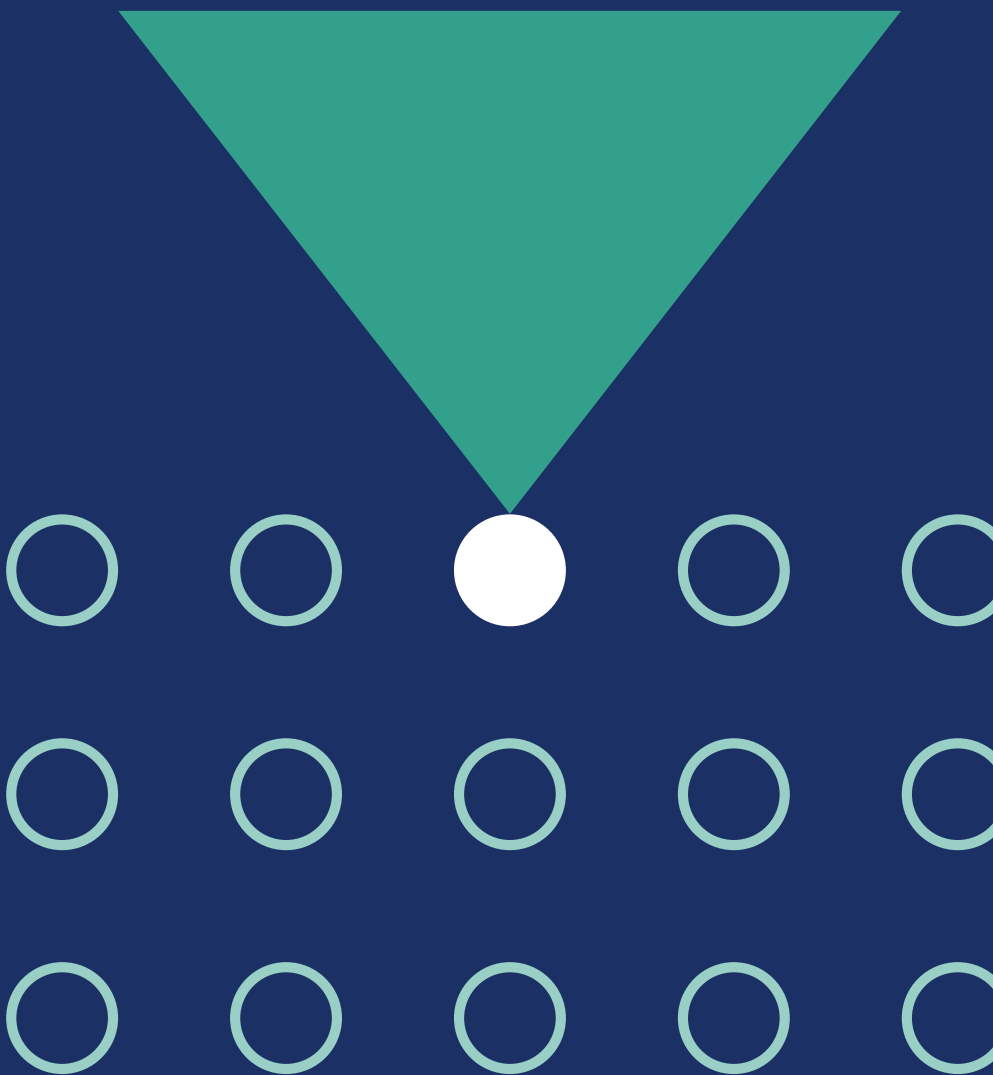


mRNA 疫苗工艺整体解决方案

—— 从研发到生产



如今，面对像 COVID-19 这样的突发大流行性传染疾病，常常需要疫苗生产商在数月的时间内生产出几十亿剂的疫苗，而传统的疫苗研发周期长、研发投入高，不能快速满足大流行性疾病的疫苗需求，新型的疫苗平台技术的发展满足了这一需求，mRNA 疫苗在产品研发周期，研发成本，生产灵活性方面均展现出了独特的优势，图 1 为传统疫苗与 mRNA 疫苗技术平台在产品上市周期的比较，mRNA 疫苗的平均研发周期是 1/10。

mRNA 疫苗的发现始于 20 世纪 90 年代，美国科学家 Jon Wolff 团队将体外合成的 mRNA 经肌肉注射至小鼠骨骼肌内，发现在骨骼肌细胞内有特定表达的蛋白生成，产生免疫反应。之后，mRNA 相关诊疗方式开始研究应用。起初，mRNA 因其高免疫原性、低稳定性和生产制备的局限性受到限制。近年来随着 mRNA 合成、化学修饰和递送技术的发展，mRNA 的稳定性和翻译效率大幅提高，免疫原性逐步可控，在肿瘤免疫治疗领域和突发传染病领域显示出巨大的商业价值。

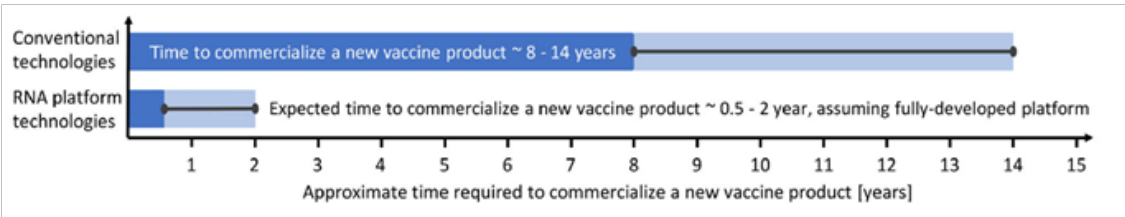


图 1. 传统疫苗及 mRNA 疫苗技术研发周期比较

mRNA 疫苗的生产工艺包括质粒的生产、质粒的线性化、体外转录反应 (IVT)、纯化、除菌过滤、LNP 制备及无菌灌装等步骤 (图 2)。对于质粒及 mRNA 的生产工艺，Cytiva 可以提供原液及制剂生产上、下游阶段的整体解决方案，产品覆盖研发、中试及生产规模的设备、耗材，包括搅拌系统、一次性反应器、细胞培养袋、层析系统、层析柱、层析填料、超滤系统、中空纤维柱、过滤器、无菌接头、水化产品及无菌灌装设备等。图 3 和图 4 为基于 Cytiva 产品的 50L 及 200L 发酵体系下质粒的生产工艺流程图，包括发酵、菌体收获、碱裂解、澄清、超滤浓缩、层析等步骤。mRNA 的纯化包括了 Fibro Oligo dT 亲和层析、超滤换液、加帽反应、Fibro Oligo dT 第二次亲和层析、离子交换精细纯化及超滤浓缩步骤，精细纯化还有复合模式填料 (Capto™ Core 700、Capto™ Core 400、Capto™ Adhere) 及疏水模式填料 (Capto™ Butyl ImpRes、Capto™ Phenyl ImpRes) 可供选择。图 5 和图 6 为基于 Cytiva 产品的酶法加帽和共转录加帽两种生产工艺流程及配置方案，包括了各工艺操作单元的设备、填料和一般工艺参数，该体系可满足临床样品需求。

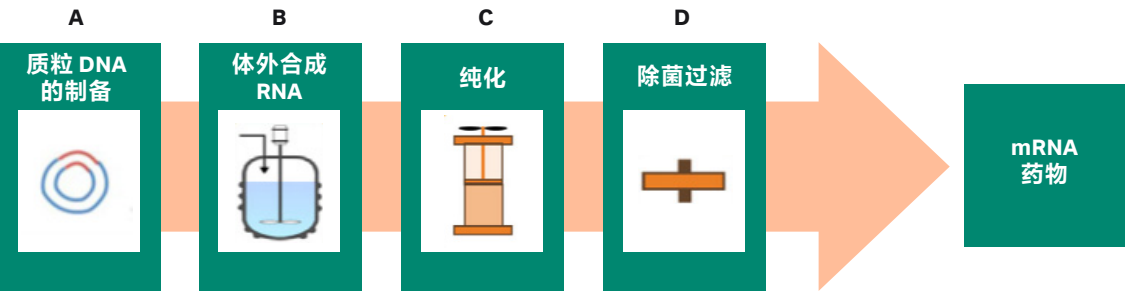


图 2. mRNA 疫苗工艺流程

mRNA 的体外转录反应可以在 WAVE™ 波浪式反应器中进行，可精确控制反应温度及波浪式摇摆的速度，反应体系可覆盖 100ml 到 25L，一次性细胞培养袋经 γ 辐照灭菌，经测试，在该细胞培养袋中进行 IVT 反应，不会造成 mRNA 的降解。

Cytiva 在 mRNA 纯化领域推出新的 Fibro 层析技术，该技术是基于纤维素质地的新型层析技术，可以大大缩短科研、工艺开发和生产中的一次性解决方案的工艺时间。Fibro 层析支持数秒的保留时间内达到相对较高的载量，单循环纯化运行时间仅为几分钟，单批次生产循环使用 Fibro 层析产品，节省了层析柱装填、清洁及储存验证的时间和成本。Fibro Oligo dT 是在 Fibro 基架上偶连了 30mer 大小的 Oligo dT 的配基，动态结合载量能达到 10~20g/L，层析过程不需要加热，回收率接近 100%。

中空纤维膜技术作为切向流过滤的一种形式，可以满足 mRNA 纯化及制剂工艺中浓缩及缓冲液置换的需求。Cytiva 的中空纤维膜柱具有开放式的结构，剪切力小，膜材设计更耐高温及高压，可耐受高压蒸汽灭菌，产品涵盖研发及生产规模。其中，ReadyToProcess™ hollow fiber cartridges 为一次性中空纤维膜柱，包含研发及生产规模产品，可减少膜柱清洁及储存验证时间和成本，避免产品间的交叉污染。

ÄKTA™ ready 及 ÄKTA™ readyflux™ 为一次性层析系统及超滤系统，ÄKTA™ ready 可配备高、低两种规格的 Flow Kit，满足不同流速范围的需求。一次性设备的使用使产品生产更加灵活，节省工艺时间。ÄKTA™ ready 及 ÄKTA™ readyflux™ 可提供无菌接头，结合上下游工序，搭建半封闭或封闭系统，降低工艺过程的微生物负荷，或保持整个工艺过程的无菌状态。

附录为质粒生产工艺及 mRNA 生产工艺的产品订购信息，产品详细信息及选型可与当地销售及技术人员联系。

50L 发酵体系质粒生产工艺流程图

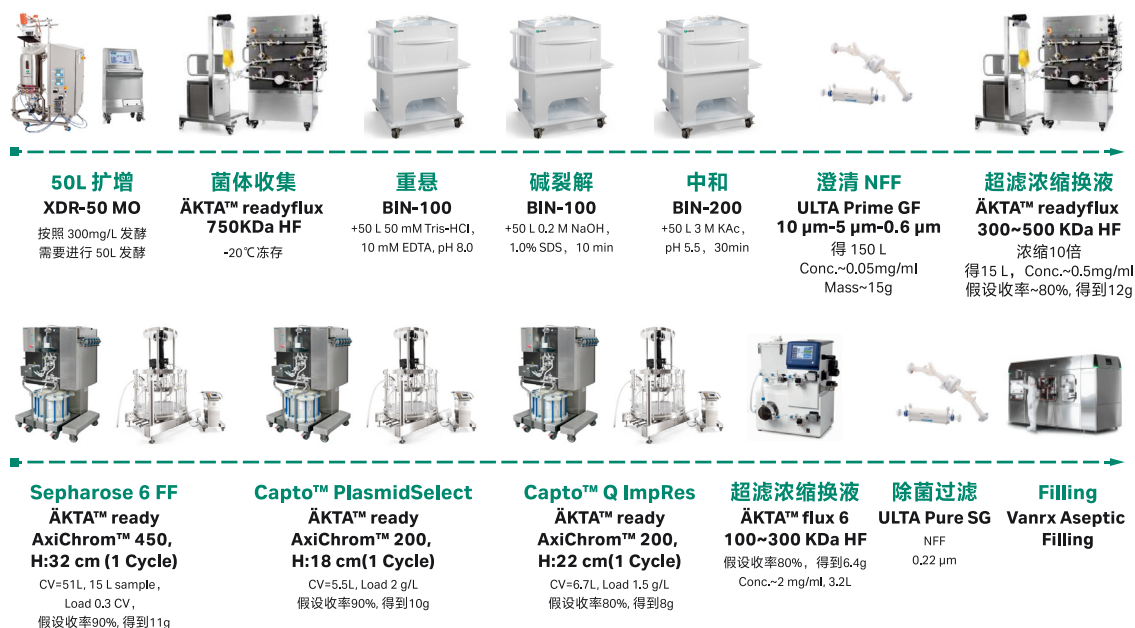


图 3. 质粒生产工艺配置流程图（基于 50L 发酵体系）

200L 发酵体系质粒生产工艺流程图

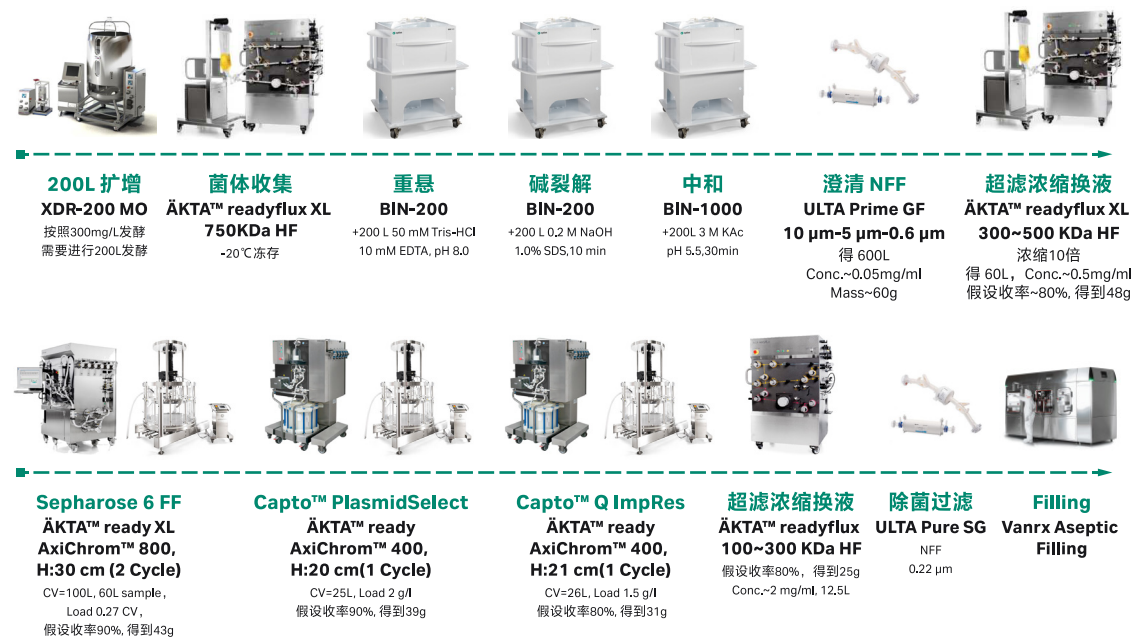


图 4. 质粒生产工艺配置流程图（基于 200L 发酵体系）

mRNA酶法加帽生产工艺流程图



图 5. mRNA 生产工艺配置流程图 (酶法加帽工艺)

mRNA共转录加帽生产工艺流程图

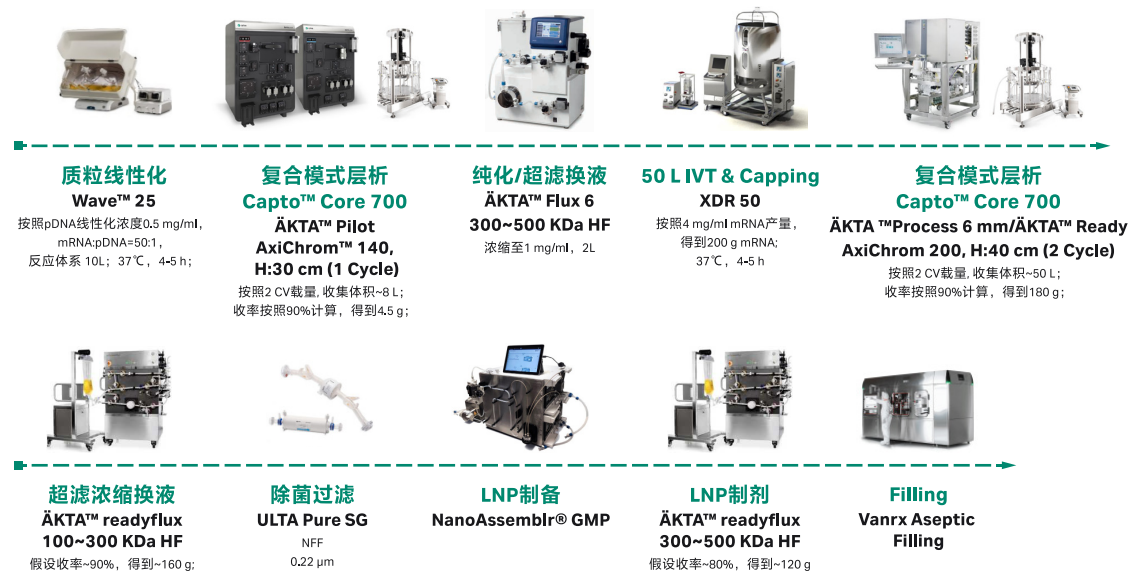


图 6. mRNA 生产工艺配置流程图 (共转录加帽工艺)

订购信息

质粒生产工艺相关产品

种类	产品名称	产品编号	适用阶段
设备	ÄKTA™ avant 25	28930842	研发阶段
	ÄKTA™ pure 25	29018226	
	ÄKTA™ flux s	29038437	
	Xcellerex™ XDR-50 MO Fermentor System	29095546	中试及生产阶段
	ÄKTA™ flux 6	29038438	
	ÄKTA™ readyflux™	29151000	
	ÄKTA™ readyflux™ XL	29609298	
	ÄKTA™ ready	28906261	
	ÄKTA™ ready XL	29274341	
填料	Sepharose™ 6 FF	17015901	覆盖研发及生产，含 ReadyToProcess™ 一次性层析柱
	Capto™ PlasmidSelect	17549902	
	Capto™ Q ImpRes	17547002	
层析柱	Tricorn™ 10/100	28406415	研发阶段
	Tricorn™ 10/200	28406417	
	Packing Equipment 10/100	18115325	
	HiScale™ 16/20	28964441	
	AxiChrom™ 200/500	29656416	中试及生产阶段
	AxiChrom™ 400/500	29457826	
	AxiChrom™ 450/500	29457804	
	AxiChrom™ 800/500	29457824	
中空纤维膜柱	UFP-750-E-3MA	56-4101-39	覆盖研发及生产，含 ReadyToProcess™ 一次性中空纤维 膜柱
	UFP-500-E-3MA	56-4101-38	
	UFP-300-E-3MA	56-4101-36	
	RTPUFP-750-E-9S	39000055	
	RTPUFP-300-C-8S	39000085	
	RTPUFP-500-C-8S	39000086	
滤器	ULTA Disc SG 47 mm, 0.2 µm	DMP-SG92-470	研发阶段
	ULTA Disc GF 47 mm, 10 µm	DGF-A-10-470	
	ULTA Disc GF 47 mm, 5.0 µm	DGF-A-05-470	
	ULTA Disc GF 47 mm, 0.6 µm	DGF-A-96-470	
	ULTA Prime GF 10 µm, 30" HBHB	KGF-A-1030BB	中试及生产阶段
	ULTA Prime GF 5 µm 30" Capsule Filter, terminating with ReadyMate™ connectors	12410092	
	ULTA Prime GF 0.6 µm 20" Capsule Filter, terminating with ReadyMate™ connectors	12410070	
	ULTA Pure SG 0.2 µm, 2 step HB"	KMP-SG9202GG	
细胞培养袋	50L(XDR-50 DEV)	888-0356-C	中试及生产阶段
	200L(XDR-200 DEV)	888-0151-C	
水化产品	WFI Quality Water, 1L	SH30221.10	覆盖研发及生产
	WFI Quality Water, 50L	SH30221.26	
	WFI Quality Water, 100L	SH30221.27	
	WFI Quality Water, 200L	SH30221.28	

mRNA 生产工艺相关产品

种类	产品名称	产品编号	适用阶段
设备	ÄKTA™ avant 25	28930842	研发阶段
	ÄKTA™ pure 25	29018226	
	ÄKTA™ flux S	29038437	
	ReadyToProcess™ WAVE™ 25 rocker	28988000	中试及生产阶段
	ÄKTA™ flux 6	29038438	
	ÄKTA™ readyflux™	29151000	
	ÄKTA™ readyflux™ XL	29609298	
	ÄKTA™ ready	28906261	
	ÄKTA™ ready XL	29274341	
填料	Fibro Oligo dT	/	覆盖研发及生产，含 ReadyToProcess™ 一次性层析柱
	Capto™ Q ImpRes	17547002	
	Capto™ Core 700	17548102	
层析柱	Tricorn™ 10/100	28406415	研发阶段
	Tricorn™ 10/200	28406417	
	Packing Equipment 10/100	18115325	
	HiScale™ 16/20	28964441	
	BPG 200/500 Column	18110311	中试及生产阶段
	BPG 300/500 Column	18110321	
	AxiChrom™ 200/300	28907703	
	AxiChrom™ 300/300	29457805	
中空纤维膜柱	UFP-100-E-3MA	56-4101-34	覆盖研发及生产，含 ReadyToProcess™ 一次性中空纤维 膜柱
	UFP-300-E-3MA	56-4101-36	
	RTPUFP-100-C-8S	39000084	
	RTPUFP-300-C-8S	39000085	
滤器	ULTA Disc SG 47 mm, 0.2 µm	DMP-SG92-470	研发阶段
	ULTA Pure SG 0.2 µm, 2 step HB"	KMP-SG9202GG	中试及生产阶段
细胞培养袋	Cellbag™ 1L	CB0001L10-01	覆盖研发及生产
	Cellbag™ 2L	CB0002L10-01	
	Cellbag™ 10L	CB0010L10-01	
	Cellbag™ 20L	CB0020L10-01	
水化产品	WFI Quality Water, 1L	SH30221.10	覆盖研发及生产
	WFI Quality Water, 50L	SH30221.26	
	WFI Quality Water, 100L	SH30221.27	
	WFI Quality Water, 200L	SH30221.28	

参考文献

- Rapid development and deployment of high-volume vaccines for pandemic response. *Journal of Advanced Manufacturing and Processing*. 2020;2:e10060.
- mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 April ; 17(4): 261–279.
- Manufacturing methods for production of RNA transcripts. WO2014152027 A1.
- Ion exchange purification of mRNA. WO2014144767 A1.
- Rapid, nondenaturing RNA purification using weak anion-exchange fast performance liquid chromatography. *RNA* (2010), 16:647–653.

关于 Cytiva 思拓凡

Cytiva 思拓凡是全球生命科学领域的先行者，在全球 40 余个国家和地区拥有 8000 名员工，致力于推动未见技术，加速非凡疗法。作为客户可信赖的合作伙伴，Cytiva 专注于生命科学和生物技术的研发，用以开发创新型疫苗、生物药物以及新型细胞和基因疗法。通过提升药物研发和生物工艺的速度、效率和能力，为惠及全球患者开发和生产变革性药物和疗法。

请访问 cytiva.com.cn 获取更多信息。

智荟专线：400 810 9118

官微订阅号：Cytiva

官微服务号：CytivaChina

cytiva.com.cn

Cytiva 和 Drop 标识是 Global Life Sciences IP Holdco LLC 或其附属公司的注册商标。

AxiChrom、ÅKTA、Capto、Cellbag、HiScale、ReadyMate、ReadyToProcess、Sephacrose、Tricorn、WAVE 和 Xcellerex 是 Global Life Sciences Solutions USA LLC 或作为 Cytiva 开展业务的附属公司的商标。

所有其他第三方商标都是其各自所有者的财产。

© 2022 Cytiva

所有商品和服务的销售需遵守在 Cytiva 运营之供应商公司的销售条款和条件。

如需查看当地办公室的联系方式，请访问 cytiva.com.cn/contact。

CY21376-11Feb22-BR

