



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0000862
(43) 공개일자 2015년01월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 1/34 (2006.01) B01D 9/00 (2006.01)
B01D 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7012758
(22) 출원일자(국제) 2012년11월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/072581
(87) 국제공개번호 WO 2013/072348
국제공개일자 2013년05월23일
(30) 우선권주장
11189343.4 2011년11월16일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하
독일, 40789 몬헤임 엠 레인, 알프레드-노엘-스트
라쎄 10
(72) 발명자
카우링 예르크
독일 51427 베르기슈 글라트바흐 벵체르샤이데 66
휘쨌 안드레
독일 40593 뒤셀도르프 하우스-엔트-슈트라세 209
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 안국찬

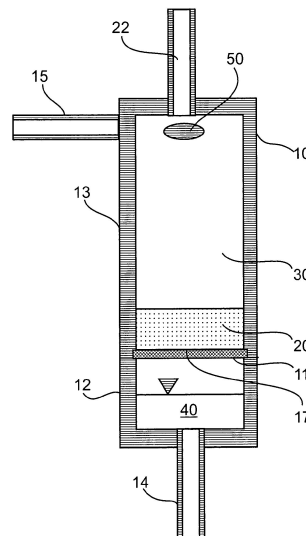
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 여과, 건조 및 저장 장치

(57) 요약

본 발명은 현탁액의 고체를 여과하고, 건조하고 저장하기 위한 장치(FDS 유닛)와, 고체 현탁액, 특히 결정화가능 치료용 단백질 또는 활성 물질 현탁액의 하향 처리를 위해 이를 설치하는 방법에 관한 것이다. 일회용 시스템으로서 사용하도록 구성된 FDS 유닛은 활성 물질의 결정이 폐쇄 공정에서, 즉 중간에 개방 또는 디캔팅 과정을 거치지 않고 질 저하 없이 신뢰성 있는 방식으로 여과, 건조, 저장 및 재구성될 수 있도록 하는 장치이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

하베코스트 디르크

독일 51107 쾰른 메르자이거 슈트라세 14

피터스 예르크

독일 40699 에어크라트 슈리퍼베크 7

특허청구의 범위

청구항 1

현탁액으로부터 고체 입자를 여과하기 위한 필터 유닛으로서,

- 필터 챔버(13), 상기 필터 챔버(13)에 대한 적어도 하나의 유입구(15)의 단부에 배치되는 액체 분배기(50), 기부(12) 및 필터 매체(11)를 포함하는 필터 하우징(10)과,
- 필터 하우징(10)의 기부(12)에 형성되는 적어도 하나의 유출구(14)를 포함하되,

필터 챔버(13)와 상기 기부(12)는 주위 환경과 필터 매체(11)에 대해 밀폐되도록 하는 연결부에 의해 필터 매체(11)의 영역에서 연결되는 필터 유닛.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 필터 하우징은 플라스틱으로 제조되는 필터 유닛.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 필터 하우징은 전체 또는 일부가 플라스틱 파우치로 구성되는 필터 유닛.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 필터 매체는 하나 이상의 필터판, 원통형 필터, 캔들 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹에서 선택되는 필터 유닛.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 필터 챔버(13)와 기부(12)는 분리 불가능하게 연결되는 필터 유닛.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 필터판을 갖춘 액체 분배기가 액체 분배를 위해 사용되는 필터 유닛.

청구항 7

길이와 직경이 동일하고 가능한 한 연속적인 경사도로 신장되어 분배판(54)의 수직 출구(53) 내로 전개되는 신축성 관형 라인(52)을 통해 분배판(54)에 연결되는 예비분배기(56)를 포함하는 액체 분배기로서, 상기 출구(53)는 동심 트랙 상에 배열되는 것을 특징으로 하는 액체 분배기.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 출구는 필터 챔버의 외벽까지의 거리가 일정한 상태에서, 60°의 배열로 서로 등거리 이격되어 배열되거나, 이들 요건의 최선의 가능한 조합으로 배열되는 액체 분배기.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 각각의 출구는 비분기형 신축성 관형 라인(52)을 통해 예비분배기(56)에 연결되는 액체 분배기.

청구항 10

현탁액으로부터 고체 입자를 여과하기 위한 여과 시스템으로서,

- 하나 이상의 결정화 및 보정 매체(101)용 보유조에 일측 단부가 라인을 통해 임시로 연결되고, 타측 단부가 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 필터 유닛에 연결되거나 병렬로 복수의 필터 유닛에 연결되는 결정화 탱크(100)와,

- 필터 유닛의 유출구(14)에 연결부를 통해 임시로 연결되는 모액 보유조(110)를 포함하는 여과 시스템.

청구항 11

제10항에 있어서, 건조 유닛, 습윤 유닛 또는 이들 모두를 포함하는 여과 시스템.

청구항 12

제11항에 있어서, 궤도형 진탕기 또는 수직 회전-진동 진탕기로 이루어진 그룹에서 선택되는, FDS 유닛의 내용물의 비침습적 교반을 위한 수단을 포함하는 여과 시스템.

청구항 13

- 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 여과 시스템에서 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 단일 필터 유닛 또는 병렬 연결된 필터 유닛으로 교체 현탁액을 여과하는 단계와,
- 보유된 고체를 세척하거나 매체를 변경하고, 선택적으로 건조 가스를 통해 보유된 결정을 대류 건조하는 단계와,
- 상기 시스템으로부터 교체 충전된 필터 유닛을 회수하는 단계와,
- 상기 교체 충전된 필터 유닛을 수송 및 저장하고, 선택적으로 필터 유닛 내에서 용해에 의해 단백질을 재구성하는 단계를 포함하는 교체 현탁액의 하향 처리 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 대류 건조는 제어 가능한 온도, 체적 유량 또는 수분 함량에 의해, 또는 이들의 조합에 의해 수행되는 교체 현탁액의 하향 처리 방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 현탁액으로부터 고체를 여과하여 건조하고 저장하기 위한 장치(FDS 유닛)와, 교체 현탁액, 특히 결정화가 가능 치료용 단백질 또는 활성 성분의 후처리와 건조를 위해 이 시스템에서 수행되는 방법에 관한 것이다. FDS 유닛은 일회용 시스템으로 사용하기 위해 구성된 것으로, 활성 성분 결정이 폐쇄 공정 절차에서, 즉 중간에 개방하거나 이송하지 않고 부드럽고 안전하게 여과되고, 건조되고, 저장되고 재구성될 수 있도록 하는 장치이다.

배경기술

[0002]

약학적 활성 펩티드와 단백질, 그리고 치료용 항체의 제조는 발효에 의한 소위 "상향 처리(Upstream Processing)"(USP)에서 진행된다. 이후, 단백질은 소위 "하향 처리(Downstream Processing)"(DSP)에서 정제되고 제형에 따라 의료 용도에 적절한 투여 형태로 변환된다.

[0003]

DSP의 경우, 현재 크로마토그래피에 기초한 분리 방법이 일반적으로 사용된다. 최근 몇 년의 경험에 따르면, 다수의 분리 단계로 구성되는 정제 방법의 오염 방지 및 순도 관련 요건이 부단히 강화되고 있다. 이는 발효 중에 형성되는 많은 부산물로 인한 의도치 않은 생물학적 부작용을 제거할 수 있도록 치료용 펩티드와 단백질과 같은 약학적 활성 성분을 제조하는 것과 특히 관련이 있다. 가장 철저한 오염 방지를 위해 때로는 고도로 복잡하고 많은 비용이 드는 DSP 단계가 요구된다. 특히 최근 들어 USP의 효율성 증가로 인해 DSP를 대가로 한 원가 이전이 이루어졌기 때문에 이는 전체 공정의 경제적 효율성에 심각한 영향을 미친다. 전문가들은 이런 조류가 지속되는 것은 물론, 현재 이미 많은 바이오프로세스의 위태로운 병목 상태로 간주될 수 있는 조업 능력의 결함이 더욱 심각해질 것으로 예측한다.

[0004]

(<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/Trends/Downstream-Processing/ArticleStandard/Article/detail/627965>)

[0005]

거센 비용 압력에 대처하기 위해, 생물약제학적 산업에 있어, 고도로 효율적이고 비용이 적게 들며 자원 절약적인 정제 및 저장 방법이 치료용 단백질과 펩티드에 요구된다. 이들 방법은 생명공학적 방법이 경쟁에서 오랫동안

안 살아남을 수 있느냐에 중대한 영향을 미친다.(보도자료;ACHEMA 2009; 29th International Exposition for Chemical Technology, Environmental Protection and Biotechnology; Frankfurt am Main, 11-15 2009년 5월; 동향 보고 No. 20: Selective Separation Techniques).

현재 치료용 단백질을 제조하기 위해 주로 사용되는 크로마토그래피 분리 기술과 비교하여, 고선택성 단백질 결정화는 경제적인 대안의 표본이 될 수 있다. 원래는 기술적인 단백질 결정화로서, X-선 결정학에 의한 3차원 분자 구조의 해명을 위해 사용되었던 본 방법은 날로 현대의 정제 방법에 접근하고 있다. 이 정제 방법에서는, 수 분 내지 수 시간 후에 첫 번째 결정이 나타날 때까지 침전제를 신중하게 첨가함으로써 단백질의 용해성이 점차 감소한다. 대안적인 방법들과 대비되는 본 기술의 장점은 실질적으로 하기 특징의 조합에 있다.

- 단일 공정 단계에서 달성되는 고순도
- 특히 단백질 아형 및/또는 당화 변이체도 분리할 수 있는 고품이성
- 저비용
- 결정의 고 저장 안정성
- 저장 중에 제품 손실의 저감
- 저장을 위한 장치의 체적이 비교적 작은 고농도의 결정
- 결정화 후에 종래의 고체-액체 분리 방법을 비용 효율적으로 사용
- 활성 성분의 생체이용률을 균등화하기 위한 서방형 제형 선택성

나바로 등은 단백질 결정화의 장점을 다음과 같이 요약한다.(분리 및 정제 기술 2009, 68: 129-137)

조건	결정화	크로마토그래피
온도	낮음(0℃ 내지 50℃)	낮음(0℃ 내지 50℃)
시간	비교적 장시간	비교적 단시간
기구 비용	\$ 2/월	칼럼 없이 \$ 20/일
실험실 비용	\$ 30/시간	\$ 30/시간
분리	일 단계	다단계
판매 품질	비교적 낮음	비교적 높음

단백질의 화학적, 열적 불안정성으로 인해, 산업적 생산에 사용되는 방법은 특히 하향 처리시 제한을 받는다. 용해된 단백질의 저장 중에, 단백질의 미세 환경에 경미한 물리화학적 변화(pH 변화, 이온강도 또는 온도의 변화)가 일어나면 활성의 상실을 수반하는 가역적이거나 대부분 비가역적인 삼차 구조의 변화가 초래될 수 있다. 또한, 특히 응집, 가수분해, 탈아미드화, 이성질화, 탈당화 및 산화 또는 환원에 의해 단백질이 비활성화될 수 있다.

안정성 문제는 최저 가능 온도에서 단백질 용액을 저장함으로써 최소화할 수 있다. 이에 의해, 가능한 화학적 변형 반응의 속도가 저감된다. 또한, 변성 효과가 최소화되는 방식으로 단백질의 주위 환경이 최적화될 수 있다. 단백질은 건조에 의해서도 안정화되는데, 이는 저장하는 동안 물의 제거에 의해 더 이상 반응이 일어나지 않거나 현저히 더디게 일어나는 식으로 반응이 지체되기 때문이다. 용액 내 단백질의 탈아미드화와 가수분해가 주된 문제일 경우, 이런 과정은 건조 상태에서는 그다지 큰 역할을 하지 못한다(McNally, E. J.; Pharm Sci., 2000; 99). 또한, 잔류 수분 함량이 감소함에 따라 산화 반응이 감소한다는 것이 관찰되었다(Franks, F., Bio/Technology. 1994, 12, 253-256; Christensen, H.; Pain, R. H. Molten globule intermediates and protein folding. Eur. Biophys. J. 1991, 19, 221-229). 단백질 건조의 실질적인 장점은 단백질의 열적 안정성이 증가하고 이에 따라 저장 안정성이 향상된다는 데 있다.

현재 제약 산업에서 사용되는 표준적인 방법은 동결 건조(lyophilization)이다(Cleland, J. L et al., Critical reviews in therapeutic drug carrier systems. 1993, 10,307-377; Wang, W., Int. J. Pharm. 2000, 203, 1-60). 연속적 또는 불연속적으로 운용될 수 있는 이 방법은 저온에서 균일하게 건조한다. 단백질의 재구성은 일반적으로 문제없이 신속하게 진행된다. 그러나, (일주일까지) 증가한 시간과 에너지 요건은 단백질에 대한 변성 효과도 가질 수 있는 매우 비용 집약적인 방법으로 이어진다. 동결 건조는 단기 및 장기 저장을 위한 최종 공정 단계로서만 유용하다. 기술적 단백질 결정화에서와 같은 정제는 이루어지지 않는다.

- [0020] 그러므로 특이성이 높은 생성물 정제 가능성과 향상된 저장 안정성이 동시에 조합된 단백질 결정화는 특히 비용 효율적인 방법이다.
- [0021] 건조된 결정의 DSP의 맥락에서, 활성 생성물의 수송은 환경(직원의 노출)과 생성물에 대한 현저한 오염(교차 오염) 위험을 초래한다. 특히, 건조 가루 물질의 취급은 매우 높은 위험 잠재성을 수반한다. 제품 배치(batch) 사이의 교차 오염, 특히 상이한 제품 사이의 교차 오염을 방지하기 위해, 고체-액체 처리에 사용되는 장비는 반복 사용 전에 반드시 철저한 세정 및 후속 세정 확인 절차를 거쳐야 하는데, 이는 시간과 인력 면에서 고비용을 초래한다. 또한, 개방형 취급을 위해서는 고가의 청정실 환경과 복잡한 안전 조치(노출 방지, 분진 폭발 방지)가 필요하다.
- [0022] 따라서, 분리, 건조, 수송, 저장 및 재구성을 포함하는 약학적 활성 단백질 결정(또는 여타 약학적 활성 물질 결정)의 처리는 물질의 방출에 의해 직원이 위험에 처하는 일도, 생성물 오염 위험도 없도록 하는 방식으로 진행되어야 한다. 열거된 공정 단계의 무오류(error-free) 적용과 시간 및 인력 관련 비용의 저감은 DSP에 결정화를 안전하고 경제적으로 적용하기 위해 결정적으로 중요하다. 오늘에 이르기까지, 이 문제를 위해, 생명공학 적 활성 성분의 취급을 위한 특별한 요건에 대한 어떤 적절한 기술적 해법도 제시된 바 없다.
- [0023] 현재의 문헌에는, 단백질 결정의 기술적인 후처리 및 저장과 관련한 소수의 방법만이 제시되어 있다.
- [0024] 예컨대, 특허 WO 00/44767 A2는 인슐린 결정의 분리(여과), 세척, 건조 및 추가 처리를 위해 원심 건조기를 사용하는 방식을 설명한다. 여기서는 임의의 비율로 물과 혼합될 수 있고 물보다 낮은 증기압을 갖는 비수성 용매와 물의 혼합물을 포함하는 건조 매체의 도입에 특히 주목한다. 또한, 건조를 위해, 물로 습윤화된 질소 스트림이 사용된다. 물의 양은 단백질(인슐린과 인슐린 유도체)에 대해 규명된 최적 잔류 수분에 의해 정해진다. 이 방법의 단점은 원심 건조기 장치가 매우 복잡하고 세정 및 세정 확인을 위한 수고를 해야 한다는 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0025] 그러므로, 본 발명의 목적은 결정질 활성 성분 제품의 여과, 세척, 건조, 수송, 저장 및 선택적으로는 재현탁/재가용화 장치로서, 간단하고 안전하게, 그리고 오염 위험을 최소화하거나 제거하는 생성물 절약적인 방식으로 취급할 수 있는 장치를 제공하는 것이다.
- [0026] 상술한 목적은 순차적인 여과, 세척, 건조, 샘플 추출, 수송, 저장 및 재현탁/재가용화 단계가 단일 용기에서, 즉 중간 개방 없이 수행될 수 있도록 하는 일회용 시스템으로 사용 가능한 장치(이하 "FDS 유닛")를 제공함으로써 달성된다. FDS 유닛을 사용함으로써, 결정질 단백질 또는 펩티드가 제품 오염의 위험 없이 후속 제형화 단계를 위해 생성물 절약적인 방식으로 제공될 수 있다. 생성물 손실이나, 의도치 않은 생성물 방출, 예컨대 유해 분진의 방출로 인한 직원의 위험이 폐쇄 공정 절차에 의해 최소로 저감될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 필터판을 갖춘 FDS 유닛을 도시한다.
- 도 2는 필터 캔들을 갖춘 FDS 유닛을 도시한다.
- 도 3은 여과, 건조를 수행하고 수송과 저장에 대비하기 위해 본 발명에 따른 시스템에 FDS 유닛을 통합한 모습을 도시한다.
- 도 4는 프랙탈 액체 분배기를 도시한다(측면도: 예비분배기, 분배판).
- 도 5는 프랙탈 분배기를 도시한다(평면도: 출구 분할의 예를 갖는 분배판).
- 도 6은 대규모용으로, 필터 캔들, 필터 튜브, 두 개의 필터 튜브로부터 형성되는 환형 공간에 대한 프랙탈 분배기를 갖춘 FDS 유닛이다.
- 도 7은 대형 공정 규모를 위한 FDS 유닛의 평면도이다.
- 도 8은 폐쇄형 공정 절차에 의한 현탁 및 재가용화를 목적으로 FDS 유닛에 비침습적으로 에너지를 입력하기 위한 레도형 진탕 용례를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 본 발명은 현탁액으로부터 고체 입자를 여과하기 위한 필터 유닛(FDS 유닛)으로서,
- [0029] - 필터 챔버(13), 필터 챔버(13)에 대한 적어도 하나의 유입구(15)의 단부에 배치되는 액체 분배기(50), 기부(12) 및 필터 매체(11)를 포함하는 필터 하우징(10)과,
- [0030] - 필터 하우징(10)의 기부(12)에 형성되는 적어도 하나의 유출구(14)를 포함하되,
- [0031] 필터 챔버(13)와 기부(12)는 주위 환경과 필터 매체(11)에 대해 밀폐되도록 하는 연결부에 의해 필터 매체(11)의 영역에서 연결되는 필터 유닛에 관한 것이다.
- [0032] FDS 유닛의 재료는 고압살균이나 감마선 조사와 같은 제약 산업에 관계적인 세정 및 살균 방법이 사용될 수 있도록 하는 방식으로 선택된다.
- [0033] 통상 섬유나 소결재로 제조되고, 제약 목적에 적합하고, 플라스틱, 유리, 금속 또는 세라믹재와 같은 기술분야의 기술자에게 공지된 적절한 재료로 구성되고, 생성물 손실, 처리량 및/또는 압력 강하와 관련된 생성물 특성 또는 여과 공정에 최적화된 세공 크기(pore size)를 가지는 필터판 또는 필터포가 필터 매체(11)로서 사용된다. 일회용 시스템인 FDS 유닛으로서 사용하기에는 저렴한 재료, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리에스테르, 폴리페닐렌 설파이드, 폴리테트라플루오로에틸렌과 같은 플라스틱 재료나 스테인레스강으로 소결판 또는 소결 직물을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 결정화 공정에서 실현 가능한 결정질 활성 성분의 입도 또는 입도 분포에 따라, 0.2 μm 내지 50 μm 의 세공 크기가 사용된다. 각각의 생성물에 맞는 최적 여과 공정을 위해, 최대 가능 세공 크기는 침투하는 생성물로 인해 필터판이 막히거나 현탁액의 분출(flushing)을 초래하지 않으면서 높은 처리량 또는 필터 표면 부하를 달성할 수 있도록 개별적으로 선택된다.
- [0034] 바람직하게는, 필터 매체(11)는 필터판(17)으로서 수평하게 필터 하우징(10)에 클램핑된다. 비여과표면적을 증가시키기 위해서는, 동심인 외측 필터 튜브(19)(도 6)에 의해 둘러싸일 수 있는 연속적인, 바람직하게는 원통형인 튜브나 필터 캔들(18)(도 2와 도 6)로서 필터 요소를 구성하는 것이 편리하다. 이 경우, 여과는 소정 간극 폭(58)을 갖는 필터 튜브(19)와 필터 캔들(18)에 의해 형성되는 환형 공간에서 이루어진다.
- [0035] 필터 하우징(10)은 관례적으로 약제 생산에 허용되는 플라스틱으로 제조된다. 필터 하우징의 제조를 위해, 표준 플라스틱 성형 방법(예컨대 사출 성형, 압출 등)이 사용된다. 바람직하게는, 필터 하우징은 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, PMMA, POM, 폴리카보네이트(특히 마크롤론(Makrolon))와 같은 기술분야의 기술자에게 공지된 열가소성 플라스틱으로 제조된다.
- [0036] 바람직한 실시형태에서는, 필터 챔버(13)의 생성물 접촉 벽과, 몇몇 상황에서는 기부(12)의 생성물 접촉 벽도 플라스틱 필름으로 제조되며, 이로써 필터 하우징은 전체 또는 일부가 플라스틱 파우치(pouch)로서 구성된다. 이 경우, 여과에 필요한 과압은 적어도 필터 챔버(13) 내부에서 파우치의 벽을 통해 압력 안정성 유지 장치로 전달된다. 이 방법은 바람직하게는 대략 5 l 내지 50 l 인 비교적 큰 규모에 사용되는데, 그렇지 않을 경우 이런 규모에서는 FDS 유닛의 비용으로 인해 일회용 적용이 어려워질 수 있다. 필터 챔버(13)와 기부(12) 사이의 용이하게 분리 가능한 연결로서, 폐쇄가능 클램프(예컨대, 트리클램프(Triclamp))를 사용한 통상적인 클램핑 연결을 사용할 수 있으려면, 필터 챔버(13)와 기부(12)에 대응하는 연결 플랜지를 마련하는 것이 편리할 수 있다. 대안으로서, 필터 하우징은 (예컨대 나사 또는 베이오넷 연결부를 사용하여) 서로 볼트 집합될 수 있다. 추가적인 바람직한 실시형태에서, 필터 챔버(13)와 기부(12)는 용접식, 접착식 또는 압축 집합에 의해 서로 분리 불가능하게 연결된다.
- [0037] FDS 유닛 내부에서 이루어지는 단백질 결정의 재현탁/재가용화는 밀폐가능 FDS 유닛에서 폐쇄형 생성물 처리를 위해 바람직한 것이지만, 필터 챔버(13)와 기부(12)가 분리 불가능하게 연결되는 경우에는 생성물의 회수를 위해 절대적으로 필요하다. 이 경우, 재현탁/재가용화의 가속화에 필요한 에너지 입력은 바람직하게는 비침습적으로, 즉 폐쇄형 시스템에 개입하지 않는 상태에서 예컨대 케도형 또는 회전 진동형 진탕을 통해 필터 챔버(13) 내로 도입된다. 회전 진동의 혼합 방법을 사용할 수 있으려면, 적어도 필터 챔버(13)의 영역에서 유동 차단 요소(예컨대 유동 방해자 또는 다각형 단면)를 필터 하우징(10)에 마련하는 것이 편리할 수 있다.
- [0038] 여과를 수행하기 위해, 단백질 결정의 현탁액(30)이 필터 챔버(13) 내로 공급된다. 이 경우 필터 챔버(13)는 밀폐가능 통기관(22)을 통해 통기된다. 소규모용 FDS 유닛의 크기는 대개 5 ml와 500 ml이다. 그러나, 대규모로는 총 체적이 50 l 이상인 FDS 유닛이 제조될 수도 있다. 필터 챔버(13)의 종횡비(높이 대 직경비(H/D))는 필터 하우징(10)의 상부에서 이루어지는 액체 분배의 유형 및 효율성과, 필터 케이크(20)의 최적 달성가능 높이

에 따라 달라진다. 중형비는 여과 대상 단백질 결정의 특정 물성, 특히 결정의 크기, 안정성 및 압축성을 고려하여 본 장치에서 1 cm 내지 20 cm, 바람직하게는 2 cm와 8 cm 사이, 특히 바람직하게는 3 cm와 5 cm 사이의 필터 케이크 높이가 달성될 수 있도록 선택된다.

[0039] 가능한 압력 강하 문제 때문에 (압력 강하는 결정의 크기 분포, 안정성 및 압축성과 용액의 점도 이외에도 케이크 높이에 따라 현저히 달라진다), 대체로 일정한 케이크 높이가 규모 확대시 유리하다. 수평한 필터판(17)의 사용으로 인해, 이는 규모 확대에 따라 필터 챔버의 H/D비가 연속적으로 감소한다는 것을 의미한다. 그럼에도 비교적 큰 규모에서 균일한 케이크 높이를 달성하기 위해서는, 선택적으로 효과적인 액체 분배 수단이 필요하다.

[0040] 일반적으로, 단백질 결정 현탁액(30)은 적어도 하나의 유입구(15)를 가진 액체 분배기(50)를 통해 필터 챔버(13) 내로 공급된다(도 1, 도 2, 도 4, 도 5, 도 6 및 도 7). 바람직하게는, 현탁액(20)은 필터 케이크(20)가 균일하게 축적되도록 FDS 유닛 내로 도입된다. 필터 케이크(20)의 균일한 축적은 이에 의해 건조의 지속기간 및 강도가 결정되고 이로써 활성의 상실을 초래하는 원치 않는 생성물 오염과 부작용의 정도가 결정되기 때문에 FDS 유닛이 제대로 기능하기 위해 극히 중요하다.

[0041] 5 ml와 500 ml로 소형이고 그리고/또는 FDS 유닛의 중형비(H/D)가 1 이상으로 높은 경우에는, 현탁액(30)은 바람직하게는 공급 방향이 접선 방향 또는 중심축 방향인 단일 유입구(15)로 구성되는 액체 분배기(50)를 통해 공급된다(도 1, 도 2).

[0042] 그러나, 필터 챔버(13)가 50 l에 이르는 대형이고 그리고/또는 중형비(H/D)가 1 미만(H/D < 1)으로 낮은 경우에는, 필터 챔버(13)의 단면에 걸쳐 현저히 보다 양호하게 현탁액 분배가 이루어지는 것이 유리하다. 이를 위해 액체 분배기(50)에는 바람직하게는 분배판(54)이 구비된다.

[0043] 분배판을 갖춘 액체 분배기는 크로마토그래피에는 빈번히 사용되지만, 낮은 채널 높이, 급격한 굴곡(sharp bend), 사공간, 및 (고체 침전) 라인의 낙하 배향의 결여로 인해 현탁액의 분배용으로는 대부분 적합하지 않다. WO2010/138061 A1은 출구가 격자 형상으로 배열되는 분배판을 가지는 나무 형상 액체 분배기를 설명한다. 복잡한 나무 형상 라인 구조물은 "자유 변형(free form) 제조"에 의해 제조되며 세정이 특히 간단하다. 본 분배기는 현탁액의 분배용으로는 충분히 적합하지만 제조가 복잡하고 본 출원에서 추구하는 일회용 용례로는 고가이다.

[0044] 따라서, 본 발명의 목적은 사공간이 없고 현탁액이 분배판을 통해 계속해서 규칙적으로 낙하할 수 있도록 하여 현탁액의 균일한 분배에 적합하되, 간단하고 편리하게 구성될 수 있는 액체 분배기를 제공하는 것이다.

[0045] 일회용 용례에 적절한 본 발명에 따른 액체 분배기(50)는 길이와 직경이 동일하여 압력 강하가 대략 동일한 신축성 관형 라인(52)을 통해 분배판(54)에 연결되는 예비분배기(56)를 가진다(도 4). 신축성 관형 라인(52)은 가능한 한 연속적인 경사도로 신장되어 분배판(54)의 수직 출구(53) 내로 전개된다. FDS 유닛의 직경에 따라, 외측 관형 섬유의 적절한 영역은 5°와 75°사이이고, 특히 바람직하게는 20°내지 60°이다. 분배판(54) 상의 출구(53)의 분포는 일반적으로 첫째, 60° 분할에서 유추하여 출구가 서로 대략 일정한 상호 간격을 가지고, 둘째, 그럼에도 벽 가까이에서도 균일한 분포를 이루기 위해 원형 라인(57) 상에 배치되도록 정해진다(도 5). 이 경우, 벽에서 출구(53)까지의 거리는 바람직하게는 원형 라인(57)의 상호 거리의 1/2에 해당한다. 단위 원주당 보어홀의 수는 수직으로 배열된 필터판(17)에 적절한 본 구성에서는 일정하게 유지되며 보다 큰 후속 원형 라인(57)으로 넘어가면서 출구(53)는 각각 여섯 개씩 증가한다. 적절한 고체 분배에 필요한 표면당 출구의 수는 예컨대 입자 밀도 및 입도 분포, 입자의 낙하 속도, 여과 속도, 필터 케이크(20)의 높이, 그리고 필터 챔버(13)의 중형비와 같은 많은 요인에 좌우된다. 본 발명에 따른 분배기를 통해 충전되고 190 mm의 직경을 갖는 필터 챔버(13)는, 10 g/l의 PANX 입자를 사용한 모형 실험시, 대략 40 mm의 케이크 높이에 기초하여 그리고 이에 따라 0.5의 H/D비에서, 이미 충분히 양호한 입자 분포를 갖는 상태에서 대략 2% 내지 3%의 중간(median) 절대 높이 차를 산출하였다. 이를 위해 요구되는 분배기는 일곱 개의 출구를 가지며 보어홀의 간격은 대략 63 mm이다.

[0046] 본 발명에 따른 분배기의 특정한 실시형태에서, 각각의 출구는 비분기형(unbranched) 관형 라인(52)을 통해 예비분배기(56)에 연결된다. 일반적으로, 신축성 실리콘 튜브가 신축성 관형 라인으로서 사용된다. 일반적으로, 신축성 관형 라인은 예비분배기에 가압되거나, 주조되거나, 용접되거나, 접착제로 묶인다(도 4).

[0047] 예비분배기는 일반적으로 축방향 또는 접선방향으로 배열된 공급관(15)을 통해 현탁액(30)을 공급받는다.

[0048] 공정 규모를 추가로 확장하거나, 여과가 어려운 생성물일 경우에는 표면에 필터 케이크를 축적하지 않고 필터

캔들(18)과 필터 튜브(19) 사이의 환형 공간에 필터 케이크를 축적하는 것이 유리할 수 있다(도 6). 이는 압력 강하가 필터 케이크의 높이와 상관없이 설정될 수 있다는 큰 장점을 낳는다. 그 결과, 규모와 상관없이, 특히 장치의 공간 요건이나 압력 하중 지지 능력 면에서 상당한 장점을 가져오는 세장형 기하구조가 이루어질 수 있다. 이 배열에서, 필터 설비(18, 19)의 높이는 바람직하게는 필터 케이크(20)의 높이에 최대한 정확하게 대응한다. 여과는 양 필터 요소(18, 19) 및/또는 유출구(14, 16)를 통한 동시 인출에 의해 진행되는 데 반해, 건조는 유출구(16)를 통한 인출, 즉 내부에서 외부를 향한 인출의 경우에는 유출구(14)를 통해 건조 가스 첨가하거나, 반대 방향일 경우에는 연결부를 맞바꾸어 건조 가스를 첨가함으로써 수행된다. 케이크와 필터 높이가 동일한 경우, 이는 케이크의 압력 강하 분포가 균일하고 생성물의 건조가 매우 균일하게 이루어진다는 장점을 가진다. 특히 충전 정도가 과도하게 높을 경우에는 최상층을 보다 양호하게 건조하고 필터 케이크(20) 위에 형성되는 사공간 영역을 제거할 수 있도록, 도입 건조 가스의 소부분을 유입구(15)를 통해 추가로 도입하는 것이 유리할 수 있다. 프렉탈 액체 분배기의 출구 보어홀의 분배판(54) 내 배열은 바람직하게는 환형 채널의 중앙 원형 라인(57) 상에서 환형 채널의 홀 간격(L)(59) 대 폭(B)(58) 비가 1과 동일하도록 진행된다(L/B =1).

[0049] 필터 매체(11)를 통해 흐르는 여과액(40)은 하부 필터 하우징의 기부(12)에 형성된 바람직하게는 중앙의 유출구(14)를 통해 제거될 수 있다.

[0050] 필터 케이크(20)는 여과 후에 FDS 유닛 내에서 세척될 수 있다.

[0051] 본 발명의 FDS 유닛은 바람직하게는 도 3에 도시된 바와 같은 시스템에 사용되지만 이에 한정되지는 않는다. 단백질 결정이 건조되기 전에, 모액(mother liquor) 또는 세척액으로 구성된 잔여 여과액(40)은 대개 가스(140), 바람직하게는 살균 여과된 공기 또는 질소에 의해 필터 케이크(20)로부터 배출된다. 가스는 대개 유입구(15)를 통해 도입되며, 가스 및/또는 액체는 유출구(14)를 통해 방출된다. 바람직하게는, 가스(140)를 건조하기 위해 온도가 가스 히터(160)에 의해 소정 레벨까지 상승하고 가스 가습기(165)를 통해 최소 잔류 수분 함량까지 조절된다. 가스 제습기는 수분 함량이 불충분할 경우에 예컨대 응집, 변색, 캐러멜화에 의해 생성물이 비가역적으로 손상되는 것을 방지하도록 되어 있다. 특히, 부적절한 잔류 습도는 (활성의 상실을 포함하여) 변성이나 재가용화 곤란을 초래할 수 있다.

[0052] 건조가 수행된 후에, FDS 유닛의 유입구 또는 유출구는 클램핑 해제될 수 있다. 이를 위해, 예컨대 신축성 관형 라인(66)이 유입구(15) 또는 유출구(14)로 끌어 당겨지고 바람직하게는 약학적 순응성 실리콘 또는 C-Flex로 제조되는 신축성 튜브 클램프(67)가 적절하다. 따라서, 여과, 세척, 건조된 단백질 결정은 수송 및 후속 보관 중에도 중간에 개방되지 않는 상태로 FDS 유닛 내에 남아있을 수 있다. 이렇게 하여 완전 폐쇄형 취급이 가능하다.

[0053] 단백질 결정이 재용해되어야 할 경우에는 필터 유닛을 개방한 후에 생성물을 제거하는 것이 합당하다. 그러나, 바람직하게는, 재가용화 또는 재현탁은 폐쇄 작동 모드를 유지한 상태로 FDS 유닛 내부에서 수행된다. 이는 예컨대 (적절한 액체를 사용하여 먼저 유출구(14)를 거쳐 유입구(15)를 통해 이루어지는) 역류에 의한 적절한 에너지 입력에 의해 비침습적으로 진행될 수 있다. 유체역학적인 혼합 성능의 향상을 위하여, 결정의 현탁을 위하여, 또는 궁극적으로 가용화 속도의 상승을 위하여, FDS 유닛은 특별한 궤도형 진탕기(60) 상에서 교반될 수 있다(도 8). 진탕기(60)는 가요성 관형 라인(66)과 신축성 튜브 클램프(67)를 포함하는 FDS 유닛을 수납하기 위한 용기(62)를 가지며, 캠(63)을 통해 궤도형 진동 운동에 돌입한다. 유동 차단 요소(예컨대, 다각형 단면 또는 유동 방해자)가 FDS 유닛의 필터 챔버(13)에 합체될 경우에는, 수직 회전 진동 반응기의 운동은 철저한 혼합과 현탁, 그리고 가속화된 가용화를 보장할 수 있다.

[0054] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 FDS 유닛을 운용하기 위한 시스템으로서,

[0055] - 하나 이상의 결정화 및/또는 침전 및 보정 매체(101)용 보유조에 라인을 통해 연결되고, 병행, 순차적 또는 간헐적 운용시 타측이 본 발명에 따른 하나 이상의 FDS 유닛에 연결되는 결정화 탱크(100)와,

[0056] - 연결부를 통해 FDS 유닛의 유출구(14)에 연결되는 모액 보유조(110)를 포함하는 시스템에 관한 것이다.

[0057] 단백질(약학적 활성 펩티드 및 단백질과, 치료용 항체)이나 여타 결정화가능 또는 침전가능 활성 성분의 기술적인 결정화는 필요한 모든 결정화 및 보정 매체용 보유조에 대한 충분한 수의 연결부를 가지는 결정화 탱크(100)에서 이루어진다.

[0058] 결정화 후, 현탁액(30)은 적절한 수송 속도에서 바람직하게는 약간의 과압을 통해 펌프의 사용을 피하여 가능한 입자의 손상 없이 FDS 유닛의 필터 챔버(13)로 전달된다. 이를 위해, 가스압이 예컨대 3방향 밸브(120)를 통해 결정화 탱크의 상부에 연결되고 압력계(230)를 통해 조절된다. 결정 현탁액은 대개 0.2 bar 내지 1.5

bar, 바람직하게는 0.5 bar 내지 1.0 bar의 여과 유입구 압력(inlet pressure)에서 여과된다. 현탁액(30)은 여과 매체(FDS 유닛에 구조에 따라 11, 17, 18 또는 19)에 의해 보유된다. 바람직한 실시형태에서, FDS 유닛의 출구(14)로부터 배출되는 여과액(40)은 추가 3방향 밸브(130)를 통해 여과액 보유조(110)로 공급된다.

- [0059] 결정화 탱크(100)와 FDS 유닛으로부터 모든 액체가 방출되어 예비건조된 필터 케이크(20)만이 FDS 유닛에 남을 때 여과는 종료된다.
- [0060] 여과 후에, 필터 케이크(20)는 여전히 결정화 액체에 의해 둘러싸인다. 바람직하게는, 결정화 액체는 이제 건조 가스로 대체된다.
- [0061] 이를 위해, 건조 가스는 여과 유닛을 통과할 수 있다. 일반적으로는, 건조를 위해, 소정의 잔류 습도를 갖는 압축 가스가 1 bar 내지 3 bar, 바람직하게는 2 bar 내지 3 bar의 입구 압력에서 사용된다. 따라서 건조를 위해 장치를 재구성할 필요가 없다.
- [0062] 바람직한 실시형태에서, 건조용 시스템은 별도의 건조 가스 라인과 3방향 밸브(120, 130)를 포함하는 건조 유닛을 포함한다. 이들은 (적절한 수분 부하 상태의) 건조 가스가 측관을 통해 결정화 반응기 주위에 전도되도록 설정된다. 건조 가스의 수송과 가열을 위해, 예컨대 가열 자켓을 가지는 관형 라인이 가스 히터(160)로서 사용될 수 있다. 또한, 바람직하게는 건조 가스의 수분 함량은 최소값으로 설정된다. 이를 위해, 건조 가스의 습도는 바람직하게는 건조 유닛으로 도입되기 전에 조절되고 습도 센서(210)를 통해 제어된다. 습도 요건이 비교적 높은 경우에는, 최소 습도는 가스 스트림 내의 습윤 장치(165)를 통해 조절될 수 있다.
- [0063] 바람직하게는, 필터 케이크의 건조 또한 일회용 FDS 유닛의 출구에 배치되는 습도 센서(220)를 통해 모니터링된다.
- [0064] 건조 중에 잠재적으로 발생하는 분진 방출을 최소화하기 위해, 여과 중에 보유조(110)에 수거되는 여과액(40)은 건조시 배출 가스(150)의 세척액 역할을 한다.
- [0065] 본 발명의 추가 실시형태에서, 본 발명에 따른 FDS 유닛은 필터 케이크를 최소 침습적으로 표본 추출하기 위한 수단을 가진다. 예컨대, FDS 유닛은 필터 케이크 내로 추출용 삽을 도입하기 위한 밀폐가능 개구를 가진다. 바람직하게는, 추출용 삽은 수평 및 수직으로 필터 케이크 내로 도입될 수 있다.
- [0066] 이상에서 설명한 본 발명은 고체 현탁액의 하향 처리의 많은 공정 단계에 필적하는 많은 조합을 가능하게 한다.
- [0067] 또한, 본 발명은,
- [0068] 1) 청구항 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 시스템에서 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 단일 필터 유닛 또는 병렬 연결된 필터 유닛으로 고체 현탁액을 여과하는 단계와,
- [0069] 2) 보유된 고체를 세척하거나 매체를 변경하고, 선택적으로 건조 가스에 의해 보유된 고체를 대류 건조하는 단계와,
- [0070] 3) 시스템으로부터 고체 충전된 필터 유닛을 회수하는 단계와,
- [0071] 4) 고체 충전된 필터 유닛을 수송 및 저장하고, 선택적으로 필터 유닛 내에서 용해 및/또는 재현탁에 의해 단백질을 재구성하는 단계를 포함하는 고체 현탁액의 후속 처리 방법에 관한 것이다.
- [0072] 바람직하게는, 대류 건조는 온도, 체적 유량, 수분 함량과 같은 제어가능한 매개변수에 의해, 또는 이들의 조합에 의해 수행된다.
- [0073] 상이한 세공 크기를 갖는 필터판을 사용함으로써, 상술한 모든 단계는 각각의 용례 또는 각각의 단백질 결정 현탁액에 적합화될 수 있다. 스테인레스강 또는 유리 구성과 비교하여, 본 발명에 따른 FDS 유닛의 일회용 구조는 세정 및 세정 확인 비용을 크게 저감한다.
- [0074] 본 발명에 따른 일회용 FDS 유닛은 특히 단백질 결정(약학적 활성 펩티드 및 단백질과 치료용 항체)을 분리하는데 적절하지만 이에 한정되지는 않는다. 본 발명에 따른 일회용 FDS 유닛은 특히 우수 의약품 제조관리기준의 규정에 유의해야 할 경우에 여타 결정질 화합물을 분리하는 데에도 유용하다.
- [0075] 본 발명에 따른 FDS 유닛과 그 적용을 위한 시스템은 도 1 내지 도 6에 예로서 개략적으로 도시되어 있지만 도시된 실시형태에 한정되지는 않는다.

부호의 설명

[0076]

10: 필터 하우징	11: 필터 매체
12: 기부	13: 필터 챔버
14: 유출구	15: 유입구
16: 유출구	17: 필터판
18: 필터 캔들	20: 필터 케이싱
22: 통기관	30: 현탁액
40: 여과액	50: 액체 분배기
51: 60° 분할	52: 신축성 관형 라인
53: 출구	54: 분배판
56: 예비분배기	57: 원형 라인
58: 링 간극 폭	59: 홀 간격
60: 진탕기	62: 용기
63: 캡	66: 신축성 관형 라인
67: 신축성 튜브 클램프	100: 결정화 탱크/침전 탱크
101: 보정 매체	110: 보유조
120: 3방향 탭/밸브	130: 3방향 탭/밸브
140: 가스	150: 오프가스
160: 가스 히터	160: 가스 가습기
200: 유량계	210: 수분/온도 센서
220: 수분 센서	230: 압력계

실시예:

건본 단백질의 여과를 위해, 체적이 100 ml이고, 직경이 26 mm이고, 중형비가 5.8인 필터 챔버(13)와 폴리옥시 메틸렌(POM)으로 제조되는 나사 장착식 기부(12)를 가지는 필터 하우징(10)으로 도 1에 따른 FDS 유닛을 제조하였다. 필터 하우징(10)과 기부(12)의 벽 두께는 작동 압력이 3 bar에 달하고 온도가 $-10^{\circ}\text{C} \leq [T^{\circ}\text{C}] \leq 60^{\circ}\text{C}$ 인 선택된 조건에 맞게 치수를 정하였다. 필터 매체(11)로서, 세공 크기가 5 μm 인 소결 금속판을 사용하였다(직경 34mm: 두께 5mm). 폐쇄 클램프(트리클램프)를 사용하는 클램프 연결을 통해 필터 챔버(13), 필터 매체(11) 및 기부(12)를 서로 체결하였다.

결정화

건본 단백질을 40 mM의 구연산염(Na-citrate)(초기 pH 2.7)에 10 g/l의 농도로 용해하여 도입하였다. 이어서 3.2의 핵형성 pH까지 침전제를 첨가하였다(수산화나트륨액 0.75 M; 5분에 15 ml 첨가). 이 pH에서, 3시간 동안 용액을 교반하였다(교반기 속도 200 rpm). 핵형성 시점 후에, 4.5의 최종 pH까지 용액에 침전제를 첨가하였다. 17시간 동안 실온에서 용액을 교반하였다.

통계적 실험 설계를 통해 단백질 결정의 후속 여과 및 건조의 최적 공정 매개변수를 설정하였다. 주요 반응 및 2-인자 반응과 최적 공정 매개변수를 도출하는 반응 표면 모델을 준비하였다.

여과

사용되는 건본 단백질에 대해, 최적 여과 입구 압력을 0.5 bar로 정하였다. 사용되는 건본 단백질에 대해, 최적 케이싱 높이를 4.5 cm(± 0.5)로 정하였다.

건조

사용되는 건본 단백질에 대해, 압축 공기의 최적 입구 압력을 2.5 bar(± 0.5)로 정하였다. 건조 온도(압축 가

스의 온도)는 표적 단백질의 온도 안정성에 따라 30℃와 50℃ 사이로 설정된다. 사용되는 건본 단백질에 대해, 최적 온도가 45℃(±5)인 압축 공기를 사용하였다. 추가적인 공기 가습 없이 0.5% 내지 1.0%인 압축 공기의 상대 습도를 제공할 수 있었다. 압축 공기의 상대 습도는 필터 케이크의 파잉 건조에 의한 생성물의 손상을 방지하기에 충분할 정도로 설정되었다. 사용되는 건본 단백질에 대해, 최적 건조 시간을 17.5시간(±1)으로 정하였다. 가열 자켓을 가진 튜브 라인으로 구성된 가스 히터(160)를 사용하여 4 m³/h에 이르는 체적 유량을 55℃의 온도까지 가열할 수 있었다.

이상의 실험 조건 하에서, 다음의 측정값이 관정되었다.

결정화 수율: 98%

모액 내 생성물 손실: 1%

여과 유속(flux): 1556 ℓ/h×m²×bar

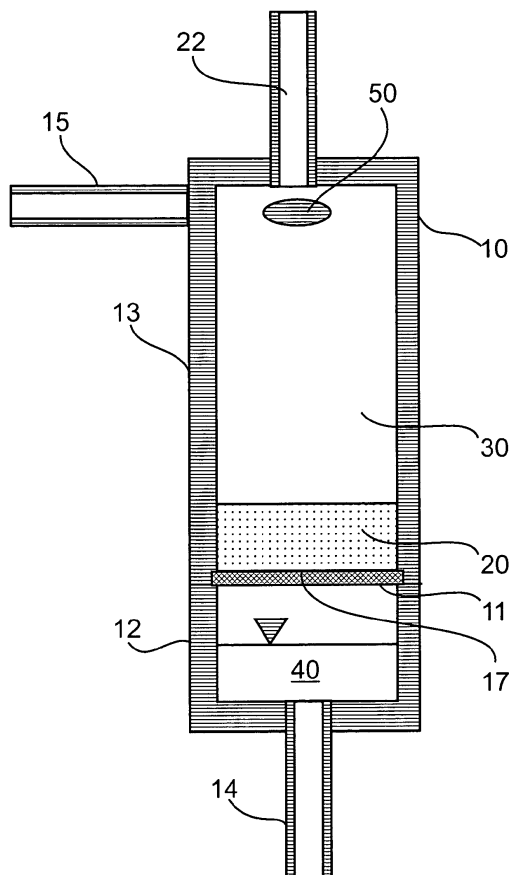
고체/FDS 유닛(부하 능력); 13 g [결정 고체/FDS 유닛](체적: 22 cm³)

잔류 수분 함량(칼-피셔 법): 4%

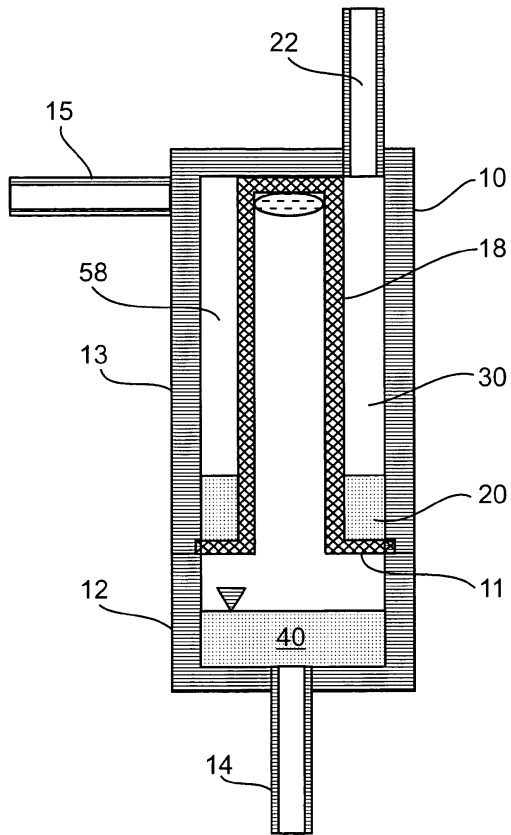
생성물 순도(RP-HPLC): 95%

도면

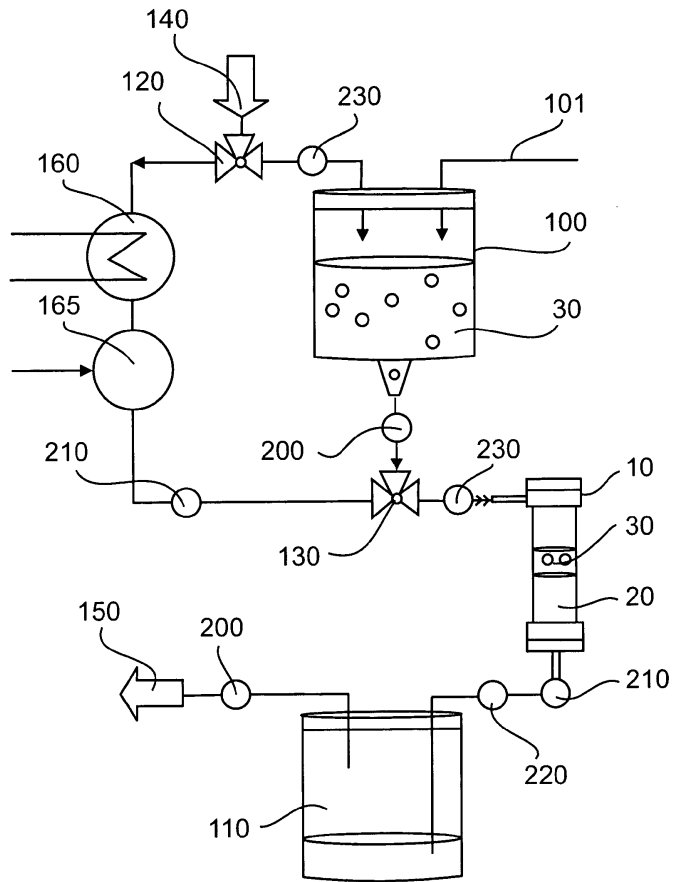
도면1



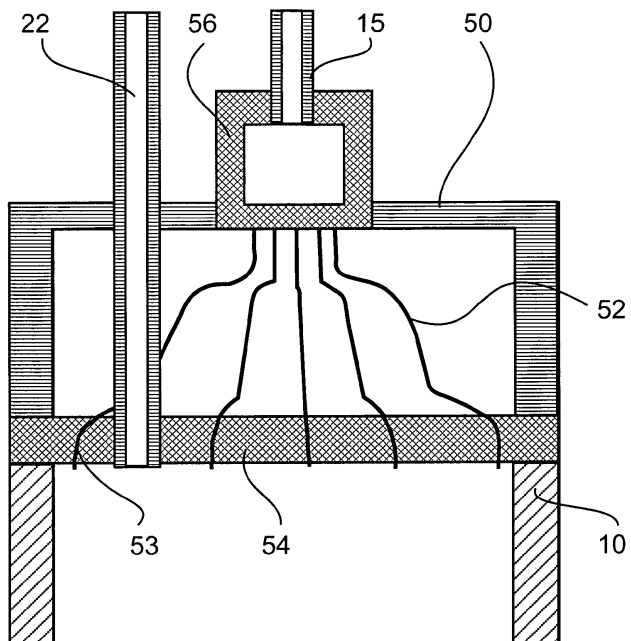
도면2



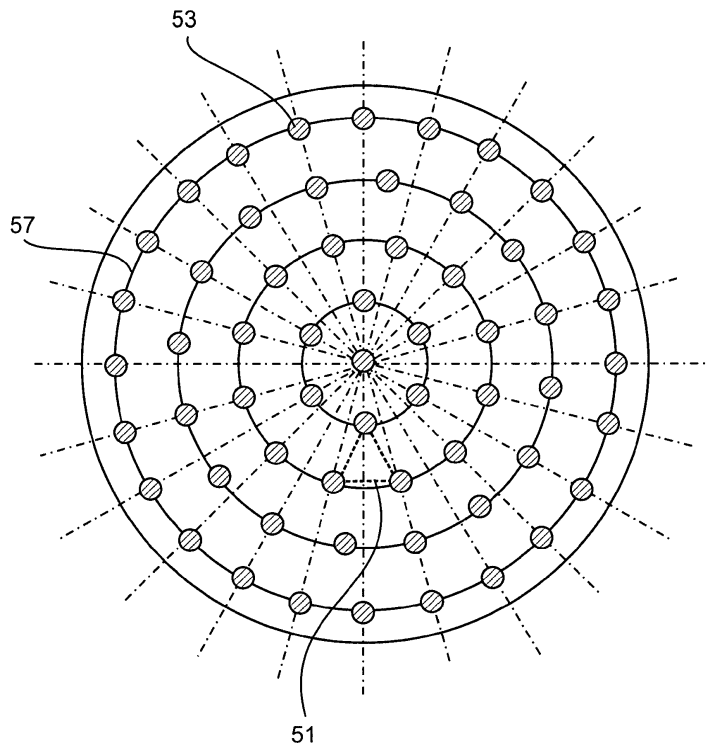
도면3



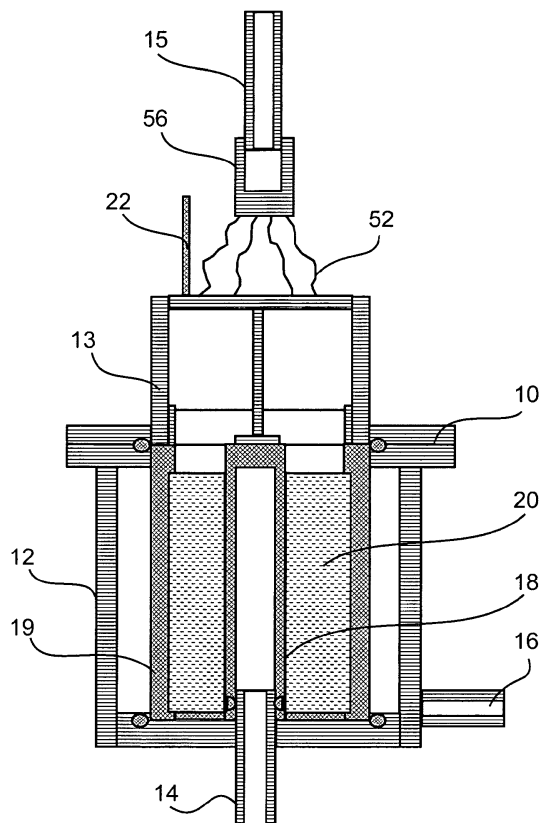
도면4



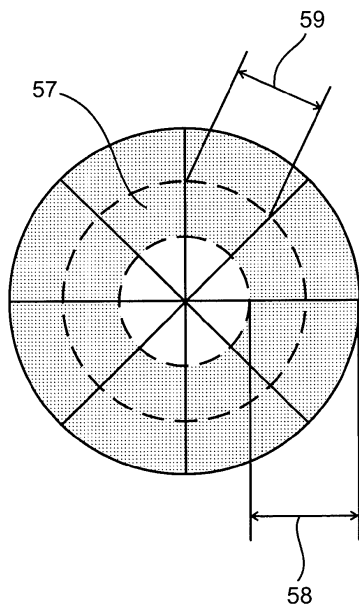
도면5



도면6



도면7



도면8

