mRNA 疫苗生产厂房工艺工程设计探索

黄　洁，袁运生*
（上海交通大学药学院，教育部细胞工程及抗体药物工程研究中心，上海 200240）

摘要：mRNA 疫苗技术作为最新一代的疫苗制备技术已实现疫苗生产和临床应用，例如新型冠状病毒肺炎 mRNA 疫苗（COVID-19 mRNA vaccine）。和传统的灭活疫苗、重组亚单位疫苗相比，mRNA 疫苗技术具有效价高、开发周期短、安全性好、生产技术通用性高的特点。由于 mRNA 的特点和工艺特殊性，传统的生物药物设计理念已经不能完全符合其制备要求，如何合理设计 mRNA 疫苗生产厂房和工艺工程是值得研究的问题。由于各国的地理位置、人文特点、能源结构、环保要求等都各不相同，因此在借鉴欧美已有的 mRNA 疫苗规模化生产设施的基础上，该研究探索了符合我国国情的生产设施和工艺工程设计方案，并以拟定的目标生产规模（每年 10 亿剂次量）进行产能计算及分析，探索了 mRNA 疫苗大规模商业化生产厂房的工艺工程设计要点，阐述并讨论了厂房平面布局、洁净区域划分、人流和物流走向、压差分布和气流方向等，以期为国内 mRNA 疫苗商业化生产平台的快速落地提供参考。

关键词：mRNA 疫苗；生产设施；工艺工程设计；GMP
中图分类号：TB491；Q812　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)12-1796-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.017

Process Engineering Design Study for mRNA Vaccine Manufacturing Facility

HUANG Jie, YUAN Yunsheng*
(*Engineering Research Center of Cell & Therapeutic Antibody, Ministry of Education, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240*)

ABSTRACT: As the latest generation of vaccine manufacturing processes, mRNA-based vaccine technology has been successfully applied in vaccine production and clinical applications, such as the coronavirus disease 2019 (COVID-19) mRNA vaccine. Compared with the traditional inactivated vaccine or recombinant subunit vaccine, mRNA vaccine has the characteristics of high potency, short development cycles, safety profile, and excellent production universality. Due to the characteristics of mRNA molecules and process particularity, the traditional design concept of biological drugs cannot completely fit its production requirement. How to proceed with the process engineering design of an mRNA vaccine manufacturing facility is worth studying. Because of the high difference in national geographic locations, humanistic characteristics, energy structure, and environmental protection requirements, process engineering design solutions under our local conditions should be explored. Based on approved mRNA vaccine facilities in the United States and Europe Union, this study discusses capacity calculation and analysis based on an assumed production scale (1 billion doses per year) and explores key points of engineering design of the large-scale mRNA vaccine facility process. Production facility layout, clean area classification, personnel and material flow, pressure zones, and air flows are discussed and illustrated to provide a scheme to expedite the domestic establishment of the mRNA vaccine GMP manufacturing facility.

Key Words: mRNA vaccine; production facility; process engineering design; GMP

自 2019 年底新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情暴发以来，新型冠状病毒迅速席卷世界各地，给人类健康和全球经济造成了重大损失[1]。在抗击疫情过程中，疫苗无疑是最有力的武器之一。此

收稿日期：2022-08-22
作者简介：黄　洁(1989—)，女，硕士研究生，中级工程师，专业方向：生物制药工艺设计。
通信作者：袁运生(1978—)，男，博士，副教授，从事生物技术药物研究。
E-mail：yunsheng@sjtu.edu.cn

次疫情的暴发也促成了历史上最快的疫苗研发[2]。2020年BioNTech/Pfizer和Maderna公司的两款新型mRNA疫苗在短短11个月内完成了从研发到获得美国FDA和欧盟的紧急使用授权，mRNA疫苗的元年真正到来[3]。mRNA疫苗是通过合成、转录等工艺制备mRNA，将外源目的基因序列以特定的递送系统导入机体细胞并表达目的蛋白、刺激机体产生特异性免疫学反应，从而使机体获得免疫保护的一种核酸制剂[4]。

相比于传统疫苗，mRNA疫苗采用DNA模板，通过无细胞酶促转录反应，此生产工艺相对简单，可实现快速批量生产；mRNA疫苗的配方设计和生产过程步骤具有可复制性，可缩短研发周期；在人体内发挥作用时，mRNA本身不进入细胞核，无外源性DNA污染的风险，安全性较高[2]。

mRNA作为一种具有潜力的候选技术平台，可用作预防性疫苗、治疗性疫苗和治疗性药物[3]。目前国内外公司积极深度布局mRNA药物技术路线，截至2022年4月，Moderna、BioNTech和CureVac公司已上市和在研管线共43个[5]；截至2022年6月，国内在研mRNA疫苗的企业超过10家，其中艾博生物的ARCoVax和丽凡达生物（艾美疫苗）的LVRNA009已进入Ⅲ期临床[6—7]，斯微生物的DF104B1已进入Ⅱ期临床，锐博生物、康希诺生物和石药等的产品也均获批进入临床试验[8]。

新型药物疗法的发展与成熟离不开新的工艺和生产解决方案的支持。本研究根据mRNA疫苗产业化生产工艺相对稳定的特点，并结合相关法规要求，探索厂房工艺设计，给出参考方案，并对该方案的功能区布局、洁净区域划分、人流和物流走向和压差分布及气流方向等方面进行分析，以期为国内mRNA疫苗商业化生产平台的快速落地提供参考。

1 mRNA疫苗生产工艺流程及产能计算

mRNA的生产是以质粒DNA（plasmid DNA，pDNA）为模板，在酶催化下转录生成mRNA。欧盟允许企业将pDNA的生产委托给医药合同生产组织（contract manufacture organization，CMO），并将pDNA作为起始原料来监管[9]。然而根据《中华人民共和国疫苗管理法》和《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则（试行）》的要求，我国将pDNA模板作为原液的生产工艺，要求企业自主生产pDNA。因此，考虑到平台的完整性和未来的灵活性，本研究中mRNA疫苗的生产工艺设计将从pDNA的生产开始，着重介绍核心工艺pDNA和mRNA原液生产的工艺工程设计。

1.1 mRNA生产原理及流程

mRNA疫苗的生产工艺主要包括3个部分：pDNA模板的制备、mRNA原液（drug substance，DS）的生产、递送载体装载及制剂灌装[10]。本研究将着重介绍核心工艺pDNA和mRNA DS生产的工艺工程设计，对于第3部分制剂及灌装工序等暂不做过多讨论。

商业化规模的pDNA模板生产通常使用大肠埃希菌体系生产，主要包括上游大肠埃希菌培养、菌体收获和裂解，以及下游的质粒纯化和原液灌装等工艺步骤，具体步骤见图1A。构建好的pDNA系统，经发酵在大肠埃希菌胞内表达目标质粒，而后经裂解释放至上清液中，通过澄清过滤及柱色谱等纯化步骤去除细胞碎片、RNA以及开环DNA等杂质。目前pDNA生产工艺较为成熟，生产工艺流程在此不做赘述。

mRNA DS的生产工艺包括上游的质粒线性化、体外转录（*in vitro* transcription，IVT）、下游的mRNA纯化以及原液灌装等工艺步骤，具体步骤见图1B。值得注意的是pDNA生产工艺流程最终得到的是超螺旋pDNA，其稳定性比线性化pDNA好，更利于保存。但若企业验证了线性化pDNA保持稳定的时间，也可将线性化的工艺步骤放在pDNA生产的下游来完成，得到的线性化pDNA原液可冻存后直接用于IVT中。

mRNA DS目前并无成熟、标准化的工艺生产路线，已上市或在研产品均采用不同的上、下游技术。图1B展示了目前2款获批mRNA疫苗产品的生产路线，上游合成工艺分别采用共转录加帽（co-capping）1步法和转录后加帽（post-capping）2

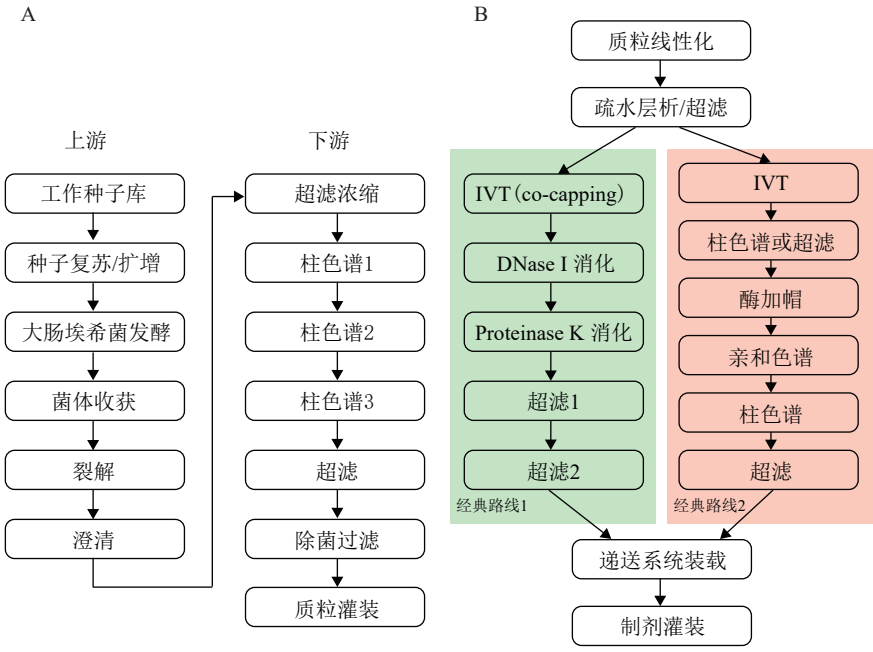


图 1　pDNA（A）**和 mRNA**（B）**生产工艺流程**

Fig.1　Flow Diagrams of Production of pDNA (A) and mRNA (B)

步法。1 步法以帽类似物作引物，在 IVT 过程一步加帽，BioNTech 公司的 BNT162b2 就采用该方法。2 步法先进行 IVT，再在加帽酶的参与下进行加帽，Moderna 公司的 mRNA-1273 制备工艺采用该法。mRNA 下游纯化路线也各不相同，目前的在研路线通常采用 Moderna 公司所使用的 2 步色谱分离法。第 1 步是 Oligo dT 亲和色谱，利用 Oligo dT 能特异性结合 mRNA poly A 尾端的性质，将 mRNA 从合成体系中分离开来，有效去除未反应的试剂及 DNA 模板等 [11]，但无法去除大部分双链 RNA（dsRNA）。第 2 步是常用的疏水色谱或离子交换色谱，用于去除容易引起人体免疫原性的 dsRNA 和截短型 RNA 杂质。对于 dsRNA 杂质的去除，业界也有采用反相（reverse-phase，RP）离子对色谱法，该方法具有较高的 dsRNA 去除效率，但因涉及大量有机溶剂的使用，应用时需考虑其对环境的影响 [11]。因为目前 mRNA 原液的生产路线不固定，这就要求现阶段的工艺厂房设计保持一定的灵活性，以满足未来可能出现的不同工艺路线的要求。

1.2　产品生产规模及产能计算

基于不同治疗目标或不同治疗途径的 mRNA 疗法，其相应生产规模也不同。对于大流行性疾病的预防疫苗，如新冠疫苗，其针对的疾病种类少，但人群基数巨大，达十亿级别。其他传染病的预防及治疗性疫苗，可能面向多种疗法，单适应证人群基数预计为万至千万级别，如流感疫苗、肿瘤疫苗等。另外还有单批生产规模为微克或毫克级别的个性化治疗。

以 COVID-19 的 mRNA 疫苗为参考，针对已上市的 BioNTech/Pfizer 疫苗和 Moderna 疫苗的产品信息（表 1），以年产 10 亿剂的项目为例来探讨工艺设计相关问题。同时探讨其可向下兼容较小规模的产能，以满足未来工艺生产的灵活性。

假定的工艺设计基础：制剂年产能 每年 10 亿剂；每剂剂量 30 μg；mRNA 年产能 每年 30 kg。

具体产能照表 2 中的工艺产能计算。

mRNA DS 生产产能分析：计划 mRNA 年产能为每年 30 kg，本研究照反应比率为 100、收率为 70%来计算，可得 pDNA 年产能要求为每年 428.6 g。单批投料 pDNA 4.3 g，收率按 70%计，则单批收获 mRNA 为 301 g。mRNA 单批生产时间按 3 d 天计，1 年至少可生产 100 个批次，则 mRNA 年产能至少

表 1 已上市 mRNA 疫苗产品信息

Tab.1 Information on the Approved mRNA Vaccine Products

mRNA疫苗公司	已上市疫苗	每剂剂量/μg	年产量/剂	每剂装量/ml	参考文献
BioNTech/Pfizer	BNT162b2	30	30亿(2021)，40亿(2022预计)	0.3	[12]
Moderna	mRNA-1273	100	10亿(2021)，30亿(2022预计)	0.5	[13—14]

表 2 工艺产能计算

Tab.2 Process Capacity Calculation

模块	项目	数据
生产时间	年天数/d	365
	公众假期/d	11
	计划维修停产/d	10
	计划外停产/d	15
	年度验证等/d	14
	每年可用生产天数/d	315
pDNA生产	单批生产时间[1)]/d	5
	单批生产间隔时间[2)]/d	3.5
	年批次数	88
	发酵体积/L	50
	产率[3)]/g·L^{-1}	0.2[15]
	收率/%	50[15]
	单批产能/g	5
	年产能/g	440
mRNA DS 生产	单批生产时间[1)]/d	3
	单批生产间隔时间[2)]/d	3
	年批次数	100
	反应比率(m_{mRNA}/m_{pDNA})	100[16]
	反应体积/L	50
	pDNA单批投料/g	4.3
	IVT反应后的质量浓度[4)]/g·L^{-1}	8.6
	收率/%	70[17]
	单批产能/g	301
	年产能/kg	30.1

注：[1)] 单批生产时间即为该批次起始物料进入生产环节至最终产品离开生产车间的时间段。pDNA 上游生产及收获澄清按 2 d 计，下游纯化及灌装按 3 d 计，故单批生产为 5 d；mRNA DS 生产中质粒线性化及 IVT 按 1.5 d 计，纯化及灌装按 1.5 d 计，故单批生产时间为 3 d。[2)] 单批生产间隔时间即为一个批次起始物料进入生产环节的时间与下一批次起始物料进入生产环节的间隔时间。pDNA 生产中，理论上当上游一个批次的发酵结束并清场后，下一批次的菌种即可进入上游发酵间进行发酵。考虑到下游需 3 d，预留 0.5 d 清场时间，故单批生产间隔时间为 3.5 d；mRNA DS 单批生产时间较短，为 3 d，且有可能上、下游均在同一个功能间生产，故单批生产间隔时间也按 3 d 计。[3)] 通常工业水平为 0.15 ～ 0.5 g/L，参考文献按照 0.3 g/L 的表达量计，本研究按较低产率 0.2 g/L 计；[4)] 指转录后 mRNA 的质量浓度。

为每年 30.1 kg，满足计划年产能。

pDNA 生产产能分析：由上述可知 pDNA 年产要求为每年 428.6 g。采用体积为 50 L 的发酵罐，pDNA 的表达量为 0.2 g/L，收率按 50%计，则单批产能 5 g。pDNA 单批生产按 5 d 计、批次间生产间隔按照 3.5 d 计，则 1 年至少可生产 88 个批次，产能至少为每年 440 g，满足产能要求。

然而，计算中暂未考虑批生产的失败率，此种生产模式排班相对激进，部分工段需 3 个生产班制方能满足此产能需求。

对于一般性预防用 mRNA 疫苗及治疗性 mRNA 疫苗，年产数千万剂量足够覆盖目标人群。则在上述车间不改变的情况下，可通过适当降低年生产批次，即生产班制由 3 班制改为 2 班制，或者适当降低 mRNA DS 生产中的单批投料量，使 IVT 工艺反应质量浓度为 2 ～ 5 g/L，则此生产线可向下兼容每年 7 500 万剂（每剂 100 μg）的产能。

2 mRNA 疫苗生产厂房设计示例

结合上述 mRNA 疫苗生产流程、特点、产能大小和法规要求，本研究提出一种 mRNA 疫苗生产车间布局方案，并对该方案的人流和物流、洁净区域划分，以及压差分布和气流方向等方面进行分析。

2.1 工艺布局

本方案中包含一个 50 L 规模的质粒生产线和一个 50 L 规模的 mRNA DS 生产线，设备规模与传统抗体生产设备相比较小。制剂灌装需在无菌制剂车间来完成，此部分工艺设计已非常成熟。本方案重点讨论 pDNA 和 mRNA DS 的生产工艺布局。

无菌 mRNA DS 的生产工艺对环境要求较高，故在工艺设计中将其与大肠埃希菌生产线完全分开，独立设置，且采用不同的空调系统，避免交叉污染。如图 2 所示，左侧为 pDNA 生产区，右侧为 mRNA DS 生产区。

pDNA DS 生产线包含接种间、发酵和收获间、纯化间以及灌装间，培养基配制间与上游毗邻，缓冲液配制间与下游靠近，使物料传输路线最短。同时设有辅助的清洗灭菌间、生物废弃物的灭活间等。mRNA DS 生产车间的核心操作间包括 IVT 间、纯化间，配液间与纯化间毗邻，方便使用。同时也设置了清洗灭菌、中间过程控制及物料暂存等辅助功

能间。除了图面上的方案，也可看到一些类似于实验室的“大通间”概念运用在 mRNA DS 生产车间，即 IVT 和纯化工艺设置在同一个房间，此种方案虽然具有不同工艺切换灵活、节省部分占地面积等特点，但需要对上下游的交叉污染进行足够的风险评估。

2.2　洁净区域划分及人流和物流走向的设计

pDNA 的生产操作洁净级别应当符合 GMP 附录 3 生物制品第十四条中的规定。pDNA 生产中大肠埃希菌接种为敞口操作，故接种操作在生物安全柜 A 级环境下进行，其背景建议为 C 级洁净区。发酵阶段为密闭操作，洁净级别建议为 D 级。纯化阶段可能涉及到敞开操作，洁净级别建议为 C 级。pDNA DS 灌装可在此 C 级背景下的生物安全柜中进行操作。

如图3所示，在人员、物料进出口处设置气闸间，当人员或物料出入时，控制气流，尽量减少微生物和其他污染。pDNA 生产人员更换洁净服后进入 D 级生产区走廊，接种间的操作人员需再更换 C 级衣进入接种间，纯化间操作人员也需更换 C 级衣再进入纯化间。物料通过专门的物料气闸经外清后送入洁净区。废弃物通过专门的废物气闸送出，然后向厂房北侧送出。此种平面布局方案，通过设置气闸将发酵间、纯化间等可能存在的污染控制在各自房间内，来控制 D 级公共走道保持相对洁净。

mRNA DS 为最终可无菌过滤的产品，其生产区域按照 C 级洁净级别设计，控制生产过程中的生物负荷。在进出口设置人员及物料气闸间。人员更换 C 级衣后进入 C 级生产区走廊，而后根据需要进入各功能间。IVT、纯化是 2 个核心工艺房间，设置气闸降低交叉污染的风险。

2.3　压差和气流分布

设置在洁净室出入口的气闸间可用以阻隔外界污染气流和控制压差。根据需要可设置梯度式（cascade）气闸间、正压式（bubble）气闸间和负压式（sink）气闸间，如图 4。梯度式气闸间适用于场合有 2 种：有洁净度要求，但无隔离方面的要求；或有隔离方面的要求，但无洁净度要求。正压式和负压式气闸适用于对洁净度及产品隔离 2 方面均有要求 [18]。如图 5 所示，mRNA DS 生产区的更衣间采用梯度式气闸间设计，来确保洁净度级别。C 级

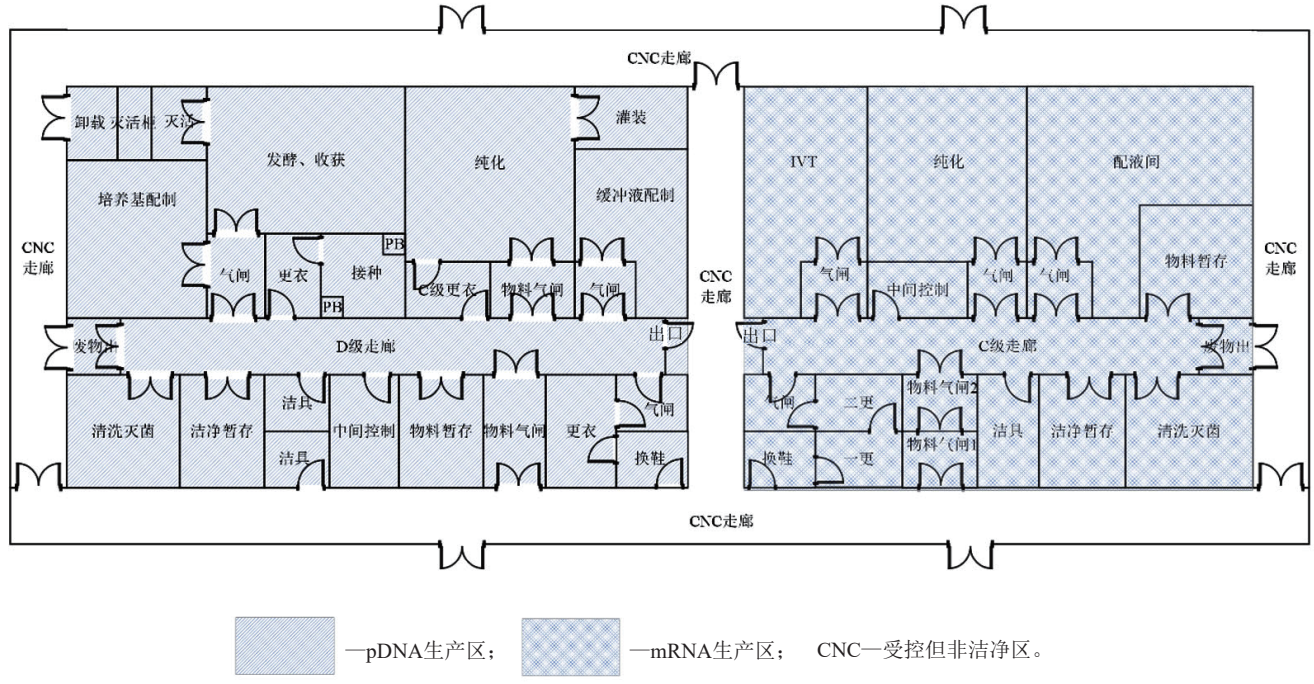


图 2　mRNA 疫苗厂房工艺平面布置图

Fig.2　Layout Plan of mRNA Vaccine Manufacturing Process

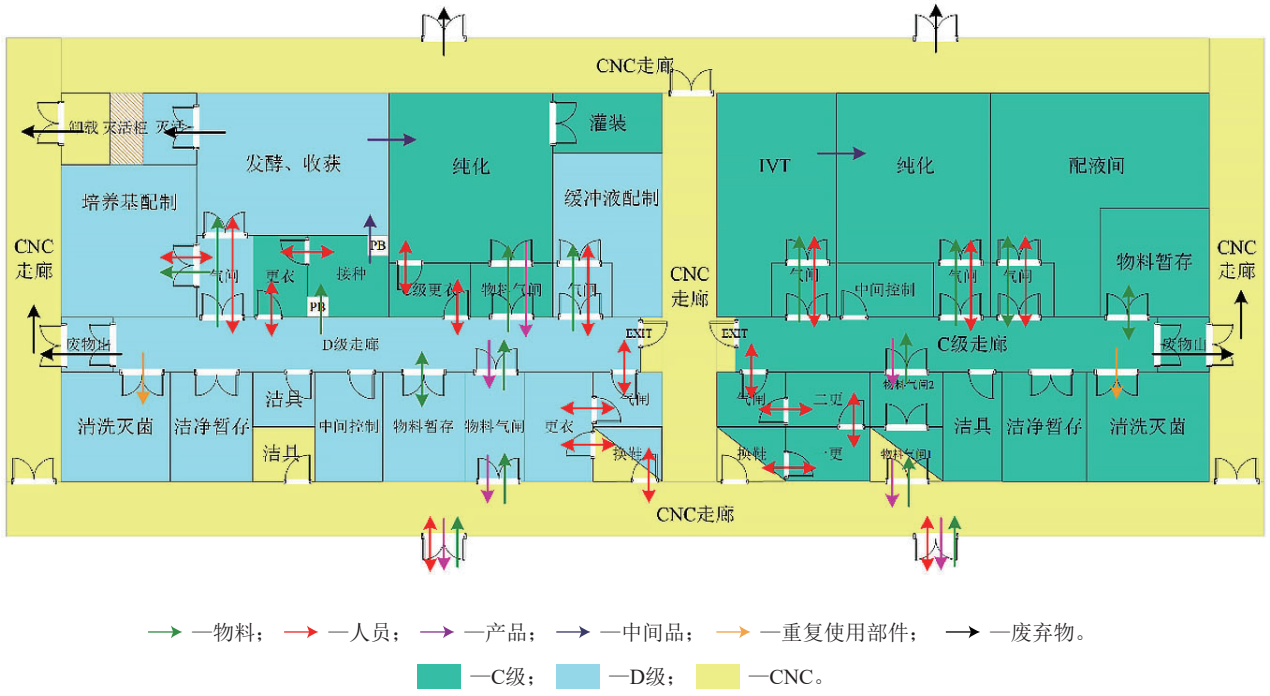


图 3　洁净区域划分及人流和物流走向

Fig.3　Clean Area Classification and Personnel and Material Flows

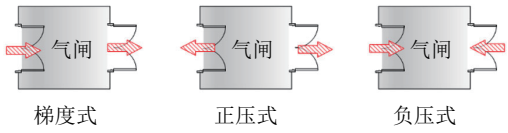


图 4　压力式气闸的分类

Fig.4　Types of Pressure Airlock

走廊和各核心功能间之间采用正压式气闸间，可阻断不同区域的气流，保证洁净室的洁净级别，同时又能有效防止各操作间的空气向外扩散。同理，pDNA 生产区、发酵或收获间与 D 级走廊之间也采用正压式气闸间的设计，防止可能的含菌空气污染 D 级走廊，纯化间涉及到 pDNA 原液的无菌过滤与灌装，故其与 D 级走廊之间采用梯度式气闸，气流从纯化间压向 D 级走廊，防止走廊内气流倒灌，影响产品质量。

除上述生产车间外，mRNA 疫苗生产也需配套相应的质量控制（quality control，QC）实验室来进行原辅料、中间品及成品的鉴别、检测等任务。如 pDNA 生产中细菌种子库检验、菌种传代稳定性、超螺旋质粒纯度、残留及微生物限度等的质量控制。同时，生产过程中使用到的一些原辅料，如酶等可能有特殊的存贮温度需求，且 mRNA 疫苗原液及成品的保存也均有温度的要求。例如，BioNTech/Pfizer 疫苗成品的存储温度是 －80 ～ －60 ℃，Moderna mRNA 疫苗成品的存储温度是 －25 ～ －15 ℃。所以仓储区域需配备相应的冰箱或冷库，这在工艺设计中也需考虑。另外，在递送系统装载过程中，可能会用到甲类的乙醇溶液用于稀释溶液，需考虑防爆要求。

3　总结

mRNA 疫苗目前正处于实验室研究向工业转化的阶段，虽具有广阔的前景，但面临诸多转化的瓶颈。目前仅有 Moderna 公司和 BioNTech/Pfizer 公司的 mRNA 新冠疫苗获得 FDA、EMA 等监管机构的紧急使用授权，国产 mRNA 疫苗仍处于临床阶段，尚无 mRNA 疫苗的 GMP 商业化生产车间，更无监管案例可循 [2]。厂房工艺设计既要具有前瞻性，能满足未来潜在产能需求，又要防止过度设计导致初

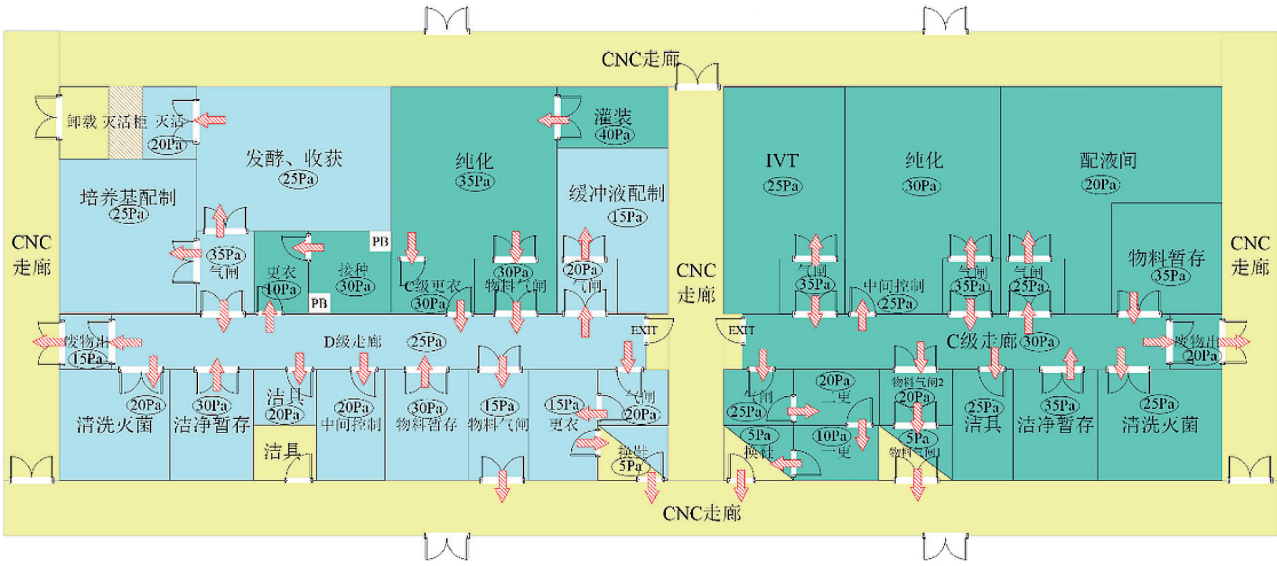


图 5　压差分布和气流流向

Fig.5　Pressure Zones and Air Flows

期投资成本过高，这需要对产品本身性能及未来市场规模有足够的研判。通过对 mRNA 疫苗工艺的理解，本研究探讨了厂房工艺工程设计，以期为加速国内 mRNA 疫苗生产平台落地助力。

参考文献：

[1]　李晓瑞, 李兴航, 严汉池. 新型冠状病毒疫苗的研发现状及展望[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, **34**(5): 602-606.

[2]　孙程洁, 成　殷, 王　冲. mRNA疫苗的研究进展及监管概述[J]. 中国药事, 2022, **36**(1): 3-9.

[3]　XIE W, CHEN B P, WONG J. Evolution of the market for mRNA technology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(10): 735-736.

[4]　国家药品监督管理局. 新型冠状病毒预防用mRNA疫苗药学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2020-08-15]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c.

[5]　姚恒美. mRNA疫苗发展态势研究[J]. 竞争情报, 2021, **17**(4): 52-61.

[6]　艾博生物. 艾博生物完成超过 7 亿美元的 C 轮融资, 加速mRNA平台在多个疫苗和治疗领域的布局[EB/OL]. [2021-08-19]. https://abogenbio. com/company/2021/17. html.

[7]　ClinicalTrials. Clinical trial of SARS-CoV-2 mRNA vaccine(LVRNA009) as heterologous booster in Islamabad [EB/OL]. [2020-06-23]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT05428592?term=LVRNA009&draw=2&rank=1.

[8]　生物制品圈. 冻融工艺在mRNA疫苗中应用[EB/OL]. [2022-06-22]. https://mp. weixin. qq. com/s/6xRNiTtHFxTaqsfii8z3bw.

[9]　韩　彬, 樊华伟, 曹　萌. 基于mRNA疫苗产品生产技术探讨监管检查关注要点[J]. 中国药事, 2022, **36**(1): 16-24.

[10]　WHITFORD W G. mRNA vaccine production and facility design [EB/OL]. [2021-01-21]. https://cellculturedish. com/mrna-vaccine-production-and-facility-design/.

[11]　ROSA S S, PRAZERES D M F, AZEVEDO A M, *et al*. mRNA vaccines manufacturing: challenges and bottlenecks [J]. *Vaccine*, 2021, **39**(16): 2190-2200.

[12]　RACHEL A. Pfizer and BioNTech COVID-19 vaccine capacity to hit 4 billion doses in 2022 [EB/OL]. [2021-08-10]. https://www. biopharma-reporter. com/Article/2021/08/10/Pfizer-and-BioNTech-COVID-19-vaccine-capacity-to-hit-4-billion-doses-in-2022.

（下转第1819页）

购程序[J]. 中国药事, 2013, **27**(11): 1164-1165.
[5] 苏丽红, 刘 君, 倪训松. 药品标准物质原料集中采购管理初步探讨[J]. 环渤海经济瞭望, 2019, (9): 153-154.
[6] 陈亚飞, 孙 宇. 浅析国外药品标准物质原料的采购与管理[J]. 中国药事, 2014, **28**(3): 251-254.
[7] 沈应仙, 郑建忠. 事业单位采购管理风险控制与应对策略[J]. 行政事业资产与财务, 2021, (5): 23-24.
[8] 苏丽红, 刘 君, 仲宣惟, 等. 药品检验机构运行的政府采购管理体系建立[J]. 中国药事, 2020, **34**(9): 1016-1019.
[9] 卢 鸽, 马玲云, 马双成. 浅谈药品标准物质原料备案程序及存在的问题[J]. 中国药事, 2021, **25**(9): 905.
[10] 马玲云, 宁保明, 陈国庆, 等. 国家药品标准物质研制技术要求的介绍[J]. 药物分析杂志, 2010, **30**(10): 1990-1992.
[11] ICH. Q11 Development and manufacture of drug substances [EB/OL]. [2022-03-27]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q11-development-and-manufacture-drug-substances.
[12] 刘素丽, 王宏伟, 赵 梅, 等. 食品中基体标准物质研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, **10**(1): 8-12.

(上接第1802页)

[13] KANSTEINER F. Moderna dials up low-end COVID-19 vaccine supply estimate, setting sights on 1B doses in 2021 [EB/OL]. [2021-01-5]. https://www. fiercepharma. com/manufacturing/moderna-dials-up-low-end-vaccine-supply-estimate-setting-sights-1-billion-doses-2021.
[14] KANSTEINER F. Modern planning big COVID-19 capacity upgrades, pledges 500M dose to COVAX [EB/OL]. [2021-05-3]. https://www. fiercepharma. com/pharma/moderna-eyeing-3b-supply-for-2022-pledges-500m-covid-19-vaccine-doses-to-covax.
[15] SUN H L. 质粒纯化两步法详解[EB/OL]. [2021-06-16]. https://mp. weixin. qq. com/s/IVHEMd8hug--a9yUpo7BOA.
[16] 杜志丽, 徐宇虹. mRNA的体外转录和加帽工艺研究[J]. 广东化工, 2022, **49**(14): 24-27.
[17] FAHR S, THIEL L, SANGOBA C. Mobile on-demand (MOD) mRNA vaccine production: a design and optimal location study [EB/OL]. [2021-04-15]. https://web. fe. up. pt/~fgm/eurecha/scp_2020/eurecha2020_mainreport_1stprize. pdf.
[18] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 无菌制剂/GMP实施指南[M]. 张爱萍, 孙咸泽. 第1版, 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 53-59.

(上接第1813页)

参考文献:

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》的通告(2020年第49号)[EB/OL]. (2020-12-16)[2022-09-30]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/e1fac37cca917e1d9355bb630e440c1a.
[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则》的通告(2021年第45号)[EB/OL]. (2021-11-19)[2022-09-30]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/2f488010e082261b60a569854301bf39.
[3] 国家食品药品监督管理总局行政受理服务大厅. 《关于药械组合产品属性界定结果的公告(第181号)[EB/OL]. (2017-02-13)[2022-09-30]. https://www. nmpa. gov. cn/zwfw/zwfwgggs/tzgg/20170213093801458. html.
[4] 魏宝康, 王 健. 中国药械组合产品的开发、应用与监管现状[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(7): 933-937.
[5] U. S. FDA. Combination Product Definition Combination Product Types [EB/OL]. (2018-02-15)[2022-09-30]. https://www. fda. gov/combination-products/about-combination-products/combination-product-definition-combination-product-types.