疫苗原材料的生产将会走向何方?

Biontech、Moderna 和 Curevac 三家公司纷纷把目光投向了新型 mRNA 疫苗——不仅设备制造商可以从中受益,那些生产重要疫苗原材料(即质粒和脂质纳米颗粒)的制造商,也正在乘势而上。世界各地都在为保障疫苗的生产而投资建厂。

文 / Anke Geipel-Kern

PROCESS-Tip
* 更多信息请登录:pharm.vogel.com.cn
* **反馈编码:** 210438

目前,这些公司把所有的注意力都放到了提高 Covid-19 疫苗的生产能力上。Biontech 已经与 Novartis、Baxter 以及 Rentschler 成为了合作伙伴,不久后还将与法兰克福的 GSK 开展合作。此外,Moderna 也与 Lonza 和 Recipharm 形成了强强联合,Curevac 则与 Rentschler 和 Wacker 展开了合作。他们已经对谁来生产、为谁生产和生产多少等诸多事项进行了细致的划分。

没有原材料的供给,工厂里的反应器、制袋机和无菌灌装机也只能作为摆设。为此,疫苗生产商正在努力地搭建稳定且功能强大的供应链。确保供应链的安全性已经成为其工作的重中之重。汉诺威医科大学的免疫学家 Reinhold Förster 在接受 Deutschlandfunk 采访时曾预测,如果人们每年都进行一次疫苗接种,那么在接下来的几年会面临这样一个情况,生产疫苗制剂所需的质粒 DNA、RNA 聚合酶、限制性内切酶和脂质纳米颗粒将会供不应求。目前各大公司正在大规模地生产两种 mRNA 疫苗,然而现实状况却着实令人担忧,原材料的稀缺导致供给出现困难。

图片来源:Biontech

第一支疫苗所带来的喜悦正在褪去,现在需要的是生产能力

质粒 DNA 的生产现状

质粒 DNA 作为重要的原材料之一,其紧缺程度可想而知。环状基因片段可以充当 mRNA 链的装配模板,该链携带有突刺蛋白基因编码。每一批疫苗生产都与一个新

本文作者系本刊德文版杂志副主编。

的模板一一对应，也就是说，未来将会需要大量的环状 DNA 分子。

生产质粒 DNA 的市场领导者 Aldevron 曾进行过测算：若要生产 10 亿剂 Covid-19 mRNA 疫苗，则要占用全球一半以上的质粒 DNA 生产能力。Aldevron 的总部位于北达科他州的法戈，是现如今全球最大的质粒生产工厂。该公司称，2021 年其产能将增加 10 倍。

与 Aldevron 总部庞大的厂区及令人印象深刻的玻璃建筑群相比，其位于比勒费尔德的质粒工厂则显得格外朴素。然而，自 Covid-19 大流行以来，该公司声名鹊起。面对如此巨大的质粒需求，公司首席执行官 Martin Schleef 有了扩大生产的想法。他想在几个月内，更确切地说是在 2021 年的夏天前，建立一个高性能的 DNA 生产实验室。通过采用模块化结构，预制的实验室部件能够在短时间内组装到生产单元中，然后就可以在这里进行质粒 DNA 的发酵、提取和纯化，以及培养基的制备和储存。

2020 年，AGC Biologics 在位于海德堡的工厂扩建了 pDNA 卓越中心。截至目前，该中心已经无法负荷庞大的订单。为此，AGC Biologics 将投资 100 万欧元用于扩建实验室，以推动高通量技术和“质量源于设计”工艺过程的发展。AGC Biologics 首席执行官 Patricio Massera 表示，满足对质粒 DNA 产品不断增长的需求是当前的首要任务。

Novartis 也同样投入了大量资金用于扩建其位于奥地利的 Kundl 工厂。这家瑞士公司投资了 1570 万美元，新建了一家生产质粒 DNA 的工厂。该工厂已于 2020 年 11 月投入使用。到 2022 年年中，Novartis 还将再投资 470 万美元，建造另外一处生产 mRNA 的工厂。在这个工厂里将生产 Biontech 的疫苗。

图片来源：Biontech

马尔堡 Biontech 生产设施，这里是合成 mRNA 有效成分的地方

与 Curevac 合作的合同制造商 Wacker Biosolutions 最近也扩充了质粒生产的能力。Genopsis 不仅把质粒技术带到了工厂，还使 Wacker 在重要的美国生物制药产品市场中占有了一席之地。

LNP 的生产瓶颈

并非每个公司都具备配制 mRNA 疫苗的专业能力。当前的标准配制方法是将其封装在脂质纳米颗粒（简称 LNP）制成的外壳中，即使用受控混合工艺将 RNA 封装在脂质壳中。该脂质壳能让有效成分渗入人体细胞中。微流体混合器常用于生产 LNP，其原理是在对流的微通道中将含有 RNA 的水流与含有几种脂质成分的乙醇流混合在一起。一些德国公司在此领域非常活跃，例如，柏林实验室专家 Knauer 开发的 LNP-Skid，其技术核心是内部喷射混合技术。它可以通过 Numbering up 扩大其工业生产的规模。

在加拿大的温哥华，有很多基因治疗药物递送系统开发公司。那里除了有为 Biontech 和 Moderna 疫苗开发做出贡献的 Acuitas Therapeutics 之外，还有许多 RNA 和 DNA 制剂公司。2016 年，Evonik 在这里收购了 Transferra Nanosciences，并因此获得了脂质体制剂技术方面的专业能力。现在看来，这无疑是明智之举，这次收购使 Evonik 一跃成为了抢手的开发新型疫苗配方的合作伙伴。

这家特殊化学品公司在其网站上写道，Evonik 作为少数的基因治疗开发伙伴之一，在过去几年中参与了各个应用领域的 100 多个项目。Evonik 目前正在扩大其在哈瑙和多森海姆的脂质生产能力。作为与 Biontech 合作的一部分，Evonik 最早将于 2021 年下半年在这些地方正式进行产品量产。

自 2021 年年初以来，Merck 一直在努力扩大脂质产能，因为 Biontech 将在 2021 年年底开始为疫苗配方提供脂质。

对于美因茨疫苗生产商和所有民众而言，这意味着更加安全稳定的疫苗供应。这样一来，疫苗生产将能达到目标剂量，并在与欧盟达成的协议时间内运往疫苗接种中心。