CELLTRION
Technology
Inside
vol. 009

CELLTRION

Biosimilar Production Process 4

Fill & Finish Process

바이오시밀러 생산 과정 4

완제 공정

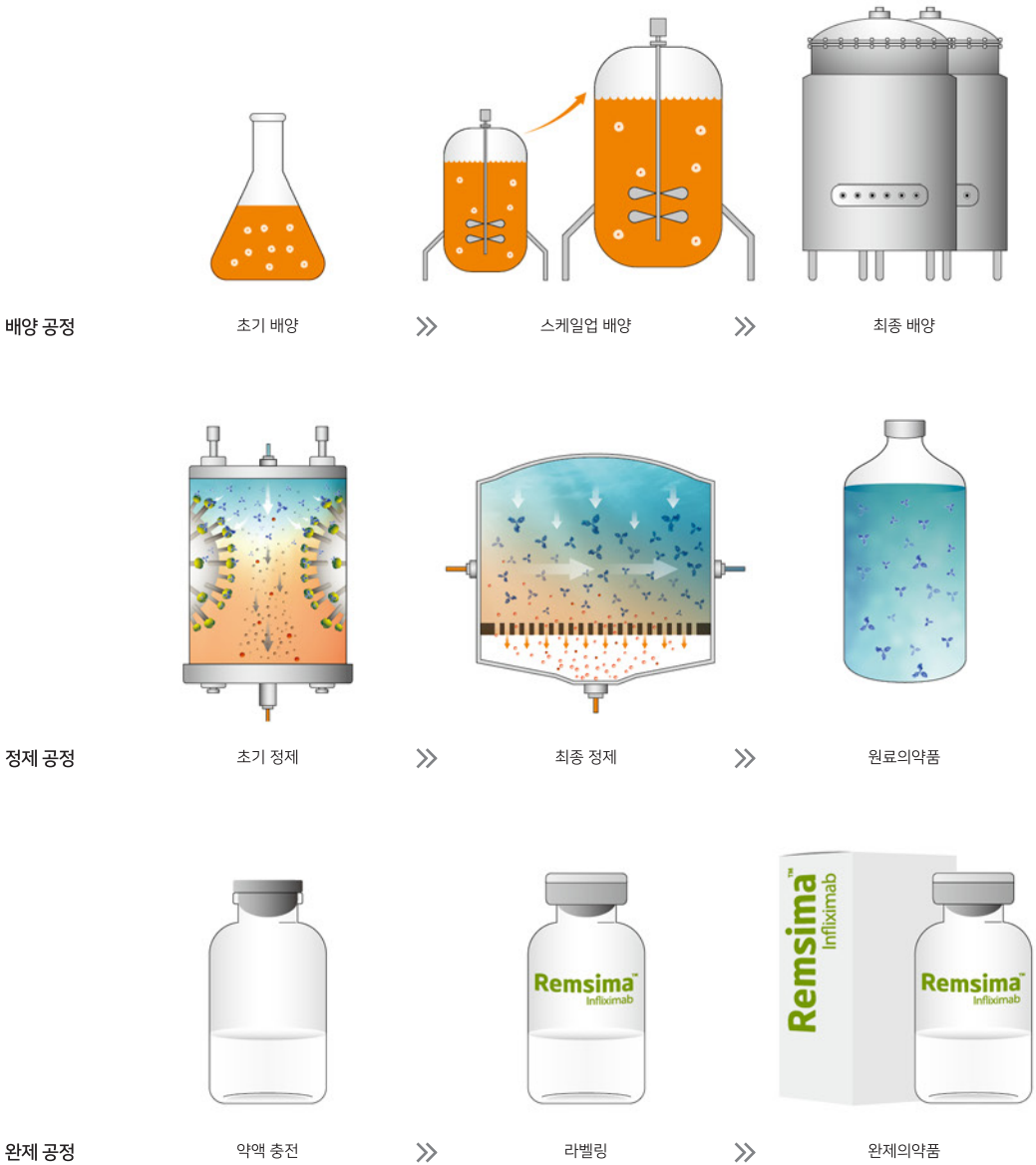
What is
Fill & Finish Process?

완제 공정이란?

항체 바이오의약품의 생산은 동물 세포를 대규모로 배양해 의약품의 원료인 항체 생산을 극대화하는 배양, 세포 배양액에서 불순물을 여과하고 항체 단백질을 추출하는 정제, 환자에 투여 가능한 제형으로 가공하는 완제 단계로 나뉩니다.

배양 물질이 크로마토그래피 등 다양한 정제 과정을 통과하면, 불순물이 포함되지 않은 항체 단백질과 주사제용 버퍼만 남게 되며, 이를 원료의약품(DS, Drug Substance)이라고 합니다.

완제 공정은 원료의약품을 용기에 담고 포장해 완제의약품(DP, Drug Product)으로 생산하는 과정으로 충전, 라벨링, 포장 작업 등을 포함합니다.



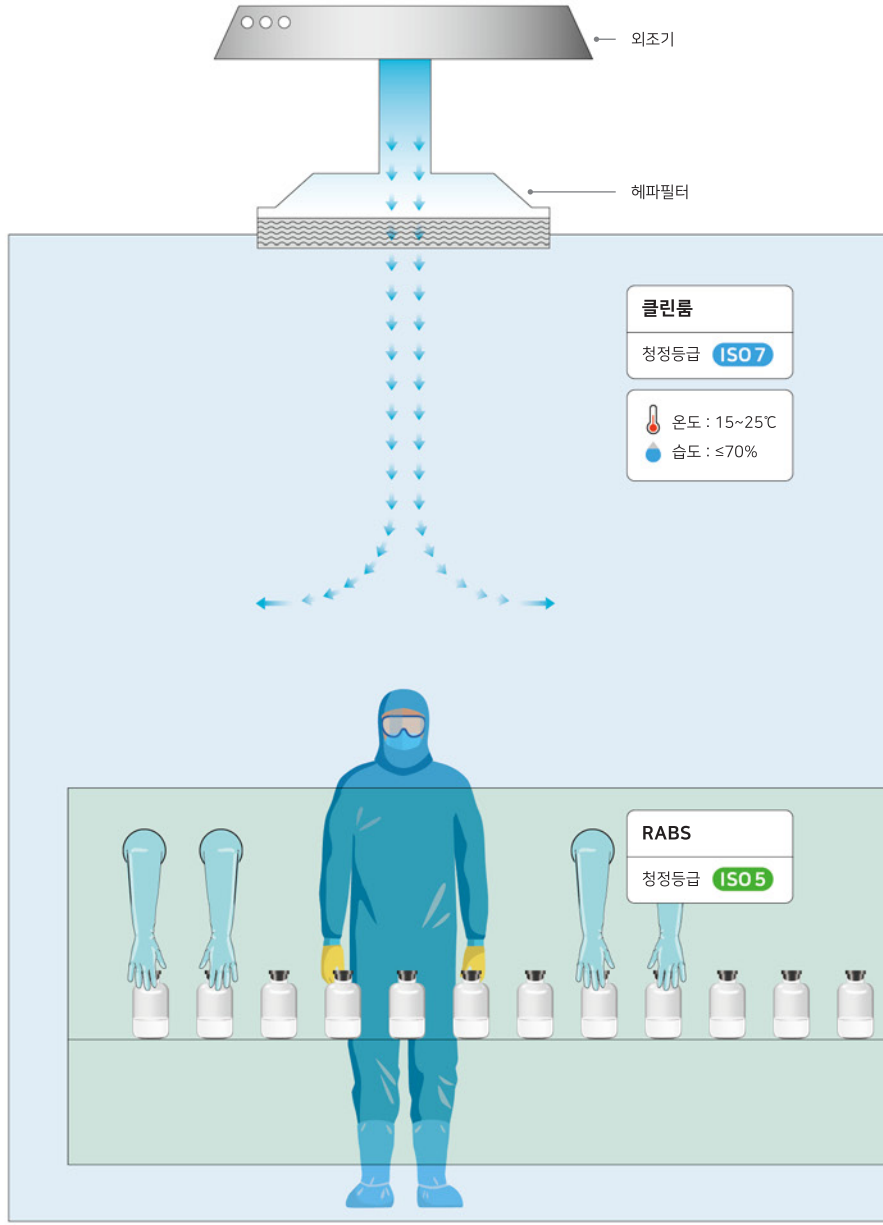
Clean Room

클린룸

완제 공정은 공정 특성상 바이알 충전 과정에서 원료의약품이 공기 중에 직접 노출되는 만큼 가장 까다롭게 작업 환경을 관리합니다. 24시간 청정하고 온도와 습도가 조절되는 클린룸(Clean room)을 비롯해 특수한 환경 제어 관리 설비와 시스템을 갖춰 제품 오염을 원천적으로 봉쇄하고 있습니다. 특수 환경 구축·유지를 위한 인증 절차와 기준이 까다로워 높은 수준의 역량이 필요한 데다 유지 비용도 많이 들기 때문에 완제의약품을 위탁 생산하는 제약사도 상당수입니다.

국제표준화기구(ISO, International Organization for Standardization)는 클린룸을 단위 면적당 분자 개수에 따라 9개의 청정등급으로 분류하고 있습니다. 완제 공정이 수행되는 작업장은 ISO 7[1]등급이며, 내부에 ISO 5[2]등급의 RABS(Restricted Access Barrier System)가 설치돼 있습니다. RABS는 공간 분리를 통해 작업자와 제품을 물리적으로 차단하는 설비로, 작업자는 해당 구역에 진입할 수 없습니다. 작업자는 RABS에 부착된 글러브를 통해 작업을 수행합니다.

클린룸에는 지정 인원만 출입할 수 있고, 작업자는 GMP 규정에 따라 멸균복, 멸균 장갑, 멸균 고글 등의 장비를 착용합니다.



[1] **ISO 7** 1m^3 당 지름 0.5μm 이상의 입자 352,000개 이하로 관리

[2] **ISO 5** 1m^3 당 지름 0.5μm 이상의 입자 3,520개 이하로 관리

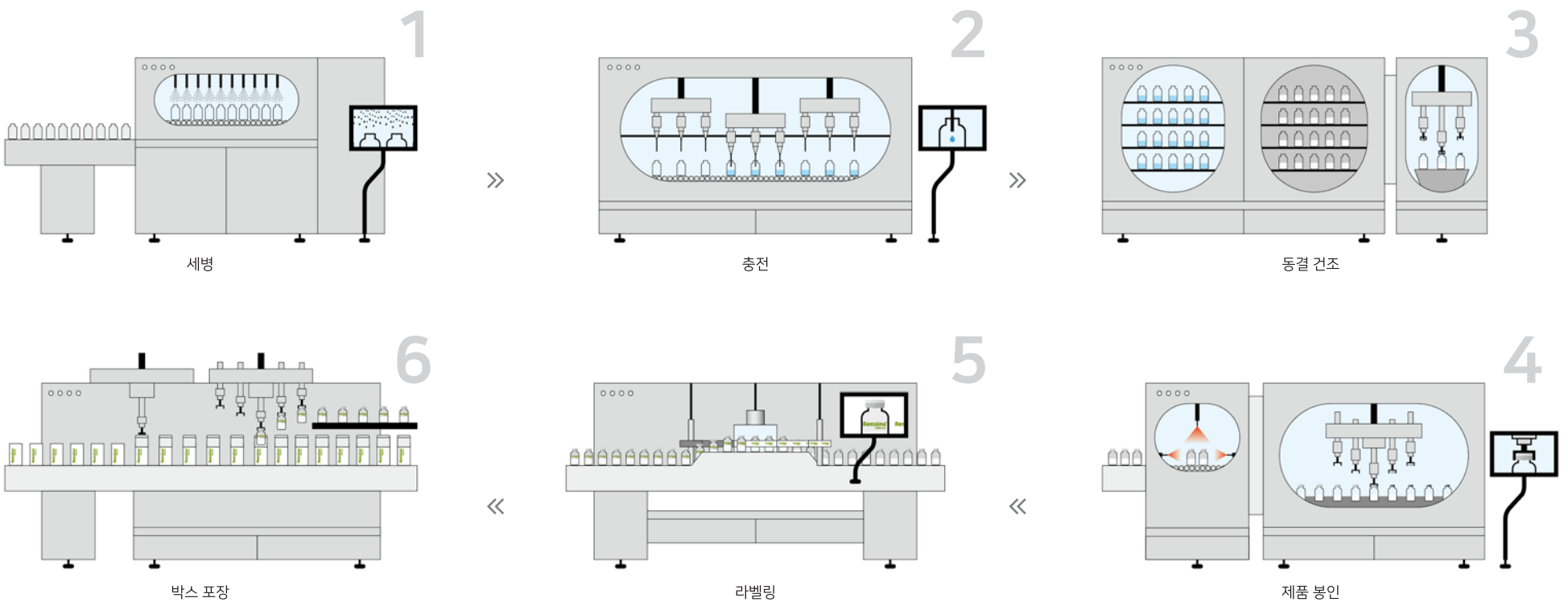
Process Overview

완제 생산 공정

동결 건조 램시마 등 일부 제품은 장기 보존 및 유통 편의를 위해 파우더 형태로 제조됩니다. 동결 건조는 낮은 압력과 온도에서 제품 내 얼음 입자를 승화시켜 건조 제품을 얻는 공법입니다.

캡핑 충전 혹은 동결 건조가 완료된 제품은 유리 바이알에 고무마개가 씌워진 타전(Stoppering) 상태로 완전히 봉인된 상태가 아닙니다. 캡을 씌워 제품의 마개를 완전히 봉인합니다.

검사 이물검사를 통해 제품 내외 결함을 검증하고, 라벨을 부착합니다. 라벨에는 유효 기한, 제조 일자, 바코드 등이 인쇄됩니다. 자동화 설비로 제품을 종이 상자에 개별 포장하는 작업을 진행합니다. 마지막으로 중량 선별 등 제품 결함 검증 후 완제품 생산을 완료합니다.

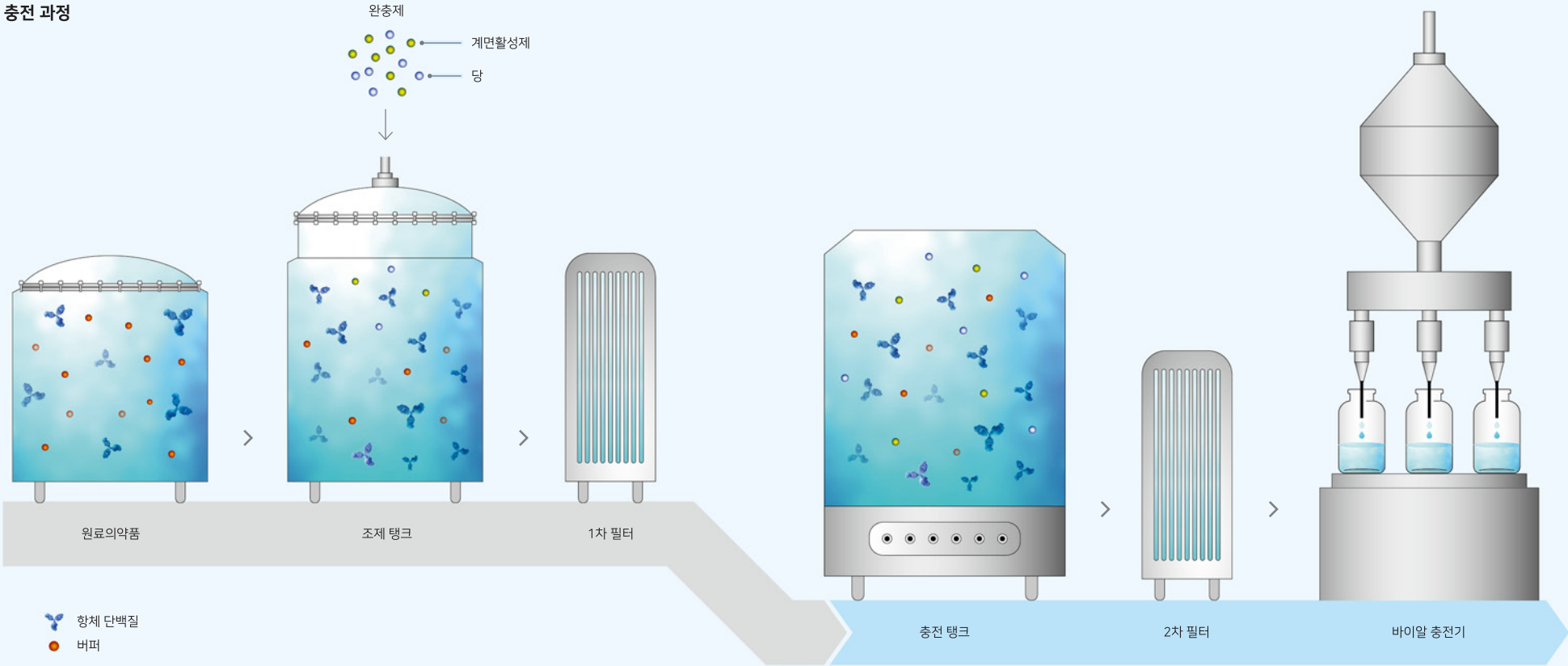


Filling

충전

원료의약품은 완충용액(Formulation buffer)과 혼합돼 최종 원액으로 완성됩니다. 먼저 원료의약품을 조제 탱크로 이송하고, 제품의 안정성을 높여 주는 완충용액을 넣어준 후 교반합니다. 완충제는 단백질 용해를 위한 계면활성제, 동결 건조 과정에서 단백질의 손상을 막기 위한 당류로 구성됩니다. 최종원액은 2개의 여과 필터를 거쳐 충전기로 이송됩니다. 충전 완료된 바이알은 고무마개를 타전해 동결 건조기로 이송됩니다.

충전 과정



Freeze Drying

동결 건조

동결 건조는 수분을 포함한 제품을 동결시킨 후 저기압에서 얼음을 승화[1]시켜 건조물을 얻는 방법입니다. 단백질 의약품 특성상 일부 제품의 경우 액체 상태에서 안정성이 떨어지는데 수분을 제거하면 제품 안정성을 확보하고 유통 기한을 늘릴 수 있습니다. 동결 건조 공법으로 생산된 의약품은 물리·화학 변질이 거의 없으며, 수분 공급 시 기존의 액상 형태로 바로 원복됩니다.

의약품을 충전한 바이알을 -50℃에서 냉동시킵니다. 얼음 결정이 생기면 기압을 100 μbar까지 감압하고 -5℃까지 가열해 수분을 제거합니다. 이같은 1차 건조 과정에서 대부분의 수분이 건조됩니다. 이후 1차 건조보다 더 낮은 압력과 높은 온도에서 2차 건조를 통해 잔여 수분을 제거하고 분말 형태의 의약품을 확보합니다.

[1] **승화** 제한된 온도와 압력에서 고체가 액체를 거치지 않고 기체로 변하는 현상

동결 건조 과정

1 μbar = 1 bar의 100만분의 1

Capping & Finish

밀봉 및 포장

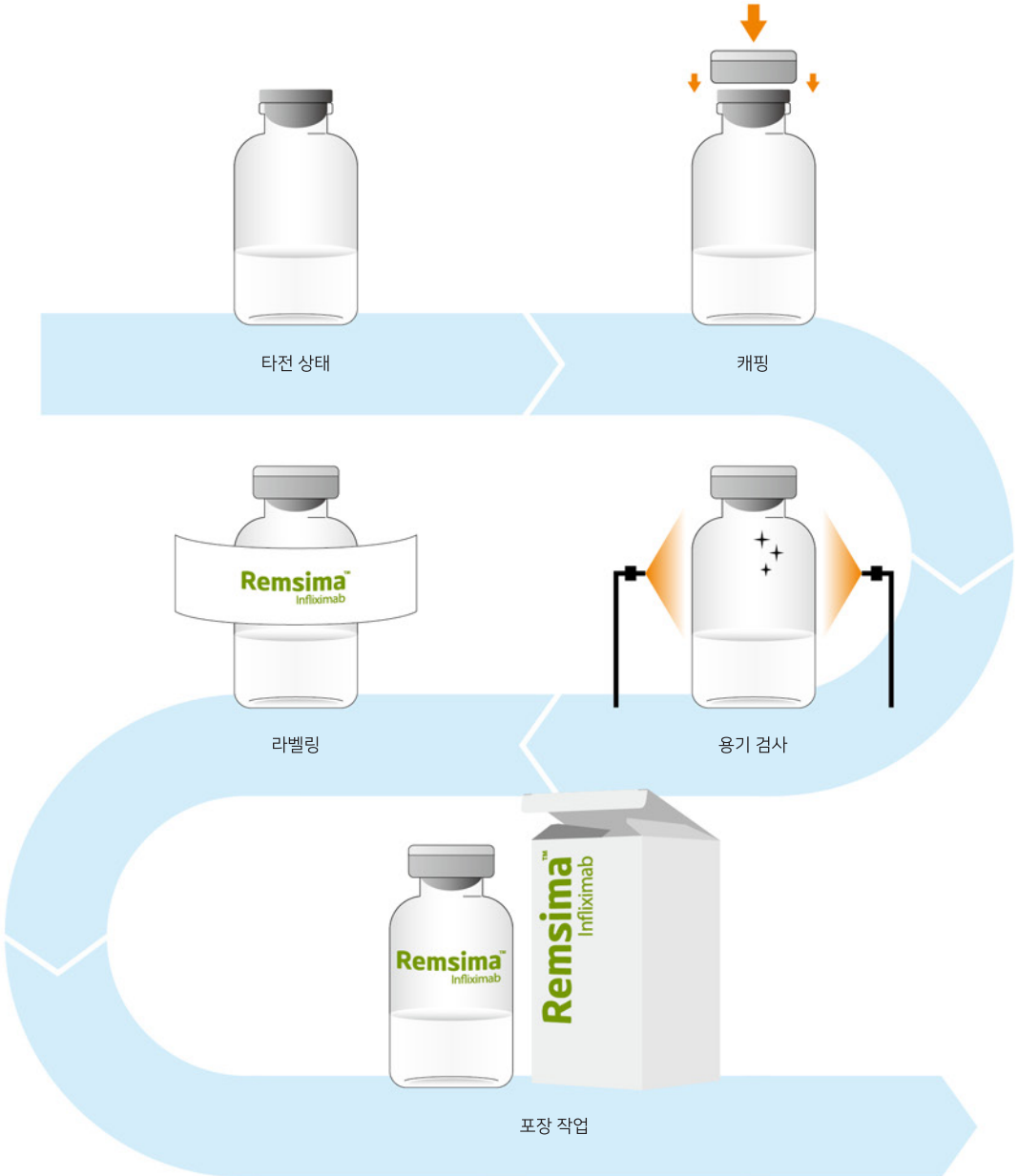
충전·동결 건조 완료된 제품은 유리 바이알에 고무마개가 씌워진 타전(Stoppering) 상태로 완전히 봉인된 상태가 아닙니다.

제품을 완전히 봉인하기 위해 캐핑(Capping)을 수행합니다. 자동 시스템을 통해 캡을 고무마개 위에 올려놓고 수직 방향으로 강한 힘을 주어 캡을 압착하고 마개를 완전히 봉인합니다. 자동화 공정에서 불량 바이알은 제외됩니다.

다음으로 설비 및 작업자가 제품 내 이물이나 용기 스크래치 여부를 검사합니다.

라벨링 공정에서 바코드와 유효 기한 등 제품 정보가 인쇄된 라벨을 인쇄하고 제품 용기에 부착합니다.

마지막으로 박스 개별 포장 작업까지 마치면 완제의약품이 완성됩니다.



(주)**셀트리온**
22014 인천광역시 연수구 아카데미로 23
T. 032-850-5000

www.celltrion.com