

# Application News

No. 01-00186ENK

On-line TOC Analyzer, TOC-4200

## On-Line TOC 를 사용한 바이오 의약품 세포 배양 탱크 세척 밸리데이션 시스템

(Cleaning Validation System for Biopharmaceutical Cell Culture Tanks Using On-Line TOC Analyzer)

### ■ 소개

바이오의약품은 세포, 대장균, 효모 및 기타 생체 물질을 배양하고 정제하여 생산한다. 하나의 생산라인에 다수의 배양 탱크가 사용되는데, 다음 공정을 진행하기 전에 각 탱크의 청결도가 규정을 통과하는지 확인해야 한다. 그림 1은 공정 단계의 예시이다.

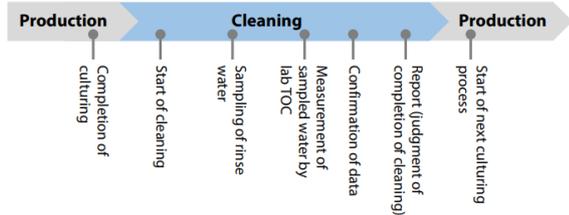


그림. 1 공정단계 예시

배양탱크 세척은 세척 후 탱크 내 오염상태에 변화가 있을 경우, 다음 배양과정의 균질성을 보장할 수 없기 때문에 매우 중요한 과정이다. 게다가, 배양에 소요되는 시간이 몇 주 필요하기 때문에 청소가 불충분하면 배양이 제대로 진행되지 않을 뿐만 아니라 많은 시간이 버려진다. 이 뉴스레터는 시마즈 On-Line TOC 분석기를 이용한 바이오 의약품 배양탱크의 세척 유효성 검사 예를 소개한다. 온라인 TOC 분석기를 사용하여 공정 간 유지 시간과 작업을 최소화 할 수 있다. 특히, 배양탱크 행굼수가 주기적으로 자동 샘플링 및 측정되고, 측정된 데이터가 상위시스템으로 순차적으로 전송되기 때문에 온라인 시스템을 활용하면 세척 유효성검사 작업을 대폭 줄일 수 있다. 지속적인 생산에서도 이 시스템의 사용이 기대된다.

### ■ On-Line system 개요

실험실 TOC 분석기가 세척 점검에 사용되는 경우, 실험자는 배양 탱크 및 기타 장비를 행구는 데 사용된 물을 샘플링하고 TOC 분석기로 측정하기 위해 샘플을 실험실로 가져가야 한다. 측정이 완료되면 실험자가 데이터를 확인하고, TOC가 사전에 정한 임계값보다 낮을 경우, 세척완료를 상사 및 타부서에 보고한 후, 생산이 다음 공정으로 진행될 수 있다. 이러한 각 작업은 사람의 개입이 필요하기 때문에, 비용과 시간이 많이 소요된다.

이와 대조적으로 TOC-4200 On-line 분석기를 사용하면 ①샘플링이 자동으로 수행되고 ②샘플이 자동으로 측정되며 ③측정결과가 상위시스템으로 자동 전송된다. 배양 탱크는 4분 정도의 짧은 측정 주기로 가장 최근의 정보가 모니터링 된다.

이에 따라 상위 시스템이 즉시 판단을 내려 다음 공정을 진행할 수 있어 공정 간 손실 시간을 줄일 수 있다. 또한, 지금까지 수작업으로 진행되던 샘플링, 측정, 데이터 평가 작업이 모두 자동으로 이뤄지기 때문에 인적 오차도 크게 줄어든다.

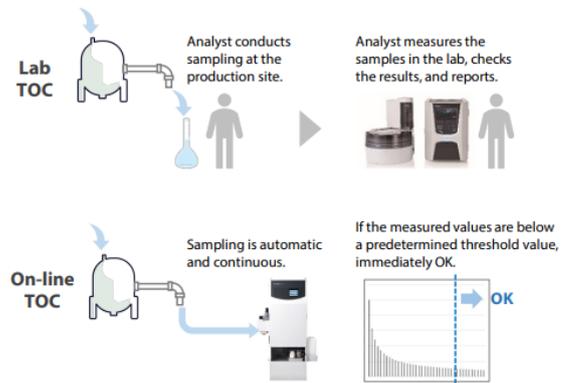


그림. 2 공정단계의 비교

On-line TOC 사용시 ① 자동샘플링, ② 자동측정, ③ 상위시스템으로의 자동 데이터 전송이 가능하다. 이를 통해 사람이 개입할 필요가 없어서 인건비 절감과 생산시간 단축으로 이어진다.

### ■ 연소타입 TOC 분석기의 장점

시마즈 TOC-4200은 연소 촉매 산화 TOC 분석기이다. 연소 타입은 샘플에 포함된 염의 간섭에 영향을 받지 않기 때문에 습식 화학 타입보다 더 높은 측정 정확도를 가진다. 액체 크로마토그래피(LC)에 의한 평가에서, 염이 측정 결과에서 불순물로 나타나는 경우가 있지만, 연소형 TOC 분석기에는 영향을 미치지 않는다.

또한, 샘플은 고온에서 연소 산화되기 때문에 잔류 성분과 관계없이 신뢰성 있는 검출이 가능하며 장비 오염의 위험이 최소화된다.



그림. 3 TOC-4200 On-Line TOC 분석기

### ■ 샘플 분석

이 실험의 측정은 그림 4와 같이 배양탱크와 유사한 700 mL 스테인리스 용기를 사용하여 수행하였다. 탱크에 RPMI 배양액을 투입한 후, 다음 절차에 따라 세척을 실시했으며, 세척수마다 시료를 채취했다. 세척평가는 TOC를 측정하여 세척수의 유기함량 감소를 모니터링하여 실시하였다.



그림. 4 스테인리스 스틸 용기

#### <세척 절차>

- ① RPMI 배양액을 용기에 넣어 내부표면 전체를 헹구면 후, 용액은 폐기하였다.
- ② 정제수를 용기안에 넣고 헹군 후 꺼냈다. 이 세척수는 1차 세척수이다.
- ③ 세척은 ②와 같은 방법으로 여러 번 반복되었다. 이 세척수는 2차 세척수, 3차 세척수 등으로 표시하였다.

### ■ 분석 조건

위 절차에 의해 준비된 세척수를 온라인 TOC 분석기로 측정하였으며, 측정 조건은 표1과 같다.

표 1 분석 조건

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Instruments           | TOC-4200 on-line TOC analyzer   |
| Measurement principle | 680 °C combustion catalytic oxidation-NDIR detection method                               |
| Catalyst              | Standard catalysts  |
| Calibration           | Two-point calibration curve prepared using 0 to 5 mgC/L potassium hydrogen phthalate(aq.) |
| Measurement item      | NPOC(non-purgeable organic carbon; TOC by acidification and sparging treatment)           |
| Culture solution      | RPMI-1640 cell culture solution (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)                 |

### ■ 분석결과

그림 5는 세척 주기 및 세척수의 TOC 농도를 나타낸 그래프이며, 반복세척으로 TOC 농도가 감소한 것을 확인 할 수 있다.

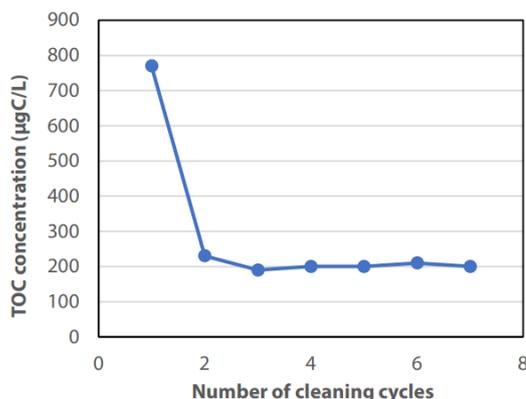


그림. 5 세척수의 TOC 농도 변화

### ■ 결론

빠르고 자동으로 세척을 확인할 수 있는 온라인 TOC 분석기를 이용해 배양탱크의 세척 효과를 즉시 모니터링 할 수 있다. 이를 통해 공정에 소요되는 시간과 비용을 절감하고 사람의 작업 오류를 예방할 수 있어 의약품 제조에 있어 고도의 품질관리를 실현할 수 있다.