



**MADE
WITH**
HEART & SCIENCE

WHITEPAPER

바이오 의약품 제조의 혁신 5,000L single-use bioreactors

Preeti Phanse, Mark Smith PhD, Jordan Cobia, Hailey Mauro, Jeff Hou PhD, Matt Zustiak PhD

• API

• **BIOLOGICS**

• VIRAL VECTOR
SERVICES

• EARLY & LATE
PHASE DEVELOPMENT

• CLINICAL TRIAL
SOLUTIONS

• LOGISTICS
SERVICES

• COMMERCIAL
MANUFACTURING

patheon



Abstract

Thermo Fisher Scientific의 HyPerforma™ DynaDrive™ single-use 바이오투어터 라인은 50L에서 5,000L 용량까지 생산 가능합니다. 현대식 세포 배양 프로세스에 최적화된 이 플랫폼은 확장 가능하고 인체공학적으로 설계되었으며 고성능의 볼륨당 출력으로 유연하고 강화된 제조 역량 그리고 개선된 볼륨당 Mass transfer 성능을 보여줍니다.

본 백서는 DynaDrive™ SUB 플랫폼의 특징과 장점을 설명하고 새로운 시설에서 또는 기존 시설에서 개발 및 제조 목표를 달성하기 위해 DynaDrive™ SUB 플랫폼을 활용할 수 있는 방법을 설명합니다. 전임상에서 상업 생산까지, 바이오 의약품을 위탁 개발 및 생산하고자 하는 기업들은 DynaDrive™ SUB를 이용하여 광범위한 프로세스, 세포주 및 분자에 걸쳐 최대의 효율과 유연성을 확보할 수 있습니다.

Introduction

바이오 의약품이 지속적으로 발전해가는 것처럼 바이오 의약품 시장 규모도 해를 거듭할수록 확대되고 있습니다. 2030년까지 바이오 의약품 총 매출은 2020년 2850억 달러에서 대폭 확대된 4500억 달러에 이를 것으로 예상됩니다. 이와 같이 빠르고 지속적인 성장은 치료제에 대한 수요, 바이오 의약품에 대한 적응증 확대 및 바이오시밀러 포트폴리오 확대를 가져왔습니다.

이러한 예측은 환자와 치료제 제조사들에게 좋은 소식이지만, 성장은 언제나 새로운 도전과제를 불러오기 마련입니다. 따라서 업계는 새로운 바이오 의약품의 급증, 연간 용적측정 요구사항의 빠른 변화, 세포 배양 전략 개선 등의 다양한 변수들에게 대응할 수 있는 효율적이고 유연한 제조 기술을 활용하는 방법에 대해 알아야 합니다.

차세대 single-use bioreactor (SUB)는 고용량 제조 성능을 보유하여 이와 같은 다양한 문제를 해결합니다. 이런 혁신적인 발전은 스테인리스 스틸 바이오리액터의 유일한 비용 효율적 대안이었던 2,000L 바이오리액터를 능가하는 제조역량을 보여줍니다.



HyPerforma™ DynaDrive™ Single-Use Bioreactor

Redesigned for higher kLa through better mixing performance

기존 디자인의 대부분의 SUB는 백의 상단이나 하단에 단일 교반기가 부착되어 있습니다. 따라서 기존 디자인으로는 높은 수준의 균일성을 확보할 만큼 충분한 혼합이 어려워 품질 문제를 가져올 수 있습니다. 그러나, DynaDrive™ SUB는 교반기 축을 재설계하여 백의 전체 길이에 걸쳐 혼합이 가능합니다. 이 새로운 설계는 기술의 신뢰도를 나타내는 턴다운 비(turndown ratio)를 최대 20:1까지 획기적으로 개선합니다.

DynaDrive™ SUB 도입 이전 대부분 SUB의 턴다운 비는 2:1 ~ 5:1 범위였습니다. 대다수의 현대식 프로세스는 더 많은 생산이 가능한 세포주를 사용하고 프로세스 설계에 있어서도 훨씬 더 복잡합니다. 다량의 산소 전달 및 혼합이 프로세스 개발에 있어 더욱 중요한 요소입니다.

산소 전달 속도(OTR)를 개선하는 한가지 방법은 교반을 늘려 바이오리액터 내에서 가스를 더 효과적으로 분배하는 것입니다. 다수의 전통적인 SUB, 특히 대규모의 SUB는 강화된 프로세스와 viable cell의 밀도와 관련하여 OTR에 문제가 발생하여 스케일업을 불가능하게 만듭니다.

DynaDrive™ SUB는 이와 같은 한계점을 극복하고 다양한 방법으로 프로세스를 개선합니다. 향상된 효율로 P/V 비율을 유지하면서 RPM 설정값을 낮출 수 있게 합니다. RPM이 낮아져 세포가 느끼는 기계적인 전단 응력을 낮춰줍니다. 다수의 임펠러는 고수요의 공정에서 상당히 더 많은 파워를 제공합니다.

백은 바이오리액터의 상단과 하단에 단단히 고정되어 있고, 다수의 임펠러는 백 전반에 걸쳐 분포되어 있어 낮은 가스 소비에도 최적의 혼합을 얻을 수 있습니다. DynaDrive™ SUB에 있는 분산관은 레이저로 구멍을 뚫어 개선하였으며 이는 가스 입력 속도를 최소화하고 거품 생성을 줄이며, 소규모에서 대규모 바이오리액터까지 확장 가능하여 광범위한 프로세스에 사용할 수 있습니다.

이 첨단 SUB 디자인은 80W/m³ 이상의 혼합 파워와 최대 40 hr⁻¹의 물질 이전 속도로 최고의 성능을 제공합니다. 바이오테크 기업들은 벤치 규모 바이옱랙터에서 대량 생산이 가능한 바이옱랙터로 확장하면서도 생산성이나 제품 품질을 유지하면서 프로세스를 관리할 수 있습니다.

The state-of-the-art design offers best-in-class performance with mixing power of greater than 80 W/m³ and a mass transfer rate of up to 40 hr⁻¹.



Smarter ergonomics and greater operating efficiency

DynaDrive™ SUB는 유연한 구동부(drive train)를 가지고 있어 작업실 내에서 소규모 포장, 단순한 물질 에어 로크 이전 및 신속한 설정을 가능하게 합니다. 문을 완전히 열어 작업자가 바이옱랙터 내부 공간에 접근할 수 있어 설정과 분해가 더욱 용이합니다.

3,000L와 5,000L DynaDrive™ SUB는 반자동 로딩 시스템을 가지고 있어 작업자가 신속하게 바이오 공정 용기를 설치하고 제거할 수 있어 용기에 손상을 줄 위험이 적습니다. 5000L 용기의 경우 45분 이내에 설치를 완료할 수 있으며, 이는 2000L 바이옱랙터보다 25% 더 빠릅니다. 바이옱랙터 내부에 연결 부분이 적어 인건비를 줄일 수 있으며 각 연결 부위에서의 오염 위험을 낮출 수 있습니다.

Enabling intensified seed-train strategy

기존의 스케일업의 경우, 세포는 최초의 바이알에서 시작하여 다양한 중간 용기를 거쳐 생산 런에 충분한 세포 양을 생산할 때까지 확장합니다. 이와 같은 방식으로 스케일업하는 경우에는 각각의 n단계 작업 시마다 다른 용기를 필요로 합니다.

한 용기에서 다른 용기로 변경할 때마다 새로운 진탕 플라스크, 로커 백, 또는 탱크형 반응기를 준비하고 채우는데 시간과 경비가 추가됩니다. 그리고 세포를 이동하고 조작할 때마다 오염과 부적절한 핸들링 위험이 추가돼 최적의 세포 배양 과정에 영향을 줄 수 있습니다.

DynaDrive™ SUB는 높은 턴다운 비로 단일 용기에서 다수의 스케일업 단계의 통합 혹은 단순화를 가능하게 합니다. 최대 용기 용적이 50L인 DynaDrive™ SUB는 10:1의 턴다운 비로 작동할 수 있어, 동일한 용기에서 5L에서 시작하여 50L로 종료하는 스케일업을 완수할 수 있습니다. 500L 및 5,000L SUB는 최대 20:1의 턴다운 비를 가지고 있어 각 리액터는 각각 25L 및 250L에서 스케일업을 시작할 수 있습니다.

단일 바이옱랙터 용기를 활용한 스케일업은 다음과 같은 이점이 있습니다.

- 세포 배양과 관련된 전체적인 인건비 절감
- 소모품 비용 절약
- 작업실 처리 효율 및 생산 주기 개선

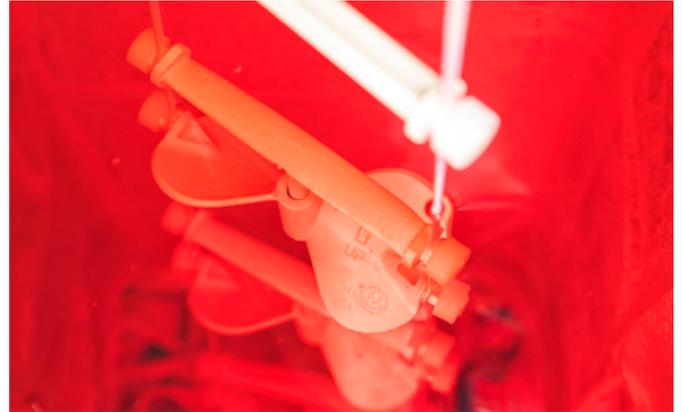
Higher batch volumes, lower operating cost, and reduced capital investment

DynaDrive™ SUB (5,000L)은 초기 자본 투자가 적고 장기적인 운영 비용이 낮아 경제적입니다. 시장에서 제품의 성공 여부가 아직 입증되지 않았을 때 중간 범위의 5,000L SUB를 선택하면 스케일업을 위해 더 큰 시설로 공정을 이전하는 일을 피할 수 있습니다. 한 공간에서 여러 제품을 생산하는 유연성을 확보하여, 스테인리스 스틸만 보유한 CMO가 요구하는 최소 제조 볼륨 요건을 충족하지 못하는 낮은 수요의 제품도 생산 가능합니다.



전임상에서부터 임상 1, 2, 3 상을 거쳐 상업 생산까지 진행되면 시료에 대한 필요도 증가합니다.

스케일링 및 생산을 위한 바이옱어터를 고려할 때, 킬로그램 수준 제품의 각 단계에 적절한 수요는 그림 1과 같이 단계에 적절한 볼륨과 배치 수에 연계시켜야 합니다. 대부분의 I 단계 활동의 경우, 50L SUB (P-I에서 ~0.75kg 필요)가 지속적인 CMC 개발에 필요한 충분한 배치수를 제공합니다.



DynaDrive™ SUB에 있는 분산관은 레이저로 구멍을 뚫어 개선하였으며 이는 가스 입력 속도를 최소화하고 거품 생성을 줄이며, 소규모에서 대규모 바이옱어터까지 확장 가능하여 광범위한 프로세스에 사용할 수 있습니다.

500L SUB는 II단계에 적절한 크기입니다. (P-II에서 ~ 3-4kg). 2000L 리어터는 III단계(P-III에서 ~30kg)에서 충분하지만 상업 생산 스케일아웃 가능성에 있어서는 제한적입니다. 5000L 리어터는 3단계의 수요를 충족시킬 수 있고, 더 큰 상업 생산도 수용할 수 있습니다. 추가로 DynaDrive™ SUB의 높은 턴다운 비는 자본 투자를 줄이는데 도움이 됩니다.

DynaDrive™ SUB는 새로운 사이트와 개보수된 시설에 다양한 범위의 볼륨 대안을 제공하며, 운영 효율을 높이고 작업실에서의 소요 시간을 줄이면서 동시에 SUB 기술의 혜택을 유지할 수 있게 합니다. 예를 들어, 하나의 5,000L DynaDrive™ SUB가 인건비와 소모품 비용을 50% 절감하고, 동일한 시간과 공간에서 2,000L 바이옱어터보다 2.5배 더 많은 양을 생산합니다.

천정 높이의 제한이 있는 기존 사이트는 2,000L 용기를 DynaDrive™ SUB 3,000L로 교체하고 제어기들을 그대로 사용할 수 있어, 시설에 추가 자본을 투자하지 않고도 효율을 50% 개선할 수 있습니다. 새로운 생산 시설은 천정을 더 높이 건축하여 5,000L DynaDrive™ SUB 기술을 선택하는 경우 기존의 2,000L SUB보다 2.5배 더 많은 생산량을 달성할 수 있습니다.

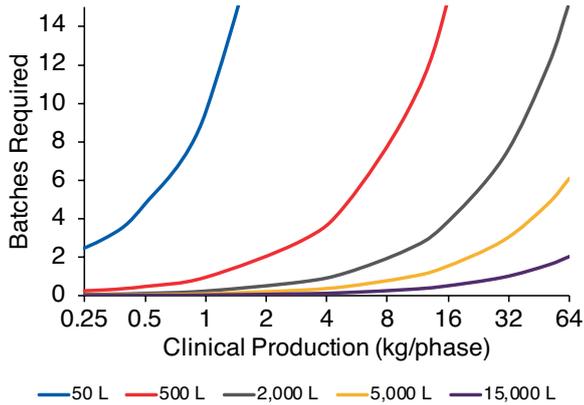


그림 1

Benefits for facility or upstream suite construction

또한 5,000L DynaDrive™ SUB는 2,000L SUB나 스테인리스 스틸 바이옱어랙터와 비교하여 여러가지 운영 효율을 제공합니다.

- 다른 제품으로 전환 시 스테인리스 스틸 시스템에서 요구하던 청소 및 검증 비용 절감 가능
- 중소규모 생산 시설에서 고역가 제품 수요 및 파이프라인 충족으로 제조에 대한 유연성 증가
- 제품 파이프라인이 스테인리스 스틸 바이옱어랙터에서 요구하는 수준으로 충분히 크거나 다양하지 않을 때 오랜 기간의 저사용 및 저효율 방지
- 임상용 파이프라인의 전환으로 인한 생산 볼륨 변화에 대응 가능. (예: 제조 용량이 적은 희귀질병 및 표적 치료제 생산 vs. 블록버스터 바이오의약품 생산)

Conclusion

모든 규모와 밀도에 걸쳐 cell growth와 cell viability를 보여주는 강력한 응용 데이터를 가지고 있는 DynaDrive™ SUB 플랫폼은 현대 세포 배양 공정에 유연성을 더하는 솔루션입니다.

다음 링크에서 추가 정보를 확인하실 수 있습니다.

[Thermofisher.com/dynadriv](https://www.thermofisher.com/dynadriv)

[Thermofisher.com/sut](https://www.thermofisher.com/sut)

[Thermofisher.com/flexiblecontainment](https://www.thermofisher.com/flexiblecontainment)

1. DynaDrive™ SUB를 활용하여 매출원가 및 Net Present Cost를 개선하는 방법에 대해 알아보시기 바랍니다. 당사의 특별보고서 “5,000L Single-Use 바이옱어랙터를 이용한 경제적인 바이오 의약품 제조” (Updating the Economics of Biologics Manufacturing with 5,000L Single-Use Bioreactors)에서 확인 가능합니다.

About us

Thermo Fisher Scientific의 제약 서비스 Patheon(파테온)은 업계 최고의 CDMO로서 모든 규모의 제약, 바이오 기업에게 의약품 개발, 초기 및 후기 임상 단계별 제형 개발 및 제조, 임상 시험 서비스, 의약품 상업 생산 및 공급 서비스를 제공합니다. Patheon은 전 세계 55개의 생산 시설 네트워크를 토대로 원료의약품, 바이오의약품 개발 및 제조를 위한 광범위한 역량과 전문성을 보유하고 있으며, 세포 유전자 치료제와 백신 개발을 위한 바이러스 벡터, cGMP plasmid DNA 개발 및 제조 서비스, 임상 시험 솔루션과 완제의약품 생산, 패키징 및 통합 물류 서비스를 포함한 의약품 개발과 생산 전 과정을 지원합니다.

Patheon은 미국, 유럽, 아시아, 호주 전역에 걸쳐 생산 시설을 보유하고 있으며, 또한 Quick to Clinic™ 프로그램을 통해 고객의 의약품 개발 일정에 부합하는 개발 계획 및 임상 서비스를 제공합니다. Thermo Fisher Scientific 제약 서비스 Patheon은 선도적인 CDMO로서 글로벌 최고 수준의 품질과 신뢰, 규정 준수를 기반으로 고객과 함께 의약품의 가능성을 빠르게 현실화할 수 있도록 혁신을 지속합니다.