

주사제의 실용량시험법에 관한 조사

최명희[†] · 박승희 · 최보경 · 강찬순 · 이석호 · 김길수*
식품의약품안전청 의약품평가부 약품규격과, *이화여대 약대
(2000년 1월 10일 접수)

Tests for Volume of Injections in Containers

Myung-Hee Choi, Seung-Hee Park, Bo-Kyung Choi, Chan-Soon Kang, Suk-Ho Lee and Kil-Soo Kim*

Division of Drug Standardization, Drug Evaluation Department,
Korean Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea
(Received January 10, 2000)

ABSTRACT—Testing the volume of injection in container is to ensure that the nominal content of a container can be administered to the patient. The method to test the volume of injection in container is described in European Pharmacopeia (EP) and United States Pharmacopeia (USP). However there is no method to test the volume of injection in Korean Pharmacopeia (KP). So we surveyed the method practiced by 53 pharmaceutical companies in Korea by a questionnaire and tested commercially available injections by discharged volume. As the result, we agreed with the International Conference on Harmonization (ICH) test method for discharged volume. It was suggested that the ICH test method for discharged volume of injection in container would be adopted.

Keywords—Volume of injection in container, Injections, Discharged volume, ICH

주사제의 실용량시험법은 대한약전 제제총칙에 “실용량은 따로 규정이 없는 한 표시량보다 약간 과량으로, 표시량을 주사하는데 충분한 양이어야 한다. 이 제제 10개를 취하여 평균실용량을 구할 때 표시량 및 과량을 합한 것의 107% 이하이어야 한다. 또 개개의 주사제는 표시량 이상이고 표시량 및 과량을 합한 것의 115%를 초과하는 것은 1개 이하이다.”로 규정되어 있다. 주사액은 유동성인 것과 점조성인 것으로 구분하고 표시량에 따른 허용기준을 설정하고 있으나, 유동성과 점조성의 정의 및 시험방법은 설정되어 있지 않다.¹⁾ 식품의약품안전청 고시에 의해 공정서로 정하고 있는 USP, EP에는 주사제의 실용량에 대한 기준 및 시험방법이 설정되어 있으며, 국제적인 추세로도 ICH에서 공동안이 준비되고 있다.^{2~4)}

USP 및 EP의 실용량시험방법은 용량에 따라 1~5개 이상의 검체를 취하여 측정하고자 하는 용량의 2~3배를 초과하지 않는 주사통에 적합한 바늘을 끼운 주사기로 주사액을 취하여 배출할 때의 용량 즉, 출용량을 직접 메스실린더를 써서 측정하거나, 또는 중량을 측정하여 비중으로부터 용량을 구한다. 이 때 메스실린더는 측정하려는 용량이 전용량의 40% 이상을 차지하는 것을 사용한다. 다만 USP에서는 건조

한 주사기를, EP에서는 측정할 내용액으로 세척한 주사기를 사용한다. 또한 USP에서는 다회용주사제, EP에서는 카트리지, 프리필드실린지 및 수액제에 대한 실용량시험법이 설정되어 있다.

일본약국방(Japanese Pharmacopeia, JP)에는 기준만이 설정되어 있으며, 그 시험방법을 설정하기 위하여 각 제약회사에서 실제로 시험하고 있는 시험방법을 조사하여 대표적인 것을 제 1법~제 4법으로 종합하고, 각 방법을 비교 시험하였다.^{5,6)} 그 결과 출용량을 측정하는 제 3법(표시량 30 mL 이하)과 직접 계량기로 약액을 옮겨 측정하는 제 4법(표시량 30 mL 초과)이 표시량을 주사할 수 있는 양을 보증한다는 관점에서 타당할 것으로 제안하고 있으며,⁷⁾ 이는 USP나 EP의 방법과도 일치한다.

본 연구에서는 이러한 예들을 참고로 합리적인 주사제의 실용량시험법을 검토하고자 우선 설문을 통하여 국내 각 제약회사에서 실제로 실시되고 있는 시험방법 등을 조사하였다. 또한, 시판되고 있는 주사제를 구입하여 실용량시험을 실시하여 소견을 얻었으므로, 그 결과를 보고하고자 한다.

주사제의 실용량시험 실태 조사

설문대상의 선정

1998년도 주사제의 생산실적에서 포장 단위별 생산량이

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : (02)880-7873, E-mail : shimck@plaza.snu.ac.kr

1,000개 이상인 제품을 10 품목 이상 생산한 회사 54 개사를 선정하여 설문지를 배포하였으며, 그 중 1 개사를 제외한 53개 회사의 설문회신에 의하여 실태를 파악하였다.

주사제의 제조 현황

주사제의 제조 현황을 표시용량과 내용액의 점성에 따라 구분하면 Figure 1 및 Figure 2와 같다. 1~5 mL 용량의 주사제는 대부분의 회사에서 생산되고 있었으며, 30 mL를 초과하는 주사제는 수액제가 다수를 차지하였다.

용기별로는 앰플이 바이알보다 많았고, 수액제는 용기로 유리병을 사용하고, 5 mL 이하의 주사제에서 프리필드실린지를 제조하는 경우도 있었다. 1~5 mL의 유동성 제제는 대부분의 회사에서 생산되고 있었으며, 점조성 주사제를 제조하는 회사는 소수로 나타났다.

유동성과 점조성의 구분

실용량의 과량에 대한 규정은 유동성 액체와 점조성 액체가 구분되어 있으나, 그 정의는 없다. 따라서 각 회사에서의 유동성과 점조성 판단 기준을 설문 조사한 결과 Figure 3과 같이 유동성과 점조성은 액의 점도에 따라 구분하는 경우가

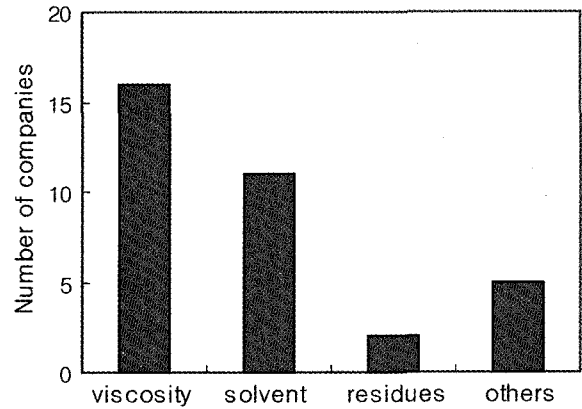


Figure 3-Frequency of companies according to the distinction method between mobile and viscous liquids.

가장 많았으나 점도에 대한 기준은 확인할 수 없었다. 용제가 수성인 경우 유동성으로, 유성인 경우 점조성으로 구분하는 경우도 있었고, 용기에서 내용액을 제거했을 때 용기에 남는 잔액량을 기준으로 구분하는 회사도 있었다. 기타 점도가 설정되어 있는 경우에 점조성으로 구분하였다.

검체의 채취

실용량시험에서 검체는 제제총척에서 규정하는 10개를 취하거나 룯트별로 취하여 시험하는 회사도 있었다(Figure 4).

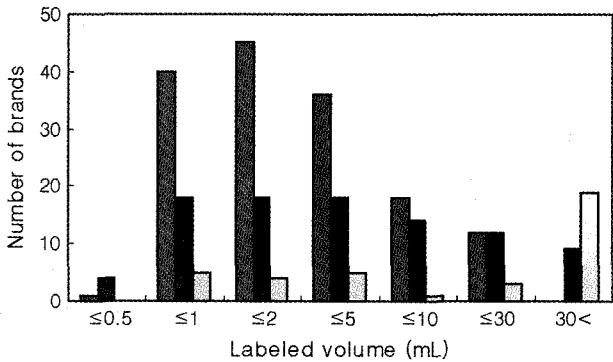


Figure 1-The Frequency of pharmaceutical company according to labeled volumes. Key : ■, ampoule; ■, vial; □, others.

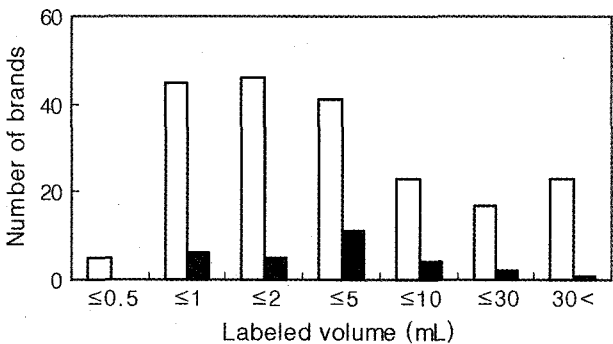


Figure 2-The Frequency of pharmaceutical company according to fluidity of injections. Key : □, mobile liquid; ■, viscous liquid.

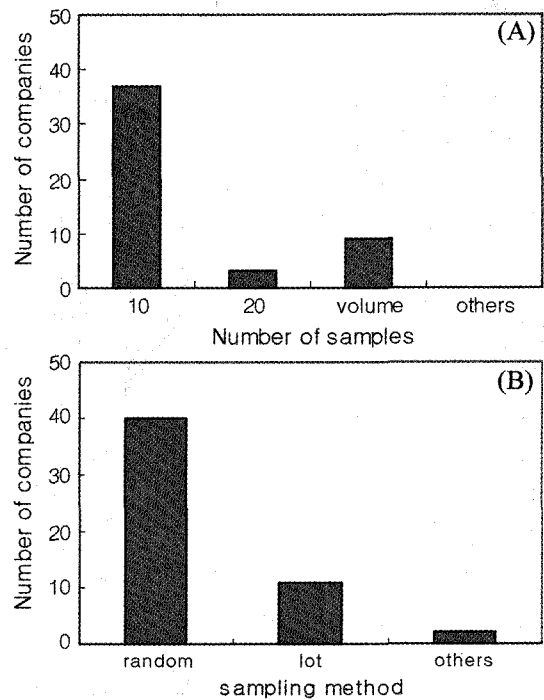


Figure 4-Frequency of companies according to the numbers of samples(A) and sampling method(B) in measuring the volume of injection in container.

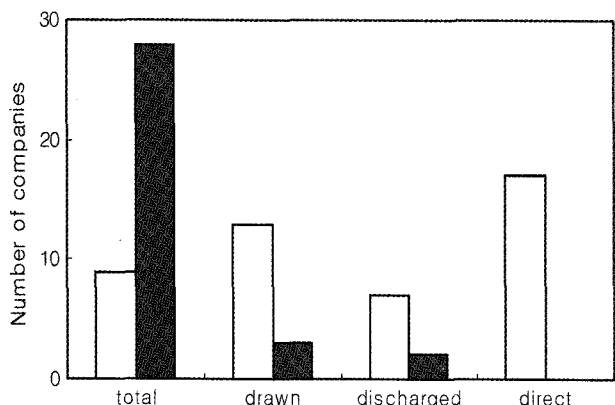


Figure 5—Frequency of companies according to the measuring method of volume of injection in container. Key : □, volume method; ■, weight method.

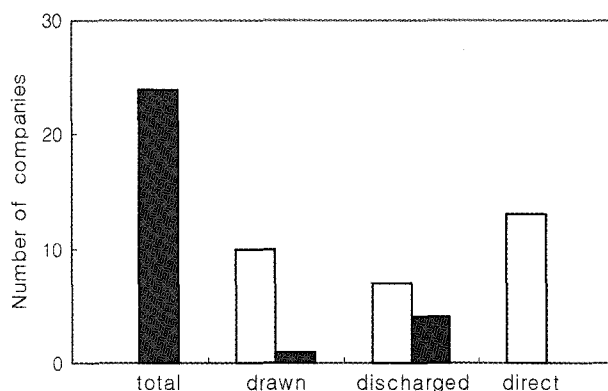


Figure 6—Frequency of companies according to recommended methods in measuring the volume of injection in container. Key : □, volume method; ■, weight method

실용량시험법

각 제약회사에서 실시하고 있는 시험법을 다음과 같이 분류하였다(Figure 5).

전용량시험법 : 내용량시험법으로 주사액이 들어 있는 용기에 뷰렛을 써서 물을 적가하여 용기를 가득 채웠을 때의 소비량을 정확하게 측정하고 용기의 내용물을 버리고 물 또는 유기용매를 써서 용기의 내부를 깨끗하게 씻은 다음 다시 뷰렛을 써서 물을 넣어 용기를 가득 채워 그 소비량을 정확하게 측정하고 전후의 용량차로부터 내용물의 용량을 구하는 것으로 용기에 묻어 있는 양까지 측정된다.

입용량시험법 : 용기에 들어 있는 주사액을 적당한 주사기로 취하여 그 양을 측정한다.

출용량시험법 : 용기에 들어 있는 주사액을 적당한 주사기로 취하였다가 주사기로부터 배출되는 양을 측정한다.

직접측정법 : 용기에 들어 있는 주사액을 직접 메스실린더에 넣어 그 양을 측정한다.

대부분 표시량에 따라 2가지 또는 3가지의 방법을 혼용하여 사용하고 있었으며, 표시량이 10 mL 이하의 주사제는 전용량시험법을, 수액제와 같이 표시량 100 mL 이상의 주사제는 직접측정법으로 관리하고 있다.

한편, 설문조사 결과 회사에서 주사제 실용량시험법으로 설정하기 원하는 방법은 Figure 6과 같았다. 표시량 10 mL 이하의 소용량이나 프리필드제제는 내용물의 이동으로 생기는 오차가 없는 전용량시험법으로, 100 mL 이상의 대용량에서는 메스실린더로 측정해도 오차가 적으므로 직접측정법으로, 용량에 따라 병용하는 시험법을 추천하고 있다. 또한 실제로 주사될 수 있는 양인 출용량을 시험하는 방법을 추천하는 경우도 있었다.

주사제의 실용량시험

실용량시험법의 선정

설문조사에 따르면 국내 제약회사에서는 대부분 실용량을 전용량법으로 관리하고 있었다. 그러나 현재 실용량은 주사할 수 있는 양을 보장한다는 면에서 출용량으로서 인식되고 있는 추세이다. 따라서 국내에서 제조 유통되고 있는 주사제를 구입하여 출용량법으로 실용량시험을 실시하여 적용 가능성을 검토하고자 하였다.

재료 및 기구

시험에 사용한 주사제는 용량별, 용기별, 주사액의 유동성, 점조성 별로 28개의 검체를 구입하여 시험하였다. 천칭은 Mettler AT 200을 사용하였으며, 메스실린더는 Pyrex제 10 mL(최소눈금 0.1 mL), 25 mL(최소눈금 0.2 mL) 및 250 mL(최소눈금 2.5 mL)를, 주사기는 1회용 주사기를 사용하였다.

시험방법

출용량시험법 - 검체 10개를 취하여 그 중 1개를 용기의 윗부분에 액이 묻어 있지 않은 것을 확인한 다음 개봉하였다. 표시량의 3배를 넘지 않는 용량의 주사통에 21호(식약청 고시 제 1999-18호, 주사침향)의 바늘(길이 3 cm)을 끼운 1회용 주사기를 사용하여 내용액을 최대한 취하였다. 주사통과 바늘 안으로부터 기포를 배출시키고, 내용액을 측정하고자 하는 용량이 전용량의 40% 이상을 차지하는 건조시킨 메스실린더에 바늘 안을 비우지 않도록 배출시켜 실용량을 측정하였다. 이 조작을 10회 반복하였다. 이 시험은 특수 제작하지 않고 시중에서 구입 가능한 메스실린더가 10 mL 이

상이었으므로 표시량 5 mL 이상, 30 mL 미만의 검체에 적용하였다.

출중량시험법 - 검체 10개를 취하여 출중량시험법과 같은 방법으로 취한 내용액을 무게를 아는 비이커에 옮겨서 중량을 측정하고, 중량차로부터 내용액의 중량을 구하였다. 이 조작을 10회 반복하였다. 따로 내용액을 모아서 대한약전 비중 및 밀도측정법 제 1법에 따라 비중을 구하고, 각각의 중량을 비중으로 나누어 실용량을 구하였다. 이 시험은 표시량이 30 mL 이하의 검체에 대하여 적용하였다.

직접측정법 - 검체 10개를 취하여 그 중 1개를 용기의 윗 부분에 액이 묻어 있지 않은 것을 확인한 다음 개봉하여 내용액을 측정하고자 하는 용량이 전용량의 40% 이상을 차지하는 건조시킨 메스실린더에 옮겼다. 용기를 메스실린더에 기대어 거꾸로 세워 방치하여 내용물이 충분히 이행되었을 때 실용량을 측정하였다. 이 조작을 10회 반복하였다. 이 시험은 표시량이 30 mL를 초과하는 검체에 적용하였다.

현탁주사제는 내용물을 취하기 전이나 비중을 측정하기

전에 충분히 진탕 혼화하여 시험하였으며, 유성의 주사제는 가온하여 내용물을 옮기기 직전에 잘 흔들어서 섞어 25°C로 냉각하여 내용물의 양을 측정하였다.

측정치는 중량시험법으로 측정한 경우는 소숫점 이하 2 자리까지, 용량시험법에서는 계량기 최소눈금을 고려하여 소숫점 이하 1 자리까지 구하였다. 유동성 액체와 점조성 액체의 구분은 수용성주사액 및 수용성현탁주사액은 유동성 액체로, 식물유를 용제로 사용한 주사제, 허가사항에 "점조성"으로 기재된 제제 및 설문지로부터 자사에서 점조성으로 구분하고 있는 경우에는 점조성 액체로 구분하였다.

결 과

용량에 따라 측정한 실용량은 Table I~V와 같았다. 개개의 실용량은 표시량 이상이었으나, 소숫점 이하 2 자리로 표시할 때 4개의 검체(Sample 11, 18, 25, 26)에서 0.01~0.13 mL가 부족하였고, 소숫점 이하 1 자리로 표시할 때 2

Table I—Discharged Volumes of 2 mL or less

Sample	Fluidity	Labeled volume(mL)	Container	Method	Mean	CV(%)
1	mobile	1	ampoule	weight	1.047	1.11
2	mobile	1	ampoule	weight	1.060	2.20
3	mobile	1	ampoule	weight	1.061	0.48
4	viscous	1	ampoule	weight	1.014	1.19
5	mobile	1	vial	weight	1.068	1.60
6	mobile	1	ampoule	weight	1.062	1.14
7	viscous	2	ampoule	weight	2.039	0.85
8	mobile	2	ampoule	weight	2.069	0.64
9	mobile	2	ampoule	weight	2.010	0.40
10	mobile	2	ampoule	weight	2.065	0.74
11	viscous	2	ampoule	weight	1.992	0.48
12	mobile	2	ampoule	weight	2.143	0.88

CV : coefficient of variation

Table II—Discharged Volumes of more than 2 mL and 5 mL or less

Sample	Fluidity	Labeled volume(mL)	Container	Method	Mean	CV(%)
13	mobile	3.2	ampoule	weight	3.444	0.64
14	mobile	5	ampoule	volume	5.310	0.74
				weight	5.281	0.37
15	mobile	5	ampoule	volume	5.265	0.64
				weight	5.210	0.28
16	viscous	5	ampoule	volume	5.400	0.87
				weight	5.330	0.43
17	mobile	5	vial	volume	5.320	1.19
				weight	5.287	0.56
18	mobile	5	ampoule	volume	5.015	0.48
				weight	4.986	0.58

Table III—Discharged Volumes of more than 5 mL and 10 mL or less

Sample	Fluidity	Labeled volume(mL)	Container	Method	Mean	CV (%)
19	mobile	10	ampoule	volume	10.680	0.97
				weight	10.757	0.44
20	mobile	10	vial	volume	10.400	0.00
				weight	10.248	0.83
21	mobile	10	ampoule	volume	10.620	0.60
				weight	10.511	0.92
22	mobile	10	vial	volume	10.200	1.53
				weight	10.190	1.10
23	viscous	10	vial	volume	10.720	0.86
				weight	10.651	0.75

Table IV—Discharged Volumes of more than 10 mL and 30 mL or less

Sample	Fluidity	Labeled volume(mL)	Container	Method	Mean	CV (%)
24	mobile	20	vial	volume	20.211	0.87
				weight	20.203	0.18
25	mobile	20	ampoule	volume	20.100	0.47
				weight	20.065	0.44
26	mobile	20	vial	volume	20.580	1.57
				weight	20.627	3.83

Table V—Discharged Volumes of more than 30 mL

Sample	Fluidity	Labeled volume(mL)	Container	Method	Mean	CV (%)
27	mobile	100	glass	volume	104.350	1.11
28	mobile	100	glass	volume	102.950	0.90

개의 검체(Sample 24, 25)에서 0.1 mL가 부족하였다. 일본에서의 실험결과⁷⁾에서도 전용량을 측정하였 때 출용량보다 큰 값이 얻어졌으므로 출용량으로 관리하기 위하여는 제조 과정에서 주입량을 재검토 할 필요가 있을 것으로 사료된다.

또한 각 검체의 평균실용량은 표시량과 과량을 합한 값의 88~102%로, 표시량 및 과량을 합한 것의 107% 이하이었으며, 개개의 실용량중 최대값을 나타내는 것이 표시량과 과량을 합한 값의 107%로 표시량 및 과량을 합한 것의 115%를 초과하지 않았으므로 기준에 적합하였다. 이 결과로부터 최대량에 대하여는 벗어나는 제제가 없었으며 출용량시험법으로 실용량을 측정한다면 최대량에 대한 규정 없이 “표시량 이상”으로 개정이 가능할 것으로 사료된다.

내용액 별로는 현탁액(Sample 5)의 경우 실용량은 편차가 1.60으로 큰 것은 측량 전 진탕조작의 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 점조성 액체의 경우 Sample 11에서는 편차가 작았으나 그 외에는 전반적으로 적합하였다. 그러나 유동성과 점조성 액체는 동일한 처방의 제제에서도 회사마다 다르게 구분하고 있었다. 동일하게 유동성으로 구분되어 있는 5% 포도당주사액, 50% 포도당주사액(Sample 27, 28)은 50

% 포도당주사액의 편차가 더 작았다. 따라서 점조성의 검체에서 출용량이 작아질 가능성을 예측할 수 있었다.

5~20 mL의 검체는 용량시험법과 중량시험법으로 각각 측정하였으며, 그 결과를 표시량으로 나눈 값에 대하여 용기별, 내용액 별로 구분하여 t-검정(paired)으로 비교하였을 때 Table VI과 같이 유의수준 0.05에서 유의한 차가 없었다.

고 찰

주사제의 실용량시험에 대한 설문조사에서 그 시험방법은 보통 10개의 검체를 취하여 용량 또는 중량법으로 전용량을

Table VI—Comparison of Volume and Weight Methods in Measuring Discharged Volumes

Sample	Volume method (mean ± S.D.)	Weight method (mean ± S.D.)	p-value
Ampoule	1.04757 ± 0.00095	1.04157 ± 0.00093	0.075
Vial	1.03917 ± 0.00060	1.03450 ± 0.00048	0.128
Mobile	1.03782 ± 0.00065	1.03336 ± 0.00064	0.051
Viscous	1.07600 ± 0.00003	1.06550 ± 0.00001	0.205

측정하는 것이 많이 이용되고 있었다. 전용량을 측정하는 방법은 편리하지만, 실제로 투여되는 양을 고려한다면 출용량을 측정하는 방법이 타당하다고 보이며 USP, EP에서도 출용량으로서 측정하도록 되어 있다. 따라서 28개의 검체를 구입하여 주사기로 취하였다가 배출되는 양으로서 실용량을 측정하였다. 그 결과는 대한약전 제 7개정 제제총칙의 주사제항에 적합하였으며, 출용량으로서 실용량시험법을 설정하는 것이 타당함을 보여주었다.

한편, 실용량에 관한 ICH 지침(안)이 진행중(stage IV)이며 다회용 주사제, 수액제 등에 모두 적용될 수 있으므로 실용량시험을 ICH 안에 따라 비교하였다.⁸⁾ ICH 지침(안)에서는 용량 등에 따라 검체 1~5개를 취하여 시험하고 있으나 약전에서는 10개를 취하도록 되어 있다. 검체의 수가 많을수록 더 정확한 값을 얻을 수 있겠으나, 실험 결과에서 전체적으로 편차가 적었던 것과 경제성을 고려한다면 용량을 고려하여 검체의 수를 조정하는 것도 타당하다고 생각된다.

ICH 지침(안)과의 가장 큰 차이는 기준이다. 약전의 기준은 “표시량 및 과량을 합한 것의 107% 이하”, “표시량 및 과량을 합한 것의 115%를 초과하는 것은 1개 이하”로 상한치를 규정하고 있으나, 공동안에서는 “표시량 이상”으로 하고 있다. 이는 앞의 시험결과 실용량의 최대값은 현행의 기준이하로 나타났으며, 실제로 주사할 때 표시량을 취하여 적용하므로 상한선의 규정은 불필요하다고 생각된다. 또한, 앞에서 살펴본 것과 같이 약전 제제총칙의 실용량에서의 과량은 유동성과 점조성 액체로 구분되어 규정되어 있으나, 유동성과 점조성을 구분하는 규정은 없는 실정이다. 각 회사에서는 액의 점도, 용제, 잔액량, 허가사항에 따라 구분한다고 하나, 실제로 동일한 처방의 제제에서도 회사에 따라 그 구분이 다른 것을 확인할 수 있었다. 따라서 각 제제의 특성에 따라 기준 및 시험방법항의 실용량항에 그 과량을 설정하는 방법도 고려할 수 있으며, 기준을 “표시량 이상”으로 개정할 경우 과량은 규정할 필요가 없다고 생각된다.

ICH안에서는 수액제, 카트리지 및 프리필드실린지제 등에 관하여도 적용할 수 있다. 다만, 다회용주사제의 경우 용량과 횟수가 통일되어 기재되어 있지 않으므로 표기사항에 용량과 사용 횟수를 기재하지 않는다면 그 적용이 어려운 실정이다. 한편, 생물학적제제에서는 약전의 실용량항과 생물

학적제제기준 및 시험방법의 제제규칙 분별량항의 “제제를 최종용기에 분별할 때는 표시량의 4% 이상의 과량을 넣어야 한다.”를 함께 적용하고 있다. 따라서 이에 관하여는 앞으로 더 검토되어야 할 것이다.

위에서 살펴본 바와 같이 주사제의 실용량 시험방법으로 ICH안을 적용한다면 광범위하고 합리적으로 주사제의 실용량을 관리할 수 있을 것으로 사료되며 심의 등을 거쳐 약전에 수재하고, 주사제의 품질관리에 적용하고자 한다.

결 론

주사제의 실용량시험법 설정을 검토하기 위하여 주사제를 제조하는 53개 회사를 대상으로 설문조사를 하고, 28개의 검체를 구입하여 시험하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 주사제를 생산하고 있는 회사에서 실용량시험법은 10개를 취하여 전용량을 측정하는 방법이 주로 사용되고 있었다.
2. 실용량은 실제로 투여될 수 있는 양을 고려할 때 출용량으로서 측정하는 것이 타당하였으며, 이에 따라 측정된 각 검체는 대한약전 7개정의 제제총칙 중 주사제의 실용량항의 기준에 적합하였다.
3. 실용량시험법으로 출용량을 측정하는 ICH 안이 적용에 타당하였으며 공정서시험법으로 설정될 필요가 있다.

문 헌

- 1) 대한약전 제 7개정, 대한보건공정서협회, pp. 26 (1997).
- 2) United States Pharmacopeia (USP) 24, The United States Pharmacopeial Convention Inc., 1776-1777 (2000)
- 3) European Pharmacopeia (EP), Council of Europe, p 143 (1997).
- 4) 日本薬局方 (JP) 第十三改正, 東京廣川書店 A-115 (1996).
- 5) 綱川 延孝, 田村 文造, 外岡 弘道, 若月 敏枝, 奥田 秀毅, 清水 直樹, 注射劑の實用量試驗法に關する研究(第1報), *Iyakuin Kenkyu*, **25**, 306-311 (1994).
- 6) 綱川 延孝, 田村 文造, 外岡 弘道, 若月 敏枝, 奥田 秀毅, 清水 直樹, 注射劑の實用量試驗法に關する研究(第2報), *Iyakuin Kenkyu*, **25**, 886-895 (1994).
- 7) 日本薬局方 技術情報(JPTI), 藥業時報社, 16-18 (1998).
- 8) JP Forum, 日本公定書協會, **8**, 253-255 (1999).