## 3.2.P.2. 개발경위

### 3.2.P.2.1. 완제의약품의 조성

### 3.2.P.2.1.1. 원료의약품

1) L-아스파르트산-L-오르니틴

|  |  |
| --- | --- |
| 분자식(분자량) | C9H19N3O6(265.26) |
| CAS 번호 | 3230-94-2 |
| 구조식 |  |
| 성상 | 이 약은 흰색 가루로 냄새는 없거나 약간의 특이한 냄새가 있다. |
| pH  (1% 수용액) | 6.5 ~ 7.5 |
| 용해도 | 물에 썩 잘 녹고 메탄올 또는 에탄올(95)에 거의 녹지 않는다. |
| pH에 따른 용해도 | 약산성(pH 3~6)부터 중성, 약염기성(pH 7~9) 조건에서 용해도가 좋음  pH 7~8에서 가장 안정하고 물에 잘 녹음  강산성(pH < 2) 또는 강염기성(pH > 11)에서는 복합체위 해리 및 전하 상호작용기 약화되어 용해도가 감수할 수 있음. |
| 해리정수 | pKa 3.6 ~ 10.8 |
| 수화물 형태 | 일수화물 또는 이수화물로 존재함  가장 흔한 수화물 형태는 이수화물 형태로 분자식 및 분자량은 아래와 같다.  이수화물: C9H19N3O6·2H2O(314.30 g/mol) |

### 3.2.P.2.1.2. 첨가제

1) 주사용수

|  |  |
| --- | --- |
| 분자식(분자량) | H2O (18.02) |
| 성상 | 무색 투명한 액으로 냄새는 없다. |
| 배합목적 | 용제 |

### 3.2.P.2.2. 완제의약품

### 3.2.P.2.2.1. 제제 개발

### “오르니인퓨전주”는 한화제약의 헤파멜즈인퓨전주의 제네릭의약품으로 다음의 중증의 간질환 해독: 간성뇌증에 효능을 갖는 주사제로 개발된 제품이다.

### 3.2.P.2.2.2. 과다투입량

### 해당사항 없음.

### 3.2.P.2.2.3. 물리화학적 및 생물학적 특성

### 이 제품의 물리화학적 및 생물학적 특성은 최신 업데이트된 관련 규격에 따라 평가한다.

### 1. 성상: 무색 ~ 미황색의 투명한 액이 들어있는 갈색 앰플

### 2. pH: pH 범위는 5.0 ~ 7.0 이다.

### 이 시험은 KP “L-아스파르트산-L-오르니틴 주사액” 에 따라 수행한다.

### 3. 함량: 표시량에 대하여 90.0 ~ 130.0% 에 해당하는 L-아스파르트산-L-오르니틴수화물(C9H19N3O6·H2O:283.28)을 함유하여야 한다.

### 이 시험은 KP “L-아스파르트산-L-오르니틴 주사액” 에 따라 수행한다.

4. 밀도: KP 일반시험법 중 비중 및 밀도측정법 제4법 진동식밀도계에 의한 측정법에 따라 3 배치를 측정한 결과는 아래와 같다.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 제조번호 | 143EAM6 | 153EAM6 | 253EAM6 |
| 밀도(g/cm3) | 1.1853 | 1.1852 | 1.1851 |

5. 삼투압: KP 일반시험법 중 삼투압측정법에 따라 3배치를 측정한 결과는 아래와 같다.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 제조번호 | 143EAM6 | 153EAM6 | 253EAM6 |
| 삼투압(mOsmol/kg) | 3364 | 3392 | 3324 |

### 3.2.P.2.3. 제조공정 개발

### 1. 오르니인퓨전주(L-아스파르트산-L-오르니틴)의 주요 공정은 조제, 여과, 충전, 멸균, 포장 공정이다.

### 각 공정의 관리 항목은 주요 공정 변수(CPP)와 공정 중 관리(IPC) 항목으로 하고 설비의 적격성평가 및 공정밸리데이션을 통해 범위를 설정하고 확인하였다.

2. 주요 공정 변수(CPP) 및 공정 중 관리(IPC) 항목

1) 주요 공정 변수(CPP)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 공정명 | 중요공정변수 | 범위 | 선정 이유 | 범위 설정 근거 |
| 조제  (혼합용해) | 교반속도 | 900 rpm | 함량균일성에 영향 | 공정밸리데이션 결과 |
| 교반시간 | 1)원료 투입 후 10분  2)표선 맞춘 후 10분 | 함량균일성에 영향 | 공정밸리데이션 결과 |
| 여과 | 사용필터  공경(㎛) | 0.2㎛ | 이물 및 미립자 발생에 영향 | 공정밸리데이션 결과 |
| 멸균 | 멸균조건 | 121 ℃,  F0 12 이상 | 제품 무균성에 영향 | 공정밸리데이션 및 해당 설비의 적격성평가 |

2) 공정 중 관리(IPC) 항목

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 공정명 | 공정검사항목 | 범위 | 선정 이유 | 범위 설정 근거 |
| 여과 | 여과압력 | 1)Satorius stedim 전, 후:  3,200 mbar이상  2)PALL 전, 후:  3,520 mbar 이상 | 이물 및 미립자 발생에 영향 | 공정밸리데이션 결과 |
| 충전 | 충전량 | 10.1 ~ 11.0 mL | 충전량 미달 가능성 및 제품 수율에 영향 | 공정밸리데이션 결과 |
| 포장 | 이물검사 | 이물이 없음 | 제품 품질에 영향 | 공정밸리데이션 결과 |
| 기밀도 | 염료이 침습이 없음 | 제품 무균성에 영향 | 포장완전성 밸리데이션 결과 |

3. 무균제제 멸균 방법 및 타당성

대한민국약전 일반정보 ‘최종 멸균법 및 멸균 지표체’ 항의 Overkill 법을 근거로 멸균 조건을 설정하였고 해당 설비의 적격성평가 자료로 멸균 조건의 적합성에 대해 검증하였다.

멸균기 적격성평가 개요는 아래와 같고 자세한 내용은 적격성평가 자료를 통해 확인 할 수 있다.

멸균기 설정 조건: 121 ℃, F0 12 이상

적재패턴

| 트레이 적재 | 멸균기 내부 적재 |
| --- | --- |
| DSCN1556 | DSCN1575 |

멸균기 적격성평가 방법

| 평가항목 | 시험방법 | 시험기준 |
| --- | --- | --- |
| 열침투시험 | 1. 최대 적재패턴  1) 적재패턴에 따라 멸균기에 제품을 최대 적재한다.  2) 온도센서 12개를 제품에 침투시킨 후 해당 위치에 배치한다.  3) 멸균조건을 121℃, Fo 13, 2.2 kgf/cm2로 설정 후 멸균한다.  4) 멸균 후 온도센서의 데이터로부터 제품 내부의 최대온도 및 Fo값을 확인한다. | 온도: 121~124℃  Fo 값이12이상 |
| 2. 최소 적재패턴  1) 최대적재패턴시험 결과값에서 Fo 값이 가장 낮은 곳에 적재패턴에 따라 적재한다.  2) 최대 적재패턴과 동일하게 시험을 진행한다. |
| 멸균기 내부 확인시험 | 1) 압력센서 1개를 멸균기 내부에 배치한다.  2) 멸균조건을 121℃, Fo 13, 2.2 kgf/cm2로 설정 후 멸균한다.  3) 멸균 후 압력센서의 데이터로부터 챔버 내부의 압력, 온도, 멸균시간을 확인한다. | 온도: 121~124℃  멸균시간 확인  압력: 1.9 ~ 2.5 kgf/cm2 |
| B.I Test | 1) 106 B.I 12개를 제품 내부에 넣은 후 침투센서 옆에 배치한다.  2) 멸균조건을 121℃, Fo 13, 2.2 kgf/cm2로 설정 후 멸균한다.  3) 멸균 후 106 B.I 앰플을 회수한 다음 인큐베이터 (55 ~ 60 ℃, 48시간 이상)에서 배양하여 변색 여부를 확인한다. | 음성 대조군(무균)과 색이 동일해야 한다 |
| 제어센서 온도 확인시험 | 1) 멸균기의 제어센서를 제품 내부에 침투시키고 같은 위치에 온도센서를 침투시킨다.  2) 멸균조건을 121℃, Fo 13, 2.2 kgf/cm2로 설정 후 멸균한다.  3) 멸균 후 각각의 제어센서 및 온도센서의 온도, Fo값을 확인한다. | 온도: 121~124℃  Fo값이 12이상 |

멸균지표체 확인

생물학적 지표체(BI)를 사용하여 해당 멸균조건(121 ℃, F0 12 이상)에 대한 적합성을 확인하였다.

4. 주요 임상시험용 배치와 생산용 배치의 제조공정 차이

생산용 배치에 대한 제조공정 자료를 활용하였으므로 해당사항 없음.

3.2.P.2.4. 용기 및 포장

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 구분 | 재질 | 규격 |
| 갈색유리앰플 | 유리 | KP |

### 용기 및 포장의 상세 정보는 3.2.P.7을 참고한다.

### 3.2.P.2.5. 미생물학적 특성

### 미생물 품질과 관련하여 다음의 항목이 수행된다.

1. 무균시험: 무균시험은 미생물 오염을 확인하기 위한 방법으로 대한민국약전 일반시험법 무균시험법 중 멤브레인필터법에 따라 수행된다. 오르니인퓨전주(L-아스파르트산-L-오르니틴)에서 허용 기준은 무균시험법에 따라 시험할 때 적합하여야 한다.

오르니인퓨전주(L-아스파르트산-L-오르니틴)은 미생물학적으로 오염되지 않았으며, 배치가 멸균의약품제제의 미생물학적 품질을 준수한다는 것이 입증되었다.

### 3.2.P.2.6. 적합성

### 해당사항 없음