

국내외 의약품 개봉 후 안정성 규정 비교와 국내 시럽제의 안정성 적용 현황 분석

- 미국, 유럽, 한국의 가이드라인을 중심으로 -

박은누리¹, 장경원², 하동문^{1*}

¹성균관대학교 약학대학, ²대원대학교 제약품질관리과

Comparative Study on the Regulations about In-Use Stability, and Analysis the In-Use Stability Application on Approved Syrups

- Focused on the Guidelines in US, Europe and Korea -

Onnuri Park¹, Kyoung won Jang², Dong mun Ha^{1*}

¹School of Pharmacy, Sungkyunkwan University

²Department of Pharmaceutical Quality, Daewon University College

요 약 의약품에 기재되어 있는 보관조건 및 사용기간은 안정성 시험 결과에 따라 결정된다. 특히, 시럽제 의약품의 경우 개봉 후 자주 사용됨에 따라 의약품 품질 저하의 발생 가능성이 높다. 식품의약품안전처에서도 의약품의 안전한 사용을 위해 2016년 12월 '완제의약품 개봉 후 사용기간 설정을 위한 가이드라인'을 발표하였다. 이에 본 연구에서는 미국, 유럽과 한국의 관련 가이드라인을 비교해보고 가이드라인 제정 전후 품목허가(신고)된 시럽제중 건조시럽 4성분 및 덕용시럽 3개 성분의 허가사항을 검토하여 개봉 후 사용기간 또는 보관조건 기재여부 현황을 분석하였다. 그 결과 첫째 미국과 유럽은 포장용기의 라벨에 유효기간과 더불어 개봉 후 사용기간 및 보관조건을 기재하도록 하였으나, 한국의 경우 '사용상의 주의사항'에 기재하도록 하는 차이가 있었다. 둘째, 분석한 모든 의약품이 새로 도입한 개봉 후 사용기간 설정을 위한 가이드라인에 의해 변경되지 않았고 가이드라인 제정 이전의 유효기간에 대해서만 제시되었다. 개봉 후 다 회용으로 사용되는 의약품들은 개봉 후 안정성 평가를 통해 사용기간과 보관조건이 의약품의 포장 용기에 기재하도록 하는 제도 개선이 필요할 것으로 사료된다.

Abstract Syrup agents are often used after opening, and therefore, there is a high possibility of decreased quality. The Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) published guideline on stability testing for pharmaceuticals after opening in December, 2016. We compared guidelines related to the period of use after opening between the United States of America (USA), Europe (EU), and Korea, and we analyzed whether the period of use or storage conditions is stated based on the data of drug approval for 4 dry syrups and 3 large packing syrups before and after the introduction of the guideline. First, in USA and EU, the period of use and storage conditions after opening should be listed on the label on the packaging container (as well as the expiration date), while in Korea, those are included in the area of precautions for use. Second, all of the analyzed drugs were not changed by the guidelines for establishing the new post-opening period of use, and they were only presented for the existing expiration date prior to the establishment of the guideline. Medicines that are used for multiple uses after opening may need improved instructions to ensure that the period of use and storage conditions are listed on the packaging according to stability evaluation after opening.

Keywords : Syrup Agents, Stability After Opening, Use Period, Expiration Date, Storage Condition

*Corresponding Author : Dong mun Ha(Sungkyunkwan Univ.)

email: sring777@skku.ac.kr

Received November 6, 2019

Accepted March 6, 2020

Revised December 19, 2019

Published March 31, 2020

1. 서론

1.1 연구의 필요성

의약품에 기재되어있는 보관조건 및 사용기간은 최종 포장된 상태에서 안정성 시험 결과에 따라 설정되는데 개봉·조제된 상태에서 의약품의 안전성과 유효성이 확보된 사용기간 설정은 부족한 실정이다[1].

특히 시럽제나 점안제등의 제품의 경우 개봉된 상태에서 여러 번 사용하는 덕용포장이 시판되고 있기 때문에 개봉 후 보관방법이나 사용기간 설정을 통해 의약품의 오용을 줄이고 안전한 사용을 제고할 수 있다. 개봉 후 조제하여 사용하는 아목시실린·클라불란산칼륨 건조시럽제의 경우 사용조건에 따라 성상 및 주성분 함량 변화가 발생하기도 하였으며[2], 크로세프건조시럽(세파클러수화물)을 현탁한 후 4주간의 실온 보관과 냉장보관 두 가지를 비교한 결과 냉장보관의 경우 4주 동안 유의적인 변화가 없었으나 실온 보관의 경우 2주 만에 기준 범위를 벗어나 실온 보관 시 14일 이내에 사용이 권장되었다[3]. 다회용 점안제의 개봉 후 안정성 평가 연구에서는 개봉 전과 후에 성분별로 안정성에 차이가 있어 개봉 후 안정성 평가의 필요성이 제기되었다[4]. 이와 유사한 외국의 연구를 살펴보면 의약품 보관과 배포 시 안정성 시험 경향에 대한 연구[5]와 안정성 시험 규정에 대한 연구[6]가 1990년대부터 시작되었고 의약품 성분에 대한 안정성 연구로 반코마이신 용액의 경우 4℃에서 75일간 안정한 반코마이신 용액이 25℃에서는 30일에 불과한 연구가 있었고[7], 오메프라졸 현탁액의 안정성 연구에서는 실온(25℃ ± 5℃)에서 32일, 냉장(2℃-8℃)에서 54일로 실온과 냉장에서 안정성의 차이가 있었다[8]. 반면 파라세타몰 시럽의 경우 제품 자체의 안정성이 높아 온도 40℃ 습도 75%에서 30일이 지난 후에도 변화가 관찰되지 않았고[9], 항 결핵약물인 이소니아지드 및 리팜피신의 경우 현탁액 상태에서도 5℃에서 4주간 안정하였다[10]. 이처럼 성분별로 의약품 안정성은 차이가 있었다. 한편 안정성을 높이기 위해 제제연구를 통해 안정성을 높이기도 하는데 항고혈압제인 암로디핀을 수크로스 및 메틸 파라벤을 함유한 시럽으로 만들어 안정성을 연구한 결과 4℃에서 12개월 동안 물리적으로 안정성이 유지되었다[11]. 미국이나 유럽의 가이드라인에는 개봉 후 안정성 정보가 없는 경우, 최대 사용기간을 제시하여 참고할 수 있도록 하고 있으며 개봉 후 안정성 자료가 있는 경우 BUD(Beyond Use Date) 또는 In-Use Shelf Life(사용 중 유효기간), In-Use Storage(사용 중 보관) 정보를 라

벨에 표시하여 쉽게 확인할 수 있도록 하고 있다[12-15]. 우리나라에서는 2016년 12월 식품의약품 안전처에서 '완제의약품 개봉 후 사용기간 설정을 위한 가이드라인'[16]을 발표하였는데 사용상의 주의사항에 개봉 후 사용기간 및 보관조건을 기재하도록 하고 있다. 의약품의 개봉 후 안정성 평가와 관련된 연구는 진행된 바 있으나, 식약처의 관련 가이드라인 발표 후 우리나라와 외국 간의 가이드라인 비교와 시중 유통품에 대한 가이드라인 이행여부에 대한 실증연구가 부족하기 때문에 이에 대한 연구가 필요하다.

1.2 연구의 목적

이 연구의 구체적인 목적은 다음 세 가지이다. 첫째, 의약품의 개봉 후 안정성에 관한 우리나라 가이드라인과 외국의 가이드라인의 비교분석. 둘째, 시중 유통품 중 시럽제에 대한 가이드라인 준수 여부에 대한 실증 분석을 통해 개봉 후 의약품의 안전한 사용을 위한 안정성 규정의 개선 사항을 도출하는 것이다.

2. 이론적 배경

2.1 의약품의 허가시 안정성시험 자료제출

우리나라에서는 의약품 품목허가(신고) 신청 시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제5조 3. 안정성에 관한 자료에 따라 「의약품등의안정성시험기준」에 따라 적합하게 국내에서 실시한 자료를 원칙으로 하여 시험 기초자료를 첨부하여 제출하여야 한다. 의약품 별로 제출 자료를 살펴보면 신약과 자료제출 의약품 중 전문의약품은 장기보존 시험을 근거로 사용기간을 설정하되, 신약은 12개월의 장기보존 시험, 6개월의 가속시험을 하고 가속시험을 근거로 24개월 이내에 사용(유효) 기간을 설정할 수 있다. 자료제출 의약품 중 전문의약품의 경우 6개월간의 장기보존 시험 및 6개월간의 가속시험을 근거로 사용(유효) 기간을 설정할 수 있다. 다만 자료제출 의약품 중 일반의약품에 해당하는 의약품의 경우 이미 품목허가(신고)된 품목의 사용기간을 준용하여 그 사용기간을 설정할 수 있으나 36개월을 초과할 수 없다.

아울러 동 규정 제25조 제2항 제3호 및 제5호에 해당하여 안전성·유효성 심사 대상인 의약품의 경우, 6개월 이상의 장기보존 시험 및 가속시험 자료를 제출하여 허가(신고) 품목의 사용기간 이내로 사용(유효) 기간을 설정할 수 있다.

2.2 안정성 시험

의약품 허가 시 제출되는 안정성시험을 진행할 때 그 기준은 「의약품등의 안정성시험기준」에 따라 시험되어야 하고 장기보존 시험, 가혹 시험, 가속시험, 중간조건 시험으로 분류하는데,

“장기보존 시험”이란 의약품의 사용기간(유효기간)을 설정하기 위해 저장조건 하에서 장기간에 걸쳐 의약품의 물리적, 화학적, 생물학적 안정성을 확인하는 시험으로 시판할 제품과 동일한 처방, 제형 및 포장용기를 사용하여 3로트 이상 시험을 하고, 의약품의 보관 조건(실온 보관, 냉장보관, 냉동보관)에 따라 보관 조건이 상이한데 신약은 최소 12개월, 자료제출 의약품은 최소 6개월 이상 기준 및 시험방법에서 설정한 전체 항목을 시험하도록 하고 있다.

“가혹 시험”이란 가혹 조건 아래에서 의약품의 분해과정 및 분해산물을 확인하기 위한 시험으로 광선, 온도, 습도의 세 조건을 검체 특성을 고려하여 시험조건을 설정하며, 품질관리상 중요한 항목, 분해산물 생성 유무 확인 및 정량, 중요 분해산물의 양과 그에 대한 물리 화학적 성질, 독성 및 약리시험자료 중 적절한 평가결과를 제출하도록 하고 있다.

“가속시험”이란 장기보존 시험의 저장조건을 벗어나, 단기간의 가속 조건이 의약품의 안정성에 미치는 영향을 평가하는 시험으로 장기보존 시험기준에 따르며 6개월 이상의 기간 동안 기준 및 시험방법에 설정된 전 항목을 실시하도록 하고 있다.

“중간 조건 시험”은 가속시험에서 유의성 있는 변화가 발견된 경우 중간 조건에서 실시하는 시험이므로 중간조건 시험 결과로 사용기간을 정하기 위해서는 12개월 이상의 자료가 있어야 한다.

의약품의 사용기간은 실제 수행한 장기보존 시험기간 이내로 정하며, 장기보존 시험과 가속시험 결과로 사용기간 등을 정할 수 있다.

2.3 시럽제 안정성 평가

직접 개봉하여 조제하는 시럽제의 안정성 평가 선행연구[2] 결과를 살펴보면 ‘아목시실린-클라불란산칼륨 건조시럽제’를 시험 검체로 선정하여 개봉 후 안정성을 평가한 결과 개봉 전에는 권장 복용 기간인 7일간 안정했지만 개봉 후에는 약 3일 동안 안정하여, 개봉 전의 사용기간과 개봉 후 사용기간에 차이를 확인하였고, 세파클러수화물 건조시럽 현탁액의 안정성 연구결과[3] 4주간의 실

온 보관과 냉장보관 비교 시 냉장보관의 경우엔 유의한 변화가 없었으나 실온 보관 시 2주 만에 기준 범위를 벗어난 결과를 나타내었다.

2.4 점안제 안정성 평가

다회용 점안제에 대한 안정성 평가 결과 올로파타딘염산염 점안제의 경우 최초 개봉 후 3개월 동안 변화량이 미미하여 유의적인 변화를 보이지 않았으며 플루오로메톨론 점안제의 경우 개봉 후 함량시험 결과가 28일 차부터 유의적으로 변화하여 사용기한은 28일 이내로 권장하였다. 도르졸라미드염산염과 티몰롤말레산염 복합 점안제의 개봉 후 안정성 시험결과 도르졸라미드염산염은 개봉 후 14일 차부터 티몰롤말레산염은 개봉 후 28일차부터 유의적인 변화를 보여 두 성분의 복합 점안제의 개봉 후 사용기한을 14일 이내로 권장되었다. 개봉 후 안정성 시험 결과가 무균제제 다회용 점안제에 대하여 유럽의약품기구(EMA: European Medicines Agency, 이하 EMA)에서 제시하는 개봉 후 사용기한인 28일 이내와 시험 결과가 일관성이 있음을 확인하였고 시험을 진행한 점안제의 개봉 전 사용기한은 각각 24개월, 36개월에 해당하나 개봉 후 사용 조건에 의해 의약품의 품질이 영향을 받으므로 개봉 후 사용기한은 28일 이내여야 함을 확인하였다. 이는 개봉 전 사용기간과 개봉 후 사용기간이 일치하지 않음을 나타내며 의약품 품질에 영향을 최소화할 수 있는 조건에서 보관 및 사용이 필요함을 나타내었다[4].

2.5 개봉 후 안정성평가 가이드라인

다회 용량 용기에 보관된 의약품 또는 사용 전 조제되어 투여되는 의약품의 경우 소비자의 안전한 의약품 사용을 위해 개봉 또는 조제 후 사용기한 및 보관조건에 대한 정보 제공이 권장되고 있으며, 개봉 후 사용기한 설정을 위해 실시하는 안정성 시험 가이드라인을 개발하기 위해 ‘의약품 개봉 후 안정성 평가 가이드라인 마련 연구’[14]가 수행되었다. 이 연구에서는 사용 중 안정성 시험과 관련된 EMA 가이드라인 Note for Guidance on In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products[11]을 참고하여 개봉 후 안정성 시험이 필요한 경우에 해당하는 ‘세파클러 건조시럽’, ‘플로로글루시놀 설하정’, ‘니트로글리세린 설하정’, ‘니트로글리세린 설하정’을 대상으로 개봉 후 안정성 시험을 실시한 결과 의약품에 기재된 사용기간과 상이한 사용기간이 권장되었

고, 이를 토대로 '의약품 개봉 후 안정성 평가 가이드라인'[16] 을 제안하였다.

3. 연구방법

3.1 연구대상 및 자료수집 방법

3.1.1 개봉 후 안정성 가이드라인

개봉 후 안정성 가이드라인 비교분석을 위해 미국, 유럽 그리고 우리나라의 개봉 후 안정성 관련 규정과 가이드라인을 찾아보고 그 상세 내용을 파악하여 비교분석하였다. 미국의 경우 미국약전(USP: United States Pharmacopoeia, 이하 USP)에서 개봉 후 사용기간 및 보관조건에 대해 다루고 있는 <7> Labelling [17], <795> Pharmaceutical Compounding-Nonsterile Preparations [18]와 <797>Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations[19]의 내용 중 개봉 또는 조제 후 사용기간과 관련된 내용을 살펴보았다. 유럽은 개봉 후 사용기간 설정과 관련한 EMA의 가이드라인인 Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products[11]의 내용을 파악하였다. 우리나라의 경우 식품의약품 안전처에서 발행된 '의약품 개봉 후 안전사용 가이드라인(2016.5.)'[20] 및 식품의약품 안전평가원의 '완제의약품 개봉 후 사용기간 설정을 위한 가이드라인(2016.12.)'[16]의 내용을 검토하여 앞서 확인한 미국의 USP 및 유럽의 가이드라인과 다른 점이 무엇인지 비교분석하였다.

3.1.2 시럽제 가이드라인 준수 여부 실증분석

시럽제에 대한 가이드라인 준수 여부 실증분석을 위해서 가이드라인이 발표된 2016년 12월을 기준으로 전후 변화를 확인하기 위해 2014년부터 2018년 11월 22일 까지의 기간 동안 품목허가(신고)된 복용 시럽제(「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제18조(포장단위)에 따라 포장단위가 450~500밀리리터일 경우 '복용'으로 분류) 및 건조시럽제를 연구대상으로 하였고 구체적인 방법은 다음과 같다. 온라인 의약품서관 사이트에서 공공데이터 공개파일 데이터 중 의약품 허가현황을 확인하였고, 의약품 허가사항을 2014년부터 2018년 11월 22일까지 연도별로 추출하였다. 그중 제품명에 '시럽'으로 허가된 시럽제만을 선별하였다. 복용이면서 건조시럽제에 모두 해당하는 일부 품목의 경우 사용 형태를 고려하여 '건조

시럽제'에 포함시켰다. 포장단위에 '자사 포장단위'로 기재되어 상세 포장단위의 확인이 불가능한 품목의 경우 검토 대상에서 제외하였다(2014년 허가된 분류번호 233의 건위소화제로 액체에 해당하나 자세한 포장단위 미기재된 품목). 단, 자사 포장단위로 기재되어 상세 포장단위 확인이 불가하나 건조시럽제에 해당하는 품목(2015년 허가된 분류번호 114 해열진통소염제)의 경우 건조시럽제에 포함시켰다. 이후 덕용과 건조시럽제를 분류하여 해당 제품을 '온라인 의약품서관'에서 검색하여 사용상의 주의 사항 및 기타 내용(용법·용량)에 개봉 또는 조제 후 보관 조건 및 사용기간을 별도로 기재하고 있는지 확인하였으며, 연도 별 기재 비율을 파악하고 2016년 12월을 기준으로 기재 비율의 변화 여부를 확인하였다.

3.2 분석방법

3.2.1 개봉 후 안정성 가이드라인 분석방법

각각의 가이드라인별 목적, 적용대상, 개봉 후 사용기간, 시험방법, 결과 평가, 표시방법에 대해 같은 점과 차이점을 비교 분석하였다.

3.2.2 시럽제 가이드라인 준수 여부 실증분석

2014년부터 2018년 11월 22일까지 품목 허가된 전체 시럽제 품목 중 건조시럽제, 복용 시럽제를 대상으로 하여 우리나라 가이드라인[16] 발표 전후 2년으로 설정하여 개봉 후 사용기간 및 보관조건에 대한 기재 여부를 분석하였다.

4. 연구결과

4.1 개봉 후 안정성 가이드라인 분석 결과

미국, 유럽, 한국 모두 허가 시 개봉 후 안정성 자료를 요구한다는 규정은 없으나, 미국과 유럽의 경우 안정성 저하가 우려되는 품목의 경우 자료를 요구하고 있었다. 미국은 개봉 후 사용기간을 설정하기 위해 수행되는 안정성 시험에 대하여 구체적인 시험방법이 없었으나 유럽의 경우 시험 설계부터 시험항목, 기준 및 시험방법을 구체적으로 제시하였다. 한국의 가이드라인도 유럽의 가이드라인과 마찬가지로 시험설계, 시험항목, 기준 및 시험방법 및 그 평가방법을 기술하고 있었다. 이는 가이드라인 제정 시 유럽의 가이드라인을 참고문헌으로 하였기 때문으로 보이며, 추가적으로 시럽제, 설하정, 점안제에

대하여 사용 환경 시뮬레이션 예시를 제공하고 있었다. 미국과 유럽은 사용자가 보기 쉽게 포장용기의 라벨에 유효기간과 더불어 개봉 후 사용기간 및 보관조건을 기재하도록 하였으나, 한국의 경우 '사용상의 주의사항'에 기재토록 하였다 [Table1].

4.2 시럽제 가이드라인 준수 여부 분석 결과

2014년부터 2018년 11월 22일까지 품목허가(신고)된 전체 시럽제 품목수는 236 품목이었고 이중 연구대상인 건조시럽제와 덕용시럽제는 175 품목이었다. 사용상의 주의사항에 개봉 후 보관방법과 사용기한이 명시된 품목은 109 품목으로 연구대상 품목 중 62.3%였다. 전

Table 1. Comparison of Stability-Related Regulations(Guidelines) After Opening the US, Europe, and Korea

	USA	Europe	Korea
Guideline	USP General requirements ; (7) Labelling, (795) Pharmaceutical Compounding -Nonsterile Preparations, (797) Pharmaceutical Compounding -Sterile Preparations	Note for Guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after opening or following reconstitution(1998.7.), Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products(2001.9.)	Guideline for Establishing the Period of Use after Opening of Pharmaceuticals(2016.12.)
Purpose	Provides appropriate use periods after the opening of sterile and non-sterile medicine's.	Provides stability test method for setting the period of use after opening of multi-use product.	Suggested a stability test method for setting the period of use after opening.
Applicable target	· a medicine that is melted, diluted and prepared before use. · Sterile preparations for multi use · Preparations that dose with divide · Moisture and humidity-sensitive preparations	· Parenteral Infusions and injections without preservative · Sterile preparations with preservative · Multi-use packaging products	Drugs feared to reduce quality when repeated use after opening
Usage period after opening (If there is no stability information)	- Non-sterile preparations · Non-aqueous preparations : within the until the expiration date of API or 6 months whichever is earlier. · Water-containing oral preparation : within 14 days when store at cold temperature · Water-containing liquid and semi-solid preparations : within 30 days after opening - Sterile preparations : within 28 days after opening	· Parenteral Infusions, Injections : 24 hours at 2~8°C · Sterile preparations included with preservative : Within 28 days	None
Test method	Not provided separately	description about batch selection, storage condition, test design, test items, standards and test method	
Result evaluation method	Characteristics of drugs, stability data, literature, containers, storage conditions, treatment period, etc.	Based on the stability evaluation result after opening	
Package (Label)	Mark on label both expiration date and Beyond use date	Mark on In-use shelf life and In-use storage at SPC, leaflet, external box	In case of the approval (report) of the drug, it can be listed in the 'Preferences for Use'

Table 2. Number of items approved and written expiration

Category	Total			Before Guideline (2014-2016)			After Guideline (2017-2018)		
	Approved (N)	Written (N)	%	Approved (N)	Written (N)	%	Approved (N)	Written (N)	%
Dried Syrup	129	105	81.4	91	76	83.5	38	29	76.3
Economical Packaged	46	4	8.7	29	2	6.9	17	2	11.8
Total	175	109	62.3	120	78	65.0	55	31	56.4

체 품목 중 건조시럽제는 129 품목, 덕용 시럽제는 46 품목이었고 건조시럽제가 개봉 후 보관방법과 사용기한의 명시된 비율이 덕용 시럽제 보다 높았다[Table2].

4.2.1 가이드라인 이전 시럽제의 개봉 후 사용기한 및 보관조건 기재 여부

2014년부터 2016년까지 154 개의 시럽제가 품목허가(신고) 되었으며 그중 건조시럽제는 91개 품목이었고, 덕용으로 품목허가(신고)된 품목은 총 29개 품목에 해당하였다.

91개 건조시럽제 중 사용상의 주의사항에 개봉(조제, 현탁) 후 보관방법, 사용기한을 명시한 품목은 총 76개 품목에 해당하였으며, 그중 49 품목은 ‘아목시실린·클라불란산칼륨’ 시럽제였다. ‘클래리트로마이신’ 건조시럽제(15 품목)의 경우 허가사항 중 ‘용법·용량’에 조제된 약

에 대한 보관 조건 및 사용기간이 상세 기재되어 있었으며, 사용상의 주의사항에는 그 조건이 간략하게 기재되어 있었다. 그 밖에도 ‘세프포독심프록세틸’을 주성분으로 한 건조시럽(11 품목)은 ‘현탁액으로 조제한 후에는 냉소에 보관하고, 2주 이내에 사용한다. 또한 사용 시 충분히 진탕 혼합한다.’고 사용상의 주의사항에 기재되어 있었다. ‘아지트로마이신’ 건조시럽 1 품목의 사용상의 주의사항에 조제 후 사용기간 및 보관조건에 대하여 기재하고 있었다[Table3].

덕용시럽제의 경우 2014년부터 2016년까지 품목 허가된 29개의 시럽제 중 사용상의 주의사항에 개봉 후 보관방법을 명시한 품목은 두 품목이었다. 주성분 ‘아이비엽70%에탄올유동엑스’에 해당하는 품목은 ‘사용 후 반드시 밀폐 보관할 것’을 기재하고 있다. ‘펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)·글리세린혼합액(8:2)’을 주성분으로 한 시럽제 제품은 용기를 개봉한 후 유효기간은 3개월에 해당함을 알리고 있다.

Table 3. Storage conditions and expiration date after opening (making, dissolving) of dried syrup

Main ingredient of dried syrup	Items and Contents	
	Instructions for Use	Usage and capacity
Amoxicillin-Clavulanate potassium	<ul style="list-style-type: none"> • General caution - After preparation, refrigerate it and use it within 7 days. • Cautions for storage and handling - Store in dry place below 25°C. After suspension, store in refrigeration condition (2 ~ 8°C) for 7 days. 	-
Clarithromycin	<ul style="list-style-type: none"> • Cautions for storage and handling 1) Do not refrigerate. 2) Storage at room temperature, shading preservation. 	Store the prepared medicine at 15 ~ 30°C (not refrigerated) and use it within 14 days. Shake before use.
Cefpodoxime proxetil	<ul style="list-style-type: none"> • Application caution After the suspension is prepared, it should be kept in a cool place and used within 2 weeks. Also, mix well enough when used. 	-
Azithromycin	<ul style="list-style-type: none"> • Application caution 1) Preparation method : Pour 9 mL of water into this 13 g (600 mg / 15 mL), and pour 12 mL of water to 19 g (900 mg / 22.5 mL) and shake well. Shake immediately before use. Once dissolved, use at room temperature within 5 days. 	-

4.2.2 가이드라인 이후 시럽제의 개봉 후 사용기한 및 보관조건 기재 여부

2017년부터 2018년에는 총 82개의 시럽제가 품목허가(신고) 되었으며 그중 건조시럽제는 38개 품목이었고, 덕용으로 품목허가(신고)된 품목은 총 17개 품목에 해당하였다. 건조시럽제 중 사용상의 주의사항에 개봉(조제, 현탁) 후 보관방법, 사용기한을 명시한 품목은 총 29개 품목에 해당하였다. 그중 19개 품목은 ‘아목시실린·클라불란산칼륨’제제였으며, 8품목은 ‘클래리트로마이신’ 건조시럽제제로 2014년부터 2016년까지 기재된 사항과 마찬가지로 허가사항 중 ‘용법·용량’에 조제된 약에 대한 보관 조건 및 사용기간이 상세 기재되어 있었으며 사용상의 주의사항에는 간략 기재되어 있었다. ‘세프포독심프록세틸’을 주성분으로 한 건조시럽 1개 품목 및 ‘아지트로마이신’을 주성분으로 한 건조시럽 1 품목의 사용상의 주의사항에 조제 후 사용기간 및 보관조건에 대하여 기재하고 있었다. 덕용시럽제의 경우 2017년부터 2018년까지 품목 허가된 17개의 덕용 시럽제 중 사용상의 주의사항에 개봉 후 사용기간 또는 보관조건을 기재한 품목은 2개 품목으로 그 주성분은 ‘아이비엽70%유동엑스’ 및 ‘아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5→1)’이었다.

4.2.3 건조시럽제의 개봉 후 사용기간 및 보관조건 기재사항 분석

전체 시럽제 중 건조시럽제에 개봉 후 보관조건 및 사용기한을 명시한 경우는 가이드라인 이전 83.5%, 이후 76.3%의 비율로 확인되었다. 개봉하여 조제 후 바로 사용하는 건조시럽 제품의 특성상 가이드라인 이전에도 조제 후 보관조건 및 사용기한이 기재되어 있는 경우가 많았다. 2014년부터 2018년까지 개봉 후 보관 및 사용기한이 기재된 건조시럽제의 주성분은 '아목시실린·클라불란산칼륨'의 3품목이며, 특히 '클래리트로마이신' 건조시럽의 경우 용법·용량에 조제 후 보관방법 및 사용기한을 상세히 기재하고, 사용상의 주의사항에는 간략히 기재하였음을 확인할 수 있었다.

개봉 후 보관조건 및 사용기한이 작성된 품목 수 검토 결과 품목이 많은 순서대로 그 주성분은 '아목시실린·클라불란산칼륨', '클래리트로마이신', '세프포독심프록세틸', '아지트로마이신'이었다[Table 4].

Table 4. Number of ingredients and items of dried syrup with written expiration date after opening by year

Main ingredient	2014 ~ 2016	2017 ~ 2018
Amoxicillin-Clavulanate potassium	49	19
Clarithromycin	15	8
Cefpodoxime proxetil	11	1
Azithromycin	1	1
Total	76	29

4.2.4 덕용 시럽제의 개봉 후 사용기한 및 보관조건 기재사항 분석

4.2.4.1 덕용 시럽제 연도별 기재사항 변화율

2014년부터 2018년까지 품목허가(신고)된 전체 덕용 시럽제의 수는 46 품목으로 그중 4 품목만이 개봉 후 사용기간 또는 보관조건을 기재하고 있었다. 연도별 허가현황을 파악한 결과, 해마다 허가(신고)되는 덕용 시럽제 품목수가 줄어드는 추세를 파악할 수 있었다. 그중에서도 개봉 후 보관방법이나 사용기한을 기재한 품목은 해마다 1 품목 내외였다[Table 5].

4.2.4.2 가이드라인 준수 덕용 시럽제의 성분 및 특징

2014년부터 2018년까지 개봉 후 보관 및 사용기한이 기재된 덕용 시럽제의 주성분은 '아이비엽70%에탄올유동엑스', '펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8

Table 5. Number of items of economical packaged syrup with expiration date and storage condition after opening by year

Year	Number of economical packaged syrups	Number of syrups stated expiry date and storage condition	Stated ratio
2014	13	1	7.7%
2015	12	1	8.3%
2016	4	0	0%
2017	9	1	11.1%
2018	8	1	12.5%

~10)·글리세린혼합액(8:2)', '아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5→1)' 세 성분이었다. 세 가지 주성분은 「대한민국 약전」의 의약품각조 제1부 및 제2부에 수재 되지 않은 품목이었다. 따라서 '의약품 전자민원창구(ez-drug)'의 '의약품 제품 정보'에서 주성분으로 제품을 검색하여 해당 품목의 허가, 신고 여부를 확인하고 최초 허가된 품목을 찾아 사용상의 주의사항에 동일한 내용이 기재되어 있는지를 검토한 결과 '아이비엽70%에탄올유동엑스'의 경우 2002년 품목 신고된 '헤데릭스시럽(아이비엽70%에탄올유동엑스)'이 최초 품목으로 확인되었고 동일성분으로 2014년에 품목 신고 한 '아이코솔시럽(아이비엽70%에탄올유동엑스)' 및 2017년에 품목 신고된 '아이브로시럽(아이비엽70%에탄올유동엑스)' 품목의 경우 사용상의 주의사항 중 개봉 후 보관방법이 동일하게 기재되어 있음을 확인하였다[Table 6].

Table 6. Storage conditions and expiration date after opening of economical packaged syrup

Main ingredient of economical packaged syrup	Instructions for Use
Ivy leaf 70% ethanol fluid ext.	<ul style="list-style-type: none"> • Cautions for storage 1) Avoid direct sunlight and store in a cool place with less moisture (Keep tightly closed after use).
Pelargonium sidoides 11% ethanol extract(1→8~10):gl ycerin mixed solution (8: 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Cautions for storage and handling 1) After opening the container, the shelf life of this medicine is 3 months.
Ivy leaf 30% ethanol ext. (5~7.5→1)	<ul style="list-style-type: none"> • Cautions for storage 1) Avoid direct sunlight and store in a cool place with less moisture (Keep tightly closed after use).

아울러 최초 품목(헤데릭스시럽)의 허가사항 변경이력을 온라인 의약도서관의 제품 검색을 통해 확인한 결과 2011년 7월을 마지막으로 사용상의 주의사항 변경이 이

루어지지 않았음을 확인하였다. 따라서 ‘아이코솔시럽(아이비엽70%에탄올유동엑스)’ 및 ‘아이브로시럽(아이비엽70%에탄올유동엑스)’는 허가가 사항에 따라 사용상의 주의사항에 개봉 후 보관조건이 기재된 것으로 판단하였다. 2015년에 품목 신고 한 ‘비알펠카민시럽(펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)·글리세린혼합액(8:2))’은 2011년에 동일 주성분으로 최초 품목허가된 ‘기치콜시럽(펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10)·글리세린혼합액(8:2))’의 제네릭 의약품으로 ‘기치콜시럽’의 허가사항 확인 결과 ‘비알펠카민시럽’과 동일한 개봉 후 유효기간(3개월)을 사용상의 주의사항에서 확인할 수 있었다. ‘기치콜시럽’의 변경이력 확인 결과 2012년 10월에 사용상의 주의사항이 마지막으로 변경되었으므로 ‘비알펠카민시럽’의 사용상의 주의사항은 ‘기치콜시럽’과 동일하게 적용된 것으로 확인되었다.

2018년에 품목 신고된 ‘뉴코팡시럽(아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5 → 1))’ 주성분으로 제품 검색 결과 2000년에 품목 허가 된 ‘푸로스판시럽(아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5 → 1))’이 최초 품목으로 ‘푸로스판시럽’과 ‘뉴코팡시럽’의 사용상의 주의사항이 동일하여 개봉 후 보관조건의 기재사항도 동일하였다. ‘푸로스판시럽’의 ‘사용상의 주의사항’ 역시 2012년 변경 이후 변경이력이 없으므로 ‘뉴코팡시럽’의 개봉 후 보관조건은 ‘푸로스판시럽’의 내용에 따라 적용된 것으로 판단하였다.

5. 고찰 및 결론

본 연구는 의약품의 개봉 후 안정성에 따른 사용기간 및 보관조건의 중요성이 점차 강조되고 있어 시럽제에 대한 우리나라 가이드라인을 국제기준과 비교해보고 우리나라에 적용되고 있는 식약처 가이드라인에 따라 시중 유통품의 가이드라인 적용 여부를 분석하였다.

2016년 12월에 마련된 우리나라의 가이드라인에서는 개봉 후 보관조건 및 사용기간을 기재하는 품목에 대하여 ‘개봉 후 반복 사용 시 품질 저하가 우려되는 품목’으로 표현하여 구체적인 적용 대상을 표현하지 않고 있으며 ‘사용상의 주의사항’에 그 내용을 기재하도록 하고 있었다. 미국, 유럽의 개봉 후 안정성에 따른 사용기간 및 보관조건에 관한 관련 규정을 한국의 가이드라인과 비교해본 결과, 미국, 유럽, 한국 모두 허가 시 개봉 후 안정성 자료를 요구하는 규정은 없었다. 그러나 FDA에서는 사용 전 조제되는 의약품, 다회용 무균제제, 분할 복용 제

제, 수분 및 습도 민감 제제에 대하여 그 자료를 요구하고 있었으며, 특히 건조시럽제에 대하여 GMP 규정에 따라 조제 후 사용기간 정보 제공이 의무였다. 유럽의 경우 다회 용기 포장 제품에 대하여 개봉 후 안정성 자료를 제출하도록 하였다. 미국과 유럽 모두 개봉 후 안정성 정보가 없는 경우, 최대 사용기간을 제시하여 참고할 수 있도록 하였다. 평가된 개봉 후 안정성 자료를 근거로 설정된, BUD(Beyond Use Date) 또는 In-Use Shelf life(사용 중 유효기간), In-Use Storage(사용 중 보관) 정보를 라벨에 표시하여 쉽게 확인할 수 있도록 하였다.

관련 가이드라인 발표 전후 우리나라에 허가된 의약품에 대하여 개봉 후 사용기간 및 보관조건의 기재 여부를 확인하기 위해 2014년부터 2018년 11월 22일까지 품목허가(신고)된 시럽제 중 건조시럽제 및 덕용 시럽제를 대상으로 하여 개봉 후 사용기간 및 보관조건의 기재 여부를 가이드라인 발표 시점(2016년 12월)을 기준으로 전후 비교하여 확인하였다.

그 결과 건조시럽제의 경우 2014년부터 2016년까지 품목허가(신고)된 품목 중 83.5%, 2017년부터 2018년까지 품목허가(신고)된 품목 중 76.3%에 대하여 개봉 후 보관 및 사용기간이 명시되어 있어 개봉 후 조제하여 바로 사용하는 건조시럽의 특성이 반영되었다고 추측해볼 수 있었다.

‘사용상의 주의사항’에 개봉 후 사용기간 및 보관조건을 기재한 품목은 ‘아목시실린·클라불란산칼륨’시럽, ‘클래리트로마이신’시럽, ‘세프포독심프록세틸’시럽, ‘아지트로마이신’시럽으로 총 네 가지 주성분이었다. ‘클래리트로마이신’시럽의 경우 용법·용량에 조제 후 저장방법 및 사용기간을 상세 기재하였으며 사용상의 주의사항에는 간략 기재하였다. 만약 사용자가 ‘사용상의 주의사항’의 내용만 확인하게 될 경우 개봉 후 사용기간에 대한 구체적인 내용에 대해서 알기 어려울 것으로 판단되며 따라서 기재방법의 명확한 제시 및 통일의 필요성이 확인되었다.

상기 건조 시럽제들 모두 「대한민국약전」에 수재된 품목으로 의약품 품목신고 대상으로 안전성·유효성에 관한 자료의 제출 없이 허가가 품목의 기재 내용에 따라 ‘사용상의 주의사항’이 기재되었고 개봉 후 보관조건 및 사용기간이 성분별로 동일함을 알 수 있었다. 즉, 조사 기간 내에 품목 허가(신고)된 상기 건조시럽제 품목들의 개봉 후 사용기간 및 보관조건은 각 품목에 대한 별도의 개봉 후 안정성 시험을 통해 도출된 결과가 아닌 것으로 판단하였다.

덕용 시럽제의 경우 개봉 후 보관방법이나 사용기한을 기재한 품목은 해마다 1 품목 내외에 해당하였다. 조사기간 내의 덕용 시럽제 중 개봉 후 보관 조건 및 사용기간을 기재한 주성분은 '아이비엽70%에탄올유동엑스', '펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1 → 8~10)·글리세린혼합액(8:2)', '아이비엽30%에탄올엑스(5~7.5 → 1)' 세 성분으로 「대한민국약전」에 수재 되어있지 않았다. '의약품 제품 정보' 검색을 통해 상기 덕용 시럽제들이 품목 신고되었음을 확인하였고, 동일 주성분으로 최초 허가된 제품의 사용상의 주의사항 및 변경이력 확인 결과, 상기 품목들은 개봉 후 안정성 시험을 시행하지 않고 동일 주성분의 기허가 사항에 따라 그 주의사항이 기재된 것으로 판단할 수 있었다.

2014년부터 2018년까지 품목허가(신고)된 건조시럽제 및 덕용 시럽제 중 개봉 후 안정성 시험을 실시하여 그 결과에 따라 개봉 후 보관조건, 개봉 후 사용기간을 '사용상의 주의사항'에 기재한 사례는 없는 것으로 해석되며, 가이드라인 제정 전후 비교 시에도 그 변화가 확인되지 않았다. 즉, 의약품 개봉 후 안정성 정보의 중요성은 대두되고 있으나 개봉 후 안정성 시험을 통한 정보 제공은 미흡함을 확인할 수 있었다.

이상의 고찰을 바탕으로 개봉 후 안전 사용에 대한 정책적 대안으로 다음과 같이 제안한다. 첫째 개봉 후 사용기간 설정의 적용 대상이 되는 의약품의 제형을 미국, 유럽의 내용과 같이 비무균 제제, 무균제제 등에 대하여 구체적으로 작성하여 그 필요성을 강조하여야 한다고 사료된다. 둘째, 제품의 개봉 후 안정성이 확인되지 않는 경우 최대 사용기한을 제시하여 의약품 안전사용에 도움이 되어야 한다. 셋째, 개봉 후 안정성 결과로 얻은 사용기간 및 보관조건의 경우 '사용상의 주의사항' 뿐만 아니라 2차 포장재의 라벨 및 1차 포장재의 라벨에 별도로 기입하는 등 통일된 기입방식을 지정하여 누구나 쉽게 그 내용을 파악할 수 있도록 해야 한다.

개봉 후 안정성 시험 결과를 통해 도출한 개봉 후 사용기간 및 보관조건 정보의 제공으로, 사용자는 의약품에 명시된 보관 조건에 따라 보관하고 지정된 기간 내에 사용하여 안전한 의약품 사용이 가능해질 것으로 기대된다. 아울러 이미 개봉된 의약품의 안전에 대한 불안감을 해소하는 계기가 될 것으로 생각되며 환자의 의약품 오용을 줄일 수 있고 의약품 품질의 신뢰도를 높일 수 있는 계기가 될 것으로 사료된다.

본 연구에서 검토된 제형은 시럽제에 한하며 그중에서도 개봉 후 사용기간을 기재한 주성분의 수가 적으므로

다양한 제형 및 주성분을 대표하기는 어려울 것으로 판단된다. 따라서 보다 다양한 제형에 대한 허가사항 검토를 통해 구체적인 가이드라인의 마련이 필요할 것으로 사료된다.

References

- [1] W. Shin, J. P. Lee, N. Woo, E. S. Lee, N. H. Kim, M. Y. Kim, M. J. Park, "Research on Developing Guideline on Stability Testing for Pharmaceuticals after Opening", MFDS, KOREA, pp. 1-2, 2016
- [2] Y. R. Park, Y. M. Lee, "The In Used Stability Evaluation of Amoxicillin Potassium Clavulanate Dry Syrup", *The Korean Society of Analytical Sciences*, Gyeongju, KOREA, pp. 290-290, Nov. 2015. Available From: <http://www.dbpia.co.kr/journal/articleDetail?nodeId=NODE06559624> (accessed Sep. 05, 2019)
- [3] M. J. Park, N. H. Joeng, "Stability Evaluation of Cefaclor Dry Syrup after Opening with Simulation Design", *Journal of the Korean Oil Chemists' Society*, pp. 151-152, 2017. Available From: <http://scholar.dkyobobook.co.kr/searchDetail.laf?barcode=4010026158212> (accessed Sep. 05, 2019)
- [4] S. Y. Shin, K. W. Jang, S. H. S. D. M. Ha, "The in-use stability study of multi-use ophthalmic solutions -Focused on Olopatadine, Fluorometholone, Dorzolamide, Timolol-", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol. 20, No. 2, pp. 681-693, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5762/KAIS.2019.20.2.681>
- [5] B. Kommanaboyina, C. T. Rhodes, "Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 25, No. 7, pp. 857-868, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1081/DDC-100102246>
- [6] B. R. Matthews, "Regulatory Aspects of Stability Testing in Europe", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 25, No 7, pp. 831-856, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1081/DDC-100102245>
- [7] M. H. Ensom, D. Decarie, A. Lakhani, "Stability of Vancomycin in Ora-Sweet and water in Unit-Dose cups and Plastic Bottles at 4 and 25", *Can J Hosp Pharm*: Vol. 63, No. 5, pp. 366-372, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.4212/cjhp.v63i5.948>
- [8] H. A. Makeen, S. S. Pancholi, M. S. Ali, M. I. Alam, M. S. Alam, A. M. Redaie, *et al.* "Shelf life study of extemporaneously prepared omeprazole oral suspension", *Saudi J Health Sci*, Vol. 7, No. 1, pp. 28-32, 2018. Available from: <http://www.saudijhealthsci.org/text.asp?2018/7/1/28/230227> (accessed Sep. 05, 2019)

[9] O. A. Abdelazim, R. S. Ali, R. A. Eissa, "In-Use Stability Study of Paracetamol Syrup", Sudan University of Science and Technology, 2016. Available From: <http://repository.sustech.edu/handle/123456789/16542> (accessed Sep. 05, 2019)

[10] B. Shadi, S. Nahid, N. Rocsanna, K. Farzad, "Stability assessment of isoniazid and rifampin liquid dosage forms in a national referral center for tuberculosis", *International Journal of Pharma Sciences and Research*, Vol. 6, No. 4, pp. 706-709, 2015. Available From: <https://www.ijpsr.info/docs/IJPSR15-06-04-010.pdf> (accessed Sep. 05, 2019)

[11] A. C. van der Vossen, I. van der Velde, O. S. N. M. Smeets, *et al.*, "Design and stability study of an oral solution of amlodipine besylate for pediatric patients" *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 92, No. 20, pp. 220-223, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.019>

[12] U.S. Pharmacopoeia National Formulary, USP General Chapters: <1191> Stability Considerations in Dispensing Practice.

[13] Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products, EMA, 2001.

[14] Guidance for Industry Drug Stability Guidelines, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CVM, 2008

[15] Guidance for Industry Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CDER, CBER, 2011

[16] Guideline on Stability Testing for Pharmaceuticals after Opening, MFDS, 2016.

[17] U.S. Pharmacopoeia National Formulary, USP General Chapters: <7> Labelling

[18] U.S. Pharmacopoeia National Formulary, USP General Chapters: <795> Pharmaceutical Compounding-Nonsterile Preparations

[19] U.S. Pharmacopoeia National Formulary, USP General Chapters: <797> Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations

[20] Guidelines for safe use after opening drugs, MFDS, 2016.

박 온누리(Onnuri Park)

[정회원]



- 2008년 2월 : 고려대학교 과학기술대학 신소재화학과(학사)
- 2019년 2월 : 성균관대학교 일반대학원 제약산업학과(약학석사)

<관심분야>

제약산업약학, 규제과학

장 경 원(Kyoung won 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, 규제과학

하 동 문(Dongmum Ha)

[정회원]



- 1998년 2월 : 조선대학교 약대학 약학과(약학사)
- 2000년 8월 : 전남대학교 일반대학원 약학과(약학석사 제제전공)
- 2010년 8월 : 성균관대학교 일반대학원 약학과(약학박사 사회약학전공)

- 2012년 6월 ~ 현재 : 성균관대학교 약대학 제약산업학과 연구교수

<관심분야>

보건정책, 규제과학, 의약품경제성평가