

2005년 5월 19일 런던

CPMP/QWP/4359/03

EMA/CVMP/205/04

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE
(CVMP)**

**플라스틱 직접 포장 자재 가이드라인
(GUIDELINE ON PLASTIC IMMEDIATE PACKAGING
MATERIALS)**

Draft Agreed by Quality Working Party	October 2003
Adoption by CPMP/CVMP for Release for Consultation	February 2004
End of Consultation (Deadline for Comments)	31 August 2004
Agreed by Quality Working Party	February 2005
Adoption by CHMP/CVMP	April/May 2005
Date for Coming into Effect	1 December 2005

This guideline replaces the Guideline on Plastic Primary Packaging Materials (Rules Governing Medicinal Products 3AQ10a).

GUIDELINE ON PLASTIC IMMEDIATE PACKAGING MATERIALS**목차**

- 1 서론 (INTRODUCTION)**
 - 1.1 목적 (Objective of the Guideline)
 - 1.2 적용 범위 (Scope of the Guideline)
 - 1.3 일반 원칙 (General Principles)
 - 2 판매 허가 신청 문서에 포함시켜 제출해야 할 문서의 위치 (LOCATION OF DOCUMENTATION TO BE PROVIDED IN THE MARKETING AUTHORISATION APPLICATION)**
 - 3 제출 데이터 (DATA TO BE SUBMITTED)**
 - 3.1 일반 정보 (General information)
 - 3.2 규격 (Specifications)
 - 4 추출 실험 (EXTRACTION STUDIES)**
 - 5 상호 작용 실험 (INTERACTION STUDIES)**
 - 5.1 마이그레이션 실험 (Migration Studies)
 - 5.2 수착 실험 (Sorption Studies)
 - 6 독성 정보/문서 (TOXICOLOGICAL INFORMATION/DOCUMENTATION)**
 - 7 용어 정의 (GLOSSARY)**
- 부록 I: 문서 제출 의사 결정도 (APPENDIX I: DECISION TREE ON THE PRESENTATION OF THE DOCUMENTATION)**
- 부록 II: 플라스틱 포장 자재 문서 제출 의사 결정도 (APPENDIX II: DECISION TREE ON THE PRESENTATION OF THE DOCUMENTATION OF PLASTIC PACKAGING MATERIAL)**
- 부록 III: 정보 제출 비교표 (APPENDIX III: CORRELATION TABLE FOR PRESENTING THE INFORMATION)**

GUIDELINE ON PLASTIC IMMEDIATE PACKAGING MATERIALS

1 서론(INTRODUCTION)

1.1 목적(Objective of the Guideline)

This Guideline supersedes the Guideline on Plastic Primary Packaging Materials published in the Rules Governing Medicinal Products 3AQ10a and addresses the information on plastic materials being used as immediate packaging for active substances and medicinal products to be submitted in marketing authorisation applications.

이 가이드라인은 "의약품 관련 규칙 플라스틱 일차 포장 자재에 관한 가이드라인(Guideline on Plastic Primary Packaging Materials published in the Rules Governing Medicinal Products 3AQ10a)"을 대체하며, 판매 허가 신청 문서의 대상 활성 성분 및 의약품의 직접 포장 자재로 사용되는 플라스틱 자재에 관한 정보를 다룬다.

It concerns the application of Part 1, Module 3, sections 3.2.1.6, 3.2.2.2 and 3.2.2.7 of Annex I to Directive 2003/63/EC, amending Directive 2001/83/EC for human medicinal products, and Part 2, sections A, C and G of Annex 1 to Directive 2001/82/EC for veterinary medicinal products, respectively, to plastic immediate packaging materials.

사람 의약품에 관한 디렉티브 2001/83/EC를 개정한 디렉티브 2003/63/EC 부록 I의 파트 1, 모듈 3, 섹션 3.2.1.6, 3.2.2.2, 3.2.2.7과 동물 의약품에 관한 디렉티브 2001/82/EC 부록 I의 파트 2, 섹션 A, C, G를 플라스틱 직접 포장 자재에 적용하는 방법을 설명한다.

1.2 적용 범위(Scope of the Guideline)

The guideline covers the specific requirements for plastic immediate packaging materials. It is not intended to outline general requirements also applicable to other types of packaging materials or to properties of the container closure system, e.g. performance.

이 가이드라인은 플라스틱 직접 포장 자재에 대한 구체적인 기준을 대상으로 한다. 다른 유형의 포장 자재나 용기 마개 시스템의 특성(예, 성능)에 적용되는 일반 기준을 제시하기 위한 것이 아니다.

The guideline is limited to plastic immediate packaging materials, i.e. packaging materials intended to be in direct contact with the active substance or medicinal product. The materials may be part of the container, the closure or seal or of other parts of the container closure system(s). Elastomeres and natural and synthetic rubber are not within the scope of this guideline.

이 가이드라인은 플라스틱 직접 포장 자재, 즉 활성 성분이나 의약품과 직접 접촉하는 포장 자재만을 대상으로 한다. 플라스틱 직접 포장 자재는 용기, 마개 또는 밀봉 자재의 일부이거나 용기 마개 시스템의 기타 부분일 수 있다. 엘라스토머와 천연/합성 고무는 이 가이드라인의 범위에 속하지 않는다.

This guideline should not be applied retrospectively to already marketed products in their authorized packaging material. However, in new registration applications or in variation applications to introduce a new immediate plastic pack, plastic immediate packaging materials for active ingredients and medicinal products have to comply with the requirements outlined in this document, regardless whether the material is going to be used for the first time or has already been used for packaging of active substances or medicinal products.

승인 받은 포장 자재로 포장하여 이미 시판하고 있는 제품에 소급하여 이 가이드라인을 적용하지 않는다. 하지만 신규 등록 신청이나 신규 직접 플라스틱 포장재의 도입을 위한 변경 신청 시에, 활성 성분 및 의약품의 플라스틱 직접 포장 자재는 처음 사용되는 것이건 활성 성분 또는 의약품의 포장에 이미 사용되고 있던 것이건, 이 문서에 제시된 기준에 부합해야 한다.

1.3 일반 원칙(General Principles)

The data to be provided for plastic packaging materials depend on the physical state of the active substance (see decision tree in Appendix I) and the pharmaceutical dosage form and route of application of the medicinal product (see decision tree in Appendix II). The data should be presented according to the standard format described in the Notice to Applicants (Volume 2B of The Rules governing Medicinal Products in the European Union), CTD-Module 3, 3.2.S.6, 3.2.P.2.4 and 3.2.P.7, for human medicinal products or in the Notice to Applicants (Volume 6B of The Rules governing Medicinal Products in the European Union) Part 2 sections A, C and G, for veterinary medicinal products. A correlation table on the location of the EU-CTD dossier versus the previous version for human medicinal products (NTA, Vol. 2B, edition 1998) and the current version for veterinary

medicinal products (NTA, Vol. 6B, edition 2004), respectively, is provided in Appendix III.

플라스틱 포장 자재에 관하여 제공해야 할 데이터는 활성 성분의 물리적 상태(부록 I의 의사결정도 참조)와 완제의약품 제형 및 의약품 투여 경로(부록 II의 의사결정도 참조)에 따라 다르다. 사람 의약품인 경우에는 NTA(Notice to Applicants)(Volume 2B of The Rules governing Medicinal Products in the European Union) CTD-모듈 3, 3.2.S.6, 3.2.P.2.4, 3.2.P.7, 동물 의약품인 경우에는 NTA(Notice to Applicants)(Volume 6B of The Rules governing Medicinal Products in the European Union) 파트 2 섹션 A, C, G에 기술된 표준 형식에 따라 데이터를 제출한다. 사람 의약품에 대한 예전 버전(NTA, Vol. 2B, 1998)과 EU-CTD 문서의 비교표와 동물 의약품에 대한 현재 버전(NTA, Vol. 6B, 2004)에서 관련 항목이 부록 III에 정리되어 있다.

The guideline should be read in conjunction with the current versions of the guidelines on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96), Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99) – Revision of CPMP/ICH/380/95 – and Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02, corr.) for human medicinal products and the guidelines on Development Pharmaceuticals for Veterinary Medicinal Products (CVMP/315/98), Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products (CVMP/VICH/899/99) and Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (CVMP/846/99) for veterinary medicinal products, respectively.

사람 의약품인 경우에 의약품 개발(Development Pharmaceuticals, CPMP/QWP/155/96), 안정성 시험: 새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험(Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, CPMP/ICH/2736/99)(CPMP/ICH/380/95의 개정 문서), 안정성 시험: 기존 활성 성분 및 관련 최종 제품의 안정성 시험(Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products, CPMP/QWP/122/02, corr.) 가이드라인과, 동물 의약품인 경우에는 동물 의약품 개발(Development Pharmaceuticals for Veterinary Medicinal Products, CVMP/315/98), 새로운 동물 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험(Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products, CVMP/VICH/899/99), 기존 활성 성분 및 관련 최종 제품의 안정성 시험(Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products, CVMP/846/99) 가이드라인과 연계하여 이 가이드라인을 읽어야 한다.

Furthermore, the provisions of Community legislation on plastic materials and

objects in contact with foodstuffs, in particular Commission Directive 2002/72/EC relating to Plastic Materials and Articles intended to come into contact with foodstuffs, should be taken into account, when indicated in this guideline.

또한 식품과 접촉하는 플라스틱 자재 및 물품에 대한 EC 법률의 관련 조항, 특히 식품과 접촉하는 플라스틱 자재 및 물품에 관한 집행위원회 디렉티브 2002/72/EC의 조항이 이 가이드라인에 언급되어 있다면, 그 부분도 고려해야 한다.

2 판매 허가 신청 문서에 포함시켜 제출해야 할 문서의 위치(LOCATION OF DOCUMENTATION TO BE PROVIDED IN THE MARKETING AUTHORISATION APPLICATION)

For ease of reading, reference regarding the location of information in the marketing authorization application is only given for the CTD structure relevant to human medicinal products. Information on the location of information for veterinary products can be found in the correlation table provided in Appendix III.

용이하게 이해할 수 있도록 하기 위해, 판매 허가 신청 문서에서 정보의 위치를 사람 의약품 관련 CTD 문서에 대하여 설명한다. 동물 의약품의 정보 위치는 부록 III의 비교표를 참조한다.

활성 성분 용기 마개 시스템(Container Closure System for the Active Substance [3.2.S.6])

This part of the dossier should provide information on plastic materials used for container closure systems for active substances. This should include:

허가 문서의 이 부분에서 활성 성분 용기 마개 시스템에 사용되는 플라스틱 자재에 관한 정보를 기술한다. 다음 정보를 포함해 기술한다.

- general information on type and nature of the material according to section 3.1;
섹션 3.1에 따른 자재의 종류와 특성에 관한 일반 정보.
- specifications of the plastic material (see section 3.2)
플라스틱 자재의 규격(섹션 3.2 참조).
- results of extraction and interaction studies, where necessary (see section 4 and 5), and/or toxicological documentation, where necessary (see section

6);

필요한 경우에는 추출 및 상호 작용 실험 결과(섹션 4와 5 참조) 및/또는 독성 관련 문서(섹션 6 참조).

개발 경위(Development Pharmaceutics [3.2.P.2.4])

The data collected during the development of a preparation should be presented to justify the choice of the plastic material(s) in relation to the stability, integrity and compatibility of the medicinal product, to the method of administration and to any sterilisation procedures, if applicable. The data should include details on

의약품의 안정성, 완전성, 조화성, 그리고 투여 방법, 해당되는 경우에는 멸균 절차와 관련하여 플라스틱 자재 선택의 타당성을, 제품 개발 시에 확보한 데이터로 증명한다. 이때 다음 항목에 관한 자세한 데이터를 포함해야 한다.

- the compatibility of the plastic material with the medicinal product by performing extraction and interaction studies, where appropriate (see section 4 and 5), and/or toxicological documentation, where applicable (see section 6).

적절한 경우에 추출 및 상호 작용 실험(섹션 4와 5 참조)을 실시해 확보한 의약품과 플라스틱 자재의 조화성 증명 데이터 및/또는 해당되는 경우에는 독성 관련 문서(섹션 6 참조).

- the photostability of the plastic material should be discussed if degradation products of the material caused by the impact of light may have a significant impact on the container/medicinal product compatibility

빛의 영향으로 유발된 자재의 분해 산물이 용기/의약품 조화성에 중대한 영향을 미칠 수 있는 경우, 플라스틱 자재의 광안정성에 대해 설명한다.

- the influence of the manufacturing process of the medicinal product on the plastic material, where applicable (e.g. sterilisation conditions).

해당되는 경우에는 의약품 제조 공정이 플라스틱 자재에 미치는 영향(예, 멸균 조건).

의약품 용기 마개 시스템(Container Closure System for the Medicinal Product [3.2.P.7])

The information to be provided in this part of module 3 should include:

모듈 3의 이 부분에 포함시킬 정보는 다음과 같다.

- a description of the container closure system, indicating all components of plastic material;
플라스틱 자재의 모든 컴포넌트를 포함하여 용기 마개 시스템에 대한 설명.
- general information on the plastic material selected for the component, as outlined in section 3.1 of this guideline.
이 가이드라인 섹션 3.1에 설명된 바와 같이, 플라스틱 자재 컴포넌트에 관한 일반 정보.
- specifications for each plastic material, as outlined in section 3.2;
섹션 3.2에 설명된 바와 같이, 각 플라스틱 자재의 규격.

3 제출 데이터(DATA TO BE SUBMITTED)

3.1 일반 정보(General information)

For all plastic materials that are used as immediate packaging material for actives substances or medicinal products

활성 성분 또는 의약품의 직접 포장 자재로 사용되는 모든 플라스틱 자재에 대하여:

- the chemical name of the material
재질의 화학명
- the chemical name(s) of any monomer used
사용한 모노머의 화학명

have to be indicated.

상기 정보를 기재한다.

Further information is required where non-solid active substances or non-solid medicinal products are in contact with plastic materials as indicated below.

비고체성 활성 성분 또는 비고체성 의약품이 아래와 같이 플라스틱 자재와 접촉하는 경우에는 추가 정보가 필요하다.

For plastic materials intended for packaging of non-solid active substances:

비고체성 활성 성분 포장에 사용하는 플라스틱 자재:

- the complete qualitative composition of the plastic material (including additives, such as antioxidants, stabilisers, plasticisers, lubricants, solvents and/or dyes) if the active substance packaging material is not described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State, and the supplier cannot certify compliance with foodstuff legislation.

활성 성분 포장 자재가 유럽 약전이나 회원국의 약전에 기술되어 있지 않고 공급업체가 식품 관련 법률의 준수를 증명할 수 없는 경우, 플라스틱 자재의 전체 정성적 조성(항산화제, 안정제, 가소제, 윤활제, 용매, 및/또는 염료 등 첨가물 포함).

For plastic materials used in packaging of non-solid medicinal products:

비고체성 의약품 포장에 사용하는 플라스틱 자재:

- the name of the material supplier, if the medicinal product is intended for inhalation, parenteral or ophthalmic administration
흡입제, 주사제, 안과용 의약품인 경우, 자재 공급업체의 명칭.
- the complete qualitative composition of the plastic material as listed above, if the medicinal product is intended for inhalation, parenteral or ophthalmic administration and the material is neither described in the European Pharmacopoeia, nor in the pharmacopoeia of a Member State or, additionally, in cases where the monograph authorises the use of several additives from which the manufacturer may choose one or several in defined limits. The qualitative composition should also be provided for non-compendial packaging materials used for nonsolid medicinal products intended for oral and topical (except ophthalmic) administration, when the supplier cannot certify compliance with foodstuff legislation.

흡입제, 주사제 또는 안과용 의약품이며 유럽 약전이나 회원국의 약전에 기술되어 있지 않거나, 추가적으로 해당 모노그래프에서 제조업체가 하나 또는 다수의 첨가물을 지정 범위 안에서 선택할 수 있도록 허용한 경우에는 위에 기술된 바와 같은 플라스틱 자재의 전체 정성적 조성. 또한 공급업체가 식품 관련 법률의 준수를 증명할 수 없는 경우에는 내용 및 토피칼(안과 제제 제외) 용도의 비고체성

의약품에 사용되는 약전 미수재 포장 자재에 대해서도 정성적 조성 정보를 제공해야 한다.

3.2 규격(Specifications)

When establishing the specifications of plastic packaging materials being in contact with active substances or medicinal products, reference should be made to the appropriate monographs of the European Pharmacopoeia or the monograph of the pharmacopoeia of a Member State. When referring to a monograph, compliance should be demonstrated.

활성 성분 또는 의약품과 접촉하는 플라스틱 포장 자재의 규격을 설정할 때는 유럽 약전의 해당 모노그래프 또는 회원국 약전의 모노그래프를 참조한다. 특정 모노그래프를 참조한다면, 기준 준수를 증명해야 한다.

If the plastic material is not described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of a Member State, an in-house monograph has to be established according to the list below, taking into account the general methods of the pharmacopoeia:

플라스틱 자재가 유럽 약전이나 회원국의 약전에 기술되어 있지 않다면, 약전의 일반 방법을 고려하여 아래의 목록에 따라 자체 모노그래프를 설정해야 한다.

- description of the material.
자재 설명
- identification of the material
자재 확인
- characteristic properties, e.g. mechanical, physical parameters.
특성(예, 기계적, 물리적 파라미터)

For plastic material intended for packaging of non-solid active substances and non-solid medicinal products, the in-house monograph should include further information, such as:

비고체성 활성 성분과 비고체성 의약품의 포장에 사용하는 플라스틱 자재인 경우, 다음과 같은 추가 정보를 자체 모노그래프에 포함시켜야 한다.

- identification of the main additives, in particular those which are likely to migrate into the contents (such as antioxidants, plasticisers, catalysts, initiators, etc.)
주요 첨가물, 특히 내용물로 침투해 들어갈 가능성이 있는 첨가물의 확인(항산화제, 가소제, 촉매제, 기폭제 등)
- identification of colorants
착색제의 확인
- the nature and amount of extractables, based on the results of the extraction studies (see section 4).
추출 실험 결과에 근거한 추출물의 특성과 양(섹션 4 참조).

This information does not need to be part of the in-house specification if the plastic packaging material is used for non-solid medicinal products intended for oral or topical (except ophthalmic) administration, or for non-solid active substances where the supplier can certify compliance with the foodstuff legislation.

내용 또는 토피칼(안과 제제 제외) 용도의 비고체성 의약품이나 공급업체가 식품 관련 법률의 준수를 증명할 수 있는 비고체성 활성 성분에 사용하는 플라스틱 포장 자재인 경우에는, 이 정보를 자체 규격의 일부로 포함시킬 필요가 없다.

A certificate of analysis of one representative batch of the material should be provided to demonstrate compliance with the established in-house specification.

자체 규격의 준수를 증명하는 1개 대표 배치의 분석 증명서를 제공한다.

4 추출 실험(EXTRACTION STUDIES)

The aim of extraction studies is to determine those additives of the material that might be extracted by the preparation or the active substance in contact with the material. Extraction studies are considered to be necessary for plastic material used for container closure systems of non-solid active substances and non-solid dosage forms for oral and topical (except ophthalmic) use if the material is neither described in the European Pharmacopoeia nor in the pharmacopoeia of a Member State, nor has been approved for foodstuff packaging. For non-compendial plastic material used for container closure systems for non-solid medicinal products intended for inhalation, parenteral or ophthalmic administration, extraction studies

are required even when approved for use in food packaging.

추출 실험의 목적은 자재와 접촉하는 활성 성분 또는 제제에 의해 추출될 수 있는 자재의 첨가물을 파악하는 것이다. 유럽 약전이나 회원국 약전에 기술되어 있지 않거나 식품 포장 용도로 승인되지 않았고, 내용 및 토피칼(안과 제제 제외) 용도의 비고체성 의약품과 비고체성 활성 성분의 용기 마개 시스템에 사용할 플라스틱 자재인 경우, 추출 실험이 필요하다고 볼 수 있다. 흡입제, 주사제, 또는 안과 용도의 비고체성 의약품의 용기 마개 시스템에 사용할 공정서 미수재 플라스틱 자재인 경우, 식품 포장 용도로 승인을 받았다고 해도 추출 실험이 필요하다.

The studies typically involve exposing a sample of the material to an appropriate solvent system under stress conditions to increase the rate of extraction. The solvent used for extraction should have the same propensity to extract substances as the active substance/dosage form as appropriate. In the case of medicinal products the preferred solvent would be the medicinal product or placebo vehicle. The nature and amount of the extracted substances should be listed in the specification of the packaging material.

추출 실험은 추출율을 증가시키는 스트레스 조건에서 자재 샘플을 적절한 용매 시스템에 노출시켜 실시한다. 추출 용매는 활성 성분/의약품과 동일한 성분 추출 성향을 가진 것이어야 한다. 의약품인 경우에는 의약품 또는 위약 용매가 바람직하다. 추출된 성분의 특성과 양을 포장 자재 규격에 포함시킨다.

5 상호 작용 실험(INTERACTION STUDIES)

In order to evaluate the suitability of the selected plastic packaging material for the intended use, the compatibility of the material with the active substance or the medicinal product should be demonstrated. Testing may be performed by use of the plastic material or the plastic component or the container itself. The extent and design of interaction studies depend on the physical state of the active substance and the dosage form of the medicinal product, respectively:

특정 플라스틱 포장 자재가 목적 용도에 적합한지 평가하기 위해, 그 자재와 활성 성분 또는 의약품의 조화성을 증명해야 한다. 플라스틱 자재나 플라스틱 컴포넌트 또는 용기 자체를 사용하여 시험을 할 수 있다. 상호 작용 실험의 정도와 디자인은 의약품 제형과 활성 성분의 물리적 상태에 따라 다르다.

For solid active substances and solid dosage forms: the risk of interaction is low and generally does not require a content/container interaction study. Solid dosage forms

intended for inhalation or parenteral use, e.g. lyophilised products, may need interaction studies between the packaging material and the components of the formulation.

고체성 활성 성분 및 고체성 의약품: 상호 작용 리스크가 낮고 일반적으로 내용물/용기 상호 작용 실험이 필요하지 않다. 흡입 또는 주사 용도의 고체성 의약품(예, 동결 건조 제품)은 포장 자재와 조성 성분 사이의 상호 작용 실험이 필요할 수 있다.

For non-solid active substances and liquid dosage forms: the risk of interaction requires comprehensive and suitable studies specific for each active substance/formulation. The studies should evaluate the critical functional characteristics of the container/delivery system and should ensure that no significant alterations occur leading to a lesser quality of the active substance or the medicinal product.

비고체성 활성 성분 및 액체성 의약품: 상호 작용 리스크가 있으므로, 활성 성분/제제 각각에 대하여 특이적으로 포괄적이고 적합한 상호 작용 실험이 필요하다. 용기/전달 시스템의 핵심 기능 특성을 평가해야 하며, 활성 성분이나 의약품의 품질을 훼손하는 중요한 변화가 발생하지 않아야 한다.

Interaction studies may include migration studies to monitor the leaching of substances from the plastic material into the formulation/active substance and/or sorption studies to evaluate a possible loss of drug quality due to adsorption or absorption effects.

플라스틱 자재의 성분이 제제/활성 성분으로 유출되는지 모니터링 하는 마이그레이션 실험 및/또는 흡수 또는 흡착 효과로 인한 의약품 품질 손실 가능성을 평가하는 수착 실험을 포함하여 상호 작용 실험을 실시할 수 있다.

5.1 마이그레이션 실험 (Migration Studies)

During the development stage, migration studies should be performed on the active substance/initial formulation to allow the choice of a suitable packaging material for the active substance and the medicinal product, respectively.

개발 단계에서 활성 성분/초기 제제에 대해 마이그레이션 실험을 실시하여, 활성 성분 및 의약품에 적합한 포장 자재를 선택한다.

Migration studies during development are necessary when extraction studies have resulted in one or several extractables (see section 4). In these situations, it should

be demonstrated that in conditions representative for the intended use, substances will not migrate in such quantities as to alter the efficacy and stability of the active substance/medicinal product or to present a toxicological risk. Tests should be performed on at least one batch of the active substance/medicinal product, as appropriate. Simulation studies performed with test media (as in the case of food) can only be considered as preliminary tests and do not preclude the need to perform studies on the active substance/medicinal product itself. The analytical methods should be described, taking into account the general methods of the pharmacopoeia. Non-compendial analytical methods are to be validated. Maximum limits for leachables may need to be proposed.

추출 실험에서 하나 이상의 추출물이 발생하면, 개발 단계에서 마이그레이션 실험을 해야 한다(섹션 4 참조). 이러한 경우에는 목적 용도를 대표하는 조건에서 활성 성분/의약품의 유효성과 안정성을 변화시키거나 독성학적 리스크를 유발할 정도로 충분한 양이 마이그레이션되지 않음을 증명해야 한다. 최소한 한 개 배치의 활성 성분/의약품으로 실험을 실시한다. (식품의 경우와 같이) 실험 매체를 사용한 시뮬레이션 실험은 예비 실험으로 간주되며, 활성 성분/의약품 자체를 대상으로 한 실험의 필요성이 없어지는 것은 아니다. 약전의 일반 시험법을 감안하여 분석 방법을 설명한다. 비공정서 분석 방법은 밸리데이션을 해야 한다. 유출물의 최대 한도 기준을 제시할 필요가 있다.

Migration studies may only be omitted if, based on the outcome of the extraction studies, the calculated maximum amount of individual leachable substance that may be present in the active substance/medicinal product leads to levels demonstrated to be toxicologically safe. When a migration study is not considered necessary and thus is not conducted, a justification should be provided.

추출 실험 결과에 근거하여 활성 성분/의약품에 존재할 가능성이 있는 각 유출 성분의 최대 함량 계산 결과가 독성학적으로 안전한 수준임이 증명된다면, 마이그레이션 실험을 생략할 수 있다. 마이그레이션 실험이 필요하지 않다고 판단하고 실시하지 않는다면, 타당성을 증명해야 한다.

If the plastic material is composed of layers of different plastic materials, the possibility of migration of components of the external layers into the medicinal product should be evaluated, depending on the nature of the product and its intended use. Furthermore, it should be demonstrated that no components of ink or adhesives applied to the outer surface of the container/closure system will migrate into the medicinal product.

플라스틱 자재가 서로 다른 플라스틱 물질의 레이어로 구성된다면, 제품의 특성과 목적

용도를 감안하여 외부 레이어의 성분이 의약품으로 마이그레이션될 가능성을 평가해야 한다. 또한 용기/마개 시스템의 외부 표면에 가해진 잉크나 접착제 성분이 의약품으로 마이그레이션되지 않음을 증명해야 한다.

In those cases, where no developmental migration studies have been performed, leachables should be monitored during formal stability studies conducted under normal and accelerated storage conditions.

개발 단계에서 마이그레이션 실험을 하지 않는 경우에는 정상 보관 조건과 가속 보관 조건에서 실시하는 공식 안정성 시험 시에 유출물을 모니터링해야 한다.

5.2 수착 실험(Sorption Studies)

Developmental studies may be necessary to investigate interactions between the packaging material and the formulation due to sorption of the active substance or an excipient to the packaging material, leading to changes in product quality. Sorption studies have to be performed when changes in the stability of the medicinal product are observed during the stability studies which may be effected by adsorption or absorption of formulation components to the plastic packaging.

활성 성분 또는 첨가제가 포장 자재에 수착되어 제품 품질을 변화시키는 포장 자재와 제제 사이의 상호 작용을 조사하는 실험이 개발 단계에서 필요할 수 있다. 제제 성분이 플라스틱 포장 자재에 흡착 또는 흡수되어 영향을 받아 의약품의 안정성이 변화되는 현상이 안정성 시험 시에 관찰되면, 수착 실험을 실시해야 한다.

Sorption studies for plastic materials intended for packaging of non-solid active substances are not considered to be necessary.

비고체성 활성 성분 포장용 플라스틱 자재에 대해서는 수착 실험이 필요하지 않을 수 있다.

6 독성 정보/문서(TOXICOLOGICAL INFORMATION/DOCUMENTATION)

For plastic material used for container closure systems for active substances or medicinal products, toxicological data should be provided for extractables and leachables, depending on their level and chemical structure. If the plastic material or additives used are described in the European Pharmacopoeia, the pharmacopoeia of a Member state or have been approved for use in food packaging, toxicological data may not be required. For non-compendial plastic materials and additives used for container closure systems of medicinal products intended for inhalation,

parenteral or ophthalmic administration, toxicological information is required even when approved for use in food packaging.

활성 성분 또는 의약품의 용기 마개 시스템에 사용될 플라스틱 자재에 대하여, 추출물 및 유출물의 수준과 화학 구조에 따라 독성학적 데이터를 제공해야 한다. 플라스틱 자재 또는 첨가물이 유럽 약전이나 회원국의 약전에 기술되어 있거나 식품 포장 용도로 승인된 경우, 독성학적 데이터가 필요하지 않을 수 있다. 공정서 미수재 플라스틱 자재 및 첨가물이고 흡입, 주사, 또는 안과 용도의 의약품 용기 마개 시스템에 사용되는 경우, 식품 포장 용도로 승인 받았다고 해도 독성 정보가 필요하다.

7 용어 정의(GLOSSARY)

조화성(Compatibility): proof that no serious interaction between container closure material and content occurs that leads to altering efficacy and stability of the product or that presents a risk of toxicity.

의약품의 유효성과 안정성을 변화시키거나 독성 리스크를 유발하는, 용기 마개 자재와 내용물 사이의 중대한 상호 작용이 발생하지 않는다는 증거.

용기 마개 시스템(Container closure system): the sum of packaging components that together contain and protect the active substance or the dosage form. This includes immediate packaging components and secondary packaging components, if the latter are intended to provide additional protection to the active substance or to the drug product.

활성 성분 또는 의약품을 담고 보호하는 포장 자재의 합. 직접 포장 자재와 이차 포장 자재를 포함하는데, 이차 포장 자재는 활성 성분이나 의약품을 추가적으로 보호하기 위한 경우에만 용기 마개 시스템에 포함된다.

추출 실험(Extraction studies): testing that specifically involves exposing a sample of the component to an appropriate solvent system at extreme conditions in order to maximize the amount of extractables from the packaging in the solvent.

포장 자재에서 용매로 추출되는 물질의 양을 최대화하기 위해, 자재 샘플을 극한 조건에서 적절한 용매 시스템에 노출시켜 실시하는 실험.

상호 작용 실험(Interaction studies): studies to detect any effects between plastic packaging component and product leading to unacceptable changes in the quality of the product or the packaging under normal storage/use conditions.

정상적인 보관/사용 조건에서 제품 또는 포장의 품질을 부적합 수준으로 변화시키는, 플라스틱 포장 자재와 제품 사이의 상호 작용을 파악하기 위한 실험.

마이그레이션(Migration): release of substances (leachables) from the plastic component into the content of the container under conditions which reproduce those of the intended use.

목적 용도 조건을 재현한 상태에서 플라스틱 자재의 성분(유출물)이 용기 내용물로 방출되는 현상.

포장 자재(Packaging component): any single part of a container closure system including containers (e.g. ampoules, vials, bottles), closures (e.g. screw caps, stoppers), stopper overseals, container inner seals, administration accessories and container labels.

용기(예, 앰플, 바이알, 병), 마개(예, 스크루캡, 스톱퍼), 스톱퍼 오버실, 용기 이너 실, 투약 액세서리, 용기 라벨을 포함해 용기 마개 시스템을 구성하는 각각의 부분.

플라스틱 자재(Plastic material): a material that contains one or more organic macromolecular compounds obtained by polymerisation, polycondensation or polyaddition or any other similar process from molecules with a lower weight or by chemical alteration of natural macromolecules as an essential ingredient. Elastomeres and natural and synthetic rubber are not within the scope of this guideline.

중합, 중축합, 또는 중부가 또는 저분자량의 분자로 출발하는 이와 유사한 공정 또는 필수 성분으로 천연 고분자의 화학적 변화로 확보하는 하나 이상의 유기 고분자 화합물을 함유하는 물질. 엘라스토머 및 천연/합성 고무는 이 가이드라인의 대상이 아니다.

수착(Sorption): bonding of a solute to a plastic packaging component as a physicochemical phenomenon related to the properties of the packaging material and the chemical properties of the active substance or other soluble substances in the preparation.

포장 자재의 특성 및 제제의 활성 성분이나 기타 용해성 성분의 화학적 특성과 관련된 이화학적 현상으로, 용질이 플라스틱 포장 자재에 결합하는 것.

규격(Specification): a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other

criteria as appropriate for the tests described.

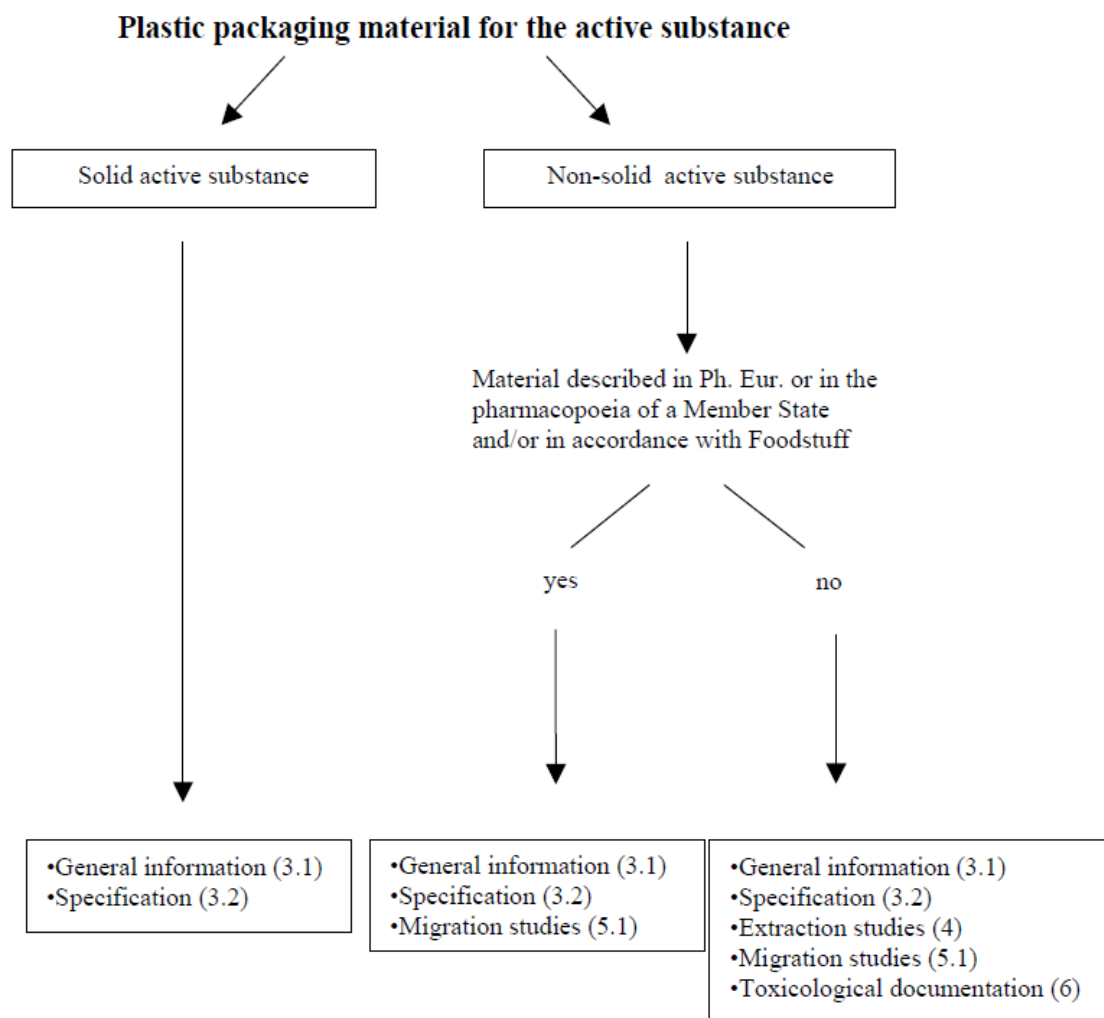
시험 항목, 분석 방법 참조 정보, 적절한 허용 기준(수치 한도, 범위 또는 시험 항목에 적절한 기타 기준) 리스트.

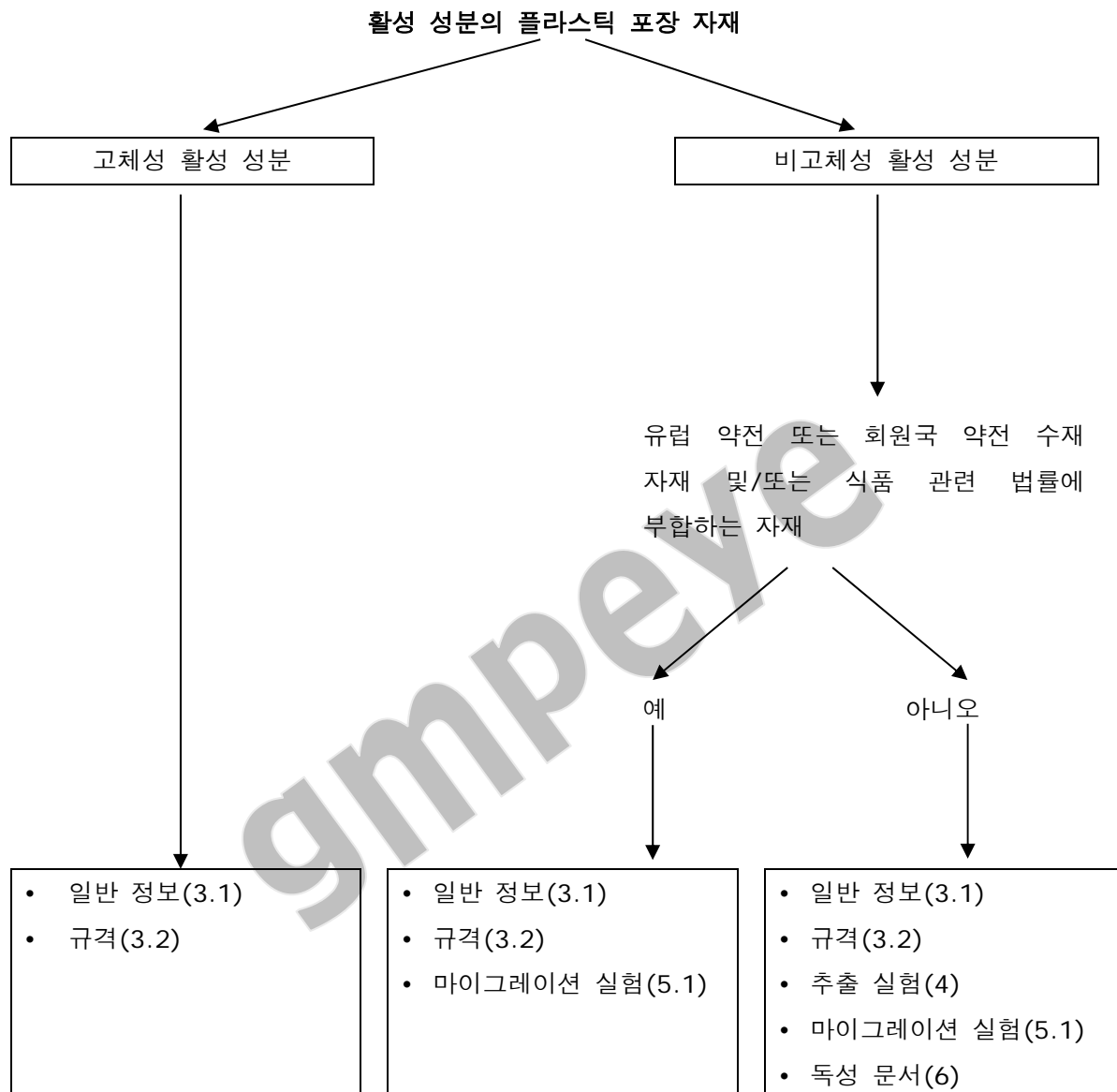
적합성 (Suitability): assessment of the container closure system in regard to protection, safety, compatibility and performance (function).

보호성, 안전성, 조화성, 성능(기능)과 관련된 용기 마개 시스템의 평가.

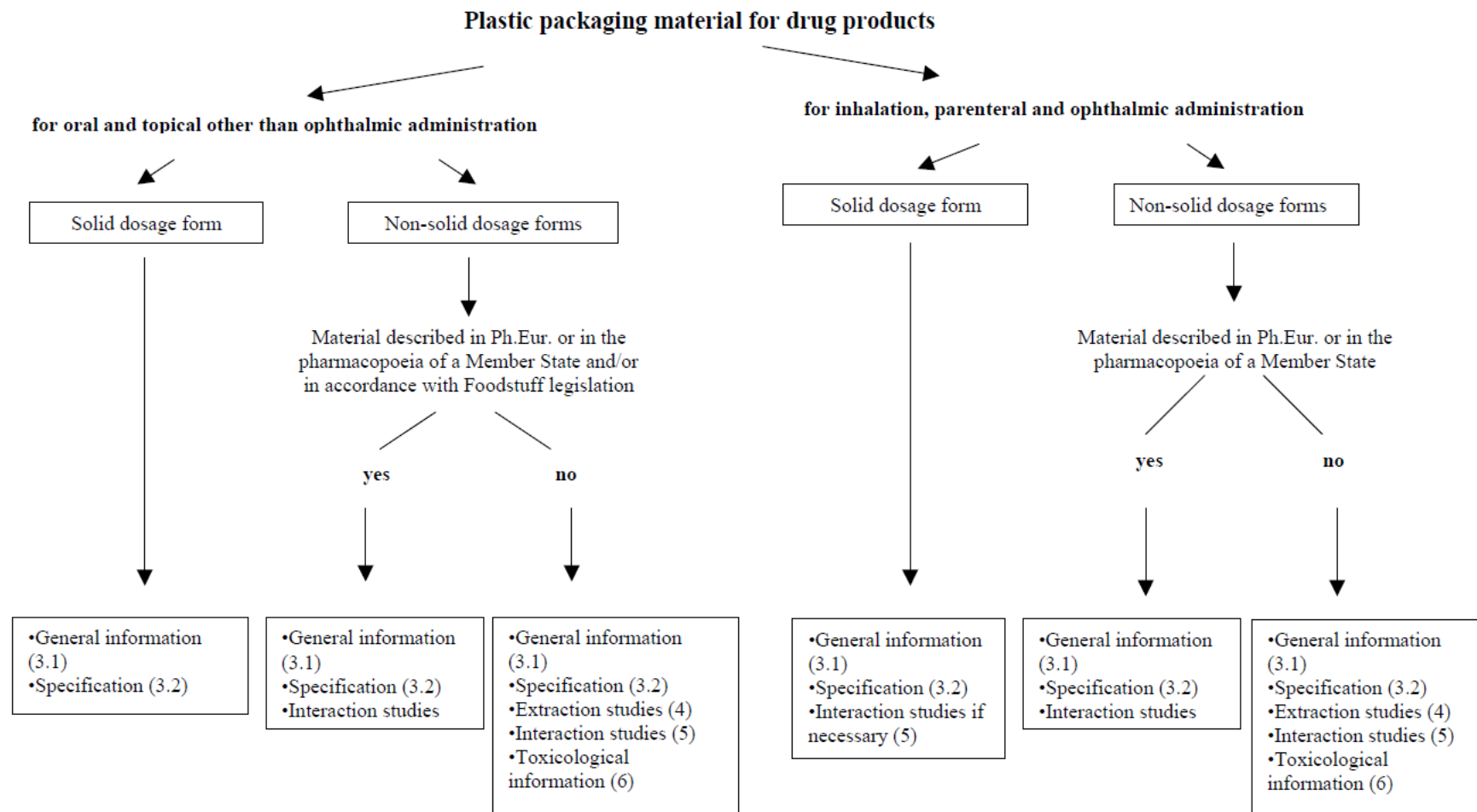
gmpeye

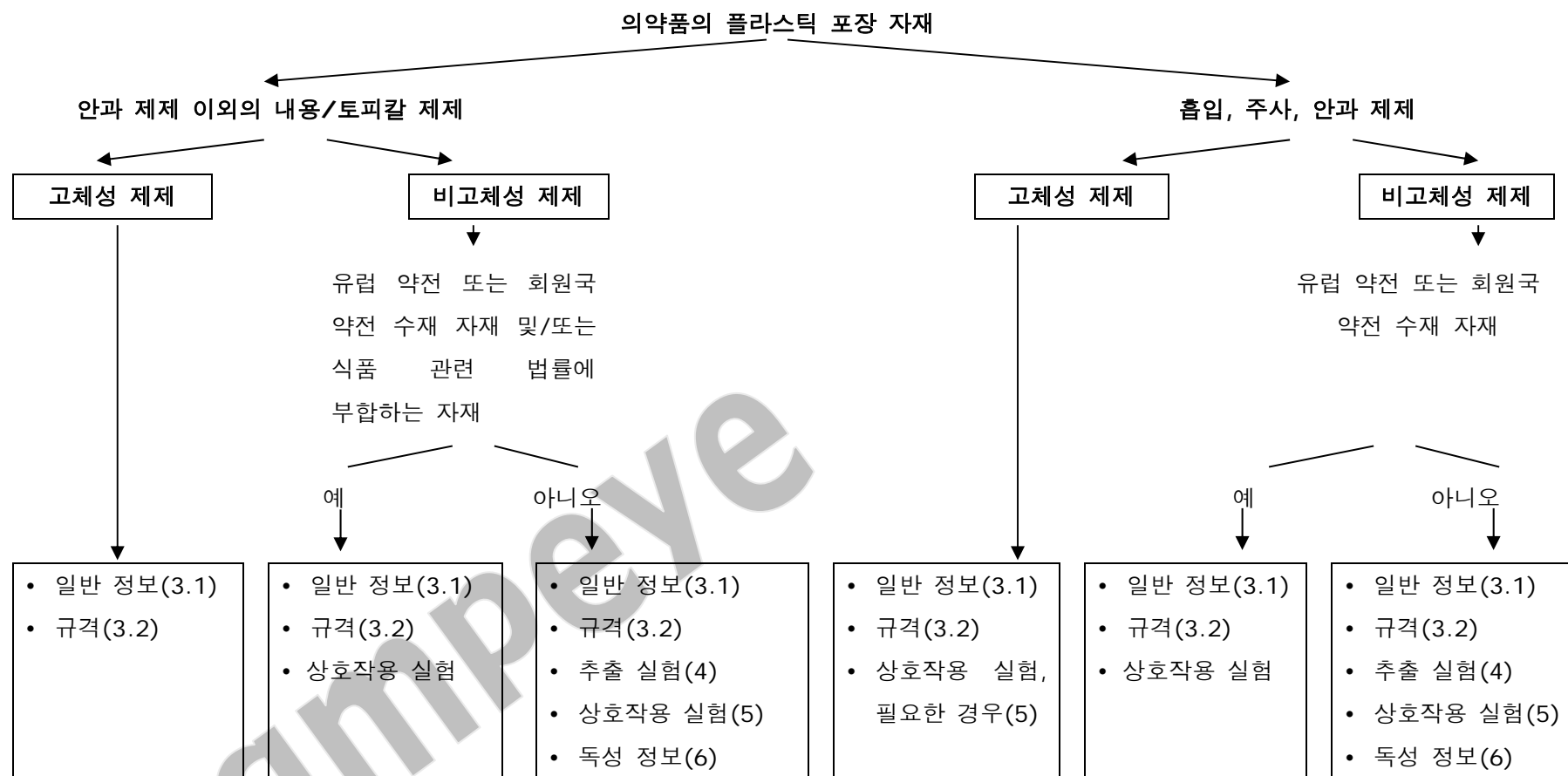
8 부록 I: 문서 제출 의사 결정도 (APPENDIX I: DECISION TREE ON THE PRESENTATION OF THE DOCUMENTATION)





9 부록 II: 플라스틱 포장 자재 문서 제출 의사 결정도 (APPENDIX II: DECISION TREE ON THE PRESENTATION OF THE DOCUMENTATION OF PLASTIC PACKAGING MATERIAL)





10 부록 III: 정보 제출 비교표(APPENDIX III: CORRELATION TABLE FOR PRESENTING THE INFORMATION)

정보(Information)	사람 의약품 (Medicinal Products for human use)		동물 의약품 (Medicinal products for veterinary use)
	NTA Vol. 2B, 2003 EU-CTD	NTA Vol. 2B, 1998 (old version)	NTA Vol. 6B, 2004
활성 성분 용기 마개 시스템 (Container closure system for active substances)	3.2.S.6	/	/
의약품 용기 마개 시스템 (Container closure system for medicinal products)	3.2.P.2.4	Part II A4	Part 2 A4
	3.2.P.7	Part II C3	Part 2 G