



의약품 용기 폴리에틸렌 개발

Development of PE for Pharmaceutical Packages

坂 墮 博 英 / DOSO(주)사일시연구소 PO분야

1. 서론

의료분야에서 원리 소재에서 플라스틱 소재로의 전환이 기대되고 있는 제품의 한 예로서 앰플 용도가 있다.

동 용도에서는 블로우 성형과 동시에 약액을 충전하는 동시 충전 블로우 성형법이 개발되었다. 동 성형법은 용융수지안에 약액을 직접 충전하기 때문에 종래의 후충전 방식과 비교하면 약액중의 미립자가 증가한다.

최근 안전성이나 성형 방법의 변경에 의해 위생성의 요구가 엄격해져서 일본 약국방 플라스틱 제의약 용기 시험에 있어서는 전유기탄소(TOC)의 시험 항목 추가가 검토되고 있다.

당사는 일찍부터 저밀도폴리에틸렌(LDPE)의 의료용 그레이드로서 페트로센 175K를 상시하고 있으며 의약품 용기에 사용 실적이 있다.

일부 용도에서는 더한층의 저용출성 요구가 있어서 미립자수나 TOC를 절감한 의약품 용기용 PE를 개발하여 그 특징에 관해서 소개해 본다.

1. 용출성

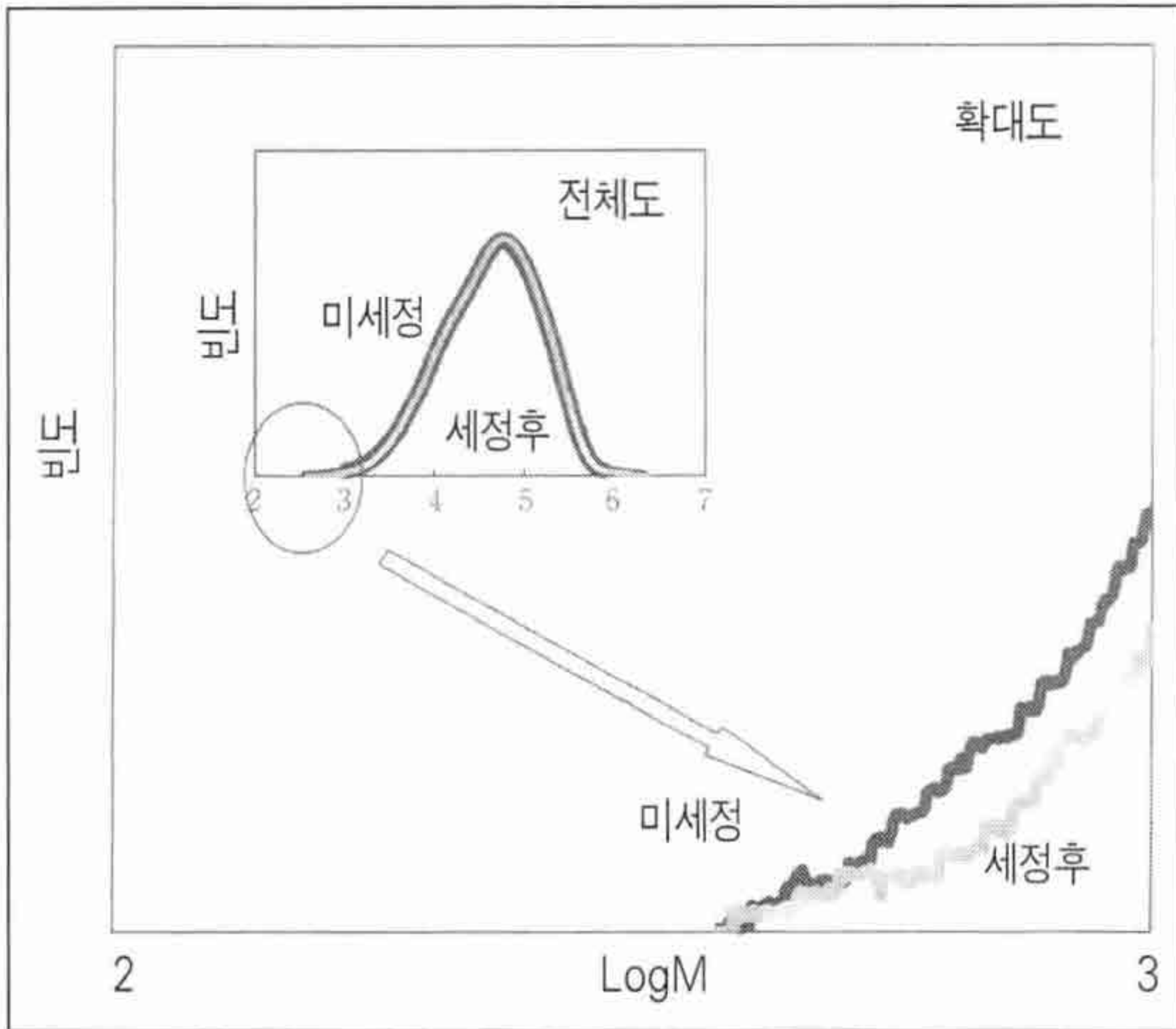
당사는 기존품인 페트로센 175K의 미립자수와 TOC의 더한층의 절감을 목적으로 개발을 진행하였다.

미립자란 평행광선의 광량을 감소시키는 1 μ m 이상의 입자이며 일본 약국방 플라스틱 제의약용기시험에서는 광자폐형의 자동미립자 측정장치를 사용하여 5 μ m 이상의 미립자를 계측하는 것이 제정되어 있다. 미립자는 입자경이 작아질수록 많아지는 경향에 있기 때문에 의약품메이커에서는 보다 엄한 조건인 1 μ m 이상의 미립자수를 관리하고 있는 경우가 많다.

이번 평가에 있어서는 충전수로서 순수한 물을 사용하여 동시 충전 블로우 성형 후 105도에서 30분간 열수 살균을 하여 충전수의 1 μ m 이상의 미립자수를 측정하였다.

TOC란 시료수 중의 산화되는 유기물의 전량을 주요 구성성분인 탄소의 양으로 나타낸 것이며 유기물속의 탄소를 산화하여 이산화탄소를 하여 적외흡수법으로 정량된다. 플라스틱제 의료품

[그림 1] 세정전후 GPC 차트(저분자량측 확대도)



※ 세정조건 - 용매 : 클로로포름, 온도 : 실온, 침지시간 : 72hr

용기 시험에는 규정되어 있지 않은 것의 중요한 평가항목이며 TOC가 적을수록 제품(약액)의 유효기간이 길어진다. LDPE의 미립자수 TOC를 절감하려면 요인의 파악이 필요로 된다는 점에서 지금까지의 측정결과를 토대로 검토를 진행하였다. 그 결과 미립자수, TOC의 요인으로서 폴리에틸렌의 저분자량 성분이나 함산소 화합물의 영향은 생각할수 있다는 점에서 각각의 항목에 관하여 검토를 실시하였다.

1) 저분자량 성분 영향

저분자량 성분의 영향을 확인하기 위해서 기존 품의 페트로센 175K의 파렛트 표를 클로로포름으로 72시간 세정후 동시 충전 블로우 성형을 하

[표 1] 세정전후 미립자수와 TOC

항목	단위	미세정품	세정품
미립자수	개/mL	72	17
TOC	mg/L	0.17	0.11

※ 샘플 : 페트로센 175K의 동시충전 블로우 성형물(200ml 용기, 순수한 물 100ml 충전), 세정조건 용매 : 클로로포름, 온도 : 실온, 침지시간 : 72hr 멸균조건 : 105도 × 30분 열수 멸균, 충전수의 TOC-사용 후 순수한 물 TOC

고 멸균 후 충전수의 미립자수와 TOC를 측정하였다. 세정전후의 겔퍼미에이션, 크로마토그래프(GPC) 차트를 [그림 1]에 미립자수, TOC 측정결과를 [표 1]에 각각 나타낸다.

클로로포름 세정품은 저분자량 성분이 제거되어 미세정품에 비교해서 미립자수 TOC가 적어진 것이 확인되었다. 이것에 의해 미립자수 TOC를 절감하려면 저분자량 성분의 절감이 필요하다는 것이 판명되었다.

2) 함산소 화합물의 영향

함산소 화합물의 영향 확인을 위해서 60도의 오븐속에서 4주간 가열하면 가속시험후의 내용액 TOC를 측정하였다. 또 고상추출 카트리지를 사용하여 유기성분의 GC-MS에서 에틸렌글리콜계 화합물과 기타의 함산소 화합물이 검출되었다.

이것에 의해 TOC를 절감하려면 함산소 화합물의 절감도 필요하다는 것이 시사되었다.

3) 개발품 용출성

이들 결과를 토대로 중합 조건의 최적화를 진행하여 저분자량 성분, 함산소 화합물을 절감한 폴리에틸렌을 중합하였다.

GPC 차트를 [그림 2]에 가속시험 후의 함산소 화합물 측정 결과를 [표 2]에 나타낸다.

중합조건을 최적화한 페트로센 175K-1은 가속시험 후 TOC가 감소하고 함산소 화합물도 검출한계 이하까지 감소하고 있다는 것이 확인되었다.

이상의 결과로부터 저용출 그레이드로서 기존 품인 페트로센 175K와 동등의 수지설계인 페트로센 175K-1을 개발하였으며 또 더불어 멸균용도용으로 내열성과 투명성을 양립한 페트로센 07K02A, 가스차단성이 양호한 페트로센 220K도 개발하였다.



[표 2] 가속시험전후의 TOC와 EC-MS 해석

시 료	TOCmg/L	에틸렌글리콜계 화합물	기타 함산소 화합물
페트로센 175K(가속시험 전)	0.06	정량한계 이하	정량 한계 이후
페트로센 175K(가속시험 후)	0.42	14	6
페트로센 175K(가속시험 후)	0.30	정량 한계 이하	정량 한계 이하

※ 샘플 : 동시 충전블로우 성형품(200ml 용기 순수한 물 100ml 충전)
 가속시험 : 60도×4주간
 전처리 : 고상추출카트리지를 사용
 TOC : 충전 수의 TOC-사용한 순수한 물의 TOC
 사용한 순수한 물 : 에틸렌글리콜계 화합물이나 기타 함산소 화합물은 정량 한계 이하

2. 저용출 그레이드 물성

회화 용출성, 미립자수, 투명성에 관해서는 제 15개정 일본 약국방 플라스틱제 의료용품 용기 시험에 의거 시험을 실시하였는데 이하에 시험결과를 나타낸다.

1) 대표물성

당사의 의료용 그레이드의 대표물성을 [표 3]에 나타낸다.

페트로센 175K-1은 기존품인 페트로센 175K와 같은 수지설계를 하고 있으며 기계특성(인장

특성, 탄성율), 열적특성(용해온도, 비켓연화온도) 모두 동등한 특성을 가져서 문제없이 사용할 수 있다.

페트로센 07K02A는 페트로센 175K 보다도 밀도가 높고 열적특성(용융온도, 비켓연화온도)에 뛰어나며 탄성율이 높다. 멸균용도용으로 적합하며 박육화도 가능하고 또 내환경 응력균열성에 뛰어나기 때문에 내약품성이 필요한 약액에 사용할 수가 있다.

페트로센 220K는 덩구 밀도가 높고 열적특성(용해온도, 비켓연화온도)에 뛰어나서 가스차단성이 필요한 제품으로 적용이 가능하다.

기타 용도별로 저용출 그레이드를 준비하고 있다.

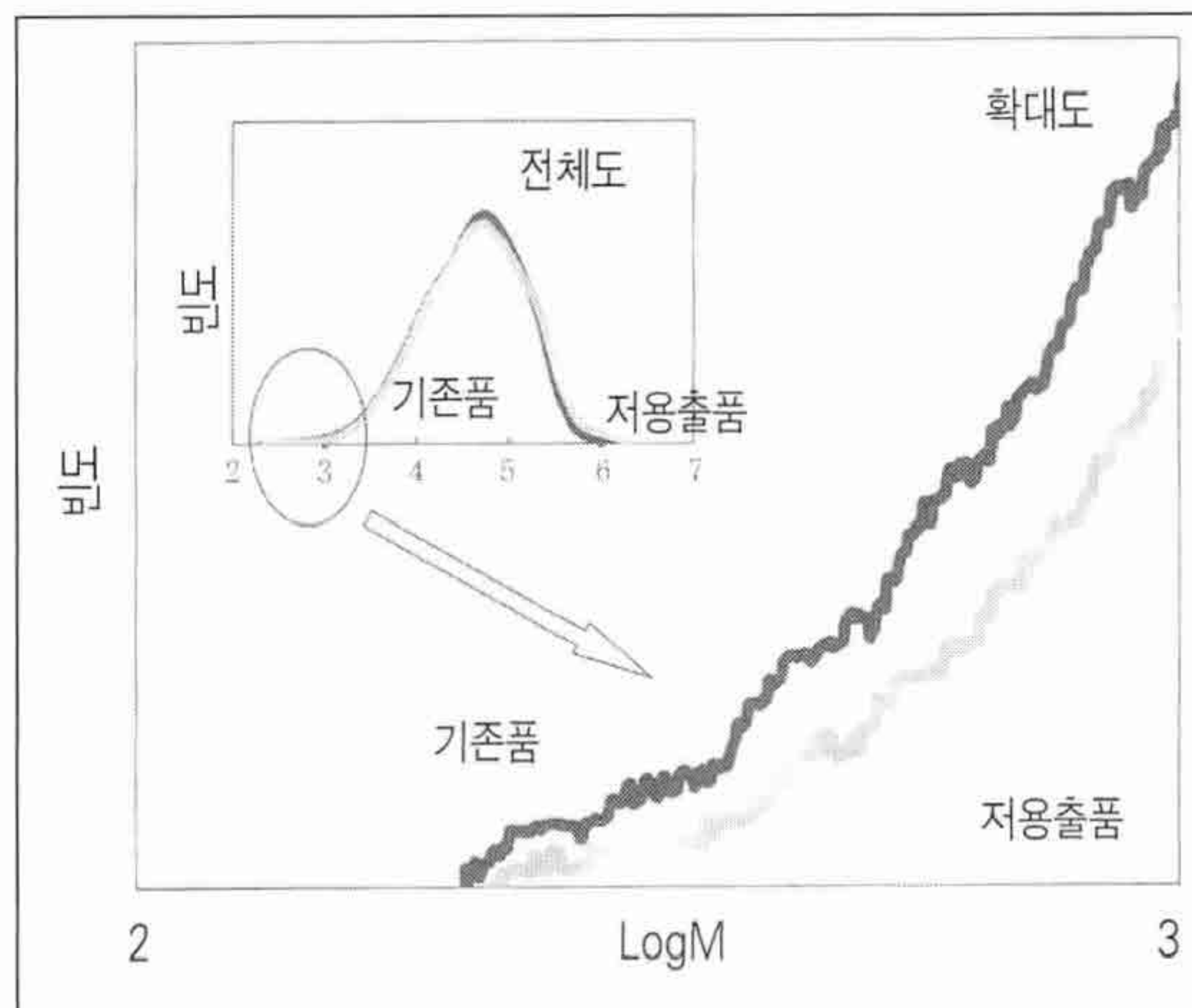
위생성에 관해서는 페트로센 175K는 이미 DMF(Drug Master File : 유럽의약품 등 등록 원부)에 등록되어 있어서 각종 위생시험에도 적합하다.

2) 회화, 용출성

용기시험법에 규정된 회화, 용출물 시험 결과를 [표 4]에 나타낸다.

저용출 그레이드는 기존 의료 그레이드와 마찬가지로 동규격을 클리어 하고 있다.

[그림 2] 저용출품의 GPC 차트(저분자량측 확대도)



3) 미립자수 TOC

충전수로서 순수한 물을 사용하여 동시 충전 블로우 성형후 105도에서 30분간 열수살균을 하여 충전수의 미립자수와 TOC를 추정한 결과를 [표 4]에 나타낸다.

저용출그레이드는 기존 의료그레이드와 비교

해서 미립자수가 대폭적으로 절감하고 있으며 멸균에 의해서도 미립자수는 증가하지 않는다.

또 기존 의료그레이드와 비교해서 TOC가 적어서 규격이 엄한 제품에 사용이 가능하여 유효기간을 늘리는 것이 가능해진다.

4) 가스차단성

[표 3] 의료용 LDPE 그레이드 대표물성

항 목	시험법	대상 ISO 규격	단위	175K 기존품	175K-1 저용출품	07K02A 저용출품	220K 저용출품
멜트매스프로레이트	JIS K 6922-1	ISO 1872-1	g/10min	0.6	0.6	0.25	1.1
밀도	JIS K 6922-1	ISO 1872-1	kg/m ³	922	922	927	931
인장항복응력	JIS K 6922-2	ISO 1872-2	MPa	10	10	12	12
인장파괴능력	JIS K 6922-2	ISO 1872-2	MPa	14	18	20	18
인장파괴 왜곡	JIS K 6922-2	ISO 1872-2	%	500	620	610	600
인장탄성율	JIS K 6922-2	ISO 1872-2	MPa	240	290	350	290
굴곡탄성율	JIS K 6922-2	ISO 1872-2	MPa	260	290	360	290
듀로미터D경도	JIS K 7215	ISO 868		53	53	60	60
용융온도(DSC법)	JIS K 6922-2	ISO 1872-2	℃	111	111	112	117
비켓연화온도	JIS K 7206	ISO 306	℃	94	94	102	108
취화온도	JIS K 7216		℃	<-70	<-70	<-70	<-70
내환경응력균열	JIS K 6922-2	ISO 1872-2	h	6	6	18	3
시험전성형법	JIS K 6922-2	ISO 1872-2	-	압축	압축	압축	사축
특징				DMF등록	저밀입자	저밀입자	저밀입자
				투명성	투명성	투명성	이컷팅성
						내열성	내열성
						가스차단성	가스차단성
성형분야				중 공			
용도				플라스틱 앰플, 점안용기			
위생성	약발제336호	점안제용플라스틱용기시험		○	○	○	○
	제15개정일본약국방	플라스틱 제조약품용기시험		○	○	○	○
	식품가생법	서생노동성고시제20호		○	○	○	○
	폴리올레핀 등가생협의회자주규제기준주합				○	○	○

※ 수치는 대표치이며 규격치가 아니다.

1) DMF : Drug Master File 약자



[표 4] 의료용 그레이드의 회화, 용출물 용기 시험 결과

항 목		단 위	규격치	175K 기준품	175K-1 저용출품	07K02A 저용출품	220K 저용출품	
MFR		g/10min	-	0.6	0.6	0.25	1.1	
밀도		kg/m ³	-	922	922	927	931	
회화시험	강열잔분	%	0.10% 이상	0.06				
	중금속	μg/g	검출한도(20μg/g) 이하	20 이하				
용출물 시험	거품소거시간	s	180s 이내에 소실	30 이내				
	ΔpH	-	1.5 이하	0.1				
	과망간산칼륨 환원물질	ml	1.0이하	0.2				
	자외흡수스펙타클 의 흡광도	220~241nm	-	0.08 이하	0.01			
		241~350nm	-	0.05 이하	0.01			
	증발잔류물	mg	1.0mg 이하	0.2				
용기시험	미립자수 (1μm이상)	미열균	개/ml	41	12	15	11	
		멸균후	개/ml	104	12	13	37	
	TOC	멸균후	mg/L	0.17	<0.01	<0.01	<0.01	
	투과율(450nm)	%	55% 이상	58	58	58	45	

시험방법 : 제15개정 일본 약국방 플라스틱 제의약품 용기시험

성형 : 동시충전블로우성형(용기용량 200ml, 두께 65μm)

충전수 : 순수한물(100ml)

멸균조건 : 105도×30분 열수멸균

TOC : 충전수의 TOC-사용한 순수한 물의 TOC

밀도가 다른 LDPE를 사용하여 투습도와 산소 투과율을 측정한 결과를 [그림 3]에 나타낸다. 밀도가 높아지면 투습도나 산소투과율은 작아져서 가스차단성을 향상한다.

페트로센 07K02A나 220K는 밀도가 높다는 점에서 제품 중의 충전수의 휘발이 적고 산소 투

과도 적다. 그로 인하여 제품의 유효기간을 늘릴 수가 있다.

5) 투명성

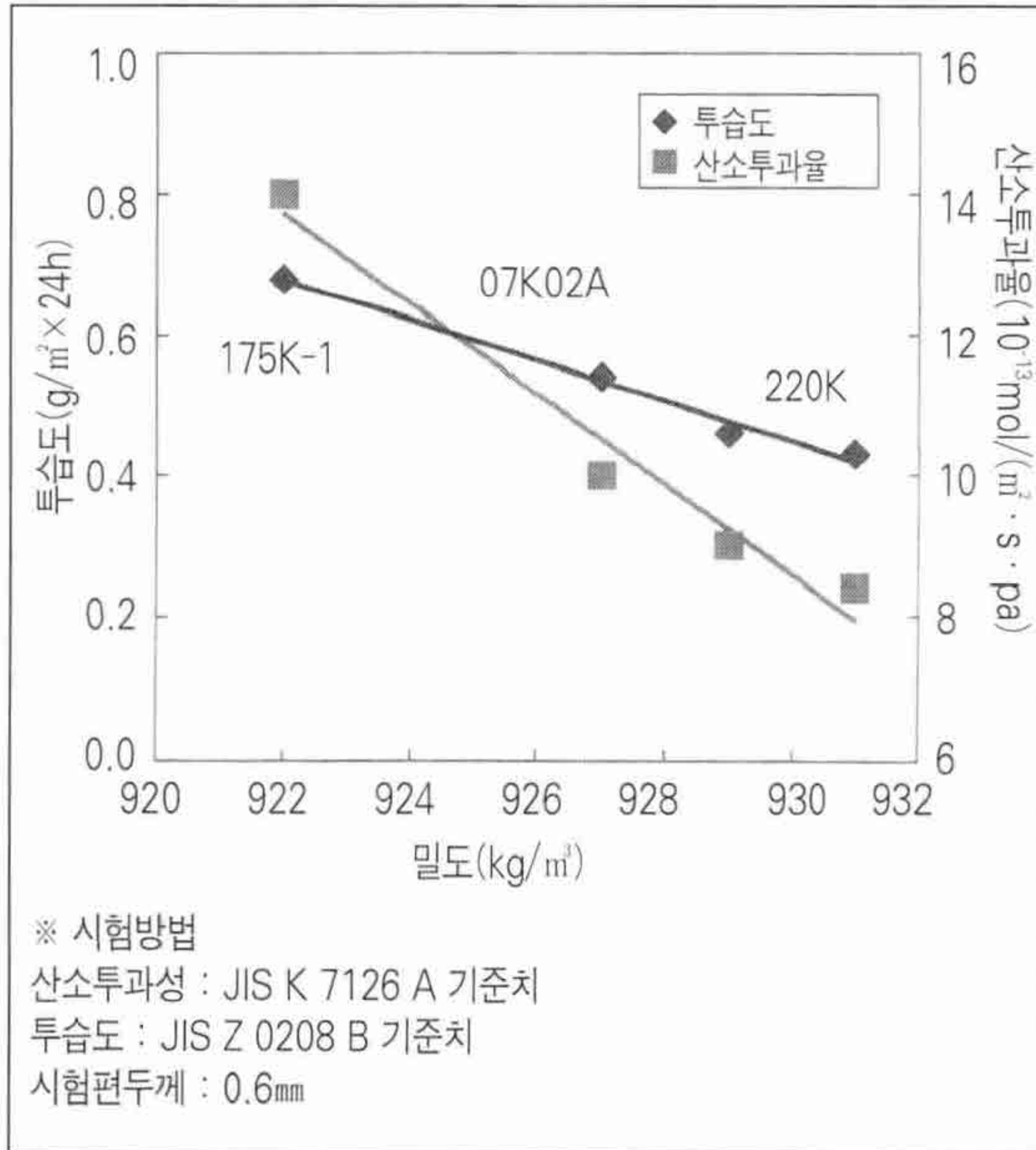
투명성은 자외가시광도 측정법에 의해 파장 450nm의 투과율을 측정하였으며 각 그레이드의 멸균후의 투과율은 [표 4]에 밀도와 광선투과

[표 5] 의료용 LDPE 그레이드의 가공성(다이스웰, 용융장력)

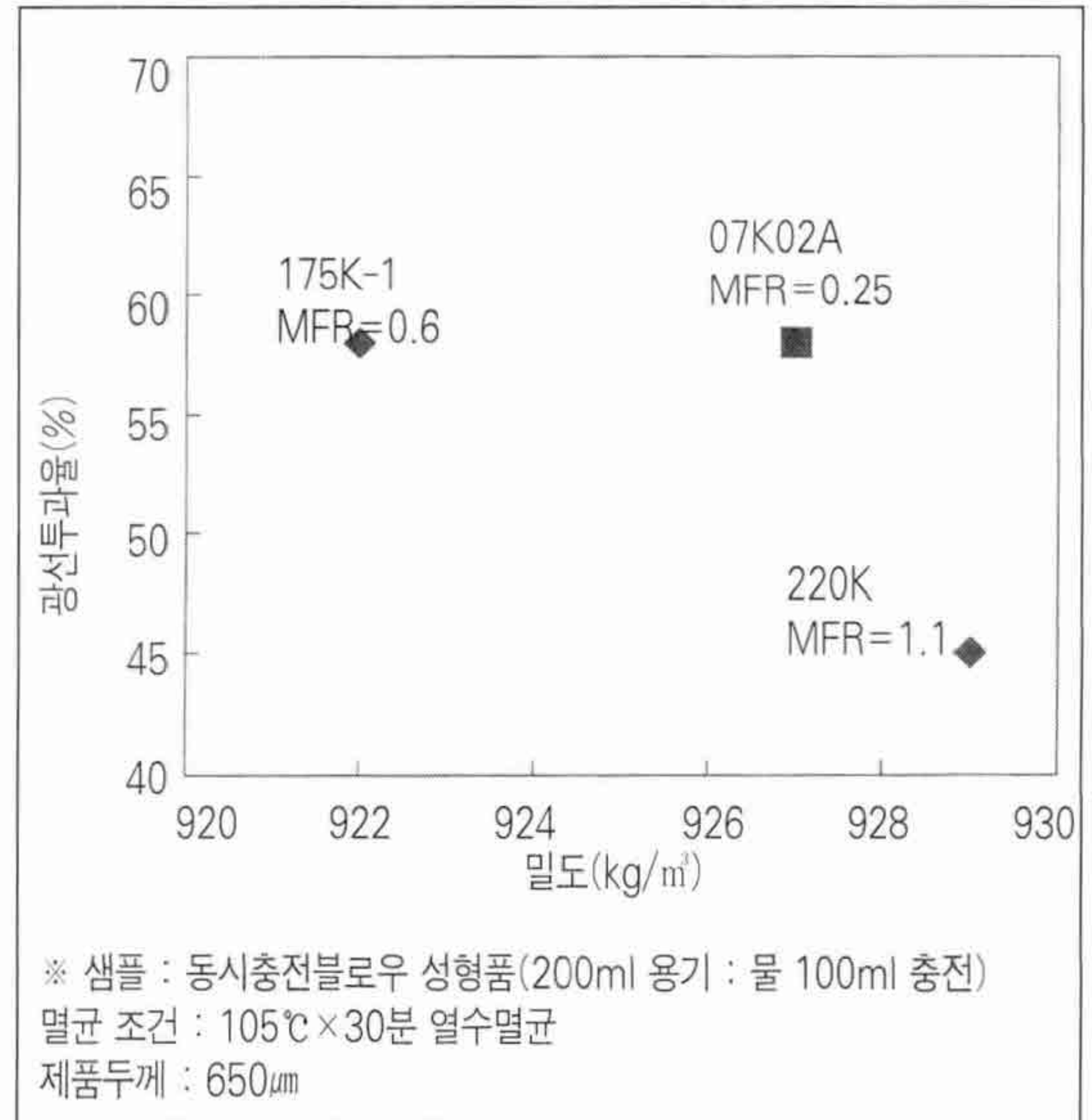
항 목	단 위	175K 기준품	175K-1 저용출품	07K02A 저용출품	220K 저용출품
다이스웰(at 235℃)	-	1.9	2.0	1.7	2.0
용융장력(at 190℃)	mN	120	140	120	90

※ 다이스웰 사용기기 - 사용기기 : 멜트인덱서, 압출량 : 3g/min, 용융장력, 사용기기 : 모관점도계, 캐피러리 : L/D=8/2.095mm, 압출속도 : 10mm/min

[그림 3] 밀도와 투습도, 산소투과도의 관계



[그림 4] 밀도와 광선 투과율의 관계



을 관계를 나타낸다.

페트로센 175K-1은 기존품이 175K와 동등하며 규격의 55% 이상 만족한다.

페트로센 07K02A는 수지 설계를 최적화하는 것으로 밀도가 높음에도 불구하고 뛰어난 투명성을 나타낸다.

페트로센 220K는 제품두께가 650μm에서는 규격의 55%를 화회하기 때문에 제품 두께를 얇게 설정할 필요가 있다.

6) 가공성

블로우 성형을 하려면 용융물성 중에서 다이스웰과 용융장력이 중요하다.

다이스웰이란 압출성형에 있어서 응용물의 직경이 다이의 직경보다도 커지는 현상이며 일반적으로 다이스웰이나 용융장력이 작은 수지는 소형제품, 큰 수지일수록 내용적이 큰 제품의 성형이 가능하다. 다이스웰과 용융장력을 [표 5]에 나타낸다.

페트로센 175K-1은 기존품 175K와 동등한 가공성을 나타낸다.

페트로센 07A02A는 분자량 분포를 좁게하고 있기 때문에 MFR이 낮음에도 불구하고 다이스웰, 용융장력은 175K와 동등하여 같은 조건으로 가공을 할 수 있다.

3. 마무리

이번에는 동시 충전 블로우 성형용 의약품 용기에 적합한 저용출 그레이드를 중심으로 소개하였다.

의약품 용기의 플라스틱화 경향에 힘입어 금후에도 지속적으로 저용출 그레이드의 특징을 살린 용도개발이 기대된다. 또 다양화되는 니즈에 대응하기 위해 동시 충전 블로우 성형은 물론 기타 의약품 용기에 관해서도 새로운 그레이드 개발을 진행해 나갈 예정이다. ko