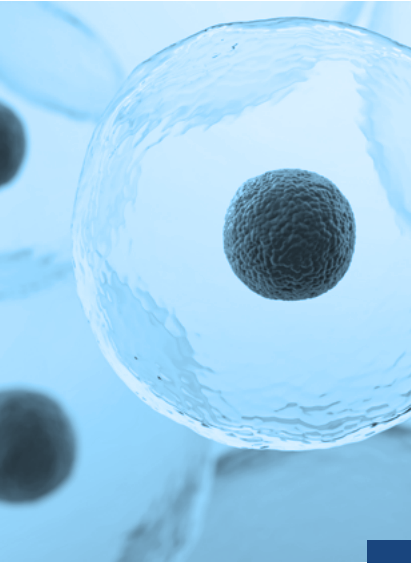




MICROBIAL SOLUTIONS

세포 기반 제품의 신속 미생물 검출을 위한 Celsis Adapt™ 농축 시스템

Celsis Adapt™ 농축 시스템의 장점

- 유통기한이 짧은 제품과 세포 치료제 제품을 3일 안에 신속하게 시험할 수 있습니다.
- 세포를 함유한 검체의 무균 시험을 7일 안에 신속하게 완료할 수 있습니다.
- 세포를 함유한 검체를 세척하고 농축하여 Celsis® 시스템으로 분석할 수 있습니다.
- 자가 세포 치료제와 동종 세포 치료제, 세포 배양 공정 검체를 분석하는데 사용할 수 있습니다.
- 바이오버든, 미생물 한도 시험, 무균 시험에 사용할 수 있습니다.
- 멤브레인 필터법과 직접 점종에 의한 표준 시험 방법에 사용할 수 있습니다.

세포 기반 제품 생산에서 미생물 오염 검출 및 관리는 매우 중요하지만 쉽지 않습니다. 미생물 오염을 제대로 파악하지 못하면, 환자 안전에 중대한 위해가 발생할 수도 있습니다. 작업 효율을 개선하면서 미생물을 신속하게 검출하는 것이 이러한 안전성 문제를 해결하는데 중요합니다. 많은 시험 시설에서 신속 미생물 시험 방법을 구축하려 하는데, 오염 미생물과 치료 세포를 구분하는 것이 품질 관리 시험 시설에 요구되는 사항입니다. Celsis Adapt™ 농축 시스템은 Celsis® ATP-생물 발광 플랫폼으로 분석하기 위하여 세포 기반 검체를 처리하고 검액을 조제하기 위한 시스템입니다. Celsis Adapt™와 Celsis Adapt™ 세포 키트(Cell Kit)의 개발에 따라, 바이오 의약품 업체와 세포 치료제 제조업체 모두 무균 시험과 공정 시험에 Celsis® 신속 미생물 검출 시스템을 이용할 수 있게 되었습니다.

유통기한이 짧은 세포 치료제 제품

유통기한이 짧은 세포 치료제의 제조 공정은 주로 수작업으로 진행되며, 따라서 전통적인 바이오 의약품 제조 공정보다 오염 위험성이 더 증가합니다. 또한 공정서 기준에 따른 무균 시험을 완료하기 전에 제품을 출하하여 환자에게 투여하는 경우가 많습니다. “위험한 상태”로 제품이 출하되는 것입니다. 심지어 신속하다고 여겨지는 검출 기술을 사용해도 “위험한 상태”로 제품을 출하해야 하거나, 세포 기반 제품의 시험에 적절하지 않고 세균, 효모, 곰팡이 등 다양한 종류의 미생물을 검출하지 못하는 경우도 있습니다. 또한 세포 치료제 제품은 제조 규모가 작기 때문에 QC 시험에 사용할 검체의 양도 제한적입니다. 세포 치료제와 같이 유통기한이 짧은 의약품이 미생물에 오염되어 면역 기능이 저하된 환자에게 오염된 제품이 투여된다면, 환자의 안전이 위험에 처하게 됩니다.

EVERY STEP OF THE WAY



규격

- 크기:
 - 35.3 cm x 29.2 cm x 15.7 cm
- 중량:
 - 4.0 kg
- 전기 기준:
 - 공급: 100-240V AC, 1.5A, 50-60 Hz
 - 운전: 12V DC, 3A
- 소프트웨어 호환성:
 - 온보드 펌웨어로 운전
 - 미리 프로그래밍된 프로토콜
- 장비 호환:
 - Celsis Advance II™
 - Celsis Accel®
- 배양 배지 호환:
 - TSB (Tryptic Soy Broth), FTM (Fluid Thioglycollate Medium), SDB (Sabouraud Dextrose Broth)를 포함해 대다수 배지에 사용할 수 있음.
- 비파괴적 (Non-destructive):
 - 시험 검체를 미생물 동정에 사용할 수 있음.

세포 함유 검체의 바이오 제조

바이오 제조 공정은 세포 배양부터 바이오리액터를 거쳐, 정제와 충전/완제까지 여러 단계로 구성됩니다. 세포 함유 검체는 전통적인 방법으로 미생물 시험을 할 때 이미 14일로 상당히 긴 무균 시험 기간에 예비 배양 단계가 추가로 필요한 경우가 많습니다. 긴 시험 기간은 운영에 상당한 부담이 되며 제품 공급에도 제한이 있을 수 있습니다.

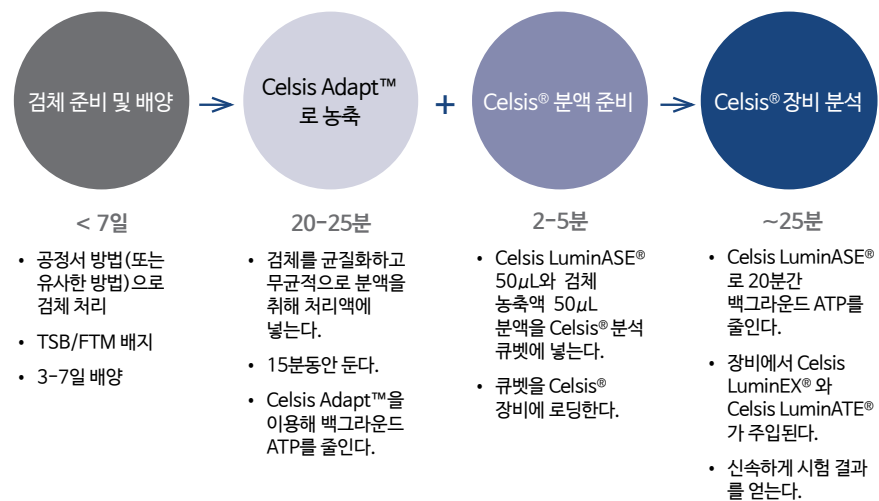
미생물 오염을 신속하게 감지하지 못한다면 시간, 돈, 원자재와 제품의 손실이 발생해 공정 운영에 큰 영향을 미치게 됩니다. 세포 배양 공정 검체와 완제품의 세균, 진균, 효모 오염을 신속 미생물 시험법으로 빠르게 검출한다면 이런 위험성을 최소화할 수 있습니다. 하지만 검체 자체에 세포가 존재해 성장을 기반으로 한 신속 미생물 방법을 방해할 수 있기 때문에, 신속 미생물 시험법을 구축하기 쉽지 않았습니다.

시스템 운영

Celsis Adapt™ 농축 시스템과 Celsis® ATP 생물 발광 제품을 함께 이용하면 세포 기반 검체의 미생물 오염을 신속하게 검출할 수 있습니다. 기존 ATP 방법, 다른 신속 미생물 방법들은 높은 백그라운드 시그널에 오염 시그널이 가려져서 원하는 결과를 제공하지 못했습니다. 이 시스템으로 세포 잔해를 제거하고 ATP 백그라운드를 줄임으로써, ATP 생물 발광을 훨씬 빠르게 얻을 수 있습니다.

검체는 감축된 배양 시간 후에 멤브레인 여과나 직접 접종 등 전통적인 방법으로 준비합니다. 무균 Celsis Adapt™ 중공섬유(hollow fiber) 샘플링 팁으로 검체를 뽑아낸 후 세포, 세포 잔해, 기타 성분을 제거하고 오염된 세균, 진균, 효모를 잡아냅니다. 그리고 Celsis Adapt™ 농축액으로 오염 미생물을 씻어내고 농축합니다.

Celsis Adapt™ 방법과 작업 흐름



세포 기반 제품의 신속한 무균 시험과 공정 시험

Celsis Adapt™ Cell application은 세포 기반 검체의 분석을 위해 디자인 되었고, 세포 배양 의약품 생산에서 공정 검체와 세포 치료제 제품의 신속 무균 시험에 이상적인 제품입니다. Adapt™로 검체를 처리하고 준비하면, 공정서 시험 방법으로는 14일 이상이 걸리는 세포주 시험과 바이오리액터 공정 시험에서 7일 안에 시험 결과를 얻으실 수 있습니다. 시험 검출 한계는 1 CFU 수준이며, PDA TR 33, USP <1223>, EP 5.1.6의 밸리데이션 기준에 부합합니다. 또한 배양 검체의 일부만 시험에 사용하므로 검액은 완전한 상태로 남게 됩니다.

유통기한이 짧은 제품과 세포 치료제의 신속 미생물 검출

Adapt™ 시스템은 첨단 치료 의약품(advanced therapy medicinal products, ATMP)과 체세포(somatic cell)를 함유하는 유통기한이 짧은 제품의 미생물 시험에 적합합니다. <100 CFU의 검출 한계로 3일 안에 결과를 얻을 수 있습니다. 기존 무균 시험 방법으로는 14일이 소요되어 시험이 완료되지 않은 상태로 세포 치료제를 환자에게 투여할 수밖에 없습니다. 하지만 Adapt™ 시스템과 함께 이런 위험성을 최소화하면서, 유럽약전(EP) Chapter 2.6.27과 미국약전(USP) <1071>에 기술된 가이드라인과 시험 기준을 충족하실 수 있습니다.

- Food & Drug Administration: [Chemistry, Manufacturing, and Control \(CMC\) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications \(INDs\)](#)
- EudraLex: Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. GMP. “Guidelines on Good Manufacturing Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products”
- European Pharmacopoeia Chapter 2.6.27. Microbiological Examination of Cell-Based Preparations
- USP <1071>. Rapid Microbial Tests for Release of Sterile Short-Life Products: A Risk-Based Approach
- PDA Journal. Risk Assessment Approach to Microbiological Controls of Cell Therapies

제품 출하 시험 이외에도, 리스크 기반 방식의 미생물 오염 관리 전략에 따라 원료, 공정 검체, 대체 물질 등의 신속 미생물 시험에도 사용하실 수 있습니다.

세포주 적합성(Compatibility)

바이오 의약품 공정과 세포 기반 생산 공정에 일반적으로 사용되는 세포주를 이용하여 Adapt™ 세포 시험 시스템의 적합성 시험을 실시했습니다. 아래 세포주를 포함해 계속해서 다양한 세포주로 적합성을 평가해 나가고 있습니다.

- | | | |
|--|---|---|
| • A9 (Mouse) | • CHO-DG44 | • S+L- Mink |
| • Adipose Stromal Cells (Human) | • CHO-BHK21
(Baby hamster kidney cell) | • TK6 (<i>Homo sapiens</i> spleen lymphoblast) |
| • ATCC® VR-844™
(Murine Sarcoma Virus) | • HEK-293 (Human embryonic kidney) | • Umbilical Stromal Cells (Human) |
| • BALB 3T3
(Mouse embryo fibroblast) | • HeLa (Human) | • Vero (African green monkey kidney epithelial) |
| • CEF (Chicken embryo fibroblast) | • MDBK (Madin-Darby bovine kidney) | • XC-Rat |
| • CEL (Chicken embryo liver cells) | • Mesenchymal stromal cells | |
| • CHO-K1 (<i>Cricetulus griseus</i> ,
Chinese Hamster ovary) | • Mrc-5 (Medical Research Council
cell strain 5) | |
| | • PG4 (S+L- Cat) | |

특이성(Specificity)

여러 제약 회사와 함께 실시한 개발 프로그램 및 베타 테스트의 일환으로, USP <71>, Ph. Eur. 2.6.1, Ph. Eur. 2.6.27에 규정된 공정서 미생물(compendial organisms)과 기타 미생물을 이용해 Adapt™를 평가했으며, 아래 미생물을 적합하게 검출할 수 있는 것으로 증명되었습니다.

- *Acinetobacter lwoffii*
- *Aspergillus brasiliensis*
- *Bacillus cereus*
- *Bacillus subtilis*
- *Burkholderia cepacia*
- *Candida albicans*
- *Clostridium sporogenes*
- *Corynebacterium afermentans*
- *Cutibacterium acnes*
- *Escherichia coli*
- *Kocuria rhizophila*
- *Penicillium chrysogenum*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus warneri*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Celsis® Rapid Microbial Detection

Product Line	Product	Code
Celsis Adapt™ Sample Concentrator Instrument	Celsis Adapt™ Concentrator Instrument On-board firmware Power Supply with Type B, C, and G Regional Adapters Washing Solution Adapter Tubing Line & Clip	AD9000
Celsis Adapt™ Kits	Celsis Adapt™ Cell Kit – 100 Assays Contains: Celsis Adapt™ Cell Reagents Celsis Adapt™ Concentrating Solution, Sterile x 3 cans Celsis Adapt™ Tips, sterile, 0.2 µm, Sterile x 40 tips Celsis Adapt™ Maintenance Tip x 1 tip	AD1420

Celsis® Rapid Microbial Detection Additional Product Codes

Product Line	Product	Code
Celsis® Instruments	Celsis Advance II™ Instrument Contains: Celsis® Advance II.im software USB-serial cable Power supply Cuvette rack Reagent rack	7456004
	Celsis Accel® Instrument Contains: Celsis® Accel.im software USB-serial cable Power supply Cuvette rack Reagent drip tray	7460288
Support Reagents and Consumables	Celsis® ATP positive control kit	1291483
	Celsis® Daily wash & rinse kit	1290142N
	Celsis® Monthly maintenance and cleaning kit	92828