

搭建封闭系统以实现 CGT 产品规模化生产

毫无疑问，再生医学将成为生物制药领域发展的新趋势——从 ARM 公司 2020 年的统计数据来看，截止 2020 年，全球有超过 1085 家从事再生医学的公司，其中美国以 543 家位居世界首位。而中国也以近 300 家的规模位列第二，超过了欧洲^[1]。

文 / 殷良

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：210728

放眼全球的细胞与基因治疗 (CGT) 领域，每年大约进行 1 000 个临床实验，美国食品药品监督管理局 (FDA) 每年也收到超过 200 个新药研究申请 (IND 申请)。根据 Accenture 对 CGT 市场的预测，到 2030 年，获批上市的 CGT 产品数量将会达到 60 个，将会是 2025 年的 3 倍^[2]。

如此便引发了一个问题：如何能够主动有效的在最短时间内将疗法安全快速的带给患者。

对于中小型 CGT 公司来说，高速增长的挑战在于目前的规模无法满足生产。未来，大概会有超过 65% 的公司或考虑将生产力转向第三方技术服务公司，以外包的形式进行^[3]。如此一来，需求的叠加会将压力转移到那些原本规模较小的 CDMO/CRO 公司。

上述因素可能会直接导致产品无法如期投入市场。产品研发计划的推迟会导致病患无法得

到医治。那么要如何解决规模问题——方法在于工艺的优化和放大。

提升工艺放大的效率

下面将通过一个常见的例子来帮助大家理解工艺放大：在一开始，研究人员使用单通道移液枪，然后增加为 8 通道移液枪，最后再扩大到 12 通道的电子移液枪。

这个过程是开放的，而且以人员操作为主，需要通过环境控制来确保无菌条件。当进入小试

阶段，我们开始用可以放大的封闭系统来代替 96 孔板，如小型的细胞工厂或反应器。在细胞培养的过程中，还需要额外控制 pH 和溶氧等关键因素。

这就是工艺放大的过程——从实验室级别到反应器，然后再逐步增加反应器的体积。

例子中开放系统的劣势在于，每一个步骤都依赖操作人员的经验，这就导致整个过程的不可控性较高，并且对操作人员的要求也更高，因为每次的结果都有可



实验室中的无菌环境操作要求

本文作者系 CPC 公司生物工艺产品应用经理。

能受到人为因素的影响。

这些挑战大大阻碍了工艺放大的效率。特别是在中试和生产阶段，开放系统的劣势就更加明显。

无菌操作相对繁琐，如处理不当，将面临药品污染的风险。小规模的系统可以通过层流罩或超净台来实现局部的无菌环境。随着一次性技术的发展，一些制药公司开始逐步将关键步骤用封闭系统代替，从开放系统转变为半封闭系统。有关开放系统和半封闭系统在储液、集成及管路连接的区别，见表 1。

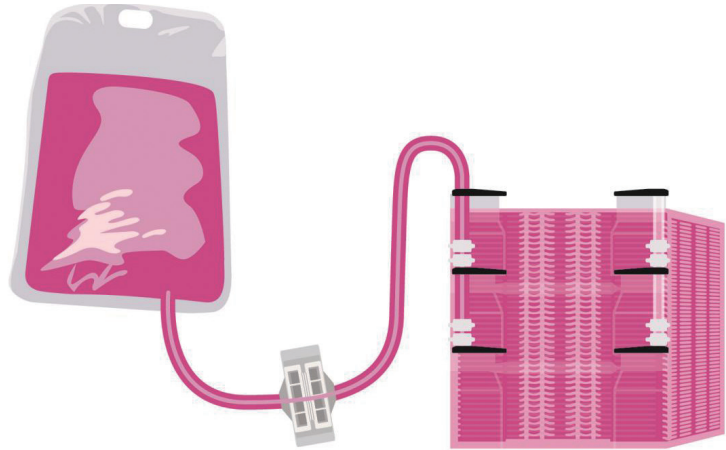
半封闭系统虽然在一定程度上优化了工艺流程，但那些需要无菌操作的部分仍然依赖层流罩等设备，用以控制环境的无菌。并且，半封闭系统也无法通过自动化控制系统对整个工艺参数进行记录和控制。

由此可知，CGT 企业在工艺放大的过程中可能会遇到以下挑战：

- 缺少相对一致的工艺流程，放大线性系数差，更多的是依赖人工操作。生产过程中自控系统的安装受阻碍。

- 企业对于时间节点的把握缺乏经验，但是又承受着成本以及产品上市的压力。由于 CGT 是一个新兴的领域，很多企业仍处于探索阶段，对于工艺的推进也会比较保守，前期不会花费太多的资金用于工艺的优化和升级。

- 缺少熟练的操作人员。不



即使在无菌环境中，CPC 连接器也可实现管组件和袋组件之间的无菌介质输送

仅是 CGT，整个生物制药行业因为市场增长太快，都缺少专业人员。在职人员必须超负荷工作，长期以往会影响工作效率。人才缺口还将随着下一个热点的来临持续加大。

- 当自身产能不足时，企业或许会想到与 CDMO/CRO 合作，但是这本身也是一个挑战。CDMO/CRO 目前自身的产能也在接近饱和，如果扩大产能则需要新建厂房，这将花费更多的时间和投资成本。

封闭系统：工艺放大的最佳方案

面对上述的种种挑战，正是封闭系统展示其身手的大好时机。

基于一次性技术的封闭系统可形成独立且类似洁净室的屏障

众所周知，改造一个洁净室的成本非常高昂，尤其是 A 级洁净室。这也是为什么很多企业会

考虑通过层流罩来实现局部的无菌环境。但是如果使用封闭系统，就可以避免多余的花费。

基于一次性技术（SUT）的封闭系统对操作环境没有任何要求，哪怕在 GMP 要求下的 C 级环境中也可以实现无菌操作。由于是一次性使用，系统无需进行清洗验证，不会存在交叉污染的风险。能更好地保护生产工艺中操作人员的安全，使工作场地更符合 EHS 要求。

封闭系统能大幅提升灵活性

CPC 可以根据工艺对系统进行个性化定制，在同一个工作区域，根据研发产品每个阶段的不同，可以通过更改 SUT 的设计以实现工艺的切换。这是不锈钢系统所不具备的优势。

封闭系统可以与自控系统集成，使整个生产过程更稳定、快速且可重复

正如 2020 年 Accenture 报告中所说，随着自动化控制系统和封闭系统在 CGT 行业的普及，在持续降低生产成本的同时，工艺放大也将变得更容易。所以，越早开始使用基于 SUT 的封闭系统，也就越容易实现从实验室到生产

表 1：开放系统和半封闭系统在储液、集成及管路连接的区别

	开放系统	半封闭系统
储液	瓶子、罐子	一次性储液袋
集成	自己组装	集成商提供预灭菌的一次性耗材
管路连接	热塑管与焊管机	接头（鲁尔接头、快接、无菌连接器）

的工艺放大。

当然，封闭系统可以从小体积、小规模开始。我们需要明白的是，从实验室到 GMP 生产，都需要快速增长和一致性，利用同类且具备放大性的耗材才可实现从小批量到大批量的转化。当工艺参数被线性放大，所有参数就可以通过自动化控制系统进行记录和控制。

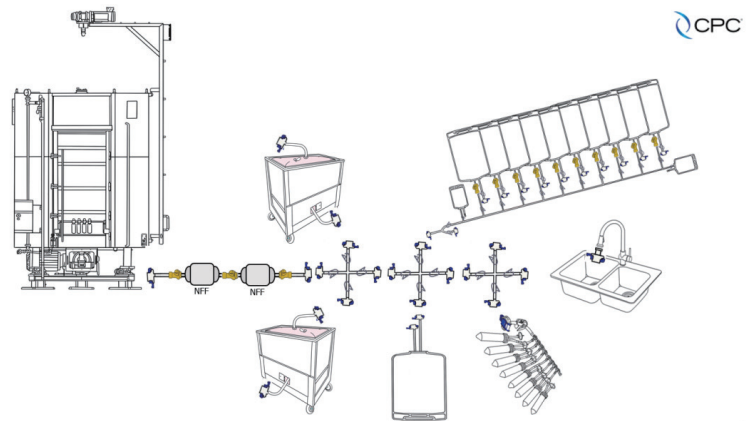
实现真正的封闭系统

当所有的耗材均为预组装，才能实现真正的封闭系统。下面将对两种常见的工序连接方式进行比较，见表 2。

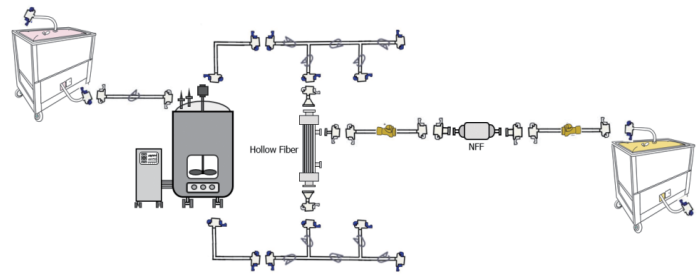
由此可见，无菌连接器作为一种 SUT，可以在系统关键的连接处大幅减少操作风险、简化操作流程，避免系统暴露和受到污染侵害，真正做到“全封闭”。

无菌连接器的其他主要优势还包括：

- 连接器经过完整验证，内容包括可提取物验证、无菌验证、低温冻存验证、压力测试、爆破测试、蠕变测试、负载测试等，有助于降低生物企业的验证成本。
- 从有性别到无性别的不分公母无菌连接器，可以说是一个里程碑式的变革。对采购来说，物料管理成本降低一半；对操作人员来说，无性别在使用时出错率



上游细胞培养



下游纯化过滤

也更低。

CGT 工艺中需要使用 SUT 的情景有很多。以自体工序和病毒载体的生产而言，每一步连接都需要合适的技术以保障其安全和高效。又比如在病毒载体生产过程中，从载体放大与种子培育到生物反应器中的载体扩增，再到澄清与纯化，直至进行过滤和灌装，将其倒入成品容器中，每一步操作都需要连接技术的支持。

即使在一种类型部件（如储



简单的“开盖—连接—拉膜”操作，便可保证每次使用的可靠性和可重复性

液袋、接头或细胞培养系统）中，SUT 的数量都足以用庞大来形容。因此，新用户会经历一个陡峭的学习曲线。关于这一点，CGT 企业可向专业的流体处理专家请教，以便更好地应用 SUT 知识。

【参考文献】

[1] ARM 2020 State of the Industry Report.
[2] Srivastava S. How Cell And Gene Therapy Is Transforming Healthcare. Cell & Gene, 2020.

表 2 两种常见的工序连接方式

热塑管 + 焊机	无菌连接器
需要自行操作焊接过程	连接步骤简化至最少 3 步就能完成，过程仅需几秒，操作风险极低
焊接时候需要用刀片切割，高温会导致软管断裂，可能会发生溶出物和颗粒物污染	可以在非无菌环境下实现无菌对接
热塑管仅限于管径一致的同管材，甚至限于同品牌同型号之间才能实现热焊连接	连接部位是无菌接头而非管路，因此对管材管径均没有要求，可以在任意的管材间连接与变径，在常温环境下即可操作，不会影响管路本身
需要额外的焊机设备	不需要额外的焊机设备