

의약품 용기 및 포장 적합성 평가 가이드라인 [민원인 안내서]

2015. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 소화계약품과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 용기 및 포장 적합성 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침·안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침) ☒ 아니오
	☐ 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2017 년 5 월 25 일 담당자 확 인(부서장) 김 정 현 최 돈 웅		

이 안내서는 의약품 용기 및 포장 적합성 평가에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2015년 12월 22일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등(이하 “행정규칙”이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3102~3115

팩스번호: 043-719-3100

목 차

I. 목적	1
II. 서론	1
1. 정의	2
2. 용기와 마개에 관한 GMP 및 대한민국약전의 요구 사항	3
III. 의약품 제제의 용기 및 포장 선택 시 고려 사항	3
1. 머리말	3
2. 일반적인 고려사항	5
3. 의약품 제제의 허가 신청 시 제출 자료	14
4. 흡입용 제제	19
5. 주사용 제제 및 안과용 제제	20
6. 경구용 액상제제, 국소적용 제제 및 국소적용 전달시스템	24
7. 경구용 고형제제 및 쓸 때 녹이거나 현탁하여 쓰는 산제	30
8. 그 밖의 제형	34
9. 대용량 용기	34
IV. 용기 및 포장의 적합성 평가를 위한 시험방법	36

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2008-2-005	2008.11	제정
2	B1-2015-2-048	2015.12.	가이드라인 명칭변경, 법적효력 문구 통일, 양식표준화, 연락처 현행화
3	안내서-0158-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)

I. 목 적

본 가이드라인은 의약품의 용기 및 포장에 대한 적합성 평가를 위한 고려사항 및 시험방법 등에 관한 일반적인 원칙과 상세한 정보를 제공하며, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정에 따라 신약 국제공통기술문서 작성 시 등 제출해야 하는 구체적인 서류요건을 안내하고자 하는 데에 있다. 이 가이드라인은 의약품 제조와 관련된 포장 공정에 관한 정보를 기술하고자 하는 것은 아니다.

본 가이드라인에서는 의약품의 용기 및 포장을 선택 시 일반적인 고려사항 및 적합성 평가를 위한 시험방법 등을 제시함으로써 의약품의 품질을 확보하고, 국제공통기술문서 작성시 도움이 되고자 한다.

II. 서 론

약사법 제62조 제9호에 따르면 용기나 포장이 불량하여 보건위생상 위해가 있을 염려가 있는 의약품은 누구든지 의약품을 판매하거나 판매할 목적으로 제조, 수입, 저장 또는 진열하여서는 아니된다. 제10호에는 용기나 포장이 그 의약품의 사용방법을 오인하게 할 염려가 있는 의약품도 일체 취급을 하지 못하도록 되어 있다. 의약품의 부정 개봉 방지를 위해 약사법 제63조에는 의약품의 제조업자, 품목 허가를 받은 자나 수입자는 자신이 제조 또는 수입한 의약품을 판매할 때에는 이를 뜯지 아니하고는 그 용기나 포장을 개봉할 수 없도록 개봉한 후에는 쉽게 원래 상태로 되돌릴 수 없도록 봉합할 것을 요구하고 있다. 또 약사법 64조에는 의약품의 오용으로 인한 어린이의 약물사고를 방지하기 위하여 안전용기, 포장을 하여야 한다.

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항, 제9조 및 제10조제1항에 따른 안전성·유효성과 기준 및 시험방법의 심사를 위하여 제출하여야 하는 자료의 종류에는 원료의약품과 완제의약품 모두에 용기 및 포장에 관한 자료를 제출하여 심사를 받도록 되어 있다.

의약품의 품목허가·신고·심사 규정 (2015.05.01. 식품의약품안전처 고시 제2015-27호) 제7조(심사자료의 요건) 및 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (2015.07.01. 식품의약품안전처 고시 제2015-41호) 제7조(심사자료의 요건) 2호 나. 원료의약품에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료 항에는 다음과 같은 요건의 자료를 요구하고 있다. 가) 일차 포장재의 구성성분과 기준 및 시험방법을 포함한 용기 및 포장재에 대해 기재한다. 나) 성상, 확인시험 및 필요시 주요 치수를 포함한 적합한 도면을 포함하고, 공정서 이외의 시험방법은 밸리데이션 자료를 제출한다. 다) 비기능성 이차 포장재에 대해서는 간단하게 기재한다. 기능성 이차 포장재에 대해서는 추가정보를 기재한다. 라) 적합성(suitability)은 예를 들어 재료의 선택, 습기나 빛으로부터의 보호, 용기 흡착, 유리 또는 구성성분의 안전성에 대해 기재한다. 다. 완제의약품에 관한 자료 7) 용기 및 포장에 관한 자료에는 다음과 같은 자료가 요구되고 있다. 재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성 성분과 의약품과의 배합적합성(compatibility)(용기흡착, 유리 포함), 직접용기 구성 재료의 안전성, 성능(첨부한 투약용기의 재현성 등)을 기재한다.

1. 정의

구성 재료(materials of construction)은 포장 구성성분의 제조에 사용되는 물질(예, 유리, 고밀도 폴리에틸렌 수지, 금속)을 말한다.

포장 구성요소(packaging component)는 용기·마개 시스템의 모든 개별 부분을 말한다. 일반적인 구성 요소로는 용기 (앰플, 바이알, 병 등), 용기 라이너 (튜브 라이너 등), 마개 (스크류 캡, 코르크마개 등), 마개 라이너, 마개 봉합, 용기 내부 봉합, 주입구 [대용량 비경구 제제(LVPs)에서], 겹포장, 투여용 기타용품, 용기 라벨 등이 있다. 1차 포장 구성요소란 제형과 직접적으로 닿는 포장 부분을 말하며, 2차 포장 구성 요소는 제품과 직접적으로 닿지 않는 부분을 의미한다.

용기(container)란 의약품을 넣어 두는 곳이며 용기를 막는데 쓰이는 것들도 용기의 일부로 본다. 용기는 내용물의약품에 규정된 성상 및 품질에 영향을 주는 물리적, 화학적 작용을 나타내지 않는다.

용기·마개 시스템(container closure system)은 제제를 담고 보호하는 포장 구성 요소 전체를 의미한다. 2차 포장 요소로 제제를 추가적으로 보호하고자 한다면 이 시스템은 1차 포장 구성 요소와 2차 포장 구성 요소로 이루어지는 것이다. 포장 시스템은 용기·마개 시스템과 같은 의미이다.

포장 또는 시판 포장(package or market package)은 용기·마개 시스템과 라벨링,

관련 구성 성분(예, 투여 캡, 점적기, 스폰 등), 외부 포장(상자나 수축 랩 등)을 말한다. 시판 포장은 약사나 일반 소비자에게 제공되는 포장이며, 제품을 배송할 목적으로만 사용한 포장은 포함되지 않는다.

품질(quality)이란 치료나 진단 목적으로 사용되기 위해 의약품이 유지해야 할 물리적, 화학적, 미생물학적, 생물학적, 생체이용률, 안정성과 같은 특성을 말한다. 이 가이드라인에서 이 용어는 안정성, 확인, 함량, 품질, 순도 등의 특성을 가지는 것으로도 이해할 수 있다.

추출물 프로파일(extraction profile)이란 포장 구성 성분으로부터 얻어진 추출물의 분석 결과를(주로 크로마토그래프법을 사용) 의미한다. 정량적 추출물 프로파일이란 검출된 물질의 각각의 양을 측정한 결과를 의미한다.

2. 용기와 마개에 관한 GMP 및 대한민국약전의 요구 사항

의약품 용기와 마개의 규정은 의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 1의 의약품제조 및 품질관리기준(GMP)에는 자재관리에 관한 사항이 규정되어 있고, 품질관리 시에는 의약품과 접촉하는 포장 재료는 의약품을 변질시키거나 인체에 유해한 재료가 아닌지를 확인한 다음 사용할 것을 요구하고 있다.

대한민국약전(KP) 통칙에는 용기의 종류를 정의하고 있고 의약품 각조에 요구되는 용기의 요건을 규정하고 있다. 캡슐과 정제에 대해서는 이들 요구사항이 주로 용기의 설계 특성(기밀, 밀폐, 또는 차광)과 관련되어 있다. 주사제는 구성 재료가 언급된다(“밀봉용기, 주사제용 유리용기나 의약품용 플라스틱제용기 등에 넣어 차광하여 보존” 등). 또 의약품 각조에 표시량, 표시단위 또는 유효기간이 규정되어 있는 것은 용기 또는 포장에 그 함량, 함유단위 및 최종 유효연월일을 기재하도록 요구하고 있다. 구성 재료의 요구사항으로는 대한민국약전 일반시험법에 수액용 고무마개시험법, 주사제용 유리용기시험법 및 플라스틱제 의약품 용기시험법이 규정되어 있다.

Ⅲ. 의약품 제제의 용기 및 포장 선택 시 고려사항

1. 머리말

의약품이나 생물의약품의 포장에 사용되는 용기·마개 시스템은 식품의약품안전처의 허가 사항이다. 어떠한 포장 시스템이 하나의 의약품에 적합하다는 것은, 이 포장 시스템이 다른 의약품에도 동일하게 적용될 수 있다는 의미가 아니다. 따라서 각 품목에 대한 허가 신청 시에는 제안된 용기·마개 시스템과 그 구성 성분이 사용 목적에 적합하다는 충분한 자료가 제출되어야 한다.

품목 허가 신청 시, 용기·마개 시스템에 대하여 제공해야 할 정보의 종류와 양은 제형과 투여경로에 따라 다르다. 예를 들어, 주사용 제형이나 흡입용 제제의 경우 포장 시스템에 관하여 경구용 고형 제제 보다 더 상세한 정보를 제출해야 한다. 액상제형의 경우는 포장 구성 성분들과 쉽게 반응할 수 있기 때문에 산제나 고형 제제보다 더 상세한 정보를 제공해야 한다.

표 1은 투여 경로에 따른 위험도와 포장 구성요소-제형간의 상호작용 가능성의 상관관계를 제제의 종류에 따라 나타낸 것이다.

표 1. 의약품 제제의 종류에 따른 포장 구성요소의 고려 사항의 예

투여경로에 따른 위험도	포장 구성요소 - 제형 간 상호작용 가능성		
	높음	중간	낮음
가장 높음	흡입용 에어로솔제용액제, 주사제와 현탁주사제 ^a	멸균 산제 및 주사용 산제, 흡입용 산제	
높음	안과용 용액제와 현탁제, 경피흡수 연고제와 패치제, 비강용 에어로솔제와 분무제		
낮음	피부적용 용액제와 현탁제, 국소적용 및 구강용 에어로솔제, 경구 용액제와 현탁제	피부적용 산제, 내복용 산제	내복용 정제 및 내복용 (경질 및 연질 젤라틴) 캡슐제

a. 표에 나온 현탁제란 혼합되지 않는 두 상의 혼합물을 의미한다(즉, 액체와 고체, 또는 액체와 액체를 섞은 것). 따라서, 제제학적 의미의 현탁제뿐만 아니라 크림제, 연고제, 겔제, 유제 등과 같은 다양한 제형을 포함한다.

이 가이드라인의 목적상 가장 흔한 유형의 제제에 대한 용기·마개 시스템을 5 가지의 일반적인 부류로 나누어 기술한다. (흡입용 제제 ; 주사용 및 안과용 제제 ; 경구용 액상제제, 피부적용 제제 및 피부전달시스템 ; 경구용 고형제제 및 쓸 때 녹이거나 현탁하여 쓰는 산제 ; 그 밖의 제형)

2. 일반적인 고려사항

적합성(suitability)이란 구성 성분이나 용기·마개 시스템의 사용 용도에 대하여 초기 적격성 평가를 위해 사용되는 적합한 시험과 연구를 말한다. 품질관리(QC)란, 신청서가 승인된 다음 구성 성분 및 용기·마개 시스템이 적합성 연구에서 설정된 특징을 지속적으로 유지하기 위해 수행하는 시험을 말한다. 부속 구성 성분과 2차 구성 성분에 관한 항에서는 적합성과 품질관리를 설정하는 시험과 연구 내용을 기술한다. 그러나 용기·마개 시스템과 포장 공정 적합성의 최종적 입증은 장기보존 안정성시험을 통하여 설정된다.

가. 사용 용도에 대한 적합성

신청한 모든 포장 시스템은 각각의 의도한 목적에 적합하여야 한다. 이는 제형을 적절히 보호(protect)하여야 하며, 제형과 배합적합성(compatible)이 있어야 하며, 제형이나 투여경로에 따라 사용할 때 안전(safe)하다고 간주되는 물질로 구성되어야 한다. 만일 포장시스템이 제품을 담는 것과 더불어 어떤 성능(performance) 특성을 갖는다면 조합된 용기·마개 시스템이 적절한 기능이 있다는 것이 입증되어야 한다.

적합성을 확립하는데 필요한 근거자료는 허가 신청자, 구성 재료나 구성 성분의 공급자 또는 신청자나 회사와 계약된 시험실에서 작성할 수 있다. 연구를 위한 시험법, 용기의 안전성·유효성 확립을 위한 기준 및 시험방법, 표준품 및 밸리데이션 정보를 적절하고 구체적으로 기술하여야 한다.

보호성, 배합적합성, 안전성, 포장 구성 성분이나 시스템의 성능에 관한 일반적인

사항들을 아래에 기술한다. 이 가이드라인에서는 특정 제형과 투여경로에 따라 설명할 것이다. (제3장 4, 5, 6, 7, 8항 참조)

1) 보호성(Protection)

용기·마개 시스템은 사용기간 동안 의약품의 분해를 일으킬 수 있는 인자(예, 온도나 빛)로부터 제품을 적절히 보호해야 한다. 의약품 분해의 일반적인 원인은 빛에의 노출, 용매 손실, 산소와 같은 반응성 기체에의 노출, 수증기 흡수 및 미생물 오염이 있다. 또한 오염물에 의한 의약품의 오염도 방지하여야 한다.

모든 의약품이 위 인자들에 의해 품질에 영향을 받는 것은 아니다. 모든 의약품이 빛에 감수성이 있는 것도 아니며, 모든 정제가 습기를 흡수했을 때 품질이 저하되는 것도 아니다. 산소에 대한 감수성이 높은 것은 주로 액상 제제이다. 따라서 특정 의약품에 어떤 요소들이 실질적으로 영향을 미치는지를 확인하기 위해 실험실적 연구를 수행할 수 있다.

차광을 위해서는 주로 불투명한 또는 황갈색의 용기를 사용하거나, 불투명한 2차 포장 재료(상자나 겹포장)를 이용한다. 대한민국약전 통칙에 차광은 “보통 의약품의 취급, 운반 또는 보존상태에서 내용의약품에 규정된 성상 및 품질에 대하여 영향을 주는 빛의 투과를 방지하여 내용의약품 등을 빛의 영향으로부터 보호하는 것이다. 다만, 일회용 제제인 경우 개개의 직접용기에 투과를 방지하는 포장을 한 것은 차광에 포함한다.” 라고 되어 있으며 일반시험법 주사제용 유리용기시험법에는 착색용기의 차광성시험을 하도록 요구하고 있다. 미국약전 일반시험법의 <661> Container-Plastics항의 빛 투과시험법은 용기의 빛 투과성 평가에 이용되는 공인된 표준 방법이다. 허가된 표기 기재 사항이나 약전 각조에서의 권장 사항과 달리 불투명한 2차 포장 재료가 제거되어, 고형제제나 액상제제가 저장 기간 동안 빛에 노출되는 상황이 있을 수 있다. 따라서 업체는 필요 시 이들 의약품에 차광성을 유지하기 위해 추가적 방법 또는 대체가능한 방법을 고려해야 한다.

용매의 손실은 투과성 있는 기벽(예를 들어, 폴리에틸렌 용기 벽), 부적절한 봉합 또는 물질이 누출됨으로써 일어날 수 있다. 누출은 거칠게 다루거나 용기와 마개의 접촉이 불량(저장기간 동안의 압력 증가 때문 등)일 때 발생할 수 있다. 또한 튜브에서는 접합 봉합이 잘못되면 누출이 일어날 수도 있다.

수증기나 반응성 기체(산소 등)는 투과 가능한 용기의 표면(저밀도 폴리에틸렌(LDPE) 병 등)이나 봉합 틈새를 통해 용기·마개 시스템을 투과할 수 있다. 플라스틱 용기는 용기 표면이나 틈새 모두를 통해 투과할 수 있다. 유리 용기는 상대적으로 불투과성이므로 더 잘 보호할 수 있는 듯 보이지만 용기와 마개가 제대로 닫혀져 있을 때에만 더 효과적으로 제품을 보호할 수 있다.

미생물 오염으로부터의 보호는 포장시스템이 봉해지고 난 후 용기의 적절한 완전성을 유지함으로써 가능하다. 의약품 제조 및 포장 시 적절하고, 밸리데이션된 공정을 사용해야만 한다.

2) 배합적합성(compatability)

제형과 배합상의 문제가 없는 포장 구성 성분은 제형이나 포장 구성 성분의 품질에 부적합한 변화를 일으킬 만한 상호작용을 나타내지 않는다.

상호작용의 예로, 1) 주성분의 흡착이나 흡수 및 포장 구성 성분에 흡착 후 용해(leached)된 화학물질에 의한 주성분의 분해로 인한 함량 감소, 2) 흡수(absorption), 흡착(adsorption) 또는 흡착 후 용해된 물질에 의한 첨가제의 농도 감소, 3) 침전, 4) 제제의 pH 변화, 5) 제형이나 포장 구성 성분의 변색, 6) 포장 구성 성분의 취약성 증가 등이 있다.

포장 구성 성분과 제형 사이의 일부 상호작용은 용기·마개 시스템과 그 구성 성분의 적격성을 연구하는 동안 발견될 수 있다. 그 밖의 상호 작용은 안정성시험 기간 이외에는 나타나지 않을 수 있다. 따라서 허가 신청 시 제출한 안정성 시험자료 또는 허가 후 수행할 안정성 시험계획서를 검토하여, 안정성 시험 중에 제형과 포장 구성 성분 간의 상호작용을 일으키는 변화에 대하여는 적절한 조치를 취하여야 한다.

3) 안전성(safety)

포장 구성 성분은 환자가 의약품 제제로 치료받을 때 노출될 수 있는 유해 물질이나 바람직하지 않은 양의 물질을 누출시키지 않는 재료로 만들어야 한다. 이러한 고려사항은 포장 구성 성분이 제형과 직접 접촉하는 경우 특히 중요하지만 제형 속으로 물

질이 이행할 수 있는 특정 구성 성분에 대해서도 고려해야 한다(예를 들어, 잉크나 접착제 등).

포장 구성 성분의 제조에 사용되는 구성 재료가 의도한 사용 용도에 안전한가를 결정하는 것은 단순한 과정이 아니며, 표준화된 방법이 확립되어 있지 않다. 그러나 투여 경로 및 제형과 구성 성분 간의 상호작용의 가능성에 따라 특정 방법을 사용하는데 근거가 되는 정보가 있다(표 1 참조).

주사제, 흡입제, 안과용 제제, 경피흡수 제제 등과 같은 의약품의 경우에는 폭 넓은 연구를 수행하는 것이 바람직하다. 두 가지 연구 방법에 대한 예시가 있다: 첫째, 어떤 화학물질이 제형으로 이행(migration)되는지를 확인하기 위해 포장 구성 성분에 대한 추출시험을 수행하고, 둘째, 특정 투여 경로를 통한 노출에 대하여 안전성을 확립하기 위해 추출물의 독성 평가를 수행한다.

추출물(extractables)의 안전성에 대한 독성학적 평가는 과학적 원리에 기초해야 하며, 특정 용기·마개 시스템, 제제의 처방 조성, 제형, 투여 경로, 투약 계획(장기 또는 단기 투약) 등을 고려해야 한다.

많은 주사제 및 안과용 제제(제3장 5 및 6항 참고)의 경우 일반적으로 대한민국약전 일반시험법의 플라스틱제 의약품 용기시험법, 수액용 고무마개시험법과 미국약전의 생물학적 반응성시험법 및 Elastomeric Closures for injections tests에 따른 데이터가 포장재료의 안전성 확보에 충분한 근거가 된다.

많은 경구용 고형 및 액상제제의 경우 포장 구성 성분에 사용된 재료에 대해서는 미국의 간접 식품첨가제 규정(indirect food additives regulations - 21 CFR 174-186)을 적절히 참고할 수 있다. 비록 이 규정들이 특정 의약품 제제의 포장에 사용되는 재료에 대하여 적용되는 것은 아니지만 의약품 포장 구성 성분의 평가에 적합한 순도 기준과 한도를 제시하고 있다. 하지만 이는 만성적으로 사용하는 경구용 액상제제에는 적합하지 않으므로 신청자들의 주의를 요한다(제3장 6의 1항 참조).

특정 제형의 안전성 평가는 이 가이드라인의 제 3장에서 다룬다.

4) 성능(performance)

용기·마개 시스템의 성능은 그것이 설계한 목적과 동일한 기능을 하는 능력을 의미한다. 용기·마개 시스템은 단순히 제품을 담는 것보다 더 많은 기능을 해야 할 필요가 있다. 성능을 평가할 때 주로 고려하는 두 가지가 바로 용기·마개 시스템의 기능성과 약물 전달 능력이다.

가) 용기·마개 시스템의 기능성

용기·마개 시스템은 환자의 순응도를 증가시키고(계수기를 갖춘 캡 등), 폐기물은 최소화 하며(2개의 공간으로 분리된 바이알이나 정맥주사용 백), 사용의 용이성을 개선 하거나(프리필드 시린지) 또는 다른 기능을 갖추도록 설계된다.

나) 약물 전달 능력

약물 전달 능력이란 포장 설명서에 기재된 양이나 속도로 제품을 전달하는 포장시스템의 능력을 말한다. 약물 전달 특성이 적절해야 하는 포장시스템의 예로 약 프리필드 시린지, 펜형 주사기, 경피흡수 패취, 계량된 튜브, 점적기나 스프레이 병, 건조 분말 흡입기 및 정량 흡입기 등을 들 수 있다.

용기·마개 시스템의 기능성과 약물 전달 능력은 포장 시스템이 설계된 대로 작동하지 않으면 제대로 발휘되지 못한다. 이는 잘못된 사용, 잘못된 설계, 제조상 결함, 부적절한 조립, 또는 사용하는 동안 닳거나 찢기는 경우 발생할 수 있다. 제형 전달과 용기·마개 시스템의 기능성에 관한 시험 및 적합 기준은 특정 제형과 투여 경로 및 설계 특성에 맞게 적절해야 한다.

5) 요약

표 2는 일반적인 제제 별로 대표적인 포장 적합성 고려사항을 요약하여 정리한 것이다.

표 2. 제제의 일반적 분류에 따른 일반적인 적합성 고려사항

(이 표는 일반적인 것이며, 보다 구체적인 논의는 제3장 4-8을 참조)

투여경로/제형	적합성 ^a			
	보호성	배합 적합성	안전성	기능성/ 약물 전달
흡입 에어로솔제와 용액제, 비강 분무제	L, S, M, W, G	Case 1c	Case 1s	Case 1d
흡입 산제	L, W, M	Case 3c	Case 5s	Case 1d
주사제, 주사용 현탁제 ^b	L, S, M, G	Case 1c	Case 2s	Case 2d
멸균 산제와 주사용 산제	L, M, W	Case 2c	Case 2s	Case 2d
안과용 용액제와 현탁제	L, S, M, G	Case 1c	Case 2s	Case 2d
피부전달 시스템	L, S	Case 1c	Case 3s	Case 1d
국소용 용액제 및 현탁제, 피부 및 설하 적용 에어로솔제	L, S, M	Case 1c	Case 3s	Case 2d
피부적용 산제	L, M, W	Case 3c	Case 4s	Case 3d
내복용 용액제와 현탁제	L, S, M	Case 1c	Case 3s	Case 2d
내복용 산제	L, W	Case 2c	Case 3s	Case 3d
내복용 정제와 경구용 (경질 및 연질 젤라틴) 캡슐제	L, W	Case 3c	Case 4s	Case 3d

- a. 의약품 제제에 특별한 성능 기능이 들어 있다면(예, 계수 캡), 용기·마개 시스템이 적절하게 그 기능을 발휘하는지를 나타내는 것이 모든 제형 및 투여 경로의 경우 중요하다.
- b. 현탁제의 정의는 표 1의 a를 참조하라.

표 2의 기호 설명:

- 보호성: L (빛으로부터의 보호)
S (용매 손실/누출로부터의 보호)
M (멸균 제품 또는 미생물 함유 제한이 있는 의약품의 보호)
W (수증기로부터의 보호)
G (반응성 기체로부터의 보호)
- 배합적합성:

Case 1c: 용기·마개 시스템의 구성 성분과 상호반응을 할 수 있는 액상 제형(제3장 2의 1의 예 참조)

Case 2c: 재용해(reconstitution)하여 사용하는 고형 제형; 용기·마개 시스템의 구성 성분과 상호 반응은 재용해 후에 가장 잘 일어날 수 있다.

Case 3c: 용기·마개 시스템의 구성 성분과의 상호작용을 할 가능성이 낮은 고형 제형

- 안전성:

Case 1s: 안전성 입증에 위한 일반적 자료는 미국약전 생물학적 반응성 시험 데이터, 추출/독성학적 평가, 추출물의 한도, 추출물의 배치 간 모니터링 자료이다.

Case 2s: 안전성 입증에 위한 일반적 자료는, 미국약전 생물학적 반응성시험 데이터, 추출/독성학적 평가 자료이다.

Case 3s: 일반적으로 수성 용제의 제제는 간접 식품첨가제 규정을 적절히 참조하면 충분하다. 비수성용제계 또는 공용매(cosolvent) 함유 수성용제계의 제제는 일반적으로 추가적인 적합성 정보가 요구된다(제3장 6항 참조).

Case 4s: 일반적으로 간접 식품첨가제 규정을 적절히 참조하면 충분하다.

Case 5s: 일반적으로 미국약전 생물학적 반응성시험 데이터를 제출하는 마우스피스를 제외하고는 모든 구성 성분에 대해 간접 식품첨가제 규정을 적절히 참조하면 충분하다.

- 성능: **Case 1d:** 빈번히 고려되는 사항

Case 2d: 고려할 만한 사항

Case 3d: 거의 고려되지 않는 사항

나. 포장 구성 성분의 품질관리

제안한 용기·마개 시스템이 사용 용도에 적합하다는 것을 보여주는 자료 외에 신청서에는 포장 구성 성분의 일관성을 보증하기 위한 품질관리 방법을 기술해야 한다(제3장의 3의 다항 참조). 이러한 관리는 제조 작업이나 포장 구성 성분의 재료에 있어서 승인 후 의도하지 않은 변동을 제한하고 제형의 품질에 좋지 않은 영향을 방지하기 위함이다.

물리적 특성과 화학적 조성의 일관성을 유지하는 것이 주로 고려되어야 한다.

1) 물리적 특성

고려되어야 하는 물리적 특성에는 치수 기준(예를 들어, 형태, 목 부분의 마감, 벽두께, 규격 편차 등), 포장 구성 성분의 일관된 제조에 중요한 물리적 파라미터(예를 들어, 단위 무게 등) 및 성능 특성(예를 들어, 전달 용량을 계량하는 밸브나 주사기 플런저의 작동 용이성 등) 등이 포함된다. 만약 물리적인 파라미터에서의 변화를 미리 알아내지 못한 경우, 포장 투과성, 의약품 전달 능력, 용기와 마개 사이의 밀착의 적절성에 영향을 미칠 것이다. 어떠한 물리적 파라미터의 변동이라도 제품의 품질에 영향을 미친다면 중요 사항이 된다.

2) 화학적 조성

구성 재료의 화학적 조성은 포장 구성 성분의 안전성에 영향을 줄 수 있다. 새로운 재료는 새로운 물질이 제품 속으로 추출될 수도 있고, 기지의 추출물 양에 변화를 줄 수도 있다. 화학적 조성은 유동학적 또는 다른 물리적 성질(예를 들어, 탄성, 용매에 대한 저항성 또는 기체 투과성)을 변화시킴으로써 포장 구성 성분의 배합 적합성, 기능적 특성 또는 보호성에 영향을 줄 수도 있다.

조성의 변경은 조성이나 공정 보조제의 변동(주형으로부터 용출을 돕는 다른 보조제 사용 등) 또는 새로운 공급자의 원료를 사용함으로써 일어날 수 있다. 고분자 물질이나 생물 기원 원료의 공급자가 바뀌면 고분자성 천연물질은 보통 복잡한 혼합물이기 때문에 순수 화합물의 공급자 변경보다 더 예기치 못한 조성 변화를 가져올 수 있다. 조성 변경은 다른 조작 조건(예, 유의하게 다른 가공 온도 등), 다른 장치 또는 이 두 가지 조건과 같은 제조공정이 변경될 때 일어날 수도 있다.

구성 재료의 조성 변경은 포장 구성 성분 규격의 변경으로 간주된다. 포장 구성 성분의 조성 변경 사항에 대해서는 구성 재료의 제조업자가 그 구성 성분을 구입하는 업체에 알려야 한다. 그 구성 성분을 구입하는 업체는 해당 신청서에 변경 사항을 신고하여야 한다. 원료나 중간 포장 구성 성분을 공급하는 제조업자는 조성이나 제조방법에서 실시하고자 하는 변경사항을 시행하기에 앞서서 고객들에게 알려야 한다. 무해할 것으로 보이는 변경도 포장 시스템이 영향을 받아서, 시판되는 제품의 품질에 예기치 않은 결과를 일으킬 수 있다.

제품과의 배합 적합성과 제품에 제공된 보호 등급의 관점에서 용기·마개 시스템의 일관성을 유지하기 위해서는 안정성 시험을 수행하는 것이 적절하다. 현재 안전성과

관련하여 포장시스템과 구성 성분의 모니터를 위한 방법이 일반화되어 있지는 않다. 그러나 예를 들어, 흡입제는 고분자성 및 탄성체 구성 성분에 대하여 추출물 프로파일을 뱃치 간 모니터하는 것이 일반적이다.

다. 부속 구성 성분

부속 구성 성분(associated components)이란 일반적으로 환자에게 제품을 공급하는 목적으로 제공되지만, 전 사용기간 동안 제품과 접촉되지 않는 포장 구성 성분을 말한다. 이러한 구성 성분은 시판 포장과 별도로 포장되며, 개봉할 때 용기에 첨부되어 있거나 약물을 투여할 때만 사용된다. 계량용 스푼, 계량컵, 계량용 주사기, 질 적용 튜브가 일반적으로 투여 중에만 제품과 접촉하는 부속 구성 성분의 예들이다. 마개와 결합되어 있는 수동 펌프나 점적기는 포장 시스템을 뜯는 순간부터 투약이 완료되는 시점까지 의약품과 직접 접촉하는 부속 구성 성분의 예이다.

완전한 조립 구성 성분 및 그 부품은 제제에 따라 적절한 적합성 기준을 가지고, 이는 구성 성분의 실제 사용에 적합해야 한다(제3장의 2의 가항 및 2의 나항 참조). 안전성과 기능성은 적합성을 위해 확보되어야 하는 가장 일반적 요인이다. 부속 구성 성분과 제품이 직접적으로 접촉하는 기간도 부속 구성 성분의 적합성 평가에 고려되어야 한다.

라. 2차 포장 구성 성분

1차 및 부속 포장 구성 성분과는 달리 2차 포장 구성 성분은 제품과 접촉되지 않는다. 그 예로, 종이나 플라스틱으로 만들어지는 상자나 한 겹의 플라스틱 또는 금속 호일, 플라스틱 및/또는 종이로 된 라미네이트로 만들어지는 겹포장을 들 수 있다.

2차 포장 구성 성분은 대체적으로 다음 중 어느 하나 또는 여러 가지 기능을 한다.

- 포장 시스템 내외로의 과도한 수분이나 용매의 지나친 유출입을 방지
- 포장 시스템 내외로의 반응성 기체(대기 산소, 상부의 불활성 충전 기체, 또는 그 밖의 유기물의 증기)의 지나친 유출입을 방지
- 포장 시스템의 차광성
- 연질의 플라스틱 포장 시스템이나 거칠게 취급하는 경우, 추가적인 보호 기능

- 추가적인 미생물학적 보호 기능(즉, 무균을 유지하거나 미생물 침입으로부터 포장 시스템을 보호)

일반적으로 용기·마개 시스템에 대한 정보를 신청서에 제출할 때에는 1차 포장 구성 성분이 강조된다. 따라서 2차 포장 구성 성분의 경우는 구성 성분이 제제의 보호에 추가적인 수단을 제공하지 않는 한 간략한 서술이면 충분하다. 추가적인 보호 수단인 경우에는 2차 포장 구성 성분이 실질적으로 추가적 보호를 제공한다는 것을 입증하는 데이터와 함께 보다 완벽한 정보가 제공되어야 한다(제3장 1과 제 3장 2의 나항 참조). 2차 포장 구성 성분은 제형과 직접 접촉하지 않게 되어 있기 때문에 그 구성 성분을 만드는 재료에 관한 고려사항이 더 적다. 그러나 포장 시스템이 상대적으로 투과성이 높은 경우는 제형이 잉크나 접착제 성분에 의해 오염되거나 또는 2차 포장 구성 성분에 존재하는 휘발성 물질의 이행으로 오염될 수 있는 가능성이 증가한다(예를 들면 LDPE 용기에 포장된 용액은 동봉된 2차 포장 구성 성분 중의 휘발성 성분에 의해 오염된다고 밝혀졌다.). 이러한 경우에 2차 포장 구성 성분이 잠재적인 오염원으로 간주되며 그 구성 재료의 안전성을 고려하여야 한다.

3. 의약품 제제의 허가 신청 시 제출 자료

신청서에 제출하여야 할 추가 자료와 논의는 이 가이드라인과 관련 고시를 참조하기 바란다.

가. 성상

전체 용기·마개 시스템의 일반적인 성상은 신청서의 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)에 제출되어야 한다. 더불어, 신청자는 포장 시스템의 각각의 개별 성분에 대하여 다음과 같은 정보를 제공해야 한다.

1) 제품명, 제조원의 명칭 및 주소, 포장 구성 성분의 물리적 성상(종류, 크기, 형태, 색상 등)

2) 구성 재료(즉, 플라스틱, 종이, 금속, 유리, 탄성 중합체, 코팅, 접착제, 기타 유사한 물질 등)는 특정 제품 명칭 등으로 확인되어야 한다. 대체 가능한 구성 재료 역시 표시되어야 한다. 소비자가 사용한 적이 있는 재활용 플라스틱은 1차 포장 구성 성분의 제

조에 사용될 수 없다. 2차 포장 성분 또는 부속 구성 성분으로 사용되었다면 그 재료의 사용 용도에 대한 안전성과 배합성을 적절하게 기술하여야 한다.

나. 적합성에 관한 정보

1) 안전성 확립과 일관성의 보증을 위해 포장 구성 성분의 제조에 사용되는 물질에 대하여 화학적 조성을 제출하여야 한다.

2) 적절한 적격성(Qualification)과 특성분석(Characterization) 시험의 결과를 제공하여야 한다. 시험법과 방법, 적합 기준 및 표준품에 관한 적절한 정보와 밸리데이션 정보를 제출하여야 한다.

보호성 : 빛 투과(미국약전), 수분투과, 용매 누출, 미생물한도, 무균에 대한 대한민국약전의 시험법을 사용하는 것으로 충분하다. 공정서에 기재된 것 이외의 시험(예를 들어, 기체 투과성 등)도 필요할 수 있다.

안전성과 배합 적합성 : 포장 구성 성분과 상호작용을 하여 추출된 물질이 환자에게 영향을 줄 수 있는 제제에 대하여 추출/독성학적 평가 연구 결과가 제출되어야 한다(표 1 참조). 상호작용의 가능성이 낮은 제제에서 안전성과 배합 적합성의 문제를 언급하는 데에는 다른 시험법(미국약전의 생물학적 반응성시험 등)이나 정보(간접 식품첨가제 규정(21CFR 174-186) 참조)를 인용하여 활용할 수 있다(표 2 참조). 예를 들어, 간접 식품첨가제 규정을 참조하여 경구용 고형 제형 제제에 활용할 수 있다.

성능 : 시험법과 기준이 의도한 목적에 적절할 경우 대한민국약전이나 미국약전 등 공정서의 기능성 시험 결과이면 충분하다.

공정서에 수재된 시험법은 일반적으로 특정 구성 재료나 포장 구성 성분의 특정 성질과 특성을 확립하는 데에 충분한 기준이 된다.

공정서 외의 시험법에 대해서는 신청자는 그 시험법에 대한 근거자료(시험을 어떻게 하는지에 대한 상세한 기술 및 그 시험이 무엇을 평가하고자 하는 것인지에 대한 설명)를 제시해야 한다. 만일 관련된 공정서 시험법이 있는 경우는 두 시험법을 이용하여 비교 데이터를 제시하여야 한다. 제출하는 데이터에는 그 시험법의 적용 의도와 밸

리테이션에 있어서 적합하다는 것을 입증하는 자료가 포함되어야 한다.

조립된 용기·마개 시스템의 시험은 주로 신청자(또는 신청자가 위탁한 시험실)가 수행하며 그 결과를 신청서에 제출한다. 이러한 시험으로는 진공 누설시험, 수증기투과성 시험, 무게 감소 또는 배지충전시험(media fill)이 포함될 수 있다.

다. 품질관리에 관한 정보

포장 구성 성분의 제작자나 제조업자와 이 업체를 이용하는 의약품 제제의 제조업자는 포장 구성 성분에 대한 품질을 보증할 책임이 있다. 이러한 회사는 적절한 품질 관리 프로그램을 갖추어서 일관성 있는 구성 성분이 생산되도록 해야 한다. 의약품 제제의 제조업자는 후에 들어오는 포장 구성 성분과 재료에 대한 실사 계획을 수립하고 있어야 한다. 대부분의 제제에서 의약품 제제의 제조업자는 구성 성분의 공급업자로부터 시험성적서(Certificate of Analysis, COA)나 품질보증증명서(Certificate of Certification, COC)를 받고 적절한 확인시험을 거쳐, 이를 바탕으로 포장 구성 성분 배치를 적합한 것으로 인정할 수 있다. 다만, 제출된 공급업자의 시험결과가 정기적으로 검증되는 경우에 한한다. 공급업자의 COA나 COC에 근거하여 포장 구성 성분의 배치를 적합한 것으로 인정하는 것은 모든 경우에 적절한 것은 아니다(예, 특정 흡입제제의 일부 포장 구성 성분).

아래는 신청자 및 제조업자 등이 제공해야하는 정보를 서술한 것이다. 신청자는 포장 구성 성분의 제작자나 제조업자, 이 업체를 이용하는 의약품 제제의 제조업자로부터 아래의 정보를 취합하여 최종적으로 식약처에 제출하여야 한다.

1) 신청자

포장 구성성분 각 배치의 적합 판정을 위해 신청자가 이용한 시험법과 방법이 기술되어야 한다. 만일 배치가 공급업자의 COA나 COC에 근거하여 받아들여진다면, 공급업자 밸리데이션에 대한 절차가 기술되어야 한다. 공급업자의 COA나 COC 데이터는 그 배치가 신청자의 적합 기준에 부합한다는 것을 명백히 나타내어야 한다. 해당되는 경우 추출물에 대한 적합기준 역시 포함되어야 한다.

치수와 성능 기준도 제출되어야 한다. 치수에 대한 정보는 대개 목표한 치수와 허

용 오차가 완비된 자세한 도면을 포함한다. 만일 포장 구성 성분이 도면에 제시된 큰 단위의 일부이거나 구성 성분이 설계 측면에서 복잡하지 않다면(뚜껑의 라이너 등) 독립적인 도면은 필요하지 않다.

2) 의약품제제의 제조업자에게 판매하는 포장 구성 성분의 제조업자

의약품제제의 제조업자에게 판매하는 각각의 포장 구성 성분의 제조업자는 그 구성 성분의 물리적 및 화학적 성질을 일정하게 유지하는 데에 사용된 품질관리 방법을 제공해야 한다. 이에는 일반적으로 출하 기준 (및 필요한 경우, 시험 방법)과 제조공정이 기술된 자료가 포함된다. 만일 포장 구성 성분의 출하가 통계적 공정관리에 근거한다면 공정에 대하여 완전하게 기술(관리 기준 포함)한 자료와 그 밸리데이션 자료가 제공되어야 한다.

제조공정은 일반적으로 간결하게 기술하며, 제조 후에 운송되기에 앞서 포장 구성 성분에 대해 행하여진 모든 작업(세척, 코팅, 멸균 등)이 포함되어야 한다. 어떠한 경우에는 더욱 자세히 기술하고 공정관리에 대한 내용을 포함하는 것이 바람직할 수 있다.

3) 다른 포장 구성 성분의 제조에 사용한 구성 재료나 포장 구성 성분의 제조업자

포장 구성 성분의 제조업자의 품질관리 방법은 구성 성분을 만들 때 이용되는 중간 단계의 포장 구성 성분을 만드는 제조업자의 품질관리 방법의 전체 또는 일부에 의존할 수 있다. 만일 그렇다면, 최종 포장 시스템에 대한 공급자는 납품한 각각의 구성 성분과 조립된 포장 시스템에 대하여 물리적 및 화학적 성질을 일정하게 유지하기 위해 사용한 품질관리 방법들을 제공하여야 한다.

각 구성 재료의 제조업자는 그들의 제품의 화학적 특성을 일정하게 유지시키기 위해 사용한 품질관리 방법들에 대하여 기술하여야 한다.

라. 안정성 시험자료 (포장 시 고려사항)

의약품 제제의 안정성 시험은 신청서에 제시된 용기·마개 시스템을 사용하여 실시하여야 한다. 각각의 안정성 연구에 사용된 포장시스템은 명확하게 기재되어야 한다.

용기·마개 시스템 자료를 통해 제품의 불안정성 징후를 검토해야 한다. 필요한 경우에는 포장 시스템의 평가 내용이 안정성 시험계획서에 포함되어야 한다. 포장 시스템에 대해 일상적인 품질시험을 하지 않았을 때에도 신청자는 포장 시스템의 안정성 연구에서 관찰된 변화를 조사해야 한다. 안정성 보고서에는 관찰사항, 조사 결과 및 시정 조치 사항 등을 포함해야 한다. 만일 시정조치가 기승인 용기·마개 시스템에 변경을 필요로 하는 경우 추가적인 변경 신청서를 제출해야 한다.

안정성 시험에 대해서는 식약처고시 의약품등의 안정성시험기준을 참조하기 바란다.

표 3. 모든 의약품의 최초 허가 신청 시 제출해야 할 정보

성 상	(용기·마개 시스템의 전반적인 기술과 더불어) <u>각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 명칭, 제조업자, 물리적 성상 • 구성 재료(각각의 명칭, 제조업자) • 추가적인 처리법이나 준비공정에 관한 기술
적 합 성	<u>보호:</u> (필요한 경우, 각각 구성 성분과 용기·마개 시스템에 의한) • 빛에의 노출 • 반응성 기체 (산소 등) • 수분투과성 • 용매 손실 및 누출 • 미생물 오염 (무균/용기의 완전성, 증가된 오염 미생물 수, 미생물한도) • 오물 • 기타 <u>안전성:</u> (필요한 경우 각각의 구성 재료에 대하여) • 모든 플라스틱, 탄성 중합체, 접착제 등의 화학적 조성 • 해당되는 경우 재료의 추출, 추출/독성학적 평가 연구, 적절한 대한민국약전이나 미국약전 시험법, 적절한 참고자료 [간접적 식품 첨가제 규정 (21 CFR 174-186)] • 해당되는 경우 그 밖의 연구

	배합적합성: (해당되는 경우 각각의 구성 성분과 포장 시스템에 대하여) • 구성 성분/제형 상호작용, 공정서 방법이 일반적으로 적합함 • 허가 후 안정성시험에 기술할 수 있음 성능: (조립된 포장 시스템에 대하여) • 해당되는 경우 기능성과 약물 전달
품질관리	<u>신청자가 인수한 각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 신청자의 시험과 적합기준 • 치수(도면)와 성능 기준 • 해당되는 경우 조성의 일관성 모니터 방법 <u>공급업자가 제공한 각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 해당되는 경우 제조업자의 출하 적합 기준 • 제조공정에 대한 간결한 기술
안정성	• 제3장 3의 라 항 참조

- 포장 구성 성분의 제조에서 사용된 모든 첨가제를 포함한다.
- 플라스틱류의 시험은 성형되지 않은 수지가 아닌 포장 구성 성분에 적용해야 한다. 중공 분출/충전/용봉 제품에서 추출물은 성형된 의약품 용기 그 자체로 평가되어야 한다. 이것은 의약품제제의 제조 공정의 일부로서 제조된 용기·마개 시스템에도 적용된다.
- 신청자의 적합판정시험에는 다른 시험들 속에 이 표의 성상, 적합성, 품질관리 항에 표시된 시험 파라미터들을 포함할 수 있음을 유의한다.

4. 흡입용 제제

흡입용 제제에는 흡입용 에어로솔(정용량 흡입기); 흡입용 용액, 현탁액 및 분무제(분무기를 통해 복용되는), 흡입용 산제(건조 산제 흡입기), 비강용 분무제가 포함된다. CMC와 전임상시의 고려사항들이 이러한 의약품이 호흡기가 제대로 발휘되지 못하는 환자에 적용한다는 점에서 독특하다. 이는 제형이나 환자와 접촉하게 되는 포장 구성 성분의 성질에 대한 우려 정도에 반영되어 있다(표 1 참조).

흡입용 제제의 용기·마개 시스템에 대하여 다음 FDA 가이드라인을 참고할 수 있다.

- Guidance for Industry: Metered Dose inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI)

Drug Products; Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation [정용량 흡입기(MDI) 및 건조 분말 흡입기 (DPI)제제; 화학, 제조 및 관리 문서(1998년 10월에 초안 발행)]

- Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products; Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation [비강 분무제 및 흡입용 용액, 현탁액, 분무제제; 화학, 제조 및 품질관리 문서에 대한 안내서]

5. 주사용 제제 및 안과용 제제

이 제형은 주로 액제, 유제, 현탁제의 일반적인 속성을 가지며 모두 무균을 유지하여야 한다. 주사용 제제는 위해도가 가장 높은 제제 중 하나이다(표 1 참조). 이는 어떠한 오염 균(포장 구성 성분과의 접촉이나 적절한 보호를 하지 못하는 포장 시스템에 의한)이라도 환자의 순환계에 빠르고 완전하게 이행될 수 있기 때문이다. 안과용 제제와 관련된 위험 인자가 일반적으로 주사용 제제보다 낮게 여겨진다 할지라도 눈에 위해를 가할 수 있다는 점에 주의를 요한다.

가. 주사용 제제

주사용 제제는 액제, 유제, 현탁액 또는 적절한 용제와 합쳐져서 용액이나 현탁액이 되는 건조 고형제제 형태이다. 주사제제는 100 mL나 그 이하의 용액이면 소용량 비경구제제(SVP)로 분류되며, 100 mL를 넘을 경우 대용량 비경구제제(LVP)로 분류된다. 주사하기 전에 적절한 희석액에 녹이거나 분산시켜야 하는 고형제제인 경우 희석액은 같은 용기·마개 시스템(2 구획 바이알 등)이나 같은 시판용 포장의 일부로 포함될 수 있다(희석액 바이알을 포함하는 키트 등).

SVP는 1회용 카트리지, 1회용 주사기, 바이알, 앰플 또는 가요성 백(flexible bag)으로 포장된다. LVP는 바이알, 가요성 백, 유리병 또는 어떤 경우에는 1회용 주사기로 포장된다.

카트리지, 주사기, 바이알, 앰플은 보통 미국약전의 Type I 이나 II 유리 또는 폴리프로필렌으로 되어 있다. 가요성 백은 일반적으로 다층 플라스틱으로 만들어진다. 카트리지의 마개나 격막, 주사기, 바이알은 일반적으로 탄성 중합체 재료로 이루어져 있다.

가요성 백의 주입구(needle)와 배출구(administration)는 플라스틱이나 탄성중합체 재료로 되어 있다. 개요성 백의 경우 용매의 손실을 막고 거친 취급이나 외부 충격으로부터 개요성 포장 시스템을 보호하기 위해 겹포장이 필요하기도 한다.

포장 구성 성분/제형 간 상호작용의 잠재적 영향은 수없이 많다. 용혈 효과는 등장도(tonicity)의 감소로 인하여 발생하며 발열 효과는 불순물의 존재로 인하여 발생한다. 제품의 역가(potency)나 항균성 보존제의 농도는 흡착이나 흡수로 인해 감소할 수도 있다. 난용성 약물의 가용화에 필수적인 공용매(cosolvent) 시스템은 플라스틱 첨가제의 잠재적 추출 용제로 작용할 수 있다. 1회용 주사기는 플라스틱, 유리, 고무, 금속 성분들로 만들어지는데, 이렇게 다양한 구성 성분으로 만들어진 것은 용기가 단일 제제로 만들어 졌을 때보다 상호작용을 일으킬 가능성이 더 크다.

주사용 제제는 미생물 오염(무균성의 상실 또는 미생물허용의 증가)으로부터 보호되어야 하며 또한 빛이나 기체(산소 등)에의 노출로부터 보호되어야 한다. 액상 주사제는 용매 손실로부터 보호되어야 하며, 멸균 산제나 주사용 산제는 수증기에의 노출로부터 차단되어야 한다. 탄성 중합체 성분에 대한 안전성을 입증하기 위해서는 미국 약전의 “Elastometric Closures for Injection<381>”의 요구조건에 적합하다는 데이터를 제시하는 것이 충분하다고 판단된다. 플라스틱 성분에 관한 안전성을 뒷받침하기 위해서는 미국약전의 “Biological Reactivity Test<87, 88>”의 데이터를 제출할 수 있다. 가능하다면, 추출 시험은 의약품 제제를 사용하여 수행하여야 한다. 만일 제제 용제의 추출 성질이 물에서의 추출 성질과 다르다고 예측된다면(높거나 낮은 pH 또는 가용화 첨가제 때문 등), 제제를 추출 용제로 사용해야 한다. 또한 약물이 추출성에 현저한 영향을 미치는 경우에도 제제의 용제를 사용하여 추출을 시행하여야 한다. 총 추출물의 양이 물 추출량보다 현저히 많다면 추출 프로파일을 확인해야 한다. 탄성중합체 또는 플라스틱 포장 구성 성분의 정량적인 추출 프로파일을 확인하고 새로운 배치의 포장 구성 성분의 프로파일과 정기적으로 비교해 보는 것이 바람직하다. 추출물은 가능하면 확인해야 한다. 유리 포장의 구성 성분의 경우, 미국약전의 “Containers : Chemical Resistance - Glass Container<660>”의 데이터가 안전성 및 배합성을 뒷받침한다. 어떤 경우(몇몇 킬레이트화제의 경우)에는 유리 포장의 구성 성분은 포장 구성 성분과 제형 간에 유의할 만한 상호작용이 없다는 것을 보증하기 위하여 추가적인 기준을 충족시켜야 할 필요가 있다.

주사기의 성능은 보통 플런저가 원통을 따라 움직이기 시작하고 이를 유지하는 힘

과 주사기가 표시된 양만큼의 제제를 전달하는 능력을 설정하는 것으로 나타낼 수 있다.

나. 안과용 제제

이 제제는 주로 용기 목 부분에 드로퍼가 장착된 LDPE 병(점적용기, *droptainer*라고도 한다) 등에 넣어 시판되는 액제 또는 안과용 팁이 부착된 금속 튜브(튜브에 관한 자세한 사항은 제3장 6의 2항 참조)에 충전하여 시판되는 연고제이다. 몇몇 용액 제품은 플라스틱 포장 구성 성분에 대한 안정성 문제 때문에 유리 용기를 사용한다. 금속에 반응성 강한 안연고제는 에폭시 또는 비닐 플라스틱으로 내부를 코팅한 튜브에 포장된다. 대량으로 눈에 적용하는 액제(세안용)는 유리나 폴리올레핀(폴리에틸렌이나 폴리프로필렌) 용기에 포장된다.

미국안과학회(AAO)는 모든 국소용 안과 약제의 뚜껑과 라벨에 균일한 색상의 코딩 시스템을 확립할 것을 정부에 권장한 바 있다. 신청자는 이 시스템을 따르거나 시스템의 변화에 대해 적절한 타당성을 제시하여야 한다. 1996년 6월에 AAO 이사회에서 개정 승인한 AAO 색상 코드는 표 5와 같다.

안과용 제제는 국소용 제제로 고려될 수 있음에도 불구하고(제3장 6의 2항), 이들 제제는 무균이 요구되고 있고 성상, 적합성 및 품질관리가 요구되기 때문에 여기에서는 주사제류로 분류하였다. 안과용 제제는 눈에 적용하기 때문에 배합 적합성과 안전성 란에는 용기·마개 시스템이 눈을 자극하는 물질을 형성하거나 제품 내에 미립자를 이입시킬 가능성에 대해서도 언급하여야 한다(미국약전의 금속성이물시험법 참조).

추가 정보에 대해서는 표 4를 참조하기 바란다.

표 4. 주사용 및 안과용 제제에 대해 제출해야 할 정보

성 상	(용기·마개 시스템의 전반적인 기술과 더불어) <u>각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 명칭, 제조업자, 물리적 성상 • 구성 재료 (각각의 명칭, 제조업자) • 추가적인 처리에 관한 정보 (예: 포장 구성 성분의 열균 및 발열성 물질 제거 방법 등)
적 합 성	<u>보호:</u> (해당되는 경우 각각의 구성과 용기·마개 시스템에 의

	한) • 빛에의 노출 • 반응성 기체 (산소 등) • 투습성 (산제) • 용매 손실 (액상 제형) • 무균성 (용기 완전성) 또는 미생물허용의 증가 <u>안전성:</u> (해당되는 경우 각각의 구성 재료에 대하여) • 모든 플라스틱, 탄성 중합체, 접착제 등의 화학적 조성^a • 탄성 중합체 마개에 대하여: USP 주사제용 탄성중합체 마개 시험 • 유리 구성 성분에 대하여: USP 용기: 화학적 저항성 시험-유리 용기 • 플라스틱 구성 성분 및 금속 튜브의 코팅에 대하여: USP 생물학적 반응성시험법 • 제제의 용제의 추출성이 물에서의 것과 다르다고 예상되면 (높거나 낮은 pH 또는 가용성 첨가제 때문 등) 제제를 추출용 매질로 사용되어야 한다. • 추출물의 총 질량이 물에 의한 추출물의 양을 유의하게 초과하는 경우는 추출 프로파일이 있어야 한다. • 건열로 멸균하는 플라스틱이나 탄성중합체 구성 성분은 적절한 용매를 사용하여 121℃/1시간에서의 추출 프로파일을 요구하는 것이 관행이다. <u>배합 적합성:</u> (각각의 구성과 포장 시스템에 대하여) • 금속 튜브의 코팅에 대하여: 코팅 완전성 시험 • 탄성 중합체 성분에 대하여: 팽윤 효과의 평가 • 플라스틱 구성 성분에 대하여 (튜브 코팅 포함): USP 용기-플라스틱: 물리화학적 시험 • 안과용 제제에 대하여: 미립자 및 눈 자극물질 • 안정성 연구 역시 배합 적합성을 뒷받침하여야 함 <u>성능:</u> (조립된 포장 시스템에 대하여) • 기능성 그리고/또는 약물 전달
품질관리	<u>신청자가 인수한 각각의 포장 시스템에 대하여:</u> • 신청자의 시험과 적합기준^o

	• 치수(도면) 및 성능 기준 • 플라스틱 및 탄성중합체 구성 성분의 조성 균일성을 관리하는 방법 (예: 원래의 추출물 프로파일과 정기적인 비교) <u>공급업자가 제공한 각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 해당되는 경우 제조업자의 출하 적합기준 • 해당되는 경우 제조공정에 관한 기술(예를 들어, 멸균과 발열성 물질 제거의 공정과 밸리데이션)
안 정 성	• 제3장 3의 라항 참조

- a. 포장 구성 성분의 제조에 사용되는 첨가제를 포함한다.
- b. 플라스틱제의 시험은 성형되지 않은 수지가 아닌, 포장 구성 성분에 적용해야 한다.
- c. 신청자의 적합판정시험에는 다른 시험들 속에 이 표의 성상, 적합성, 품질관리 항에 표시된 시험 파라미터들을 포함할 수 있음을 유의한다.

표 5. AA0가 추천한 국소용 안과 제제의 뚜껑과 라벨의 색상 코딩

분 류	색 상	Pantone® 숫자
항감염제	황갈색	467
항염증제/스테로이드제	분홍색	197, 212
산동제 및 모양근 마비제	빨간색	485C
비스테로이드성 항염증제	회색	4C
축동제	녹색	374, 362, 348
베타 차단제	노란색 또는 청색 ^a 노란색 C	290, 281
교감신경 효능제 (프로핀 등)	보라색	2583
탈탄산 효소 억제제	오렌지색	1585
프로스타글란딘 유사체	청록색	326C

- a. AA0는 새로운 의약품이 개발됨에 따라 이 코딩 시스템에서 노란색은 베타 차단제를 계속 지칭하도록 두되, 장차 청색을 새로운 약물 군에 다시 지정하여 변경할 것이라 주석을 달았다.

6. 경구용 액상제제, 국소적용 제제 및 국소적용 전달시스템

다양한 제제가 이 범주에 속한다. 액상의 존재는 포장 구성 성분에서 제형으로 유

의적인 물질 이동 가능성을 내포한다. 반고형 제형과 경피흡수 시스템은 수용액에 비하여 높은 점성을 가지고 있기 때문에 제형으로의 누출 가능한 물질의 이동 속도를 낮춰준다. 하지만 이러한 제제들의 누출 가능 물질의 양은 넓은 접촉면 때문에 이동속도보다 액상/반고형 상에 대한 친화성에 더 의존할 수 있다.

가. 경구용 액상제제

대표적인 경구용 액상제제로는 엘릭서제, 유제, 엑스제, 유동엑스제, 액제, 겔제, 시럽제, 주정제, 토크제, 방향수제 및 현탁제가 있다. 이들 제품은 보통 비무균 상태이지만 미생물허용의 변화나 특정 미생물의 존재를 모니터해야 한다.

이들 제형은 다회 단위의 병이나 단위용량 또는 1회용 파우치나 컵에 넣어 시판되고 있다. 제형은 그대로 또는 적합한 희석제나 분산제와 섞어 사용된다. 병은 대체로 유리나 플라스틱인데, 때로는 라이너가 있는 스크류 캡이 있으며, 개봉 흔적 방지 봉합이나 병에 봉인한 오버 캡이 있다. 경구용 고형제제에서는 동일한 뚜껑 라이너와 내부 실(inner seal)이 사용된다. 파우치는 단층의 플라스틱이거나 라미네이트로 된 재료일 수 있다. 병과 파우치 모두 보통 라미네이트로 된 재료로 겹포장을 한다. 1회량 컵은 라미네이트로 된 재료를 열로 봉합을 한 뚜껑이 붙은 금속이나 플라스틱이다.

경구용 액상제제는 일반적으로 용매 손실, 미생물 오염 또는 빛이나 반응성 기체(산소 등)에의 노출로부터 보호되어야 한다.

유리 구성 성분은 미국약전의 “Container-Glass Container”의 요구조건을 충족하는 구성 성분 관련 데이터가 안전성과 배합 적합성의 근거로 제출되어야 한다. LDPE 성분의 경우, 미국약전의 용기시험 데이터가 배합 적합성의 근거로 충분하다. 미국약전 일반시험법에서는 폴리에틸렌(HDPE나 LDPE), 폴리프로필렌(PP), 라미네이트 구성 성분에 대한 안전성을 특별히 언급하지는 않는다. 플라스틱 포장 구성 성분(예를 들어, HDPE, LDPE, PP, 라미네이트 성분)으로부터 경구용 액상 제형으로 추출된 물질에 환자가 노출되는 것은 식품 포장에 사용된 것과 같은 물질에 환자가 노출되는 것과 비유될 수 있다. 이 가정에 근거하여, 규정에 명시된 모든 제한 사항을 고려한다면 식품첨가제 규정(21 CFR 174.186)을 참조하는 것이 구성 재료의 안전성 확립에 충분하다고 판단된다. 이 가정은 상대적으로 짧은 기간 동안만 환자가 복용하는 액상 제형에 유효하다고 판단된다(급성의 투약계획).

환자가 장기간[몇 달 또는 몇 년(만성적 투약계획)] 동안 복용을 계속하는 경구용 액상제제의 경우에는 추출물에서의 환자 노출이 음식을 통한 노출보다 크지 않거나 노출 기간이 독성학적 정보에 의해 뒷받침될 때 이를 근거로 하여 식품첨가제에 준한 요구 조건을 만족하는 구성 재료는 안전하다고 여겨진다. 예를 들어, 만일 제형이 수성이고 공용매(또는 물에서 추출되는 것보다 플라스틱 포장 성분으로부터 더 많이 추출을 일으킬 수 있는 주성분을 포함한 그 밖의 물질)를 함유하지 않거나 거의 함유하지 않는다면 간접적 식품 첨가제 규정의 요구조건을 충족시키는 것은 안전성 문제를 만족시킬 것이다.

만일 제형이 공용매를 함유한다면(또는 만일 어떤 이유로 물보다 플라스틱 포장의 구성 성분으로부터 더 많은 양의 물질을 추출할 것으로 예상된다면) 안전성 문제를 다루는 데에 추가적인 추출물 정보가 필요하다.

성능은 일반적으로 경구용 액상제제에 대한 검토 요인이 아니다.

추가적인 정보는 표 6를 참고하길 바란다.

나. 국소적용 제제

국소 적용 제형에는 에어로솔제, 크림제, 유제, 겔제, 로션제, 연고제, 페이스트제, 산제, 액제 및 현탁제 등을 들 수 있다. 이 제형은 대체로 국소적(전신적이 아닌) 효과를 기대하며 주로 피부나 구강 점막 표면에 적용한다. 국소용 제제에는 안과용 제제뿐만 아니라 비강과 귀 적용 제제도 포함된다. 안과용 제제는 제3장 5의 2항에서 논의하고 있다. 질 및 직장용 제제의 경우에 만약 국소 효과를 기대한다면 이 역시 국소용 제제로 포함될 수 있다. 일부 국소용 제제는 무균이거나 미생물한도 기준을 가진다. 이러한 경우에 적절한 포장을 결정할 때 추가적인 평가가 필요하다.

국소용 액상 제제는 일반적으로 유동성 또는 반고형 형태이며 단위 또는 다량 단위 용기로 시판된다(딱딱한 병이나 입구가 넓은 병 또는 접는 튜브 또는 유연한 파우치 등). 분말 제품은 상부에 체가 있는 용기(sifter-top container)에 넣어 판매된다. 항균 제품은 무균의 상처 피복 용품의 일부로 판매된다. 또한 많은 수의 제품이 가압 에어로솔제나 수동 펌프형의 제제로 시판되고 있다.

딱딱한 병이나 입구가 넓은 병은 스크류캡이 탑재된 유리나 폴리프로필렌으로 만들어진다. 동일한 뚜껑 라이너와 내부 실(inner seal)이 경구용 고형 제형에 이용된다.

접는 튜브는 금속이나 금속으로 코팅된 것, LDPE, 라미네이트 재료로 만들어진다. 튜브는 입구 끝이 막혀 있거나(blind end) 열려 있는 것(open end)으로 나뉜다. 전자의 경우 제품 내용물과 뚜껑 간의 접촉이 없다. 대체로 튜브의 크기는 목표 충전 량에 맞게 적절한 길이로 잘라 조정한다. 충전 용량은 보통 부피밀도(bulk density)를 이용하여 제조 과정 중에 측정한다. 튜브는 내부를 코팅하는 반면 뚜껑은 내부 코팅을 하지 않는다. 알루미늄 튜브는 주로 라이너를 포함한다. 튜브 내부 코팅은 보통 그 조성을 기술해야 하는 락커나 셀라이다. 튜브는 접거나 열린 부분을 주름을 잡아 막는다. 밀폐제의 성분과 종류뿐만 아니라 접는 방법(돌려 접는 방식 또는 새들 형)을 기술해야 한다. 만일 튜브의 재료가 열을 가하는 것만으로도 스스로 봉해지는 것이라면 이러한 점 역시 명시해야 한다. 만일 시판 포장에 별개의 도포기가 포함되어 있다면 이 역시 기술해야 한다. 약도포기가 마개의 일부로 되어 있다면 제품과의 접촉이 가능하며 따라서 필요한 경우 제제와 도포기 간의 배합 적합성이 확립되어야 한다.

상처 처치 용품(드레싱)은 유연성 있는 파우치 내의 봉대형 제형(흡수 거즈 또는 거즈 봉대)으로 구성된다. 파우치는 드레싱과의 무균성과 물리적 안정성을 유지할 수 있어야 한다.

흡입용 에어로솔제와는 달리 국소용 에어로솔제는 흡입하지 않는다. 분무 액적의 크기를 주의 깊게 관리하거나 용량을 계량할 필요가 없다. 분무제는 제형을 피부(국소용 에어로솔)나 입(구강 에어로솔)에 적용하기 위해 사용되며 분무기의 기능성에 대해 언급해야 한다. 국소용 에어로솔제는 무균이거나 미생물 한도 기준에 적합해야 한다.

액상 국소용 제품의 포장 시스템은 용매 손실을 방지하고 필요 시 차광성을 갖춰야 한다. 이러한 제형은 손상되거나 제 기능을 하지 못하는 점막이나 피부와 접촉하기 때문에 포장 구성 성분의 구성 재료의 안전성을 평가해야 한다. 액상 및 반고형 제형의 경우 안전성과 배합 적합성을 확립하기 위해서는 제3장의 6의 1항에서 기술한 정보가 적합하다. 고형 제형의 경우 식품첨가제 규정을 적절하게 참조하면 일반적으로 안전성 확립에 충분하다고 여겨진다.

추가적인 정보는 표 6을 참고하길 바란다.

다. 국소 적용 전달시스템

국소 적용 전달시스템은 피부 그대로 또는 체 표면을 통해 약물을 전달하도록 설계된 별개의 제형이다. 미국약전 'Pharmaceutical Dosage Form'에는 국소 적용 전달시스템으로 경피흡수시스템, 안내흡수시스템 및 자궁내흡수시스템의 세 가지가 규정되어 있다. 대한민국약전 제제총칙에는 경피흡수제(Transdermal System)가 수록되어 있다.

경피흡수시스템은 대체로 점착제와 함께 피부에 적용하며 장시간 동안 적용한다. 안내흡수시스템은 보통 7일간 아래 눈꺼풀에 삽입한다. 자궁내흡수시스템은 점착제의 사용 없이 적용되며 몇 년 동안 제 자리에 고정시켜 적용할 수 있다.

경피흡수시스템은 주로 바깥쪽 막, 약물 저장소(방출속도 조절멤브레인이 있기도 하고 없기도 함), 접착 점착제, 보호 라이너로 구성되어 있다. 안내 시스템은 방출속도 조절멤브레인 안에 함유하는 약물의 처방조성으로 구성되어 있다. 자궁내흡수시스템은 주성분이 봉입된 플라스틱 재료나 코팅 된 금속으로 되어 있다. 이는 자궁 내에 삽입된 후 제 자리에 계속 유지되도록 설계되어 있다.

이러한 시스템들은 대체로 일회용량 단위(single-unit)의 부드러운 블리스터 팩(soft blister pack)이나 성형된 덮개나 겉포장이 붙은 성형 상자(tray)에 넣어 판매된다.

국소 적용 전달시스템의 배합 적합성과 안전성은 국소 적용 제제와 같은 형식으로 다루어진다. 방출속도 조절멤브레인의 경우는 성능과 품질관리에 대해 기술해야 한다. 각각의 전달시스템에 대해서는 적절한 미생물 한도를 설정하여야 한다. 미생물학적 기준은 개발되어 있다. 따라서 특별 적용을 위한 검토단계가 이루어져야 한다. 미국약전의 필로카르핀 안내흡수시스템은 무균을 요구하지만 클로니딘 경피흡수시스템은 미생물학적 기준이 없다.

추가 정보는 표 6를 참고하길 바란다.

표 6. 경구 액상제제 및 국소 적용 제제와 국소 적용 약물전달시스템에 관하여 일반적으로 제출해야 하는 정보

성 상	(용기·마개 시스템의 전반적인 기술과 더불어) <u>각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 명칭, 제조업자, 물리적 성상 • 구성 재료(각각의 명칭, 제조업자, 제품 코드) • 추가적인 처리법에 관한 정보 (예를 들어 포장 구성 성분의 세척 공정 등)
적 합 성	<u>보호:</u> (해당되는 경우 각각의 구성 성분과 용기·마개 시스템에 의한) • 빛에의 노출 • 반응성 기체 (산소 등) • 투습성 (액상 의약품은 일반적으로 기밀용기 또는 Class A 용기의 미국약전 기준에 부합해야 한다.) • 용매 손실 (액상 제형) • 미생물 오염 (필요한 경우 용기의 완전성, 미생물허용의 증가, 미생물 한도) • 밀봉 완전성 또는 튜브의 누설시험(국소용 제제) 및 단위 용량 용기(경구 액상제제) <u>안전성:</u> (해당되는 경우 각각의 구성 재료에 대하여) • 모든 플라스틱, 탄성 중합체, 접착제 등의 화학적 조성^a • 경구 액상제제에 대하여: 식품첨가제 규정 참고 • 알코올이나 공 용매를 함유하는 장기 투여 경구 액상제제에 대하여 추출물에 노출되는 것이 식품의 유사한 포장재로 사용되었을 때 예상되는 정도보다 심하지 않을 것이라는 정보^b 또는 이 노출이 독성학적 정보에 기초로 하여 허용할 만하다는 정보. • 국소용 제제(금속 튜브용 플라스틱 코팅), 약물전달시스템의 플라스틱 구성 성분에 대하여: 미국약전의 용기 시험 • 국소 적용 전달시스템에 대하여: 간접 식품첨가제 규정 참조 <u>배합적합성:</u> (해당되는 경우 각각의 구성 성분과 포장 시스템에 대하여) • LDPE와 유리 구성 성분에 대한 미국약전의 용기 시험^c • 금속 튜브의 코팅에 대하여: 코팅 완전성 시험 <u>성능:</u> (조립된 포장 시스템에 대하여)

	• 해당되는 경우 기능성과 약물 전달이 적절하게 언급되어야 한다.
품질관리	<u>신청자가 인수한 각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 신청자의 시험과 적합 기준^d • 치수(도면) 및 성능 기준 • 조성의 일관성을 모니터하는 방법 <u>공급업자가 제공한 각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 해당되는 경우 제조업자의 시판 출하의 적합 기준 • 해당되는 경우 제조 공정에 관한 기술
안정성	• 제3장 3의 4항 참조

- 포장 구성 성분의 생산에 사용된 모든 첨가제를 포함한다.
- 구성 재료는 의약품(수용성, 산성, 알코올성, 지방성)과 비슷한 추출특성을 가진 식품과 접촉이 허용 가능한 것이어야 한다.
- 플라스틱류의 시험은 성형되지 않은 수지가 아닌, 포장 구성 성분에 적용해야 한다.
- 신청자의 적합판정시험에는 다른 시험들 속에 이 표의 성상, 적합성, 품질관리 항에 표시된 시험 파라미터들을 포함할 수 있음을 유의한다.

7. 경구용 고형제제와 쓸 때 녹이거나 현탁하여 쓰는 산제

가장 흔한 경구용 고형 제형으로는 캡슐제와 정제가 있다. 이 지침의 목적상 쓸 때 녹이거나 현탁하여 쓰는 경구용 산제와 과립은 이 그룹에 포함된다.

포장 구성 성분과 경구용 고형 제형 간 상호작용에 대한 위험은 일반적으로 적을 것으로 인식된다. 하지만 시판 용기에서 쓸 때 녹이거나 현탁하여 쓰는 산제는 포장 구성 성분과 재 조제용 액체 사이에 상호작용이 일어날 추가적인 가능성이 있다. 비록 액상 경구용 제형에 대해서는 용기의 구성 성분과 제형 간의 접촉시간을 비교할 때 그 접촉시간이 상대적으로 짧겠지만 용기·마개 시스템의 배합성과 안정성을 평가할 때는 접촉시간은 고려하여야 할 요소이다.

일반적인 용기 마개는 돌려 막는 마개 또는 눌러 돌려 막는 마개가 붙은 플라스틱(대개 HDPE) 병과 파우치나 블리스터 포장과 같은 유연한(soft) 포장 시스템이다. 전형적인 마개는 보통 라이너가 있고 흔히 내부 실(inner seal)이 있는 뚜껑으로 이루어져

있다. 1차 포장 구성 성분에는 충전제, 건조제와 그 밖의 다른 흡수성 성분들이 고려된다.

연질의 플라스틱 포장의 가장 일반적인 형태는 블리스터 포장과 파우치이다. 블리스터 포장은 보통 덮는 물질(lidding material)과 성형 필름으로 되어 있다. 덮는 부분의 재료는 방벽 층(예, 알루미늄 호일)을 포함하는 라미네이트로 한 쪽은 애벌칠이 되어 있고, 다른 한 쪽은 봉합제(예, 열 봉합 라커)가 덮여 있다. 봉합제는 제형 및 성형 필름과 접촉한다. 성형 필름은 단일 필름, 코팅된 필름 또는 라미네이트일 수 있다. 파우치는 대개 열이나 접착제로 끝 부분을 봉합할 수 있는 필름이나 라미네이트로 구성되어 있다. 누설시험(leak test)은 보통 공정관리의 일부로서 유연성(flexible)이 있는 포장에 대해 시행한다.

경구 고형 제제는 일반적으로 수증기로부터 오는 잠재적인 위험성으로부터 보호되어야 한다. 빛이나 반응성 기체로부터의 보호 역시 필요하다. 예를 들어, 수증기가 존재한다면 그것은 주성분의 분해속도나 제형의 용출속도에 영향을 줄 수도 있다. 따라서 용기는 본질적으로 수증기 투과속도가 낮아야 하고, 용기·마개 시스템은 제제를 보호하기 위한 봉합 기능을 갖추어야 한다. 경구용 고형 제제에 이용할 수 있도록 미국 약전에는 세 가지의 표준적인 수분투과시험이 확립되어 있다.

가. 폴리에틸렌 용기(미국약전 일반시험법 <661>)

이 시험법은 라미네이트 호일로 열 봉합된 용기에 적용된다. 따라서 오직 용기의 특성만이 평가된다. 열로 봉합되는 라미네이트 호일의 내부 실(inner seal)을 가진 시판 포장시스템이 제공하는 수분 투과 억제 수준이 이 시험법으로 측정한 것과 대략적으로 같다고 예상된다. 적합 기준은 미국약전 일반시험법 <671>에 규정되어 있다.

나. 캡슐제와 정제용 일회량 단위 용기 및 단위 용량 용기(미국약전 일반시험법 <671>)

이 시험법은 일회량 단위 또는 단위 용량 용기·마개 시스템의 수증기 투과를 측정하고, 다섯 가지 표준(Class A-E 용기)에 대한 적합 기준이 규정되어 있다.

다. 캡슐제와 정제용 다회 단위 용기(미국약전 일반시험법 <671>)

이 시험법은 처방에 따라 조제하는 약에 적용되지만 의약품 제제 제조업자의 용기·마개 시스템에도 적용된다. 만약 용기·마개 시스템에 내부 봉합이 있다면 이는 시험하기 전에 제거되어야 한다. 이 시험의 결과는 용기를 통한 수분 투과와 용기와 마개 사이의 봉합을 통한 수분 투과에 대한 기여도들을 반영한다. 두 가지 표준(기밀용기와 밀폐용기)에 대한 적합 기준은 정해져 있다.

경구용 고형 제제에서 각각의 구성 재료에 대한 식품첨가물 규정을 참조하는 것은 일반적으로 안전성에 대한 충분한 근거로 여겨진다. 하지만 재 용해용 제제에서는 구성 재료에 대한 안전성 근거로서 식품첨가물 규정만을 참조하는 것은 권장되지 않는다. 경구 고형 제제와 재 조제용 산제의 배합성에 대해서는 플라스틱과 유리에 대해 미국약전의 용기시험법에 적합할 것을 요구하고 있다.

정제 탈지면과 정제 레이온에 대한 미국약전의 각조는 정제와 캡슐제의 포장에서 충전제로서의 이들 물질에 대한 안전성을 설정하는 충분한 기준이 될 수 있다. 탈지면은 무균, 섬유 길이 또는 흡수성에 대한 각조의 요구사항을 충족할 필요는 없으며, 레이온은 섬유 길이나 흡수성에 대한 각조의 요구사항을 충족할 필요가 없다. 탈지면과 레이온 충전제에 대해서는 확인과 수분 함량에 대한 적절한 시험법과 적합기준이 제시되어야 한다. 레이온은 젤라틴 캡슐제와 젤라틴 코팅 정제에서 용출 문제의 잠재적인 원인으로 알려져 왔다. 따라서 충전제를 선택하는 데에 이러한 특성을 고려해야 한다. 다른 종류의 충전제는 적절한 시험법과 적합기준으로 그 사용을 고려할 수 있다.

만약 건조제나 다른 흡수성 물질이 사용된다면 그 조성을 제시해야 한다. 그 포장 구성 성분은 함께 포장된 정제나 캡슐제와 그 모양/크기가 달라야 한다. 따라서 이 점은 흡수 성분과 제형을 구분하는데 도움을 줄 것이다. 이것들은 1차 포장 구성 성분으로 여겨지기 때문에 적합성을 확립하는 적절한 시험법과 적합기준이 제시되어야 한다 (추가 정보는 표 7을 참조).

표 7. 경구 고형 제제와 산제에 관하여 일반적으로 제출해야 하는 정보

성 상	(용기·마개 시스템의 전반적인 기술과 더불어) <u>각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 명칭, 제조업자 • 구성 재료
-----	---

	• 추가적인 처리법에 관한 정보
적 합 성	<u>보호</u>: (해당되는 경우 각각의 구성 성분과 용기·마개 시스템에 의한) • 빛에의 노출 • 투습성 • 봉합의 완전성 또는 단위-용량 포장에 대한 누설시험 <u>안전성</u>: (해당되는 경우 각각의 구성 재료에 대하여) • 모든 플라스틱, 탄성 중합체, 접착제 등의 화학적 조성^a • 정제, 캡슐제 및 산제에 대하여 간접 식품첨가제 규정을 인용할 수 있지만 쓸 때 녹이거나 현탁하여 쓰는 산제에는 적절하지 않을 수 있다. • 레이온과 탈지면 충전제에 대해서는 미국약전 등 공정서 각조에서 얻은 데이터를 제시하여야 하며, 미국약전 비수재 물질에 대해서는 데이터와 적합기준을 제시하여야 한다. • 건조제와 다른 흡수 물질들에 대해서는 그 크기와 모양이 제형과 달라야 한다. <u>배합적합성</u>: (각각의 구성 성분과 포장 시스템에 대하여) • 유리 및 플라스틱 용기의 경우 미국약전 용기^b 시험 <u>성능</u>: (해당되는 경우 각각의 구성 성분과 포장 시스템에 대하여) • 해당되는 경우 기능성과 약물 전달
품질관리	<u>신청자가 인수한 각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 신청자의 시험과 적합 기준^c • 치수(도면) 및 성능 기준 • 해당되는 경우 조성의 일관성을 모니터하는 방법 <u>공급업자가 제공한 각각의 포장 구성 성분에 대하여:</u> • 해당되는 경우 제조업자의 출하 적합 기준 • 해당되는 경우 제조공정의 기술
안 정 성	• 제3장 3의 4항 참조

a. 포장 구성 성분의 제조에 사용된 모든 첨가제를 포함한다.

b. 플라스틱류의 시험은 성형되지 않은 수지가 아닌, 포장 구성 성분에 적용해야 한다.

c. 신청자의 적합판정시험에는 다른 시험들 속에 이 표의 성상, 적합성, 품질관리 항에 표시된 시험 파라미터들을 포함할 수 있음을 유의한다.

8. 그 밖의 제형

위의 장에서 별도로 다루지 않은 제제나 제형에 대한 정보를 제출할 경우 회사는 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.

- 제제의 투여경로와 제형의 성질(고체 또는 액상)에 따라 발생할 수 있는 배합성과 안전성 문제
- 용기·마개 시스템이 제형에 부여해야 하는 보호의 종류
- 포장 시스템에 있어서 그 제제에 독특한 처리나 취급으로 인한 영향

각 포장 구성 성분에 대한 품질관리 절차는 미래의 생산 배치에 대하여 그 안정성과 품질 유지를 보증해야 한다.

9. 대용량 용기

가. 대용량 원료의약품 용기

원료의약품은 일반적으로 고형이지만 일부 원료의약품은 액체 상태이거나 기체 상태이다.

대량의 고형 원료의약품을 보관하거나 출하하는 데에 쓰이는 용기·마개 시스템은 일반적으로 이중 LDPE 라이너를 두른 통을 쓴다. 이것은 보통 열로 봉합되거나 꼬인 끈으로 조여 막는다. 건조제는 봉투 백들 사이에 넣어 둔다.

드럼은 출하와 취급 중에 라이너를 보호하기 위해 빛과 기계적인 힘을 막아낸다. 공기와 습기로부터 보호하는 작용은 주로 라이너에 의해 일어난다. LDPE는 특별히 좋은 방습 장벽이 아니기 때문에 습기에 민감한 원료의약품에 대해서는 추가적인 보호 방법을 강구할 수도 있다. LDPE 백에 대한 대체 재료로는 수분투과속도가 상대적으로 낮은 열 봉합이 가능한 라미네이트 백이 있다.

포장 시스템의 적격성 평가는 보통 라이너의 배합 적합성과 안전성을 확립하는 데

에 기반을 두지만 용매나 기체의 투과도에 대한 특성을 포함할 수도 있다(제3장 2 참조).

대용량의 액상 원료의약품의 보관과 출하에 쓰이는 용기·마개 시스템으로는 일반적으로 플라스틱, 스테인레스스틸, 유리를 입힌 금속용기 또는 에폭시로 내면을 입힌 견고하고 무단 개봉 방지 마개를 한 용기를 사용한다. 용기·마개 시스템의 적격성 평가에는 용매와 기체 침투, 빛 투과성, 마개의 완전성, 출하 시의 견고성, 마개를 통한 미생물 오염 방지, 그리고 필요한 경우 포장 구성 성분의 적절한 배합성과 안전성이 포함된다(제3장 2 참조).

신청서에는 특정 용기, 마개, 모든 라이너, 내부 봉합 및 (만약 있다면) 건조제의 성상과 각 구성 성분의 조성뿐만 아니라 대용량 원료의약품의 완전한 용기·마개 시스템에 대한 상세한 성상을 포함해야 한다. 간접 식품첨가제 규정을 적절히 인용하는 것은 구성 재료의 안전성을 확립하는 데에 충분하다고 여겨진다(제3장의 관련 주제 참조). 각각의 포장 구성 성분에 대한 시험항목과 방법 그리고 적합기준과 출하기준이 제시하여야 한다.

제시한 용기·마개 시스템에 있어서 대용량 원료의약품에 대한 재시험 기간을 설정하기 위한 안정성 연구는 충전제 또는 건조제를 쓰는 경우 이를 제대로 넣어 실시하여야 한다. 실제 용기·마개 시스템을 모사한 작은 용기를 써서 시험할 수 있다.

의료용 고압기체의 용기·마개 시스템은 제3장 아 항에 논의한다.

나. 대용량 제제 용기

대량의 제제에 쓰이는 용기·마개 시스템은 포장에 앞선 저장용 또는 재포장업자나 계약 포장업자에 대한 출하용으로 사용된다. 모든 경우에 있어서 용기 마개는 제품을 적절하게 보호해야 하며 상호 공존이 가능하며 안전한 물질로 구성되어야 한다.

현지 저장을 위한 용기·마개 시스템에서는 일반적으로 GMP 요구 사항으로 되어 왔다. 그러나 만약 한 회사가 대량의 제제를 저장하고자 계획한다면 그 용기·마개 시스템과 최대 저장시간이 신청서에 명시되어 있어야 하고 그 타당함이 제시되어야 한다. 또, 용기에 명시된 기간보다 저장기간이 길어졌다고 해서 제품에 역효과를 나타내지

않는다는 것을 증명하는 추가적인 안정성 데이터를 제시하여야 한다. 심지어 포장 전의 저장기간이 짧은 경우에도 회사는 적절하게 보호할 수 있고 사용 목적에 대해 공존 가능하고 안전한 재료로 만들어진 용기·마개 시스템을 사용하여야 한다(제3장 2항 참조).

대량의 제제를 계약 포장업자(제2장 3의 다 항)에게 수송할 때 쓰는 용기·마개 시스템이 신청서에 기술되어야 한다. 용기·마개 시스템은 제품을 보호하는 데에 적합해야 하고, 저장되는 의약품과 상호 공존이 가능한 물질로 만들어져 있어야 하며, 사용목적에 있어서 안전해야 한다. 이 출하용 용기의 보호특성은 포장된 제품의 연간 배치에 대해 승인 후 안정성 연구를 통하여 입증할 수 있다.

고형이든 액상 제제이든 재포장업자에게 대용량의 제제를 수송할 목적의 특수 용기·마개 시스템은 시판용 포장으로 간주된다. 그 포장은 소형의 시판용 포장과 같은 보호성, 배합 적합성, 안전성의 요구조건에 적합해야 하며, 승인 신청서의 안정성시험 항목과 장기안정성시험 계획서에 포함되어야 하고 이 내용들이 모두 신청서에 상세하게 기술되어야 한다. 제품이 대용량 용기에 담겨 있는 기간이 입증 자료의 구체성의 수준을 결정하는 한 요인이 될 것이다. 대용량 출하용 포장의 두 가지 예로는 무단 개봉 방지 마개가 있는 10,000 정 단위의 HDPE 통과 액상 제제의 분주기가 첨부된 나사 마개가 달린 10 L용 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET) 용기를 들 수 있다. 두 가지 모두 대량 판매 약국에 대한 시판용으로 사용된다. 특별한 경우는 미국약전<1>에 설명된 약국 대용량 포장이다.

IV. 용기 및 포장의 적합성 평가를 위한 시험방법

용기 및 포장의 적합성(suitability)의 평가에 쓰이는 주요 시험 항목으로 흡습성 평가, 차광성 평가, 의약품과의 배합 적합성(compatability)과 안전성 평가를 들 수 있다. 그 시험방법은 공정서 및 표준시험방법 등을 참고할 수 있으며, 참고가 되는 시험방법들을 다음에 제시하였다.

1. 수분투과시험(Water Vapor Permeation Test)

- 대한민국약전 일반시험법 67. 플라스틱제의약품용기시험법
 - 수증기투과성시험
- 미국약전 <671> Containers - Performance Testing
 - Moisture Permeation
- ASTM F1249-06 : Standard Test Method for Water Vapor Transmission Rate Through Plastic Film and Sheeting Using a Modulated Infrared Sensor

2. 빛 투과시험 (Light Transmission Test)

- 대한민국약전 일반시험법 60. 주사제용유리용기시험법
 - 착색용기의 차광성시험
- 미국약전 <671> Containers - Performance Testing
 - Light Transmission

3. 안전성 시험(Safety Test)

- 대한민국약전 일반시험법 67. 플라스틱제의약품용기시험법
 - 세포독성시험
 - 용출물시험
- 대한민국약전 일반시험법 32. 수액용고무마개시험법
 - 급성독성시험
 - 발열성물질시험
 - 용혈성시험
- 미국약전 <87> Biological Reactivity Test, In Vitro
- 미국약전 <88> Biological Reactivity Test, In Vivo

- ASTM F750-87 : Standard Practice for Evaluating Materials Extracts by Systemic Injection in the Mouse
- ASTM F756-08 : Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials
- ISO 10993-5 : Biological Evaluation of Medical Devices - Tests for Cytotoxicity : in vitro methods
- ISO 10993-4 : Biological Evaluation of Medical Devices - Selection of Tests for Interaction with Blood, Annex D
- ISO 10993-10 : Biological Evaluation of Medical Devices - Test for irritation and sensitization

4. 기타시험

- 대한민국약전 일반시험법 67. 플라스틱제의약품용기시험법
 - 회화시험
 - 미립자시험
 - 투명성시험
 - 누설시험
- 미국약전 <661> Containers - Plastics
 - Multiple Internal Reflectance
 - Thermal Analysis
 - Physicochemical Tests : Nonvolatile Residue, Residue on Ignition, Heavy metal, Buffering Capacity

“의약품 용기 및 포장 적합성 평가 가이드라인”

발행일 2015년 12월

발행인 손여원

편집위원장 이선희

편집위원 (의약품심사부 소화계약품과)

김정미, 송영미, 오우용, 임종미, 정재원, 승호선, 안충열,
김송이

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과
