

匠心打造
科学助力

白皮书

新冠疫情的暴发对疫苗开发 方法的影响

Vincenza Pironti 博士

赛默飞无菌制剂业务全球技术专家 (SME)



摘要

疫苗开发总会遇到各种各样的阻碍。然而，当在新冠疫情期间开发疫苗时，应对措施将面临传统生产方法无法克服的多种复杂挑战。

过去十年中暴发了 H1N1 流感、非典型肺炎 (SARS-CoV)、埃博拉病毒和中东呼吸综合征 (MERS)，引发了对传统疫苗开发方法的多次讨论¹。多项新平台技术被采用，如通过脂质纳米粒递送信使核糖核酸 (mRNA)，激发了科学探讨。随着 SARS-CoV-2 病毒（新冠肺炎）加剧扩散，科学家们与制药公司正在重新研究如何在不影响产品质量、安全性或有效性的情况下，加快救命药物的上市速度。

前言

世界卫生组织 (WHO)²、流行病防范创新联盟 (CEPI)³、米尔肯研究所⁴和生物世纪公司 (Biocentury, Inc.)⁵ 等各类组织间的数据共享和团队协作正以前所未见的方式进行,其目标是将疫苗的审批时间从 10 年以上(传统时限)缩短到 12 至 18 个月(见图 1)。

一款理想的疫苗需要考虑以下几个方面:

- 产生持久的免疫应答,防止个人感染或将感染风险降至最低
- 必须控制给药后严重不良反应的出现
- 物流能力足以确保能在世界范围内分发疫苗

然而,为了缩短疫苗供应的时间,采用传统方法需要克服几个挑战。例如,目前的流程涉及到多个环节,如开发可靠、稳健的生产工艺、选择适当的包装组件,以及原材料采购。

这些环节都有巨大风险,因为它们是在临床试验结果尚未产生的情况下进行的。此外,即使工艺过程开发尚未全部完成,放大活动往往就已经开始了,这降低了疫苗能够成功达到临床研究终点的置信度。由于预计要在短时间内分发数十亿剂新冠疫苗,快速供应疫苗的需求使得解决这些问题显得尤为紧迫。

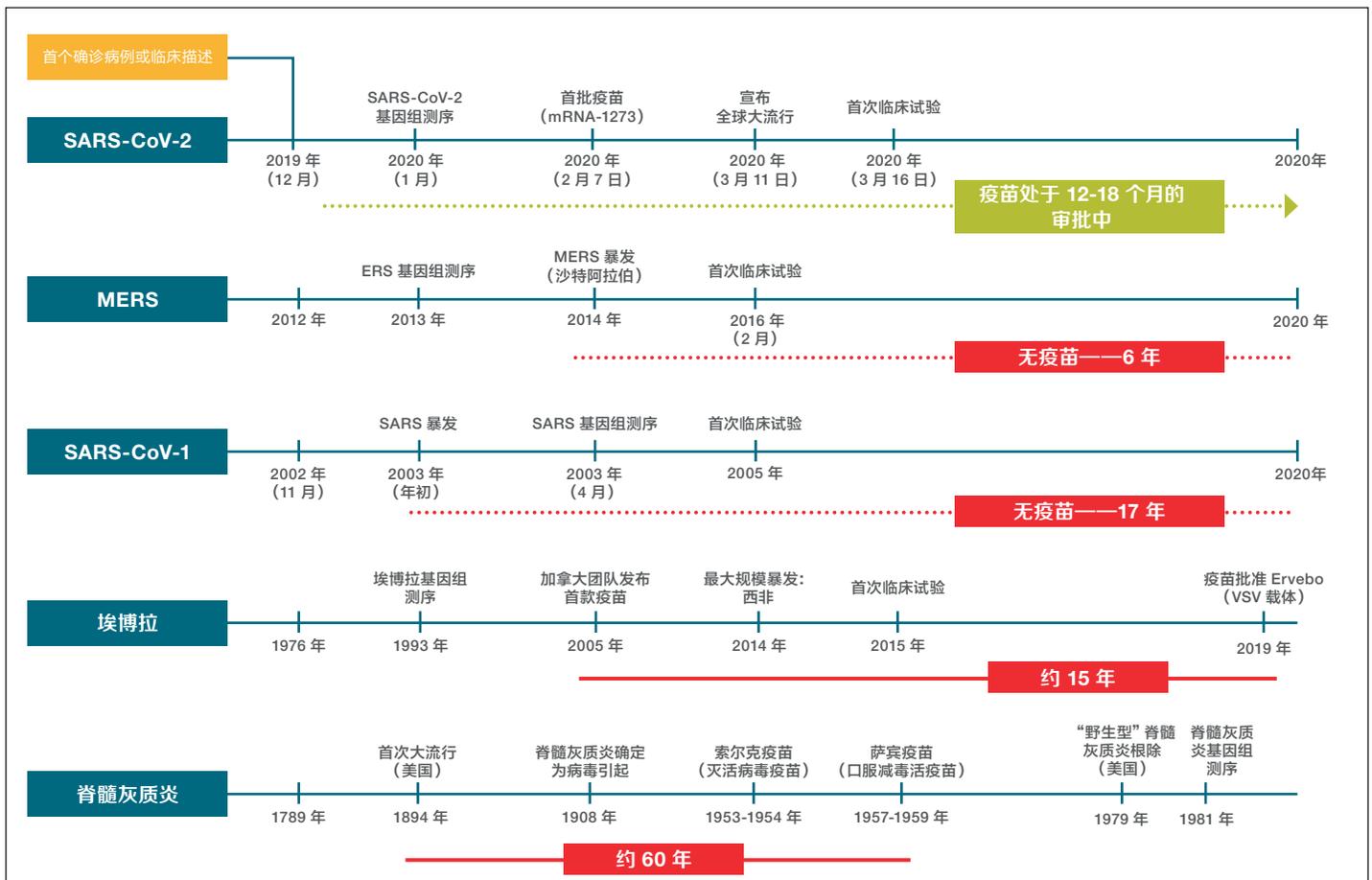


图 1⁶. 传统疫苗开发和商业化时间表。

正在开发的疫苗平台: 对灌装加工服务的影响

疫苗平台可以分为两类: 传统平台和新一代平台 (见图 2)。在生产疫苗成品时, 两者各有利弊。

传统平台

传统平台 (如麻腮风疫苗/MMR 和脊髓灰质炎疫苗) 以减毒活病毒或灭活病毒为基础, 由蛋白质病毒或病毒蛋白质复合物配制, 模拟病毒样颗粒 (VLP)。这些平台需要生物安全级别的专门设施, 以尽量降低减毒病毒恢复毒力的风险。在这种情况下, 放大变得极其复杂, 因为在进行大规模生产之前, 需要进行大量安全性测试。此外, 对于病毒样颗粒疫苗来说, 必须同时生产几种重组蛋白。

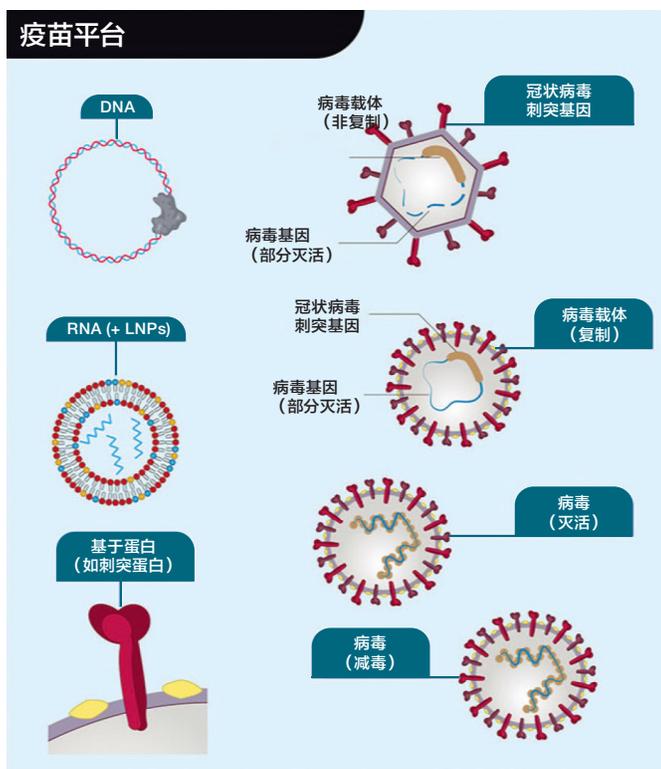


图 2⁶. 目前正在研究的 SARS-CoV-2 治疗平台的示例。

尽管存在这些挑战, 但活病毒或减毒病毒平台技术成熟, 配方简单, 即使没有佐剂也可激发显著的免疫应答。蛋白疫苗通常需要佐剂在免疫接种后诱导对抗原的强烈免疫应答。目前市场上的这类疫苗包括预防乳头瘤病毒感染的加卫苗、百白破疫苗、甲肝疫苗和乙肝疫苗。

疫苗平台可以分为两类: 传统平台和新一代平台

新一代平台

新一代平台在疫苗开发方面具有显著的优势, 因为可以只使用遗传序列信息进行开发。这些基于 DNA 和 RNA 的平台只需要实验室合成, 而不需要培养或发酵, 因此可以迅速提供先导化合物, 使候选物在大约 16 周内即可从初期开发进入早期临床试验阶段。

这个过程开始时, 病毒的遗传信息在 DNA 中进行编码, 然后转录成 mRNA, 由其负责病毒蛋白质的编码。RNA 疫苗通常注射到肌肉中, 使用脂质体制剂工艺 (即脂质纳米颗粒) 或聚阳离子纳米颗粒产生突变。一旦进入细胞, 核糖体就会产生由 RNA 序列编码的蛋白质, 对于新冠疫苗来说, 这就是 SARS-CoV-2 病毒表面的刺突蛋白。然后, 产生的蛋白质抗原诱导获得病毒免疫可能所需的免疫应答。可惜的是, 这类疫苗不如传统疫苗稳定, 需要在 -70°C 温度下冷藏, 如果没有相应的冷链基础设施, 分发会受限。

作为改变疫苗开发的新兴技术之一，病毒载体也在争分夺秒开发新冠疫苗的过程中发挥了根本性作用。病毒载体疫苗具有高水平的蛋白质表达和长期稳定性，可以诱导强烈的免疫应答。



病毒载体疫苗将感兴趣的病毒基因编码到几个表征良好的载体之一，如腺病毒 (Ad) 和水疱性口炎病毒 (VSV)。这些疫苗包括复制型或非复制型。复制型病毒载体疫苗感染产生疫苗抗原的细胞，然后感染性更强的病毒载体能够感染新细胞，产生疫苗抗原。

在复制型病毒作为载体的情况下，会有更多的细胞被感染，增加免疫系统的暴露。为了开发复制型病毒载体，研究人员控制病毒使其不能完全复制，从而不能引起疾病。

作为改变疫苗开发的新兴技术之一，病毒载体也在加速开发新冠疫苗的过程中发挥了根本性作用。

对于一些病毒，研究人员去除了一些遗传物质，这反过来又减缓了病毒复制速度，将病毒致病能力降到最低。这使得免疫系统通常在几周内即可最终能够捕获并清除病毒载体。

非复制型病毒载体疫苗最初进入细胞，然后在不形成新的病毒颗粒的情况下产生疫苗抗原。这一平台具有大规模生产的潜力。例如，腺病毒载体可以在细胞中生长，并通过添加适当的遗传信息应用于各种疫苗，遗传信息指示它们生成 SARS-CoV-2 蛋白并刺激免疫应答。

对特定病毒载体的预存免疫可减弱免疫原性，这需要在早期试验中加以解决。这些病毒载体疫苗的另一个优点是，单次剂量就可以提供足够的保护，例如基于水疱性口炎病毒的埃博拉疫苗 Ervebo。⁷

采用新开发战略, 应对 SARS-CoV-2 大流行

疫苗开发工作错综复杂, 成本高昂, 风险极大, 因为大多数疫苗候选物未能通过临床前试验和 I 期临床开发。

传统、合理、系统的疫苗配方开发方法包括生物物理特性表征、稳定剂筛选、佐剂相互作用、无菌过滤、容器相容性作用和稳定性研究。

这些方法贯穿开发的多个阶段, 并且相互补充 (见图 3)。

传统方法按部就班且耗时较长, 而在临床试验和工艺过程开发的同时进行投资, 产能可达数十亿剂。

一款新疫苗的开发成本超过 5 亿美元



图 3. 传统疫苗开发方法。

临床、生产和开发部门之间急需采用完全透明的积极方法来优化最终配方、生产规模和制剂规格。

在足够了解最终产品的特性之前就准备好设备。制定有效的、适应性强的开发和生产方法是成功实现未来商业化疫苗生产放大和验证的关键因素。

制药行业抗击 SARS-CoV-2 感染的做法为生产有效疫苗提供了新思路。尽管新冠疫情带来了前所未有的挑战，但科学界竭尽全力，促进疫苗在全球范围内快速分发。

迄今为止取得的进步为创新技术转移流程奠定了基础，能够迅速应对未来新的突发疫情，并为管理不可预测的救命药物需求提供了一种积极主动的全新方法。

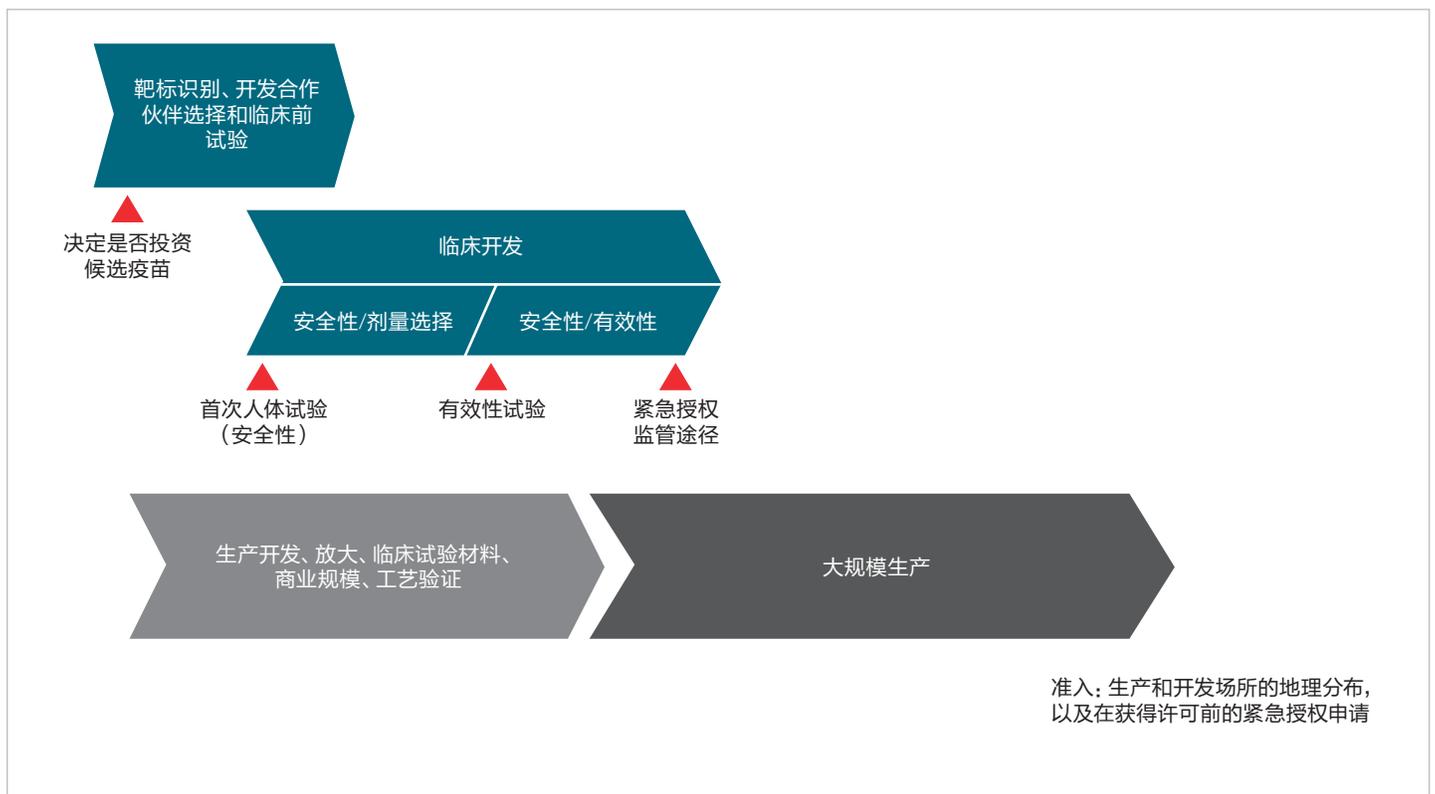


图 4⁹. 疫苗开发的新范式。

参考资料

1. Next-generation vaccine platforms for COVID-19, Debby van Riel and Emmie de Wit, Nature Materials | VOL 19 | August 2020 | 810–820 |
2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/globalresearch-on-novel-coronavirus-2019-ncov>
3. <https://cepi.net/covid-19/>
4. <https://milkeninstitute.org/covid-19-tracker>
5. <https://www.biocentury.com/coronavirus>
6. *A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic*, Colin D. Funk, Craig Laferrière and Ali Ardakani, *Frontiers in Pharmacology*, June 2020 | Volume 11 | Article 937
7. The COVID-19 vaccine development landscape, Tung Thanh Le, Zacharias Andreadakis, Arun Kumar, Raúl Gómez Román, Stig Tollefsen, Melanie Saville and Stephen Mayhew, *Nature Reviews | Drug DISCOVery*, volume 19 | May 2020 | 305 -306
8. Investing in Vaccines for the Developing World, PATH, April 2015
9. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed, Nicole Lurie, M.D., M.S.P.H., Melanie Saville, M.D., Richard Hatchett, M.D., and Jane Halton, A.O., P.S.M., *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, May 21, 2020, 1969-1973.

关于我们

赛默飞通过旗下的 Patheon™ 品牌在药物开发、临床试验物流和商业生产等领域为广大客户提供行业领先的制药服务解决方案。我们在全球拥有超过 65 个分支机构,在开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持,包括原料药 (API)、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、配方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产、包装。我们由多种设施与多名技术专家组成的全球资源网遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚,可随时为

各种规模的制药公司和生物技术公司提供支持服务。我们在科学和技术上的卓越成就与声誉,造就了我们的全球领先地位。通过 Quick to Care™ 项目,我们能够根据您的药物开发计划,为您量身定制一体化的集成式药物开发和临床服务。作为一家行业领先的制药服务供应商,我们可以为客户提供最优质、最可靠、最合规的产品与服务,并始终与广大客户携手并进,致力于快速将制药行业的各种可能性变为现实。



Vincenza Pironti 博士

赛默飞无菌制剂业务全球技术专家 (SME)

Vincenza Pironti 为全球销售和业务开发团队提供支持,包括为赛默飞的无菌制剂生产业务提供技术支持、设计战略以及支持开拓新业务。Vincenza 在制药行业已经工作了 15 余年,拥有丰富的业务开发、产品开发、无菌生产和灌装经验。从配方筛选到无菌产品的商业化生产,她在产品开发的各个阶段都有渊博的知识,擅长无菌配方的小分子药物和生物制药。Vincenza 之前曾担任 Pharmatex 和 Corden Pharma 的业务开发经理,负责无菌制剂领域的多个项目。



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • www.patheon.cn • pharmaservices@thermofisher.com

© 2021 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司保留所有权利。
发布日期: 2021/09

ThermoFisher
SCIENTIFIC