

NIBRT (National Institute for Bioprocessing Research and Training) 연수기

본 연수기는 한국보건산업진흥원 “바이오의약품 생산인력 해외 연수 단 지원 사업”의 지원을 받아 작성한 보고서입니다.



작성자 : ICGM 김지영 박사

■ 연수 목적

- 해외 제약 선진 국가의 주요 교육센터와 연계하여 전문인력 육성 프로그램에 참여하기를 희망하는 국내 기업 종사자들에게 교육 지원
 - 선진 국가의 연수 프로그램을 통해 제약·바이오 분야의 전문 지식 및 교육 방법 습득

■ 연수 개요

- 연수기관 : 아일랜드 NIBRT
- 파견일시 : 2019년 8월 25일 (일) ~ 9월 1일 (일) (6박 8일)
- 지원대상 : 국내 제약·바이오 기업 및 기관 관계자 4명
- 지원혜택 : 교육비 지원 2,600유로(약 330만원) 지원(1인)

* 항공료 및 숙박비 등 체재비는 개별 부담

○ 주요내용

- NIBRT에서 제공하는 교육 프로그램을 통해 제약·바이오 분야의 전문 지식 습득
 - ① Upstream Processing Operations (8.26~8.27, 2 Day Course)
 - ② Downstream Processing Operations (8.28~8.29, 2 Day Course)

■ NIBRT (National Institute for Bioprocessing Research and Training)

- 아일랜드 바이오의약품 산업 개발 촉진 및 바이오 의약품 인재 양성을 위해 정부 주도 투자로 대형 교육시설 건립
- 의약품 생산, 의약품제조관리기준(GMP), 품질관리(QC) 등 제약·바이오 공정 전 과정에 걸쳐 현장 교육 제공

	현 황		
임직원	총 50명 - 전문강사 15명 - 운영/지원 35명		
운영비	약 3백만 유로 (정부지원 10%, 자체조달 90%) - 교육과정, 연구과제 수행 등의 수익 - 관련업체 협찬 및 기부		
교육센터	6,500m ²	교육실적	4,300명('18)
교육시설	Upstream Suite: 1 x 30 litre and 2 x 150 litre stainless steel bioreactors and 200L single use STR, perfusion system, disc stack centrifuge, depth (stainless steel and single use) and micro-filtration skids Downstream Suite: 2 x ultrafiltration / diafiltration automated systems, 2 x automated process chromatography systems, automated column packing technologies, viral inactivation vessels and a number of integrity test stations		

○ 교육내용

□ Upstream Processing Operations (2 Day Course)

- cell culturing techniques using small scale shake flasks
- practical experience using both stainless steel and disposable bioreactor systems
- Trainees will prepare and run a steam in place cycle on a stainless steel bioreactor and then inoculate a production batch into a stainless steel bioreactor

□ Downstream Processing Operations (2 Day Course)

- hands-on practical and lecture components covering topics such as ultrafiltration / diafiltration, viral clearance and chromatography
- basics of UF / DF and chromatography in a theory session and performing session

○ 상세일정

일자	주요 일정
8.25(일)	(이동) 인천 → 아일랜드
8.26(월)	NIBRT 연수프로그램 수강(Upstream Processing Operations)
8.27(화)	
8.28(수)	NIBRT 연수프로그램 수강(Downstream Processing Operations)
8.29(목)	
8.30(금)	현지 공장 방문 - SK Biotech(www.skbiotech.com)
8.31(토)	(이동) 아일랜드 → 인천 * 9월 1일 (일) 도착

■ 문의처

- 문의 : 한국보건산업진흥원 제약바이오글로벌팀 이성빈 연구원
(043)713-8635, lsb0409@khidi.or.kr

■ 개요

- NIBRT는 더블린의 University College Dublin (UCD)의 한쪽에 위치하고 있음
- Upstream Processing의 장비는 Wave Bioreactor, Disposable Stirred Tank Reactor (STR), 150L 수준의 STR 등을 보유하고 있음
- Downstream Processing의 장비는 AKTA Process Chromatography, Ultrafiltration / Diafiltration, Cell Harvest에 사용되는 Microfiltration, Disk Stack Centrifuge 등을 보유하고 있음



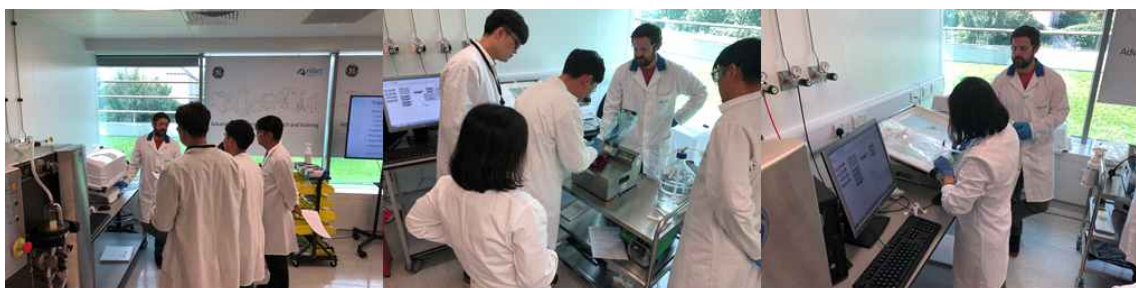
- 본 연수는 한구보건산업진흥원의 지원을 받아 참석한 4명과 Janssen의 엔지니어 5명을 포함하여 9명을 대상으로 이루어졌음
- 본 교육은 Biopharmaceuticals을 개발하는 기업의 Process Development를 담당하고 있는 공정개발팀장 및 연구원들에게 Bioprocessing의 다양한 이론교육을 통하여 직접 운용하고 있는 장비에 대한 작동원리와 Biopharmaceuticals에 대한 기본 이해를 높임으로서 보다 효율적인 공정개발을 수행할 수 있다는 점에서 매우 유용한 교육이라 사료됨

① 1일차

- Biopharmaceuticals 정의 및 종류, 최근 동향 등을 소개함
- 세포 종류, Biopharmaceuticals 제조에 사용되는 세포, 그 특징에 대한 이론 교육을 함
- 세포를 액체질소에서 꺼내어 Inoculation하고 세포의 개수를 Hemacytometer와 Automatic Cell Counter로 세는 법에 대한 실습함
- 1일차 교육은 기본적인 Biopharmaceuticals 내용의 위주로 진행되었고 Janssen의 엔지니어들은 매우 신나고 흥미롭게 수업에 참여하였음

② 2일차

- Bioreactor 구조 및 구성품의 기본적인 이해, 구성품의 영향, 온도, pH 등을 조절하는 이론 교육으로 시작함. 교육내용은 Bioreactor에 대한 기본적인 지식이 없는 사람도 이해하기 쉽게 체계적으로 구성되어 있었으며, 강의 속도나 질문에 대한 답변 내용도 좋았음
- 실습은 WAVE Bioreactor의 사용법으로 NIBRT에는 GE Healthcare사와 Sartorius사의 WAVE Bioreactor 2종류를 보유하고 있어 우리나라 사람들은 GE사, Janssen의 엔지니어들은 Sartorius사로 실습함
- 교육내용은 WAVE Bioreactor의 Thermoplate에 Disposable Culture Bag을 장착하는 방법, Culture Bag에 부착되어 있는 각각의 Tubing의 용도에 대한 설명, 세포배양에 필요한 가스를 연결하는 방법, Culture Bag에 Media를 넣을 때 주의점 및 방법, Biowealder를 이용한 Tube 연결법, Sealer를 이용하여 Tube 연결을 끊는 법 등으로 구성됨
- 또한, 다양한 종류의 일회용 Tube Connector를 소개하였는데 이들 일회용 Tube Connector를 사용할 경우, Biowealder를 사용할 필요가 없어 편리하고 Biowealder 구매 비용 및 고가의 Blade 구매비용을 줄일 수 있어 연간 생산회수가 적은 생산 시설에서 사용하기에 적당하나, Culture Bag을 제작할 때 일회용 Connector를 부착하도록 사전 주문 제작해야 하는 단점도 있음



- 실습교육은 150L 용량 Stirred Tank Reactor (STR) 교육으로 STR은 사용 전 무균 환경을 만들기 위한 pre-sterilization 과정, 사용 및 세척 후 유지 및 관리를 위한 post-sterilization을 진행하는데, 교육 내용은 pre-sterilization을 진행하기 전 확인하고 준비해야 할 사항들에 관한 것들이었음
- 교육은 Bioreactor의 내부를 세척하는데 사용되는 두 개의 Spray Ball과 이를 연결하고 있던 스테인레스관을 제거하고 그 위치를 봉합하는 과정으로부터 시작하였음. 그 이후 Filter를 연결하는 법, 가스를 연결하는 법, Sparger를 교체하는 법, pH Probe를 Calibration하여 Bioreactor에 연결하는 법, DO Sensor를 장착하는 법 등의 교육이 이루어졌음. 교육은 Standard Operating Procedure (SOP)를 따라 진행되었고 Biopharmaceuticals 에서 SOP의 중요성을 다시금 인식하였음
- SOP는 태블릿 PC에 저장되어 있었고, 강사는 태블릿 PC에서 교육에 필요한 SOP를 찾아서 교육생들에게 전달하였음. 요즘에는 SOP를 전자문서의 형태로 보관하는 사례가 늘고 있으나 작업지시서 및 작업기록서 등은 종이문서 등으로 수정할 수 없도록 기록되어야 함

③ 3일차

- Downstream Processing의 첫째 날로 Chromatography 정의, 종류 및 각 Chromatography 특징, 이론적 배경과 장·단점 등의 이론교육을 함. 또한, Harvest 방법과 이들의 장·단점에 대한 소개 및 Ultrafiltration / Diafiltration 이론적인 소개도 함
- Chromatography를 수행하기 위한 Column Packing 등의 실습으로 직경이 10cm인 BPG Column에 Resin을 Packing하는 과정을 실습함. Packing된 Column의 성능을 확인하기 위하여 HETP (Height Equivalent to the Theoretical Plate)와 Asymmetry를 계산하는 방법, Asymmetry가 맞지 않을 경우, 그 원인과 문제점을 해결하는 방법의 이론교육도 진행하여 매우 유용했음
- Chromatography 과정에서 Biopharmaceuticals 분리 정제에 영향을 미치는 가장 중요한 요소 중에 하나가 Column Packing이며, 특히 Biopharmaceuticals의 분리 정제 과정에서 사용되는 대용량 Column은 Packing 과정이 어렵다는 점에 비추어 볼 때, 생산시설에서 실제로 활용되는 BPG Column을 이용한 Packing 실습은 생산 현장에 곧바로 적용할 수 있는 매우 유용한 실습이었음
- Column Chromatography 실습교육은 Upstream Processing 교육에 비하여 빠르게 진행되어 Column Packing 과정을 충분하게 이해할 수 없어 안타까웠음

4 4일차

- Depth filter를 포함하여 Bioprocessing 과정에 이용되는 다양한 Filter의 종류와 특성, Ultrafiltration / Diafiltration의 작동원리, 작동순서, 작동에 영향을 미치는 파라미터들의 계산법 등에 대한 이론교육으로 시작함. Ultrafiltration / Diafiltration의 이론교육은 꼭 필요한 내용이었음
- Bioprocessing의 필요한 과정인 Viral Clearance의 이론교육은 바이러스의 종류, 바이러스를 제거해야 하는 이유, 바이러스 오염의 사례 등을 소개함. 또한, Bioprocessing 과정의 Virus Inactivation과 Virus Removal 방법에 대한 소개가 이루어졌음
- Bioprocessing 과정에서 Viral Clearance는 이전에는 제조공정 중 한번의 Virus Clearance와 한번의 Virus Removal을 진행하였다면, 최근에는 고객사의 요구로 모든 공정 과정에서 Virus Removal을 진행한다고 함. Bioprocessing 모든 공정에서 바이러스를 제거하려는 노력이 최근의 트렌드임을 알 수 있었음
- Ultrafiltration / Diafiltration의 실습은 mini-TFF (Tangential Flow Filtration) 장비를 이용하여 크기가 서로 다른 두 개의 단백질이 들어있는 용액에서 크기가 큰 단백질을 농축하고 Buffer를 Change하는 과정을 수행하였음. 또한, 이 과정에서 Filter Cassette의 성능을 확인할 때 사용하는 NWP (Normalized Water Permeability)를 계산하는 법과 Buffer가 확실히 Change 되었는지를 확인하는 실습은 매우 유용하였음. 다만, 대부분의 Biopharmaceutical 제조 현장에서 자동화 또는 반자동화된 100L 이상의 처리용량을 가진 TFF를 사용하는 현실에서 모든 과정이 수동인 mini-TFF를 이용하는 실습은 조금 아쉬운 점이었음
- Upstream Processing이 끝난 후, 그리고 Downstream Processing이 끝난 후, 각각 평가의 시간이 있었고 시험문제는 간단하면서도 각 과정의 개념 이해에 필요한 내용이었음
- 전반적으로 이론 교육은 쉽고, 짜임새 있게 구성되고 설명되었음
- 실습교육은 Biopharmaceutical 제조에 필요한 내용으로 구성되어 있었으나 짧은 기간 동안 다양한 범위의 장비 및 과정 등을 실습해야 해서 Biopharmaceutical 제조 현장에 직접 적용하기에는 조금 부족하여 아쉬웠음. 좀 더 오랜 기간에 걸쳐 좀 더 심화된 교육을 받는다면 매우 훌륭한 생산인력이 탄생할 것으로 사료됨