

使用过程分析设备 实现 PAT 目标

PAT 白皮书

制药商需要注重质量与成本效益。药厂通常是在实验室内对样品的质量进行检验评估。FDA 已经鼓励制药业使用 PAT 行动计划中所述的在线工具，目的是更好地理解与控制制造过程。

本白皮书将重点讨论用于协助生物反应器以及产品提纯与下游加工过程中 pH 与溶解氧测量的新技术。pH 与溶解氧的测量仍然是传统的工具。智能传感器管理 (ISM) 是对这些测量参数的突破性改进，可提供有助于优化过程分析设备使用寿命、性能与可靠性的诊断工具。在问题出现之前提前预测比在传感器出现故障时快速应对好得多。智能传感器管理意味着过程安全性与生产效率提高，中断时间减少。

由于多种原因，制药业不情愿在自己的制造过程中采用新技术，其中一种原因是它们认为当前法规对于推行新系统不利。这种不情愿态度终究会得到转变，这是因为使用新技术可缩短制药周期、加快产品上市速度以及提高药品质量，从而使行业受益非浅。



在认识到有必要转变制药业的观念之后，FDA 于 2002 年推出了一项名为“21 世纪药品生产质量管理规范：基于风险的举措”新行动计划。该计划使得 FDA 积极呼吁采用过程分析技术 (PAT) 工具，目标为使制药公司更好地“理解与控制制造过程”(<http://www.fda.gov/Cder/OPS/PAT.htm>)。这些 PAT 技术包括持续改进与知识管理工具以及数据采集与分析工具。

制药业早期在讨论 PAT 时，经常将在过程当中实施更多的分析测量视为向实现 PAT 合规目标迈出的一步。然而，PAT 既不用来改进过程的细微环节，也不用来更好地控制不良过程。其目标直指更大愿景，那就是以一种整体方式设计、监测与控制整个制造过程，以确保将原材料高效并且可靠地转变为最高质量产品。这并不意味着 FDA 期望制药商投资购置昂贵的分析设备。

“PAT 重点强调的是理解与控制过程，而不是为此试图寻找外来技术。”(Ajaz Hussain, FDA 前副总监 — 制药技术 (2004 年 10 月))。

如同本白皮书将要阐述的那样，用于测量 pH、溶解氧等物质的过程分析工具在帮助制药商实现 PAT 目标方面发挥着重要作用。

智能传感器管理作为一种 PAT 工具

在制药过程当中，下游加工阶段通常需要支出的费用最多，鉴于此，采用 PAT 工具与技术对于缩短这一阶段的生产周期进而降低成本非常有利。

为了帮助实现这一目标，分析测量点必须提供准确并且实时信息，确保尽可能早检测到目标工艺参数漂移。此外，传感器应当易于维护、具有较长的使用寿命并且高度可靠，这是因为因传感器故障引起的意外停产会造成巨大的经济损失。

新增的一个模拟-数字信号转换器与内置的存储器是对数字 pH 与溶解氧测量的一次革命性的创新。市面上已有感应式的非接触即插即用型连接器的传感器，用于避免出现受潮与腐蚀等问题。此外，低阻抗数字信号不会受到湿气影响。梅特勒-托利多数字 ISM 传感器具有非常先进的诊断功能，是用于耗时的校准与维护操作的理想解决方案。

具备 ISM 功能的传感器将其特有的数据连同校准数据以及有关当前过程的数据存储在内置的芯片里，并将其自动传递至所连接的变送器。

ISM 技术能够提供针对各个测量点量身定制的专业信息。ISM 系统采用“高级诊断”测量功能，可保存与传感器与过程相关的所有数据，并将其详细清晰地显示在变送器的图形界面上。这可确保测量点不断得到优化，这是因为可对所有的重要情况进行预测，在生产中断之前及早采取纠正措施。例如：对于 pH 测量而言，监测参比系统至关重要。ISM 提供在线玻璃阻抗与参比监测功能。这些数据以图形方式在传感器网格图上汇总，并在变送器上显示 (图 1)。万一阻抗读数两者或者其中一个向网络示意图的中心点偏离过大，则表示即将出现故障，这样可在传感器出现故障之前将其更换掉。



ISM 数字 pH 电极



模块化变送器

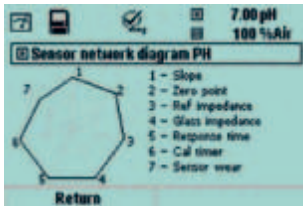


图 1: 通过传感器性能网格图进行的可视化参比系统监测

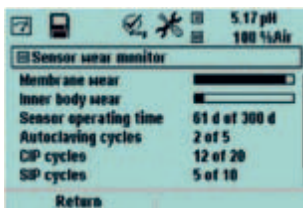


图 2: 通过传感器耗损度监视器进行主动维护

确定传感器耗损度

一种被称为“传感器耗损度”的诊断参数可指示某一过程中使用的一台传感器状况的改变程度(图2)。

以上述阻抗示例为例,可在耗损度高的传感器在操作过程中发生故障之前提前将其更换,这样可减少意外中断事故的频发次数。可单独为各个测量点设置所允许的最大耗损度,从而根据过程所需的置信水平作出调整。这样,可将维护

策略从被动、昂贵与不可预测的工作流程变为完全主动的优化流程。这是持续改进的一个示例,也是 PAT 行动计划的一个方面。

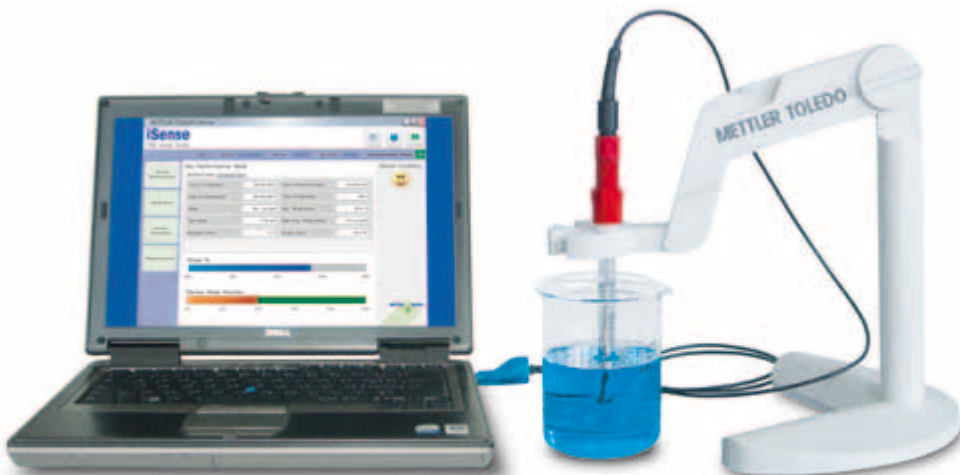
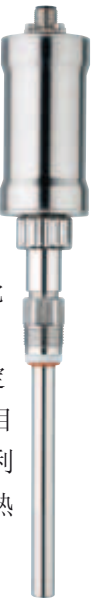
传感器耗损度参数的部分功能是监测 CIP 与 SIP 循环频率。这些对于批量过程中 pH 与溶解氧传感器发挥正确功能至关重要;但是它们会对传感器的斜率产生不利影响,从而导致测量不当以及传感器过早出现故障的情况发生。为解决这一问题,工厂操作员通常对传感器的历史数据进行人工备案,并依此制定维护计划。ISM 传感器具有一个内置 CIP 与 SIP 计数器,该计数器可检测传感器用于热循环的时间。该数据存储在内存芯片中,然后被自动上传至变送器。当超过设定的最大循环次数时,将会发出警报。这样,可避免使用有可能在过程中发生故障的传感器。

iSense 资产套件

由于 ISM 传感器中发出的信号为数字信号,因此只需通过 USB 端口即可与 PC 或笔记本电脑连接。这样可使传感器和梅特勒-托利多 iSense AssetSuite 软件通讯,该软件提供不同的分析、校准和文档记录工具。关键性能表可使您无需使用变送器,只需一眼即可评估 ISM 传感器的状况。iSense 软件具有一个更为有用的功能,那就是允许通过 PC/笔记本电脑对传感器进行校准。由于在实验室内进行准确预先校准会使传感器在现场应用中具有更优异的性能,因此对于大型生物反应器而言这是一个巨大的优点,可进一步实现 PAT 目标。

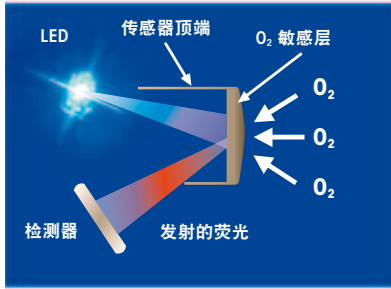
光学氧气传感器

在发酵过程中,供气和搅拌速度根据测定的溶解氧浓度值调整,以此提供微生物的最佳生长环境。哺乳动物细胞培养在制药业中的应用日渐增多,但是与细菌培养相比,哺乳动物细胞培养对于其环境变化更加敏感,而且其生长速度相当缓慢。在长达整整5周的批量生产中,光学氧传感器完全证明了自身实力,即在长时间过程当中只会出现细微漂移。稳定的测量可确保批次一致性,这是 PAT 的另一目标,同时可保持最佳的生长环境。梅特勒-托利多的新光氧传感器可用在小型、耐高压加热的生物反应器以及大生产规模的反应器中。



iSense ISM Asset Suite

传感器中的内置 ISM 技术由于具有“即插即测”功能，因此可确保快速启动，并且提供上述先进的诊断功能。ISM 可帮助决定传感器在下一批次再次使用是否安全，或是否需要进行维护（如更换膜）。此外，光学传感器具有最佳可用性，这是因为这种传感器与极谱传感器相比，无需极化操作。



该光学传感器的核心是一个包含固定标记分子的氧敏感层。它们吸收发光二极管发出的光，并且能够以不同波长的光（荧光）释放能量。荧光取决于标记分子环境下的氧气量。这一效果可用于测定样品介质中的氧气浓度。

测量点验证

ISM 验证工具包可按照 GMP 规则要求确保无需使用传感器即可对测量点进行验证。在不同温度以及不同错误状态条件下，由五台设备组成的一套系统可模拟两个固定值。还可验证 SIP/CIP 计数器等 ISM 重要参数以及动态使用寿命指示器。



ISM 验证工具包



浊度传感器

在线浊度传感器可提供由细胞悬浮物散射的光线数量实时读数。这是因为细胞悬浮物的浊度与细胞数量直接相关，与光密度测量的关联性极佳。知道浊度意味着可通过调节营养物质的添加以及生物反应器培养基的移除速率来控制连续培养中的微生物活动。如果将此活动复制到此过程当中，则在线浊度测量同样与 PAT 目标一致。

结束语

PAT 行动计划中的建议只是建议，并非规定。但是，这并不意味着在相关法规出台之前，制药业应当继续以不情愿的态度对待新程序实施。

如上所示，使用具有 ISM 技术的梅特勒-托利多过程分析传感器可确保更好地了解生物工艺与在线监测，这些对于反馈控制以及确保一致质量不可或缺。之所以能够与 PAT 兼容，这与理解与使用梅特勒-托利多技术提供的数据密不可分。此外，ISM 传感器有助于提高批次质量、减少意外停产次数以及减轻维护负担，所有这些均符合 PAT 行动计划。

更多信息：

www.mt.com/ISM