

## บทคัดย่อภาษาไทย

โครงการ "การพัฒนาระบบการผลิตชีวผลิตภัณฑ์ต้นแบบ เพื่อใช้ในระดับอุตสาหกรรมภายในประเทศ" นี้ อันที่จริงเป็นโครงการที่วางแผนการดำเนินการเป็นระยะเวลา ๓ ปี แต่ได้รับการสนับสนุนในปีแรกเพียงปีเดียว แล้วต้องปิดโครงการไปก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงสามารถรายงานความสำเร็จได้เฉพาะในช่วงแรก คือการสร้างเซลล์ไลน์เพื่อการผลิตชีวผลิตภัณฑ์ต้นแบบ อะดาลิμουแมป ที่มีชื่อการค้า ฮิวมีรา ซึ่งป็นยาที่มีมูลค่าทางการตลาดสูงเป็นอันดับต้นๆ ในโลก โดยโครงการนี้ผู้วิจัยได้รับเงินสนับสนุนให้จัดซื้อครุภัณฑ์ที่จำเป็นหลายรายการในการพัฒนาเทคโนโลยีฐานเพื่อการผลิตยาชีววัตถุ ในส่วนการสร้างเซลล์เพื่อการผลิตยาในประเทศด้วย จากผลการวิจัย สรุปได้ว่า ผู้วิจัยประสบความสำเร็จในการพัฒนาเวกเตอร์สำหรับใช้ผลิต อะดาลิμουแมป ทั้งในระบบการผลิตแบบชั่วคราวจากเซลล์ไตของตัวอ่อนมนุษย์ HEK293 และถาวร จากเซลล์รังไข่หนูแฮมสเตอร์จีน CHO โดยในการผลิตแบบ ถาวร นั้นทำในเซลล์ CHO-S ซึ่งต้องทำการพัฒนาวิธีการคัดเลือกโคลนเดี่ยวที่สามารถผลิตยาแอนติบอดี ให้ได้ในปริมาณที่สูงและมีความเสถียรพอ รวมทั้งสามารถทำให้แอนติบอดีที่ผลิตได้บริสุทธิ์มากขึ้นโดยการใช้วิธีการ Protein A affinity chromatography นอกจากนี้ โครงการวิจัยนี้ ยังได้ทดลองผลิตยา อะดาลิμουแมป ในถังเลี้ยงเซลล์ขนาด ๕ ลิตร ซึ่งได้จัดซื้อมาจากการสนับสนุนของโครงการวิจัยนี้ เพื่อทดสอบระบบการผลิตในปริมาณสูงขึ้น รวมถึงขั้นกระบวนการทำให้แอนติบอดีที่ผลิตได้จากถังหมักให้บริสุทธิ์มากขึ้น จึงนับว่าผู้วิจัยได้พัฒนา เทคโนโลยีฐาน (platform technology) ซึ่งหมายรวมถึงครุภัณฑ์ วิธีการ (protocol) และบุคลากร สำหรับการผลิตยาแอนติบอดี (therapeutic antibody) ได้สำเร็จในเบื้องต้นแล้ว จึงสามารถขยายขอบเขตไปผลิตยาอื่น หรือพัฒนาต่อยอด ไปจนถึงการสร้างคลังเซลล์หลัก (master cell bank) เพื่อการผลิตยาในระบบมาตรฐาน GLP และ GMP สำหรับทำการทดลองในสัตว์ และในระดับคลินิกได้ต่อไป ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทำการถ่ายทอด เทคโนโลยี และองค์ความรู้ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น ผ่านการจัด Biologics Workshop ไปแล้ว ๓ ครั้ง โดยแอนติบอดีที่ผลิตได้ ยังอาจใช้เป็น control ในงานวิจัย cancer research ต่าง ๆ ได้ ส่วน cell line ที่สร้างขึ้นมา และวิธีการสร้างเซลล์ที่พัฒนาขึ้นมาได้นั้น อาจนำไปใช้เพื่อผลิตยา biosimilars รวมทั้งแอนติบอดีสำหรับการรักษาอื่น ๆ ได้ต่อไป หากมี venture capital และแผนการตลาดที่เหมาะสมมา รองรับ

## บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

This research project entitled "Development of a system for the production of biologics for bio-industry in Thailand" was originally planned for a period of 3-year. Unfortunately, the project was terminated and only supported for the first year. Nevertheless, significant progress has been made in the first part of the project focusing mainly on stable cell line generation. In this project, Humira<sup>®</sup> (adalimumab), one of the top best-selling therapeutic antibodies globally, was used as a model of study. Essential equipment for the development of cell line generation platform for use in biologics manufacturing has been purchased to conduct this research for bio-industry in Thailand. Firstly, the expression vectors to produce adalimumab using both transient expressing system in HEK293 and stable expression system in CHO cells have been successfully generated. For the generation of stably transfected CHO cells for long-term expression, CHO-S was used and the method for selecting stable high-producing clone has been established. In addition, purification of therapeutic antibody using protein A affinity chromatography was demonstrated. Moreover, production of adalimumab from 3-L CHO culture in a 5-L bioreactor, purchased from this grant, has been demonstrated. Purification of adalimumab from a fraction of 3L culture media has also been conducted. Therefore, it can be concluded that the first part of the biologic technology platform for the production of therapeutic antibody, which include equipment, protocol and trained personals, has been successfully established. This platform can be used as a foundation for the generation of other biologics drug or further develop until the production of master cell bank for GLP and GMP manufacturing of antibody for animal testing and various steps of clinical trials, respectively. Notably, the technology and knowledge obtained from this research projects have been transferred to other scientists in the country via 3 intensive Biologic Workshops. The antibody generated from this work can also be used as a valuable control for various cancer research; while the stable cell line and the cell line generation technology that have been created from this work can be used as the basis for the manufacturing of various biosimilars or therapeutic antibodies, provided that appropriated venture capital and market plan are available.