

Development Trends in Pharmaceutical Packaging with Consideration for Drug Compatibility and Medical Safety

포장 적격성과 의료 안전에 배려한 의약품포장

美尾 篤 / 후지모리공업(주) 연구소

I. 서론

최근 의약품 포장에는 포장용기의 첫 번째 목적인 의약품의 유통 및 보존 상 안정성·안전성의 확보뿐만 아니라 복용 이행(adherence)의 향상, 오염방지 등의 환자 안전성 확보, 나아가 의약품을 취급하는 의료종사자의 안전성 향상이라는 부가적 기능이 요구되고 있다. 이 때문에 최근 플라스틱제 의약품포장에는 고도의 복잡한 설계가 이뤄지고 있고, 이것에 대응할 수 있는 새로운 소재나 구성의 적용, 가공기술의 개발이 추진되고 있다. 이 글에서는 포장 적격성 및 의료 안전이나 유통적정에 배려한 의약품포장 개발의 최신 동향에 관해 소개한다.

II. 의약품포장에 요구되는 요건

현대의 의약품 제조 프로세스에서 포장공정은 원약 제조나 제제화와 함께 중요시되고 있다. 부적절한 포장설계나 운용은 의약품의 보존 안정성을 손상시킬 뿐만 아니라 건강 피해의 발생이나 회수 등의 중대한 결과에 직결한다. 그 때문에 의약품 제조사 및 포장자재 제조사는 다양한 방법을 통해 보존 적정의 확보를 위해 노력해왔다.

한편 오(誤)조제나 오(誤)투여 등의 의료사고도 해결해야만 하는 큰 과제이다. 유사 명칭의 회피나 제제규격별 색 분류되는 사명, 인쇄표시·라벨링 등에 의한 주의환기 등의 연구는 업계에 거의 정착된 것으로 보인다. 그러나 관련 의료사고가 완벽하게 사라지지 않는 탓에 지금도 다양한 노력이 계속되고 있다. 또한 PTP시트에서부터 약이 나오지 않아 그대로 복용해버리는 오염사고를 방지하기 위한 배려도 요구되고 있다. 더욱이 의료종사자의 안전 확보에 관한 요청도 높아지고 있는데, 의약품의 일포화나 주사제제의 키트화가 대표적인 대응 사례로써 존재한다.

[표 1] 일본약국방에 기술되는 포장 적격성(Packaging Suitability) 요소

포장 적격성 요소	필요한 기능
제제의 보호 (Protection)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 방습성 ■ 차광성 ■ 기체 및 미생물에 대한 배리어 ■ 수송 시 충격에 대한 보호성능
제제와 포장의 적합성 (Compatibility)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 제제와 물리적·과학적 상호작용을 일으키지 않음
포장에 이용하는 자재의 안전성(Safety)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 구성성분 및 불순물의 제제에 대한 용출량·이행량이 안전성의 견지에서부터 충분히 낮다
투여 시의 부가적 기능 (Performance)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 복약 준수(이행)의 향상 ■ 사용하기 쉬움 ■ 오염 방지 등 환자 안전성 확보 ■ 의료종사자의 안전성 향상

사회적 요청을 반영해 제17차 개정 일본약국방이 포장 적격성의 기본 요건을 새롭게 규정했다.

이 포장적격성에는 4가지 요소가 포함된다. 제제의 보호, 제제와 포장의 적합성, 포장에 이용하는 자재의 안전성 및 투여 시 부가적 기능 등으로 분류된다([표 1]).

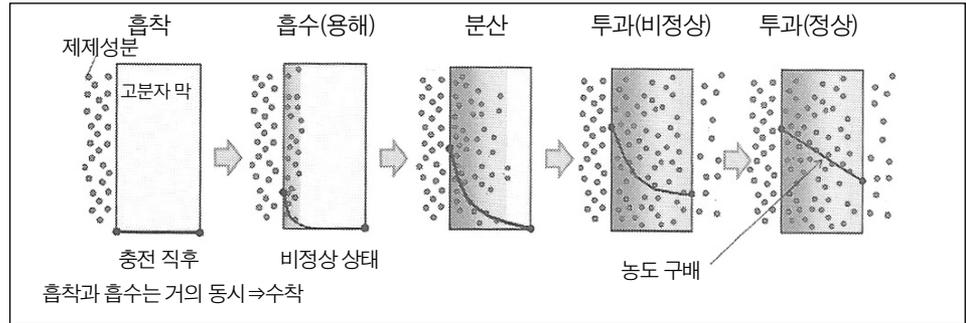
III. 제제와 포장의 적합성 확보

1. 의약품과 포장의 상호 작용

의약품 품질에 변화를 일으키는 요인으로써 온습도·산소의 영향, 열·자외선 등의 외적 요인과 포장용기에서부터의 용출물·침출물(E&L : Extractables and Leachables)의 영향, 포장용기에 대한 수축 등 내적 요인의 2가지가 존재한다. 이에 다양한 재질이나 형태를 선택해 안정성을 확보하고 있다.

보존 안정성을 높이는 기술로써 산소나 수분·자외선 등에 대한 배리어기술이 많이 사용되고 있는데, 일반적 배리어기술 이외에 포장재료와 수용물과의 상호작용에 대한 고려도 중요한 요소가 되고 있다. 상호작용에 관한 문제는 미시적 물리화학 거동으로, 포장설계를 한 다음에는 불가피한 일이라는 것을 인식해야만 한다. 이는 의약품포장이 담당하는 역할이 단순히 수용물을 감싼다는 일차적 역할뿐만 아니라 수용물의 안전성·안정성을 확보한다는 중요한 기능을 수행해야하기 때문이다. 의약품포장 분야 중에서도 연포장이 주를 차지하는 고품질의 PTP나 주사제 백 분야에서 보다 기능성을 높인 제품 개발이 추진되고 있다.

[그림 1] 고분자막 내부의 확산·투과 모델



2. 주사제 포장의 상호작용과 실제

적합성 확보에 특히 주의가 필요한 것은 바이얼, (프리필드) 실린지나 약액 백으로 대표되는 주사제 용기이다. 주사제 용기를 구성하는 재료로써 용기 본체를 구성하는 유리나 폴리올레핀, 뚜껑계를 구성하는 고무나 열가소성 엘라스토머가 있다. 이들은 일분약국방의 일반시험법으로써 각각 필요한 요건이 기재되어 있고, 용기 자체가 이것에 적합해야 하는 것이 전제 조건이다. 최근에는 제제기술의 향상, 항체 의약품으로 대표되는 바이오 제제의 등장에 의해 약국방에 적합한 용기라고 해도 충분한 보존 안정성을 얻을 수 없는 경우도 있다. 이 글에서는 상호 작용이 큰 플라스틱제 용기, 특히 주사제 백을 중심으로 살펴본다.

(1) 용기에 대한 수착에 관한 측면

주사제 백은 투여 시에 취급의 간편성을 가지는 한편, 제제의 수용량에 대한 용기의 접액면적비가 크기 때문에 용기에 대한 수착으로 인해 보존 적정을 확보하기 쉽지 않다. 용기를 구성하는 PE, PP 등의 올레핀계 폴리머는 의약품 성분의 수착이 비교적 많이 이뤄진다. 실제로 용기에 대한 의약품 성분의 수착량을 실측한 결과 등도 존재해 최대층 폴리머 종류에 의해 흡착량이 크게 변화하는 것을 알 수 있다. 이 거동을 이론적으로 해명한 학술적 보고는 없지만, 일반적으로 '수착→흡수(용해)→분산→투과'라는 과정을 거쳐 경시적인 함유량 저하를 일으키는 것으로 보인다([그림 1]). 그 원인은 용기를 구성하는 재질과 수용물의 친화성 정도이다. 이 지표로써 용해도 파라미터나 분자 사이즈, 측쇄관능기의 존재, 그것에 따른 자유체적의 대소, 플라스틱의 밀도나 결정화도 등이 시사되지만, 제제조성이나 포장자재의 원료 그레이드, 가공조건으로부터도 영향을 받기 때문에 정량적 평가는 제제의 실제 보존시험 데이터를 참조하고 있는 것이 바람직하다.

(2) 용출물·침출물에 관한 측면

앞에서 서술한 수착거동과 동시에 포장재료 유래의 용출을 고려한 포장설계가 필요하다. 래미네이트 포장재료에서는 의약품과 직접 접촉하는 층 이외의 재료에서도 접촉제 등이 고분자 막을 투과해 용출하는 경우도 있어서 포장재료 설계 시에 고려해야만 한다. 의료용 백으로 래미네이트 필름을 적용하는 경우가 많은데, 표면에 대한 흡착 또는 경시적 흡출(bleed-out)에 기인하는 미립자가 문제시 된다. 미립자의 요인은 필름, 시트의 제조환경에서부터 혼입 부착하는 외인성의 것, 폴리머에서의 용출물에 의한 내인성의 것으로 나뉜다. 이 가운데 내인성의 것이 문제가 되는 경우가 많은데, 내인성의 용출성 물질로써는 플라스틱에 의도적으로 첨가되는 가공조제나 첨가제, 플라스틱 중합과정에서 사용되는 금속 촉매, 제조라인 유래의 금속 이온 컨태미네이션(ion contamination) 등이 있다. 이들 용출 거동도 고분자 막의 운동성에서부터 기인하는 것으로 추정되고, 제제성분의 흡착과 같은 이론모델에 의해 이해할 수 있다.

최근에는 국내외에서 주사제 용기의 E&L시험에 의한 강제추출물의 파악, 침출물의 정량적 평가에 관한 요구가 높아지고 있다. 미국 약국방(USP)에서는 <661>이 개정되고, 구성재료시험 <661.1> 및 시스템 <661.2>로써 분할되는 것 외에 E&L에 관한 기본적인 사고가 <1663>, <1664>의 각 장에서 상술되고 있다. 이들 장에 기재된 시험항목에는 플라스틱 첨가제의 분석이나 용출성 금속의 평가를 포함하고 있고, E&L이 미치는 리스크의 크기를 반영하고 있다. USP에서는 2차 포장에서 직접 용기를 통해 제제로 이행하는 물질에 대한 고려도 언급하고 있어서 앞으로 용기 유래의 E&L 거동이 용기 선정에 있어서 중요한 키워드가 될 것으로 보인다.

3. 상호작용을 방지한 주사제 용기

유효성분이 폴리올레핀에 수착하는 등 각종 상호작용의 문제에 대응한 저수착성·저용출성 의료용 백은 이미 실용화되고 있다. 동사에서는 'NIP®-Σ백'이 보존안정성이 높은 주사제 백 용기로써 각종 제제용으로 공급, 널리 사용되고 있다. 또한 현재는 최종 멸균법을 적용할 수 없는 제제에 대응한 차세대형 용기의 개발이 추진되고 있다. 항체 의약품을 비롯한 바이오제제에서는 용기와의 상호작용에 기인하는 형태(conformation)의 변화가 의약품으로써의 유효성 저하나 부작용 증가 등 환자에게 장점이 되거나 우려가 되는 등 많은 영향을 미칠 것으로 보이기 때문에 보다 섬세하고 신중한 설계 개발이 요구된다.

[표 2] 일반적 PTP와 부드러운 프스파의 시트 유연성과 포켓 개봉 취출성

PTP 종류	안롤 MD/TD(MPa)	압출강도(N)	관능시험(인)*
PP 250 μ m	930/1,090	32.4	3/47/25
PVD 250 μ m	2,140/1,900	79.5	16/16/43
부드러운 프스파 250 μ m	350/330	28.0	56/12/7

(주)상기 수치는 대표물성을 나타낸 것으로, 보증값은 아니다.

* 관능시험 응답내용 매우 압출하기 쉬움/압출하기 쉬움/압출하기 어려움(N=75)

IV. 기능성 PTP의 개발

PTP 포장은 높은 생산성과 물류효율, 휴대 보관성에 의해 경구 의약품의 주요 포장형태가 되고 있다. 일본에서는 1인가구화, 고령화가 진행되면서 앞으로 더욱 늘어날 것으로 예상된다. 특히 고령자가 의약품을 사용하는 빈도가 증가함에 따라 고령자나 손가락을 자유롭게 쓰기 어려운 사람들에 의한 PTP 개봉기회의 증가, 일포화작업을 위한 약제사에 의한 PTP 개봉기회 역시 증가하고 있기 때문에 PTP포장에 있어서 내용물의 취출성 향상이 중요해지고 있다.

그 중에서도 방습성을 가진 PTP는 딱딱해 고령자나 류마티스 환자 등이 약을 취출하기 어렵다. 동시에 고령자나 어린이에 의한 PTP의 오음도 사회 문제가 되고 있다. PTP의 오음은 소화관을 손상시켜 출혈 등의 부상으로 이어질 가능성이 있다.

이처럼 사회 환경의 변화와 함께 널리 보급되고 있는 PTP에 새롭게 ‘부드러움’이라는 시점을 도입, 안전성을 높인 경구 의약품포장의 새로운 형태가 등장하게 됐다. 다음에 부드럽게 취출할 수 있는 차세대 PTP에 대한 내용을 소개한다.

1. 프스파™의 설계와 압출개봉성

부드러운 ‘프스파™’는 ‘Press Through Package(각 단어의 첫 글자를 따서 프스파)’라는 이름과 같이 부드러워서 고령자 등도 기존 PTP보다 내용물을 꺼내기 쉽다는 특징을 가진다. 이것은 PTP시트 자체를 부드럽게 하는 처방·설계를 하고 있기 때문에 만의 하나 PTP를 오음했을 때에도 소화관에 대한 상처 저감을 기대할 수 있다.

부드러운 프스파는 PTP시트의 표층, 내용물 층을 폴리프로필렌으로 구성하고 중간층에 부드러운 수지층을 배치하는 것으로 시트 전체에 유연성을 부여했다. 부드러운 스프사의 안롤은 300MPa 수준으로, 일반 PP제나 PVC제 등의 PTP시트와 비교하면 매우 유연하다. 또한 압출성도 PVC제 PTP와 비교해 압도적으로 부드럽고, 동종의 PP제와 비교해도 마찬가지이다. 압출 개봉성의 정량적 평가에 관한 시험은 관련하는 문헌에 상세 서술했는데, 기기에 의한 압출강도측정, 고령피험자에 의한 관능평가 모두에서 부드

러운 프스파는 ‘압출하기 쉬운’이라는 경향을 가지고 있음이 명확했다([표 2]).

2. PTP의 오음과 부드러운 프스파의 안전성

PTP 오음사고는 소화기 내시경 가이드라인(1999)에 따르면, 커터칼을 삼킨 것과 같은 카테고리 분류되도록 매우 리스크가 높은 의료문제이다. PTP를 오음했을 때의 리스크에 관해 모델 시험에 의한 평가가 이뤄지고 있다. 나무라에 의해 각종 PTP를 1알 사이즈로 잘라 나누고, 모서리 부분을 부타 식도에 마찰시켰을 때의 증리사진을 촬영하고, 그 손상 정도를 관찰하는 것으로 리스크평가가 이뤄졌다. 부드러운 프스파는 일반적 PTP와 비교해 소화관의 손상이 저감할 수 있는 가능성을 시사하고, 안전성의 향상에 기여하는 것을 기대된다.

3. PTP 오음방지에 대한 다른 접근

PTP를 오음해도 소화관 손상을 저감하는 포장설계가 중요한 한편, 오음하지 않도록 하는 접근 또한 불가결이다. 하나의 해결책은 PTP시트의 사이즈를 변화시켜 입에 들어가지 않는 치수로까지 확대하는 것이다. 동시에 포켓 사이즈도 시트에 맞춰 크게 함으로써 복수의 정제·캡슐을 하나의 포켓에 충전하는 것도 가능하다. 현실적으로는 생산설비나 관련 법령의 제약이라는 과제가 존재하지만, 동시 처방이 많은 의약품끼리 조합시켜 조제약국에서의 일포화 자재로써의 활용 등 가능성이 존재한다.

이밖에 PTP시트를 입에 넣었을 때에 빠르게 토출시키는 것도 안전 확보에 효과적이다. 예컨대 포켓 성형 시트와 조합시켜 사용되는 알루미늄 포일의 외측에 쓴맛 성분층을 도포 배치하는 것이다. 입에 들어갔을 때에 쓴맛을 바로 느끼기 때문에 PTP를 바로 토출할 수 있다. 이것은 오음사고 방지뿐만 아니라 차일드 레지스턴스(Child-Resistance)기능으로써도 효과적으로 작용할 수 있다.

V. 결론

이상으로 의약품포장의 적격성 확보, 의료 안전이라는 시점에서 최근의 개발 트렌드에 관해 살펴봤다. 또한 이 글에서는 언급하지 않았지만 GDP가이드라인에 대한 대응도 향후 해결해야만 하는 대응 과제이다. 이처럼 날마다 높아지는 요구에 대응한 포장용기의 개발은 사회적 요청에 기반한 제조사의 사명이라고 인식하고 노력해야만 할 것이다. 