

生物制药工艺中的关键技术与质量控制研究

陆能勇

甘肃皓天医药科技有限责任公司, 中国·甘肃 白银 730900

摘要: 本研究探讨了生物制药工艺中的关键技术与质量控制体系, 涵盖了细胞培养、蛋白质分离纯化等核心工艺环节, 以及质量源于设计 (QbD)、过程分析技术 (PAT) 等质量控制方法。通过分析工艺放大、产品一致性、创新技术应用中的挑战, 提出了数字化与自动化技术结合人工智能的解决方案, 以提升生产效率和产品质量。该研究为生物制药行业在快速发展中保持高标准的质量控制提供了技术参考和应对策略。

关键词: 生物制药工艺; 质量控制; 过程分析技术

Research on Key Technologies and Quality Control in Biopharmaceutical Processes

Nengyong Lu

Gansu Haotian Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Yaiyin, Gansu, 730900, China

Abstract: This study explores the key technologies and quality control systems in biopharmaceutical processes, covering core process steps such as cell culture, protein separation and purification, as well as quality control methods such as Quality by Design (QbD) and Process Analysis Technology (PAT). By analyzing the challenges in process amplification, product consistency, and innovative technology application, a solution combining digital and automation technology with artificial intelligence is proposed to improve production efficiency and product quality. This study provides technical references and response strategies for maintaining high standards of quality control in the rapidly developing biopharmaceutical industry.

Keywords: biopharmaceutical process; quality control; process analysis technology

0 前言

生物制药是基于生物技术生产的药物, 通常由活细胞或生物系统产生的生物大分子制成, 如蛋白质、抗体、疫苗、核酸等。与传统的小分子化学药物不同, 生物制药具有分子量大、结构复杂的特点, 广泛应用于癌症、免疫疾病、感染性疾病等领域^[1]。近年来, 随着生物技术的发展, 生物制药行业蓬勃发展, 已成为全球医药市场中增长最快的领域之一。然而, 由于其生产工艺的复杂性和产品特性的敏感性, 生物制药的开发和制造过程面临着巨大的技术挑战和质量控制难题。

生物制药工艺通常包括细胞培养、蛋白质分离纯化、产品修饰和制剂生产等多个复杂步骤。每个步骤都会影响最终产品的质量, 特别是在细胞培养和纯化过程中, 微小的工艺变动可能导致产品结构、功能的改变, 进而影响药物的安全性和有效性。因此, 生物制药的生产过程不仅要求高效、稳定, 还必须确保高度的可重复性。为了保证最终产品的质量, 必须在整个工艺过程中实施严格的质量控制, 特别是在规模化生产和商业化过程中, 确保每一批产品的质量一致性至关重要。

1 生物制药工艺的关键技术

1.1 细胞培养技术

细胞培养是生物制药生产的上游环节, 其核心任务是

通过生物反应器扩增细胞, 产生目标蛋白或其他生物活性分子。该步骤对最终产品的质量、纯度和产量至关重要。

1.1.1 细胞株筛选与优化

细胞株的选择和优化是生物制药成功生产的基础。常用的生产细胞包括哺乳动物细胞、昆虫细胞和微生物细胞。通过基因工程技术对细胞株进行修饰, 可以提高其表达目标蛋白的能力。除了基因修饰, 细胞株的稳定性和生产率也需要在筛选过程中进行优化, 以确保大规模生产的效率和一致性。

1.1.2 培养基开发与优化

培养基是细胞生长和表达目标蛋白所需的营养来源, 因此培养基的优化对生产工艺至关重要。近年来, 使用无动物成分的培养基和化学定义培养基已成为行业趋势, 以减少批间变异并确保更高的安全性和一致性。此外, 动态调控培养基成分的供给, 有助于提高细胞的代谢效率, 进而提高蛋白质产量。

1.1.3 生物反应器的设计与应用

生物反应器是进行细胞培养的核心设备, 其设计对生产的稳定性和规模化至关重要。常用的生物反应器类型包括搅拌式、气升式和一次性使用生物反应器。搅拌式生物反应器可以提供均匀的营养和气体交换, 但可能引发剪切力问题。一次性生物反应器近年来得到广泛应用, 因其减少了清洗与消毒的需求, 提高了灵活性和生产效率, 尤其适用于早

期开发和小规模生产。通过优化反应器的工艺参数,可以有效提高细胞的活力和产量。

1.2 蛋白质分离与纯化技术

下游工艺主要集中在从细胞培养液中分离并纯化目标蛋白质,使其达到药物产品所需的高纯度和功能活性。分离与纯化过程涉及多种技术,这些技术直接决定了产品的纯度、收率和最终质量。

1.2.1 色谱技术

色谱技术是目前应用最广泛的蛋白质分离纯化方法,主要包括亲和色谱、离子交换色谱、疏水相互作用色谱和大小排阻色谱。其中,亲和色谱因其能够高度特异性地结合目标蛋白,常作为初步分离步骤。例如,Protein A 亲和色谱通常用于抗体药物的初步纯化。离子交换色谱则通过蛋白质的电荷差异进行分离,疏水色谱和大小排阻色谱则分别通过蛋白质的疏水性和分子大小进行分离。通过多步色谱技术的组合使用,可以逐步去除杂质,提高目标蛋白的纯度。

1.2.2 膜过滤与超滤技术

膜过滤和超滤技术是用于蛋白质纯化的有效工具,常用于去除较大的细胞碎片、病毒、核酸等杂质。超滤技术依赖于半透膜的选择性,将不同分子量的蛋白质分离开来,而过滤技术则用于无菌过滤和病毒去除。近年来,超滤与色谱技术相结合的混合工艺逐渐应用于工业化生产中,进一步提高了生产效率。

1.2.3 高效液相色谱的应用

高效液相色谱是一种用于蛋白质分析与纯化的高精度技术,广泛用于检测蛋白质的纯度、结构特性及生物活性。在制药工艺中,HPLC 被用作关键质量控制工具,以确保产品在纯度、稳定性和效能上的高标准。此外,HPLC 也可用于分离并纯化低含量的活性药物成分,是确保药物成分一致性的重要手段。

1.3 上游与下游工艺的整合

随着生物制药行业的发展,生产工艺的整体整合成为一个重要趋势。通过将上游细胞培养与下游分离纯化过程紧密结合,可以实现更高的效率和更稳定的产品质量。

1.3.1 工艺开发中的一体化解决方案

工艺一体化是指将上游与下游工艺流程紧密相连,以减少中间步骤和生产时间。这种方法可以减少批次间的变异性,并优化资源利用。例如,连续制造技术通过不间断的培养和纯化过程,降低了工艺的复杂性,提高了生产效率。此外,自动化和数字化技术的引入,使得工艺整合更加高效,减少了人为操作带来的误差。

1.3.2 连续制造在生物制药中的应用

连续制造是一种全新的生产模式,近年来在生物制药中逐渐得到广泛应用。这种方法通过将细胞培养、分离纯化和制剂生产过程连续化,能够大幅缩短生产周期,并提高产品的一致性和纯度。与传统的批量生产不同,连续制造可以

更好地控制每一个生产环节,减少中间产品存储所带来的污染风险。此外,连续制造还能够通过实时过程分析技术实现动态调整,进一步提高生产的灵活性和质量控制。

1.4 蛋白质工程与修饰

蛋白质工程技术在生物制药中扮演着重要角色,能够通过设计和优化蛋白质分子结构,提高药物的稳定性、活性及安全性。

1.4.1 蛋白质结构优化与设计

蛋白质工程通过对氨基酸序列的精确设计,可以优化药物的功能性。

1.4.2 糖基化修饰的控制与优化

许多蛋白质药物,特别是抗体类药物,其功能和免疫原性与其糖基化修饰密切相关。通过精确控制糖基化修饰,可以显著提高蛋白质的疗效和药代动力学性质。近年来,细胞工程和培养基优化技术的进步,使得糖基化修饰的控制变得更加精准,为生物药物的开发提供了新的可能性。

2 生物制药工艺中的质量控制体系

生物制药工艺中的质量控制体系贯穿整个生产过程,是确保药物安全性、有效性和一致性的关键因素^[2]。质量源于设计理念在生物制药领域得到了广泛应用,通过从产品开发的初期就定义关键质量属性和关键工艺参数,确保工艺过程的稳定性和产品质量的可控性。

过程分析技术是另一个重要的质量控制工具,允许实时监测和控制生产过程中的关键参数。通过在线监测温度、pH 值、溶氧等工艺参数,PAT 能够在生产过程中及时识别潜在的质量问题,并做出相应调整,确保产品质量的持续稳定。此外,随着多变量数据分析的广泛应用,生产过程中的复杂数据能够被有效整合和分析,帮助企业更好地预测和预防质量问题,优化生产流程。

在生物制药中,无菌保障和微生物控制至关重要。无菌过滤技术通过去除生产过程中可能存在的微生物和病毒,保障了药物的纯净性和安全性。严格的无菌环境控制措施通过设备消毒、洁净室管理和风险评估等方式,有效预防微生物污染。此外,稳定性测试是质量控制的关键环节,通过长期的稳定性研究,确保产品在整个保质期内保持其效力和安全性,避免因贮存和运输条件导致的产品失效或变质。

整个质量控制体系还必须满足国际和行业监管要求。国际会议(ICH)制定的质量指南和各国食品药品监督管理机构的规定,明确了质量控制的标准和方法。这些监管框架不仅确保了药物生产的规范化,还推动了全球范围内的质量一致性和透明性。良好生产规范(GMP)也是生物制药质量控制的重要基石,从生产设备、环境控制到操作流程,GMP 要求的实施保证了生产过程的高质量标准。

为了确保工艺的一致性和合规性,质量审核和验证过程至关重要。工艺验证通过初期的小规模实验和全规模生

产, 确认工艺的可重复性和稳定性。而持续验证机制则确保在生产过程中, 即使出现新的变量或变动, 也能保证质量不受影响。通过内部和外部审计, 企业能够持续监控和改进其质量控制体系, 保持与国际标准的同步, 确保最终产品符合严格的质量要求。

质量控制体系在生物制药工艺中的作用不可或缺, 通过多层次的技术和监管手段的相结合, 为药物生产的安全和高效保驾护航。

3 质量控制的监管要求与标准

生物制药工艺的质量控制不仅依赖于先进的技术和流程管理, 还必须严格遵守国际和各国的监管要求和标准。这些标准为整个生产过程提供了框架, 确保药物的安全性、有效性以及质量一致性。国际会议制定了一系列广泛应用的质量指南, 涵盖了从工艺开发、生产控制到质量保证的各个环节。这些指南为全球制药企业提供了统一的质量管理标准, 使得药品能够在不同国家和地区中得到一致的监管与质量认证。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 是生物制药行业中最具影响力的监管机构之一。FDA 的规定和指南, 尤其是关于生物制药的法规, 如《生物药物许可申请 (BLA) 》中的相关条款, 严格规定了药物的生产工艺、质量控制、临床试验以及上市后的监管要求。生物制药企业在向 FDA 递交审批文件时, 必须详细描述生产工艺和质量控制计划, 并证明其工艺的稳定性 and 产品的一致性, 以获得市场准入许可。

良好生产规范是生物制药生产中的另一重要监管标准, 旨在确保药品生产过程的高质量和一致性。GMP 对生产环境、设备、人员管理、生产操作等方面提出了严格的要求。生产环境必须保持洁净无菌, 所有操作流程都需要有详细的记录, 确保产品的可追溯性。此外, GMP 要求定期进行设备维护和清洁, 所有涉及药品生产的设备都需经过严格的验证, 以确保其在操作过程中不会对产品造成污染或影响质量。

工艺验证与质量审核是满足监管要求的重要手段。通过工艺验证, 企业能够确保每个生产步骤都经过严格的测试, 并能够重复生产出符合质量标准的产品。初期的工艺验证通常在小规模试验中进行, 随后在大规模生产中进行确认。而持续验证则是在产品上市后进行, 以确保随着时间的推移, 工艺依然能够保持一致性和稳定性。此外, 内部与外部的质量审核能够帮助企业识别潜在的质量问题, 并根据审核结果改进生产流程, 确保持续合规。

除了美国和欧盟的监管要求, 其他国家和地区也有相应的生物制药质量控制标准, 这些标准在本质上与国际标准保持一致, 但在细节上可能有所不同。因此, 企业在进行跨国生产或出口时, 必须全面了解和遵守不同国家的具体规

定, 确保其产品符合当地的质量标准。全球范围内的监管合作使得质量控制体系在不同地区之间实现了协调与一致性, 这为生物制药行业的国际化发展奠定了基础。

严格的监管要求和标准不仅保障了生物制药的质量, 还为患者的安全提供了重要的保障。生物制药企业通过遵守这些法规, 能够在国际市场中保持竞争力, 并赢得监管机构和公众的信任。这些要求的实施和遵守, 确保了从研发到生产再到市场销售的每一个环节都符合最严格的质量标准, 从而为生物制药的长期发展提供了有力支持。

4 关键技术与质量控制的挑战与解决方案

在生物制药工艺中, 关键技术的应用和质量控制面临诸多挑战, 尤其是在生产规模化、工艺一致性以及创新技术的验证和应用等方面。随着生物制药行业的快速发展, 生产规模化带来的复杂性成为一大挑战。细胞培养过程中的批量放大可能导致生产效率和产品质量的波动, 这对工艺的稳定性提出了更高要求。下游的纯化工艺同样面临瓶颈, 随着产量增加, 纯化过程中蛋白质回收率和杂质去除的难度也随之上升。为了应对这些难题, 企业需要不断优化生产流程, 利用先进的工艺监控技术实时监测关键参数, 以保持稳定的生产效率和一致的产品质量。

工艺一致性和产品变异性控制也是生产中的关键问题。不同批次的产品在质量上可能存在差异, 特别是在生物系统的复杂性影响下, 这种变异性很难完全避免。然而, 通过应用过程分析技术和多变量数据分析, 企业能够更精确地控制工艺参数, 减少生产过程中可能导致变异的因素。企业可以通过实施持续验证策略, 确保在生产过程中对产品质量进行实时监控和动态调整, 从而降低批次间的变异。

创新技术的应用, 如人工智能和机器学习, 正在为质量控制带来新的解决方案。AI 技术可以通过分析大量生产数据, 提前预测潜在的质量问题, 优化工艺参数, 并提高整体生产效率。

新技术的引入也带来了验证和合规方面的挑战。在实施新技术时, 企业必须确保这些技术能够符合现有的监管要求, 并通过严格的验证过程证明其可行性和稳定性。数字化和自动化技术的广泛应用虽然提高了生产效率, 但也需要经过全面的验证, 确保其在不同生产环境下的稳定性和一致性。为应对这些挑战, 生物制药企业需要采用更加灵活的技术解决方案, 结合传统工艺与创新技术, 保持对工艺控制的严格要求。

参考文献:

- [1] 马媛. 生物制药技术在制药工艺中的应用[J]. 化工设计通讯, 2024, 50(8): 113-115.
- [2] 胡霖. 生物制药技术在制药工艺中的应用分析[J]. 科技风, 2021 (7): 1-2.