

甲流疫苗中的铝佐剂粒度控制

编辑:Jessie Date: 2023.3

2月22日,北京市疾控中心发布消息,当前北京市流行的流感病毒中,甲型流感病毒感染占绝对优势,其中甲型H1N1亚型占64%,甲型H3N2占35%,乙型流感占1%。据某搜索指数,近七日以来,“甲流”的搜索及报道量呈显著上升趋势,仅2月24日,就有69417的搜索量^[1,2]甲流横行,接种流感疫苗可预防甲型流感。

目前,甲流疫苗主要有三种类型:全病毒灭活疫苗 [Influenza Vaccine (Whole Virion), Inactivated; InfV-W]、裂解灭活疫苗 [Influenza Vaccine (Split Virion), Inactivated; InfV-Sp] 和亚单位灭活疫苗 [Influenza Vaccine (Subunit), Inactivated; InfV-Su] 等。根据疫苗生产是否加入佐剂,又分为有/无佐剂疫苗。流感疫苗研究中应用到的佐剂主要有铝佐剂(氧化铝、氢氧化铝、磷酸铝)、MF59、LTK63、新型佐剂等,甲流疫苗常用的佐剂为铝佐剂。^[3,4]



铝佐剂粒径检测

铝佐剂是第一个被批准用于人体的疫苗佐剂,用于增加机体对于疫苗的反应,特别是增强抗体的产生,改善由于年龄、疾病或其他原因导致疫苗反应能力降低的问题。在免疫过程中,通过将抗原吸附到佐剂上,使得抗原被携带进入机体从而诱导产生免疫应答。采用铝佐剂类型,往往会用氢氧化铝或者磷酸铝。氢氧化铝是一种表面只有羟基基团的层状晶体,以纤维粒子形式存在,这种粒子聚集后以松散的形式存在,大小约1-10 μm ,只有佐剂颗粒的外层可以和抗原结合。磷酸铝佐剂是羟基磷酸铝复合物,为无定形结构,初始颗粒的是直径为50nm的盘状结构,然后形成大约3 μm 左右的松散粒子。

影响铝佐剂应答反应的因素包括抗原佐剂的吸附率、吸附强度、佐剂颗粒大小及均一性,其中佐剂颗粒大小可影响对抗原的提取、转运及与抗原相互作用。^[5]此外,还需关注过小的颗粒浓度,如果过小颗粒浓度过多,如低于100nm,几十纳米左右,那么注入体内后可以穿过人体内大部分细胞屏障,到达的人体部位更多更广,由此造成的毒副作用会增加。在去年,辉瑞团队撰写的关于《铝佐剂疫苗的悬液性质及表征》章节中,也提到了通过LumiSpoc关注小颗粒浓度。^[6]

疫苗在实际应用过程中，常用冷藏方式保护疫苗免于高温破坏，但也有使疫苗暴露于过低温度的风险。含铝佐剂的疫苗在经冷冻后效价降低明显。正常情况下，佐剂与抗原结合在一起。冻融后，佐剂与抗原之间的结合键会被破坏，导致佐剂与抗原脱离。分离的佐剂，会逐渐聚集，形成较大较重的颗粒，并慢慢沉淀于底部。失去佐剂的抗原，免疫原性大大降低、免疫效果大打折扣，疫苗也就失去了应有的预防作用。同时，游离佐剂形成的大颗粒物质，还会导致免疫副反应的发生几率升高[7]。因此，对于铝佐剂大颗粒的监控，大颗粒的控制也是稳定工艺和避免不良反应的监控要点。

AccuSizer颗粒计数器系列

AccuSizer系列在检测液体中颗粒数量的同时精确检测颗粒的粒度及粒度分布，通过搭配不同传感器、进样器，适配不同的样本的测试需求，能快速而准确地测量颗粒粒径以及颗粒数量/浓度。

- 检测范围为 $0.5\mu\text{m}$ – $400\mu\text{m}$ （可将下限拓展至 $0.15\mu\text{m}$ ）。
- $0.01\mu\text{m}$ 的超高分辨率，AccuSizer系列具有1024个数据通道，能反映复杂样品的细微差异，为研发及品控保驾护航。
- 灵敏度高达10PPT级别，即使只有微量的颗粒通过传感器，也可以精准检测出来。
- 可出具法规报告



图1 AccuSizer颗粒计数器系列



图2 LumiSpoc单粒子颗粒计数器

LumiSpoc单粒子颗粒计数器

LumiSpoc采用单粒子光散射技术（SPLS），通过在光学流通池中进行流体动力聚焦，将单个粒子排列成一条直线。通过调整流动条件来调整样品浓度，从而避免浓度峰值的影响。当单个纳米或者微米颗粒经过特殊光束截面的激光束时，记录其正向和侧向散射的光强。根据米氏理论，将分类强度转换为粒度分布密度。通过软件分析显示计数分布、颗粒浓度。在行业内已有使用Lumispoc用于颗粒浓度的监测成功案例

颗粒粒径检测范围：50 nm ~ 8 μm （取决于样品）

颗粒浓度检测范围： $1 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ~ $1 \times 10^9 \text{ ml}^{-1}$

进样体积：250 μl

铝佐剂安全性控制

铝佐剂中的杂质会影响铝佐剂的安全性，铝佐剂所用的生产材料一般为无机盐，铝佐剂中所含杂质可能由原材料引入，也可能在生产过程中产生，最终可被带入至下游各阶段产物中。因此应考虑设置相关工艺步骤去除杂质，并对关键生产参数、过程控制、反应容器等多方面进行充分验证。

Entegris-ANOW 滤芯

Entegris-Anow是一家高分子微孔膜过滤企业，专业从事MCE、Nylon、PES、PVDF、PTFE等（膜孔径为 $0.03\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ ）微孔膜的研发及生产，具有二十多年服务与医药客户经验，并为全球生物制药、医疗器械、食品饮料、实验室分析、微电子及工业等领域的客户提供过滤、分离和净化解决方案。

Entegris与Anow的结合，引入Entegris质量管理体系，每一支滤芯都经过严格检查，此外，新建成的CTC验证中心，为全球客户提供专业的验证服务。



图3 Entegris-ANOW 滤芯

参考资料：

[1] 澎湃新闻

[2] 张伟伟, 李亮, 朱凤才, 修仕信. 甲型H₁N₁流行性感疫苗研究进展及不良反应监测[J].

[3] 中国疫苗和免疫, 2010, 16(03): 275-278. DOI: 10.19914/j.cjvi.2010.03.026.

[4] 马环, 汪运洋, 王晨, 王珣, 周第, 陈兴, 潘海龙. 纳米氢氧化铝佐剂的制备及其相关性质分析 [5] 中国生物制品学杂志, 2022, 35(09): 1107-1111. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.003697.

[6] Langford, A., Bruchsaler, M., & Gupta, M. (2022). Suspension properties and characterization of aluminum-adjuvanted vaccines. Practical Aspects of Vaccine Development.

ALPHARMACA

上海奥法美嘉科技有限公司

上海市 闵行区 浦江镇 浦江高科技园区
新骏环路 588 号 23 幢 402 室

Customer Service
Tel: 400-829-3090
Email: info@Alpharmaca.com



官方公众号



官方服务号