

다회용 점안제의 개봉 후 안정성 평가 -올로파타딘, 플루오로메톨론, 도르졸라미드, 티몰롤 약물 중심-

신서영¹, 장경원², 선상욱³, 하동문^{1*}
¹성균관대학교 약학대학, ²대원대학교 제약품질관리과, ³동신대학교 제약공학과

The in-use stability study of multi-use ophthalmic solutions -Focused on Olopatadine, Fluorometholone, Dorzolamide, Timolol-

Seo-young Shin¹, Kyoung won Jang², Sangouk Sun³, Dongmun Ha^{1*}

¹School of Pharmacy, Sungkyunkwan University

²Department of Pharmaceutical Quality, Daewon University College

³Department of Pharmaceutical Engineering, Dongshin University

요약 다회용 점안제는 개봉 후 여러 번 사용되기 때문에 사용 중 품질저하 가능성이 높다. 다회용 점안제의 개봉 후 안정성 평가 관련 국내외 규정의 비교분석을 통해 제제별 안정성을 평가하여 개봉 후 안전한 사용기간을 제안하고자 한다. 국내에서 다빈도로 사용중인 다회용 점안제 4종(올로파타딘염산염(Olo), 플루오로메톨론(Flu), 도르졸라미드염산염(Dor), 티몰롤말레산염(Timol))을 대상으로 개봉 후 실제 사용방법에 따른 보관조건을 통해 안정성을 평가하였다. 연구결과 Olo는 개봉 2개월 이후 주성분 및 보존제 함량이 감소하였고, Flu는 개봉 후 28일 차부터 함량이 감소되었다. Dor와 Timol 복합점안제의 경우 Dor은 함량 및 유연물질이 개봉 후 14일부터, Timol의 함량은 개봉 후 28일부터 안정성 저하를 보였다. Olo, Flu은 개봉 후 28일 이내로, Dor, Timol은 개봉 후 14일 이내에만 사용되어야 한다. 무균제제인 다회용 점안제는 개봉 후 안정성 평가를 통해 사용기간 설정에 대한 규제제도 개선이 필요함을 제안하고자 한다.

Abstract Multi-use ophthalmic solutions are used many times after opening; therefore, there is a high possibility of decreased quality during use. This study was conducted to determine the recommended use period of multi-use ophthalmic solutions based on evaluation of the stability by comparing stability evaluation regulations of the USA, EU and Korea We selected four types of multi-use ophthalmic solutions (Olopatadine (Olo), Fluorometholone (Flu), Dorzolamide (Dor), Timolol (Timol)) that are frequently marketed in Korea and evaluated their stability during storage according to the actual usage method after opening. The Olo had a decrease in assay and preservative content at 2 months after opening, while Flu showed a significant difference from day 28 after opening. For Dor, significant differences were observed from day 14 after opening in the assay and impurity test item and Timol showed a significant difference from day 28 after opening. Based on the results of the stability test Olo and Flu should only be used within 28 days of opening, while Dor and Timol should be used within 14 days of opening. Therefore, we suggest that regulations system related use periods of multi-use ophthalmic solutions designed as aseptic preparations should be improved based on the results of stability tests after opening.

Keywords : multi-use ophthalmic solution, in-use stability, beyond-use date, sterile preparation, stability test

*Corresponding Author : Dongmun Ha(Sungkyunkwan Univ.)

Tel: +82-31-290-7761 email: sring777@skku.ac.kr

Received October 15, 2018

Accepted February 1, 2019

Revised (1st November 21, 2018, 2nd December 7, 2018)

Published February 28, 2019

1. 서론

의약품에 표기되는 사용기한 또는 유효기간(Shelf life or Expiration date)은 포장상태의 개봉 전 의약품을 대상으로 실시한 장기보존시험(Long-term), 가속(Accelerate)시험 등의 안정성 시험 결과를 근거하여 설정된 기간이다[1-4]. 하지만 다회 투여 용기에 포장되어 개봉 후에도 여러 번 사용되고 있는 의약품 등의 경우 조제 조건 및 반복 사용 등으로 인하여 약물에 대한 물리적, 화학적, 미생물학적 변질이 발생할 수 있는 가능성이 존재하기 때문에 개봉 후 안정성 자료를 근거로 개봉 후 사용기한 정보가 필요하다[5-6].

특히 다회용 투여 용기에 충전 되어 유통되는 다회용 점안제(Multi-use ophthalmic solution)는 일정 치료기간 동안 증상 완화 및 개선을 위해 개봉 후에 여러 번 사용되는 무균 제제이다[7-8]. 무균 제제인 만큼 투여기간 동안 미생물 오염이 발생하지 않도록 주의하며 사용할 필요가 있다[9].

2018년 현재 국내 안과용제 품목 중 약 65%가 다회용 점안제이며[10] 최근 고령인구의 증가로 인해 노인성 안과질환 및 안구수술 이후 치료 목적의 다회용 점안제 처방률이 증가하고 있다[11]. 다회용 점안제는 사용 중 부주의[12] 혹은 개봉 후 외부 환경에 지속적으로 노출됨에 따라 품질의 변질 가능성이 존재하기 때문에[13] 미생물 오염 등의 품질 이슈를 방지하고자 벤잘코늄염화물 등의 보존제를 첨가하기도 하지만[14] 보존제가 첨가된 다회용 점안제에서도 개봉 조건으로 인해 미생물의 오염률이 높은 경우 최대 70%에 달한다는 연구결과가 발표된 바 있으며[13,15], 이에 따라 개봉 후 반복 사용하는 제제의 변질 가능성을 낮추고 품질확보를 위한 개봉 후 안정성 평가의 이슈가 부각되고 있다.

1998년과 2001년 유럽 EMA에서는 무균제품의 개봉 후 최대 사용기한을 명시하는 가이드라인과 개봉 후 안정성 시험방법에 대한 가이드라인을 발표하였고[16], 미국 USP에는 각 제형별 개봉 후 최대 사용기한을 명시하고 있다[17-19]. 국내에서도 이러한 추세에 따라 관련 가이드라인을 발표하였으나 EMA의 개봉 후 안정성 시험 방법을 적용하여 시험 설계 방법에 대해서만 언급하고 있을 뿐 개봉 후 안정성 평가에 관한 구체적인 설정 방안이 미흡한 상황이다[20].

대만의 연구[21]에서는 클로헥시딘 디글루코네이트

(Chlorhexidine digluconate) 를 주성분으로 하는 다회용 점안제의 개봉 후 안정성을 평가하여 개봉 후 사용기한을 4주로 제안하였다. 그러나 점안제 내용물 제거방법을 적용하지 않음에 따라 실제 사용방법이 고려되지 않았고, 다양한 점안제의 안정성을 비교하기에 한계점이 있었다. 국내에서는 점안제의 안정성 평가에 관한 연구는 현재까지 진행된 바 없었으나, 소아에게 가장 많이 사용되고, 안정성 변화의 우려가 큰 다회용 건조시럽제(Dry Syrup) 세파클러수화물(Cefaclor)과 아목시실린-클라불란산칼륨(Amoxicillin- Potassium Clavulanate)의 개봉 후 안정성을 평가한 2개의 연구[22-23]가 있었다. 연구결과, 세파클러수화물(Cefaclor) 건조시럽은 완제 용기에서뿐만 아니라 소분용기에서의 안정성이 시간이 지남에 따라 pH 및 함량은 낮아지고 유연물질은 증가하는 경향을 나타내어, 실온에서 14일 이내 사용을 권장하였다. 냉장 보관이 요구되는 아목시실린 - 클라불란산칼륨(Amoxicillin - Potassium Clavulanate) 건조시럽은 개봉 후 3일 동안만 안정성이 유지됨을 확인하였다.

이에 본 연구에서는 국내에서 가장 많이 사용되는 다회용 점안제를 대상으로, 실제 사용방법을 적용한 연구 설계를 통해 다회용 점안제의 성분별 안정성을 평가하고자 한다. 세부 연구목적은, 첫째 다회용 점안제의 개봉 후 안정성 평가와 관련한 유럽, 미국 그리고 국내 관련 규정을 비교해보고, 둘째 다회용 점안제의 다빈도 제품을 대상으로 개봉 후 안정성 시험을 진행하여 품질과 안정성을 분석하고, 셋째 연구결과를 바탕으로 제제별 개봉 후 안전한 사용기간에 대해 제안하고자 한다.

2. 이론적 배경

2.1 완제의약품 안정성 시험 기준

국내 식약처의 의약품 품목허가 또는 신고 신청 시에는 「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」의 제5조(심사 자료의 종류), 제7조(심사 자료의 요건)에 의거하여 「의약품등의 안정성 시험기준」에 따라 실시한 안정성 자료를 제출해야 한다[24].

안정성시험은 의약품 및 의약품의 저장 방법 및 조건, 사용 기간 등을 설정하고자 실시하는 시험으로써 경시변화에 따른 해당 품목의 안정성을 확인하고 품질을 보증하기 위한 것이다. 시험조건 및 기준에 따라 장기보

존시험, 가속시험, 가속시험, 중간조건시험으로 나뉘게 된다.

장기보존시험은 「의약품등의 안정성 시험기준」의 정의된 바에 따라 의약품 및 의약품외품의 저장조건 하에서 사용기간 또는 유효기간을 설정하기 위하여 장기간에 걸쳐 의약품의 물리화학 및 생물학적 안정성을 확인하는 시험이며, 가속시험은 「의약품등의 안정성 시험기준」의 정의된 바에 따라 가속조건 하에서 의약품 및 의약품외품의 분해과정 및 분해산물 등을 확인하기 위한 시험이다. 가속시험은 「의약품등의 안정성 시험기준」의 정의된 바에 따라 장기보존시험의 저장조건을 벗어난 단기간의 가속조건이 의약품 및 의약품외품의 안정성에 미치는 영향을 평가하며, 중간조건시험은 「의약품등의 안정성 시험기준」의 정의된 바에 따라 가속시험에서 유의성 있는 변화가 있을 때 중간조건에서 실시하는 시험이다. 다만 30±2℃, RH(related humidity) 65±5% 조건 혹은 반투과 용기의 경우 30±2℃, RH 35±5% 조건에서 장기보존시험을 실시한 경우 장기보존시험이 중간조건시험을 대신할 수 있다.

일반적으로 의약품의 사용 기간 등은 실제 수행한 장기보존 시험기간 이내로 정하게 되고, 장기보존시험과 가속시험 결과로 외삽법 혹은 통계분석법 등의 방법을 통해서도 정할 수 있다.

「의약품등의 안정성 시험기준」에 따라 실시한 안정성 시험 자료는 「의약품의 품목 허가신고·심사 규정」의 제5조(심사 자료의 종류), 제7조(심사 자료의 요건)에 의거하여 품목 허가 혹은 신청 요건에 포함되며, 크로마토그램을 포함한 시험내용을 검토할 수 있도록 준비되어야 한다.

2.2 국내외 개봉 후 안정성 관련 규정

유럽 EMA(European Medicine Agency)에서는 다회용량 용기에 포장 되어 반복적으로 사용되는 의약품의 경우 개봉 후 품질 이슈가 발생할 수 있음을 인지하고 1998년 7월에 「Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution」을 통해 무균 제제의 개봉 후 최대 사용 기한을 명시하였다[25].

보존제가 들어 있지 않은 수형 제형의 무균제제(Unpreserved aqueous sterile products)와 보존제가 들어 있는 비 수형/수형 제형의 무균제제(Aqueous

preserved sterile products & Non-aqueous sterile products)로 구분하였고, 보존제가 들어 있지 않은 제제의 경우 미생물학적 관점에서 개봉 및 조제, 희석 등의 조작으로 미생물 오염 발생 가능성이 있기 때문에 즉시 사용할 것을 권장하였다. 특히 이식제(Infusion)나 주사제(Injection)는 개봉 후 즉시 사용할 것을 우선 권장하며, 그렇지 않은 경우 2~8℃ 온도에서 보관하여 24시간이 지나기 전에 사용할 것을 권장하고 있다.

일반적으로 보존제가 들어있는 무균제제의 개봉 후 최대 사용기한은 28일 이내로 설정해야 한다고 명시하였으며, 2001년 5월 완제의약품의 개봉 후 안정성 평가를 위한 시험방법 등을 기재한 「Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products」를 추가로 발표하였다.

미국의 경우 개봉 후 안정성 시험과 관련된 규정은 제시되어 있지 않지만 미국약전 USP(United States Pharmacopoeia)의 'General notices and requirements', <795> Pharmaceutical compounding-non-sterile preparations, <797> Pharmaceutical compounding-sterile preparations 항을 통해 제형의 종류에 따른 개봉 후 최대 사용기한을 명시하고 있다. 무균제제와 비무균제제로 구분하여 보존제 등과 같은 항미생물 첨가제를 포함한 다회 용량 용기에 포장된 품목의 경우 개봉 후 28일 이내, 비수제형의 경우 API(Active Pharmaceutical Ingredient)의 유통기한(Expiration date)과 6개월 중 더 짧은 기간, 물이 들어 있는 경구 제형의 경우 냉장 보관 시 14일 이내, 물이 들어 있는 국소 또는 표피 및 점막 적용 액 (Topical/Dermal and mucosal liquid)과 반고형제형의 경우 개봉 후 최대 30일 이내에 사용할 것을 권장하고 있다.

국내 MFDS(Ministry of Food and Drug Safety)에서도 이러한 추세에 따라 2016년 12월 ‘완제의약품 개봉 후 사용기간 설정을 위한 가이드라인’을 발표하여 ‘개봉 후 사용기한’에 대한 개념을 언급하고 있으나, 아직까지 구체적인 개봉 후 사용기한 설정에 관한 방안은 제시되지 않은 현황이다.

「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」 및 「의약품등의 안정성 시험기준」을 살펴보더라도 포장이 완료된 개봉되기 이전의 완제의약품을 대상으로 실시한 안정성 자료만 허가요건으로써 포함되어 있을 뿐 의약품의 개봉 후 안정성 자료는 허가 요건에 포함되어 있지 않으며, 제

약사의 개별적인 검토에 의해 필요하다고 판단될 경우에만 개봉 후 안정성 평가를 실시하도록 되어 있다.

다만 해당 가이드라인에서는 개봉 후 안정성 평가 시 진행되는 시험 설계 방법에 대한 내용을 담고 있다. 유럽 EMA에서 발표한 「Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products」에서 설명하고 있는 시험 설계 방법과 마찬가지로 배치 선정, 시험 디자인, 시험 항목, 기준 및 시험방법 등에 대해 명시하고 있고, 제품 허가사항에 기재된 용법·용량에 따라 실제 사용 환경을 반영하여 시험을 설계하도록 되어 있다.

3. 연구방법

3.1 연구대상

제형의 특성상 무균 시설에서 제조되는 무균 제제이지만 개봉 후 다회 사용되는 용법·용량 조건으로 인하여 무균 조건을 유지하기 어려워 미생물 오염 등의 안정성 변질 우려[12-13, 15]가 큰 다회용 점안제를 시험 대상으로 선정하였다.

Table 1. 2016, 3Q, IMS health data, Market share of ophthalmic solutions.

| Ophthalmic solutions Market share in 2016, 3Q | |
|---|----------------------|
| 1 | Glaucoma (21%) |
| 2 | Anti-bacterial (12%) |
| 3 | Anti-allergy (10%) |

시험 대상을 선택하기 위해서 IMS(Intercontinental Marketing Services) health data의 2016년 3Q 자료를 참고하여 점안용제의 시장 점유율(Market share)을 조사하였고, 상위 매출 3위까지 해당하는 적응 군을 선정하였다[Table 1], 마찬가지로 IMS health data를 참고하여 각 적응 군별 매출 추이를 분석하여 각 적응 군별 매출 1위에 해당하는 약물인 올로파타딘염산염, 플루오로메톨론, 도르졸라미드염산염 및 티몰롤말레산염을 주성분으로 함유하는 점안제를 시험대상으로 선정하였다[Table 2].

Table 2. Characteristic of ophthalmic solutions for in-use stability study after opening.

| API | Strength (mg/mL) | Capacity (mL) | Preservative | Preservative strength (mg/mL) |
|---------------------------|------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------|
| Olopatadine hydrochloride | 2.22 | 3.0 | Benzalkonium chloride | 0.10 |
| Fluorometholone | 1.00 | 5.0 | Benzalkonium chloride | 0.05 |
| Dorzolamide hydrochloride | 22.26 | 5.0 | Benzalkonium chloride | 0.075 |
| Timolol maleate | 6.83 | | | |

Abbreviations: API, active pharmaceutical ingredient.

3.2 시약 및 기기

각 시험 약물의 표준품은 sigma에서 구매한 USP reference standard를 사용하였고, 이동상 및 희석액 제조를 위하여 potassium phosphate monobasic 99.0%(samchun, extra pure grade), sodium phosphate monobasic anhydrous 98.0%(samchun, extra pure grade), 1-hexanesulfonic acid sodium salt anhydrous 99.0%(samchun), triethylamine 99.0%(samchun, extra pure grade), phosphoric acid 85.0%(samchun, special grade), acetonitrile(Burdick & Jackson, HPLC grade), methanol(Burdick & Jackson, HPLC grade), fluid thioglycollate medium, tryptic soy broth 를 사용하였다. 물은 Cascada™ IX waterpurification system을 통해 정제된 정제수를 사용하였고, Mettler toledo new classic MF ML-204와 AND FX-3000i 저울을 사용하여 표준품 및 시약의 무게를 측정하였으며 이동상 제조 및 샘플 전처리 진행을 위해 Effendorf Research micropipette 과 Corning PC-420D, JEIOTECH MS-22BB 모델의 Stirrer, JEIOTECH Power sonic 420 모델의 sonicator 를 사용하였다. WELCH 2546C-10 진공펌프와 WHEATON(USA) 여과기 세트를 사용하여 이동상을 여과하였고, Mettler toledo의 Seven compact 모델의 pH meter를 이용해 이동상의 pH 조절 및 각 점안제의 pH를 측정하였다. 시험 검체 및 표준품 보관을 위해 (주)바이오프리社의 Cold chamber BF-1200C 모델을 사용하였고, 무균시험의 미생물 배양을 위해 SANYO社의 CO₂

Incubator MCO-20AIC를 사용하였다. 주성분 함량시험 및 보존제 함량, 유연물질 분석을 위하여 Waters alliance 2695 모델의 HPLC(High performance liquid chromatography)와 Waters acquity UPLC(Ultra-high performance liquid chromatography)를 사용하였다.

3.3 분석 방법

EMA의 「Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal product」의 내용을 적용하여 시험항목을 물리적, 화학적, 미생물학적 특성으로 구분하여 설정하였고, 허가 사항에 표기된 용법·용량 및 보관 조건 등을 반영하여 시험을 설계하였다.

3.3.1 시험 설계

선정한 품목의 실제 허가 사항에 표기된 용법·용량 및 보관 조건 등을 최대한 반영한 시뮬레이션 디자인으로 시험을 설계하였으며, 각 제품의 허가된 보관 조건(1~30℃) 내에서 냉장(2~8℃) 조건과 RT(25±2℃) 조건으로 보관온도를 설정하였다. 다만 도르졸라미드염산염과 티몰롤말레산염 복합제의 경우 허가사항에 기재된 보관 조건은 15~25℃ 였으나, 도르졸라미드염산염과 티몰롤말레산염 각각의 단일 성분 품목의 보관 조건은 실온(1~30℃) 보관 조건으로써 동일 성분에 대한 복합제와 단일제의 보관 조건이 서로 상이하였다. 또한 티몰롤말레산염 단일제의 경우, 단일제로 허가 받은 품목에 대해 각각의 보관 조건이 상이함에 따라 도르졸라미드염산염과 티몰롤말레산염 복합제의 보관온도에 대한 bias를 보강하고자 냉장(2~8℃) 조건을 추가하여 시험을 실시하였다.

설정한 온도 조건 하에서 3개월간 보관 하면서 시험 시작 시점(개봉 시점)과 개봉 후 14일, 28일, 2개월, 3개월 시점에서 물리적 항목(성상), 화학적 항목(pH, 함량, 보존제 함량, 유연물질), 미생물학적 항목(무균시험)에 대한 각 약물별 개봉 후 안정성 평가를 실시하였다. 허가된 용법·용량에 따라 실제 사용되는 조건과 동일한 간격으로 제품의 마개 여닫기 횟수를 정해 시행하였고 일정량의 내용물을 제거하는 방법(Withdrawal method) 적용 후 용기에 남은 내용물을 가지고 개봉 후 안정성 평가 시험을 실시하였다[Table 3].

3.3.2 시험 항목

점안제의 개봉 후 안정성 변화 여부를 적절히 평가하

기 위해 EMA의 「Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal product」의 내용을 적용하여 물리적, 화학적, 미생물학적 특성으로 나누어 설정하였다.

물리적 특성의 세부 시험 항목으로는 성상 변화 여부와 이물 발생 여부를 확인하였다. 개봉 후 각 제품의 성상 평가를 통해 제품의 색과 탁도 등의 변화 여부와 보관 조건에 따른 침전물 등의 이물 발생 여부를 확인하였다.

화학적 특성의 세부 시험 항목으로는 pH, 주성분 함량, 보존제 함량, 유연물질 항목으로 설정하였고, pH 항목에 대해서는 제품의 초기 측정값을 기준으로 시험 기준 범위 이내에서의 변화량이 발생하는지 확인하였다. 동일한 방식으로 각 제품의 약물 함량 변화 여부와 보존제 함량 변화 여부에 대해 평가하였고, 유연물질 발생 여부와 시간 경과에 따른 증가 여부를 시험하였다. 주성분 함량 및 보존제 함량, 유연물질 분석은 밸리테이션 된 분석 방법으로 HPLC를 이용하여 분석하였다.

미생물학적 특성을 확인하기 위해 무균 시험을 실시하였다. 개봉 전 무균 제제로 제조 되지만 개봉과 동시에 무균 조건이 유지되지 않음에 따라 개봉 후 시간 경과에 따른 미생물 발생 여부를 확인하였다.

Table 3. In-use stability test design for determining beyond-use date of study ophthalmic solutions.

| Product | Container type | Storage temp. | Number of opening | With-drawal method | Test time point |
|---------------------------|--------------------------------|---------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| Olopatadine hydrochloride | Opaque plastic container | 2-8℃ | Opened once a day | Removed one drop each time | 0D, 14D, 28D, 2M, 3M |
| | | RT | | | |
| Fluoro-metholone | Transpar-ent plastic container | 2-8℃ | Opened four times a day | Removed one drop each time | 0D, 14D, 28D, 2M, 3M |
| | | RT | | | |
| Dorzolamide hydrochloride | Opaque plastic container | 2-8℃ | Opened twice a day | Removed one drop each time | 0D, 14D, 28D, 2M, 3M |
| | | RT | | | |
| Timolol maleate | | | | | |

Abbreviations: RT, room temperature; 0D, 0 day; 14D, 14 day; 28D, 28 day; 2M, 2 month; 3M, 3 month

3.3.3 시험 방법

3.3.3.1 물리적 항목

대한민국약전(식약처 고시 제2018-16호) [별표 1] 통칙 29항에 따라 각 점안제의 개봉 후 시간 경과에 따른 성상 변화 여부를 육안으로 관찰하였다.

3.3.3.2 화학적 항목

화학적 항목의 주성분 함량 시험, 보존제 함량 시험, 유연물질 시험은 밸리데이션(Validation) 된 HPLC 분석법을 이용 하였다[Tabel 4].

Table 4. HPLC conditions for in-use stability test of study products.

| Product | | Olopatadine hydrochloride ophthalmic solution | | |
|-----------|-----------------|---|---|-----------------------|
| Test item | | Assay/Impurity | Preservative | |
| Condition | Column | C18, 4.6 * 150 mm, 5 μm / 30 °C | C18, 4.6 * 100 mm, 5 μm / 40 °C | |
| | M.P/ Diluent | Buffer : ACN (72:28) * Buffer = 0.1M KH ₂ PO ₄ and then add 0.1% TEA → pH 3.0 | Buffer:ACN (7:13) * Buffer = 0.05M KH ₂ PO ₄ +0.057M Sodium-hexanesulfonate→ pH 2.9 | |
| | W.L(nm) | 299 | 215 | |
| | Inj.vol(μℓ) | 5 | 30 | |
| | Flow | Isocratic, 1.0 mL/min | Isocratic, 1.2 mL/min | |
| Product | | Fluorometholone ophthalmic suspension | | |
| Test item | | Assay/Impurity | Preservative | |
| Condition | Column | C18, 4.6 * 250 mm, 5 μm / 40 °C | C18, 4.6 * 100 mm, 5 μm / 40 °C | |
| | M.P/ Diluent | MeOH:P.W(60:40) / MeOH | Buffer:ACN (7:13) * Buffer = 0.05M KH ₂ PO ₄ +0.057M Sodium-hexanesulfonate→ pH 2.9 | |
| | W.L(nm) | 254 | 215 | |
| | Inj.vol(μℓ) | 5 | 30 | |
| | Flow | Isocratic, 1.2 mL/min | Isocratic, 1.2 mL/min | |
| Product | | Timolol maleate (Dorzolamide hydrochloride and Timolol maleate ophthalmic solution) | | |
| Test item | | Assay/Impurity | Preservative | |
| Condition | Column | C18, 4.6 * 250 mm, 5 μm / 40 °C | C18, 4.6 * 100 mm, 5 μm / 40 °C | |
| | M.P/ Diluent | Buffer:MeOH (120:80) * Buffer= 0.08M NaH ₂ PO ₄ → pH 2.8 | Buffer:ACN (7:13) * Buffer = 0.05M KH ₂ PO ₄ +0.057M Sodium-hexanesulfonate→ pH 2.9 | |
| | W.L(nm) | 295 | 215 | |
| | Inj.vol(μℓ) | 5 | 30 | |
| | Flow | Isocratic, 1.0 mL/min | Isocratic, 1.2 mL/min | |
| Product | | Dorzolamide hydrochloride (Dorzolamide hydrochloride and Timolol maleate ophthalmic solution) | | |
| Test item | | Assay/Impurity | Preservative | |
| Condition | Column | C18, 4.6 * 250 mm, 5 μm / 30 °C | C18, 4.6 * 100 mm, 5 μm / 40 °C | |
| | M.P/ Diluent | A: ACN B: 0.2% Phosphoric acid ACN : 0.2% Phosphoric acid (5:95) | Buffer:ACN (7:13) * Buffer = 0.05M KH ₂ PO ₄ +0.057M Sodium-hexanesulfonate→ pH 2.9 | |
| | W.L(nm) | 253 | 215 | |
| | Inj.vol(μℓ) | 5 | 30 | |
| | Flow | Gradient, 1.2 mL/min | | Isocratic, 1.2 mL/min |
| | | Time (min) | MP-A | |
| 0 | | 5 | 95 | |
| 15.0 | | 5 | 95 | |
| 15.1 | | 95 | 5 | |
| 20.0 | 95 | 5 | | |
| 20.1 | 5 | 95 | | |
| 30.0 | 5 | 95 | | |

각 점안제 별로 USP40-NF35 official monograph-Olopatadine hydrochloride ophthalmic solution, USP40-NF35 official monograph-Fluorometholone ophthalmic suspension, USP40-NF35 official monograph-Dorzolamide hydrochloride and Timolol maleate ophthalmic solution에 수재된 Assay 항과 Impurities 항에 따라 함량 시험 및 유연물질 시험을 실시하였다.

각 점안제의 주성분 약물 농도에 따라 일정량을 취하여 희석액으로 희석한 뒤, Waters HPLC system으로 분석하였고 이 시험법은 공정서에 수재된 밸리데이션 (Validation) 된 시험법이다.

계산식은 각 점안제 별로 USP-NF official monograph에 기재된 식을 사용하였고, 계산된 각 점안제의 주성분 함량 및 유연물질의 양은 %로 나타내었다.

시험 대상으로 선정된 다회용 점안제에는 공통적으로 보존제 벤잘코늄염화물(Benzalkonium chloride)이 함유되어 있었다. 개봉 후 시간 경과에 따른 보존제 함량 변화 여부를 확인하기 위해 벤잘코늄염화물의 HPLC 분석 밸리데이션 연구 내용이 실린 Danijela A.Kostic[26]의 연구문헌을 참고하여 보존제 함량 시험을 실시하였고, 이 시험법은 밸리데이션 된 시험법이다.

3.3.3.3 미생물학적 항목

대한민국약전(식약처 고시 제2018-16호) [별표 5] 일반시험법의 ‘11. 무균시험법’에 따라 시험하였다.

4. 연구결과

연구를 위해 선정된 단일 및 복합 점안제를 대상으로 물리적(성상), 화학적(pH, 주성분 함량, 보존제 함량, 유연물질), 미생물학적(무균시험) 항목에 대하여 냉장 조건(2~8°C), RT(25±2°C) 조건에서 보관 후 개봉 후 안정성 평가를 진행하였다[Table 5, Table 6].

4.1 물리적 항목

올로파타딘염산염 2.22 mg/mL 점안제의 경우 개봉 직후 무색의 투명한 점안액의 성상을 나타냈고 3개월의 보관기간 동안 성상 변화는 나타나지 않았다. 플루오로메톨론 1.0 mg/mL 점안제의 경우 개봉 직후 백색의 현탁액의 성상을 나타냈으며 3개월의 보관기간 동안 성상

변화는 나타나지 않았으나, 반복적인 뚜껑 여닫기로 인해 시간경과에 따라 점안액이 나오는 용기 턱에 하얀 결정이 생기는 것을 관찰할 수 있었다.

도르졸라미드염산염 22.26 mg/mL 과 티몰롤말레산염 6.86 mg/mL 복합 점안제의 경우 개봉 직후 무색의 약간의 점조성이 있는 맑은 액의 성상을 보였으며 3개월의 보관기간 동안 성상변화는 나타나지 않았으나, 반복적인 뚜껑 여닫기 및 내용물의 점도 등으로 인해 시간경과에 따라 점안액이 나오는 용기 턱에 하얀 결정이 생기는 것을 관찰할 수 있었다.

Table 5. In-use stability result of ophthalmic solutions at storage temperature 2~8°C.

| | Time (month) | Olo | Flu | Dor | Timol |
|----------------------------------|--------------|------------|-------------------|------------|------------|
| Appearance | 0 | Clear | White, suspension | Clear | |
| | 0.5 | NC | NC/* | NC/* | |
| | 1 | NC | NC/* | NC/* | |
| | 2 | NC | NC/* | NC/* | |
| | 3 | NC | NC/* | NC/* | |
| * white crystal at container tip | | | | | |
| pH | 0 | 6.76 | 7.10 | 5.59 | |
| | 0.5 | 6.88 | 7.13 | 5.62 | |
| | 1 | 6.91 | 7.09 | 5.58 | |
| | 2 | 6.96 | 7.17 | 5.67 | |
| | 3 | 6.94 | 7.23 | 5.67 | |
| Assay (%) | 0 | 98.3 | 100.6 | 101.0 | 100.5 |
| | 0.5 | 99.3 | 101.9 | 95.9 | 96.6 |
| | 1 | 98.8 | 101.8 | 97.8 | 94.1 |
| | 2 | 93.9 | 98.2 | 96.8 | 94.6 |
| | 3 | 95.4 | 95.7 | 97.9 | 93.8 |
| Impurity | 0 | Acceptable | Acceptable | Acceptable | Acceptable |
| | 0.5 | Acceptable | Acceptable | Unsuitable | Acceptable |
| | 1 | Acceptable | Acceptable | Unsuitable | Acceptable |
| | 2 | Acceptable | Acceptable | Unsuitable | Acceptable |
| | 3 | Acceptable | Acceptable | Unsuitable | Acceptable |
| Preservative | 0 | 100.2 | 103.8 | 95.1 | |
| | 0.5 | 96.6 | 96.3 | 96.7 | |
| | 1 | 98.4 | 85.5 | 94.3 | |
| | 2 | 99.5 | 92.3 | 94.6 | |
| | 3 | 88.0 | 88.7 | 93.8 | |
| Sterility | 0 | Sterile | Sterile | Sterile | |
| | 0.5 | NP | NP | NP | |
| | 1 | Sterile | Sterile | Sterile | |
| | 2 | NP | NP | NP | |
| | 3 | Sterile | Sterile | Sterile | |

Abbreviations: Olo, olopatadine hydrochloride ophthalmic solution; Flu, fluorometholone ophthalmic solution; Dor, Timolol, dorzolamide hydrochloride and timolol maleate ophthalmic solution; N.C, Not changed; N.P, Not performed.

Table 6. In-use stability result of ophthalmic solutions at storage temperature RT(room temperature).

| | Time (month) | Olo | Flu | Dor | Timol |
|----------------------------------|--------------|------------|-------------------|------------|------------|
| Appearance | 0 | Clear | White, suspension | Clear | Clear |
| | 0.5 | NC | NC/* | NC/* | NC/* |
| | 1 | NC | NC/* | NC/* | NC/* |
| | 2 | NC | NC/* | NC/* | NC/* |
| | 3 | NC | NC/* | NC/* | NC/* |
| * white crystal at container tip | | | | | |
| pH | 0 | 6.76 | 7.10 | 5.59 | |
| | 0.5 | 6.90 | 7.13 | 5.62 | |
| | 1 | 6.92 | 7.09 | 5.58 | |
| | 2 | 6.97 | 7.17 | 5.67 | |
| | 3 | 6.99 | 7.23 | 5.67 | |
| Assay (%) | 0 | 98.3 | 100.6 | 101.0 | 100.5 |
| | 0.5 | 99.5 | 96.6 | 95.6 | 97.4 |
| | 1 | 99.4 | 94.5 | 94.9 | 97.3 |
| | 2 | 97.1 | 93.7 | 92.5 | 95.0 |
| | 3 | 99.3 | 93.1 | 92.2 | 94.1 |
| Impurity | 0 | Acceptable | Acceptable | Acceptable | Acceptable |
| | 0.5 | Acceptable | Acceptable | Unsuitable | Acceptable |
| | 1 | Acceptable | Acceptable | Unsuitable | Acceptable |
| | 2 | Acceptable | Acceptable | Unsuitable | Acceptable |
| | 3 | Acceptable | Acceptable | Unsuitable | Acceptable |
| Preservation | 0 | 100.2 | 103.8 | 95.1 | |
| | 0.5 | 98.7 | 95.0 | 94.9 | |
| | 1 | 99.2 | 80.1 | 95.1 | |
| | 2 | 100.1 | 92.3 | 92.1 | |
| | 3 | 95.6 | 88.4 | 94.0 | |
| Sterility | 0 | Sterile | Sterile | Sterile | |
| | 0.5 | NP | NP | NP | |
| | 1 | Sterile | Sterile | Sterile | |
| | 2 | NP | NP | NP | |
| | 3 | Sterile | Sterile | Sterile | |

Abbreviations: Olo, olopatadine hydrochloride ophthalmic solution; Flu, fluorometholone ophthalmic solution; Dor, Timolol, dorzolamide hydrochloride and timolol maleate ophthalmic solution; N.C, Not changed; N.P, Not performed.

4.2 화학적 항목

4.2.1 pH

올로파타딘염산염 2.22 mg/mL 점안제의 pH 기준은 USP40-NF35 official monograph에 의거하여 5.0~8.0이며, 3개월 시점까지 냉장 및 RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체에서 pH에 대한 유의적인 변화를 보이지 않았다. 다만, 시간 경과에 따라 pH가 점차 증가하는 패턴을 나타냈으나 기준 범위 이내였다.

플루오로메톨론 1.0 mg/mL 점안제의 pH 기준은 USP40-NF35 official monograph에 의거하여 6.0~7.5이며, 3개월 시점까지 유의적인 변화를 보이지 않았지만 시간 경과에 따라 pH가 점차 증가하는 패턴을 나타냈다.

도르졸라미드염산염 및 티몰롤말레산염 복합 점안제의 pH 기준은 USP40-NF35 official monograph에 의거하여 4.7-6.7이며, 3개월 시점까지 유의적인 변화가 나타나지 않았다.

4.2.2 함량

올로파타딘염산염 2.22 mg/mL 점안제의 함량 기준은 Olopatadine 으로서 90~110%이며(USP40-NF35 official monograph), 개봉 직후 주성분의 함량 범위는 96.18~100.39%로 나타났고 냉장(2~8℃) 조건에서 보관한 검체에 대해서는 시간 경과에 따라 초기 값 대비 감소하는 패턴을 보였으나 유의적인 변화는 나타나지 않았다. RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체의 함량 시험 결과 유의적인 변화는 나타나지 않았고 기준 범위를 벗어나지 않음을 확인하였다. 다만 RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체 대비 냉장(2~8℃) 조건에서 보관한 검체의 함량 감소량이 더 크게 나타났다.

플루오로메톨론 1.0 mg/mL 현탁점안제의 함량 기준은 90~110%이며(USP40-NF35 official monograph), 개봉 직후 주성분의 함량 범위는 99.84-101.35%로 나타났고 냉장(2~8℃) 및 RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체 모두 시간 경과에 따라 초기 값 대비 함량이 감소하는 패턴을 보였다. 특히 RT(25±2℃) 보관 조건 검체의 경우 기준 범위를 벗어나지는 않았으나 개봉 후 28일 차부터 초기 값과 비교하였을 때 5% 이상의 유의적인 변화를 보였다. 또한 냉장(2~8℃) 조건에서 보관한 검체 대비 RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체의 함량 감소량이 더 크게 나타남을 확인할 수 있었다.

USP40-NF35 official monograph에 의거하여 도르졸라미드염산염과 티몰롤말레산염 복합 점안제 중 도르졸라미드염산염의 함량 기준은 도르졸라미드(Dorzolamide)로써 90~110%이며 개봉 직후 주성분의 함량 범위는 100.65~101.31%로 나타났다. 3개월 동안 냉장(2~8℃) 조건 및 RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체 모두 USP 함량 기준 범위를 벗어나지는 않았지만, 개봉 후 14일 차부터 초기 함량 값 대비 5% 이상의 유의적인 함량 변화량을 나타냈다.

특히 RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체의 경우 시간 경과에 따라 초기 값 대비 함량이 감소하는 패턴을 보이며, 냉장(2~8℃) 조건에서 보관한 검체 대비 함량 감소량이 더 크게 나타났다. 티몰롤말레산염의 함량 기준은 티몰롤(Timolol)로써 90~110% 이며 개봉 직후 주성분의 함량 범위는 100.47~100.58%로 나타났고, 3개월 동안 냉장(2~8℃) 조건 및 RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체 모두 USP 함량 기준 범위를 벗어나지는 않았지만 시간 경과에 따라 초기 값 대비 함량이 감소하는 패턴을 보였다. 특히 냉장(2~8℃) 조건에서 보관한 검체의 경우 개봉 후 28일 차부터 초기 함량 값 대비 5% 이상의 유의적인 함량 변화량을 나타냈고, RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체 또한 개봉 후 2개월 차부터 초기 함량 대비 5% 이상의 유의적인 변화를 보였다.

4.2.3 보존제 함량

올로파타딘염산염 2.22 mg/mL 점안제에는 보존제 벤잘코늄염산염(Benzalkonium chloride)이 0.1 mg/mL 만큼 함유되어 있으며, 3개월의 시험기간 동안 냉장(2~8℃) 및 RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체에 대한 보존제 함량은 대한민국약전 일반시험법의 ‘16. 보존제 시험법’ 항에 있는 보존제 함량 기준인 80~120%를 만족하였다. 개봉 후 2개월 시점까지는 초기 값 대비 큰 변화량이 없었으나 3개월차 시점에서 감소하는 경향을 보였으며, RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체 대비 냉장(2~8℃) 조건에서 보관한 검체의 보존제 함량 감소량이 더 크게 나타났다.

플루오로메톨론 1.0 mg/mL 현탁점안제에는 보존제 벤잘코늄염산염(Benzalkonium chloride)이 0.05mg/mL 만큼 함유되어 있으며, 3개월의 시험기간 동안 대한민국약전 일반시험법의 ‘16. 보존제 시험법’ 항에 있는 보존제 함량 기준인 80~120%를 만족하였다. 개봉 직후 보존제 함량 범위는 100.40~107.12% 수치에서 개봉 후 14일 차부터 점차 감소하는 경향을 보였다.

도르졸라미드염산염 및 티몰롤말레산염 복합점안제의 보존제 함량 시험 결과 시험기간 동안 기준 이내의 수치를 보였으며 유의적인 변화는 나타나지 않았다.

4.2.4 유연물질

올로파타딘염산염 2.22 mg/mL 점안제의 유연물질 기준은 USP40-NF35 official monograph에 따라 E-isomer

0.5% 이하, Compound B 2.0% 이하, Any individual unknown impurity 0.5% 이하, Total impurity 3.0% 이하이며, 3개월의 시험 기간동안 냉장(2~8℃) 조건에서 보관한 검체에서는 유연물질이 크게 증가하지 않았다. 다만, RT(25±2℃) 조건에서 보관한 검체의 경우 초기 값 대비 3개월차 검체에서 3배 높은 유연물질이 확인되었으나 기준 범위를 벗어나지 않았다.

플루오로메톨론 1.0 mg/mL 현탁점안제의 유연물질 기준은 USP40-NF35 official monograph에 따라 Each impurity 0.5% 이하, Total impurity 1.0% 이하이다. 시험 기간 동안 보관조건에 따른 차이는 보이지 않았으며, 유연물질이 크게 증가하지 않았고 USP 유연물질 기준 범위 또한 벗어나지 않았다.

도르졸라미드염산염 및 티몰롤말레산염 복합 점안제에서 도르졸라미드염산염의 유연물질 기준은 USP40-NF35 official monograph에 따라 Compound B (Cis-dorzolamide) 2.0% 이하, Compound D 0.5% 이하, Any individual unknown impurity 0.5% 이하, Total impurity 3.0% 이하이며, 개봉 후 14일차부터 any individual unknown impurity 가 기준 범위를 벗어나는 것으로 나타났다. 티몰롤말레산염의 유연물질 기준은 Compound B 1.0% 이하, Compound G 0.5% 이하, Any individual unknown impurity 0.6% 이하, Total impurity 2.0% 이하이고 3개월 시점까지 USP 유연물질 기준 범위를 벗어나지 않음을 확인하였다.

4.3 미생물학적 항목

시험 점안제에 대해 개봉 직후, 개봉 후 1개월, 개봉 후 3개월 시점에 남아 있는 내용물에서의 미생물 증식 여부를 관찰하였다. 대한민국약전의 ‘일반시험법’의 11. 무균시험법에 의거하여 액상티오글리콜산배지(FTM; fluid thioglycollate medium) 및 대두카제인소화배지(TS; tryptic soy broth)에서의 미생물의 증식유무를 조사하였을 때 각 시험 시점에서 올로파타딘염산염 점안제, 플루오로메톨론 현탁점안제, 도르졸라미드염산염 및 티몰롤말레산염 복합점안제에서의 미생물 증식이 관찰되지 않음을 확인하였다.

5. 결론 및 고찰

본 연구에서는 국내 점안용제 시장점유율을 근거로 하여 다빈도로 판매·사용되고 있는 올로파타딘염산염, 플루오로메틸론, 도르졸라미드염산염 및 티몰롤말레산염 다회용 점안제를 연구대상으로 선정해 개봉 후 안정성 여부를 평가하였다. 이를 위하여 개봉 후 점안 용기의 뚜껑을 반복적으로 여닫는 사용 조건 등으로 인하여 미생물 오염 등의 약물 안정성의 변질 가능성이 대두 [12-13, 15]되고 있음을 확인하였고, EMA의 개봉 후 안정성 평가 관련 규정[16]에 의거하여 시뮬레이션 디자인을 적용하여 각 시험항목에 대해 약물별로 유의한 변화가 있음을 확인하였다. 이를 통해 다회용 점안제의 개봉 전 안정성 평가결과와 개봉 후 평가결과가 서로 상이할 수 있다는 결과를 도출하였고, 이는 다회용 점안제의 개봉 후 안정성 확립을 위한 연구가 필요함을 시사한다는 점에서 의의가 있다.

다회용 점안제의 개봉 후 안정성을 확인하기 위해 선정 품목의 실제 사용 조건을 가정하여 허가된 용법·용량에 따라 실제 사용되는 조건과 동일한 간격으로 제품의 마개 여닫기 횟수를 정해 시행하였으며, 1회 개봉 시 약 2 분간 개봉 조건을 설정하고 EMA 및 USP의 다회용 점안제의 개봉 후 사용기한인 28일 정보를 참고하여 4주간 반복하였다. 4주 이후에는 마개 여닫기를 시행하지 않고 시험주기에 따라 시험을 진행하였다. 제품 마개 여닫기를 반복하면서 일정량의 내용물을 제거하는 방법 (Withdrawal method)을 적용시킨 후 용기에 남은 내용물을 가지고 개봉 후 안정성 평가 시험을 실시하였다. 점안제의 개봉 후 안정성 변화 여부를 적절히 평가하기 위해 EMA의 「Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal product」의 내용을 적용하여 물리적, 화학적, 미생물학적 특성으로 나누어 세부적인 시험 항목을 설정하였다. 본 시험 설계 내용에 따라 다회용 점안제의 개봉 후 안정성을 확인하여 도르졸라미드염산염의 유연물질 시험에서 개봉 후 14일차에 기준 부적합 결과를 비롯하여 기준 범위 이내이지만 함량 항목에서의 유의적인 변화에 대한 결과를 도출함에 따라 실제 사용 조건에 따른 안정성 확립의 과학적인 근거를 마련하였다.

올로파타딘염산염 점안제의 유연물질 시험 결과 냉장(2~8℃) 보관 조건 대비 RT(25±2℃) 보관 조건에서 검출량이 더 높게 나타났다. 이는 가열 방식과 필터 방식의 2가지 평균 방법에 따른 올로파타딘 점안제의 분해산물

발생 패턴을 연구한 L.M Jurkic외[27]의 연구 결과에서도 열이 가해짐에 따라 올로파타딘 점안액의 분해산물이 크게 증가한 것과 동일한 연구 결과임을 확인할 수 있었다. 또한 함량시험 결과 개봉 후 2개월 차부터 함량 수치가 감소하는 패턴을 보임에 따라 개봉 후 사용기한을 28일 이내로 권장함이 바람직 할 것이다.

플루오로메틸론 점안제의 경우 함량시험 결과 최초 개봉 후 28일차부터 유의적인 변화가 나타났으며 냉장(2~8℃) 보관 조건 대비 RT(25±2℃) 보관 조건에서 더 큰 함량 변화량을 보였다. 이는 플루오로메틸론의 분해산물에 관한 Maha A. Hegazy외[28]의 연구결과에서도 실온 조건에서 불안정하다는 결과와 일치함을 확인할 수 있었다. 이에 따라 플루오로메틸론 다회용 점안제의 개봉 후 사용기한을 28일 이내로 권장하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

도르졸라미드염산염과 티몰롤말레산염 복합 점안제의 경우에는 성장과 pH, 보존제의 변화량은 미미하게 나타났지만, 도르졸라미드염산염의 함량 시험 결과 RT(25±2℃) 보관 조건에서 개봉 후 14일 차부터 유의적인 변화가 나타났고 유연물질 시험에서도 개봉 후 14일 차부터 기준 범위를 벗어나 유의적인 변화를 확인하였다. 이는 보관 온도가 증가함에 따라 도르졸라미드염산염의 분해산물이 발생한다는 선행 연구 결과와 도르졸라미드염산염을 주성분으로 하는 점안액은 광 및 thermal stress 환경에 있어서 불안정한 경향을 보인다는 Harry Brittain[29], N. Sharma[30]의 연구 결과를 참고하였을 때 본 연구 결과와 유사함을 확인할 수 있었다. 티몰롤말레산염의 경우 함량 시험 결과, 최초 개봉 후 28일 차부터 냉장(2~8℃) 보관 조건에서 초기 값 대비 5% 이상의 유의적인 변화를 보였다. 이는 티몰롤말레산염이 실온에서 안정하기 때문에 thermal 및 광 노출 등에 취약할 수 있다는 S.P. Kulkarni[31]의 연구 결과와 유사한 결과였다. 도르졸라미드염산염과 티몰롤말레산염 복합 점안제에 대한 본 연구결과를 근거로 하였을 때, 해당 점안제의 개봉 후 사용기한은 14일 이내로 권장하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

시험 품목 모두 무균시험 결과 평가 기간 동안 개봉 후 점안액에서의 미생물 증식은 관찰되지 않았으나 점안제에 포함된 보존제 벤잘코늄염화물의 농도가 낮을수록 항미생물 효과가 낮음을 확인한 E.Y. Tu[32], M.Q. Rahman[33]의 연구결과를 참고하였을 때, 본 연구의 보

존제 함량 시험결과에서도 시간 경과에 따라 감소하는 경향을 보여 미생물이 증식할 수 있는 가능성을 배제할 수는 없을 것으로 사료된다.

본 연구의 시험대상의 개봉 후 안정성 변화는 용기 마개를 개봉한 조건에서 내용물은 심한 산화작용을 겪게 되며 이로 인해 점안제의 오염이 발생했다는 이유환[34]의 연구결과를 참고할 때 보관 온도를 비롯하여 빛(광)과 공기 중 노출로 인한 영향에서 기인되는 것으로 판단된다. 그리고 본 연구의 개봉 후 안정성 평가 결과를 근거로 제시한 시험 대상 점안제의 개봉 후 사용기한은 EMA의 「Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution」 및 USP <795>, <797> Pharmaceutical compounding 항에서 제시하는 무균제제 / 다회용 점안제의 제형별 사용기한인 개봉 후 28일 이내의 정보와 일관성을 갖는 시험 결과이다.

본 연구 결과를 통해 시험 점안제의 개봉 전 사용기한은 각각 24개월, 36개월이었으나, 개봉 후 사용 조건 등에 의해 의약품의 품질이 영향을 받으므로써 개봉 후 사용기한은 28일 이내로 확인되었다. 이에 따라 동일 품목 일지라도 개봉 전 사용기한과 개봉 후 사용기한이 일치하지 않을 수 있음을 확인할 수 있었다. 때문에 품질의 영향을 최소한으로 낮출 수 있는 조건에서 의약품을 보관 및 사용해야 함을 시사하는 연구 결과라고 판단되며, 이러한 측면에서 다회 용량 용기에 포장 유통 되는 품목의 개봉 후 안정성 평가가 권장되는 바이다. 특히 개봉 후 보관조건에 따른 다양한 환경 요소로 인해 개봉 전 의약품의 안정한 조건과 개봉 후 안정한 조건이 서로 상이할 수 있으므로 더욱 구체적이고 다양한 보관 조건에 대한 시뮬레이션 디자인을 적용하여 의약품의 안정성 여부를 파악해야 할 것으로 사료된다.

본 연구는 동일한 주성분에 대한 품목별 비교 및 보관 조건의 다양성이 미흡하다는 한계점이 있다. 점안제의 안정성은 주성분의 물리·화학적 성질 뿐 아니라 주성분의 함량, 첨가제의 종류 및 배합비율, pH, 포장 용기 등의 영향을 받기 때문에 동일한 주성분에 대한 함량별, 회사별로 안정성 평가를 진행했다면 품목별 비교가 가능했을 것으로 보인다. 또한 본 연구에서는 2가지 온도 조건에 따른 개봉 후 안정성 여부만을 판단하였지만 의약품의 개봉 후 안정성은 품목의 물리적 특성 외 고온, 습도, 광 등 다양한 보관 조건이 영향을 미치기 때문에 이러한

조건에 대한 비교 연구도 진행된다면 해당 약물 및 의약품에 대한 개봉 후 안정성 정보의 신뢰도를 높일 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 추후에는 동일 약물에 대한 함량별, 회사별, 유효기간 잔여시점, 다양한 보관 조건에 따른 개봉 후 안정성 시험을 진행하는 것도 필요하다고 보이며, 본 연구의 개봉 후 안정성 평가 결과는 시험을 진행한 의약품에 한정하여 해석함이 바람직할 것으로 판단된다.

본 연구결과를 토대로 다회용 점안제의 반복 개봉 후 사용은 함량 및 유연물질의 유의적인 변화가 발생할 수 있다는 측면에서, 무균제제 등 다회용 의약품의 경우 개봉 후 안정성 평가를 통해 사용기간 설정에 대한 규제제도 개선이 필요함을 제언하고자 한다.

References

- [1] S. Bajaj, D. Signla, N. Sakhuja, "Stability Testing of Pharmaceutical Products", *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02(03), 129-138, 2012.
- [2] B. Kommanaboyina, C.T. Rhodes, "Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25, 857-867, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1081/DDC-100102246>
- [3] G.T. Kulkarni, G. Kuppasamy, B. Suresh, "Stability testing of pharmaceutical products: An overview", *Indian J. Pharm. Educ.*, 38(4), 194-202, 2004.
- [4] K.C. Waterman, L. Chen, P. Waterman, B.C. Macdonald, A.P. Monahan, G. Scrivens, "Modeling of in-use stability for tablets and powders in bottles", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 42(10), 1571-1578, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3109/03639045.2016.1153648>
- [5] R.T. Magari, E. Afonina, "In-use stability modeling", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 56, 799-803, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.07.004>
- [6] N.R. Woo, N.J. Lee, S.J. Lee, M.Y. Kim, M.J. Park, J.P. Lee, W. Shin, "In-use Stability Study of Phloroglucinol and Nitroglycerin Sublingual Tablets Using Simulation Design after Opening of their Containers", *Korean Journal of Pharm society*, 61(6), pp. 281-285, 2017. DOI: <https://doi.org/10.17480/psk.2017.61.6.281>
- [7] MFDS(Ministry of Food and Drug Safety), "The Korean Pharmacopoeia (KP11)" [Annex 2], 6.1 ophthalmic solutions, Korea, 2018.
- [8] B.R. Matthews, G.M. Wall, "Stability Storage and Testing of Ophthalmic Products for Global Registration", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(12), 1227-1237, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1081/DDC-100102304>
- [9] C. Rundfeldt, "Drug Development - A case study based insight into modern strategies (D. Mars, M. Birkhoff, "Multi-Dose Container for Nasal and Ophthalmic Drugs: A Preservative Free Future?)" , Aptar Pharma, Consumer

- Healthcare Division, Germany, 509-524, 2011.
- [10] EZ-DRUG (<https://ezdrug.mfds.go.kr/>)
- [11] Korea consumer agency, "Analysis report of misuse eye-drop from misidentification of eye-drop", Korea, 2018 (http://www.kca.go.kr/brd/m_46/list.do)
- [12] K.H. Kim, J.R. Oh, J.H. Kim, H.M. Kim, "Bacteria-Filtering Effect of a Filtering System Used in Eye Drops", *J Korean Ophthalmol Soc*, 48(10), 1329-1334, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.3341/jkos.2007.48.10.1329>
- [13] B. Teuchner, J. Wagner, N.E. Bechrakis, D.O. Holler, M. Nagl, "Microbial Contamination of Glaucoma Eyedrops Used by Patients Compared With Ocular Medications Used in the Hospital", *Journal Medicine*, 94(8), 583-588, 2015
DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000583>
- [14] D.P. Freeman, M.Y. Kahook, "Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives", *Expert Rev Ophthalmol*, 4(1), 59-64, 2009.
DOI: <https://doi.org/10.1586/17469899.4.1.59>
- [15] A. Tsegaw, T. Abula, Y. Assefa, "Bacterial Contamination of Multi-dose Eye Drops at Ophthalmology Department, University of Gondar, Northwest Ethiopia", *Middle East Afr J Ophthalmol*, 24(2), 81-86, 2017.
DOI: https://doi.org/10.4103/meajo.MEAJO_308_16
- [16] Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products, EMA, 2001.
- [17] U.S. Pharmacopoeia National Formulary, USP General Chapters: <795> Pharmaceutical Compounding-Non sterile Preparations.
- [18] U.S. Pharmacopoeia National Formulary, USP General Chapters: <797> Pharmaceutical Compounding-sterile Preparations.
- [19] U.S. Pharmacopoeia National Formulary, USP General notice and requirements.
- [20] Guideline on Stability Testing for Pharmaceuticals after Opening, MFDS, 2016.
- [21] Shu Chiao Lin, Chin Fen Huang, Li Juan Shen, Hsueh Ju Wang, Chia Yu Lin, Fe Lin lin wu, "Formulation and stability of an extemporaneous 0.02% chlohexidine digluconate ophthalmic solution". *Journal of the Formosan Medical Association*, 2015; 114: 1162-1169, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.08.003>
- [22] M.J. Park, N.H. Joeng, "Stability evaluation of cefaclor dry syrup after opening with simulation design", *J Oil Chemists Soc. Korea*, 2017(3): 151-152, 2017.
- [23] S.D. Han, C.K. Kim, "Comparative Study on the Stability of Amoxicillin, Clavulanic Acid and its Commercial Combination Products", *J. Pharm. Soc. Korea*, 49(5), 392-398, 2005.
- [24] Regulation on Pharmaceuticals Approval, Notification and Review, MFDS, 2017.
- [25] R.B. Matthews, "Regulatory Aspects of Stability Testing in Europe", *Drug Dev. Ind. Pharm*, 25, 831-856, 1999.
DOI: <https://doi.org/10.1081/DDC-100102245>
- [26] Danijela A. Kostić, Snezana S. Mitić, Danijela Č. Nasković, Aleksandra R. Zarubica, and Milan N. Mitić "Determination of Benzalkonium Chloride in Nasal Drops by High-Performance Liquid Chromatography", *E-Journal of Chemistry*, Volume 9, Issue 3, Pages 1599-1604, 2012.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1155/2012/172070>
- [27] L.M Jurkic, M. Buratovic, I. Valentic, D. Stanfel, "UHPLC study on the degradation profiles of olopatadine hydrochloride in eye drops subjected to heat and filtration methods of sterilisation", *Chromatographia*, 77, pp. 1067-1080, 2014.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10337-014-2712-y>
- [28] Maha A. Hegazy, May H. Abdelwahab, Hassan A.M.Mendawy, Soheir A. Weshahy, Samah S. A bbas, "Validated HPTLC and HPLC methods for determination of fluorometholone and sodium cromoglycate in presence of their impurities and degradation products; application to kinetic study and on rabbit aqueous humor". *J. Liquid chromatography & related technologies*, 41(5), pp. 203-222, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1080/10826076.2018.1431926>
- [29] Harry Brittain, "Analytical profiles of drug substances and excipients 26th", Academic press, 1999.
- [30] N. Sharma, S.S. Rao, A.M. Reddy, "A novel and rapid validated stability-indicating UPLC method of related substances for dorzolamide hydrochloride and timolol maleate in ophthalmic dosage form", *J. Chromatogr. Sci*, 50(9), 745-755, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bms025>
- [31] S.P. Kulkarni, P.D. Amin, "Stability indicating HPTLC determination of timolol maleate as bulk drug and in pharmaceutical preparations", *J. Pharm. Biomed. Anal*, 23(6), 983-987, 2000.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(00\)00389-7](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(00)00389-7)
- [32] E.Y. Tu, M.E. Shoff, W. Gao, C.E. Joslin, "Effect of low concentrations of benzalkonium chloride on acanthamoeba survival and its potential impact on empirical therapy of infectious keratitis", *JAMA Ophthalmol*, 131(5), 595-600, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1644>
- [33] M.Q. Rahman, D. Tejwani, J.A. Wilson, I. Butcher, K. Ramaesh, "Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers", *Br. J. Ophthalmol*, 90(2), 139-141, 2006.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.078386>
- [34] Y.H. Lee, "Microbial Contamination of Topical Eye Drugs", *J Korean ophthalmol Soc*. 37(5), 879-886, 1996.

신 서 영(Seouyoung Shin)

[정회원]



- 2011년 2월 : 서울여자대학교 자연과학대학 생명환경공학과 (학사)
- 2018년 8월 : 성균관대학교 일반대학원 제약산업학과 (약학석사)

<관심분야>
제약산업약학, 규제과학

하 동 문(Dongmun Ha)

[정회원]



- 1998년 2월 : 조선대학교 약학대학 약학과(약학사)
- 2000년 8월 : 전남대학교 일반대학원 약학과(약학석사 제제전공)
- 2010년 8월 : 성균관대학교 일반대학원 약학과(약학박사 사회약학전공)
- 2012년 6월 ~ 현재 : 성균관대학교 약학대학 제약산업학과 연구교수

<관심분야>
보건정책, 규제과학, 의약품경제성평가

장 경 원(Kyoungwon Jang)

[정회원]



- 2008년 2월 : 성균관대학교 임상약학대학원 보건·사회약학과 (약학석사 보건·사회약학전공)
- 2015년 2월 : 성균관대학교 일반대학원 산업약학과(약학박사 사회약학전공)
- 1998년 6월 ~ 2017년 10월 : 국제약품 부장

• 2017년 11월 ~ 현재 : 대원대학교 제약품질관리과 조교수

<관심분야>
사회약학, 보건정책

선 상 욱(Sangouk Sun)

[정회원]



- 2001년 2월 : 조선대학교 약학대학 약학과(약학사)
- 2003년 2월 : 조선대학교 약학대학원 (약학석사 생화학 전공)
- 2011년 2월 : 성균관대학교 약학대학원(약학박사수료 산업약학전공)
- 2005년 12월 ~ 2017년 2월 : 한올바이오파마 중앙연구소 센터장

• 2018년 3월 ~ 현재 : 동신대학교 한의과대학교 제약공학과 조교수

<관심분야>
약제학, 분석화학