

生物反应器的技术创新与产业化

迎接生命科学发展的挑战，装备技术与生命科学的发展同步

白仲虎

新华医疗--成都英德生物医药装备技术有限公司、江南大学



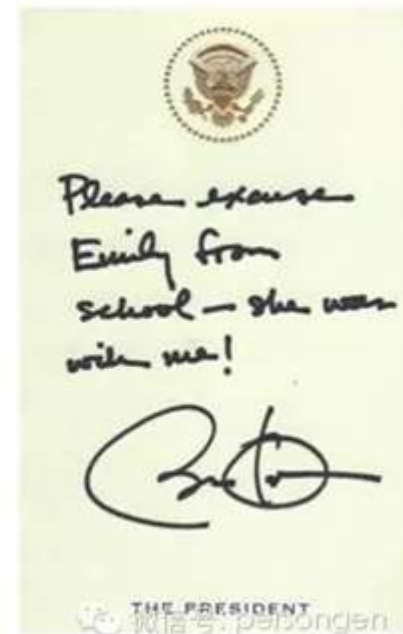


- 1 生物反应器技术与生物医药产业的关系
- 2 生物反应器技术现状 -- 我们现有的基础
- 3 可能形成的重大突破及国际竞争优势
- 4 我国生物反应器技术发展3-5/5-10年的主要任务



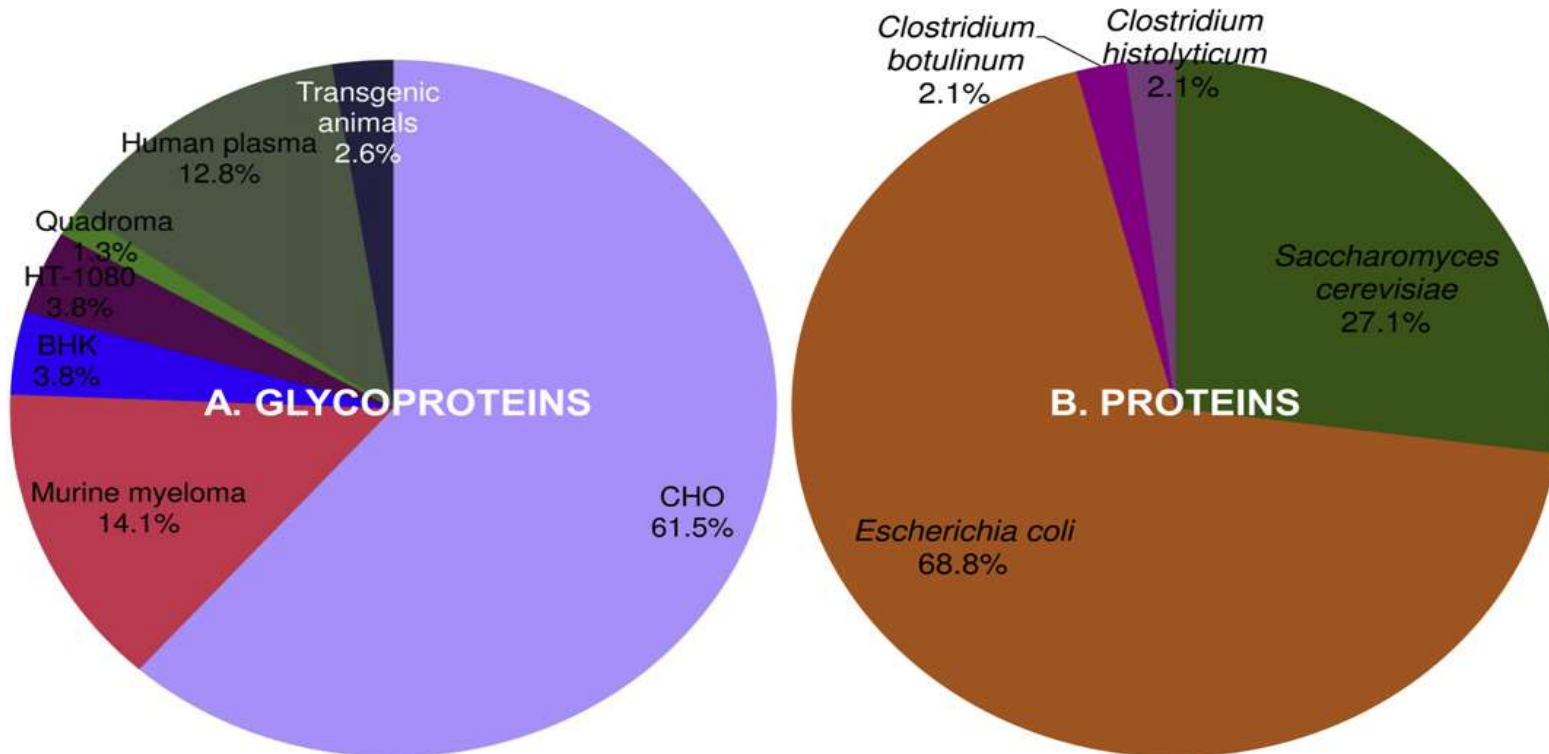
1, 生物反应器技术与生物医药产业

- 2014年全球医药工业总产值为**1万亿美元**。2014年全球生物医药总产值为**2500亿美元**。
- 预计2020年生物医药全球总产值将达到**5000亿美元**。预计2020年全球生物医药在药品市场总额中将占据**1/3**。
- 美国2011年生物医药行业的直接、间接生产总值达到**7890亿美元**，占2011年美国生产总值的**2.9%**以上。
- 美国生物医药企业的研发投入占美国企业**研发投入总值的20%**，是研发投入最大的产业群体。
- 新型细胞生物反应器是支撑细胞免疫治疗、干细胞、组织工程等均为**1000亿美元**规模的新兴治疗技术产业化的基本硬件。





- 从1995-2011年间，欧盟医药管理局(European Medicines Agency, EMA)所批准的所有生物医药中，**78.3%**的分子需要用细胞培养技术来生产。
- **CHO细胞、大肠杆菌、酵母细胞**占到了欧盟EMA所批准的生物药生产用细胞系的83.4%以上。



病毒疫苗生产的过去、现在和将来



1950s: Poliovirus production in primary monkey tissue



2011: Pandemic vaccine production in VERO cells



1981: Cell culture factory New Brunswick Scientific



2011: Hyclone SUB



Flu vaccine production: Eggs
Novartis

Stainless steel bioreactor
Novartis



Xcellerex XDR bioreactor
Novavax



- 哺乳细胞培养方法生产病毒疫苗技术也是国际疫苗生产技术的发展趋势，截止2015年世界上有超过**50种以上**的病毒疫苗已通过**在生物反应器内培养细胞的手段来批量生产**。
- 瑞士诺华公司利用MDCK33016细胞株来生产Optaflu (流感疫苗) 规模已经超过1000L，美国的MedImmune Vaccines 公司利用MDCK 细胞株来生产FluMist(流感疫苗) 其最大规模为2500L，奥地利的Baxter Vaccine公司利用VEROCCL81 细胞株生产流感疫苗其生物反应器的规模最大已经达到**6000L**。
- 国产生物反应器无论在品质，品种，和规模上，与国际上的主要生产商的产品，比如Sartorius, GE, Siemens, NBS, Applikon等，还有明显的差距。
- 我们的疫苗生产企业对国产核心设备缺乏信心。





GEN News Highlights

More »

August 30, 2017

Novartis' Kymriah Wins FDA Approval as First CAR-T Cancer Therapy

Alex Philippidis

The FDA today approved Novartis' Kymriah (tisagenlecleucel), with the agency hailing the chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) treatment as the first [gene therapy](#) to be available in the U.S.

Kymriah, previously known as CTL019, is indicated for the second-line (or later) treatment of relapsed or refractory (r/r) patients up to age 25 with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL).

"With the approval of Kymriah, we are once again delivering on our commitment to change the course of cancer care," Novartis CEO Joseph Jimenez said in a company statement.



诺华于2017年8月30日宣布，美国(FDA已批准Kymriah™静脉输注悬浮液——首个嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法用于治疗25岁以下、难治性或两次或多次复发的B细胞前体急性淋巴细胞白血病(ALL)患者。Kymriah是FDA批准的首个以基因转移为基础的疗法。

GEN News Highlights

More »

October 19, 2017

FDA Approves Gilead CAR-T Therapy Yescarta, Plans Regenerative Medicine Policy 'Soon'

Alex Philippidis

Gilead Sciences' Kite subsidiary has won FDA approval for Yescarta™ (axicabtagene ciloleucel), the second time in less than two months that the agency has authorized a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) treatment for a form of cancer.

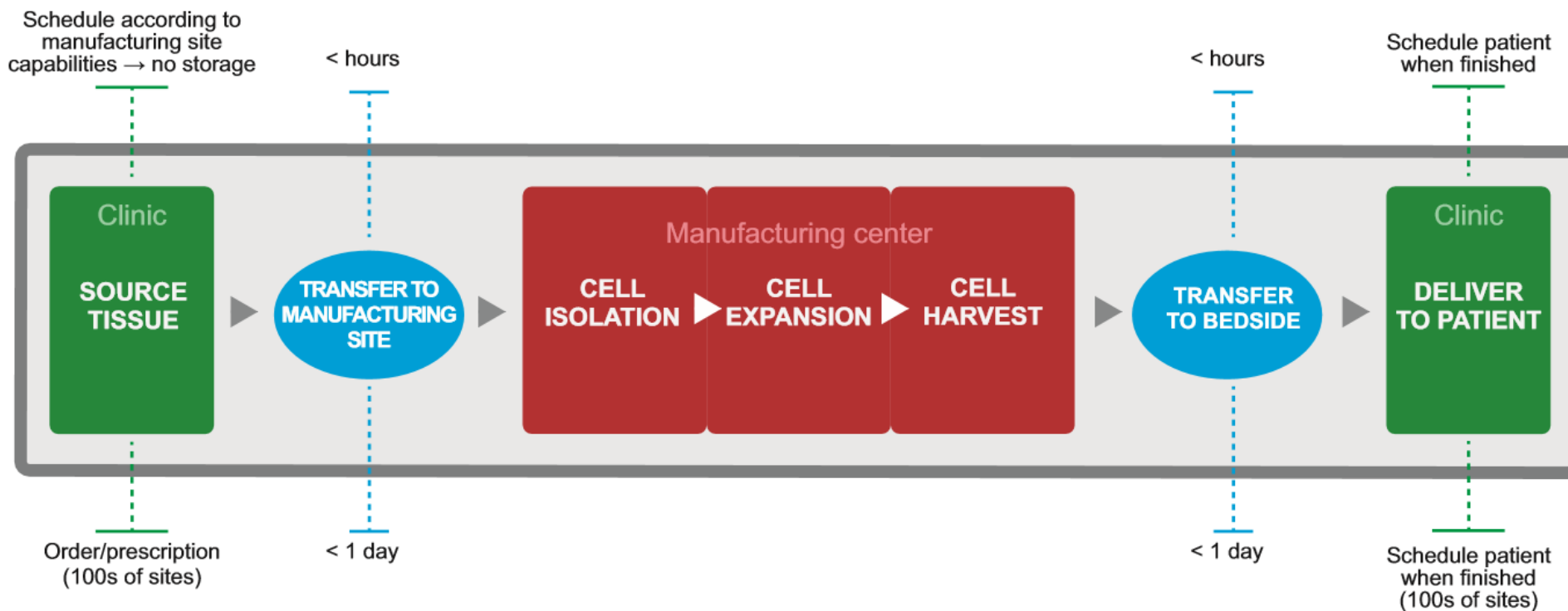
As with the [first-approved CAR-T therapy](#), Novartis' Kymriah™ (tisagenlecleucel), the FDA acted more than a month ahead of schedule. The agency had set a Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) target decision date for Yescarta of November 29, 2017.

The Yescarta approval came 15 days after Gilead completed its [approximately \\$11.9 billion acquisition](#)

10月18日,FDA批准Kite Pharma 的CAR-T疗法Yescarta™ 上市,用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤,已经接受过至少2种传统治疗方案后仍无响应。Yescarta提前获批,成为CAR-T疗法的第二座里程碑。预计Yescarta将在5年内创造约17亿美元收入。



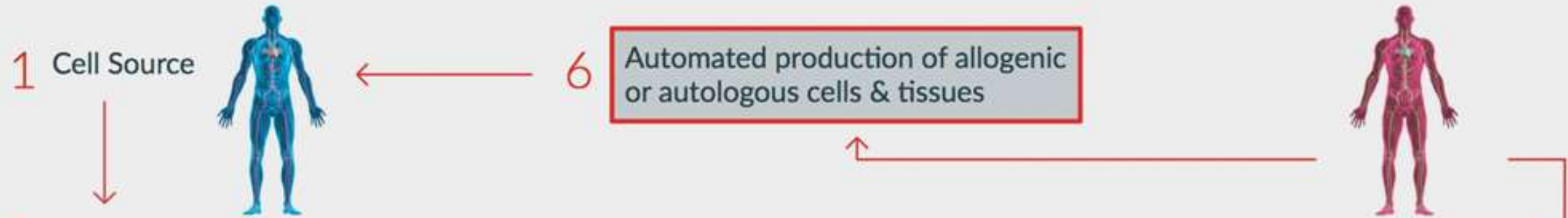
- 如何从复杂的样品来源进行标准化的细胞生产工艺流程?
- 如何把科研阶段的大量手工操作步骤自动化?
- 如何把小量生产到规模化的多病人样品平行生产?
- 如何实现系统的数字化管理, 过程的后台数据记录?



Commercial manufacturing - clinic and manufacturing center are physically disconnected



Octane and Lonza Announce Exclusive Collaboration to Evaluate Groundbreaking Autologous Cell Therapy Technology



OCTANE BIOREACTOR TECHNOLOGY



2 Cell/Tissue Input Vial



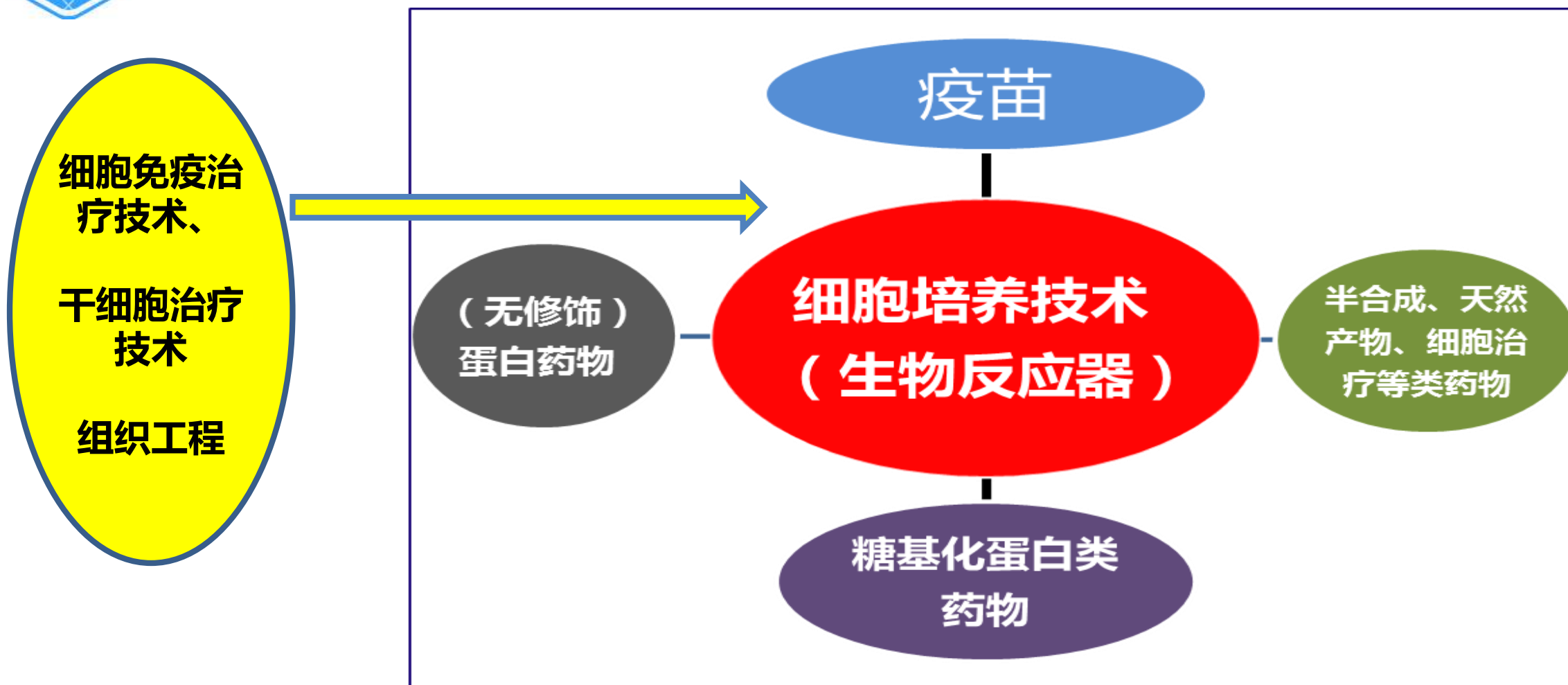
3 Disposable Cassette



4 Cocoon™ Instrument



5 Cell/Tissue Output Vial



生物医药产品的生产过程与细胞培养技术和生物反应器装置的关系 —— 生物反应器是生物医药产业化的**共性支撑基础**



2, 生物反应器技术现状, 及我国现有的基础

➤ 随着动物细胞培养生产的治疗性抗体产业和病毒疫苗的显著进步, 目前国际上动物细胞培养过程工程开发与生产技术上已取得了革命性的变革发展。



Sartorius Stedim
Biostat® Culti-bag



Xcellerex
XDR™ Bioreactor

➤ 生物医药的过程工程开发与规模化生产从方法学和技术手段, 到生产理念、质量管理目标都显著区别于传统的工业生物技术。



QbD导向的
生物过程工
程研究

➤ 细胞免疫治疗技术和干细胞技术的快速发展 -- 对传统生物医药制造技术提出了挑战。



Quantum® Cell Expansion System (Terumo BCT O-11)

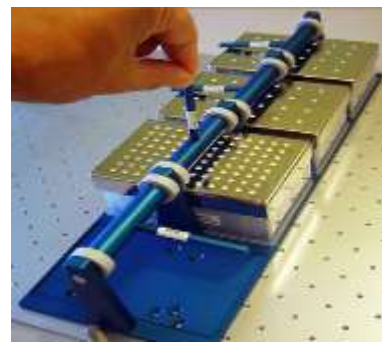


- 哺乳细胞培养生物反应器的规模化
- 多种形式细胞培养生物反应器的一次性化
- 生物反应器的微型化、高通量化
- 细胞治疗用微型生物反应器的标准化

PER.C6®: able to Scale-up to Large scale Bioreactors



United States, Department of Health & Human Services sanofi pasteur The vaccine business of sanofi-sintelabo Lonza





- ▶ **不具备为规模化细胞培养过程提供符合GMP标准的全套装置能力；**
- ▶ **生物医药**生物反应器技术在多方面落后于西方发达国家。不具备规模化生产高标准生物反应器的能力，核心技术缺乏，国内生物医药生产企业**对国产装置信心不足**；
- ▶ **尚无任何一次性生物反应器的生产能力和关键核心技术，在此领域严重落后与世界发展趋势；**
- ▶ 尚无法生产**高通量细胞培养装置**和**平行细胞培养生物反应器**系统，该领域内的技术储备和应用研究严重缺乏，无法满足基因组和蛋白组学时代的生物医药研发的高通量需求，相关装置严重依赖进口；
- ▶ **细胞培养的PAT技术的落后，无法提供高品质的细胞培养过程参数在线检测系统。这些在线监测系统的缺失，也进一步限制了生物反应器的国产化进程；**
- ▶ 在生物医药过程研究理念与技术方面严重滞后于西方国家，使得基于细胞培养表达的医药蛋白研发过程**周期长，失败率高**，进一步导致新药开发**成本居高不下**。
- ▶ **还没有对细胞免疫治疗技术和干细胞技术的快速发展，在装置装备上做出反应。**



863课题，已完成50L、500L、3000L规格的细胞培养生物反应器



50L细胞培养罐



500L 细胞培养罐



3000L细胞培养罐

兰州中农威特的口蹄疫疫苗BHK-21细胞培养生产线的50、100、500、3000L反应器，亚洲产能最大。



打造国内一流的细胞培养反应器生产线



容器生产线



模块生产线



容器无损检测



钣金生产线



建立了中国**规模最大的FAT平台**

现有基础--先进传感技术系统集成与数据处理软件包



过程优化专用反应器



在线过程质谱仪

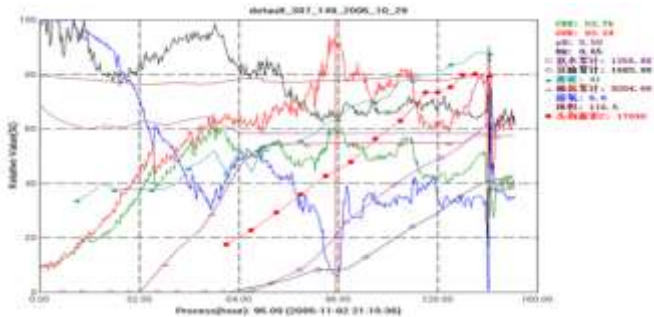


在线显微摄像仪



在线活细胞仪

开发和研制一系列**国产化**先进在线传感器



建立**云端**数据服务器，架构**信息化**桥梁

实现生物制造过程参数在线检测与多尺度优化

现有基础--符合cGMP规范搅拌式动物细胞反应器装备技术研发

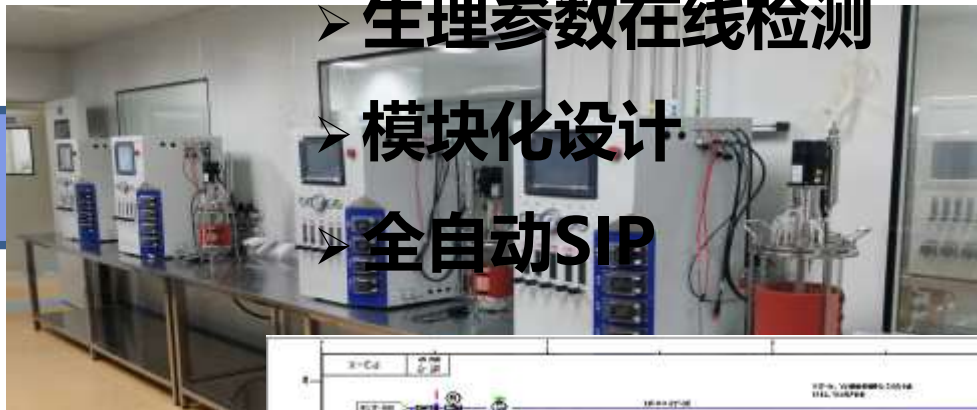


➤ 生理参数在线检测

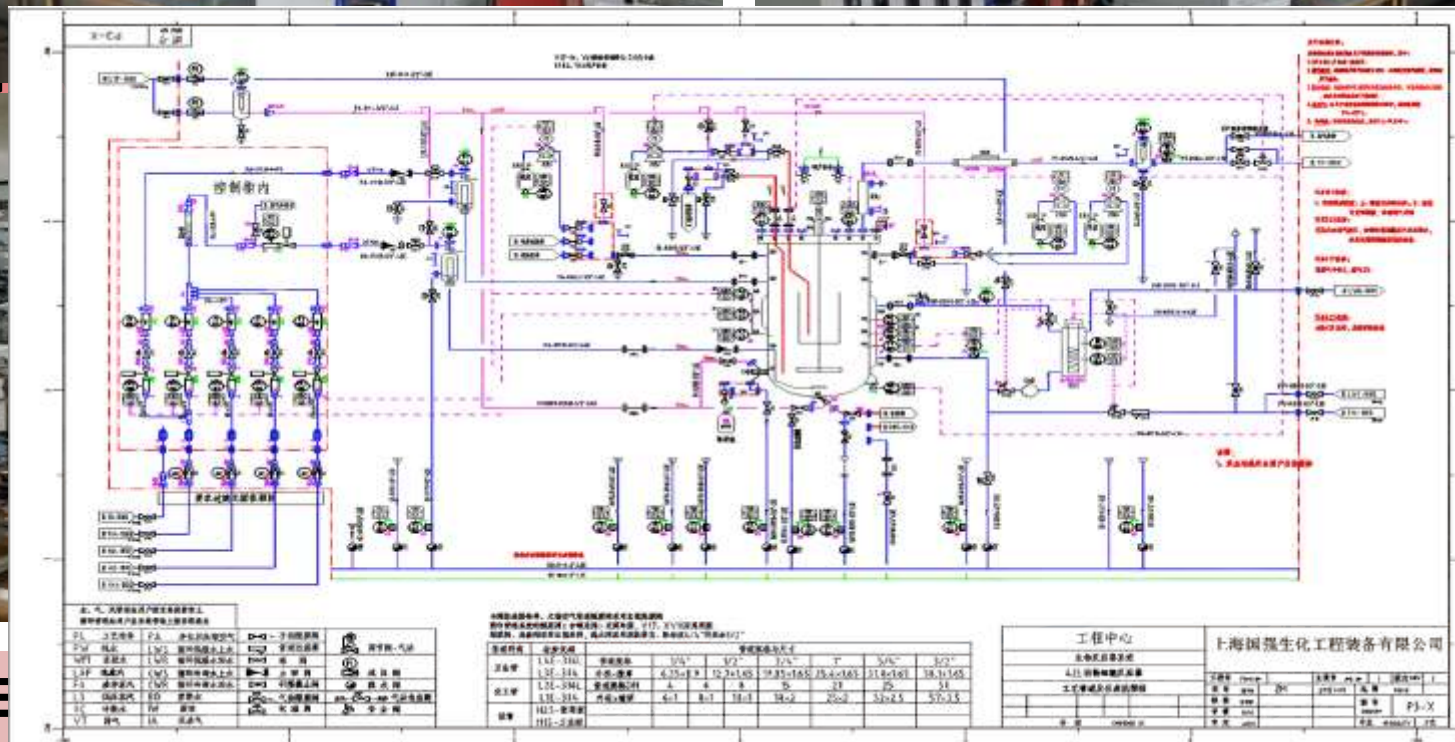
➤ 模块化设计

➤ 全自动SIP

发

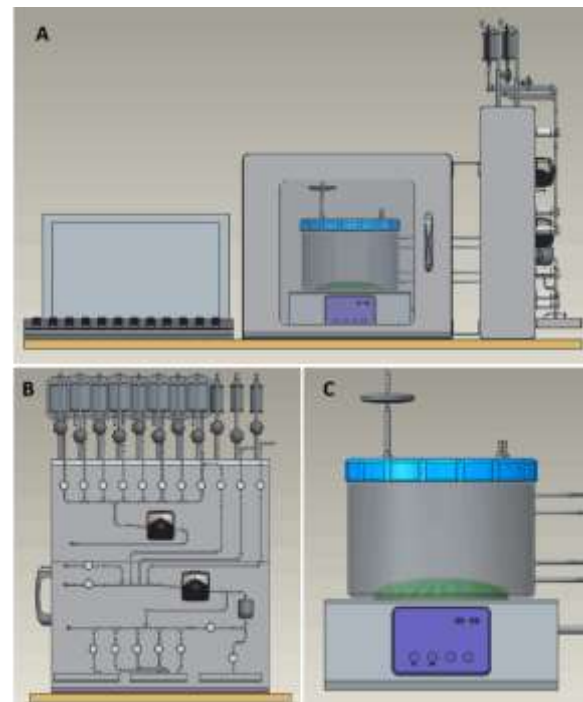


基

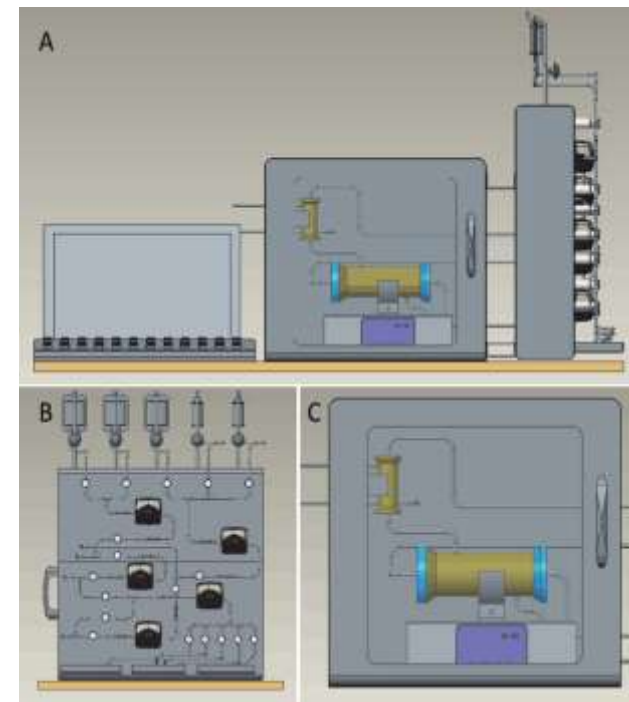


➤ 研制生

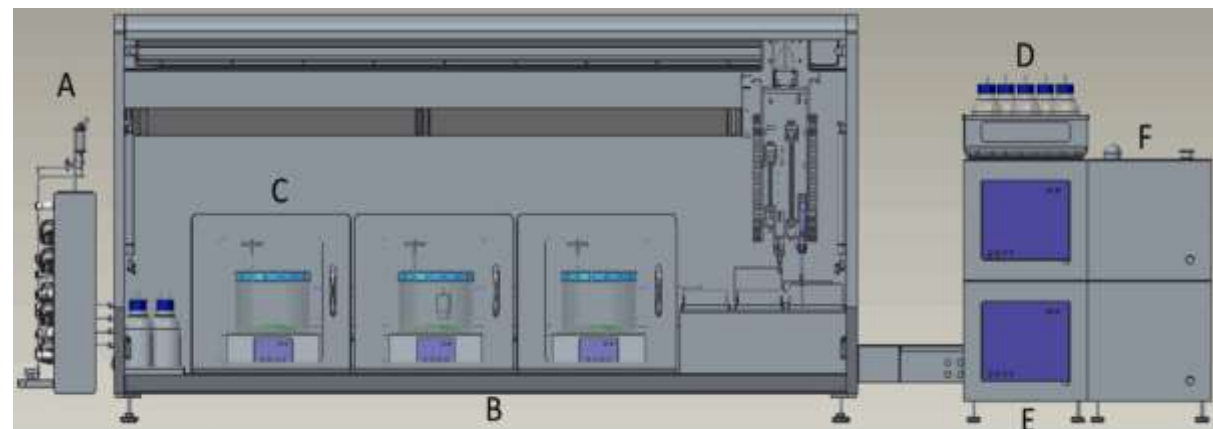
反应器。



细胞免疫治疗T细胞培养呼吸式反应器



细胞免疫治疗T细胞培养中空纤维管式反应器



八联平行生物反应器 (定型型号cuber300)

(A: 反应器集成, B: 控制单元模块, C: 整个操作系统, 本套装置目前在江南大学使用验证)



3. 可能形成的重大突破及国际竞争优势

基础

- 我国在过去的20年里，在微生物培养生物反应器内已经实现了产业的全面突破，各种规模的发酵罐已经完全可以自产。比如在一带一路的发展战略推动下，新华医疗正在与俄罗斯商谈500吨规模氨基酸发酵成套装置。
- 我国在生物反应器内培养过程的优化控制方面技术也已经非常成熟。成套微生物发酵技术的出口已经实现。

问题

- 但是，在哺乳细胞培养的生物反应器与配套装置方面全面落后，尤其是一次性生物反应器的生产技术几乎为零。
- 过程在线传感装置基本依赖进口，生物过程大数据的智能化研究还缺乏
- 在应对颠覆性新兴治疗技术的生产装置需求方面没有反应动作，比如CAR-T，干细胞、组织培养。

优势

- 但是我国在治疗性抗体、动物细胞培养生产疫苗、细胞免疫治疗临床应用、干细胞的转化医学研究等方面已处于国际前沿。巨大的市场需求，将推动生物反应器国产化的进程。
- 完成了反应器研发与生产技术的原始积累（微生物），以及基于细胞特性调控技术成熟。
- 国家整体科学技术的巨大进步和全产业链的生产大国现状，可以支持快速在高端反应器领域内的弯道超车。

前景

- 制造业大国、产业门类齐全、基础牢固、国内市场巨大、生物学研究与国际并行 -- 只需要国家的政策引导与启动经费的支持，有可能快速突破关键技术，形成完整的生物反应器产业链，并推动中国成为生物制药装备生产与创新大大国，参与国际竞争。



治疗性抗体

1980年代

10亿美元

2000年

600亿美元

2010年



单克隆抗体技术出现
老鼠腹水

人源化治疗性抗体
STR刚性生物反应器



一次性生物反应器
✓批式、灌注、连续
✓微型生物反应器

疫苗

1980年代

2000年

2010年

鸡胚
转瓶

细胞培养
STR刚性生物反应器



一次性生物反应器
✓悬浮/为载体STR, 固定床,
✓微型生物反应器

CAR-T 细胞免疫治疗

2010年

2016年

实验室操作

工程化: 标准化、封闭化、自动化???





4, 我国生物反应器技术发展3-5/5-10年的主要任务

- 跟踪世界生物过程工程研究发展趋势，开发基于微流体技术的全自动微型高通量细胞培养反应装置 (uL级)。

- 开发高通量细胞培养装置 (uL级) 并行细胞培养生物反应器系统 (1000以上)。

- 研发一次性细胞培养反应装置 (1L-100L) 多种规格，包括固定床、STB、灌注式等。

- 研发符合GMP要求的刚性工业规模细胞培养生物反应器 (3000L以上) 多种形式，包括STB、灌注式、中循环式等。

- 符合 GMP标准具有细胞培养生产线与车间集成装置的开发与规模化生产能力。

- QbD驱动下占领生物制药全产业链的制高点，产装置装备的大国。

- 应对细胞免疫治疗技术、干细胞技术、组织培养的颠覆性治疗技术的发展，具备快速做出反应的能力。

显著推动生物医药产业快速发展，医药生产的一次性投入门槛，使我国生物类似药广泛地惠及普通百姓，真正成为我们的重要支柱产业

确保国家生物防御体系的独立性，计划的有效实施

占领生物制药全产业链的制高点，产装置装备的大国

在成本上相对降低生物医药的产业化进程，提高新药创制的效率。我国原创性的生物医药和使我国的生物医药产业

确保应急生物安全

成为生物医药创新和生

细胞培养过程研发 - 加快推动生物医药的产业化进程，提高新药创制的效率。

生产过程开发 - 加快临床研究研究进程，降低新药研发成本，符合生物医药生产过程的国际标准，提高产品质量保证的国际竞争力

工业化生产过程 - 生产过程符合国际标准 (FDA, EMA)，降低一次性投入，为国民提供优质价廉的创新生物医药提高。



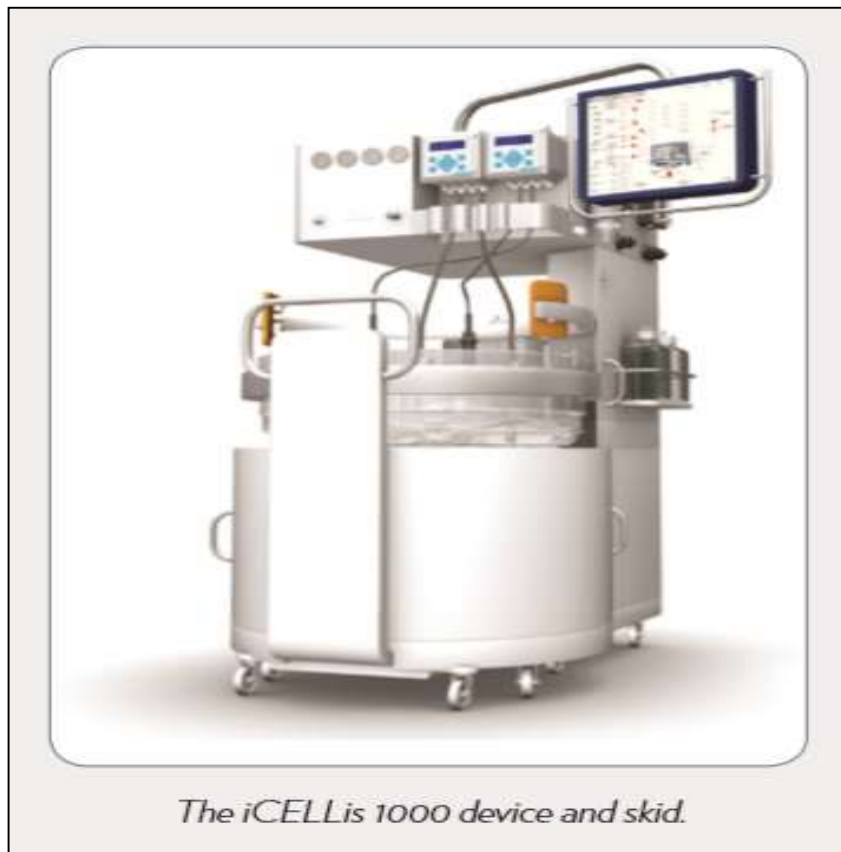
- 我国在生物医药产业领域的核心设备 — **生物反应器完全依赖进口**，导致我国的治疗性抗体和疫苗生产企业的研发和生产成本居高不下，抗体和疫苗等生物医药的规模化生产能力严重不足、质量稳定性差、产品缺乏市场竞争力。
- 国家的**生物安全与生物防御**有受到国外“卡脖子”的潜在危险。生物安全装备体系的自主生产迫在眉睫。
- 生物反应器是实现生物技术药物产业化的核心装置，决定着生物医药产品的质量与成本。国外的发展已进入哺乳细胞培养生物反应器的规模化、模块化、一次性化、微型化和高通量化等技术阶段，**我国在细胞培养生物反应器技术与制造方面的全面严重落后**，这将会成为制约我国生物医药产业未来快速发展的一个极其严重的瓶颈问题。
- 生物反应器方面：（1）**培育2-3个具有一定规模和原创核心技术的生物反应器及其配套装置的领军型生产企业**；（2）生产各类一次性细胞培养生物反应器和多种形式的创新刚性生物反应器，满足规模化生产和符合国际规则的生物过程工程研究需求。确保我国生物医药产品质量和生产质量保障体系与国际接轨，**直接产值超过100亿元/年，间接产值贡献超过1000亿元/年**；（3）推动微流控微型生物反应器、高通量生物反应器的研究与开发取得实质性进展。形成高端生物反应器及其配套设备的成套生产能力，基本满足国内生物医药产业发展的需要；（4）建立QbD导向的动物细胞培养的过程优化策略与可执行方案。
- 工程整体层面：**建立产、学、研、用一体化的生物医药制造技术协同创新中心**，健全创新药物和疫苗的研发转化机制与政策体系，促进实验室到生产，实验室到临床的转化研究进程，带动生物技术药物产业的创新发展，服务国民健康，降低医疗成本。

Thank You

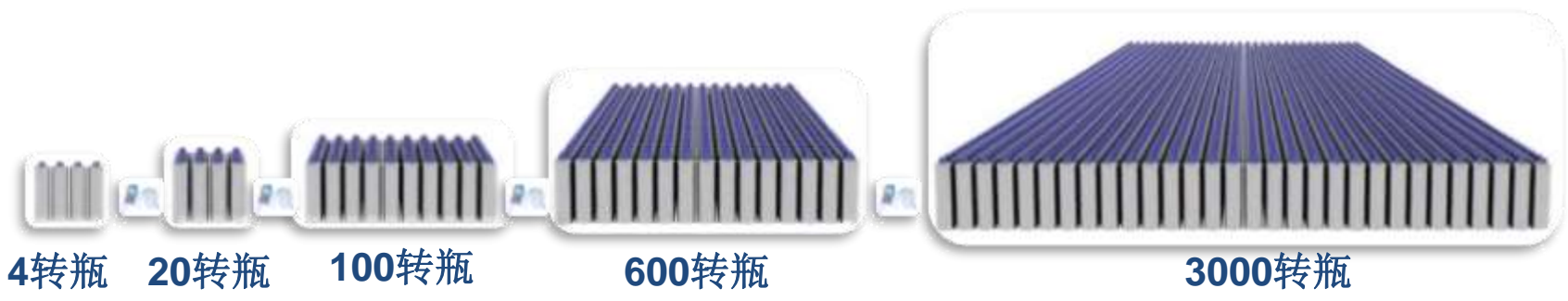
- **Backup slides**



- **ATMI LifeSciences的iCELLis™ 纤维载体的固定床反应器：这是世界上第一个完全一体化的一次性、固定床高细胞密度生物反应器。**
- **微载体为医用级的聚脂微纤维，比表面积非常高。**
- **相对于传统的STR反应器，在同样的细胞数量基础上，可以显著降低VERO细胞培养体积20倍以上。**
- **反应器的操作极为简单，避免了使用微载体颗粒的STR反应器细胞培养过程中的一些耗时操作。**



iCELLis细胞培养反应器系统的固定床结构图
最大规模的反应器iCELLis 1000/500的集成结构图



1. 相对于传统的STR反应器, 在同样的细胞数量基础上, 可以显著降低细胞培养体积数十倍以上。
2. 显著简化生产工艺过程。
3. QbD导向过程工程





Ambr 微型生物反应器



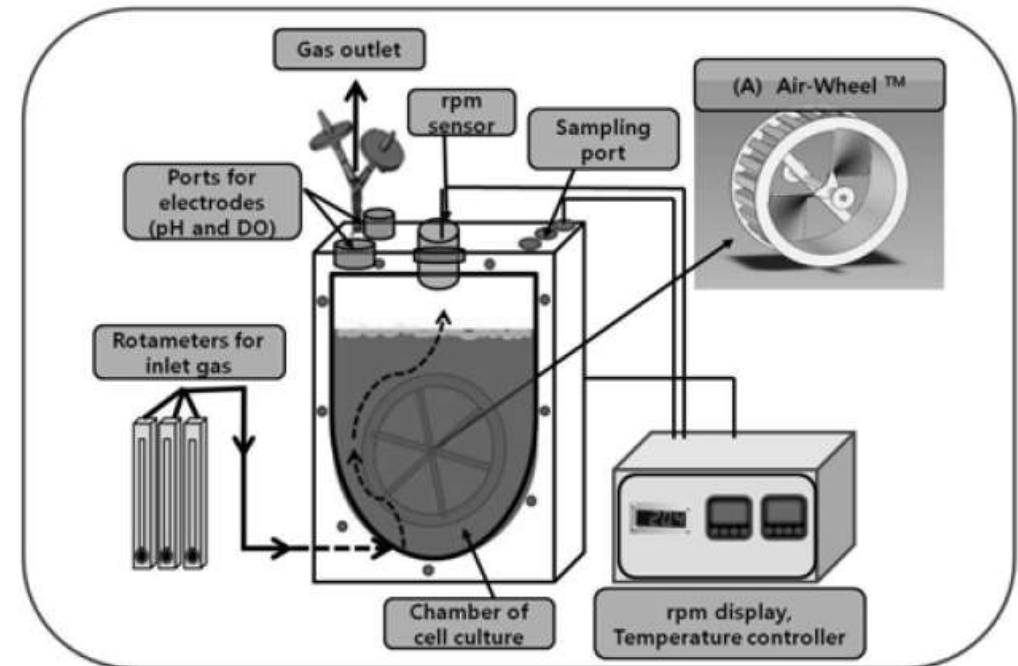
生物反应器 - 例 2





Air Wheel bioreactor

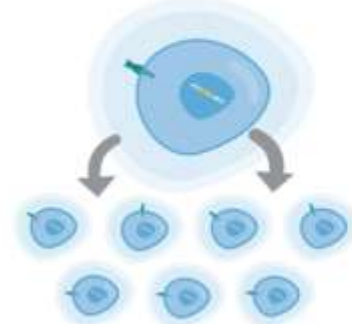
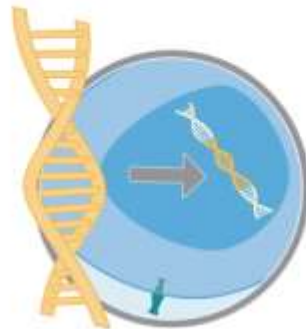
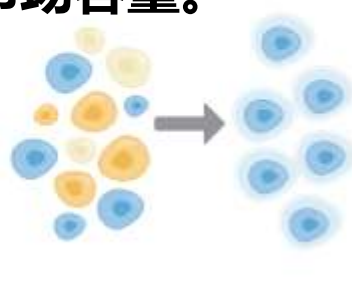
Fully scalable
from benchtop to production





细胞治疗

- 细胞治疗包括免疫细胞治疗以及干细胞治疗两大类。细胞治疗受到资本热捧，单以CAR-T为例，进入的资本就由2013年的**4.91亿美元**增长到2014年的**30亿美元**。
- 2016年6月，Kite Pharma在美国纳斯达克上市，一天之内获得**1亿3千万美金**！仅仅过了2个月，不到20人的JUNO Therapeutics 对外宣布，成功一次性融资**1亿3千万美金**，这样JUNO一年之内已经融资超过**3亿**。
- 如果20世纪是药物治疗时代，那么21世纪就是细胞治疗的时代。无论是利用自身细胞抗癌的“肿瘤细胞免疫治疗”，还是“干细胞治疗”，都拥有**数千亿美金**的市场空间，都代表着未来医学发展的重要方向。
- 我国肿瘤细胞免疫治疗的市场需求是巨大的。据全国肿瘤登记中心发布的数据显示，目前每年新发肿瘤病例超过**300万例**，占全球总数的两成，平均每天确诊8550人，全国每分钟有6人被诊断为癌症。如果其中10%的病人采用免疫细胞治疗，则会有**30万人**的市场容量。



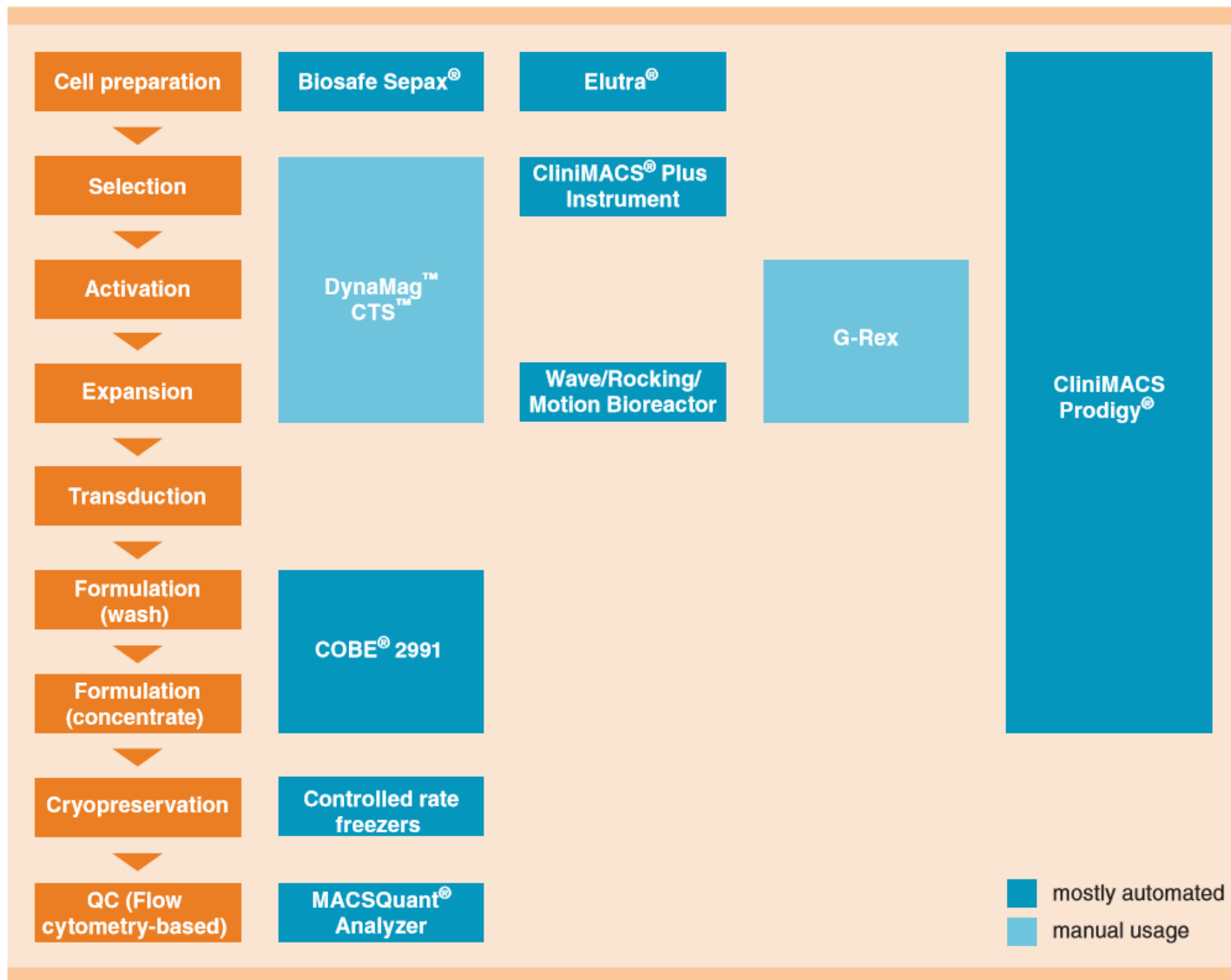


我国的“精准医学研究”重点专项

- 针对肿瘤等重大疾病，重点开发以肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）、T细胞受体（TCR）、嵌合抗原受体修饰型T细胞（CAR-T）为代表的生物细胞免疫治疗策略，发展并优化基于细胞免疫疗法的临床应用方案以及组合治疗方案，建立修饰型免疫细胞临床应用个性化治疗标准。

GE的产业布局：

- 2016年7月13日 - GE 对外宣布收购了在细胞治疗和再生医学领域专注于细胞生物工艺的系统供应商--Biosafe Group SA。此收购将进一步扩展 GE 在细胞治疗业务领域端到端生态系统构建，在产品线、解决方案和服务能力方面进一步提升，并将技术创新延伸至更多新型细胞治疗领域。
- GE 医疗生命科学CEO Kieran Murphy 表示：“**GE 正在构建一个世界级的、包括细胞和基因治疗工具、技术创新、服务在内的生态系统。**”



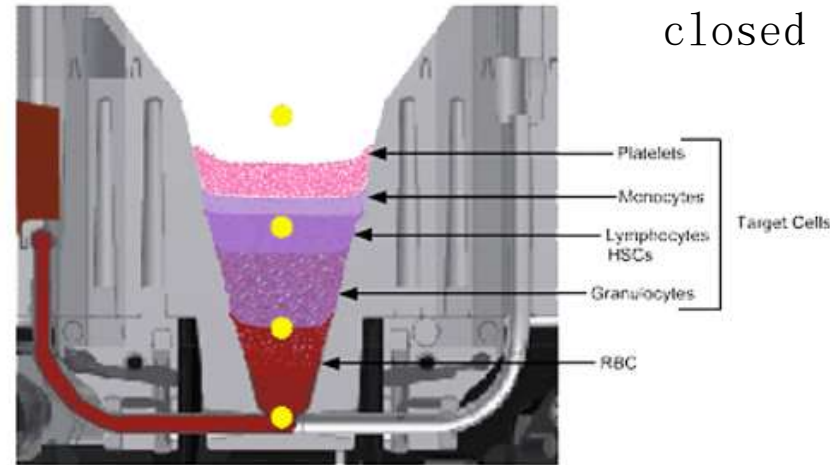
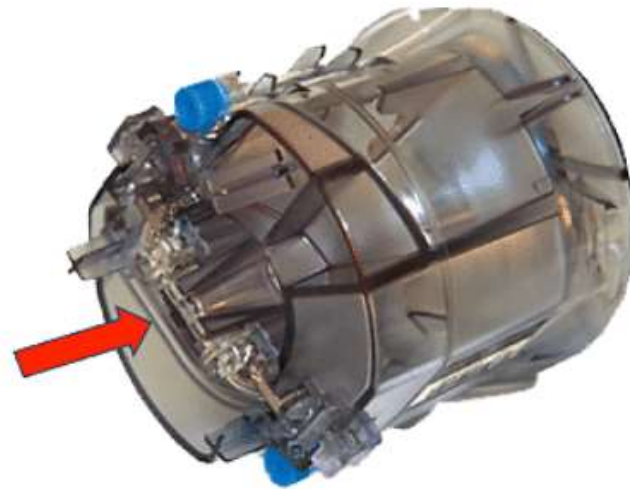
- 需要优化整个生产过程，GMP标准。
- 使用可靠的生产过程工艺。
 1. 使用封闭的系统。
 2. 标准化所有输入的原材料和附属试剂。
 3. 简化过程，使用自动化系统。
- 细胞培养规模的灵活性，降低成本。

Examples of devices that can facilitate the clinical-grade manufacturing of T cells.



Stratification & Separation

The SynGenX[®]-LAB System is designed for the efficient extraction of target cell populations from bone marrow or blood samples in a closed device.



The S
an
tech
wher

The SynGenX[®]-LAB Disposable Cartridge features a cone-shaped region at the bottom of the central sample chamber where the cell fractions of the sample stratify during centrifugation.



- True walk-away cell isolation with automated labeling and separation
- Standardized cell separation for reproducible, user-independent results
- Fast and gentle isolation of virtually any cell type from any species



<http://www.miltenyibiotec.com>

Whole Blood MicroBeads are available for CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺, CD15⁺, CD19⁺, CD33⁺, CD45⁺, CD56⁺, or CD138⁺ cells.



Xuri™ cell expansion System W5, Xuri™ cell expansion System W25;

<https://www.ge.com/cn/>



Quantum® Cell Expansion System (Terumo BCT)

