



일본의 의약품포장 동향

1. 머리말

의약품업계의 품질관리에 관한 신뢰가 크게 흔들리고 있다. 약사법이나 GMP(의약품의 제조관리 및 품질관리에 관한 기준)에 의거, 엄격한 품질관리를 해야 할 의약품업계에서 이물혼입이 자주 발생되고 있기 때문이다. 후생성에 따르면 작년 1년 동안 약 40건 이상의 이물혼입에 의한 제품의 자율적 회수가 있었다. 금년에 들어서도 이물혼입은 빈발해 이미 3월 초순 현재 10개사 이상이 불량품의 회수를 행하고 있다. 물론 이전부터 이물혼입은 발생하고 있었지만, 종래는 거의가 불량품을 대체품과 교환하는 것만으로 회수까지는 하지 않았었다.

그러나 1994년에 GMP가 개정됨에 따라 제품회수의 보고가 의무화됐다. 더우기 작년

5월에 후생성이 都道府縣에 회수의 공표를 촉구하는 안내문을 내고 게다가 7월 부터 PL(제조물책임)법이 시행돼 PL소송을 회피하는 의미에서도 제약메이커는 일제히 공표를 단호히 결심, 표면화된 것이다.

특히 앰플이나 바이엘에서 포장되고 있는 주사제에 대한 발생예가 많으며, 후생성과 제약업계는 금년 들어 주사제에 대해서 원인규명에 착수했다. 혼입원인은 구구각색이지만, 포장용기에 기인한 케이스도 적지 않아, 유리조각이나 수지조각, 금속조각 등이 어떤 형태로든 혼입된 사례도 있었다.

용기내부의 세정제거가 충분하지 않은 경우나 용기 자체의 파손 등에 의한 비교가 그것이다.

이러한 이물혼입문제는 포장자재와의 관계가 적지 않기 때문에 최근 들어 의약품의 '포

장'에 대한 관심이 높아지고 있다.

의약품은 생명관련상품임과 동시에, 인체에 직접 작용되기 때문에 유효성, 안전성, 등이 약사법에 의해 엄격하게 요구되고 있다. 그 때문에 사용되는 포장재, 특히 의약품에 직접 닿는 개장에 관해서, 종류에 따라서 다르지만, 차광성, 배리어성, 밀봉성, 내충격성, 내약품성 등 기능의 다양성이 요구되고 있다.

의약품에는 정제나 캡슐제, 산제, 과립제, 주사제 등 여러 가지 종류가 있다. 이 중에서 정제나 캡슐제 등의 포장에서 대표적인 PTP포장에서는 특히 보호성능 향상의 관점에서 약제의 유효성·안정성의 확보에 대한 니즈가 한층 높아지고 있다.

PTP포장은 열가소성의 투명시트와 알루미늄박성의 필름으로 구성돼 있는 것이 일반적

이다. 투명시트에는 염화비닐이나 PP, PE 등의 단체(單體) 및 복합필름이 사용되고 있다. 이 중에서도 염화비닐제가 압도적인 채용률을 자랑한다.

최근 수년 환경문제나 고방습성 니즈 등을 배경으로, 염화비닐제에서 PP로 대체할 움직임이 두드러지고 있으며, 이를 반영하듯 기존 설비라인을 개량해 PTP포장품의 50% 이상을 PP시트로 변경한 제약메이커도 있다.

변경에 따른 투자는 막대한 것이지만, 인간의 병이나 상처의 치료, 회복목적 등으로 복용되는 의약품의 제조하고 있는 형편상, 유해가스를 발생하는 염화비닐은 사용할 수 없다는 판단 때문이다.

제약메이커사이에서 이러한 의식은 강하게 전파되고 있어 PTP시트용의 PP수요가 확실히 신장되고 있다.

한편 PL법의 시행도 PTP포장에 커다란 영향을 끼치고 있다. 지금까지 문제되고 있던 정제나 캡슐제를 PTP에서 꺼내지 않고 그대로 복용하는 오음(誤飲)이 더욱 더 클로즈업된 것을 반영하여, 제약업계는 이에 대한 대책으로서 약간의 포장형태의 변경을 결정했다.

이에 따라 지난 3월말 업계 단체에서는 통일된 견해를 정리해 가맹기업에 합의사항으로서 전달했다.

PTP제품의 오음(誤飲)은 통상적으로는 갑자기 생각하기 어렵지만 업계지 등의 보도에서는, 매년 극히 소수지만 오음에 의해서 병원에 실려오는 환자가 나오고 있다고 한다.

이러한 상황은 PL법이 시행된 것에 의해 조금이라도 위반하면 소송사태가 벌어질지도 모른다.

통일된 견해는 안전성을 최대한으로 고려한 것이지만, 제약업계에서는 만에 하나, PL소송이 생겼을 경우 PL대책이 되는 것도 일부 기대하고 있다.

의약품업계는 지난 4월 부터 제조하는 곳의 제조설비나 절차, 제조공정 외의 제조관리 및 품질관리의 방법을 과학적 근거를 가지고 검증하며, 문서화하는 validation이 허가요건화, 결국 의무화됐다.

종래 이상으로 엄격한 품질관리체제의 구축이 요구되기 때문이지만, 품질관리에 있어서 '포장'이 차지하는 위치는 극히 높다.

앞으로 더욱 더 포장산업계의 역할의 중요도를 증가시킴과 함

께 고도의 기술력이 요구되고 있는 것은 틀림없는 사실이다.

2. PTP

의약품의 종류는 여러가지이지만 정제나 캡슐제, troche제의 포장으로서 가장 대중적인 것이 PTP포장이다. 의약품의 형상에 맞춰 시트를 열성형해, 형성된 포켓에 정제나 캡슐제 등을 충전해서 정제를 빼낸 사이드를 알루미늄 등으로 seal해서 포장한다.

의약품의 보호기능상, 중요한 유효성이나 안전성, 사용성에 뛰어난 것이 최대의 특징이며, 정제 캡슐제포장의 90% 가까이 차지하고 있다.

PTP가 세상에 등장한 것은 1965년 경이다. 그후 시트재료로서 폴리염화비닐(PVC)이나 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 알루미늄 등이 개발돼 현재에는 PVC가 가장 많은 시트재료로서 사용되고 있다.

한편 이것들의 소재를 라미네이트된 다층시트나 차광시트 등의 보호기능이나 사용성, 가공성을 한층 향상시킨 각종 시트도 등장하고 있다.

PTP포장에 있어서 PVC는 가공적성이나 기계적성, 저가



성 등이 뛰어나기 때문에 주요 포장재가 되고 있다. 그러나 최근 수년, 환경문제를 배경으로 구미를 중심으로 시트재를 PVC에서 PP로 대체하는 성향이 높아지고 있다. 'PVC는 소각시에 유해가스를 발생한다'라는 것이 그 이유다.

실제 독일 등에서는 PP화에 적극적인 자세를 보이고 있으며, PP단일의 모노(단일포장재), 블리스터포장을 하고 있는 제약메이커도 있다.

PP는 PVC와 비교해서 산소배리어성에서 뛰어나며, 대용의 애로가 됐던 꺾이나 편육 등도 기술적으로 해소돼 느리기는 하지만 실제로 PP화로의 전환이 진행되고 있다.

이러한 움직임은 일본에서도 마찬가지로 어느 제약메이커에서는, 'PTP제품의 50% 이상을 PVC에서 PP로 대체했다', '질병이나 상처를 치료 또는

예방하는 성격의 상품을 판매하는 기업으로서의 입장에서, 유해가스를 발생하는 포장재를 사용할 수는 없다'고 한다.

기존 라인을 PP대응라인으로 개량 또는 대체만으로도 상당한 자금이 드는 것을 생각하면 제약메이커의 환경문제에 대한 의식이 높음을 알 수 있다. 최근에는 고방습과 고투명성을 겸비한 폴리올레핀수지도 개발돼 주목을 모으고 있기 때문에 앞으로 더욱 더 PP화가 진행될 것은 의문의 여지가 없을 것이다.

한편 PTP포장에는 오염방지문제가 커다란 과제로서 떠오르고 있다. PTP가 하나씩 분리될 수 있기 때문에 정제를 PTP포장된 채로 삼켜, 병원으로 실려오는 환자가 연간 수명씩 나온다고 한다.

이러한 상황하에 식도외과학회는 작년 일약연(日藥連)에 오염방지에 관한 대책을 세우도록 신청했다. 이것을 접수해 일약연(日藥連)은 대책팀을 발족했다. 공통된 견해를 정리해 3월 말에 가맹기업에 통달했다.

견해의 내용은 PTP의 슬리트 및 미상자국을 종방향으로 넣지 않고, 횡방향으로만 한다. 이것에 의해 하나씩 분리 못하게 했다.

또 'PTP이면(알루미늄부분 = 꺼내는 부분)을 눌러 나오게 해서 복용하십시오'라고 한(이것은 통일된 문구와는 일치하지 않다) 통일된 문장과 픽토그램 같은 그림표시를 인쇄하기로 했다.

이 공통된 견해는 강제력은 없고, 어디까지나 합의사항으로서의 영역을 벗어나지 않지만 PL법 등을 배경으로 가맹메이커들의 대응을 도모하고 있으며, 통일문구와 그림표시가 인쇄된 상품은 머지않아 시장에 등장할 예정이다.

3. 튜브(軟膏劑)

튜브는 1841년 프랑스의 화가에 의해 鉛製가 그림의 도구용으로 고안됐다. 그 후 미국이나 독일에서 발전해 일본에서는 1921년에 제조할 수 있게 돼 초창기에는 주석으로 만든 튜브가 연고제의 일부나 특수약에 사용되었다.

주석은 튜브로서의 가공성이 나 화학적 안정성에 뛰어나지

만 가격이 비싼 것과 튜브내면에 화학변화방지를 위한 에폭시수지를 도장하는 기술이 개발됨에 따라 현재는 알루미늄 튜브가 주류를 이루고 있다.

연고제는 직접 환부에 바르면서 계속적으로 투여되는 성격의 제품형태이기 때문에 용기로서는 내용약제가 안정되고 또한 오염되지 않게 보존할 수 있는 동시에 경량으로 필요량을 꺼내 쓰기가 용이한 것이 요구된다. 이 때문에 널리 나오게 하는 튜브가 널리 사용되고 있다.

최근에는 플라스틱을 주요 재질로 한 튜브의 기술개발이 진행돼 플라스틱튜브나 라미네이트튜브가 화장품, 화장실용품, 식품 등의 분야에서 알루미늄 튜브에서 바뀌어 빈번히 사용되고 있다. 의약품에서는 OTC(일반의약품)에 라미네이트튜브가 채용되기 시작했다.

3-1. 알루미늄 튜브

알루미늄 튜브는 내용약제의 안정성유지에 필요한 수증기, 광선 등의 차단성에 뛰어난 외에, 광택이 있기 때문에 미관성이 뛰어나며, 경량으로 사용하기 쉬운 등의 특징을 가지고 있다.

단지 주석이나 납에 비해서 화학적 반응에 불안정하기 때

문에 직접약제와 접촉하는 내면에 어떤 처리를 하지 않으면 내용약제와 화학반응을 일으켜 품질열화나 튜브자체가 부식하는 경우도 생긴다.

현재는 각종 내면처리기술이 확립돼 있어 광범위한 용도로 사용되고 있다.

내면처리는 통상용제에 에폭시수지와 유리아, 페놀, 멜라민 등의 경화제를 녹인 액을 분무한 후, 경화시켜 피막을 형성시키고 있다. 특히 반응성이 강한 내용물의 경우는 분무처리를 반복해 행한다.

사용성에 관해서는 알루미늄 튜브는 재료자체에 탄력성이 없기 때문에 짜낸 후 복원이 전혀 안된다. 압력을 가한 곳은 그대로 찌부러져 있다. 이 때문에 내용물을 꺼낸 뒤에 튜브내부에 내용물이 빨려 들어오지 않아 필요로 하는 사용량 이상으로 내용물이 나오는 경우도 있다. 반대로 끝까지 깨끗하게 짜내지 못한다는 결점도 가지고 있다. 게다가 짜낼 때에 손가락에서 전해지는 체온에 의해서 내압이 상승하는 것으로 연고제 도포 후에도 상관없이 내용물이 넘쳐 나는 경향도 강해 이 점이 알루미늄 튜브의 최대 결점이 되고 있다.

3-2. 플라스틱 튜브

플라스틱 튜브의 기본구성은 폴리올레핀이다. 단체 튜브로는 가스배리어성이 뒤떨어지기 때문에 보향성을 필요로 하지 않는 화장품 등의 용도에서 주로 채용되고 있다.

제조방법은 몸통부를 원통모양으로 압출성형한 슬리브의 한쪽 끝에 사출성형이나 압축성형에 의해서 견부(肩部)를 다는 슬리브방식과, 견부(肩部)와 몸통부를 포함해서 동시에 성형하거나, 또는 몸통부만을 압출성형해 만들고, 견부(肩部)를 뒤에서 다는 블로우 방식이 있다.

주된 특징으로서는 ①유연하고 복원성이 풍부하기 때문에 튜브의 원형을 잃지 않고 내용물을 꺼낼 수 있다. 반면 공기의 역류(에어 백)에 의한 내용물의 산화나 오염의 위험성이 있다. ②기본구성이 폴리올레핀이기 때문에 화학적으로 안정돼 있다. 단지 단체에서는 가스배리어성과 보향성이 떨어진다. ③몸통부에 이음매가 없고, 알루미늄 튜브와 같이 자유자재로 인쇄할 수 있다. ④저부의 heat seal성이 좋기 때문에 고밀봉도 실현 등이다.

3-3. 라미네이트튜브

라미네이트튜브는 플라스틱 튜브의 사용성을 살리면서 배리어재로서의 알루미늄박을 복합시켜 배리어성과 공기의 역류성을 개량한 것이다. 방향성이나 승화성 성분을 함유하는 상품에 사용되고 있으며, 치약용튜브에서는 95% 이상이 라미네이트튜브이다.

의약품용에서는 사용감, 휴대성, 외관 등이 중시되는 OTC에서의 채용이 진행되고 있다.

제조방법은 몸통부의 만드는데 따라 몇가지로 나눌 수 있다. 단지 기본적인 부분은 아메리칸 캔사의 방법에 의한 것이 많다.

라미네이트튜브는 몸통부의 충구성에, 슬리브가공시의 고주파 용착적성의 면에서 알루미늄박이 이용되고 있으며, 5~10층으로 되는 라미네이션시트를 연속 또는 간헐식으로 seal하고 슬리브모양의 몸통부를 만든다. 견부(肩部)에는 다른 사출성형한 부품을 고주파 용착, 압축성형의 어떤 방법으로 붙인다.

특징은 ①라미네이트된 두루마리시트에 그라비아인쇄해서 전자동의 고속기계에서 대량생

산할 수 있기 때문에 생산코스트가 낮다. 반대로 소롯트생산은 어렵다. ②몸통부나 견부(肩部)에 알루미늄박이 적층되기때문에 배리어성이 뛰어나다. 또 몸통부에 강성이 있어 공기의 역류성이 적다. ③몸통부가 유연하기 때문에 사용감이 뛰어나다.

라미네이트튜브는 의약품에서의 채용은 OTC가 중심이고, 의사용제품에서는 거의 사용되고 있지 않다. 그러나 지금까지 제조가 기술적으로 곤란했던 직경 16미리 이하의 라미네이트튜브도 제조할 수 있게 돼 직경 13미리까지 제조가 가능하게 됐다. 이것에 의해 의약품업계에서 많이 사용되고 있는 5그램용 튜브에도 적용할 수 있게 됐기 때문에 앞으로 의사용제품으로 채용되는 경우도 나올지도 모른다.

4. 플라스틱병

플라스틱병은 링겔액용 포장용기로서 약 10년 정도 전부터 유리용기의 대체로서 대두돼왔다. 최초로 사용된 것은 1965년 전후이지만, 정맥영양링겔액(TPN)이 빈번히 사용됐던 것에 맞춰 급속히 보급됐다.

TPN의 발매 당초는 하루에 2리터 전후를 24시간 연속적으로 링겔주사를 맞는 경우가 많았기 때문에 유리용기 등의 무거운 용기로는 링겔주사 스탠드를 가지고 걸을 때에 무겁기도 하고, 파손되는 등의 위험성이 생긴다. 이에 반해 플라스틱은 용기자체도 가볍고, 파손율이 적기 때문에 유리용기에서 바뀌게 됐다.

현재는 링겔액용기라고 하면 플라스틱병이라고 말할 정도로 많이 사용되고 있다. 이것을 입증하는 것처럼 약의 피해, 에이즈문제로 비난 받는 입장에 선 녹십자는 94년 건설한 '富山工場'에서 생산하는 靜注用脂肪乳劑 '인트러폴리스'의 용기모두를 PP제 플라스틱백을 채용하고, 바이알병으로 전면 교체했다. 扶桑藥品工業도 PP제 플라스틱의 채용비율이 높다.

링겔액용플라스틱병에는 리지트타입의 플라스틱병과 플렉시블타입의 소프트백이 사용되고 있다. 리지트타입은 폴리에틸렌(PE)이나 폴리프로필렌(PP)제의 재질이 많다. 플렉시블타입은 폴리염화비닐(PVC)이 사용되고 있다.

양쪽 모두 내용의약품과 물리화학적 반응이 없음과 동시

에 용출물도 없다. 게다가 유연성이 있어 링겔액주입시 공기가 용기내에 들어가지 않는 클로즈드시스템 등의 장점을 가지고 있다. 또 소프트백은 통기침이 불필요하기 때문에 의료폐기물문제 등을 따르는 쪽으로 채용빈도가 증가하고 있다.

다만 플라스틱제의 링겔액용기에도 문제점은 있다. 유리병용기와 비교해서 파손되기 어렵고 가벼운 등의 장점을 가지고 있는 반면, 투명성이나 가스투과성 등에서는 약간 유리용기에 뒤떨어진다. 또 플라스틱재료에서의 의약품성분의 흡착이나 용기에서 내용약제로의 침출 등의 문제를 안고 있어 앞으로 개선하지 않으면 안될 과제가 되고 있다.

5. SP

SP는 정제나 캡슐제, 산제, 과립제 등의 포장에 사용되고 있는 유니트화된 포장형태가 되고 있다. 동시에 유니트화된 PTP와 비교하면 포장면적이 크고, 일정기간 경과 후는 습도의 영향을 받아 '구김 현상' 등이 생기기 때문에 채용률은 그다지 높지 않다.

사실 정제와 캡슐제에 관한 SP 채용상황을 연구한 어느 조사결과에서는 채용률이 10%에도 미치지 못했다. 이러한 결과를 보면 약간 존재가 희미한 포장형태라고 말할 수 있을 것이다.

의약품의 사용상 중요한 위치를 차지하는 개봉성은 필름의 재질에 따라서 다르지만 일반적으로 노치가 들어있기 때문에 이 부분을 떼는 것으로 쉽게 개봉할 수 있다.

재질은 비교적 찢기 쉬운 알루미늄그라싱지가 사용될 경우가 많다. 다만 이 포장재는, 미관성이 그다지 뛰어나지 않기 때문에 현재는 일반적으로 자주 사용되고 있는 셀로폴리니움이면서 개봉성이 뛰어난 Hi-GAL 필름이 개발돼 사용되고 있다.

6. 앰플

앰플은 사용시의 편리성을 이유로 옛날부터 주로 주사제의 용기로서 사용되고 있다. 사용되고 있는 재질은 크게 나누어서 유리나 폴리에틸렌이 있지만 시장에 나와 있는 것은 유리앰플이 압도적이다. 왜냐하면 유리앰플에는 통상 내용물의 화학변화가 일어나기 어

려운 방형산유리나 소다석회유리가 사용되고 있기 때문이다. 방형산과 소다석회의 어느 것이나 알카리용출량이 적기 때문에 내용액과의 화학반응이 일어나기 어려우며, 화학적변화의 방지나 유효성분 분해의 방지에 뛰어나다.

주사제는 분해되기 쉬운 성질을 가진 것이 많은데, 인간의 피부 및 점막을 통해서 체내에 직접 작용시키기 때문에 내용액 그대로 성질보존은 물론 이물혼입방지 등 보다 고도의 안전성과 품질관리가 요구된다.

그러나 앰플은 가공이나 사용시에 이물이 혼입되는 케이스가 일부 불가피적인 문제이고, 사실 최근 다발하는 이물혼입사례의 대부분은 주사제가 차지하고 있다. 성형가공시에 입구 깨짐이나 치수규격외, 변형, 더러운 이물 부착 등의 불량 발생 가능성이 있다. 예를 들면 앰플로 가공할 때의 열복력(熱腹歷)이나 pH(알카리성), 생지관(生地管)의 재질 등의 영향으로 후렉스가 발생할 수가 있다.

또 앰플은 사용시에 반드시 용기끝을 컷트하기 때문에 컷트시에도 유리조각이 혼입될 위험성을 내포하고 있다. 컷트

방식은 줄칼을 이용해 잘룩한 부위에 상처를 내서 컷트하는 파일컷트(FA)방식과 줄칼을 이용하지 않는 논파일컷트(Non-FA)방식으로 대별된다.

FA방식은 지금까지도 없는 앰플을 줄칼로 긁는 것처럼 해서 칼집을 내기 때문에 미분말이 많이 발생하고, 앰플내에 혼입될 위험성도 높다.

Non-FA는 앰플의 잘룩한 부위에 특수한 세공을 한 것으로 컷트를 가능하게 했기 때문에 FA방식에 비해 유리의 미분말이 발생하는 빈도도 적고 컷트도 더 용이하다.

Non-FA에는 ①잘룩한 부위에 컷트상처를 낸 원포인트 컷트(OP) ②미리 전주(全周)에 컷트상처를 넣은 텅스텐컷트(T) ③한점에 V노치를 넣은 크린컷트(C) ④특수유리잉크를 전주에 도포해 일그러짐을 발생시켜 둔 유리브레이크(CB)등의 방식이 있으며, 현재는 C와 OP가 주류를 이루고 있다.

앰플의 사용시는 어떻든, 가공이나 제조공정 때의 유리조각 등의 이물혼입은 당연히 회피하지 않으면 안되기 때문에 각 제약메이커는 철저한 검사를 하고 있다.

그러나 현상은 검사기에 의한 검사 및 눈으로 봐서 검사하는 것으로 한계가 있어, 100% 이물혼입을 막는 것은 곤란한 것이 사실이다. 이 때문에 앰플을 사용하는 병원 등에서 파이널필터라고 불리는 여과기(濾過器)를 주사품에 달아 최종적인 이물의 혼입을 미연에 방지하는 것도 있다.

7. 바이얼


바이얼은 무균화된 용액의 포장용과 동결건조한 무균원말의 포장용으로 널리 사용되고 있다. 무균화용액의 대표적인 것으로서는 자기주사를 행해 사용하는 인슈린과 히트성장호르몬이 있지만, 인슈린을 투여하는 환자는 망막증을 앓고 있는 사람이 많아 쏘침 또는 약시의 가능성이 높다. 그 때문에 바이얼의 알루미늄뚜껑 상부에凸부를 만들어 환자가 손으로 만져 인식할 수 있도록 용기형상의 궁리에 몰두하고 있다.

바이얼의 캡에는 플립오프마개, 필오프마개, 링플오프마개, 알루미늄마개 등의 종류가 있다. 플립오프마개가 易開蓋性으로 가장 잘 사용되고 있다. 또 링플오프마개는 점적용으로

종종 채용되고 있다.

한편 동결건조제제의 경우는 바이얼안을 음압한 감압바이얼이 개발돼 있고, 내압유지를 위해 고무마개가 사용되고 있다. 형상은 크게 나뉘서 並型고무마개, 진공고무마개가 있다. 전자는 용액이나 분말의 충전에 사용되고, 후자는 동결건조제제의 충전에 사용되고 있다.

재질은 앰플과 같이 방형산 유리 및 소다석회유리가 일반적이다. 구미제국에서는 플라스틱제의 바이얼도 보급되고 있지만 약액과의 반응이나 약액성분의 흡착, 가소제의 용출, 수분, 기체의 투과성이라는 문제를 안고 있어, 이런 점에서 종합적으로 우수한 유리바이얼이 현상에서는 주류가 되고 있다.

용량에 따라서 5~50리터의 작은 바이얼과 100~1000리터의 점적용(點適用)바이얼로 대별된다. 

**이 글은
일본의 의약품 포장동향에
관한 자료를 종합해
편집한 것이다.**