**3.2.P.3. 제조**

**3.2.P.3.1. 제조원**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 구분 | 제조원 | 제조국 | 제조원 소재지 |
| 전체 제조공정  (원료칭량~ 포장) | 대한약품공업㈜ | 대한민국 | 경기도 안산시 단원구 산단로 77 |
| 품질관리시험 | 대한약품공업㈜ | 대한민국 | 경기도 안산시 단원구 산단로 77 |

자사에서 오르니인퓨전주(L-아스파르트산-L-오르니틴)의 모든 제조공정을 실시하고 품질관리시험까지 진행한다. 제품에 대한 모든 책임은 대한약품공업㈜에 있다.

**3.2.P.3.2. 뱃치 조성**

1. 뱃치 사이즈

1) [제1법] 340 L

| 제조단위 | 배합목적 | 원료명 | 규격 | 허가량  (1 mL 중) | 기준량 | 사용량 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 340 L | 주성분 | L-아스파르트산-L-오르니틴 | DAB | 500 mg | 170,000 g | 170,000 g |
| 용제 | 주사용수 | KP | 적량 | 340 L | 340 L |

**3.2.P.3.3. 제조공정 및 공정관리**

1. 각 공정 단계별 세부 설명

1) 원료 칭량

(1) 원료 칭량 전 저울을 점검한다.

(2) 원료 종류별로 Scoop 및 소분용 비닐을 준비한다.

(3) 원료 칭량 후 칭량표를 부착한다.

| 제조단위 | 배합목적 | 원료명 | 규격 | 허가량  (1 mL 중) | 기준량 | 사용량 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 340 L | 주성분 | L-아스파르트산-L-오르니틴 | DAB | 500 mg | 170,000 g | 170,000 g |
| 용제 | 주사용수 | KP | 적량 | 340 L | 340 L |

2) 조제

(1) 조제탱크, 여과세트, 저장탱크를 세척 및 스팀멸균한다.

(2) 조제탱크에 주사용수를 제조단위의 70% 정도 받는다.

(3) 교반 및 질소 Bubbling을 하면서 원료를 투입한다.

(4) 주사용수를 투입하여 제조단위에 맞추고 10분간 교반한다.

(5) 검체를 취하여 QC에 시험의뢰한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 시험항목 | 기준 |
| pH | 5.0 ~ 7.0 |

3) 여과

(1) QC 시험 적합 여부를 확인 후 조제탱크 약액을 여과세트를 사용하여 여과한다.

4) 충전

(1) 충전기를 이용하여 충전을 실시한다.

(2) 1시간 간격으로 충전량, 차압을 점검한다.

5) 멸균

(1) 멸균기 운영방법 SOP에 따른 적재패턴으로 멸균기에 제품을 적재한다.

(2) 121 ℃, F0 12 이상으로 제품을 멸균한다.

6) 포장

(1) 규정된 방법에 따라 이물검사 및 기밀도검사를 실시한다.

(2) 검사가 완료된 반제품에 제조번호, 사용기한을 확인하여 라벨을 부착한다.

(3) 라벨 부착이 완료된 반제품을 설명서와 함께 박스에 포장한다.

(4) 포장이 완료되면 QC에 완제품 시험의뢰를 한다.

2. 제조공정흐름도

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 제조공정흐름도 | | | | | | | | | IPC | QC |
| 표시자재 갈색앰플 원료 주사용수 질소 | | | | | | | | |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |
|  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |
|  |  |
|  |  |  |  | | | 조제 | 교반속도: 900 rpm  교반시간:  원료 투입 후 10분  표선 맞춘 후 10분 | |  | pH |
|  |  | 세척 |  | |  |  |  |  | 필터완전성 시험 |  |
|  |  |  |  | | | 여과 | 0.2㎛ | |
|  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | | | 충전/용봉 | |  | 충전량 | 바이오버든  (모니터링) |
|  |  | 멸균 | | |  |  |  |  |
|  |  |  |  | |  |  |  |
|  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | | | 멸균 | 121℃, F0 12 이상 | |  |  |
|  |  |  |  | |  |  | |  |  |  |
|  |  |  |  | |  |  | |  |  |
|  |  |  |  | |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | |  | 포장 |  |  | 이물검사  기밀도시험 |
|  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  | |  |  |  |  |
|  |  |  |  | |  | 완제품 | |  |  | 완제품시험 |
|  |  |  |  | |  |  | |  |  |  |

3. 공정검사항목

1) 시험항목: 필터완전성시험

시험시기: 여과 전, 후

시험기준: Sartorius stedim 3,200 mbar 이상, PALL 3,520 mbar 이상

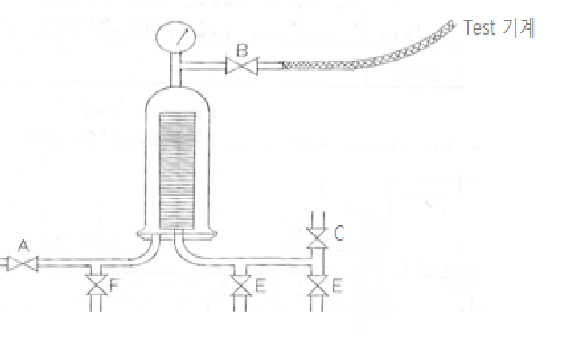
시험방법: C.E.F밸브를 닫고 A밸브를 열어 하우징 내부에 물을 채운다.

밸브B를 열어 하우징 내부의 공기를 완전히 빼낸다.

밸브 A를 닫고 밸브 F를 열어 하우징 내부의 물을 완전히 빼낸다.

물이 완전히 배수되면 밸브 F를 닫고 밸브C, E를 연다.

아래 그림과 같이 밸브 B에 기기를 연결한다.



연결 후 기계를 작동한다.

2) 시험항목: 충전량

시험시기: 충전

시험기준: 10.1 ~ 11.0 mL

시험방법: 충전 작업 중 시간 당 8개에 대한 용량을 측정하여 확인한다.

(3) 시험항목: 이물검사

시험시기: 포장

시험기준: 이물이 없음

시험방법: 멸균이 완료되어 인수받은 반제품을 이물검사기에 투입하여 전수검사한다.

(4) 시험항목: 기밀도시험

시험시기: 포장

시험기준: 누수가 없음

시험방법: 이물검사가 완료되어 인수받은 반제품을 기밀도시험기에 투입하여 전수검사한다.

4. 제조시설 목록

| 제조공정 | 제조시설 기계명 | 유형 | 작업용량 | 비고 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 칭량 | 저울 40 | 전자식저울 | 0~10 kg |  |
| 저울 38 | 전자식저울 | 0~200 kg |  |
| 저울 3 | 전자식저울 | 0~200 kg |  |
| 저울 39 | 전자식저울 | 0~2000 kg |  |
| 칭량부스 2 | - | - |  |
| 조제 | 조제탱크8-1호기 | - | 500 L |  |
| 저장탱크8-2호기 | - | 500 L |  |
| 여과세트7 | - | - |  |
| Integrity Tester 3 | - | - |  |
| Integrity Tester 7 | - | - |  |
| 세척 | 앰플 세척기 5 | 직선식 | 40Hz |  |
| 터널건열멸균기 3 | 터널형 | 30Hz |  |
| 충전 | 앰플충전기 3 | 직선식 | 400 rpm |  |
| 고압증기멸균기 1 | 고압증기멸균 | 40.5 L |  |
| 멸균 | 멸균기 10호기 | 열수 순환식 | 8100L |  |
| 포장 | 앰플이물검사대2~10 | 수동검사대 | - |  |
| 앰플이물검사기 2 | 자동로터리식 | 9000 bph |  |
| 기밀도시험기18 | 직선식 | 300 EA/Min |  |
| PTP 성형기 3 | 직선식 | 12EA/Min |  |
| 라벨라29 | 직선식 | 125EA/Min |  |
| 카토나 5 | 직선식 | 12EA/Min |  |
| 중량선별기 11 | 직선식 | 0~1 kg |  |
| 케이스프린터 6 | 직선식 | - |  |

**3.2.P.3.4. 주요 공정 및 반제품 관리**

1. 주요 공정 설정 및 시험 항목

해당 제품의 주요 공정은 조제, 여과, 충전, 멸균, 포장으로 한다.

공정 중 관리(IPC) 항목 및 품질관리 시험 항목은 전부 주요 공정 시험 항목이다.

1) 공정 중 관리(IPC) 항목

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 공정명 | 공정검사항목 | 범위 | 파라미터 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 |

2) 제조공정 중 품질관리 시험 항목

(1) 조제 공정

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 공정 | 시험항목 | 시험기준 | 시험기준 설정 근거 |
| 조제 | pH | 5.0 ~ 7.0 | KP “L-아스파르트산-L-오르니틴 주사액”항에 따름 |

(2) 충전 공정

충전 공정에서 바이오버든시험은 모니터링 방법으로 관리한다.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 공정 | 시험항목 | 시험기준 | 관리 방법 |
| 충전 | 바이오버든 | 한계기준: 200 CFU/100 mL  경고기준: 100 CFU/100 mL | 오버킬법(Overkill)으로 멸균하는 제품에 대하여 모니터링 방법으로 관리 |

3) 멸균 공정은 적격성평가를 통해 검증된 멸균기를 사용하고 완제품 시험 중 무균시험을 실시하므로 주요 공정 변수(CPP)로만 공정을 관리한다.

2. 반제품 관리

조제 공정부터 멸균 공정까지 Holding Time 없이 연속으로 제조공정이 진행되므로 반제품은 없다.

**3.2.P.3.5. 공정밸리데이션 및 평가**

1. 뱃치 정보

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 뱃치번호 | 2401AB1 | 2404AB1 | 2405AB1 |
| 제조일자 | 2024.03.27 | 2024.04.17 | 2024.04.18 |
| 제조크기 | 340 L | 340 L | 340 L |

2. 중요 공정 변수 및 결과

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 공정 | 중요공정변수 | 범위 | 품질영향 | 결과 | | |
| 2401AB1 | 2404AB1 | 2405AB1 |
| 조제  (혼합용해) | 교반속도 | 900 rpm | 함량 균일성 | 900 rpm | 900 rpm | 900 rpm |
| 용해시간 | 1)원료 투입 후 10 분  2)표전 맞춘 후 10분 | 1)10분  2)10분 | 1)10분  2)10분 | 1)10분  2)10분 |
| 여과 | 여과압력 | 1) Satorius stedim 전, 후:  3,200 mbar이상  2) PALL 전, 후:  3,520 mbar 이상 | 이물 및 미립자 | 2)PALL  전:3,917  후:4,118 | 2)PALL  전:4,267  후:4,267 | 2)PALL  전:4,268  후:4,268 |
| 사용필터 | 0.2㎛ | 0.2㎛ | 0.2㎛ | 0.2㎛ |
| 충전 | 충전량 | 10.1 ~ 11.0 mL | 함량 균일성 | 10.5 mL | 10.5 mL | 10.5 mL |
| 충전속도 | 300 ~ 500 rpm | 제품수율 | 400 rpm | 400 rpm | 400 rpm |
| 멸균 | 멸균온도 | 121 ℃ | 무균성 | 121 ℃ | 121 ℃ | 121 ℃ |
| 멸균조건 | F0 12 이상 | F0 14.7 | F0 14.5 | F0 14.6 |
| 포장 | 기밀도 | 염료의 침습이 없음 | 제품의 품질 | 염료의 침습이 없음 | 염료의 침습이 없음 | 염료의 침습이 없음 |
| 완제품 시험 | 기준에 적합 | 기준에  적합 | 기준에  적합 | 기준에  적합 |

3. 공정밸리데이션 시험결과

| 공정 | 시험항목 | 기준 | 제조번호 | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 2401AB1 | 2404AB1 | 2405AB1 |
| 조제 | 용해상태 | 무색 ~ 미황색의 투명한 액 | 무색의 투명한 액 | 무색의 투명한 액 | 무색의 투명한 액 |
| pH | 5.0 ~ 7.0 | 6.6 | 6.8 | 6.7 |
| 함량시험 | L-아스파르트산-  L-오르니틴:  90.0 ~ 130.0 % | 100.8 % | 99.4 % | 100.1 % |
| 여과 | 필터완전성시험 | 1)Sartorius stedim  전, 후: 3,200 mbar이상  2)PALL 전, 후:  3,520 mbar 이상 | 2)PALL  전: 3,917  후: 4,118 | 2)PALL  전: 4,267  후: 4,267 | 2)PALL  전: 4,268  후: 4,268 |
| 충전 | 충전량확인 | 10.1 ~ 11.0 mL | 10.5 mL | 10.5 mL | 10.5 mL |
| 성상 | 무색 ~ 미황색의 투명한 액 | 무색의 투명한 액 | 무색의 투명한 액 | 무색의 투명한 액 |
| pH | 5.0 ~ 7.0 | 6.6 | 6.8 | 6.7 |
| 함량균일성 | L-아스파르트산-  L-오르니틴:  90.0 ~ 130.0 % | 100.3 % | 98.7 % | 99.7 % |
| 질량  편차시험 | 15.0 % 이하 | 1.3 % | 0.7 % | 0.4 % |
| 멸균 | 무균시험 | 음성 | 음성 | 음성 | 음성 |
| 포장 | 기밀도시험 | 염료의 침습이 없음 | 염료의 침습이 없음 | 염료의 침습이 없음 | 염료의 침습이 없음 |
| 포장  /  완제품 | 성상 | 무색 ~ 미황색의 투 명한 액이 들어있는 갈색 앰플 | 무색 투명한 액이 들어있는 갈색 앰플 | 무색 투명한 액이 들어있는 갈색 앰플 | 무색 투명한 액이 들어있는 갈색 앰플 |
| pH | 5.0 ~ 7.0 | 6.6 | 6.6 | 6.6 |
| 확인시험 | 확인시험법에 적합 | 확인시험법에 적합 | 확인시험법에 적합 | 확인시험법에 적합 |
| 함량시험 | L-아스파르트산-  L-오르니틴수화물:  90.0 ~ 130.0 % | 101.0 % | 100.3 | 99.8 % |
| 무균시험 | 균이 검출되지 않음 (음성) | 균이 검출 되지 않음 (음성) | 균이 검출 되지 않음 (음성) | 균이 검출 되지 않음 (음성) |
| 포장  /  완제품 | 불용성 이물시험 | 맑고, 불용성  이물이 없음 | 맑고, 불용성 이물이 없음 | 맑고, 불용성 이물이 없음 | 맑고, 불용성 이물이 없음 |
| 불용성  미립자시험 | 용기당 10㎛ 이상  6,000개 이하,  25㎛ 이상  600개 이하 | 158개/용기  2개/용기 | 223개/용기  11개/용기 | 174개/용기  7개/용기 |
| 엔도톡신 | L-아스파르트산-L-오르니틴 1 g 당 7.5 EU 미만 | L-아스파르 트산-L-오르 니틴 1 g 당 1.875 EU 미만 | L-아스파르 트산-L-오르 니틴 1 g 당 1.875 EU 미만 | L-아스파르 트산-L-오르 니틴 1 g 당 1.875 EU 미만 |
| 실용량시험 | 10 mL 이상 | 10.2 mL | 10.2 mL | 10.2 mL |
| 기밀도시험 | 염료의 침습이 없어야 함 | 침습 없음 | 침습 없음 | 침습 없음 |

4. 포장완전성 시험결과

| 공정 | 시험항목 | 기준 | 제조번호 | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 2401AB1 | 2404AB1 | 2405AB1 |
| 멸균 | 무균시험 | 음성 | 음성 | 음성 | 음성 |
| 포장 | 기밀도시험 | 염료의 침습이 없음 | 침습이 없음 | 침습이 없음 | 침습이 없음 |
| 완제품 | 무균시험 | 균이 검출되지 않음 (음성) | 음성 | 음성 | 음성 |
| 기밀도시험 | 염료의 침습이 없어야 함 | 침습이 없음 | 침습이 없음 | 침습이 없음 |