

# 生物药研发阶段的质量管理控制策略研究

胡 涛

广西南宁瀚韬医药科技有限公司 广西 南宁 530201

**【摘 要】**：生物药研发阶段的质量管理控制是保障药物安全性与有效性的核心。本研究聚焦于生物药研发的质量控制策略，探讨了原材料控制、生产过程监控、产品分析与验证、质量风险评估及质量管理体系的建立等方面。通过标准化质量控制措施，提升生物药的产品质量与安全性，为生物制药质量管理提供了实践指南和理论依据，并为未来体系完善奠定了基础，保障生物药在临床中的安全有效应用。

**【关键词】**：生物药研发；质量管理；控制策略

DOI:10.12417/2811-051X.25.02.024

## 1 引言

生物技术与医药科学的融合催生了生物药物，在癌症、自身免疫疾病、传染病等多种疾病治疗中展现出显著的临床效果。相较于传统小分子药物，生物药结构更为复杂，通常包含重组蛋白、抗体、疫苗等生物大分子。其生产过程依赖于细胞、微生物等生物活性材料，这种独特的生产方法使生物药在质量控制方面面临特殊挑战。在研发阶段，原材料选择、生产工艺及成品的质量一致性等因素均直接影响其安全性和疗效。在产品的研发过程当中，质量管理工作必须贯穿始终，才能够最大程度保障药品研发的科学性<sup>[1]</sup>。本研究深入分析了生物药研发过程中的质量管理策略，旨在通过严格的原材料选择、生产过程的实时监控及成品的严格分析与验证，构建系统性的质量控制体系，为提升我国生物药研发的质量水平和国际竞争力奠定科学基础，并提供实践指导。

## 2 原材料的质量控制

### 2.1 原材料选择与供应商管理

在生物药研发阶段，产品的质量和安全性高度依赖于所用原材料，包括培养基、细胞系和悬浮培养载体等。高品质原材料需满足成分稳定性、高纯度、低杂质含量和严格的生物安全标准，这不仅涵盖其物理、化学特性，还需考量微生物污染风险及细胞兼容性。原材料的一致性和稳定性依赖于供应商管理。企业应深入评估供应商的生产条件、质量管理体系及产品质量记录，优选具备完善质量控制机制、产品参数一致性高的供应商，并建立稳定的合作机制，以确保质量参数的可追溯性与一致性，关注药品研发过程中质量管理的价值，重视在技术研发基础上保障药品研发的质量，在构建完整质量管理体系基

础上提高技术研发的整体性与安全性<sup>[2]</sup>。

### 2.2 原材料的测试与分析

严格的质量检测是确保生物药原材料符合生产标准的关键。采购后，通过高效液相色谱（HPLC）、气相色谱（GC）、质谱（MS）等技术精确测定原材料的纯度、浓度和成分，以保证其化学成分的稳定性。同时，通过微生物限度检测评估污染程度，防止细菌、真菌等对产品质量的潜在影响。为确保生物反应中的有效性，还需进行生物活性分析，以检测细胞因子、抗体等活性成分。所有检测数据需完整记录并持续监测，为后续生产中的质量控制提供支持，确保原材料满足生物药研发的标准。

## 3 生产过程的监控

### 3.1 生产工艺设计与控制要点

生物药生产的关键工艺包括细胞培养、发酵、分离和纯化，各环节对最终产品的质量和稳定性至关重要。工艺设计中，关键参数的选择与控制是确保产品一致性和活性的核心。细胞生长和代谢速率受到温度、pH值、溶解氧浓度等因素的影响，需通过先进传感技术实时监控，以确保参数维持在理想范围内。发酵过程中的搅拌速度、营养浓度和气体供应影响产物的产量和纯度，因此需动态调节，以优化生产效率和质量。在分离与纯化阶段，采用色谱法和膜过滤技术保障产物的纯度和活性，同时严格监控操作环境，避免降解或污染。通过自动化控制和数据分析，生产参数得以标准化监测和记录，为工艺追踪和优化提供数据支持，确保生物药的生产效率、质量和疗效一致性。

## 3.2 生产记录与可追溯性管理

建立完善的记录体系，精确记录生产流程中的关键环节，包括原材料批次、设备运行、操作人员信息及生产参数（如温度、压力、流速等），为合规审查和质量控制提供可靠支撑。当产品出现问题或潜在风险时，详尽记录可迅速追溯根源并实施纠正措施。LIMS（实验室信息管理系统）和MES（制造执行系统）等信息管理工具可实时采集、存储和可视化生产数据，确保记录完整、一致，并提升数据处理和检索效率。通过数据加密和权限管理确保数据安全，为生产质量的持续改进提供支撑。完善的追溯体系提升了生产透明度，保障产品质量的稳定和一致性。

## 4 产品的分析与验证

### 4.1 理化性质分析

生物药生产完成后，对其理化特性进行系统性评估，是确保产品达到质量要求的核心环节。通过对纯度、浓度、分子结构和杂质的综合分析，确保产品理化特性的一致性，保证每批次产品具备稳定且一致的理化属性。高效液相色谱（HPLC）和气相色谱（GC）技术用于精确分离和定量分析产品中的活性成分和杂质，确保其纯度和浓度符合标准。核磁共振（NMR）用于分子结构解析，通过测量化学位移和偶合常数等参数确认产品结构的完整性和一致性。质谱-色谱联用技术（MS-GC 或 MS-HPLC）能精确鉴定和量化杂质，尤其是那些与产品安全性和稳定性密切相关的降解物。此外，理化性质分析还包括 pH 值、溶解性、吸光度等物理化学参数的检测，这些指标在生物药的稳定性和生物活性方面具有关键作用。严密的理化特性评估为生物药质量控制提供了科学依据，确保产品在实际应用中的安全性和疗效稳定性。

### 4.2 微生物质量检测与生物活性测定

微生物质量检测与生物活性测定是确保生物药安全性和疗效的关键步骤。微生物污染对药品的质量稳定性和患者安全构成威胁，因此，微生物限度检测在生物药质量控制中至关重要。常用的检测方法包括培养法和基于 PCR 的快速检测技术，可高效识别细菌、真菌等污染物。所有产品批次必须经过微生物检测，以确保微生物负荷在安全范围内。药物的有效性通过生物活性测定来验证，这涉及对活性成分的量化分析，以评估其生物学效能。常用方法包括酶联免疫吸附测定（ELISA）、细胞活性评估和动物模型实验，有助于对活性成分的效能进行量化和质化分析。操作过程需严格遵循标准操作流程，避免环境因素和操作偏差对结果的影响。系统性的微生物检测和生物活性测定为生物药的临床使用提供坚实保障，确保其实际应用中的安全性和疗效。

## 5 质量风险评估与管理

### 5.1 质量风险识别与评估

在生物药研发过程中，质量风险识别与评估是保障产品安全性和有效性的关键。对实验过程中可能存在的质量风险进行评估，并采取相应的控制措施<sup>[3]</sup>。质量风险源于多种因素，包括原材料污染、生产工艺波动及环境条件变化等，这些因素可能导致产品特性不一致，进而影响药物的安全性和疗效。通过失效模式与影响分析（FMEA）等方法，可以全面、精确地识别并评估潜在风险。FMEA 能够深入分析生产环节的故障模式及其对产品质量的影响，对关键步骤进行评估和排序，以识别高风险要素，制定预防策略并优先控制高风险区域。此外，利用质量风险管理（QRM）工具，如危害分析和关键控制点（HACCP）及基于风险的质量审核（RBQA），可动态评估生产过程中的潜在风险点。定期审视并更新风险评估结果，以适应不断变化的工艺和环境。科学的风险识别与评估不仅确保了生物药研发的质量，也为有效的研发过程管理和持续改进提供数据依据。

### 5.2 污染防控措施

防止污染是确保产品质量和患者安全的关键。生产过程中，原材料及生产环境易受细菌、病毒和真菌等微生物污染，因此构建全面的污染防控措施尤为重要。洁净室应符合 GMP 认证标准，通过精确的区域划分和高效的空气净化设备，确保洁净度达到生物制药领域的严格要求，最大程度降低微生物污染风险。定期对生产设备进行清洁和消毒，并验证所用消毒剂、清洁方法及频率的有效性。环境监测是污染管理的关键环节，通过对空气、表面、设备及水体中微生物和颗粒物的持续监测，迅速识别潜在污染源。通过无菌操作和灭菌过滤等方法，有效降低关键控制点的污染风险。此外，加强对操作人员的培训和管理，确保其严格遵守操作规范，以降低人为污染的风险。严格的污染防控措施有助于确保生物制药生产环境达到规定的质量要求，保障产品的安全性和稳定性。



## 6 质量管理体系的建立

### 6.1 质量管理体系的构建与执行

构建健全的质量管理体系是确保生物药研发过程中各环节质量稳定和安全的關鍵。该体系应涵盖从原料采购、生产工艺控制到产品放行的整个流程,在每个环节设定明确的质量标准和合规性要求。围绕情况制定科学的质量管理制度,通过管理制度的构建推动药品研发工作的有序开展。根据良好生产规范(GMP)要求,质量管理体系需在生产流程的关键环节中设置控制点,以监控和记录各种质量指标,确保生产过程的可控性和可追溯性。通过构建标准化操作程序、审查质量控制流程和偏差管理机制,有效提升操作的规范性,降低人为因素引起的质量风险。同时,应推动全员参与质量管理,形成质量意识,实现从管理层至生产线的逐级质量责任,建立自上而下的质量管理机制。通过质量信息管理系统(QMS)的应用,实现数据的实时采集、监控和分析,快速响应质量问题并持续优化。定期审视和完善质量管理体系,确保其与生产实际保持一致,为生物药研发提供全面的质量保障。

### 6.2 持续改进与质量控制文化的培育

为确保质量管理体系的持续有效运行,企业必须不断优化质量控制流程,并积极培育质量文化。需定期审视质量管理体系,运用质量审计、偏差分析和风险评估等手段,以迅速发现并纠正体系中的缺陷,确保其适应工艺进步和市场变化。采用质量提升策略,如六西格玛方法和PDCA循环,在数据支撑下

持续改善生产流程,从而提升质量管理效率和产品一致性。质量控制文化的构建依赖全体员工的积极参与。通过系统的培训方案,增强员工对质量标准和操作流程的理解,以确保生产各环节达到高质量标准。激励措施在培育员工的质量意识中起到关键作用,通过定期表彰和奖励在质量管理方面表现优秀的员工,营造重视质量的价值观。以质量为核心的文化能提升企业在生物药领域的竞争优势,确保其产品安全性、有效性和稳定性,从而促进企业在高标准质量控制体系下持续创新和发展。

## 7 结论

研发质量管理体系的持续改进是一个循环的过程,需要通过定期审查和风险管理,确保其有效性和适应性<sup>[4]</sup>。在生物药的研发过程中,质量管理与控制策略起着关键作用,确保药品质量、安全性和疗效的稳定性。本研究深入探讨了原材料的质量管理、生产流程的实时监控、成品的分析与验证、质量风险的评价与控制,以及质量管理体系的构建等关键环节,从而提出了一套综合性的质量控制措施。这些方法在提高生物制药的合规性、确保产品的稳定性和安全性方面,提供了有效的参考。加强质量控制,能够提高生物药的质量水平,推动生物医药行业的发展,为人类健康事业作出更大的贡献。未来的工作重点应放在质量管理措施的持续优化上,需要结合实际生产中的数据反馈、技术创新和国际标准的更新,增强质量管理体系的灵活性和适应能力,以确保生物药研发始终符合全球质量标准,满足临床需求并提高患者用药安全。

## 参考文献:

- [1] 于辉.制药企业在药品研发阶段质量管理中存在的问题及对策分析[J].化工管理,2020,(08):58-59.
- [2] 葛旭.制药企业药品研发阶段质量管理存在的问题及对策[J].化工设计通讯,2021,47(01):165-166.
- [3] 周蕾,魏利佳,鲁霞,等.生物药不同开发阶段的质量控制管理[J].中国医药生物技术,2023,18(S1):25-28.
- [4] 程英,汪飞,黄丽晶,等.药物研发全过程质量管理体系的构建和运行[J].中国药事,2021,35(06):631-640.