

基于成本控制的单克隆抗体的生物化工制药纯化工艺优化研究

靳志明 (微宇 (山东) 生物科技有限公司, 山东 济南 250000)

摘要: 单克隆抗体纯化工艺作为生物制药生产的核心环节, 成本管控水平关联药物市场竞争力与临床可及性。聚焦工艺流程冗余、成本构成失衡、技术适配不足等现存问题, 研究整合流程精简优化、关键技术改进与成本动态管控形成综合方案, 整合冗余操作单元、升级核心纯化技术、搭建全流程成本管控体系推进工艺优化。优化后单位产品总成本实现预期降幅, 生产流程连续性 & 处理效率同步改善, 精准调控杂质去除与分子结构保护环节保障产品质量均一稳定, 为生物制药行业纯化工艺成本优化与技术升级提供实践参考。

关键词: 单克隆抗体; 纯化工艺; 成本控制; 工艺优化

中图分类号: TQ464 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5167 (2025) 035-0051-03

Research on Process Optimization for the Purification of Monoclonal Antibodies in Biochemical Pharmaceutical Production Based on Cost Control

Jin Zhiming (Weiyu (Shandong) Biotechnology Co., Ltd., Jinan Shandong 250000, China)

Abstract: As a core process in biopharmaceutical production, the purification of monoclonal antibodies directly impacts the cost control level, which is closely linked to the market competitiveness and clinical accessibility of drugs. Focusing on existing issues such as redundant process flows, imbalanced cost composition, and insufficient technological adaptation, this study integrates process streamlining, optimization of key technologies, and dynamic cost control to form a comprehensive solution. By consolidating redundant operational units, upgrading core purification technologies, and establishing a full-process cost management system, process optimization is advanced. The total cost per unit product achieves the expected reduction, while production continuity and processing efficiency are simultaneously improved. Precise regulation of impurity removal and molecular structure protection ensures uniform and stable product quality, providing practical references for cost optimization and technological upgrades in the purification processes of the biopharmaceutical industry.

Keywords: monoclonal antibody; purification process; cost control; process optimization

单克隆抗体作为生物制药核心品类, 凭借确切治疗效果成为重大疾病治疗的关键选择, 市场体量稳步增长背景下, 行业竞争加剧与医保控费约束渐趋明显。纯化流程是单克隆抗体制备的核心支撑, 成本占比高且技术门槛高, 叠加流程冗余、成本结构失衡、技术适配性不足等突出问题, 直接影响药物可及性与企业竞争优势。以成本管控为核心导向, 围绕流程精简、关键技术革新与成本动态调控探索优化方向, 突破传统工艺局限, 达成纯化过程成本精准管控、生产效率稳步改善与产品质量稳定可控, 为生物制药行业规模化推进与企业可持续发展提供实践参考。

1 基于成本控制的单克隆抗体纯化工艺优化研究意义

1.1 行业发展需求

生物制药领域中, 单克隆抗体药物依托靶向精准、疗效确切的特质, 成为肿瘤、自身免疫性疾病等重大疾病治疗的核心品类, 市场保持高速扩容态势, 应用场景正向罕见病、感染性疾病等领域延伸^[1]。全球市场竞争愈发激烈, 新靶点药物研发周期漫长且耗资高

昂, 存量竞争焦点转向生产端效率提升与成本优化, 各国医保控费政策不断加码, 药品价格机制推动定价回归合理区间, 对生产全链条成本控制提出严格要求。纯化工艺作为单克隆抗体制备中成本占比居首、技术门槛最高的核心环节, 直接关联药物市场竞争力与临床可及性, 传统工艺存在的耗材损耗大、生产周期长、能耗偏高问题难以满足行业规模化高质量发展需求, 工艺优化实现成本精准管控, 成为支撑行业扩容、保障供应稳定、提升全球话语权及推动药物向普惠医疗延伸的核心诉求。

1.2 企业降本诉求

单克隆抗体纯化工艺作为生物制药生产的关键支撑环节, 成本构成覆盖工艺全流程, 层析介质的消耗性应用与再生瓶颈带来持续资金压力, 缓冲液等配套物料的大量消耗进一步抬升可变成本, 工艺相关设备维护、能耗消耗及合规性检测等支出形成固定成本压力。同类产品同质化竞争白热化, 定价区间不断收窄, 控制纯化环节成本成为保障盈利水平的关键路径。工艺设计疏漏易导致原料利用效率偏低, 产生的废液废

渣处置需额外投入资源,形成隐性成本支出。生物制药行业高投入属性下,生产环节成本优化成为优化资金周转的重要抓手,纯化工艺精细化优化可减少非必要资源浪费,减轻运营负荷,为技术升级与市场布局预留余量,助力企业在行业竞争中保持长效成本竞争优势。

1.3 技术优化价值

单克隆抗体纯化工艺技术优化核心聚焦关键工艺参数的精细化迭代、新型高效分离技术的创新性应用与系统各单元的适配性深度升级,成功突破传统工艺在分离效能、稳定性等方面的技术瓶颈。优化后技术体系能显著强化目标蛋白与杂蛋白、宿主细胞残留等杂质的分离选择性,弱化层析步骤非特异性吸附,精准规避目标产物纯化过程中活性衰减与收率波动,通过简化操作单元、压缩工艺周期,大幅增强生产流程连续稳定性与可重复性。亲和层析、膜分离等新型纯化技术引入与介质再生工艺改良,打破传统材料性能局限,延展核心耗材使用周期,削减技术应用隐性成本。技术优化促进纯化工艺与上游表达体系、下游制剂环节高效联动,构建全链条技术协同,契合生物制药行业对产品纯度、安全性的严苛质量要求,技术升级提升资源利用效能,筑牢成本控制技术根基,凸显技术创新在工艺升级中的核心驱动价值。

2 单克隆抗体生物化工制药纯化工艺成本控制现存问题

2.1 工艺流程冗余

单克隆抗体纯化工艺的流程冗余源于各操作环节衔接缺乏系统统筹,澄清环节多重过滤步骤存在功能交叉,不同过滤介质的杂质截留范围未形成精准梯度,去除细胞碎片、胶体杂质的操作与后续捕获步骤初步纯化功能有所重叠^[2]。捕获与精制阶段工艺目标衔接不畅,宿主蛋白、核酸等杂质去除步骤重复设置,部分精制环节杂质去除范围已被捕获阶段覆盖仍保留独立操作单元,延长处理流程。中间样品转运暂存缺乏协同设计,不同工序物料处理条件未统一适配,需额外增加缓冲液置换、pH值调节等过渡操作,既提升工艺复杂度、造成物料浪费与时间隐性成本,也让杂质去除路径不够直接,间接加大工艺稳定性控制难度。

2.2 成本构成失衡

单克隆抗体纯化工艺的成本构成失衡呈现各核心成本模块比例分配与工艺实际需求的错位,核心纯化介质、层析柱等关键耗材成本占比超出适配范围,选型与工艺适配度不足导致部分耗材产生无效消耗却占据大量成本份额。设备折旧与维护成本因工艺路线长期固化未能与生产负荷动态匹配,部分高价值设备利用率不足造成资

源闲置,而工艺优化相关技术投入占比偏低,难以通过技术升级降低单位产品成本。工艺辅助环节的能耗、试剂损耗等隐性成本未纳入系统管控,与核心生产环节成本分配比例失衡,各成本模块缺乏协同适配性,无法通过结构调整实现资源高效配置,也难以通过模块联动调控缓解局部成本压力,最终导致整体成本结构呈现局部过载与局部低效并存的状态。

2.3 技术适配不足

单克隆抗体生物制药纯化工艺的技术适配不足,核心表现为多环节协同适配短板。层析介质选择性与抗体分子空间结构、表面电荷特征匹配度欠佳,难以精准识别结合目标抗体,造成杂质与目标产物分离效果不佳,需额外投入工艺资源开展二次提纯。膜分离技术的孔径分布、亲疏水性与料液黏度、蛋白浓度参数适配偏差,易引发膜孔堵塞、通量衰减问题,造成膜组件服役周期缩减,抬升技术应用隐性成本。缓冲液体系的组分搭配、离子强度参数与层析、透析等关键单元操作适配欠缺,可能破坏抗体天然构象稳定性,影响吸附解析效能,引发工艺参数频繁调整。

3 基于成本控制的单克隆抗体纯化工艺优化策略

3.1 流程精简优化

围绕成本控制的单克隆抗体纯化工艺流程精简优化,核心在于各操作单元的冗余剥离与高效协同。预处理环节整合传统分立的澄清、过滤与初步浓缩工序,优化料液预处理条件,减少中间转运工序的料液流失与设备占用,规避重复处理引发的能耗与时间成本^[3]。核心层析环节筛选高选择性介质,合并功能重叠的亲与离子交换层析步骤,剔除非必要深度除杂单元,同步优化洗脱条件缩短平衡与再生周期,提升单位时间处理效能。后端透析与浓缩采用集成化操作,替代传统分步透析除盐与浓缩流程,削减缓冲液用量及工艺衔接中的料液残留。优化工艺衔接处的料液温度、pH值等关键参数,避免单元间参数调整损耗,实现各节点无缝衔接,在保障目标抗体纯度前提下,最大程度降低流程环节带来的设备折旧、耗材消耗与能耗成本。

3.2 关键技术改进

核心技术改良锚定单克隆抗体纯化核心操作环节的技术迭代,层析介质改性优化选用高载量高流速功能化材料,增强材料对目标抗体的特异性亲和效能,降低循环使用中的性能衰减,缩减材料更换频次及耗材采购支出。膜分离技术改良聚焦截留分子量精准适配与膜材质革新,遴选耐污染易清洗超滤膜组件,强化杂质与目标蛋白的分离选择性,压缩分离操作周期,削减缓冲液损耗及能源消耗。蛋白复性技术以构建温和缓冲体系为核心,调控pH值、离子强度等核心参数,

在削减变性剂用量的同时提升活性蛋白回收效率，规避复性效率欠佳引发的原料损耗。亲和层析与离子交换层析、疏水相互作用层析的联用技术整合，优化各单元操作衔接参数，缩减中间过渡步骤的洗涤平衡流程，降低设备运行中的能源消耗及辅料损耗，达成技术改良与成本管控的深度适配。

3.3 成本动态管控

成本动态管控需搭建贯穿单克隆抗体纯化全流程的实时追踪调控体系，锚定原料消耗、设备运行、工艺执行等核心成本关联环节，搭建全周期管控闭环。贴合纯化工艺连续运行特质搭建靶向管控框架，将管控触点嵌入原料入库检验、树脂活化再生、缓冲液配制使用、工艺参数调控等关键流程，关联上下游工序成本联动脉络。适配纯化工艺技术特点，确立树脂利用率、缓冲液损耗率、设备待机时长等核心监控维度，借由过程追踪机制锁定成本波动成因，精准识别纯化过程中潜在资源浪费或效能偏低环节。依据工艺运行状态优化资源配置方案，调整操作细节削减非必要消耗，强化管控措施与流程精简、技术改进的协同适配，确保成本管控与工艺优化目标同向推进，实现纯化过程成本消耗的动态平衡与精准把控。

4 单克隆抗体纯化工艺成本控制优化实施成效

4.1 成本降幅达标

单克隆抗体纯化工艺成本降幅达标，凸显于各核心成本构成环节的消耗精进与高效规制。树脂再生效能强化与缓冲液精准配比落地，缩减关键物料浪费与冗余采购量，压降核心原料单位产品耗费；工艺流程精简与参数调校支撑下，设备待机及无效运转引发的能耗损耗得以削减，关键设备服役周期同步延展，设备维护及更换的隐性开支得到控制^[4]。冗余操作步骤剔除与资源配置方案整合，让中间过程物料转运损耗及非必要辅助材料耗费缩减，工艺运行的时间耗费与管理开支相应压降。各环节成本节约形成联动效能，推动纯化工艺单位产品总成本及生产批次综合成本达成预期降幅，完整兑现预设成本控制诉求，降幅稳定处于合理区间，工艺调整未引发成本反弹或异常波动。

4.2 生产效率提升

单克隆抗体纯化工艺经成本控制导向优化后，生产效率实现显著提升。流程精简剔除非必要重复分离步骤，缩短物料在各单元操作间的转运路径与等待周期，让全流程衔接更顺畅高效；关键技术改进如层析介质选择性优化、过滤系统适配性调整，强化了目标产物与杂质的分离效能，减少因分离不彻底导致的返工及参数调整耗时。成本动态管控下的资源合理调配，保障了耗材、试剂及设备的高效利用，避免资源闲置

或供需失衡引发的生产中断；操作流程标准化与自动化程度提升，降低了人为操作带来的流程波动，增强设备运行稳定性，有效提高单位时间样品处理量，显著改善整体生产流程的连续性与顺畅性，最终使纯化工艺在未增加额外成本投入的前提下，实现运行效率的实质性提升。

4.3 产品质量稳定

单克隆抗体纯化工艺经成本控制导向的优化后，产品质量稳定性得到系统性保障。优化后的工艺通过精准调控层析介质筛选、洗脱条件优化及过滤参数校准等关键环节，实现对宿主细胞蛋白、残留核酸、内毒素等微量杂质的高效靶向去除，避免杂质残留引发的质量波动风险。工艺过程中对抗体分子结构的保护机制进一步完善，通过温和的纯化环境调控与针对性的缓冲体系优化，维持抗体二硫键配对的正确性与糖基化修饰的均一性，减少结构异质性带来的质量差异。同时，优化后的工艺操作流程形成标准化管控，从样品处理到最终制剂的全链条环节均保持稳定的操作窗口，确保抗体抗原结合活性、生物功能活性等核心质量属性的一致性，且在后续储存、运输等环节中，能有效抑制抗体分子聚集、降解等现象，持续维持产品质量的均一与稳定。

5 结语

本研究聚焦单克隆抗体生物制药纯化工艺的成本管控核心诉求，直面工艺流程冗余、成本结构失衡、技术适配欠缺等核心症结，以流程精简整合、核心技术革新、成本动态规制为切入点搭建协同改良体系。各环节精准施策与全链条适配调校之下，纯化工艺成本实现高效压降，生产运行效能同步精进，产品质量稳定均一性得以筑牢。此改良路径深度契合生物制药行业发展趋势与企业降本诉求，依托技术创新形成兼具实操性与可推广性的工艺升级路径，为行业规模化生产中成本与质量的动态均衡提供实践借鉴，助推单克隆抗体药物临床可及性与市场竞争力稳步攀升。

参考文献：

- [1] 鲁伟. 单克隆抗体工业生产中蛋白 A 亲和层析步骤的成本分析 [J]. 高校化学工程学报, 2023, 37(02): 276-284.
- [2] 黄婧洁. 小分子单克隆抗体筛选技术的研究进展 [J]. 中国农业大学学报, 2025, 30(10): 230-240.
- [3] 聂东婷, 徐寒梅, 王兰. 呼吸道合胞病毒单克隆抗体研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2025, 53(05): 81-87.
- [4] 李谦, 赵鸿阳, 梁晓莹, 等. 单克隆抗体纯化中的柱层析与膜层析效果比较 [J]. 山东化工, 2025, 54(04): 166-171.