



用技术和信任

解决问题

白皮书

## mRNA 疫苗开发: 确保规划、 工艺流程和供应链成功的 关键因素

Vincenza Pironti 博士 (获工商管理硕士学位)

赛默飞全球技术专家

Scott Emery

赛默飞全球商业总监



# 摘要

针对新冠肺炎的 mRNA 疫苗从实验室研究阶段快速推进到了临床试验阶段，这验证了 mRNA 技术平台在疫苗开发领域的使用性，并激发了研究人员对 mRNA 疗法可否用于多种适应症的浓厚兴趣。疫苗上市将对科技创新与跨行业协作的需求提高到前所未有的高度，这标志着规划与实施模式发生了变化，还可能在未来有助于加速开发安全、高质量的 mRNA 药物。这种转变需要剔除非必要的多个步骤、减少非 GMP 批次的生产、采用新的供应链策略，以及同时实施多个规划步骤。虽然这一转变可能会面临其他的风险，但是也会显示出诸多的优势：精简开发流程、及早确定需要生产解决方案来应对的各种挑战，并且有机会在商业化规模完整批次生产之前就解决这些挑战。

## 内容提要

为了应对新冠疫情，全球疫苗的研发以空前的规模与速度迅猛推进，这有力地证明了史蒂夫·乔布斯 (Steve Jobs) 在十几年前提出的一个预测。在接受作家沃尔特·艾萨克森 (Walter Isaacson) 的采访时，这位苹果公司的联合创始人就曾预言，21 世纪最惊人的科技创新将会是在“生物与技术的交叉领域”。

在数十年 mRNA 技术研究的支持下，mRNA 疫苗的加速开发、评估、临床试验、大规模商业化生产正好处于这一交叉领域。得益于基础与应用科学、输送系统和生产能力的不断进步，在不到一年的时间里，我们就开发出了针对新冠病毒 (SARS-CoV-2) 的安全有效的 mRNA 疫苗，改变了疫苗的生产布局，还能为药物开发涉及的各个阶段的疗法革命奠定基础。

**我们在新冠疫情期间深刻认识到，要确保疫苗开发计划的成功实施，需要兼顾运营、技术、科学特有的考虑事项，这些经验和教训对规划未来项目、构建可靠强大的供应链，从而为项目提供支持发挥了重要作用。**



从科学与技术上讲，mRNA 疫苗的开发是可行的，而新冠疫情已成为了检验 mRNA 疫苗开发可行性的“练兵场”，但如果要实现 mRNA 技术对其他兴新和已有病原体承诺的治疗效果，还需要解决传统疫苗生产方法涉及不到的复杂处方、输送和工艺放大挑战。我们在新冠疫情期间深刻认识到，要确保疫苗开发计划的成功实施，需要积累在运营、技术、科学方面的经验和知识，以规划未来项目，构建可靠强大的供应链，为项目进展发挥重要作用。

在本报告中，我们将回顾从 COVID-19 mRNA 疫苗开发中得出的关键洞察，以及如何利用这些洞察加速 mRNA 疫苗与治疗药物的生产，重点如下：

- mRNA 疫苗开发的独特属性
- 改变规划模式，应对主要的工艺流程挑战，并简化工作流程
- 全球供应链影响，以及管控这些影响所需的投资和技术创新

未来将告诉我们，从长远来看，无论 COVID-19 mRNA 疫苗的成功开发和大规模生产是否能从根本上改变疫苗科学的发展，但肯定具备一定的潜力。从这些早期临床试验取得成功的案例中汲取经验，并将其应用到未来的项目中，这有助于充分展现该技术的未来前景。

## 简介

信使 RNA 或 mRNA 是一种携带单链基因分子，细胞质中的核糖体可以读取这种单链基因，触发蛋白质的合成。通过基因编码抗原，mRNA 进入人体细胞，例如 SARS-CoV-2 特异性刺突蛋白，mRNA 疫苗可以激发人体对传染病的天然免疫反应。由于 mRNA 能够被快速分解，所以不存在持续生成蛋白质或复制病毒的风险，而且这种方法在最理想的状态下形成全面且持久的免疫记忆，因此，即使在未来出现了真正的疑难病原体，也不会导致疾病和较多的重症出现。

自从针对 COVID-19 的 mRNA 疫苗成功开发与分发以来，基于 mRNA 疗法的理念已经广为人知，到 2021 年，已经有 218 项 mRNA 相关的项目处于临床前或临床开发阶段，比新冠疫情之前增加了 182%。<sup>1</sup> 虽然 mRNA 生产平台和工艺解决方案取得了多项最新进展，但是绝大多数项目依旧处于临床前研究阶段，这使得基于 mRNA 的疗法无论是从大规模生产还是从临床试验角度看，都是切实可行的。



### mRNA 开发的独特之处

虽然自 1961 年发现 mRNA 分子以来，医学界对它的研究一直没有停止过，但是由于 mRNA 技术的应用面临着各种各样的实际困难和临床挑战，基于 mRNA 的疗法和 mRNA 疫苗的发展一直相当缓慢。

纵观 mRNA 分子的研究进程，mRNA 分子会影响临床开发成功的固有限制因素包括：<sup>2</sup>

1. 分子的不稳定性和可降解性
2. 体外摄取率低
3. 大分子的大小
4. 免疫原性低
5. 毒性高或很可能会引发炎症
6. 冷链制造和储存要求

即使遇到了重重困难，研究人员与药物输送专家并没有因此而气馁，他们经过了长时间锲而不舍的努力，最终克服了实验室和动物模型方面的难题。新冠疫情的大流行促使海量的研究资金与大量的人才涌入了 mRNA 疫苗的研发领域，让该领域出现了大量科学、可行的策略，可以确保 mRNA 分子的稳定性，提高了细胞的摄取率，降低细胞毒性，简化生产。这些为了应对先前技术障碍而专门制定的解决方案促成了两种 COVID-19 疫苗的成功开发，这两种疫苗都利用了 mRNA 的输送机制。

与过去的 mRNA 生产相比，甚至是与其他疫苗技术所用的一些领先生产平台相比，当前的 mRNA 方案还增加了简单的开发功能。这在一定程度上是得益于 mRNA 疫苗的灵活性，因为编码抗原的变化不会影响 mRNA 骨架的物理化学特性，这意味着生产可以实现标准化。

由于从质粒 DNA 即可获得, 这使得研究人员可以使用大肠杆菌等细菌在实验室里生产和改善 mRNA, 原材料也不会再面临风险、增加成本, 也不会出现因采用动物或人类细胞株生产的疫苗入门套装供应不足的问题。此外, 由于新冠疫情期间供应链和物流能力有了较大的提升, mRNA 技术现在可以快速扩大在全球的生产规模。这在一定程度上是得益于脂质纳米粒制剂制造工艺优化取得的进步, 可以保护并稳定 mRNA, 而且注射后可以在细胞中穿梭。快速灌装线可以加快生产速度, 但是不会对制剂质量造成影响。

尽管 mRNA 技术具备上述多种优势, 但是用于突破 mRNA 重点限制因素的解决方案, 需要复杂的工艺流程和谨慎的管理。这些分子需要使用专业的生产、纯化、处方、配量和包装方法。mRNA 分子本身就具有一定的不稳定性, 如果在开发和存储过程中没有小心维持溶液的特性与温度, 即使是使用稳定剂进行修饰, 仍然有很高的降解风险。细胞内输送需要 mRNA 修饰和特定的脂质纳米粒包封, 确保靶器官可以有效地吸收分子, 并且在 mRNA 分解期间产生抗原, 但是不会出现不可接受的毒性。

**mRNA 分子本身就具有一定的不稳定性, 如果在开发和存储过程中没有小心控制溶液的特性与温度, 即使是使用稳定剂进行修饰, 仍然有很高的降解风险。**

世界各地目前都在围绕着其他传染病开展有前景的研究项目, 肿瘤疫苗研发乃至针对慢性病的各种疗法研发也在如火如荼地进行中。积极规划和成熟完善的网络对于解决开发、生产与供应方面的挑战极为关键。

在本白皮书中, 我们讨论了从赛默飞的 COVID-19 mRNA 疫苗开发经验、深刻洞见、制定的解决方案等中汲取的经验, 有助于将这些解决方案应用于未来多种其他的 mRNA 药物。

## 改变规划模式

传统疫苗的开发通常需要二十来年的时间,<sup>3</sup> 这是由于在技术可行性方面存在多种障碍, 需要完成疫苗处方、繁复的临床前安全性研究、筛查、质量控制测试、安全性和有效性临床试验等多项繁杂而艰巨的任务, 并且工艺放大环节和法规监管审批的难度也非常大。随着生产能力的提高, 高效规划的制定, 以及生产工艺流程的改善, mRNA 疫苗使得在合理的时间范围内开发候选疫苗成为了可能, 疫苗开发完成的时间可以用天数来计算, 而不再需要几年这一转变从本次快速开发疫苗应对横扫全球的新冠疫情就不难看出, 各种安全有效的疫苗在不到一年的时间内就获得了世界各地监管机构的紧急使用授权, 并且得以上市使用。

### 影响快速生产的因素

mRNA 在物理和化学性质方面的局限性要求制剂中所含的成分具备极高的纯度、各个环节的生产设备具备极高的精度, 而且在生产过程中对质量进行了严格的控制, 对降解和污染风险有深入的了解。mRNA 疫苗或者是任何 RNA 制剂都会受到原料药可降解性的影响。RNase 可以在几秒钟内破坏 mRNA, 这意味着与制剂接触的所有原材料、溶液和设备都不能含有 Rnase 酶, 或者都必须格外小心地进行处理, 以避免被有机溶剂意外降解。

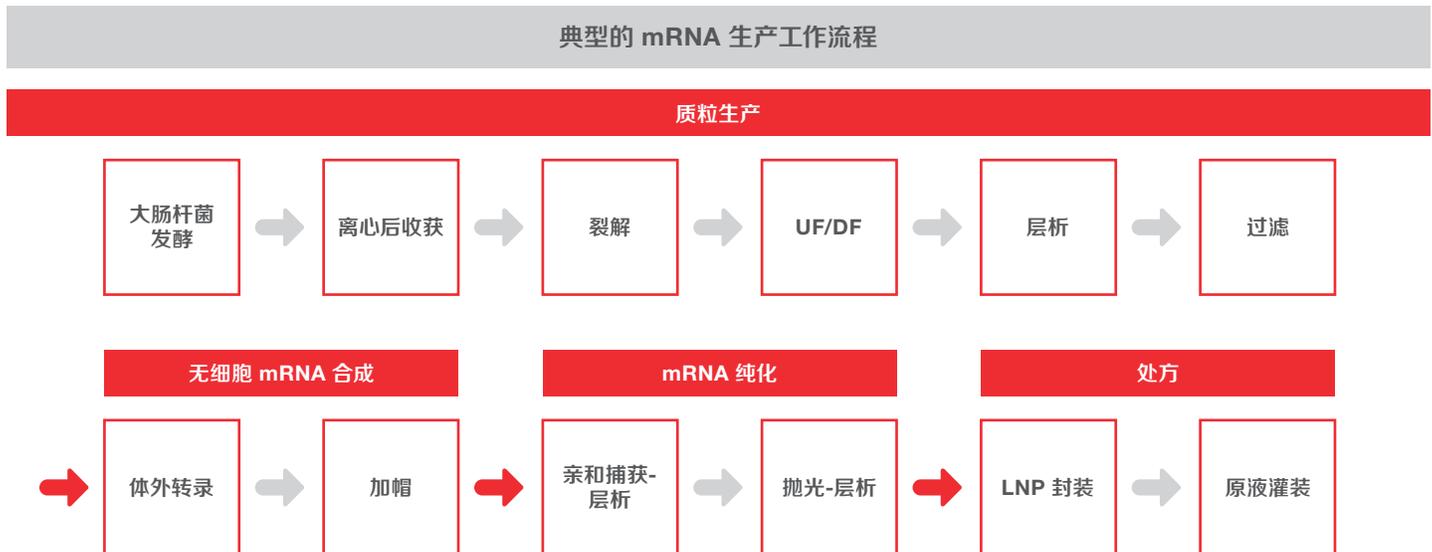
无菌过滤和稳定性考量也会随着独特的 mRNA 制剂和靶点开发进程而发生变化, 而且若需考虑到纯化要求, 大规模生产中很难进行无菌过滤并考虑稳定性。特定的制剂还需考虑对冷链的要求, 从生产开始阶段就会面临存储与处理方面的难题, 而这些难题会一直贯穿整个供应链。由于 CDMO 企业在各个方面都有着丰富的经验, 从原材料和试剂的供应到监控与维持原材料和试剂在制剂开发与分发各个阶段的温度等, 因此 CDMO 可以为整个工作流程提供支持服务, 而且在解决这些棘手问题方面具备一定的优势。

最终, 产能规划也是极为重要的, 因为没有任何一家实验室可以凭自己的产能满足全球的疫苗生产供应需求, 这一情况在新冠疫情期间是有目共睹的。每年数亿剂的生产需求需要多家 CDMO 的协助而实现的, 而并不是多使用几个每年可以生产几千剂的生产设施就能解决问题。这些 CDMO 需要拥有由生产设施组成的技术含量高的大型网络, 能够达到疫苗商业化大规模生产所需满足的质量和标准。

这一先决条件会惠及可提供精简的端到端一体化服务、先进工作流程管理技巧的公司。此外, 拥有全球网络的协作机构能够在多个地点生产疫苗, 这对于分散在各地而且随机性很强的运输基地来说具备优势, 克服了因为运输可及性或原材料供应瓶颈而可能对供应链造成的某些潜在限制。

### 提高效率的多种方法

对 COVID-19 疫苗的迫切需求导致疫苗开发必须在极短的时间内完成, 而且需要将新颖的办法用于规划、实施疫苗开发、开展工作流程和进行生产。例如, 疫苗开发者如果采用传统的处方开发途径, 那么其目标是优化最终的制剂, 从而使得最终制剂可以存储在有效期内稳定的液体西林瓶中, 或者以预灌封注射器剂型进行生产。但是在新冠疫情肆虐期间, 全球的新冠疫苗争夺战导致了快速生产可行性最高的可用疫苗的需求, 即使这需要使多剂量规格的冷冻或低温制剂瓶才能满足相应的存储需求。



与其费时简化给药处方，以便生产单剂量、货架期内稳定、预灌封注射器剂型，还不如将精力集中用于处方开发、早期安全性和有效性数据采集、工艺流程优化、工艺放大，以及与各个阶段相适应的方法验证。

### 消化吸收在新冠疫情期间积累的与规划相关的经验教训

虽然在新冠疫情期间疫苗开发公司重新制定了规划和生产步骤，但这可能不会成为未来疫苗开发的标准，尤其是在非大流行病时期。研究人员、监管机构、疫苗开发资助方、公众、卫生官员之间开展国际间协作的程度并不相同，新冠疫苗的成功开发表明，加快进入临床试验的速度和直接实施生产解决方案可以缩短整个疫苗开发进程，同时不会影响疫苗的质量。

转变 mRNA 疫苗开发与生产相关的规划与执行模式会受到先前同时实施的连续工作流程的影响，必要时需要降低各个步骤（例如处方优化）的优先级，从而确保加速进入市场。尽管这种方法会导致工艺流程中的更多环节面临风险，但是可以简化疫苗的开发过程，并且还能在早期就能确定需要生产解决方案的各项难题。在可以进行全面生产时，大部分工艺开发难题都已经得到了解决。

疫苗开发若想有效地应对复杂的挑战，需要洞悉和了解哪些环节不应该敷衍了事，应该认真对待，比如确定合适的输送系统。这有助于提高疫苗或治疗药物的效率，因为应该谨慎选择。质粒生产和输送系统优化之后，mRNA 疫苗就具备了一个很大的优势，即使要治疗的疾病发生了变化，也可以在合成过程中更换编码抗原，而生产过程的其余部分保持不变。这为通过单一输送系统和生产工艺过程来生产疫苗创造了机会。当工作流程由单个 CDMO 负责时，现有工艺流程的效率会提高，从而可以在多个生产设施之间或在多个协调团队之间转换开发和生产任务。

疫苗开发进程从启动到批准都发生了巨大的变化，这改变了疫苗开发的未来，对于并非因为新冠疫情的迫切需要而要加速通过监管审查的候选药物也是如此。如果疫苗所有的准备工作都已经就绪，那么研究、临床试验和生产的同时进行可以明显加快整个工艺流程，而且风险要比其他的药品领域低。

### 新冠疫情期间的模式：开发阶段的重叠可以缩短开发时间



优势：生产与开发工厂位于多个地理位置，在获得许可之前已经申请了紧急使用有权

# 重塑全球供应链

即使疫苗开发和生产的所有技术与科学方面都已经尘埃落定，实际的生产和分发也还是需要所有的原材料都充足可用，合格的运输方案可以确保原材料的供应，并将最终的疫苗运送至世界各地的诊所。新冠疫情肆虐期间，由于封锁隔离措施、封路封航、人力短缺、商业航班减少、原材料供应短缺、可用的运输集装箱减少等影响了供应链的各个方面，因而这些要求就变得更为突出。mRNA 疫苗开发成功之后，需要进行超低温保存或干冰运输解决方案的疫苗达到了前所未有的运输规模。

为了在不影响质量、速度，并满足监管和温度要求的情况下解决供应与运输中断的问题，药品供应链专家转而向运输公司寻求帮助，并使用协作、主动监控技术。

这些调整可以快速解决目前仍然困扰着其他行业的供应链问题，疫苗开发和生产也会因此而进行有价值的重大调整。这些调整适用于未来所有的疫苗开发，即使只是精简开发过程与降低风险，也同样适用。

## 拓展供应商和运输网络

由于库存意外短缺、封锁隔离措施导致的人手不足、商业活动减少、限制旅游等因素造成关键供应商无法保证供应、运输方法无法实施，使得新冠疫情期间的制药工作可能面临停滞。CDMO 从中汲取了两点关键教训：

1. 开拓运输解决方案，发掘全新的货物运输方案，例如使用运输公司而非商业航空公司进行药物运输，如此一来，很大一部分的运输问题都可以得到解决。
2. 除了可以采用虚拟审计与数字化监控技术之外，还可以利用以前不熟悉冷链要求和其他特定制药程序的供应商和运输公司。



### 深化合作关系, 加强沟通

在新冠疫情期间, 只要确定了标准性运输方法的替代方案, 就与供应商在这一特殊时期达成了全新的合作关系, 而其他解决方案需要与供应商在早期进行频繁、充分的沟通。随着新需求的出现, 例如, 疫苗一旦准备开始分发, 对干冰和超低温运输集装箱的产量需求就会剧增, 积极与疫苗生产商进行外部接洽, 可以让相关供应商充分调整生产规划, 及时提高产量。交付时间的延长与接触点的增加确保供应链上的任何一方都有充足的时间围绕着不断变化的需求进行规划, 经常与供应商沟通可以减少浪费, 还能改善双方的协作能力。

### 加强对温度与信息透明度的监控

过去最经常提供药物运输服务的运输供应商(例如, 商业航空公司)通常会制定正式的方案, 用于管控大量需要控温的药物。如果有时在短时间内必须采用全新的运输解决方案, 杜绝在严密监控的运输过程中出现内部错误的部分可能性, 这一点就变得极为重要。因此, 几乎所有的运输公司都可以妥善地运输疫苗, 而无需手动追踪温度或实施生产商要求的特定的制药方案。

这一点可以通过消除对运输公司监管的依赖性而非改善包装和监控技术来实现。通过使用数字化的手段监控温度偏离、高效的冷链包装以及加入特定包裹追踪设备, 疫苗供应商可以直接掌控药物运输的透明信息和温度偏移监控。

### 后新冠疫情时代的 mRNA 疫苗与疗法生产

新冠疫苗成功分发所使用的解决方案包括下图所列的三种, 在新冠疫情出现之前, 大部分解决方案的价值都没有被充分地重视, 但是这些解决方案都将成为未来供应链管理的不可或缺的一部分。尽管有些解决方案在供应和运输中断期间具体应用到冷链运输、大规模生产和分发之中, 但是每一种解决方案都可以提供独特的方法, 确保在充满不确定性的时代可以实现质量保证与持续供应。此外, 这些新冠疫情时代出现的应对技术和策略已经经过了检验, 并且即便是未来出现类似的疫情大流行, 也可以从容应对。与此同时, 还要改进当前的端到端原材料和药品交付网络, 以便用于标准性疫苗开发。

#### 成功分发疫苗的解决方案

温度传感器	先进的监控平台	先进的监控平台
每批运输的药物中包含的小型传感器都会收集并记录药物在运输过程中的温度, 即使是使用全新的运输方案, 也可以提供有关温度偏移的准确信息。	这些程序可进行远程监控和视觉追踪包裹的地理位置, 计算机的仪表盘会显示所有信息, 而且仪表盘还可以自动向用户发送药物运输通知。该技术还可以与温度传感器搭配使用, 从而对运输过程中可能出现的相关问题进行主动的干预。	与供应商、销售商、合作方构成的整个网络进行数字连接可以及时通知、快速沟通、虚拟审计、自动下单或更新, 以及进行完全数字化的交易。

再加上物流人员与业务专家积极地扩大服务范围并跟进, 这些解决方案在新冠疫情期间发挥了重要的作用。在艰难的形势下, 这些解决方案明显发挥了更大的作用, 已经成为了许多生产组织用于供应链管理的最佳实践的一部分。

## 结论

将 mRNA 疫苗从实验室研究阶段推进到临床试验阶段需要独特的解决方案, 才能应对复杂且不断变化的各种挑战。新冠疫情给 mRNA 生产和疫苗生产领域带来了许多全新的挑战, 形势紧迫、刻不容缓, 解决这些挑战面临着巨大的压力, 这导致疫苗处方、开发规划和供应链物流方面等出现了快速和前所未有的创新方案。要满足对深厚的专业知识和即时服务能力的需求, 需要行业领导者在久经考验的供应商网络和已有设施方面拥有经验, 才能够迅速协调工艺放大流程, 并确保成功。制药公司与能够提供端到端支持服务的战略合作伙伴合作, 轻松应对所有问题, 可提供的关键的支持和功能包括 mRNA 生产能力, 涉及到核苷酸和酶的原材料供应、质粒制造、mRNA 合成、脂质纳米粒子处方、灌装, 甚至包装和运输服务。

mRNA 疫苗的生产需要关键行业参与者的投资、资源整合、技术创新和彼此合作, 以及成千上万的经验丰富、才华横溢的人在各个领域贡献力量。能够通过全方位的服务解决方案促进 mRNA 疫苗开发的公司可以确保向制药合作伙伴提供内部的科学技术、生产、物流专业知识、严格控制的工艺流程、协调的设施网络和高水平的质量监督。此外, CDMO 在材料短缺、运输封锁等最艰难的情况下汲取的经验提高了自身的能力, 使得他们可以高效、有效率地开发与生产疫苗, 可用于即将推出的下一代疗法。

这些行业领导者准备将从新冠疫情期间汲取的经验与教训用于简化与精简未来多种 mRNA 疫苗与疗法开发流程。随着科学技术与临床研究发挥了基于 mRNA 疗法的潜力, 这一由多个支持系统组成的网络将有助于把这些开发目标变成现实。

### 其他资源

点播式网络讲座: [mRNA 疫苗的市场趋势分析、关键技术及临床风险控制策略](#)

解决方案概览: [mRNA 疗法服务](#)

### 参考文献

- 1 Pharmaprojects. Pharma Intelligence. 2021.
- 2 Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. [mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases](#). *Mol Ther*. 2019;27(4):757-772.
- 3 Kis Z, Kontoravdi C, Dey AK, Shattock R, Shah N. [Rapid development and deployment of high-volume vaccines for pandemic response](#). *J Adv Manuf Process*. 2020;2(3):e10060.



## 关于赛默飞

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化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。赛默飞在全球拥有超过 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、细胞疗法生产、处方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产、包装。遍布世界各地的多家工厂与多名技术专家共同构建了一个全球网络, 让赛默飞可随时为遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚的各种规模的制药公司和生物技术公司提供支持服务。赛默飞在科学与技术上的卓越成就为其打造了响彻全球的名声。通过 Quick to Care™ 项目, 我们能够根据您的药物开发计划, 为您量身定制药物开发和临床服务。赛默飞的 Quick to Clinic™ 解决方案旨在加速推进从新药上市申请 (DNA) 到新药临床试验 (IND) 申请/研究药物档案 (IMPd) 的进程, 并且还可以帮助生物制药公司在转染完成后的短短 13 个月内完成 I 期临床试验/新药首次人体临床试验 (FIH), 并提交新药临床试验 (IND) 审查。作为领先的制药服务供应商, 赛默飞可以提供一流的质量、可靠性和合规性。赛默飞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

*赛默飞无菌制剂全球技术专家, 获博士与工商管理硕士学位*

Vincenza Pironti 带领全球销售与业务开发团队为赛默飞无菌制剂生产业务提供技术支持、设计策略, 并支持开拓新商机。Vincenza 在制药行业拥有超过 15 年的从业经验, 在业务开发、制剂开发、无菌生产与灌装等领域拥有丰富的经验。她对从处方筛选到无菌制剂商业化生产等制剂开发所有的阶段都有深入的了解, 擅长无菌制剂领域的小分子药物与生物制剂。Vincenza 在加入赛默飞之前曾在 Pharmatex 和 CordenPharma 担任业务开发部经理, 负责无菌制剂领域的多个项目。



### Scott Emery

*赛默飞全球商业总监*

Scott Emery 担任赛默飞全面运输管理 (TTM) 部全球商务总监一职。Scott 于 2013 年加入赛默飞, 在出任本职之前, 负责其全球运输网络, 包括管理位于美国、英国、瑞士和新加坡的办事处。Scott 在全球运输和物流领域拥有 21 年的从业经验。加入赛默飞之前, Scott 在 DHL Express 和 National Air Cargo 担任领导职责, 负责全球开发、销售与运营。



关注赛默飞 Patheon™ 中国  
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • [thermofisher.com/patheon-cn](http://thermofisher.com/patheon-cn) • [pharmaservices@thermofisher.com](mailto:pharmaservices@thermofisher.com)

© 2022 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司保留所有权利。  
06/22 发布

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC