

先进治疗药物平台技术的开发挑战和解决思路

赵蓬¹ 金磊²

1. 奥星制药设备(石家庄)有限公司; 2. 奥星衡迅生命科技(上海)有限公司

摘要: 先进治疗药物(Advanced therapy medicinal products, ATMP)是基于基因、组织或者细胞制备供人类使用的药物。此外,一种先进治疗药物可能包含一种或多种医疗器械,作为药物的组成部分,称为组合先进治疗药物,以上是欧盟对先进治疗药物的定义^[1]。细胞与基因治疗的市场潜力巨大,同时研究人员在操作过程中也面临一些困难。例如,开放和手动操作过渡到商业生产所需的密闭处理能力;从贴壁细胞过渡到悬浮细胞培养所需的规模扩展性;自体细胞产品供者材料和产品标识信息在运输和操作过程中应明确标识并可追溯管理。本文将结合先进治疗药物产品平台技术的需求,探讨问题的解决思路。

关键词: ATMP; 无菌环境; RTP; 细胞培养箱; 数据追溯

据统计,2023年共有7款细胞和基因疗法迎来首次监管获批,创下新高^[2]。新近批准的细胞和基因疗法对患者显示出令人印象深刻的效果。各国的卫生组织机构必须确保这些疗法符合日益严格的合规标准,达到最高的质量和安全水平;同时,研发和制造企业要求提高效率,降低成本。在这些需求的基础上,符合先进治疗药物产品的平台技术不断发展,通过提升合规性、模块化和数字化,为挑战性的制造难题寻找高效的解决方案。

1 工艺无菌环境是 ATMP 生产的必备因素

ATMP的生产属于无菌制药生产的范畴并且需要遵守相关的法规。暂且不考虑法律如何规定,通过常识也能理解任何源自组织活检且会再次植入患者体

内的细胞药物必须洁净无菌。另外,由于细胞药物属于“活性物质”,工艺上不能仅仅是为了生产洁净要求而灭菌,也需要在操作和传递过程中也必须保持无菌环境,直到最终植入患者体内。

污染风险并不仅仅是对患者本身的威胁,也必须考虑到对操作人员的保护措施,尤其是对于转基因病毒载体等生物有害物质进行的培养。EU GMP附录1《无菌药品生产》修订版要求以标准化和强制性的方式解决这些问题。EU GMP第五章《生产》的5.21部分明确表示:应根据质量风险管理过程的结果来决定用于控制交叉污染风险所需的技术和组织方面的措施;5.22部分明确表示:应当按设定规程定期核实防止交叉污染措施及有效性。该规范明确要求制药企业增加污染控制措施、提高阻断和隔离技术以降低患者和操作人员的风险。

药品源于实验室研究,实验室是最初的研发和分析的场所。产品开发人员在实验室进行最初的分析测试,包括

实验对象的体内和体外实验。在前期开创性研发阶段,产品开发人员通常在层流罩下工作,进行关键的测试分析。这些操作大多涉及到培养箱、离心机、显微镜、恒温仪和各类培养皿及耗材的表面清洁,使用大量消毒剂进行喷洒,以便对工作区和仪器进行清洁。

某一规程在临床前阶段的效果被证实后,其相关的分析方法也从研发阶段转入GMP生产阶段。生产需要转移到EMA批准的无菌生产车间或者洁净厂房进行,在该环境内按照具体的规程进行生产。这一过程需要服从非常严格的监控规则并进行定期验证,且通过正式协议进行持续改进,这被称为分析产品生命周期。洁净厂房设施内的所有仪器位于B级区内,如果继续在层流罩的A级区内进行开放式操作,配方与环境发生接触的风险极高。因此,适用于细胞和基因疗法的密闭灭菌隔离器工作站成为此类生产的首选设备。

密闭灭菌隔离器工作站除了包含产品开发人员的实验操作设备(培养箱、

作者简介:赵蓬,就职于奥星集团研发设计部;金磊,奥星集团细胞治疗解决方案专家。

离心机、显微镜、恒温装置以及介质存储和转运设备),还具有环境灭菌、粒子和浮游菌在线监测、环境温度和压力控制等功能,可满足灵活的流程开发和工艺优化需要。产品开发人员完全可以在隔离器工作站内完成全部工艺操作,没有任何污染,不与外部环境接触。因为隔离器工作站腔室内部一直保持 A 级环境,使得培养操作仅暴露在 A 级环境中,培养箱无需额外转运,所占用的工艺路径时间缩短,人员操作更有效率。这里起到关键连接作用的部件是 RTP 阀门,细胞培养箱可转移,实现对接隔离器 RTP 阀门,然后通过气态过氧化氢 (VHP) 灭菌循环使两者同时在线灭菌 (如图 1 所示)。

VHP 灭菌作为一种高效快速的除污染方式,在细胞治疗领域的应用占据至关重要的地位。产品开发人员为了避免交叉污染,会频繁使用 VHP 灭菌来满足无菌环境要求。由于对高效 VHP 灭菌系统的依赖程度非常高,须确保在反复循环 VHP 灭菌之后,不会对内部检测设备、手套、密封圈等造成腐蚀。同时要经过严格有效的参数开发 / 参数验证 (CD / CV) 来满足高效杀菌、快速排残和可重现的性能要求。

2 灵活易于扩展的模块化细胞培养系统

随着产品的开发进程,其相关的分析方法也从研发阶段转入 GMP 生产阶段,新的挑战演变为如何进行 ATMP 高级治疗产品的大批量生产。现有环节的问题已经得到解决,而随着生产工艺的多样化,新问题还在进行着演绎。面对细胞和基因合成工序所固有的多变性特点,生产技术人员的目标是创造稳定和可持续增长的量产需求,以保证该工序的重现性和稳定性。例如,在单一批次生产工序中已经取得成功的方法,在工艺放大的过程中并非简单地规模的复制和放大;或者能够实现复制放大,

但是生产成本显著增加,都将限制产品的商业化。因此,商业化量产对效率的需求演变为对灵活性、模块化和降低成本的关注。

除了上述的细胞制备隔离器工作站外,还需要一套细胞培养系统以适应无菌操作和模块化规模扩展的需要。细胞培养系统由一系列模块组成,每个模块代表一个细胞培养单元,各个细胞培养单元集成在细胞培养工作站系统内,每一个细胞培养单元共享工作站提供的公用设施和介质,如电源、可控湿度和温度的气体、所需浓度的二氧化碳、过

滤系统和转运小车,这些集成的控制系统降低了生产成本和设备投入。

培养单元的核心部件是培养箱,在细胞和基因疗法中培养箱的功能是广泛关注的焦点。培养箱提供适宜细胞培养和再生的可控温湿度环境,并且送入 CO₂ 和空气混合气体以重塑模拟细胞增殖的生理调节环境。培养过程中,需要反复对培养物进行观察、取样、添加培养材料等操作。技术人员操作培养物时,从培养单元中取出培养箱,装载到转运小车上,并对接 RTP 阀门将培养物传递到 A 级隔离器环境内。培养箱通过气态



图 1 隔离器和培养箱对接后同时在线灭菌循环被视为生物领域灭菌的黄金标准



图 2 培养箱转运小车和蜂巢培养系统共同使用,可满足大规模、不同批次细胞培养要求

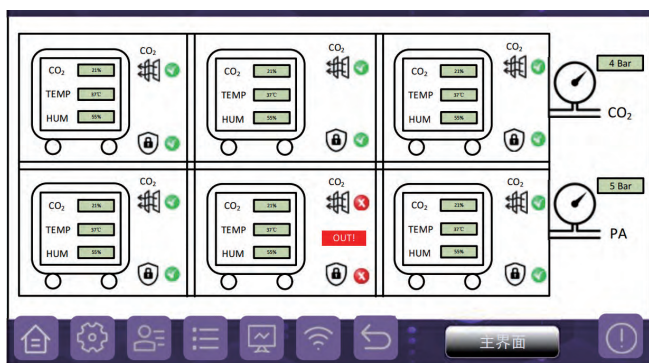


图3 系统精确地控制和记录环境温湿度、压力、CO₂的浓度以及培养物品的转移状态，提示培养箱是否就位在蜂巢培养系统

过氧化氢循环进行灭菌，通过集成的 HEPA 14 过滤系统供气。由于培养箱仅在 A 级洁净度的环境中才允许打开，细胞培养箱与细胞制备隔离器符合相同的 A 级环境等级。按照 GMP 要求，可将培养箱放置于 D 级环境，采用这种策略可以实现洁净等级分级操作。企业规模化生产运营中，可在较低洁净级别区域增加一系列蜂巢模块，操作批次的灵活性增加，降低了高级别洁净室建造及运行成本，提高物流和人员工作效率。

3 数字化的联动可追溯控制平台

过程可追溯是培养实验室、研发部门和制造工厂的另一个关键考虑因素。转换和过程参数都需要进行数据监测和控制，用以保证技术人员操作、培养物和环境条件的完整记录；同时在监督过程中如果出现偏差，可记录反应提示或者报警。实现了药品、工作站、培养站、培养箱的数据共享和连接控制，满足合规和信息化需求，这些数据和记录被完整保存在系统中，可以用于追溯、打印数据或者审计追踪报表。

4 结束语

综上所述，细胞与基因治疗作为生物医药的前沿领域，尽管在个别案例中已经取得了重要成果并制定了成功、可再现的规程，但是这一医疗技术的大规模生产仍会面临着法规监管、工艺开发、商业化生产等诸多问题与挑战。预计在未来几年，全球范围会吸引更多学术、医疗、资本与产业的积极参与，细胞治疗产品发展已经进入“快车道”，相关技术解决方案也会不断发展演绎。目前，行业在朝向此目标前进，以助推国内制药行业蓬勃发展。

参考文献：

- [1] EMA, Advanced therapy medicinal products: Overview. Updated on 8 February 2024: ATMP pilot for academia and non-profit organizations section
- [2] 2023 年细胞和基因治疗制造服务市场报告

威乐制药行业解决方案

德国品质 智能高效

冻干



Wilo-TOP-SD
湿转子泵



Wilo-Yonos MAXO D
湿转子泵

灭菌



Wilo-NLB
不锈钢卧式多级离心泵



Wilo-Helix V
立式多级离心泵

生物工程



Wilo-Para MAXO
高效屏蔽循环泵



Wilo-MHI
不锈钢卧式多级离心泵

制药水处理



Wilo-Helix V
立式多级离心泵



Wilo-Medana CV1
立式多级离心泵

威乐(中国)水泵系统有限公司

www.wilo.com.cn

Tel.: +86 10 5234 7888

Fax: +86 10 5234 7666



威乐中国官方微信



威乐中国官方抖音