

명세서

발명의 명칭: 분리된 정제구획을 포함하는 생물학적 물질의 정제 시스템

기술분야

- [1] 본 발명은 분리된 정제구획을 포함하는 생물학적 물질의 정제 시스템 및 이를 이용한 생물학적 물질의 정제방법에 대한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 의약품으로 사용하기 위한 생물학적 물질의 제조는 허가 기준, 예를 들어 GMP(Good Manufacturing Practice) 등의 기준을 충족하는 시설에서 이루어져야 한다. 특히, 미생물이나 세포 배양을 통해 생물학적 물질이 생산된 이후, 타겟 물질의 순도 향상 및 바이러스 등의 오염 물질 제거를 위한 정제 시스템이 필수적으로 요구된다.
- [4] 이렇게 허가 기준에 부합하는 제조 설비(manufacturing facility), 즉 미생물이나 세포 배양 설비와 정제 설비를 구축하기 위해서는 매우 큰 비용이 소요되므로, 하나의 제조 설비는 하나의 생물학적 물질의 제조에만 이용되는 것이 아니라, 하나의 생물학적 물질의 제조가 완료되면 다른 생물학적 물질의 제조에 이용되는 것이 통상적이다.
- [5] 특히, 위탁개발생산자(CDMO : Contract Development and Manufacturing Organization) 또는 위탁생산자(CMO : Contract Manufacturing Organization)의 경우에는 여러 생물학적 물질을 포함하는 제품을 지속적으로 제조할 필요성이 높은데, 이때 제조 설비, 즉 미생물이나 세포 배양 설비와 정제 설비의 운전 시간(operation time), 예를 들어 연간 운전 시간을 극대화함으로써 추가적인 미생물이나 세포 배양 설비와 정제 설비 투자 비용 등을 최소화하는 것이 경제적인 측면 등에서 여러 이점을 제공하므로 매우 바람직하다.
- [6]
- [7] 이러한 미생물이나 세포 배양 설비와 정제 설비의 운전 시간에 가장 큰 영향을 미치는 요인 중의 하나는 제조 라인(Production Line), 즉 미생물이나 세포 배양 설비와 정제 설비를 어떤 특정 생물학적 물질의 제조를 위한 것에서 다른 생물학적 물질의 제조를 위한 것으로의 변경 과정인 제품 간 전환(PCO : Product-to-Product Change Over)에 소요되는 시간이다.
- [8] 특히, 의약품으로 사용하기 위한 생물학적 물질의 제조에 있어, 기존에 다른 생물학적 물질의 생산을 위한 배양 설비 및 정제 설비는 이전의 생물학적 물질의 제조 과정에서 잔류된 물질이나 바이러스 등으로 인한 이후 제조될 생물학적 물질의 제조 과정에서의 교차 오염(cross-contamination)의 방지를 위해 각 설비 및

이에 포함되는 각종 단위 유닛(unit)의 교체, 세척 및/또는 멸균이 필수적으로 요구된다.

- [9] 따라서 이러한 PCO에 소요되는 시간의 최소화를 통해 제조 설비의 운전 시간을 극대화할 수 있으며, 궁극적으로 제조 비용이나 설비 투자 비용 등의 감소가 가능하여 경제적인 측면에서 매우 유리하다.

[10]

- [11] 한편, 종전의 정제 설비의 PCO를 위해서는 모든 정제 공정이 완료된 이후, 각 정제 설비 내에 포함된 크로마토그래피(chromatography) 유닛 및 여과 유닛 등의 다양한 단위 유닛을 모두 교체, 세척 및/또는 멸균하는 방식이 이용되고 있는데, 이 경우 정제 설비 내의 앞 부분의 정제 유닛은 이미 그 정제를 위한 역할이 완료되었음에도 뒷 부분의 정제 유닛 내에서의 정제가 완료될 때까지 전혀 운전되지 않게 되어 PCO를 위한 시간이 많이 소요되며, PCO에 소요되는 시간의 감소가 불가능하여 전체적으로 정제 설비의 연간 운전 시간이 감소되게 된다.

[12]

[13] 발명의 요약

- [14] 이러한 기술적 배경 하에서, 본 발명의 발명자들은 PCO에 소요되는 시간의 감소를 통해 정제 설비의 운전 시간을 극대화할 수 있는 정제 시스템 및 이러한 정제 시스템을 통한 생물학적 물질의 정제 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[15]

- [16] 상기 과제를 해결하기 위해 제공되는 본 발명은

[17] (a) 하나 이상의 정제 유닛을 포함하는 제1 정제구획(purification section); 및

[18] (b) 하나 이상의 정제 유닛을 포함하며 제1 정제구획과 공기 흐름이 차단되어 대기적으로 분리된(atmospherically segregated) 제2 정제구획;

[19] 을 포함하는 생물학적 물질의 정제 시스템을 제공한다.

[20]

[21] 또한 본 발명은 상기

[22] (a) 하나 이상의 정제 유닛을 포함하는 제1 정제구획(purification section); 및

[23] (b) 하나 이상의 정제 유닛을 포함하며 제1 정제구획과 공기 흐름이 차단되어 대기적으로 분리된(atmospherically segregated) 제2 정제구획;

[24] 을 포함하는 정제 시스템을 이용하는 것을 특징으로 하는 생물학적 물질의 정제 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[25]

도면의 간단한 설명

- [26] 도 1은 기존의 정제 시스템에서의 총 정제 시간과 PCO 개시 가능 시간을 나타내는 도면이다.

- [27] 도 2는 본 발명의 정제 시스템에 따른 정제구획별 정제 시간과 PCO 개시 가능 시간을 나타내는 도면이다.

- [28] 도 3은 본 발명에 따른 정제 시스템에 있어, 오프-라인 컬럼 패킹 구획의 도입에 따른 PCO 소요 시간의 감소효과를 나타내는 도면이다.
- [29] 도 4는 본 발명에 따른 정제 시스템에 있어, 세척실 및 세척실 전실의 배치와 운전 방식을 나타내는 도면이다.
- [30] 도 5는 본 발명에 따른 세척실 및 세척실 전실의 배치와 운전 방식 중에서, 공기 조화 시스템의 운전 방식을 나타내는 도면이다.
- [31]
- [32] **발명의 상세한 설명 및 바람직한 구현예**
- [33] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [34] 일반적으로, 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 기술분야에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다.
- [35]
- [36] 하나의 관점에서 본 발명은
- [37] (a) 하나 이상의 정제 유닛을 포함하는 제1 정제구획(purification section); 및
- [38] (b) 하나 이상의 정제 유닛을 포함하며 제1 정제구획과 공기 흐름이 차단되어 대기적으로 분리된(atmospherically segregated) 제2 정제구획;
- [39] 을 포함하는 정제 시스템에 대한 것이다.
- [40]
- [41] 본 발명에 있어, “정제 시스템“은 정제하고자 하는 생물학적 물질을 포함하는 용액(solution)으로부터 생물학적 물질의 정제를 위한 다양한 정제 유닛을 포함하는 정제 공정에 필요한 모든 장치를 포괄하는 개념이며, 본 발명에서는 “정제 설비“와 동일한 의미로 사용된다.
- [42]
- [43] 본 발명에 있어, 상기 “제1 정제구획“ 및 “제2 정제구획“은 각각 외부와 공간적 및 대기적으로 분리된 별도의 구획을 의미하며, 통상적으로 하나 이상의 출입문(door)을 포함하는 룸(room)의 형태가 바람직하지만 이에 한정되지는 않으며, 본 명세서에서는 “제1 정제 룸“ 및 “제2 정제 룸“과 동일한 의미로 사용된다.
- [44] 또한 본 발명에 있어 제1 정제구획 및 제2 정제구획이 “공기 흐름이 차단되어 대기적으로 분리된(atmospherically segregated)“이라는 의미는 제1 정제구획과 제2 정제구획이 격벽(wall), 천장 및 바닥 등으로 인해 공간적으로 분리되었을 뿐 아니라, 양 구획 간에 공기 흐름이 전혀 없도록 공기조화 시스템(HVAC : Heating Ventilation and Air Conditioning) 등에 의해서 양 구획 간의 공기가 전혀 혼합되지 않도록 공기 흐름이 완전히 차단된 상태를 의미한다.
- [45] 다만, 제1 정제구획 및 제2 정제구획 내에 포함된 정제 유닛들은 외부와는 완전히 분리된(completely isolated and segregated)된 튜브(tube) 또는 관(pipe)을 통해 연

결되어 있으며, 이러한 튜브 또는 관을 통해 정제하고자 하는 생물학적 물질을 포함하는 용액(solution)이 흐르면서 정제가 이루어진다.

[46]

[47] 본 발명에 따른 정제 시스템을 이용할 경우, 제1 정제구획 내에서의 정제 공정이 완료된 후, 제2 정제구획 내에서의 정제 공정이 수행되는 동안에도 제1 정제구획 내에서의 단위 정제 유닛의 교체, 세척 및/또는 멸균이 수행될 수 있고, 나아가 단위 유닛의 교체, 세척 및/또는 멸균이 완료된 제1 정제구획 내에서 제2 정제구획 내에서 정제되고 있는 생물학적 물질과 다른 새로운 생물학적 물질의 정제가 바로 시작될 수 있어, PCO에 소요되는 시간이 획기적으로 감소될 수 있으므로, 정제 설비의 운전 시간이 극대화될 수 있는 놀라운 효과가 있다.

[48]

예를 들어 설명하면, 총 3개의 크로마토그래피(1개의 친화성 크로마토그래피와 2개의 이온교환 크로마토그래피) 유닛과 바이러스 필터 유닛을 포함하는 분리 정제 시스템에 있어, 친화성 크로마토그래피와 바이러스 필터 유닛에 48 시간이 소요되고, 첫 번째 및 두 번째 크로마토그래피와 32 시간이 소요될 경우 총 정제 시간은 80 시간이 소요되는데,

[49]

중전의 정제 시스템을 사용할 경우, 모든 정제 공정이 완료된 이후에 PCO가 시작될 수 밖에 없어, 최초 정제가 개시된 시점부터 80 시간이 경과한 후에 PCO가 시작될 수 있는 반면, 대기적으로 분리된 제1 정제구획 및 제2 정제구획을 포함하는 본 발명에 따른 정제 시스템을 사용할 경우, 제1 정제구획 내에서의 정제 공정이 완료된 이후(즉 최초 정제가 개시된 시점부터 48 시간이 경과한 후), 제2 정제구획에서의 정제 공정이 수행되고 있음에도 제1 정제구획 내에서의 PCO가 시작될 수 있다는 점에서 전체 PCO에 소요되는 시간이 크게 감소될 수 있다(도면 1 및 도면 2 참조).

[50]

[51] 본 발명에 있어 상기 제1 정제구획 및 제2 정제구획에 포함되는 정제 유닛은 생물학적 물질의 정제를 위해 당업계에서 통상적으로 사용되는 정제 유닛 또는 정제 장치라면 제한없이 사용가능하며, 크로마토그래피(chromatography) 유닛, 필터(filter) 유닛 및 멸균 유닛 등이 예시될 수 있으며, 상기 크로마토그래피 유닛, 필터 유닛 및 멸균 유닛으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다.

[52]

상기 크로마토그래피로는 친화성 크로마토그래피(affinity chromatography), 이온교환 크로마토그래피(ion-exchange chromatography), 소수성 반응 크로마토그래피(hydrophobic interaction chromatography), 크기 배제 크로마토그래피(size exclusion chromatography) 및 멀티모드 크로마토그래피(multi-mode chromatography) 등이 비제한적으로 예시될 수 있으며, 상기 크로마토그래피로 구성된 군에서 선택된 하나 이상일 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[53]

상기 친화성 크로마토그래피는 정제하고자 하는 물질과 선택적이고 특이적으로 결합할 수 있는 물질을 이용하는 것이라면 제한 없이 사용가능하며, 예시적으

로 정제하고자 하는 물질에 특이적으로 결합하는 단클론 또는 다클론 항체를 포함하는 면역친화성 크로마토그래피(immuno-affinity chromatography), 정제하고자 하는 물질이 항체인 경우에는 프로테인 A(Protein A) 또는 프로테인 G(Protein G) 등이 사용될 수 있으며, Nickel-NTA, Avidin/Biotin 등이 이용될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.

- [54] 상기 이온교환 크로마토그래피로는 양이온교환 크로마토그래피(cation exchange chromatography) 또는 음이온교환 크로마토그래피(anion exchange chromatography) 등이 사용될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [55] 또한 상기 멀티모드 크로마토그래피는 2종 이상의 특성을 갖는 포함하는 크로마토그래피 형태로, 바람직하게는 친화성 크로마토그래피, 이온교환 크로마토그래피, 소수성 반응 크로마토그래피 및 크기 배제 크로마토그래피에서 선택된 2종 이상의 기능을 갖는 형태라면 제한없이 사용가능하다.
- [56]
- [57] 상기 필터 유닛은 정밀여과(MF : microfiltration), 한외여과(UF : ultrafiltration), 나노여과(NF : nanofiltration), 심층여과(DF : depth filtration), 바이러스 여과(virus filtration), 정용여과(Diafiltration) 및 한외/정용여과(UF/DF(Diafiltration) 위한 필터 유닛 등이 비제한적으로 예시될 수 있으며, 상기 필터 유닛으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [58] 또한 상기 멸균 유닛은 나노여과(nanofiltration) 유닛, 저온 살균 유닛, 세제/용매 및 처리(solvent/detergent treatment) 유닛 등의 멸균 유닛 등이 비제한적으로 예시될 수 있으며, 상기 멸균 유닛으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [59]
- [60] 바람직하게는 상기 제1 정제구획 및 제2 정제구획은 정제 유닛으로 각각 하나 이상의 크로마토그래피 유닛을 포함하며, 제1 정제구획 및 제2 정제구획 중에서 선택된 하나 이상의 정제 구획은 추가적으로 하나 이상의 필터 유닛을 포함할 수 있다.
- [61]
- [62] 상기 제1 정제구획의 정제시간(t1) 대비 제2 정제구획에서의 정제시간(t2)은 1 : 0.5 내지 1.5, 바람직하게는 1 : 0.8 내지 1.2, 더욱 바람직하게는 1 : 0.9 내지 1.1, 가장 바람직하게는 1 : 1 일 수 있다. 상기 범위의 제1 정제구획의 정제시간(t1) 대비 제2 정제구획에서의 정제시간(t2)의 비율을 가지게 함으로써, PCO에 소요되는 시간을 보다 효율적으로 감소시킬 수 있다.
- [63] 상기 제1 정제구획의 정제시간(t1)과 제2 정제구획에서의 정제시간(t2)은 각 구획에 포함되는 정제 유닛들의 조합을 조절함으로써 수행될 수 있다.
- [64] 예를 들어 제1 정제구획 내에 하나의 크로마토그래피 유닛이 포함되고 그 정제에 소요되는 시간이 24 시간이며, 제2 정제구획 내에 2개의 크로마토그래피 유닛이 포함되고 총 정제에 소요되는 시간이 36 시간인 경우, 제1 정제구획 내에 정제

에 12시간 정도가 소요되는 필터 유닛, 예를 들어 한외/정용여과(UF/DF) 위한 정제 유닛을 포함시키고, 제2 정제구획 내에는 추가적인 필터 유닛을 적용하지 않는 식의 형태로 제1 정제구획의 정제시간(t_1)과 제2 정제구획에서의 정제시간(t_2)의 비를 조절할 수 있다.

[65] 하나의 구체예에서 상기 필터 유닛 중에서 한외/정용여과(UF/DF)를 위한 정제 유닛은 이동이 가능한 형태로 구현되어, 제1 정제구획과 제2 정제구획 간에 이동이 가능하여 제1 정제구획의 정제시간(t_1)과 제2 정제구획에서의 정제시간(t_2)의 비율 조절에 이용될 수 있다.

[66]

[67] 또한 본 발명에 따른 정제 시스템에 있어, 각 정제 유닛 간의 연결수단으로는 유연한 호스(flexible hose) 및/또는 하드 파이프(hard piping)가 사용될 수 있으며, 바람직하게는 유연한 호스(flexible hose)의 사용을 최소화하고, 하드 파이프(hard piping)의 사용을 최대화하는 것이 유리한데, 비제한적인 예시로 전체 정제 시스템에서 사용되는 연결수단 중에서 하드 파이프의 비율이 50% 이상, 바람직하게는 70% 이상, 더욱 바람직하게는 80% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상이 되도록 할 수 있으며, 이때 필요시 각 정제 유닛들의 베셀 크기(vessel size)를 조절할 수 있다.

[68]

[69] 본 발명에 따른 정제 시스템은 오프-라인 컬럼 패킹 구획(off-line column packing section)을 추가로 포함할 수 있다. “오프-라인 컬럼 패킹 구획”은 “오프-라인 컬럼 패킹 룸(off-line column packing room)”과 동일한 의미로 사용되며, 다른 구획, 예를 들어 제1 정제구획 및 제2 정제구획과 격벽 천장 및 바닥 등으로 인해 공간적으로 분리되고, 공기조화 시스템 등에 의해서 다른 구획 간의 공기가 전혀 혼합되지 않도록 공기 흐름이 완전히 차단된 형태인 것이 바람직하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 출입구를 하나 이상 포함할 수 있다.

[70] 상기 오프-라인 컬럼 패킹 구획은 PCO 과정에서의 크로마토그래피 유닛 내의 컬럼 교체를 위한 컬럼 패킹 및 언패킹(unpacking) 작업이 수행되는 구획으로, 제1 정제구획 및 제2 정제구획에 인접하여 위치하는 것이 바람직하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[71] 이렇게 오프-라인 컬럼 패킹 구획을 별도로 구비함에 따라, on-site에서 크로마토그래피 유닛 내의 컬럼 교체를 위해 소요되는 시간을 감축시킴으로써 전체적인 PCO에 소요되는 시간을 감축시킬 수 있다(도면 3 참조).

[72]

[73] 또한, 본 발명에 따른 정제 시스템은 제1 정제구획 및 제2 정제구획과 세척실 전실(vestibule of washing room)을 통해 연결되는 세척실(washing room)을 포함하며, 상기 세척실은 제1 정제구획 및 제2 정제구획이 공유(sharing)하는 형태인 것이 바람직하다(도면 4 참조).

- [74] 본 발명에서의 상기 “제1 정제구획 및 제2 정제구획이 세척실을 공유“한다는 표현은 제1 정제구획 및 제2 정제구획 내의 정제 유닛들의 세척이 하나의 세척실에서 이루어진다는 의미로 해석된다.
- [75] 상기 제1 정제구획 및 제2 정제구획과 세척실을 연결하는 세척실 전실은 제1 정제구획 및 제2 정제구획과 세척실 모두에 출입이 가능한 출입문들을 포함하며, 또한 상기 세척실은 제1 정제구획 및 제2 정제구획 내에 포함된 정제 유닛의 세척 후 살균을 위한 멸균실(autoclave room)을 더 포함할 수 있다(도면 4 참조).
- [76] 상기 세척실 전실 내의 제1 정제구획 및 제2 정제구획과 세척실에 출입이 가능한 출입문들은 통상적인 정제 공정이 진행되는 동안은 밀폐되어 있으며, PCO가 수행되는 기간에 필요시 필요한 구획에만 필수인력만이 출입하는 형태이다.
- [77] 즉, 제1 정제구획 내에서의 정제 공정이 완료된 이후, 제2 정제구획 내에서의 정제 공정이 수행되는 과정에서, 제1 정제구획 내에서의 PCO를 위해 제1 정제구획 내의 정제 유닛 등의 교체, 세척 및/또는 멸균이 이루어질 동안에는 세척실 전실과 제2 정제구획을 연결하는 출입문은 밀폐된 상태에서, 제1 정제구획과 연결된 출입문은 개방되어 PCO를 위한 작업이 수행되며,
- [78] 반대로 제1 정제구획의 PCO가 완료되어 제1 정제구획 내에서 새로운 생물학적 물질의 정제 공정이 진행되는 동안 제2 정제구획 내에서의 PCO를 위한 제2 정제구획 내의 정제 유닛 등의 교체, 세척 및/또는 멸균이 이루어질 경우에는, 제1 정제구획을 연결하는 출입문은 밀폐된 상태에서, 제2 정제구획과 연결된 출입문은 개방되어 PCO를 위한 작업이 수행되게 된다.
- [79] 바람직하게는 세척실 전실과 제1 정제구획을 연결하는 출입문과, 세척실 전실과 제2 정제구획을 연결하는 출입문은 동시에 열리지 않도록 설정될 수 있으며, 이에 따라 제2 정제구획 내의 바이러스나 기타 오염물질에 의해 제1 정제구획의 교차 오염 발생 위험을 방지할 수 있다.
- [80] 비제한적인 예시로, 세척실은 적재(loading) 룸, 세척 및 건조 룸 및 멸균룸에서 선택된 하나 이상의 룸을 포함할 수 있다(도면 4 참조).
- [81]
- [82] 특히, 상기 제1 정제구획, 제2 정제구획, 세척실 및 세척실 전실 모두는 PCO 과정이 이루어지는 때를 제외한 평상시에는 각각 대기적으로 분리된 (atmospherically segregated) 상태에 있는 것이 바람직한데, 이는 공기조화 시스템(HVAC)을 통해 이루어질 수 있다.
- [83] 또한 상기 제1 정제구획, 제2 정제구획, 세척실 및 세척실 전실은 PCO 과정에서의 교차오염을 방지하기 위해 서로 다른 압력을 가지도록 각 구획(룸)의 압력이 다르게 설정되는 것이 바람직하다. 구체적으로 제1 및 제2 정제구획내에서의 공기 흐름은 제1 정제구획에서 제2 정제구획으로의 한 방향 흐름(One Way Air Flow Direction)을 갖게 되며, 이에 따라 제1 정제구획의 압력이 세척실 전실의 압력보다 높게 설정되어야 하고, 세척실 전실의 압력이 제2 정제구획의 압력에 비해 높게 설정되어야 하며, 세척실 전실의 압력이 세척실 압력에 비해 높게 설정

되는 것이 바람직하며, 예시적으로 각 구획별로 5 Pa 이상의 차압을 가지도록 할 수 있다(도면 5 참조). 이렇게 각 구획(룸)의 압력을 다르게 설정함으로써, 제2 정제구획 내의 바이러스나 기타 오염물질에 의해 제1 정제구획의 교차 오염 발생 위험을 방지할 수 있다.

[84]

[85] 다른 관점에서, 본 발명은 본 발명에 따른 정제 시스템을 이용한 생물학적 물질의 정제 방법, 특히 PCO 소요 시간이 감소된 생물학적 물질의 정제 방법을 제공한다.

[86] 본 발명에 따른 PCO 소요 시간이 감소된 생물학적 물질의 정제 방법은,

[87] (1) 제1 정제구획 내에서의 제1 생물학적 물질에 대한 정제가 완료된 이후, 제2 정제구획 내에서의 제1 생물학적 물질의 정제가 이루어지는 동안 또는 정제가 완료된 이후, 제1 정제구획 내의 정제 유닛들에 대한 PCO를 수행하는 단계;

[88] (2) 제1 정제구획에서의 PCO가 완료된 이후, 제2 생물학적 물질을 포함하는 용액을 제1 정제구획으로 도입하여 정제를 수행하는 단계;

[89] (3) 제2 정제구획에서의 제1 생물학적 물질의 정제가 완료된 이후, 제2 정제구획 내의 정제 유닛들에 대한 PCO를 수행하는 단계; 및

[90] (4) PCO가 완료된 제2 정제구획에서 제2 생물학적 물질의 정제를 수행하는 단계;

[91] 를 포함하는 것을 특징으로 할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[92]

[93] 상기 제1 생물학적 물질과 제2 생물학적 물질은 상이한 생물학적 물질인 것이 바람직하지만, 동일한 생물학적 물질이면서 제조 배치(batch)가 다른 경우에도 상이한 물질로 해석된다.

[94]

[95] 본 발명에 따른 정제 대상이 되는 생물학적 물질은 항체, mRNA 및 단백질 의약품 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[96] 본 발명에 따른 정제 대상이 되는 생물학적 물질 중에서 항체는 단클론항체(monoclonal antibody), 다클론항체(polyclonal antibody), 이중항체(bispecific antibody), 다중항체(multispecific antibody) 등의 모든 형태의 항체를 포함하는 의미이며, 단클론 항체의 단편과 항체-약물 접합체(ADC : antibody-drug conjugate)를 포함하는 의미로 사용된다.

[97] 본 발명에 따른 정제 대상인 단클론 항체는 특정 질병과 관련된 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 것이라면 모두 제한없이 사용가능하며, 우렐루맵(Urelumab), 우토밀루맵(Utomilumab), 벵텔로비맵(Bebtelovimab), 아두카누맵(Aducanumab), 바피네주맵(Bapinezumab), 크레네주맵(Crenelumab), 도나네맵(Donanemab), 간테네루맵(Gantenerumab), 레카네맵(Lecanemab), 솔라네주맵(Solanezumab), 네스바쿠맵(Nesvacumab), 에비나쿠맵(Evinacumab), 에놀리투주맵(Enoblituzumab), 움부르타맵(Omburtamab), 벨리무맵(Belimumab), 이아나루

맵 (Ianalumab), 타발루맵 (Tabalumab), 베르틸리무맵 (Bertilimumab), 모가물리주
 맵 (Mogamulizumab), 레론리맵 (Leronlimab), 시필리주맵 (Siplizumab), 포랄루맵
 (Foralumab), 무로모납-CD3 (Muromonab-CD3), 오텔릭시주맵 (Otelixizumab), 테
 플리주맵 (Teplizumab), 이발리주맵 (Ibalizumab), 트레갈리주맵 (Tregalizumab),
 자노리무맵 (Zanolimumab), 이톨리주맵 (Itolizumab), 에팔리주맵 (Efalizumab), 이
 네빌리주맵 (Inebilizumab), 타파시타맵 (Tafasitamab), 토시투모맵 (Tositumomab),
 오크렐리주맵 (Ocrelizumab), 오파투무맵 (Ofatumumab), 리톡시맵 (Rituximab), 우
 블리톡시맵 (Ublituximab), 벨투주맵 (Veltuzumab), 에프라투주맵 (Epratuzumab),
 바실릭시맵 (Basiliximab), 다클리주맵 (Daclizumab), 바르릴루맵 (Varlilumab), 룰
 리주맵 페골 (Lulizumab pegol), 이라투무맵 (Iratumumab), 린투주맵 (Lintuzumab),
 다라투무맵 (Daratumumab), 펠자르타맵 (Felzartamab), 이사톡시맵 (Isatuximab),
 메자키타맵 (Mezagitamab), 블레셀루맵 (Bleselumab), 다세투주맵 (Dacetuzumab),
 이스칼리맵 (Iscalimab), 루카투무맵 (Lucatumumab), 미타잘리맵 (Mitazalimab),
 소티갈리맵 (Sotigalimab), 테고프루바르트 (Tegoprubart), 다피롤리주맵 페
 골 (Dapirolizumab pegol), 아파미스타맵 (I-131-Apamistamab), 리구팔리맵
 (Ligufalimab), 마그롤리맵 (Magrolimab), 알렘투주맵 (Alemtuzumab), 크리잔
 리주맵 (Crizanlizumab), 인클라쿠맵 (Inclacumab), 쿠사투주맵 (Cusatuzumab),
 올레클루맵 (Oleclumab), 밀라투주맵 (Milatuzumab), 갈릭시맵 (Galiximab),
 카로톡시맵 (Carotuximab), 아데카투무맵 (Adecatumumab), 엠티네주맵
 (Eptinezumab), 에레누맵 (Erenumab), 프레마네주맵 (Fremanezumab), 갈카네주
 맵 (Galcanezumab), 졸베통시맵 (Zolbetuximab), 오나르투주맵 (Onartuzumab),
 에쿨리주맵 (Eculizumab), 포젤리맵 (Pozelimab), 라블리주맵 (Ravulizumab),
 라크노투주맵 (Lacnotuzumab), 악사틸리맵 (Axatilimab), 카비랄리주맵
 (Cabiralizumab), 에막투주맵 (Emactuzumab), 이필리무맵 (Ipilimumab), 쿠아본리
 맵 (Quavonlimab), 트레멜리무맵 (Tremelimumab), 잘리프레리맵 (Zalifrelimab), 세
 톡시맵 (Cetuximab), 데파톡시주맵 (Depatuxizumab), 푸톡시맵 (Futuximab), 임가
 투주맵 (Imgatuzumab), 마투주맵 (Matuzumab), 모도톡시맵 (Modotuximab), 네씨
 투무맵 (Necitumumab), 니모투주맵 (Nimotuzumab), 파니투무맵 (Panitumumab),
 토무조톡시맵 (Tomuzotuximab), 잘루투무맵 (Zalutumumab), 바토클리맵
 (Batoclimab), 니포칼리맵 (Nipocalimab), 로자놀릭시주맵 (Rozanolixizumab), 부로
 수맵 (Burosumab), 팔레투주맵 (Farletuzumab), 디누톡시맵 (Dinutuximab), 디누톡
 시맵 베타 (Dinutuximab beta), 낙시타맵 (Naxitamab), 라기필리맵 (Ragifilimab), 김
 실루맵 (Gimsilumab), 렌질루맵 (Lenzilumab), 마브릴리무맵 (Mavrilimumab), 나밀
 루맵 (Namilumab), 오티리맵 (Otilimab), 플론마를리맵 (Plonmarlimab), 코드리투
 주맵 (Codrituzumab), 마르게톡시맵 (Margetuximab), 페르투주맵 (Pertuzumab), 트
 라스투주맵 (Trastuzumab), 파트리투맵 (Patritumab), 세리반투맵 (Seribantumab),
 둘리고투주맵 (Duligotuzumab), 피클라투주맵 (Ficlatuzumab), 릴로투무맵
 (Rilotumumab), 알롬필리맵 (Alomfilimab), 아니프롤루맵 (Anifrolumab), 에마팔

루맵 (Emapalumab), 리겔리주맵 (Ligelizumab), 오말리주맵 (Omalizumab), 씹수투
 무맵 (Cixutumumab), 달로투주맵 (Dalotuzumab), 피키투무맵 (Figitumumab), 가
 니투맵 (Ganitumab), 테프로투무맵 (Teprotumumab), 베르메키맵 (Bermekimab),
 카나기누맵 (Canakinumab), 게보키주맵 (Gevokizumab), 브리아키누맵
 (Briakinumab), 우스테키누맵 (Ustekinumab), 안루킨주맵 (Anrukinzumab), 켄다키
 맵 (Cendakimab), 레브리키주맵 (Lebrikizumab), 트랄로키누맵 (Tralokinumab), 브
 로달루맵 (Brodalumab), 비메키주맵 (Bimekizumab), 익세키주맵 (Ixekezumab), 세
 쿠기누맵 (Secukinumab), 브라지쿠맵 (Brazikumab), 구셀쿠맵 (Guselkumab), 미리
 키주맵 (Mirikizumab), 리산키주맵 (Risankizumab), 틸드라키주맵 (Tildrakizumab),
 네몰리주맵 (Nemolizumab), 임시돌리맵 (Imsidolimab), 스페솔리맵 (Spesolimab),
 파스콜리주맵 (Pascolizumab), CBP201, 두필루맵 (Dupilumab), 데페모키맵
 (Depemokimab), 메폴리주맵 (Mepolizumab), 레슬리주맵 (Reslizumab), 벤랄리
 주맵 (Benralizumab), 클라자키주맵 (Clazakizumab), 올로키주맵 (Olokizumab),
 실룩시맵 (Siltuximab), 시루쿠맵 (Sirukumab), 질티베키맵 (Ziltivekimab), 레빌
 리맵 (Levilimab), 사릴루맵 (Sarilumab), 사트랄리주맵 (Satralizumab), 토셀리
 주맵 (Tocilizumab), 아비투주맵 (Abituzumab), 파베젤리맵 (Favezelimab), 피안
 리맵 (Fianlimab), 이에라밀리맵 (Ieramylimab), 렐라틀리맵 (Relatlimab), 심투주
 맵 (Simtuzumab), 아바고보맵 (Abagovomab), 오레고보맵 (Oregovomab), 타네주
 맵 (Tanezumab), 이브솔리맵 (Ivuxolimab), 로카틴리맵 (Rocatinlimab), 타볼리맵
 (Tavolimab), 텔라조를리맵 (Telazorlimab), 본레롤리주맵 (Vonlerolizumab), 알리
 로쿠맵 (Alirocumab), 보코씨주맵 (Bococizumab), 에브로누씨맵 (Ebronucimab), 에
 볼로쿠맵 (Evolocumab), 프로보씨맵 (Frovocimab), 온게리씨맵 (Ongericimab), 타
 폴레씨맵 (Tafolecimab), 도스타를리맵 (Dostarlimab), 발스틸리맵 (Balstilimab), 캄
 렐리주맵 (Camrelizumab), 쉐미플리맵 (Cemiplimab), 겐타놀리맵 (Geptanolimab),
 니볼루맵 (Nivolumab), 펌브롤리주맵 (Pembrolizumab), 펜폴리맵 (Penpulimab),
 피딜리주맵 (Pidilizumab), 프롤골리맵 (Prolgolimab), 레티판리맵 (Retifanlimab),
 사산리맵 (Sasanlimab), 세르플루리맵 (Serplulimab), 신틸리맵 (Sintilimab),
 스파르탈리주맵 (Spartalizumab), 티슬렐리주맵 (Tislelizumab), 토리팔리맵
 (Toripalimab), 에자벤리맵 (Ezabenlimab), 짐베렐리맵 (Zimberelimab), 아테졸리
 주맵 (Atezolizumab), 아벨루맵 (Avelumab), 코시벨리맵 (Cosibelimab), 수게말리
 맵 (Sugemalimab), 두르발루맵 (Durvalumab), I엔바폴리맵 (Envafolimab), 수브
 라톡수맵 (Suvratoxumab), 데노수맵 (Denosumab), 질로베르타맵 (Zilovetamab),
 엘로투주맵 (Elotuzumab), 돔바날리맵 (Domvanalimab), 에티길리맵 (Etigilimab),
 오씨페를리맵 (Ociperlimab), 티라골루맵 (Tiragolumab), 비보스톨리맵
 (Vibostolimab), 수르제비쉴리맵 (Surzebiclimab), 코볼리맵 (Cobolimab), 사바
 톨리맵 (Sabatolimab), 콘씨주맵 (Concizumab), 마르스타씨맵 (Marstacimab), 아
 달리무맵 (Adalimumab), 골리무맵 (Golimumab), 인플릭시맵 (Infliximab), 쉐
 르톨리주맵 페골 (Certolizumab pegol), 코나투무맵 (Conatumumab), 티가투주

맵 (Tigatuzumab), 테제펠루맵 (Tezepelumab), 가티포투주맵 (Gatipotuzumab), 카비랄리주맵 (Cabiralizumab), 베마씨주맵 (Bevacizumab), 브롤루씨주맵 (Brolucizumab), 라니비주맵 (Ranibizumab), 올린바씨맵 (Olinvacimab), 이크루쿠맵 (Icrucumab), 라무씨루맵 (Ramucirumab), 카프라씨주맵 (Caplacizumab), 아부릴루맵 (Abrilumab), 에트롤리주맵 (Etolizumab), 베돌리주맵 (Vedolizumab), 인테투무맵 (Intetumumab), 나탈리주맵 (Natalizumab) 등이 예시될 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [98] 또한, 이중/다중 특이성 항체 등으로는 쥘레바프스프 알파 (Cinrebafusp alfa), 로지바프스프 알파 (Rozibafusp alfa), 오브린다타맵 (Obrindatamab), GEN1047, 엘라나타맵 (Elranatamab), 린보셀타맵 (Linvoseltamab), 테클리스타맵 (Teclistamab), 엡코리타맵 (Epcoritamab), 글로피타맵 (Glofitamab), 모수네투주맵 (Mosunetuzumab), 오드로넥스타맵 (Odronextamab), 플로테투주맵 (Flotetuzumab), 비베코타맵 (Vibecotamab), 카투막소맵 (Catumaxomab), 씨비사타맵 (Cibisatamab), 탈쿠에타맵 (Talquetamab), 우바마타맵 (Ubatamab), 엠피자타맵 (Emfizatamab), 블리나투모맵 (Blinatumomab), 아미반타맵 (Amivantamab), 에미씨주맵 (Emicizumab), 제노쿠투주맵 (Zenocutuzumab), 자니다타맵 (Zanidatamab), 티블리주맵 (Tibulizumab), 보바릴리주맵 (Vobarilizumab), 카도닐리맵 (Cadonilimab), 부달리맵 (Vudalimab), 테보텔리맵 (Tebotelimab), 이보네스씨맵 (Ivonescimab), 에르폰릴리맵 (Erfonrilimab), 빈트라프스프 알파 (Bintrafusp alfa), 오조랄리주맵 (Ozoralizumab), 파리시맵 (Faricimab), 마누씨주맵 (Vanucizumab), 나비썩시주맵 (Navicixizumab) 등이 예시될 수 있으며,
- [99] 항체-약물 접합체로는 나프투모맵 에스타페나톡스 (Naptumomab estafenatox), 벨란타맵 마포도틴 (Belantamab mafodotin), 피베키맵 수니린 (Pivekimab sunirine), 프랄루자타맵 라브탄신 (Praluzatamab ravtansine), 콜톡시맵 라브탄신 (Coltuximab ravtansine), 데닌투주맵 마포도틴 (Denintuzumab mafodotin), 론카스톡시맵 테시린 (Loncastuximab tesirine), 이브리투모맵 티옥세탄 (Ibritumomab tiuxetan), 이노투주맵 오조가미신 (Inotuzumab ozogamicin), 에프라투주맵 씨스 테시린 (Epratuzumab-cys-tesirine), 목세투모맵 파수도톡스 (Moxetumomab pasudotox), 브렌톡시맵 베도틴 (Brentuximab vedotin), 겐투주맵 오조가미신 (Gemtuzumab ozogamicin), 바다스톡시맵 탈리린 (Vadastuximab talirine), 로보투주맵 메르탄신 (Lorvotuzumab mertansine), 폴라투주맵 베도틴 (Polatuzumab vedotin), 투사마타맵 라브탄신 (Tusamitamab ravtansine), 텔리소투주맵 베도틴 (Telisotuzumab vedotin), 로발피투주맵 테시린 (Rovalpituzumab tesirine), 데파톡시주맵 마포도틴 (Depatuxizumab mafodotin), 파를레투주맵 에크테리불린 (Farletuzumab ecteribulin), 미르베통시맵 소라브탄신 (Mirvetuximab soravtansine), 트라스투주맵 데룩스테칸 (Trastuzumab deruxtecan), 트라스투주맵 듀오카르마진 (Trastuzumab duocarmazine), 트라스투주맵 엠탄신 (Trastuzumab emtansine), 디시타맵 베도틴 (Disitamab vedotin), 페르투주맵 주보톨리모드 (Pertuzumab

zuvotolimod), 파트리투맙 데룩스테칸 (Patritumab Deruxtecan), 아네투맙 라브탄신 (Anetumab ravtansine), 엔포르투맙 베도틴 (Enfortumab vedotin), 사씨투주맙 고비테칸 (Sacituzumab Govitecan) 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.

- [100] 또한 상기 단백질 의약품은 아미노산으로 구성되어 단백질의 활성을 통해 질병의 치료 또는 예방효과를 나타내는 약물로서, 항체 의약품 이외의 단백질로 이루어진 의약품을 의미하며, 사이토카인(cytokines), 치료용 효소(therapeutic enzyme), 호르몬(hormone), 수용성 수용체(soluble receptor) 및 이의 융합 단백질, 인슐린(insulin) 또는 이의 유사체(analogue), EPO(erythropoietin) 및 혈장 유래 단백질(serum derived protein) 등으로 구성된 군에서 선택될 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [101] 본 발명에 따른 정제 대상이 되는 생물학적 물질 중에서 사이토카인은 인터페론(interferon), 인터루킨(interleukin), CSF (colony stimulating factor), TNF (tumor necrosis factor) 및 TGF (tissue growth factor) 등으로 구성된 군에서 선택될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니며, 치료용 효소는 베타-글루코세레브로시다제(β 및 아갈시다제 베타(agalsidase β 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [102] 또한, 수용성 수용체(soluble receptor)는 수용체의 세포외 도메인(extracellular domain)을 의미하고, 이의 융합 단백질은 상기 수용성 수용체에 항체의 Fc 영역 등이 융합된 단백질을 의미한다. 상기 수용성 수용체는 질병과 관련된 리간드가 결합하는 수용체의 수용성 형태로서, TNF- α 수용성 수용체에 Fc 영역이 융합된 형태(예를 들어 에타너셉트(Etanercept)라는 성분명의 제품 및 이와 유사한 형태) 및 VEGF 수용성 수용체에 Fc 영역이 융합된 형태(아플리버셉트(Aflibercept)라는 성분명의 제품 및 이와 유사한 형태), CTLA-4에 Fc 영역이 융합된 형태(예를 들어 아바타셉트(Abatacept) 또는 벨라다셉트(Belatacept)라는 성분명의 제품 및 이와 유사한 형태), 인터루킨1 수용성 수용체에 Fc 영역이 융합된 형태(예를 들어 릴로나셉트(Rilonacept)라는 성분명의 제품 및 이와 유사한 형태), LFA3 수용성 수용체에 Fc 영역이 융합된 형태(예를 들어 알레파셉트(Alefacept)라는 성분명의 제품 및 이와 유사한 형태) 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [103] 본 발명에 따른 약학 조성물에 포함되는 호르몬은 호르몬 결핍 등으로 인해 발생하는 질환의 치료 또는 예방을 위해 체외에서 주입하는 호르몬 또는 이의 유사체를 의미하며, 사람 성장호르몬(human growth hormone), 에스트로겐(estrogen), 프로게스테론(Progesterone) 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니며,
- [104] 혈장 유래 단백질은 혈장에 존재하는 단백질로, 혈장에서 추출한 것과 재조합으로 생산된 것들 모두를 의미하며, 피브리노겐(fibrinogen), 본 빌레블란트 인자(von Willebrand Factor), 알부민(albumin), 트롬빈(thrombin), FII (Factor II), FV (Factor V), FVII (Factor VII), FVIII (Factor VIII), FIX (Factor IX), FX (Factor X) 및 FXI (Factor XI) 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [105]

- [106] 또한 mRNA는 mRNA 백신 용도로 사용하기 위한 것 뿐 아니라, 유전자 치료제와 유사하게 목적하는 단백질을 체내에서 발현하기 위한 것들을 모두 포함하는 개념으로 사용된다.
- [107] 이에 따라 본 발명에 따른 정제 대상이 되는 mRNA는 바이러스의 일부 또는 전부를 코딩하는 mRNA, 그리고 앞서 단백질 의약품의 일부 또는 전부를 코딩하는 mRNA일 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [108]
- [109] 본 발명에 있어, “정제하고자 하는 생물학적 물질을 포함하는 용액”은 정제하고자 하는 물질을 포함하는 용액이라면 어느 것이나 제한없이 포함되는 개념으로, 생물학적 물질을 발현하도록 재조합된 세포의 배양액인 것이 바람직하다.
- [110] 상기 세포는 원핵세포 또는 진핵세포일 수 있으며, 상기 진핵세포는 바람직하게는 포유동물세포, 곤충세포 및 효모로서, 상기 포유동물세포는 쥐 골수종(NSO) 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, HT1080, HepG2, MCF7, Jurkat, PC12, BHK(아기 햄스터 신장 세포), VERO, SP2/0, YB2/0, Y0, C127, L 세포, COS, 예를 들어, COS1 및 COS7, QC1-3, HEK-293, VERO, PER.C6, HeLA, 또는 하이브리도마 세포인 것이 바람직하며, CHO 세포인 것이 더욱 바람직한데, 상기 CHO 세포로는 CHO-K1 세포, CHO-K1 SV 세포, DG44 세포, DUXB11 CHO 세포, CHOS, CHO GS 녹아웃 세포, CHO FUT8 GS 녹아웃 세포 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [111] 또한 효모는 피키아 속 또는 사카로마이세스 속 등의 효모가 바람직하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 예를 들어 피키아 파스토리스, 피키아 메타놀리카, 피키아 클루이베리, 사카로마이세스 셰레비지에, 사카로미세스 클루이베리, 사카로마이세스 우바룸 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [112] 또한 원핵세포는 대장균, 바실러스, 스트렙토미세스, 스트렙토코쿠스, 스타필로코쿠스 또는 락토바실러스 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [113] 상기 세포 배양액은 본 발명에 따른 정제 시스템에 적용되기 이전에 배양액을 원심분리 한 이후 그 상등액을 Depth filtration 및 Sterile filtration 한 용액이거나, 농축 및 버퍼 교환 등이 이루어진 용액인 것이 바람직하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [114]
- [115] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.
- [116]
- [117] [실시예]
- [118]
- [119] 실시예 1. 기존 생물학적 물질 정제 공정의 정제 유닛별 소요 시간

[120] 기존의 400 여개의 생물학적 물질 정제 공정의 주요 정제 유닛 및 각 정제 유닛 별 정제에 소요되는 시간을 분석한 결과, 표 1에 기재된 바와 같이 크로마토그래피 유닛이 2 내지 4개 포함되고, 한외/정용여과(UF/DF)를 포함하는 형태가 대부분으로 확인되었다.

[121] [표1]

생물학적 물질 정제 공정의 주요 유닛별 정제 소요 시간

Process time (Hour)		Col 1	Col 2 or	Col 3 or	Col 4	바이러스
Study basis : (> 400 products avg.)			UF/DF	UF/DF		여과
			* UF/DF는 한번 수행			
% per Case	Op. time	24	12	12	12	6
65%	Case 1	24	12	12	-	6
	Sub total	36		18		
30%	Case 2	24	12 (UF/DF)	12	12	6
	Sub total	36		30		
5%	Case 3	24	12	12 (UF/DF)	12	6
	Sub total	36		30		

(Col : 크로마토그래피 유닛)

[122]

[123] 실시예 2. 분리구획을 갖는 정제 유닛의 설계 및 PCO 소요 시간 단축

[124] 표 1에 기재된 기존 Case 1 공정에서, 첫 번째 크로마토그래피인 친화성 크로마토그래피만을 제1 정제구획에 포함시키고, 제2 정제구획에 나머지 정제 유닛인 이온교환 크로마토그래피와 UF/DF를 포함시킴으로써, 제1 정제구획의 정제시간(t_1)과 제2 정제구획에서의 정제시간(t_2)을 각각 24시간 및 30 시간으로 설정하였다.

[125] 상기 분리된 정제구획을 갖는 본 발명에 따른 정제 시스템을 이용하여, PCO를 수행한 결과, 성공적으로 PCO가 허가기준에 맞게 수행될 수 있었으며, PCO에 소요되는 시간도 크게 단축되었다.

[126] [표2]

본 발명에 따른 분리구획을 갖는 정제 유닛의 설계

Process time (Hour)		Col 1	Col2 or UF/DF	Col3 or UF/DF	Col4	바이러스 여과
기존 공정	Case 1	24	12	12	-	6
	Sub total	36		18		
실시예 1	Case 1	제 1 정제구획		제 2 정제구획		
	Replacement	24	-	12	12	6
	Sub total	24		30		

[127] 지금까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[128] 그러므로, 상기 기재된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

[129]

산업상 이용가능성

[130] 본 발명에 따른 정제 시스템을 이용할 경우, 제1 정제구획 내에서의 정제 공정이 완료된 후, 제2 정제구획 내에서의 정제 공정이 수행되는 동안에도 제1 정제구획 내에서의 단위 정제 유닛의 교체, 세척 및/또는 멸균이 수행될 수 있고, 나아가 단위 유닛의 교체, 세척 및/또는 멸균이 완료된 제1 정제구획 내에서 제2 정제구획 내에서 정제되고 있는 생물학적 물질과 다른 새로운 생물학적 물질의 정제가 바로 시작될 수 있어, PCO에 소요되는 시간이 획기적으로 감소될 수 있으므로, 정제 설비의 운전 시간이 극대화될 수 있는 놀라운 효과가 있다.

청구범위

- [청구항 1] (a) 하나 이상의 정제 유닛을 포함하는 제1 정제구획(purification section); 및
(b) 하나 이상의 정제 유닛을 포함하며 제1 정제구획과 공기 흐름이 차단되어 대기적으로 분리된(atmospherically segregated) 제2 정제구획; 을 포함하는 생물학적 물질의 정제 시스템.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 제1 정제구획 및 제2 정제구획에 포함되는 정제 유닛은 크로마토그래피(chromatography) 유닛, 필터(filter) 유닛 및 멸균 유닛으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 크로마토그래피(chromatography) 유닛은 친화성 크로마토그래피(affinity chromatography), 이온교환 크로마토그래피(ion-exchange chromatography), 소수성 반응 크로마토그래피(hydrophobic interaction chromatography), 크기 배제 크로마토그래피(size exclusion chromatography) 및 멀티모드 크로마토그래피(multi-mode chromatography)로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 4] 제2항에 있어서, 상기 필터 유닛은 정밀여과(MF : microfiltration), 한외여과(UF : ultrafiltration), 나노여과(NF : nanofiltration), 심층여과(DF : depth filtration), 바이러스 여과(virus filtration) 및 한외/정용여과(UF/DF)를 위한 필터 유닛으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 5] 제2항에 있어서, 상기 멸균 유닛은 나노여과(nanofiltration) 유닛, 저온 살균 유닛 및 세제/용매 처리(solvent/detergent treatment) 유닛으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 제1 정제구획 및 제2 정제구획은 정제 유닛으로 각각 하나 이상의 크로마토그래피 유닛을 포함하며, 제1 정제구획 및 제2 정제구획 중에서 선택된 하나 이상의 정제 구획은 추가적으로 하나 이상의 필터 유닛을 포함하는 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 제1 정제구획의 정제시간(t_1) 대비 제2 정제구획에서의 정제시간(t_2)은 1 : 0.5 내지 1.5인 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 제1 정제구획 또는 제2 정제구획은 한외/정용여과(UF/DF)를 위한 정제 유닛을 포함하며, 상기 한외/정용여과(UF/DF)를 위한 정제 유닛은 이동이 가능한 형태로 구현되어, 제1 정제구획과 제2 정제구획 간에 이동이 가능한 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 오프-라인 컬럼 패킹 구획(off-line column packing section)을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 정제 시스템.

- [청구항 10] 제1항에 있어서, 제1 정제구획 및 제2 정제구획과 세척실 전실(vestibule of washing room)을 통해 연결되는 세척실(washing room)을 포함하는 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 상기 세척실은 제1 정제구획 및 제2 정제구획이 공유(sharing)하는 형태인 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 12] 제10항에 있어서, 상기 제1 정제구획 및 제2 정제구획과 세척실을 연결하는 세척실 전실은 제1 정제구획 및 제2 정제구획과 세척실 모두에 출입이 가능한 출입문을 포함하는 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 13] 제10항에 있어서, 상기 세척실은 제1 정제구획 및 제2 정제구획 내에 포함된 정제 유닛의 세척 후 살균을 위한 멸균실(autoclave room)을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 14] 제10항에 있어서, 상기 제1 정제구획, 제2 정제구획, 세척실 및 세척실 전실은 PCO 과정이 이루어지는 때를 제외한 평상시에는 각각 대기적으로 분리된(atmospherically segregated) 상태에 있는 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 15] 제14항에 있어서, 상기 제1 정제구획, 제2 정제구획, 세척실 및 세척실 전실의 대기적으로 분리는 공기조화 시스템(HVAC)을 통해 이루어지는 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 16] 제10항에 있어서, 상기 제1 정제구획, 제2 정제구획, 세척실 및 세척실 전실은 PCO 과정에서의 교차오염을 방지하기 위해 서로 다른 압력을 가지도록 각 구획(룸)의 압력이 다르게 설정되는 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 17] 제1항에 있어서, 상기 생물학적 물질은 항체, mRNA 또는 단백질 의약품인 것을 특징으로 하는 정제 시스템.
- [청구항 18] 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 정제 시스템을 이용한 생물학적 물질의 정제 방법.
- [청구항 19] 제18항에 있어서, 상기 정제방법은
 (1) 제1 정제구획 내에서의 제1 생물학적 물질에 대한 정제가 완료된 이후, 제2 정제구획 내에서의 제1 생물학적 물질의 정제가 이루어지는 동안 또는 정제가 완료된 이후, 제1 정제구획 내의 정제 유닛들에 대한 PCO를 수행하는 단계;
 (2) 제1 정제구획에서의 PCO가 완료된 이후, 제2 생물학적 물질을 포함하는 용액을 제1 정제구획으로 도입하여 정제를 수행하는 단계;
 (3) 제2 정제구획에서의 제1 생물학적 물질의 정제가 완료된 이후, 제2 정제구획 내의 정제 유닛들에 대한 PCO를 수행하는 단계; 및
 (4) PCO가 완료된 제2 정제구획에서 제2 생물학적 물질의 정제를 수행하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 정제 방법.