

ClearX®- High Performance Syringe System-

ClearX-하이퍼포먼스 실링지 시스템

마사다 / 오사카 화공(주) 메디컬 본부 메디컬 개발부 메디컬 개발2T

I. 도입

2018년에 노벨상 수상으로 각광을 받았던 항암제 [오프지보]를 시작으로 하는 바이오 의약품의 개발, 제품화가 활발하게 이루어지고 있으며 본 시장은 성장을 계속하고 있다. 바이오 의약품은 바이오테크놀로지를 구사하여 제조되어 특이성을 갖기 위해 부작용이 적다고하는 특징이 있으며 또한 지금까지의 저분자 의약품에서는 해결되지 않았던 난치성 환자에의 치료 효과가 기대되고 있다. 바이오 의약품은 주사제로 채용되는 것이 많고 주사제는 바이얼 제제→프레필드 실링지 제제라고 하는 흐름으로 변천되고 있다.

프레필드 실링지 제제는 다시 실링지로 제제가 충진되고 있으며 주사 시에 바이얼에서 약제를 끌어올리는 시간을 단축시킬 수 있어 지속으로 투여가능하다. 또한 침을 찌르는 리스크 저감, 이물혼입 방지에도 기여하고 있으며 여러가지 메리트가 있다. 프레필드 실링지 제제도 해마다 시장이 확대되고 있다.

II. 개발 배경

프레필용 실링지는 바렐(주사)과 피스톤(스토퍼), 잡는 손의 핑거 그립, 누르는 사람의 플런저, 캡으로 구성되어 있다.

피스톤은 일반적으로 고무부재가 사용되고 있으며 피스톤은 움직이기 위해서는 바렐 내면에 실리콘 오일이 도포되어 있다. 실리콘 오일은 약제 중에서 불용성 미립자가 되어 실리콘 자체가 그 실리콘 유래의 불용성 미립자가 약제에 영향을 주는 리스크가 존재한다. 그래서 실리콘을 필요로 하지 않는 시스템의 개발이 요구되어지고 있다.

반면 바이오 의약품의 이점은 모두에서 다루었지만 상당히 관리가 어렵게 응집되어

[사진 1] 개발품 ClearX과 침부착 실링지



있어 약효저하를 불러일으킬 뿐만 아니라 아나필락시스 쇼크를 야기할 리스크가 있는 것이 보고되어 있다. 응집이 일어나는 원인은 여러 가지이지만 실리콘 오일이 요인의 하나로 되고 있다. 바이오 의약품을 안정하게 보관하기 위해서는 실리콘 프리의 실링지가 요구되어지고 있다.

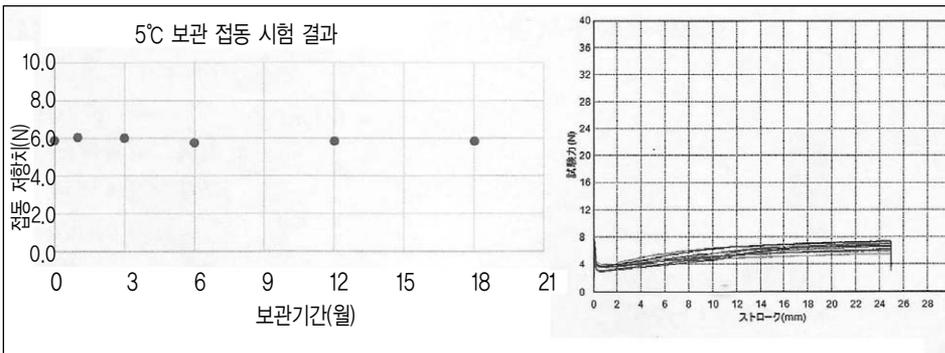
III. 개발품에 관하여

현재, 개발되어지고 있는 실리콘프리 실현의 수단으로써

- A) 바렐 측에서의 작업
 - B) 피스톤 측에서의 작업
- 이 거론되고 있다.

A)바렐 측에서의 작업은 실리콘 도포한 바렐의 현상이나 플라즈마처리 등의 수법을 이용하여 실리콘을 가교(결합)하여 불용성 미립자를 억제하는 것이다. 이 방법을 이용하면 불용성 미립자의 저감이 가능하지만 제로로 하는 것은 곤란하다. 또한 실리콘을 사용하고 있으므로 실리콘과 상성이 나쁜 제제에는 사용불가하다.

[그림 1] ClearX 1mℓ 경시별 접동 시험결과와 5°C, 18개월 보관 접동 시험 오토그래프 차트



B) 피스톤 측에서의 작업은 코팅을 하는 방법이나 불소필름을 라미네이트하는 방법이다. 코팅을 하는 방법은 코팅 시에 사용되는 약품이 용출될 리스크가 존재한다. 이것에 의해 제제에 무언가의 영향을 일으킬 가능성도 부정할 수 없다. 필름을 라미네이트하는 방법은 손상을 주기 쉽고 액이 섞일 리스크가 적지 않게 존재한다.

본 개발품 ClearX는 용출이 적은 불소수지를 주로 탄력있는 엘라스토머제의 링을 사용하는 구성으로 되어 있다. 불소수지를 사용하는 것으로 피스톤으로부터의 용출을 최소한으로 가능하며 탄력도 있는 것으로 실리콘 없이도 움직임이 가능하다.

여기에 링을 결합시키는 것으로 바렐에의 접촉 면적을 넓혀서 자세 안정성을 꾀하고 있다. 또한 약제를 충전할 때에 기포 저감의 시점에서 진공투전 및 슬립투전 방식에도 대응하고 있다(그림 1).

IV. 개발품 평가

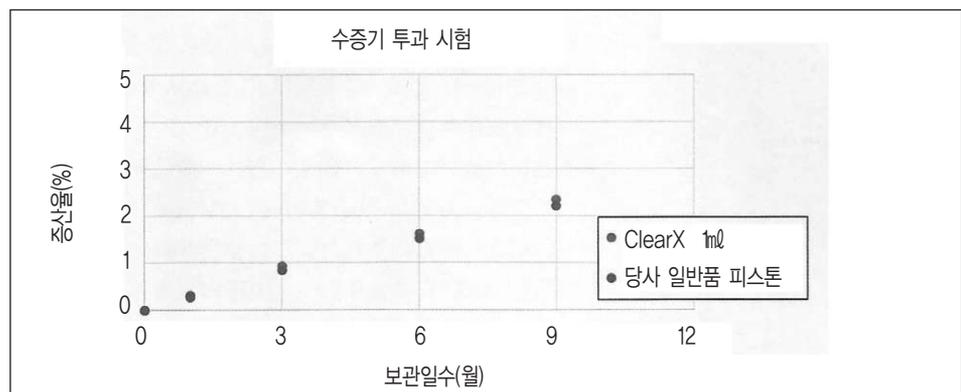
개발품 ClearX에 관하여 다음의 평가를 실시하였다. 실험결과는 모두 1ml 사이즈의 실링지를 사용하였다.

- 접력 시험(실리콘 없이도 낮은 접동성을 갖는 가를 확인)
- 수증기 투과 시험(충진한 액이 실링지를 통과하여 어느 정도 증산하는 지를 시험)
- 불용성 미립자 시험(실링지에서 추출한 액에 포함된 불용성 미를 확인)
- 단백 응집 흡착 시험(셀링지내의 단백질의 응집, 흡착량의 확인)

1. 접동시험

오토 그래프에 접동 시에 가해지는 접동 저항치를 측정하였다. 시험 조건은 스트로크

[그림 2] 수증기 투과 시험결과



스피드 100mm/min, 액을 충전하지 않고 피스톤을 눌러 일정 기간 5℃의 보냉고에서 보관(바이오 의약품은 2℃~8℃보관이 일반적이며 그 조건에 적합했다). 일정기간 보관 후 측정을 실시. 시험결과를 [그림 1]에 나타내었다. 보관 18개월(1.5년)까지 데이터가 얻어졌다. 또한 본지에서는 스페이스 조건상 기재하지 않았지만 23℃ 보관이나 40℃ 가속 시험데이터도 동일 경향을 나타내었다.

2. 누액 시험

계면 활성제 함유 착색 증류수를 실링지에 충전하여 18개월 일정 온도에서 보관(5℃, 23℃, 40℃), 외관 확인한 결과 실부에서의 누액이 확인되지 않았다. 또한, 그 외 기밀성에 관한 시험에 대하여 JIS T 3210 13.2 누액, JIS T 3210 13.3 기밀성 시험, ISO 11040-6의 Annex H 염색 용액 기밀시험에서도 적합하다는 것이 확인되었다.

3. 수증기 투과 시험

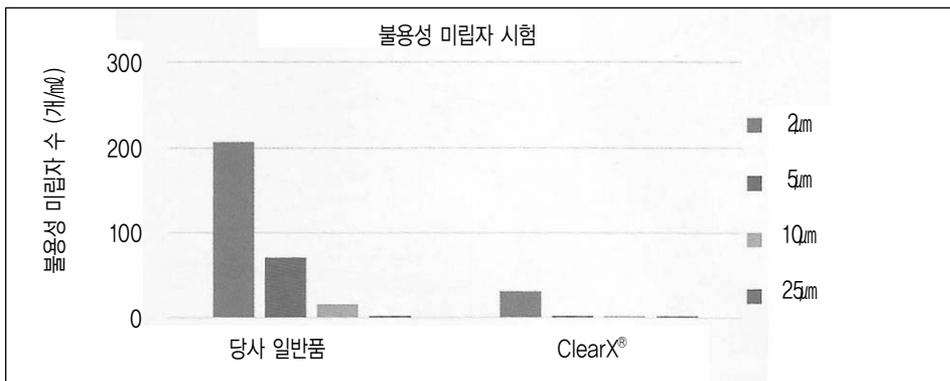
실링지에 증류수를 충전하여 40℃ 25% RH환경 하에서 일정기간 보관 후 중량을 측정하는 것으로 실링지의 증산율을 계산하였다. 결과를 [그림 2]에 나타내었다. 당사 일반품과 비교하여 커다란 차이가 확인되지 않았다.

4. 불용성 미립자 시험

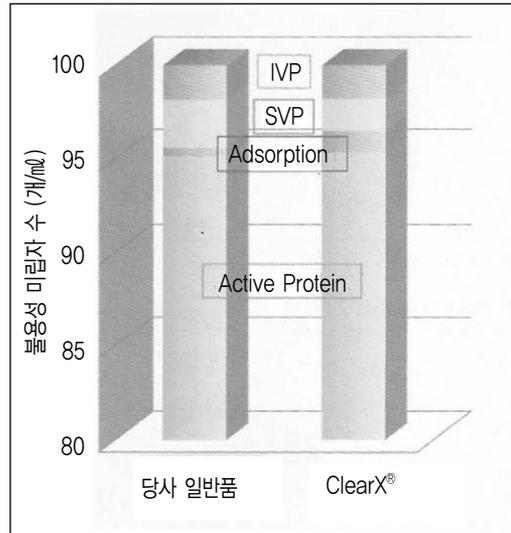
주사용 물을 실링지에 충전하여 5℃에서 6개월 보관 후 충전한 액을 빼내어 그 액 안에 불용성 미립자의 수를 광차장 입자 계산법으로 측정하였다.

결과를 [그림 3]에 나타내었다. 일본 약국방 JP6.07주사제의 불용성 미립자 시험법의

[그림 3] 불용성 미립자시험측정결과 5℃ 6개월 보관



[그림 4] 글로불린G(IgG)항체를 사용 실험 결과



시험 기준 [용기 당 10 μ m이상의 것 6,000개 이하, 25 μ m이상의 것 600개 이하]에 적합하다. 게다가 종래의 실리콘 도포 품과 비교하면 개발품 ClearX가 불용성 미립자의 수가 저감된 것이 확인되었다.

이 결과는 실리콘 유래의 불용성 미립자의 차라고 생각되어진다.

5. 단백질 흡착시험

면역 글로불린G(IgG)이라고 하는 항체를 사용하여 실험을 행하였다. IgG용액을 조제하여 실링지 충전 후

5 $^{\circ}$ C, 14일간, 150rpm에서 측정하였다. 그 검체의 응집량, 흡착량을 측정한 결과를 [그림 4]에 나타내었다. IVP(Invisible Particle)은 3량체를 사이즈 배제하고 크로마토그래피(SEC)로 측정된 결과 SVP와 UV(350nm)의 투과율로 산출된 결과, 흡착은 실링지 내 IgG를 가수 분해 후, 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)로 측정된 결과이다. 종래의 당사 일반품과 비교하면 개발품 ClearX에서는 실리콘 유래의 응집체를 저감가능하다는 것이 나타났다.

V. 마무리

본개발품 ClearX 하이퍼포먼스 실링지 시스템은

- ◆저용출성
- ◆우수한 접동성
- ◆기밀성 담보
- ◆SVP의 저감
- ◆불용성 미립자의 저감

의 기능을 갖고 바이오 의약품을 안정적으로 보관 가능한 프레필용 실링지이다. 이 실링지에서 주사시의 아나필락시스 쇼크 등의 저감에 기여하여 의약발달에 공헌하고 있다고 생각한다. 