 분무압력으로서 상정된 500pa~2,000pa의 범위에 있어서 분무질량이 거의 틀림없다는 것을 알았다(그림 7).

상기의 결과대로 개발한 멀티도스디바이스는 힘의 강약 등의 사람의 불일치한 부분에 대해서도 충분히 정노 높은 약제를 투여하는 것이 가능한 디바이스라는 것이 확인되었다.

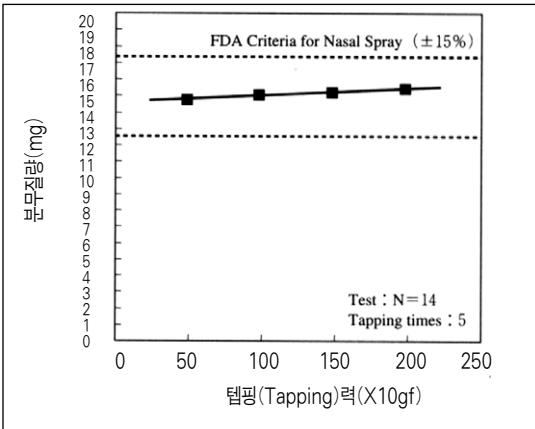
4. 제조기술과 품질보증 시스템

제약메이커에 있어서 공급하는 의약품 하나하나가 모두 정해진 품질에 합격하고 있다는 것은

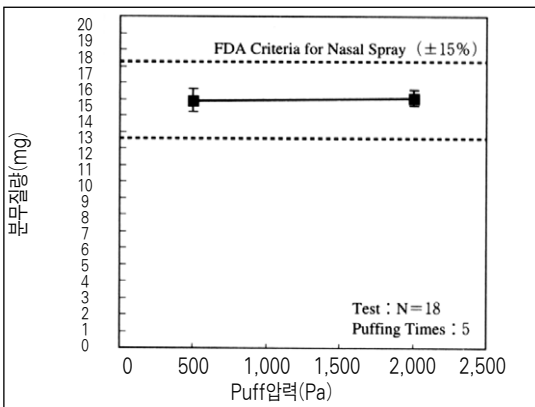
[그림 5] 각 분무별의 분무질량 추이



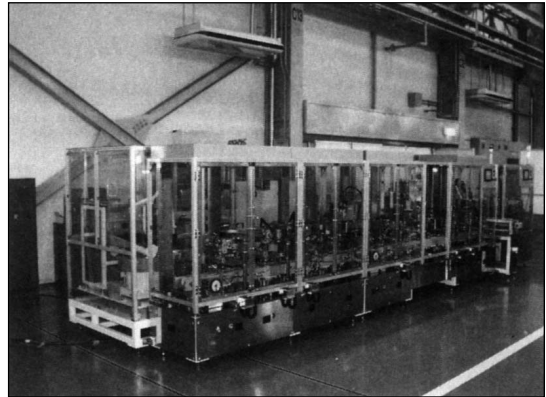
[그림 6] 탭핑(Tapping)력과 분무질량 관계



[그림 7] Puff 압력과 분무질량과 관계



[사진 2] 전자동 제조·검사 시스템

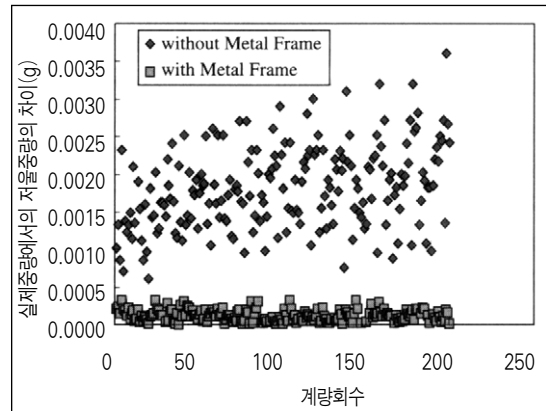


환자에 대한 책임으로 되어 있다.

통상의 약제(고형제 및 주사제)에서는 공정관리나 품질시험의 수법은 어느 정도 확립되어 있으며 개개의 경우에 응한 응용을 생각해 나가면 좋지만 '리노코트® 파우더 스프레이 비용'의 생산에서는 디바이스를 구축하면서 약제를 충전한 제품을 완성시킨다는 공법에서 어떤 수법으로 품질보증을 행하는지가 큰 과제가 되었다.

앞서서 기술한 바와 같이 멀티도스디바이스를

[그림 8] 금속제 테두리 설치 정전기에 의한 영향 회피





[표 1] 분무조작 설명과 조작에 필요한 시간 비교

구분	일체형	캡슐 충전형
대상자	145	145
설명시간(초)	72.0±13.0	69.9±11.5
조작시간(초)	36.9±12.4	51.7±15.0
설명시간+조작시간 합계(초)	109.0±18.9	121.3±21.7

사용한 가장 중요한 품질특성은 '1회의 분무량이 설계대로 분무가 가능한가?' 라는 점이다.

이 분무를 보증하기 위해서는 충전되는 분체의 품질(분량밀도, 유동성 등), 부품의 성형정도, 조립에서의 정확성 등, 여러 가지 요소가 모두 설계대로 행해졌는지 확인하는 것이 필요하지만, 그것만으로는 '모든 제품이 정확하게 분무가능한가?' 라는 것을 충분히 보증하는 것은 불가능하다.

결론으로 개개의 제품모두에 대해서 분무테스트를 실시하여 분무질량이 규격과 같다는 것을 확인하지 않으면 상기의 보증은 불가능하다.

당사그룹에서는 엔지니어링 회사와 공동으로 조립에서 충전제조라인의 안에 전자동의 분무질량 전수검사시스템을 도입하였다(사진 2).

이 시스템에서는 "① 디바이스의 질량을 측정 ⇒ ② 디바이스의 분무조작을 자동으로 실행 ⇒ ③ 분무 후의 중량을 측정 ⇒ ④ 분무 전에서 분무 후의 중량을 뺀 ⇒ ⑤ 규격 내라면 다음 공정(라벨 등)으로, 규격 외라면 NG품으로 배출됨"이라는 검사를 1분에 20개의 속도로 실시하도록 설계하였다.

이 검사시스템을 실현하기 위해서는 고속이면서 고정밀도의 계량시스템이 필요하였으나, 디바이스를 고속으로 반복하여 계량하면 계측오차가 증가한다는 과제에 직면하였다.

이 원인은 디바이스와 저울 간에 발생하는 정전기분극에 의해 서로 끌어당기는 현상이었다.

그 정전기의 영향을 회피하기 위해 저울의 주위에 금속제의 테두리를 만들어, 저울로의 끌어당김을 방지하는 수단을 시스템에 도입하여 문제를 해결하게 되었다(그림 8).

5. 조작성 및 유용성의 평가

한편에서는 이 멀티도스 디바이스를 이용하여 '리노코트® 파우더 스프레이 비용'의 조작

[표 2] 자원봉사자에 의한 설문조사 집계

항목(회답수)	일체형	어느 쪽인가 하면 일체형	어느 쪽이라고 말할 수 없음	어느 쪽인가 하면 캡 슐충전형	캡슐충전형
조작의 간편함(144)	71	42	16	11	4
조작의 외우기 쉬움(144)	52	41	28	19	4
휴대성(145)	71	45	15	11	3
매일의 사용성(143)	88	41	3	8	3
소아에게의 투여(85)	49	15	7	10	4
외관(145)	71	45	15	11	3
치료약으로서의 종합평가(145)	92	45	7	7	4

성과 유용성에 관하여 건강한 자원봉사자 145명(22~63세, 남성 92명, 여성 53명)을 대상으로 하여 조작성 시험 및 설문조사를 실시하였다.

그 결과 조작성에 대해서는 멀티도스 디바이스(일체형)와 기존의 캡슐 충전형의 조작시간을 비교하니(표 1) 참조, 51.7 ± 15.0 초(기존형)에 비해 36.9 ± 12.4 초(일체형)로 단축되었다.

그리고 설명시간에 조작시간을 포함한 유계시간에서도 121.3 ± 21.7 (기존형)에 비해서 109.0 ± 18.9 초(일체형)로 단축효과가 인정되었다.

또한, 설문조사의 결과에서도 '조작성의 난이도', '소아에게 투여', '외관'에 관한 모든 항목

에 있어서도 기존형에 비해 멀티도스 디바이스가 크게 뛰어나다는 결과가 나타났다(표 2).

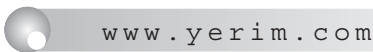
II. 결론

멀티도스 디바이스를 사용한 '리노코트®콰우더 스프레이 비용'은 발매 이후로 많은 환자, 의사, 약사들에게 많은 지지를 받고 있으며, 유저의 시점에 서서 개발하는 제제·포장설계의 중요성을 인식하게 되었다.

현재에도 이 멀티도스디바이스에 대하여 더욱 보기 쉽고, 알기 쉬운 표시의 방법을 추가하거나, 더욱 사용이 편리하게 하기위한 디바이스의 개량을 검토·추진하고 있다. [K]

롤 막힘 완전 해결!!

롤(roll)막힘, 오염, 기타 세척에 대해 애로를 느끼고 계십니까?
그러시다면 바로 click 하십시오.



세척서비스

Biojet(완벽한 물리적 세척)
-장착상태로 세척
-탈착하여 세척

세정액

Biojet(화학적 세척)
인체에 무해한 무용제 타일
-수성잉크용, 유성잉크용, UV잉크용

셀 막힘 테스트

오염정도를 확인가능
Rawl(셀 용적측정 장비)

보조 부품

브러시 (효과적인 세척)
-스테인레스 스틸 :세라믹롤용
-구리 스틸 :크롬롤용
휴대용 현미경(100배)

예림상사

전화 : 031-424-4505 팩스 : 031-423-8169

Home page : www.yerim.com e-mail : kjchoi@yerim.com



세계의 포장
