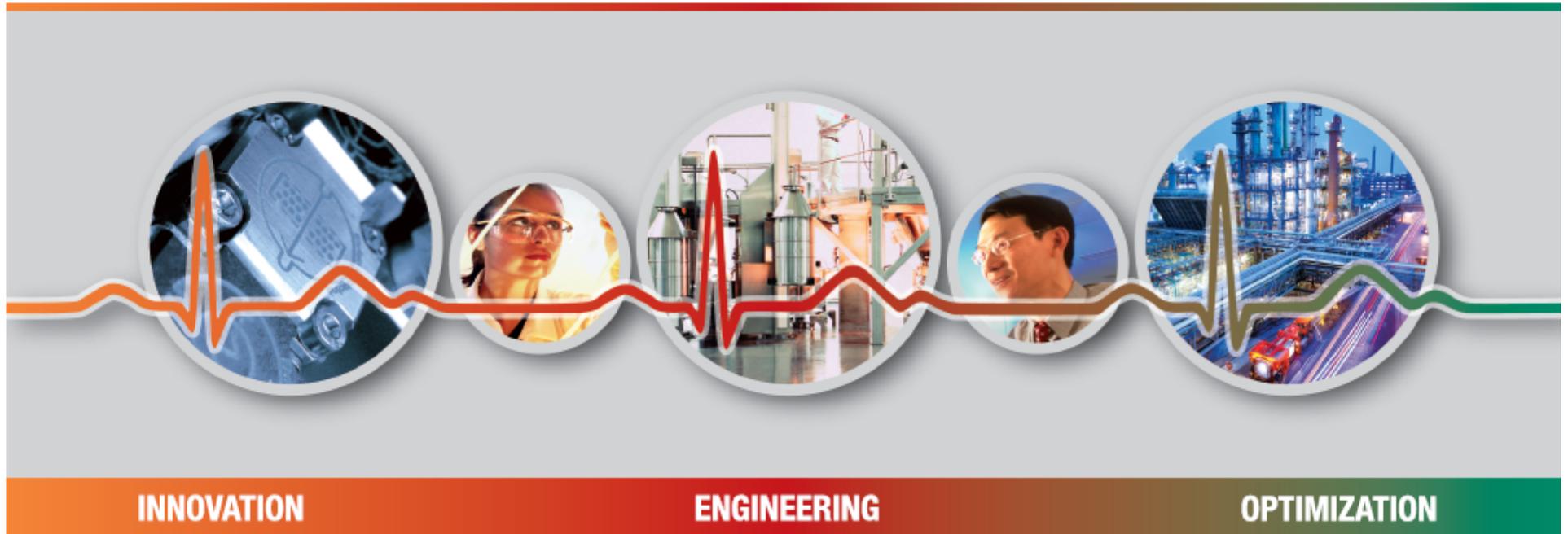


# Powering Your Performance



**Quality by design: Adding innovative Process Analyzer Technology to your manufacturing process**

质量源于设计：将创新过程分析技术应用于生产工艺

**BTES-TS-PAT, Ms. Xiang Yu**

Process, June 2010

## 制药行业 – 现实的问题

---

- **Utilization levels - 15% or less (but low levels masked).**

利用率 – 小于**15%**  
(但这种低利用率被隐藏了).

- **Scrap and rework - we plan for 5-10% (accepted as necessary).**

报废和重新生产 – 估计 **5-10%**  
(有必要接受的).

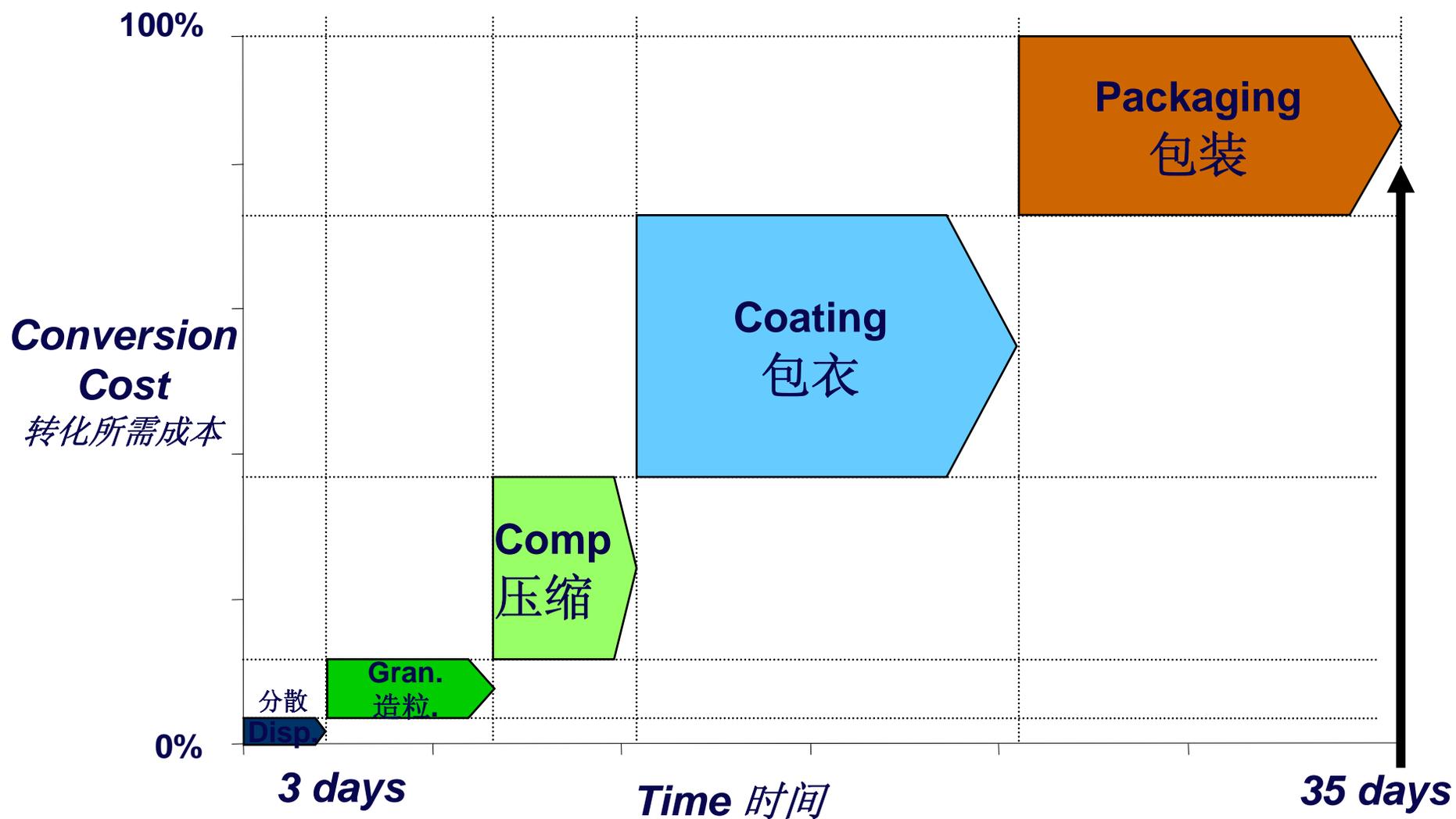
- **Time to effectiveness - takes years (not challenged).**

有效时间 – 数年  
(无需质疑).

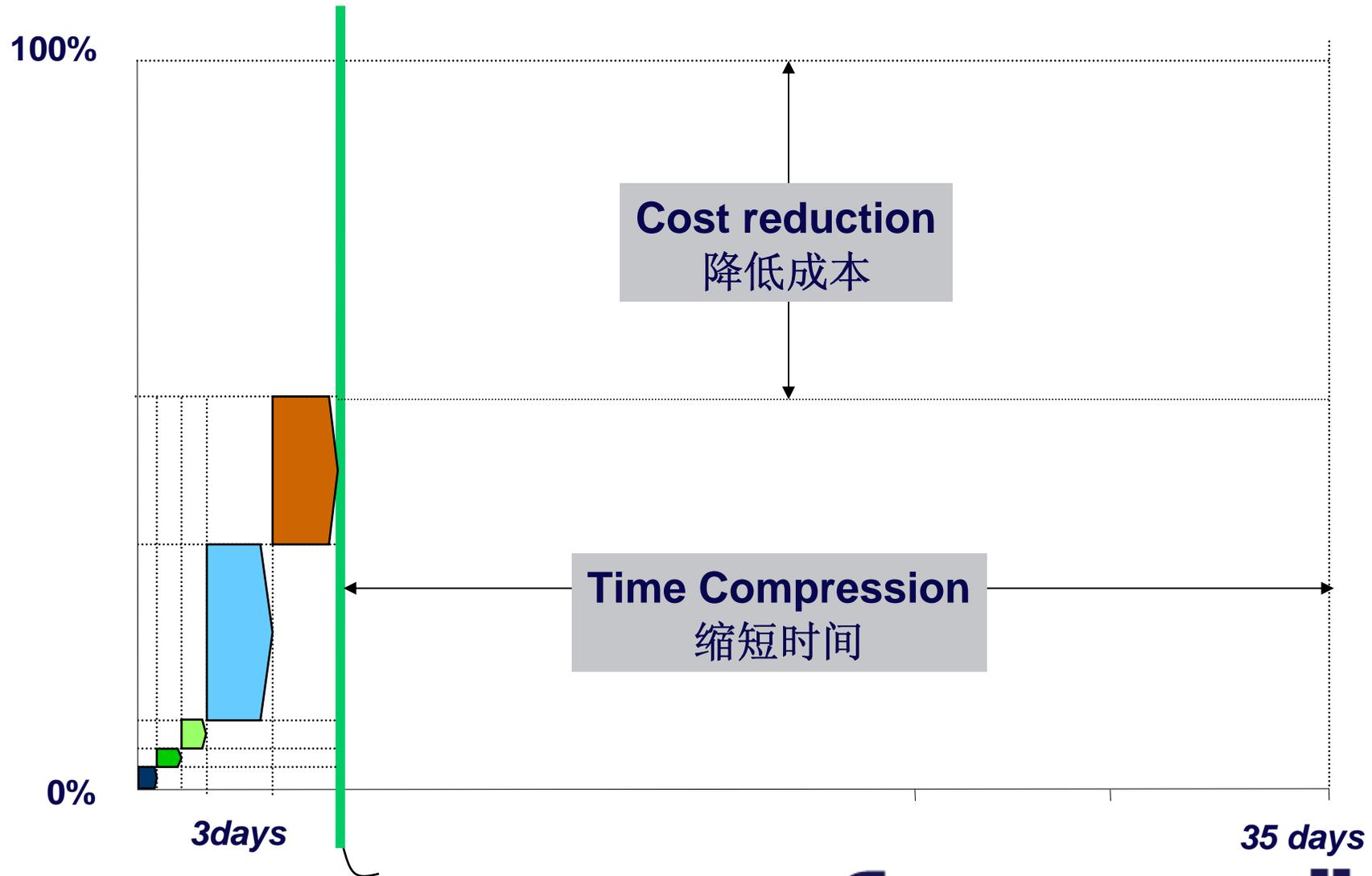
- **Costs of quality - in excess of 20% (that's the way it is).**

品质控制的成本 – 超过 **20%**  
(情况如此).

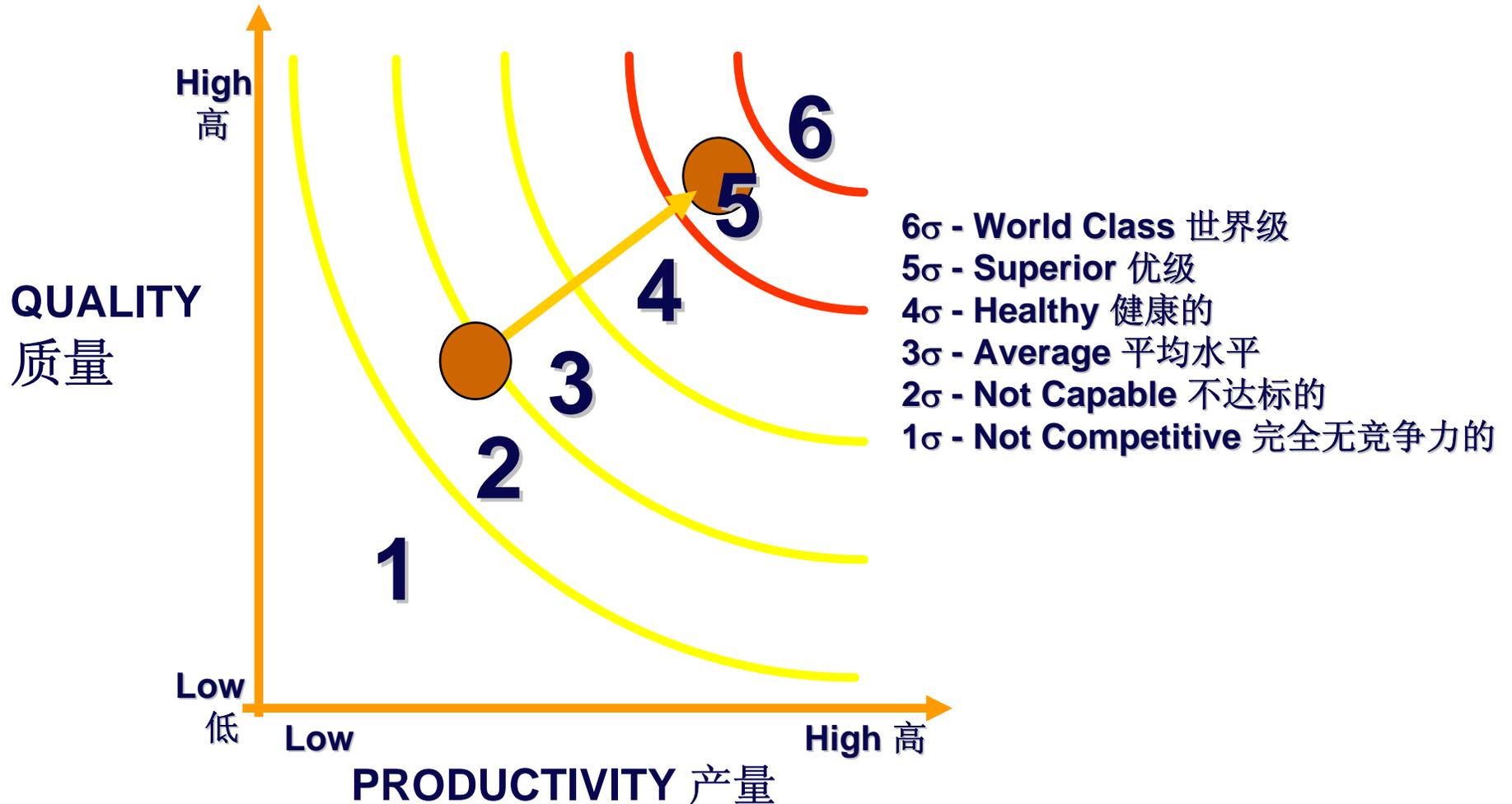
# 举例: 典型的制药工艺时间 35 天!



# 调查表明有改进的潜力



# 制造质量



<http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf>



**U.S. Food and Drug Administration**



**CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH**

[FDA Home Page](#) | [CDER Home Page](#) | [CDER Site Info](#) | [Contact CDER](#) | [What's New @ CDER](#)

[CDER Home](#)

[About CDER](#)

[Drug Information](#)

[Regulatory Guidance](#)

[CDER Calendar](#)

[Specific Audiences](#)

[CDER Archives](#)

Search

GO

powered by

Google™

## Guidance for Industry

### PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Veterinary Medicine (CVM)  
Office of Regulatory Affairs (ORA)

Pharmaceutical CGMPs

September 2004

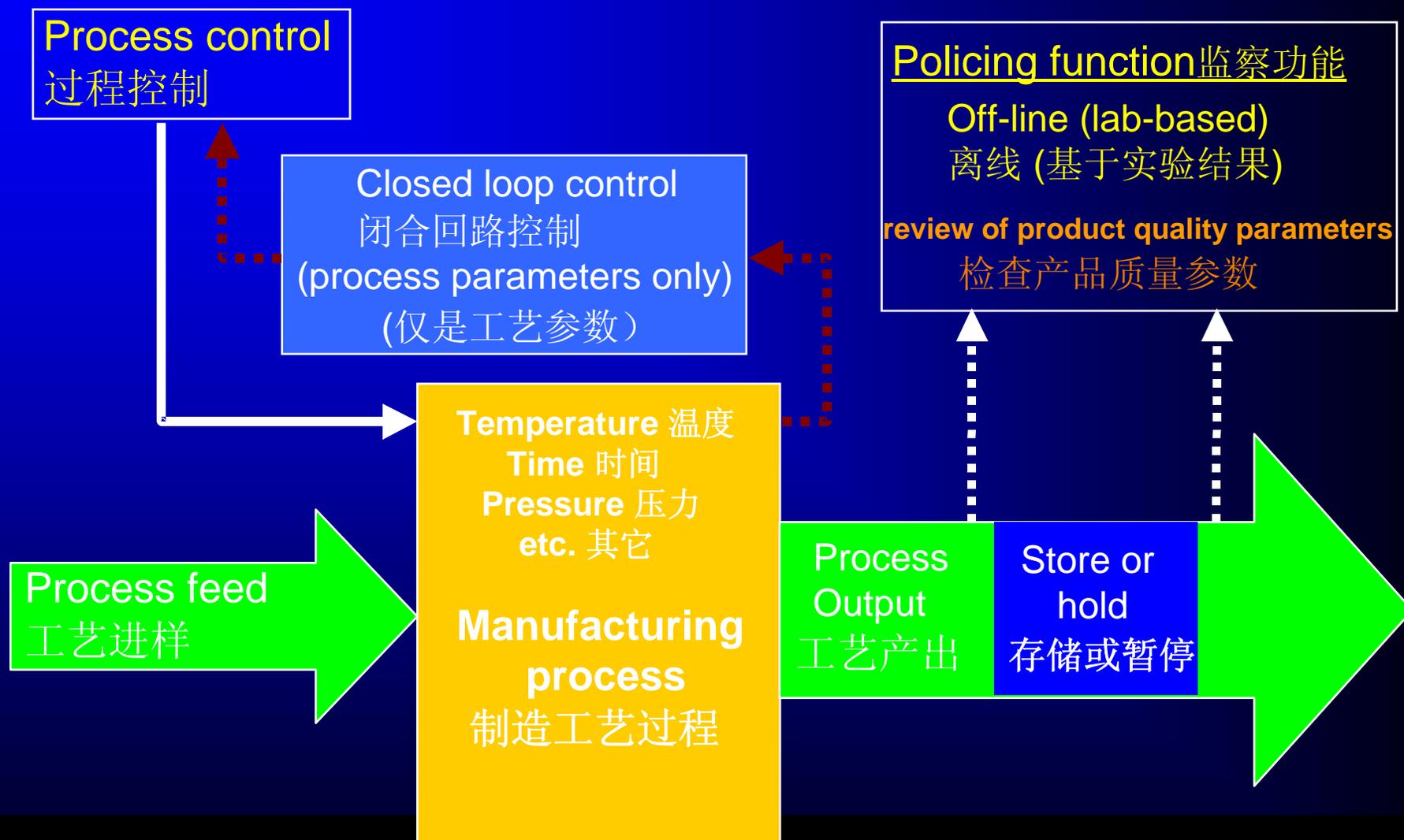
# **PAT** Approach: Quality by Design 质量从设计开始

聚焦于 工艺的理解 (= PAT)

- 哪些参数是决定产品质量的关键?
  - 根据实验设计
- 如何监控，分析这些参数?
  - 运用合适的仪表使其直观化
- 如何控制这些贯穿整个工艺的参数?



# Current control philosophy 现有控制理念



# 传统的工艺分析 – 离线分析 (Offline)

取样



运输

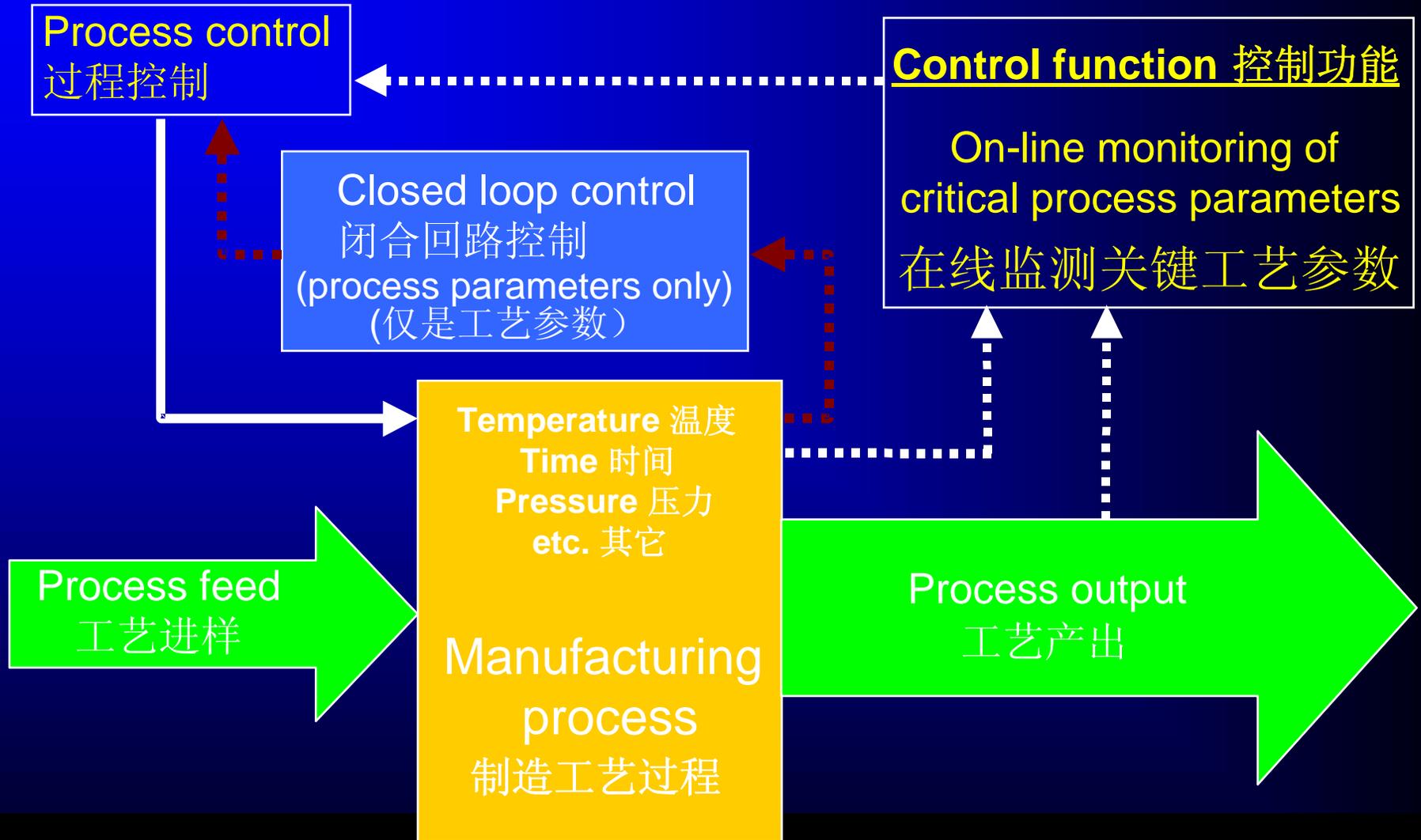


实验室分析

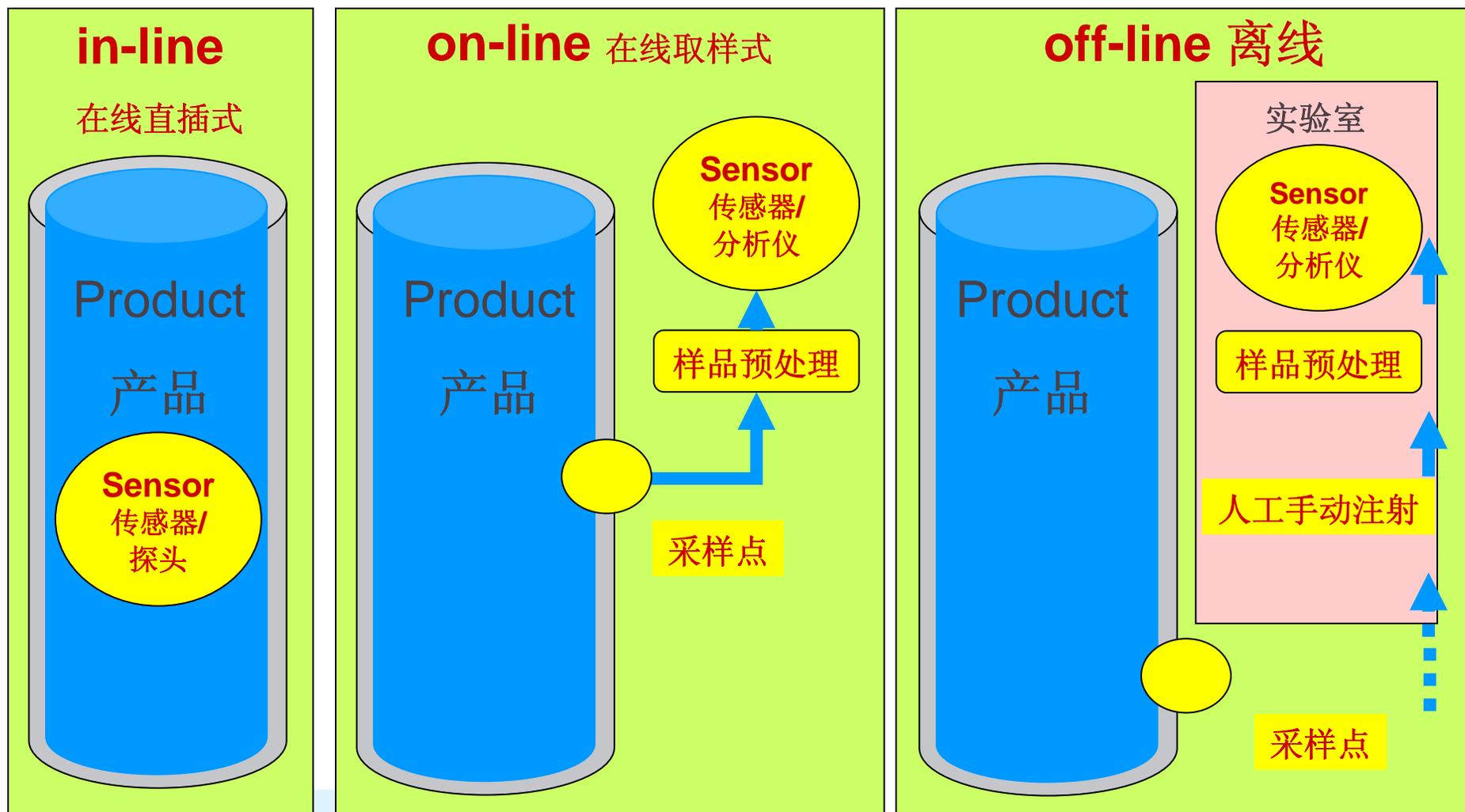


- ☹️ **Poor density of data, reproducibility often not sufficient**  
数据不够密集，重复性不够
- ☹️ **a very long time measuring delay** 测量延迟时间很长
- ☹️ **not suitable for process automation** 不适合工艺自动化

# Future control philosophy 未来控制理念

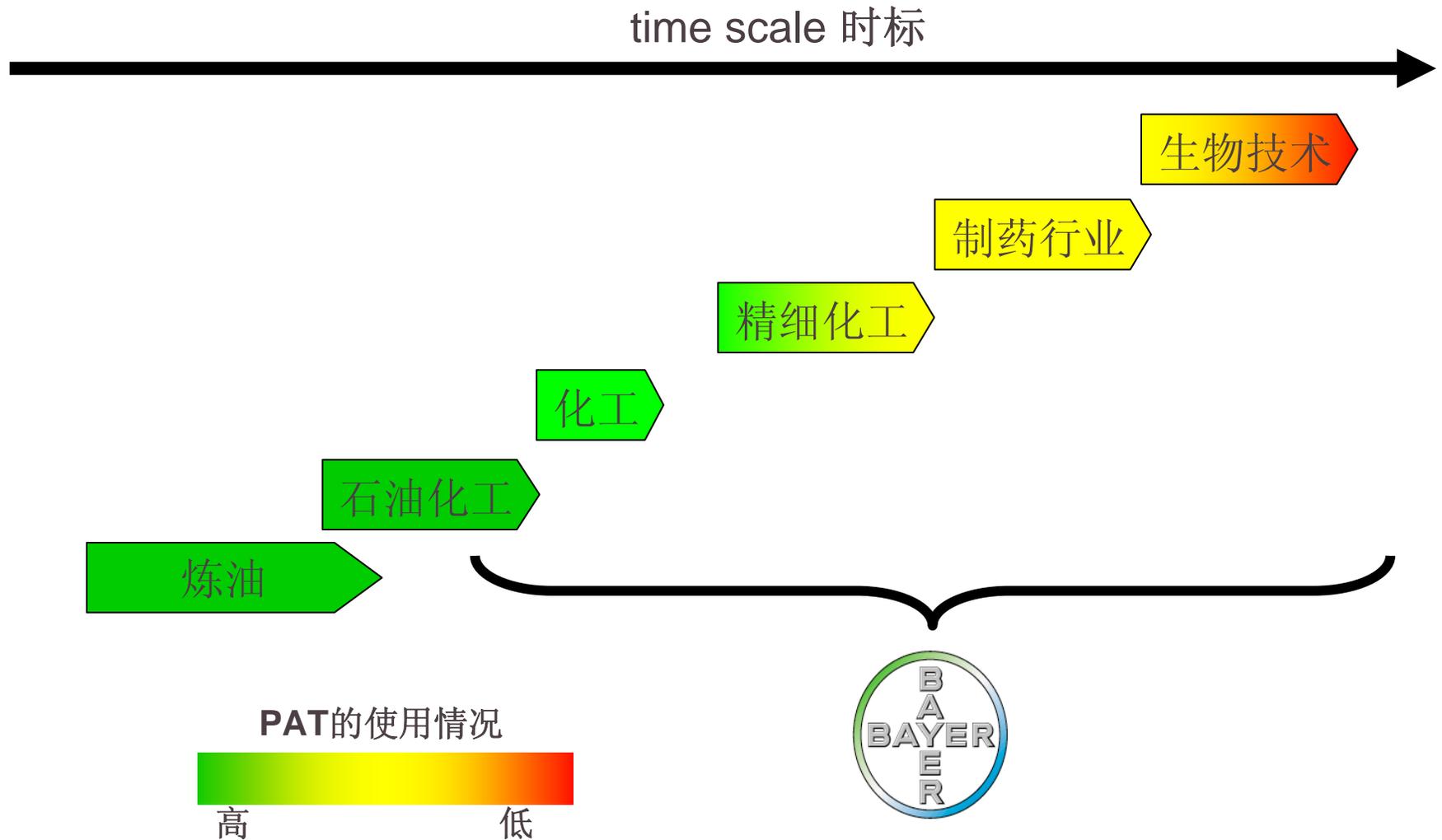


# 现代过程分析 – 在线分析 (on-line / in-line)

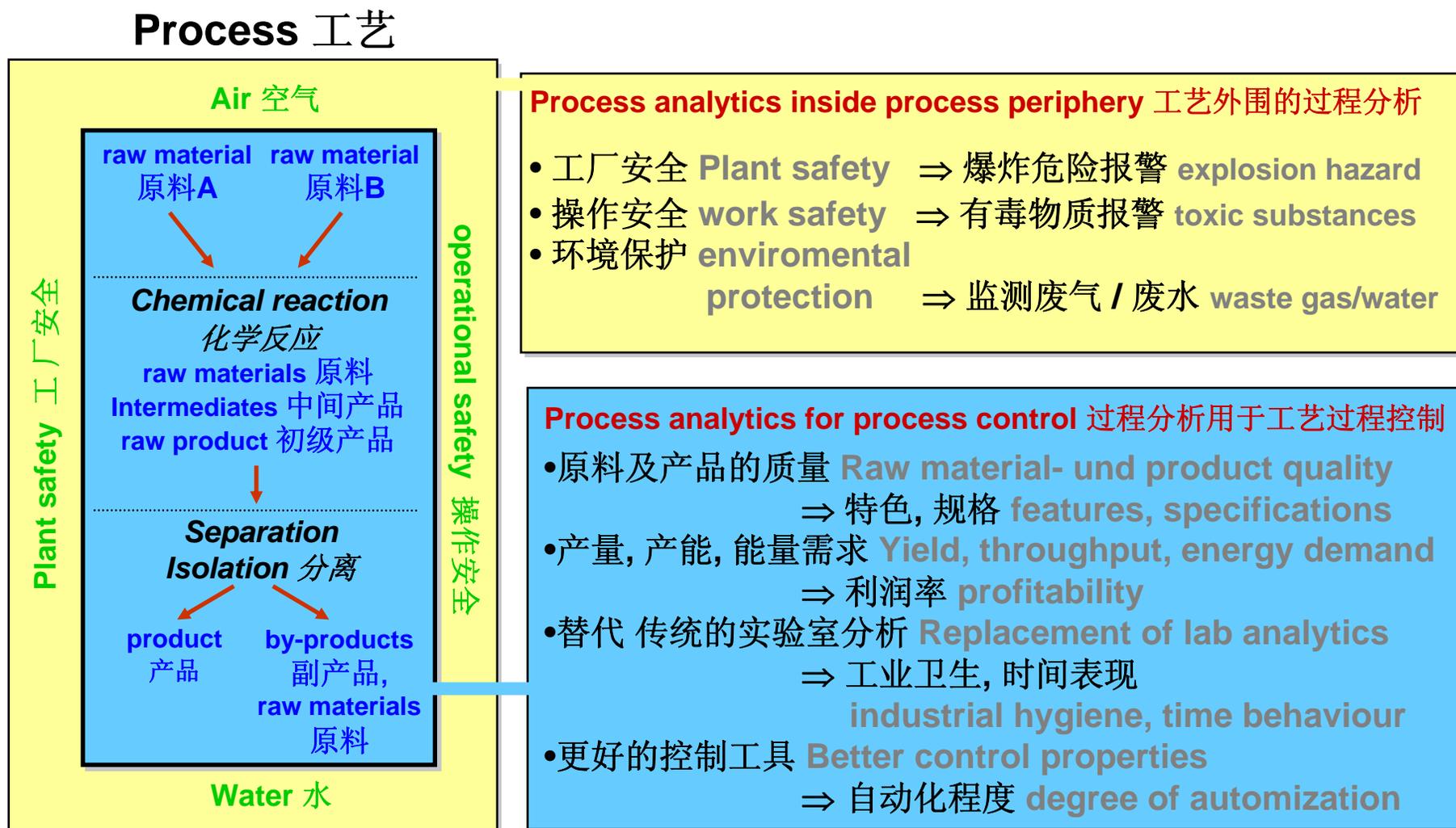


- ☺ 数据密集度得到显著改善, 重复性好
- ☺ 测量延迟时间显著降低
- ☺ 适于工厂自动化

# “链式结构”-过程分析技术在不同行业的使用情况



# 在线分析在化工业的应用领域



# 在线分析在制药业和生物技术领域的的应用

## 药物活性组分生产



在线

细胞数  
存活力

水分含量

化学成分

颗粒大小分布

层厚 ...

## 产品设计或药品生产



# PAT 工具箱： 血浆溶液中pH的在线测定

## 目标

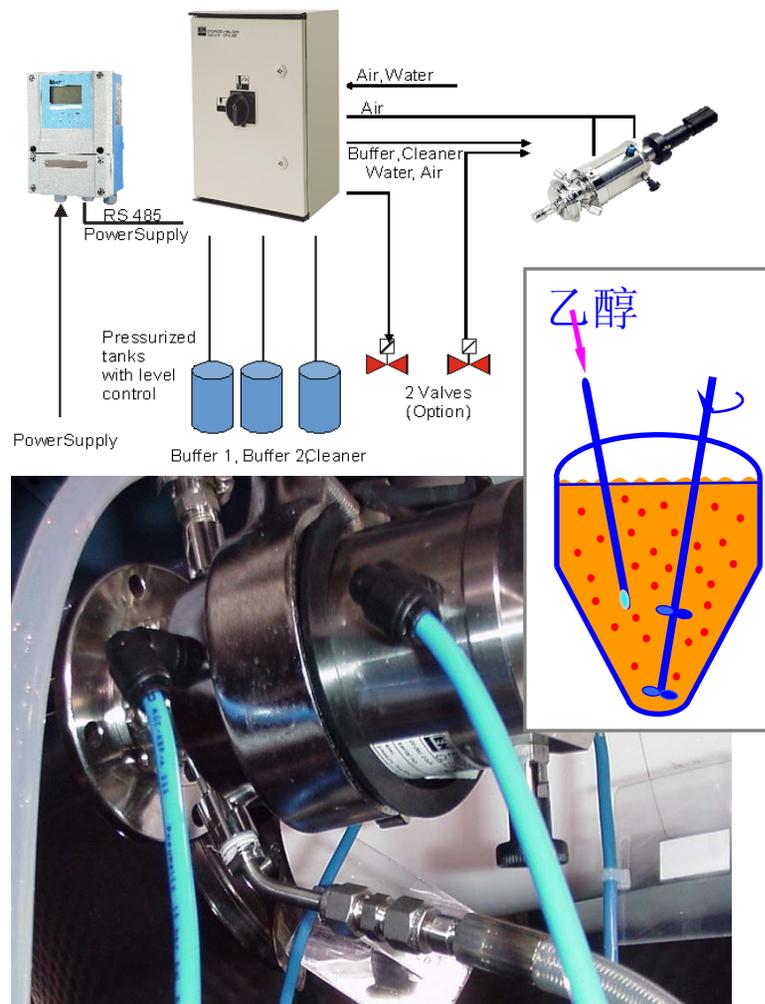
- 实现人血浆溶液制备过程中的**在线pH测定**

## 范围

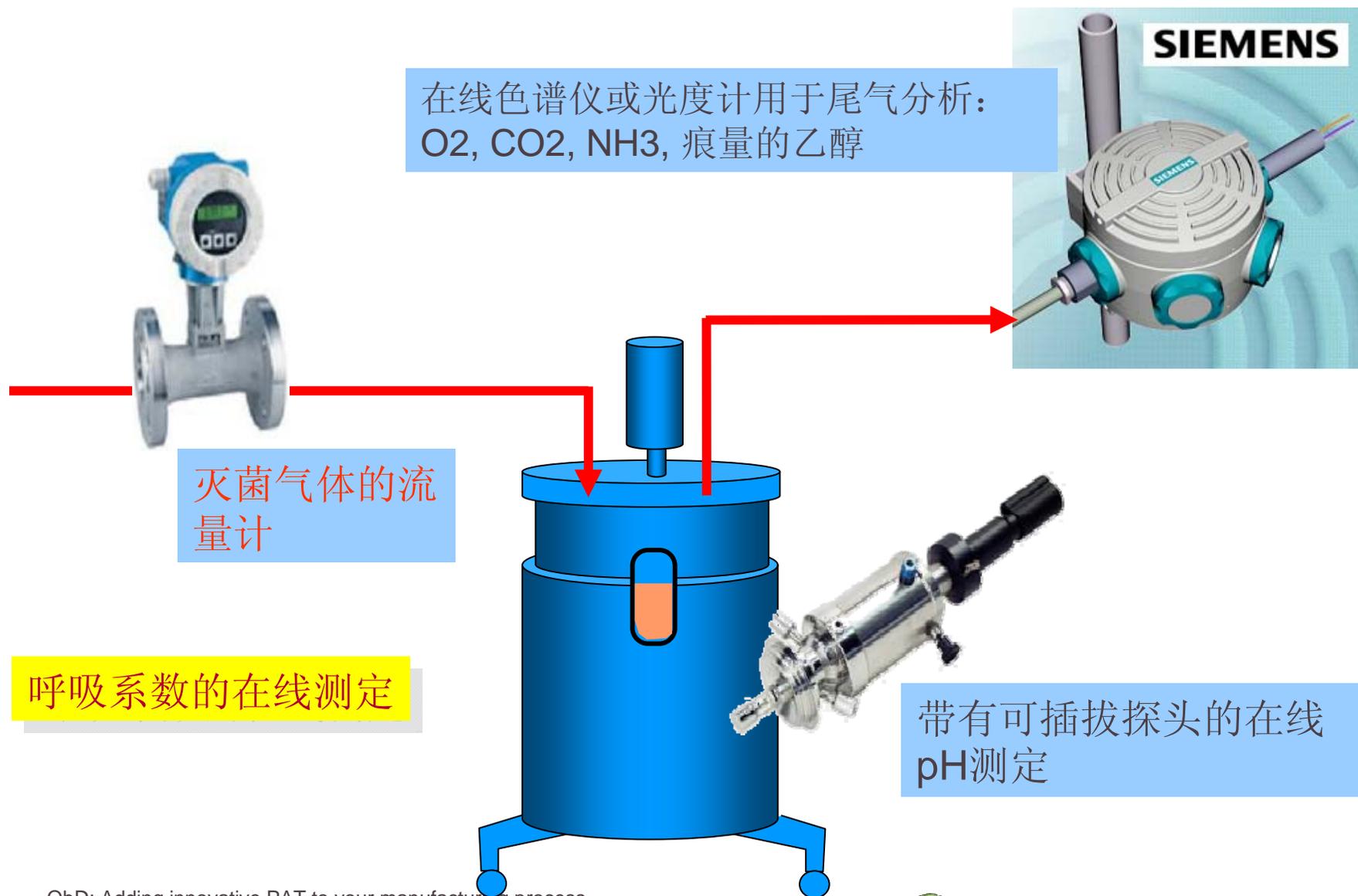
- 建立并测试带有可插拔探头的全自动在线pH测量系统
- 安装和校验生产中两套在线pH测量系统

## 利益

- 获得更多准确和可靠的pH数据
- 提高了对关键工艺参数的监测
- 过程控制的基础
- 自动清洗和校正



# PAT 工具箱：经典的发酵过程监控



# 案例：发酵槽尾气的分析方法

## 目的

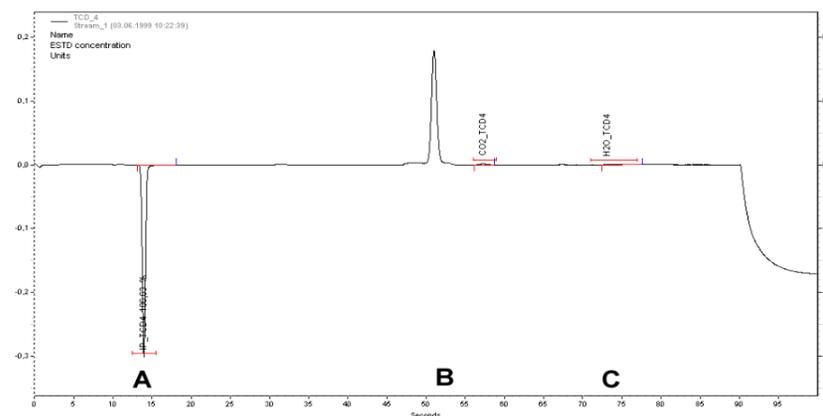
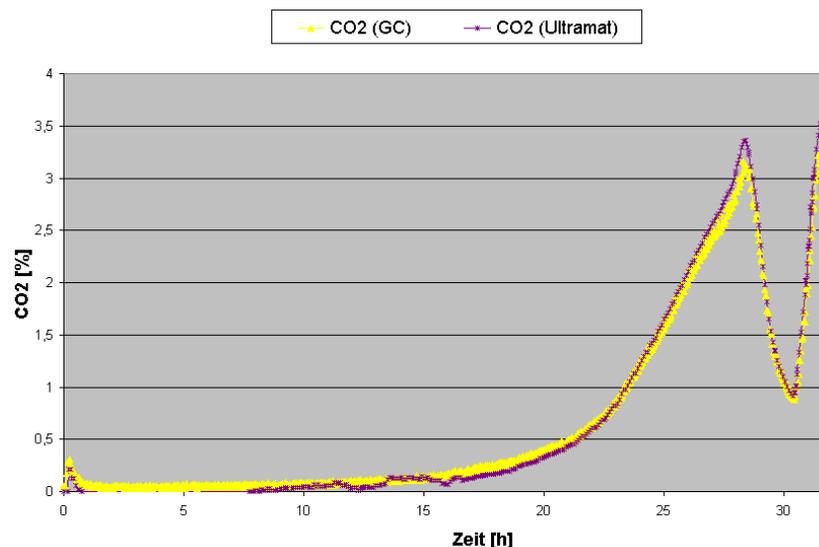
- 在线色谱法监控尾气的可行性  
(与光度计的比较)

## 范围

- 建立了在线GC的应用
- 同时平行安装了传统光度计
- 进行几个月的操作测试

## 利益

- GC循环测量时间：1—2 min
- 同时进行多种成分的分析
- 非常宽的测量范围 (可以达到几十)
- 检测下限：大约10ppm

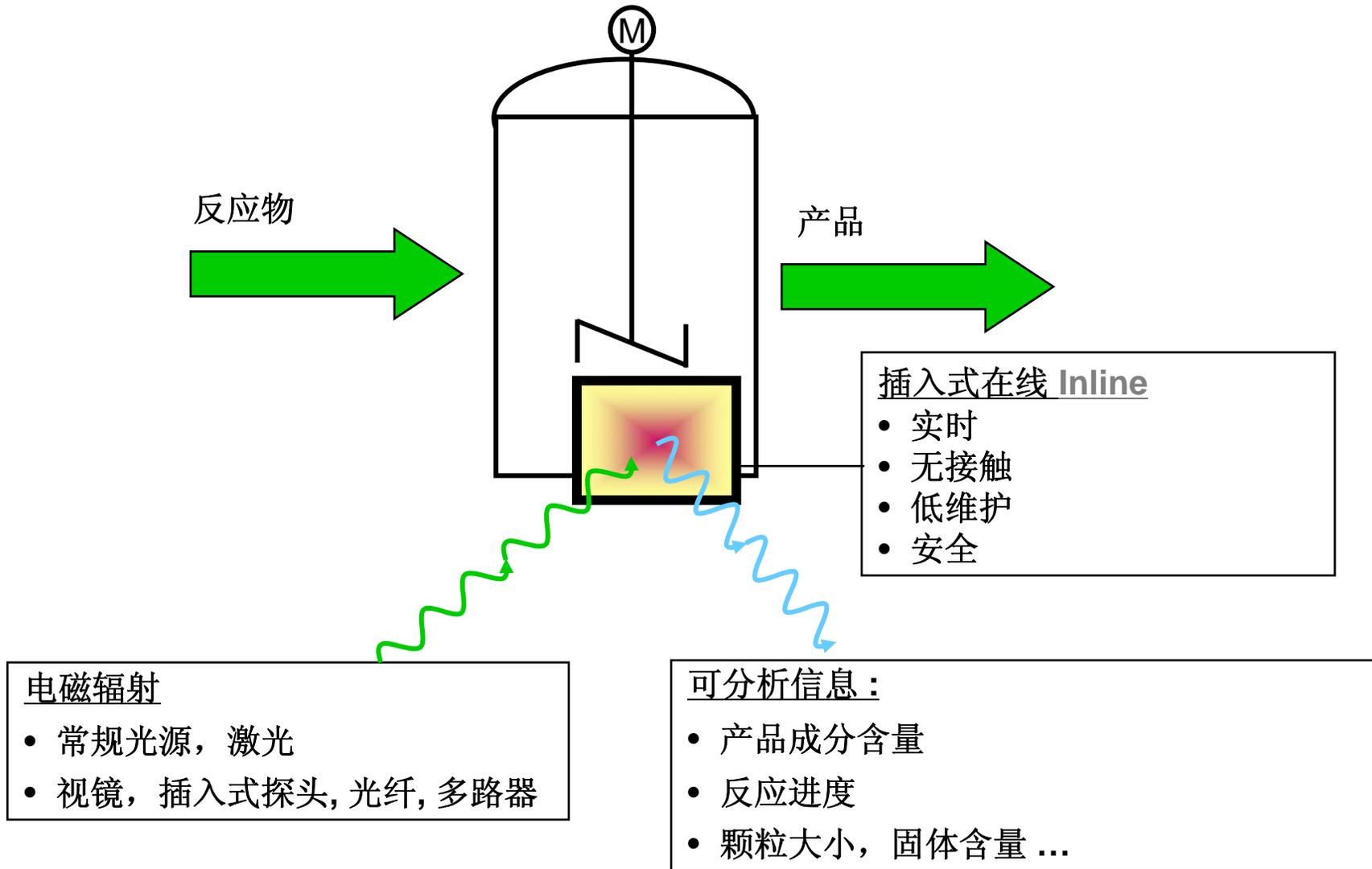


# PAT 工具箱：新兴的Inline在线分析技术

- 将实验室分析方法引入在线应用，在线提供实时信息
- 经过验证的稳定的过程光谱仪系统
- 实现一套多点测量，可实现**6, 13 或 20** 路光纤连接测量池或探头
- 实现每个测量点的多组分同时测量与分析
- 对测量值的自动判断评估
- 运用特有的分析数据传输软件ARTS
- 产生状态信号，多样化界面与DCS相连，清晰通用
- 工业标准**PC 及 PLC**
- 在线全光谱应用涉及多个领域：近红外，紫外/可见光，拉曼光谱
- 设计具有最高可用性和最低维护量
- 可用于生产过程的全程监测，是实现工厂过程自动化的基础



# 在线全光谱分析法 Spectroscopy: the eye into the process ...



# 在线全光谱分析法

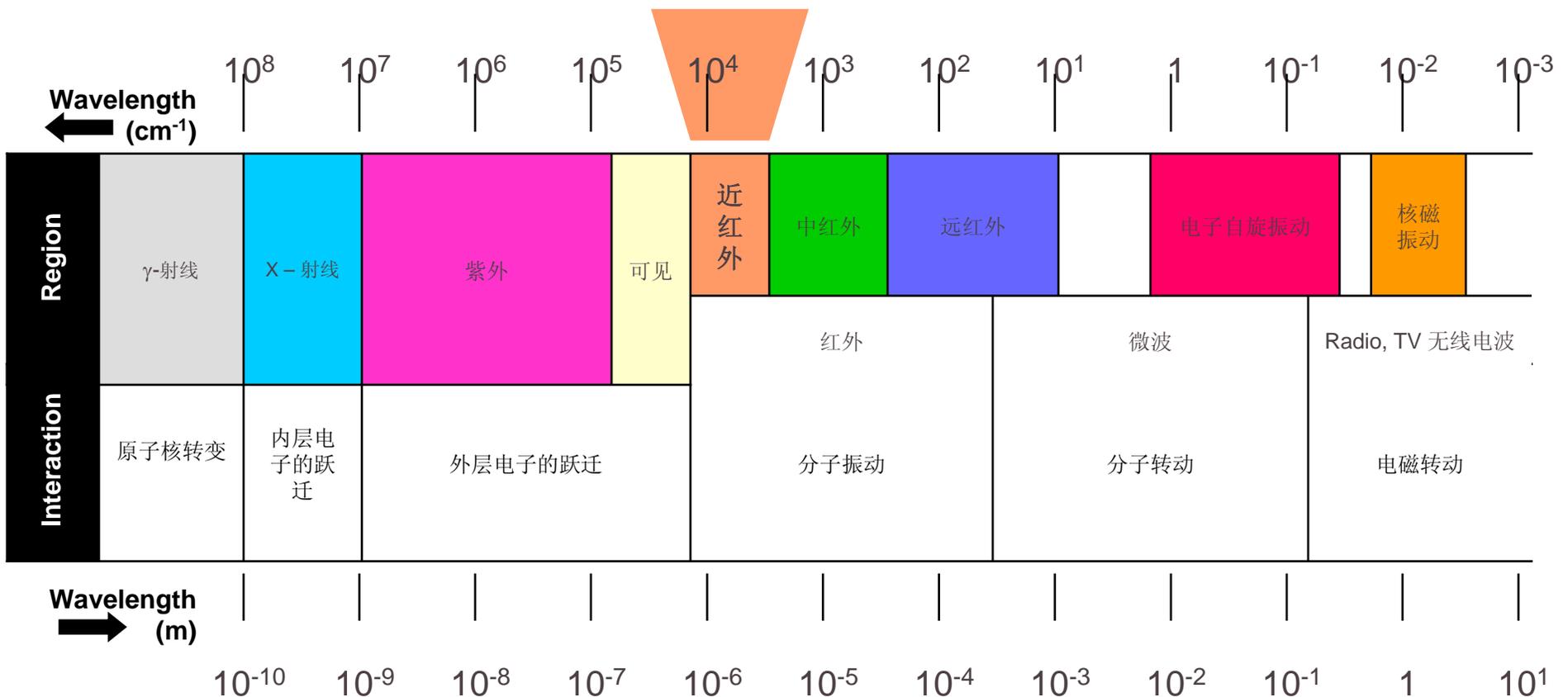
## Spectroscopic Inline / Online – Methods 多种在线光谱法:

- Diode Laser- Spectroscopy 二极管激光光谱法
- Raman- Spectroscopy 拉曼光谱法
- UV/VIS- Spectroscopy 紫外/可见光谱法
- Near infrared- Spectroscopy (NIR) 近红外光谱法
- Mid infrared- Spectroscopy (MIR) 中红外光谱法

12,800 cm<sup>-1</sup> (780 nm)



3,960 cm<sup>-1</sup> (2,526 nm)



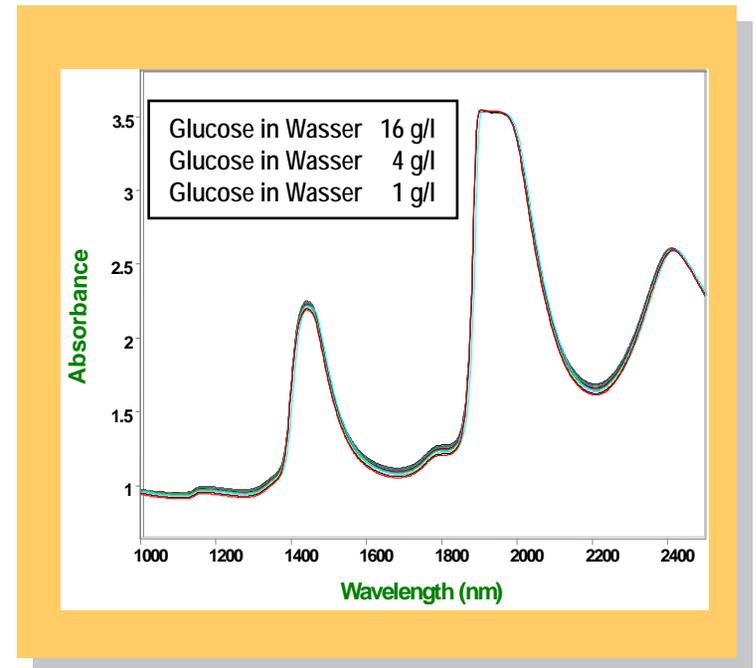
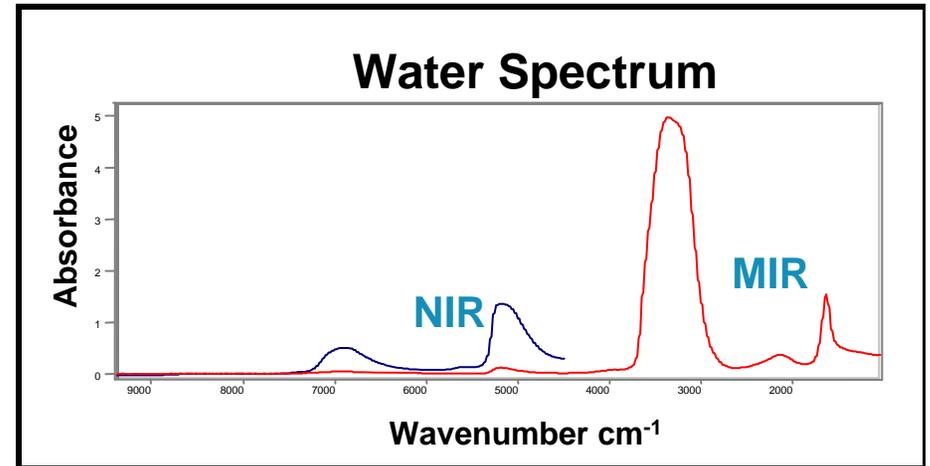
# 近红外全光谱法的优与劣

## 近红外吸收光谱特征:

- 物质在近红外谱区的吸收主要包括以下基团基频振动的合频和倍频振动吸收  
C-H, N-H, O-H, S-H, C=O, C=C
- 近红外的合频振动的吸收系数比中红外基频振动吸收弱 1-5个数量级.

## 因此 -

- 优势:
  - 探针层厚大
  - 稳定, 无菌及耐久稳固的光学元件
  - 长距离光纤
  - 一套多测量点
  - 成熟的化学计量模型
- 不足:
  - 无法测量痕量
  - 化学计量法需大量且详尽的数据以标定校准得到正确适合的模型

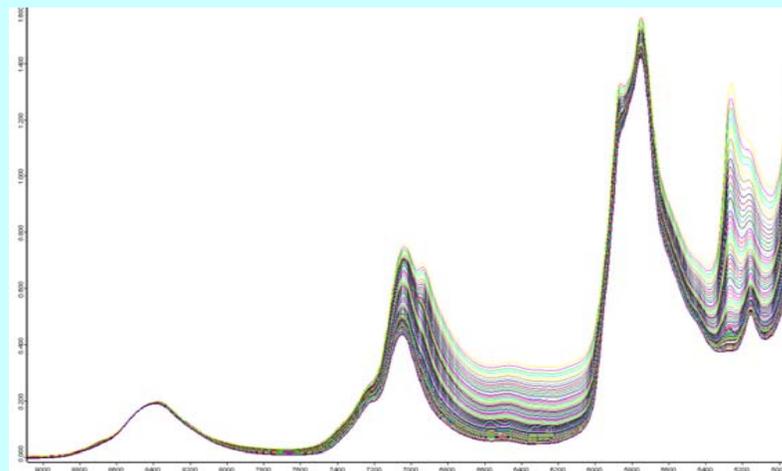


# 近红外全光谱法在线应用范围

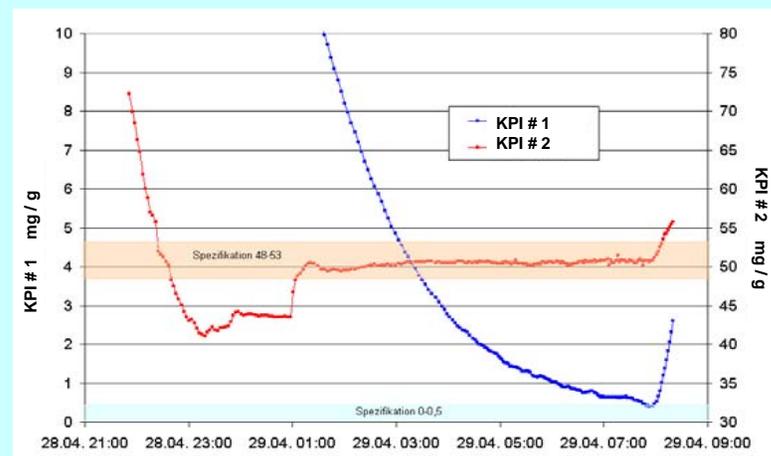
诸多应用领域 –

液态混合物, 固态混合物, 悬浮液:

- 有机溶液中的**浓度**监测
- 流体, 粉末, 粒子, 药物活性成分及片剂**所含水分**监测
- 药物活性成分**API**合成反应的**反应进程**在线监控
- 可对多个制药单元生产(干燥, 混合, 成粒 ...)实现在线**浓度**监测

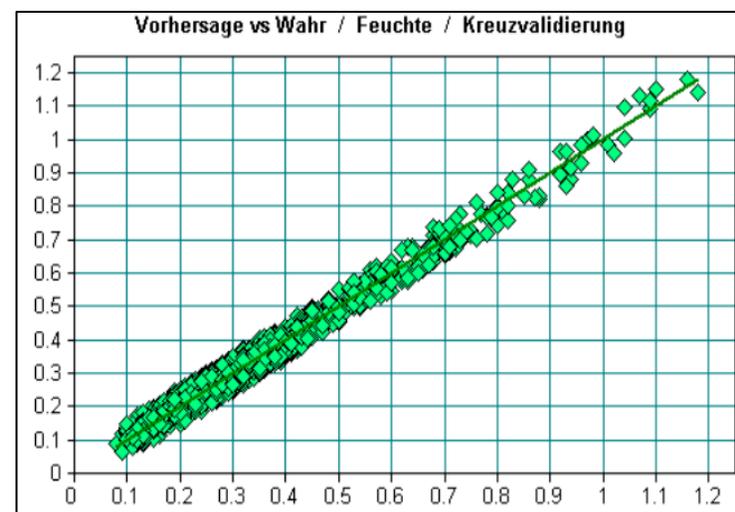
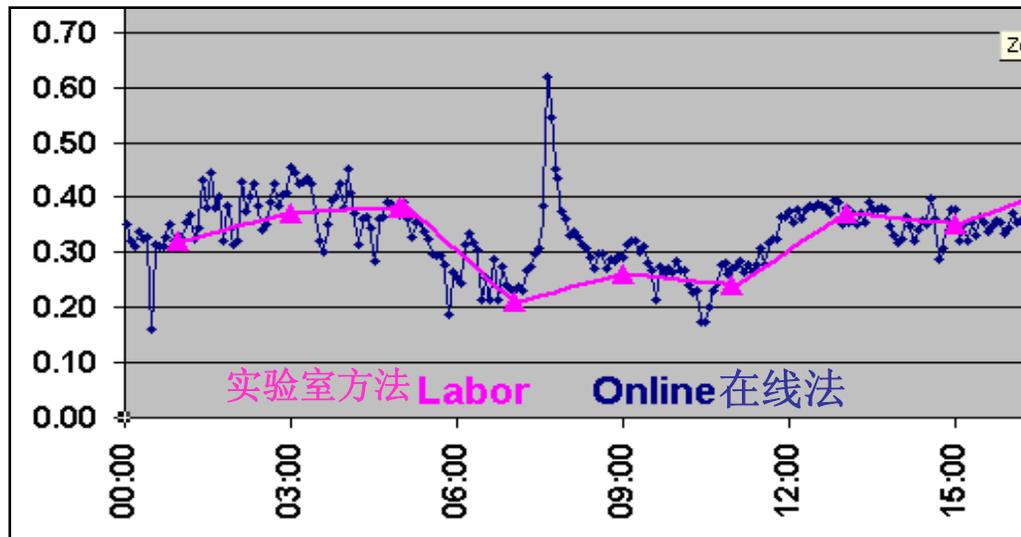
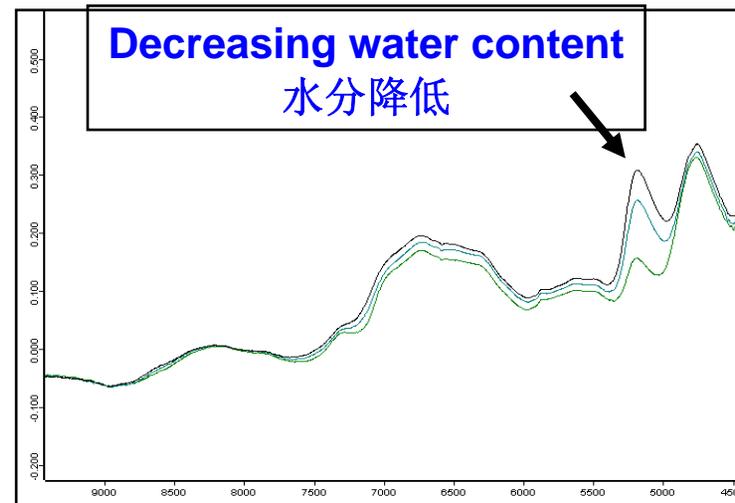


一个批次聚合反应的NIR-谱图



# 在线近红外光谱法 – 干燥过程中改善产品质量

- 在线近红外光谱法测量水分/湿度较为简单明确
- 数据密集度的提高精确显示了各个时间段产品的合格与否



# 在线近红外光谱法 – 多晶型变换的在线监测 (Inline)

## 目标

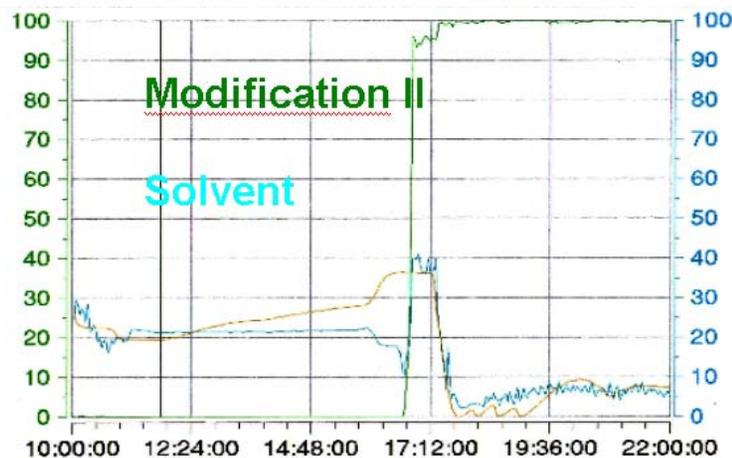
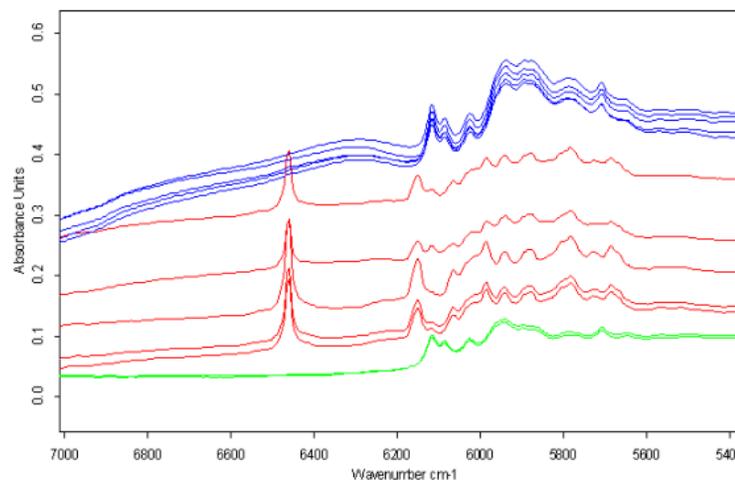
- 干燥过程中用NIR在线监测多晶型变换

## 内容

- 在多态种和溶剂含量方面 NIR定量应用的发展和验证
- 制药厂干燥器上NIR系统的安装
- 通过NIR在线监测干燥过程

## 收益

- 提供实时信息
- 达到生产量的提高



# 在线近红外光谱法 – 用于流化床造粒过程

## 目标

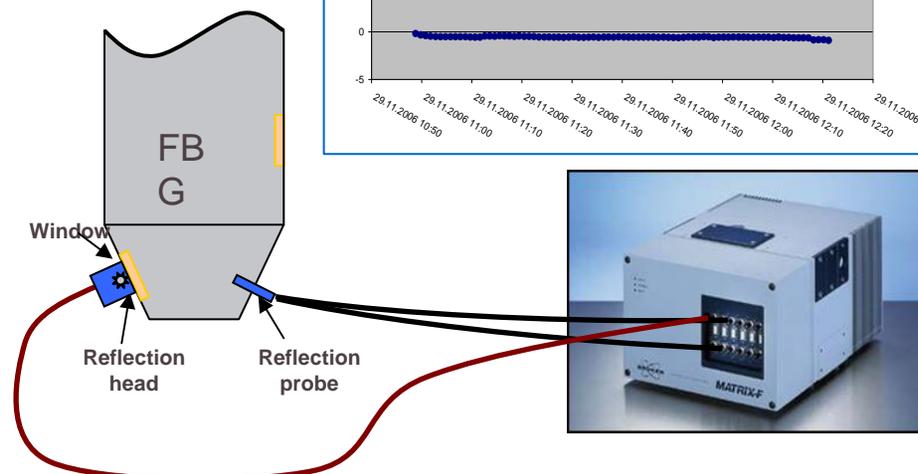
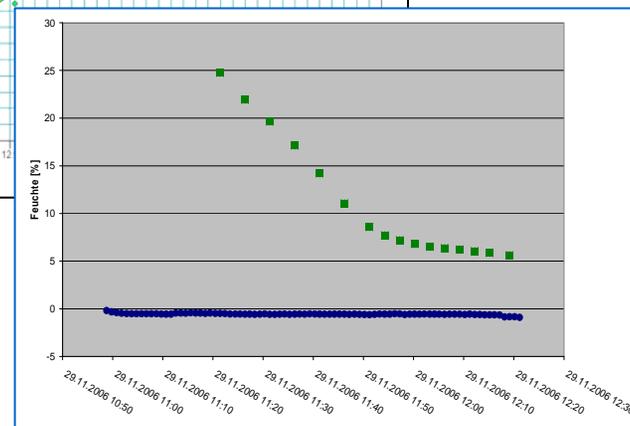
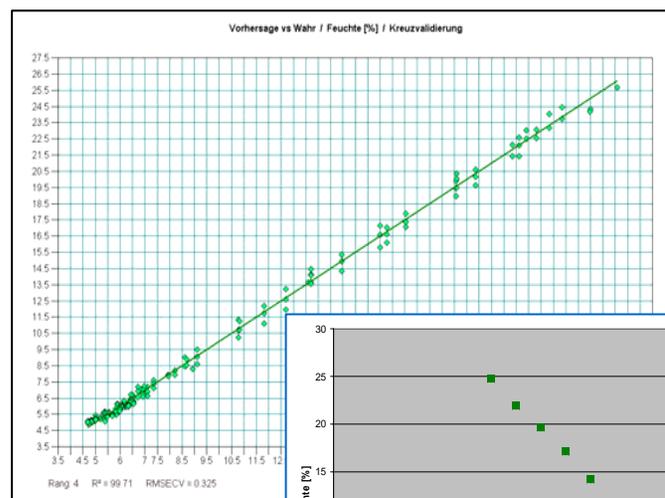
- 检测流化床造粒过程中的水份变化

## 范围

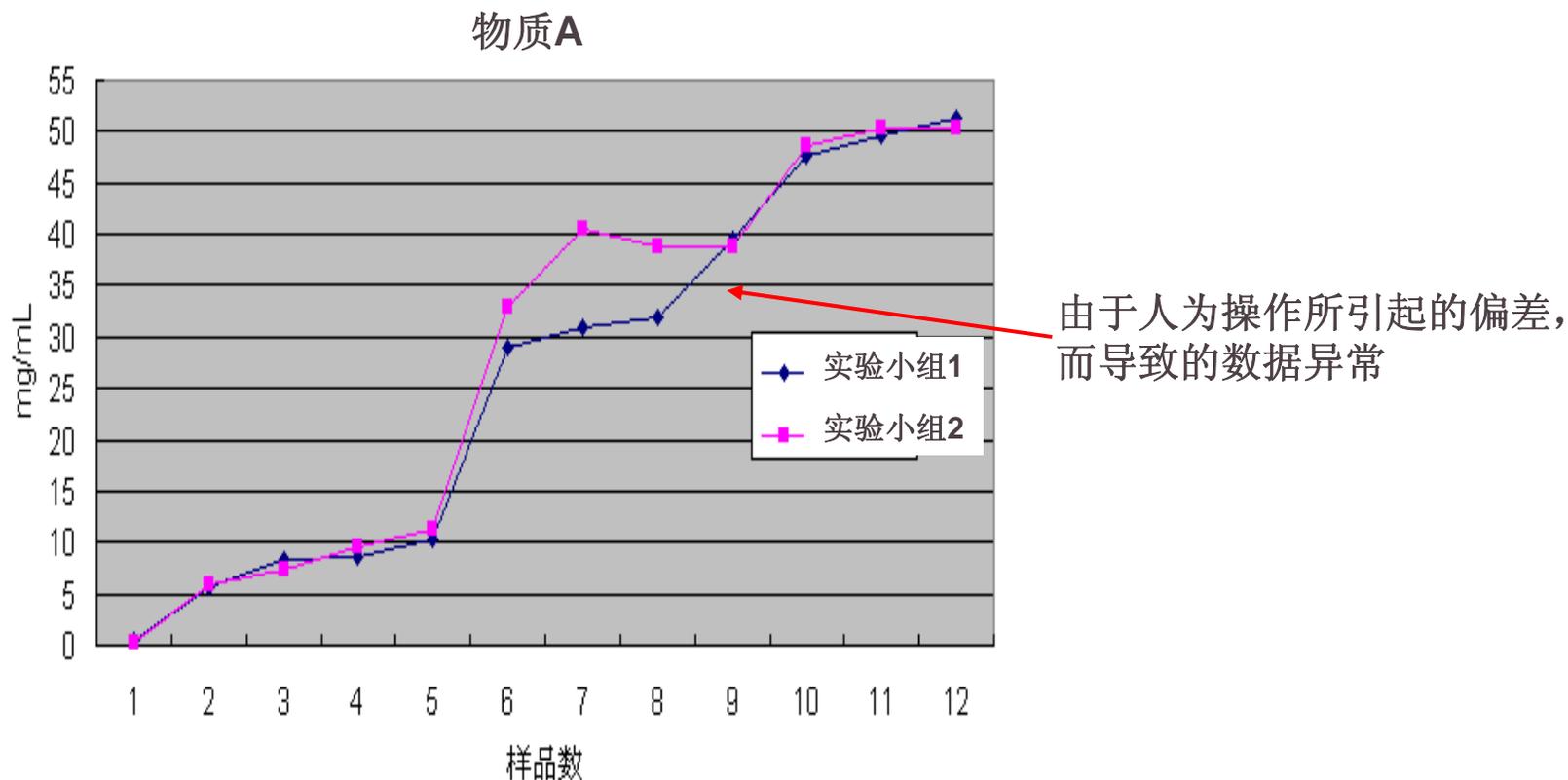
- 开发和优化近红外光谱在线测量水份含量的方法
- 在流化床造粒机上安装近红外光谱系统
- 定量在线监测干燥过程

## 收益

- 提供实时的信息
- 增加产能



# 在线近红外光谱法 – 制药过程中合成反应终点的控制

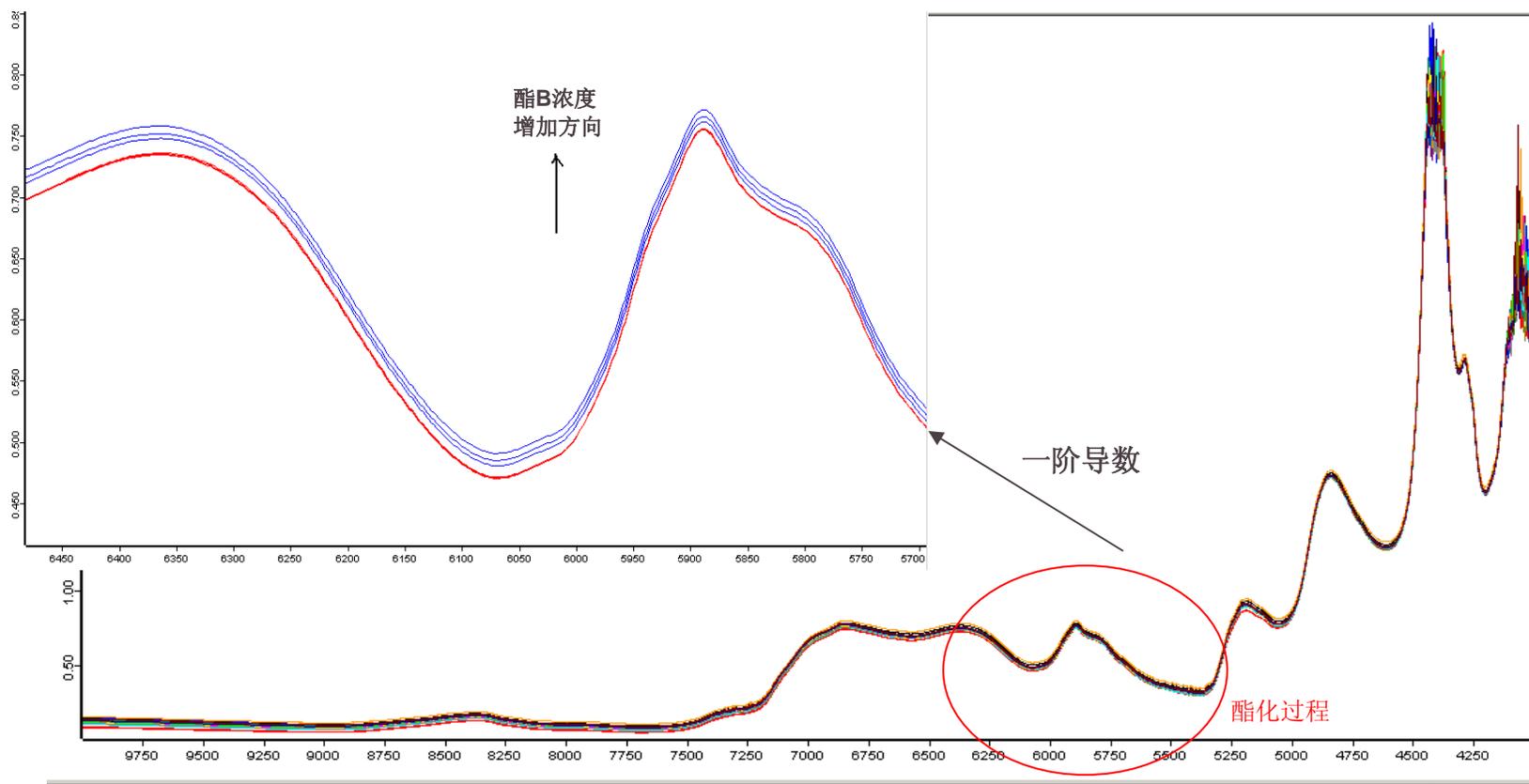


从实验结果可以看到:

- 相同样品不同分析员所得的测试结果偏差非常大。
- **30mg/mL**以下浓度范围内相对偏差几乎都超过了**10%**, 低浓度范围达到了**200%**。
- 测量偏差随着物质浓度的降低而增大。
- 实验室测量结果的准确性和方法的重复性需要提高。

# 在线近红外光谱法 – 制药过程中合成反应终点的控制

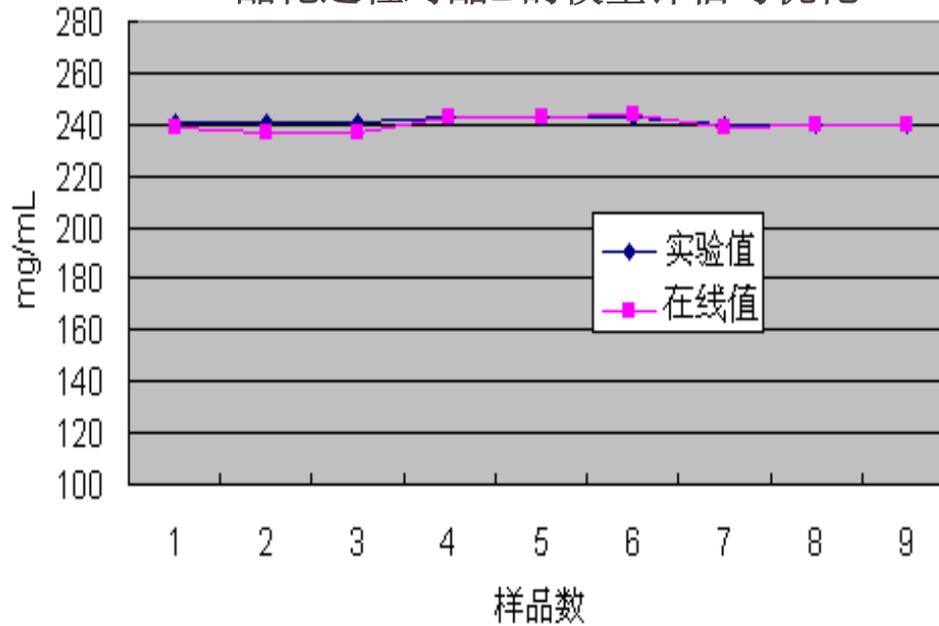
## 合成过程近红外光谱



- 光谱图比较平滑，在近红外光谱范围内有明显吸收波段，这表明酯化液适合应用近红外光谱进行分析。
- 没有尖锐的吸收峰，因为近红外光谱都是分子振动的倍频与合频吸收，这些吸收峰相对较弱，互相重叠，需要应用数学方法进行信息提取和分析，如一阶导数。

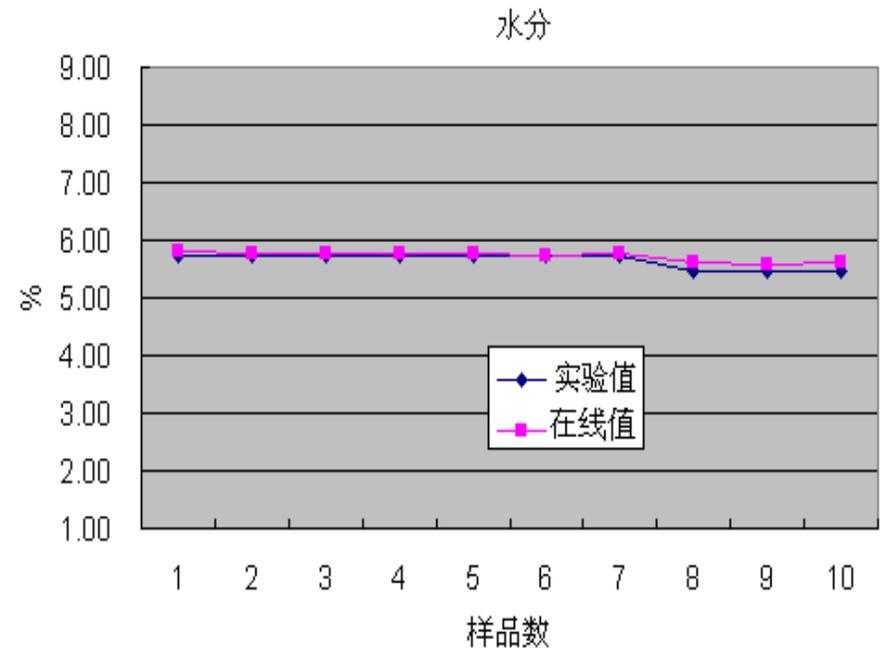
# 在线近红外光谱法 – 制药过程中合成反应终点的控制

## 酯化过程对酯B的模型评估与优化

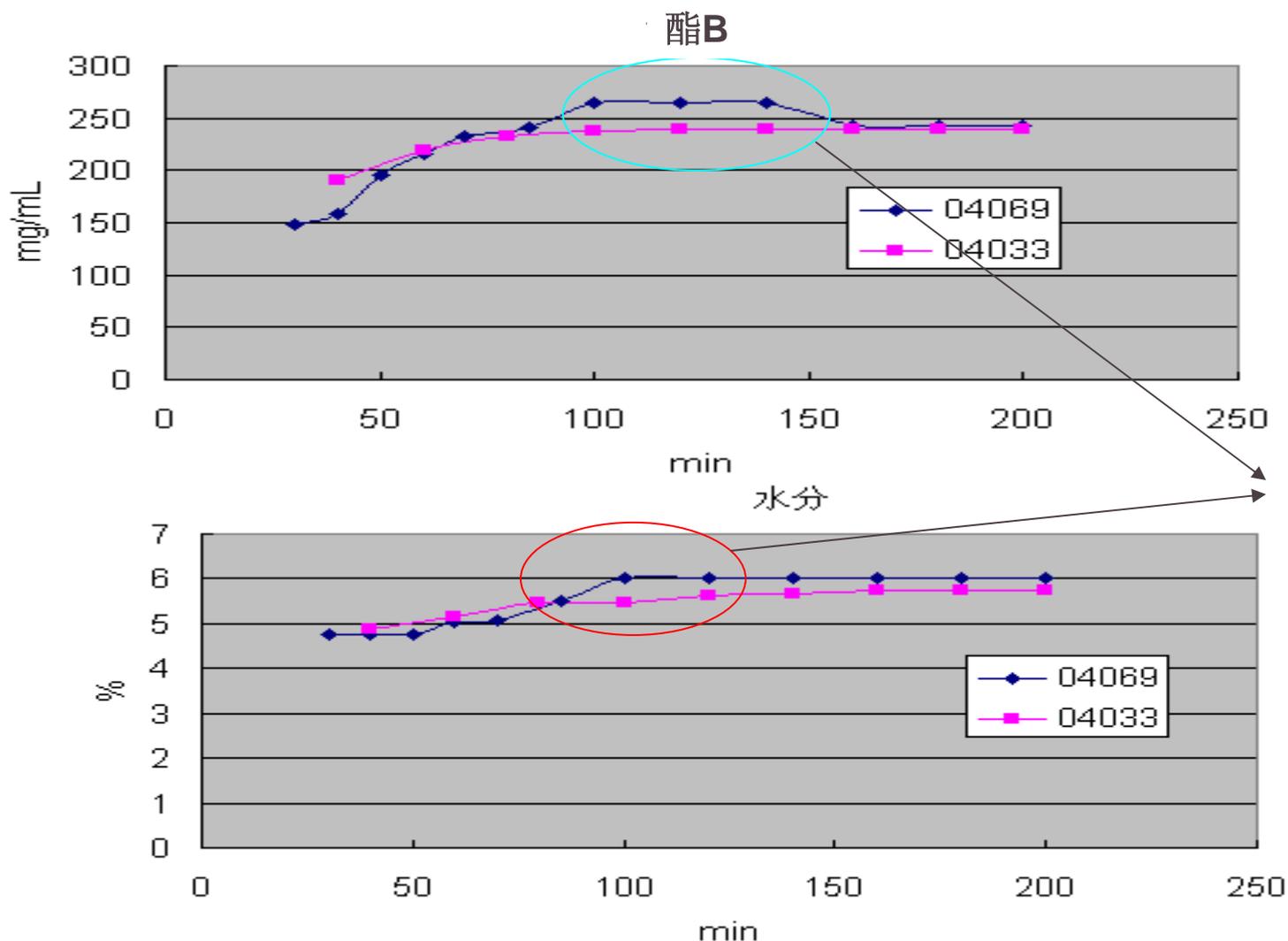


- 模型预测值与实验值具有很好的一致性。实验值准确度提高，模型还可以进一步提高。
- 近红外测量方法的标准偏差酯B最大为**0.88mg/mL** 水分最大为**0.01%**，该方法具有很好的重复性。
- 根据实验结果，相对偏差可以控制在**±2%**以内，增加代表性样品数量，提高实验室测量值的准确度，预测结果的准确度还可以提高。

## 酯化过程对水分的模型评估与优化



# 在线近红外光谱法 – 制药过程中合成反应终点的控制

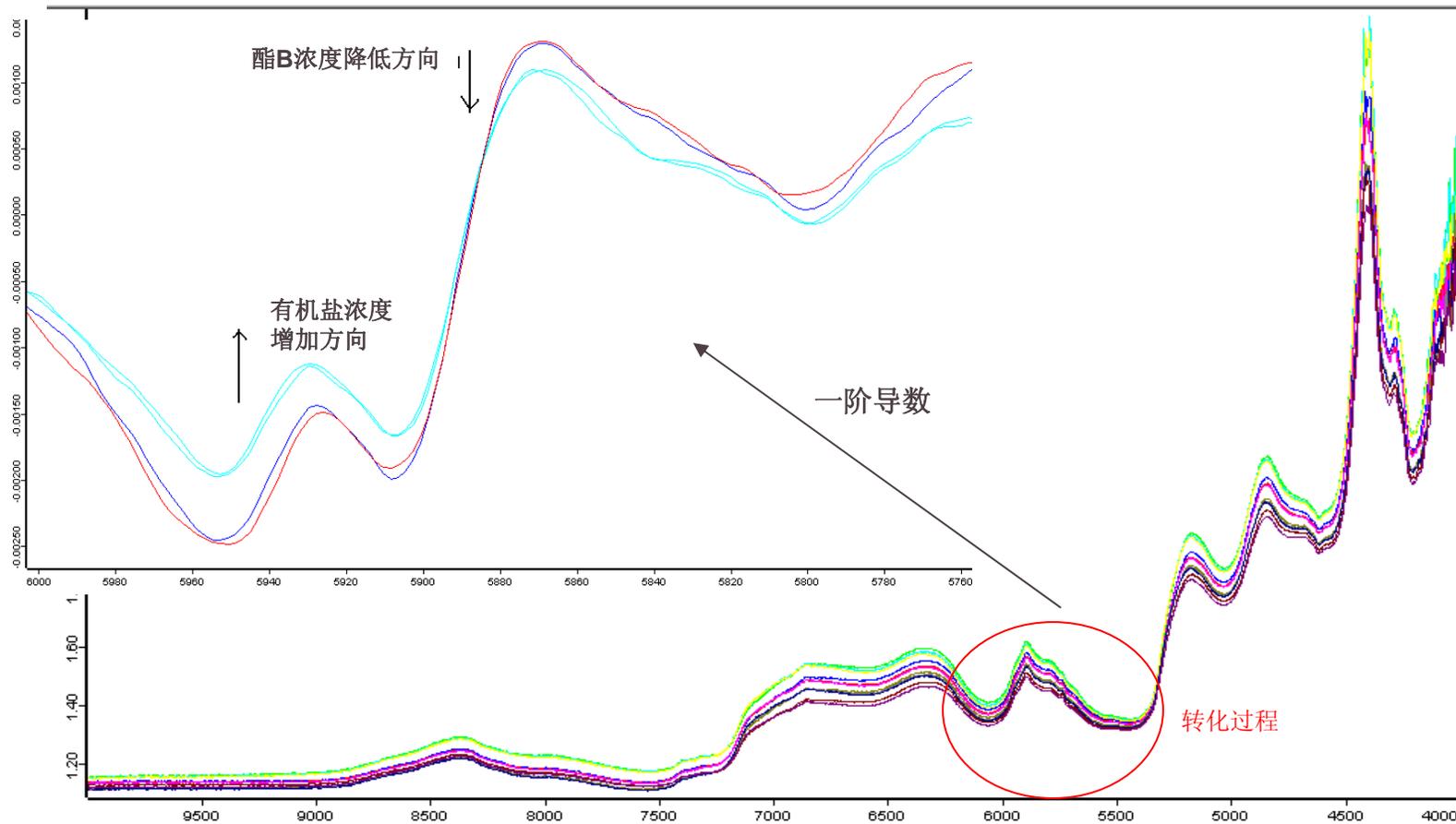


反应产物浓度已经趋于稳定，反应结束

生产设定酯化过程升温 and 反应共需要4个小时，但有的批次比如实验中的04069和04033仅需要大概2个小时，反应就结束了。这就需要在线分析提供实时数据，确定反应终点。

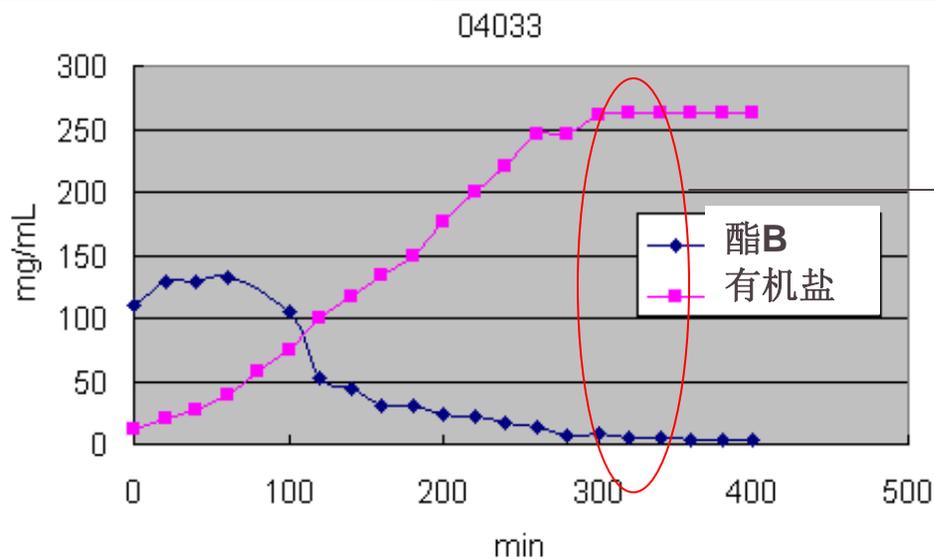
# 在线近红外光谱法 – 制药过程中转化反应终点的控制

## 转化过程近红外光谱



- 光谱图比较平滑，在近红外光谱范围内有明显吸收波段，这表明转化液适合应用近红外光谱进行分析。
- 没有尖锐的吸收峰，因为近红外光谱都是分子振动的倍频与合频吸收，这些吸收峰相对较弱，互相重叠，需要应用数学方法进行信息提取和分析，如一阶导数。

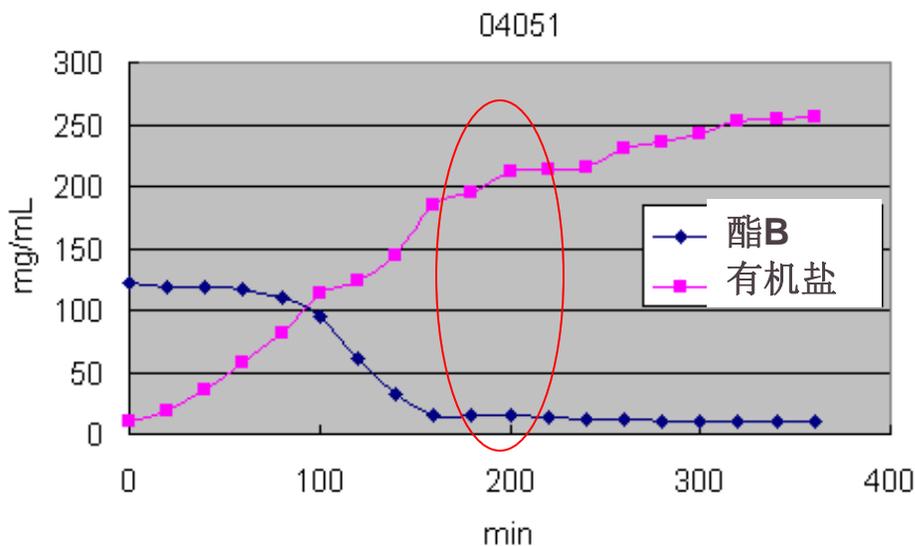
# 在线近红外光谱法 – 制药过程中转化反应终点的控制



反应到**300**分钟，该批次的反应物浓度和产物的浓度就趋于稳定，反应结束。

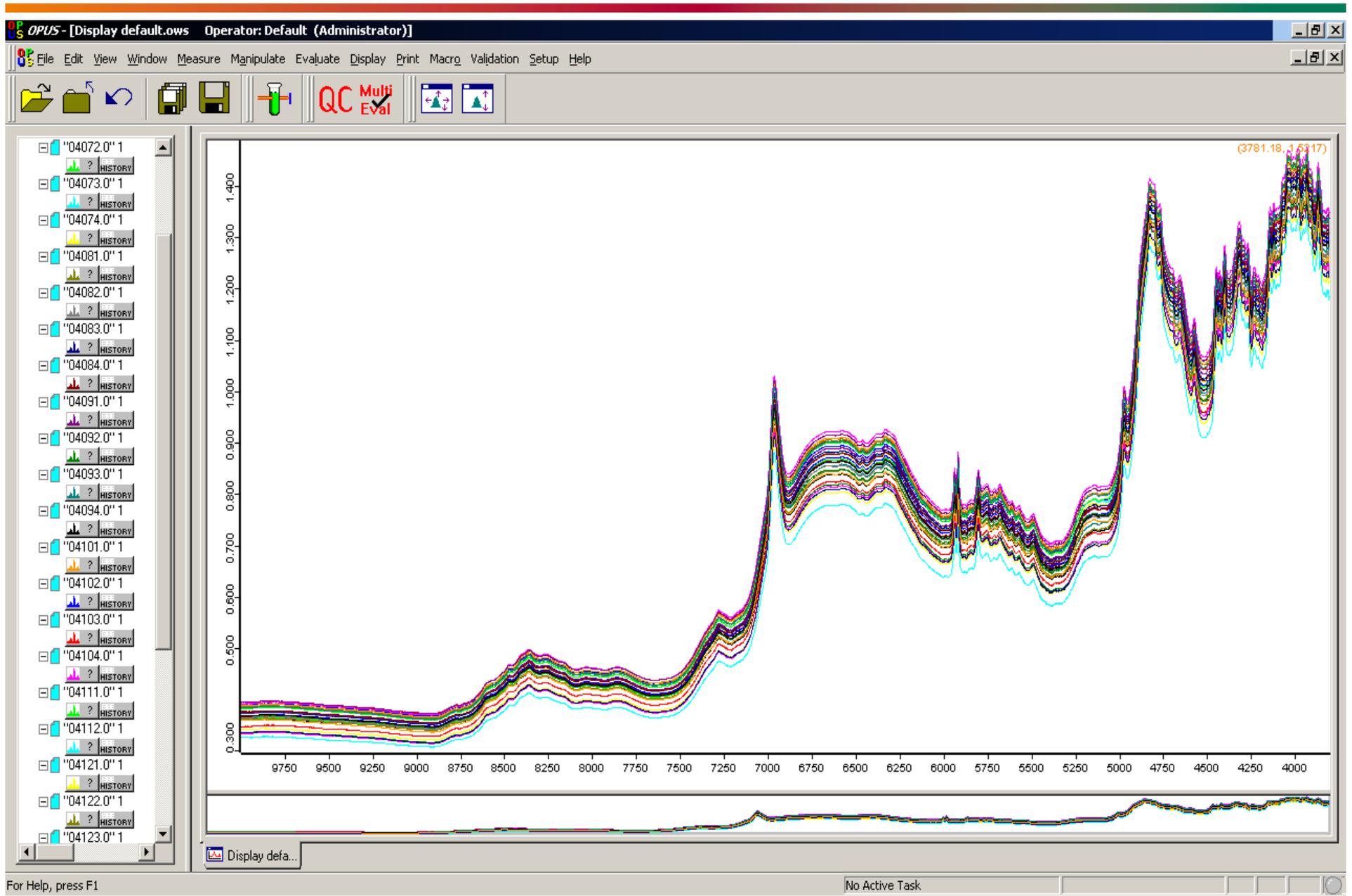
不同批次反应所需的时间有差异，需要实时在线数据对各批次的生产进行指导。

单一的参数不能获得全面的信息，需要对各种物质的浓度同时进行检测



反应到**200**分钟，该批次的反应物浓度就趋于稳定，产物浓度在慢慢上升。

# 在线近红外光谱法 - 颗粒剂光谱

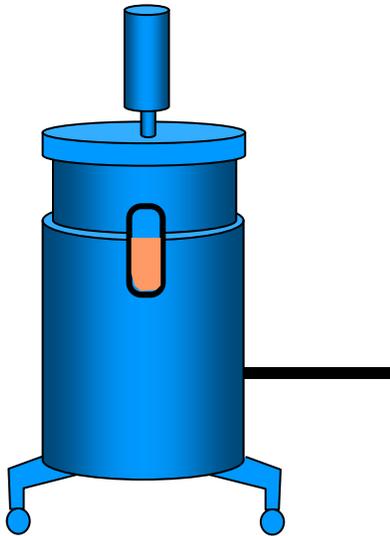


## 液相色谱测定值与近红外模型预测值之间的比较 (<math>\pm 2\%</math>)

批号	组分	近红外值%	液相值%	偏差%
4063	Acetaminophen	105.04	103.8	1.24
4093	Acetaminophen	102.4	104.3	-1.9
4094	Acetaminophen	104.7	103	1.7
4104	Acetaminophen	103.12	104.2	-1.08
4111	Acetaminophen	105.07	103.1	1.97

# 生物技术领域在线分析

发酵：到目前为止，许多关键性因素只能通过离线分析的方法获得



## ■ 在线分析法面临的问题

### ■ 尾气分析

- $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $NH_3$ , 痕量的乙醇

### ■ 介质分析

- pH,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , OD, 生物数量

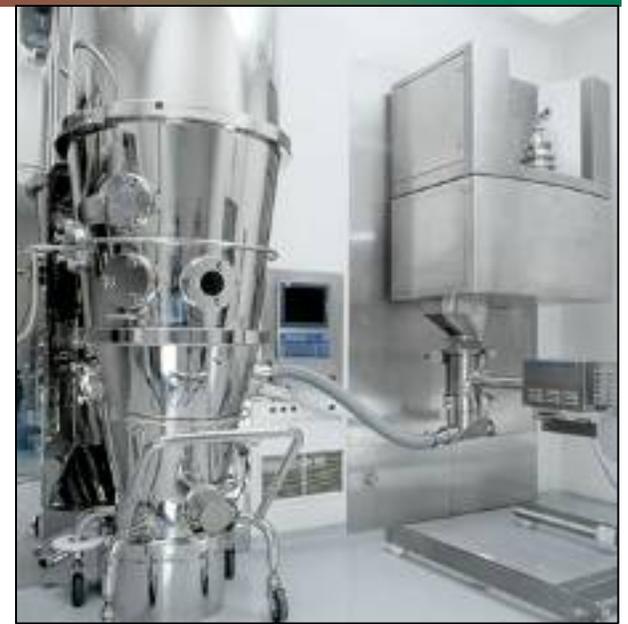
### ■ 反应过程的分析

- 细胞计数?
- 发育能力?
- 滴定度和效价?
- 纯度?

离线

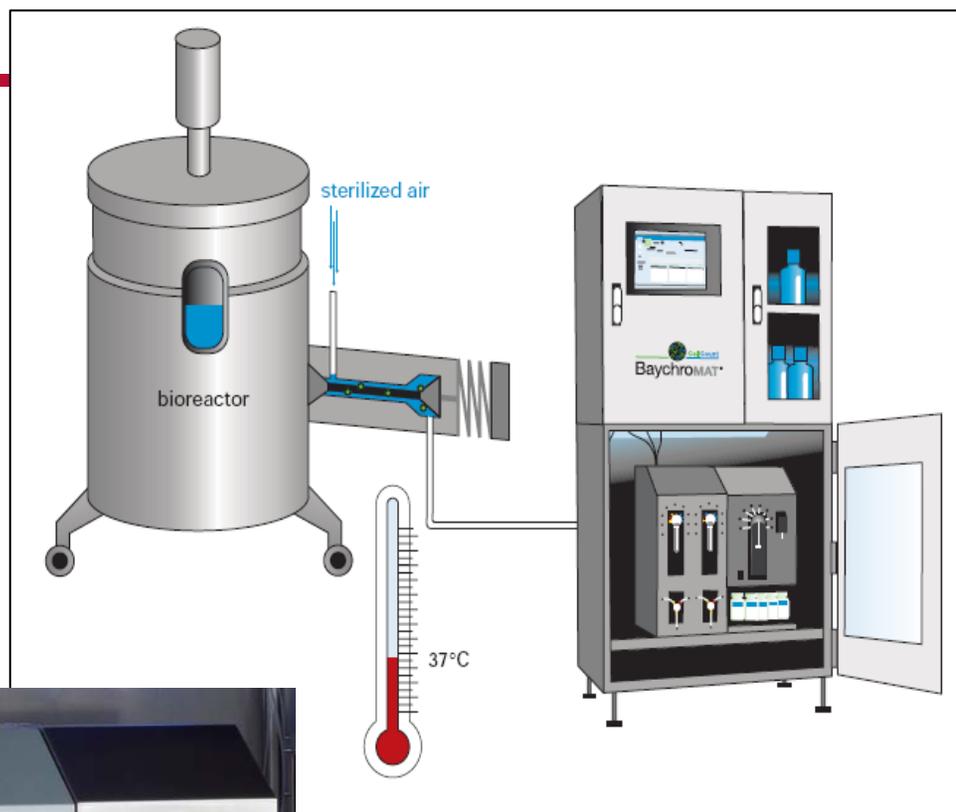
## 生物技术领域在线分析展望:

- 一些相关参数愈发重要:
  - 细胞计数
  - 蛋白质含量
  - 葡萄糖/乳酸 含量
- 样品的无菌过程是一个至关重要的问题
- 方法在实验室里创建



# 例1：在线细胞计数

- 形成了基于生物分析仪的特色的分析平台
- 解决问题：
  - 自动无菌取样
  - 自动样品传输
  - 稳定的细胞计数  
**(Innovatis  
CEDEX®)**



短片!

## 例 2: Bio-HPLC 在线液相法

- 发酵过程在线测定
  - 蛋白质/多肽
  - 介质
  - 抗体
- 纯化过程在线分析

### 控制单元

- 程序性逻辑控制器
- 安全控制系统
- 工业型 **PC, LCD**
- 远程控制
- 自动化软件 (**ARTS, ARTS-SC**)



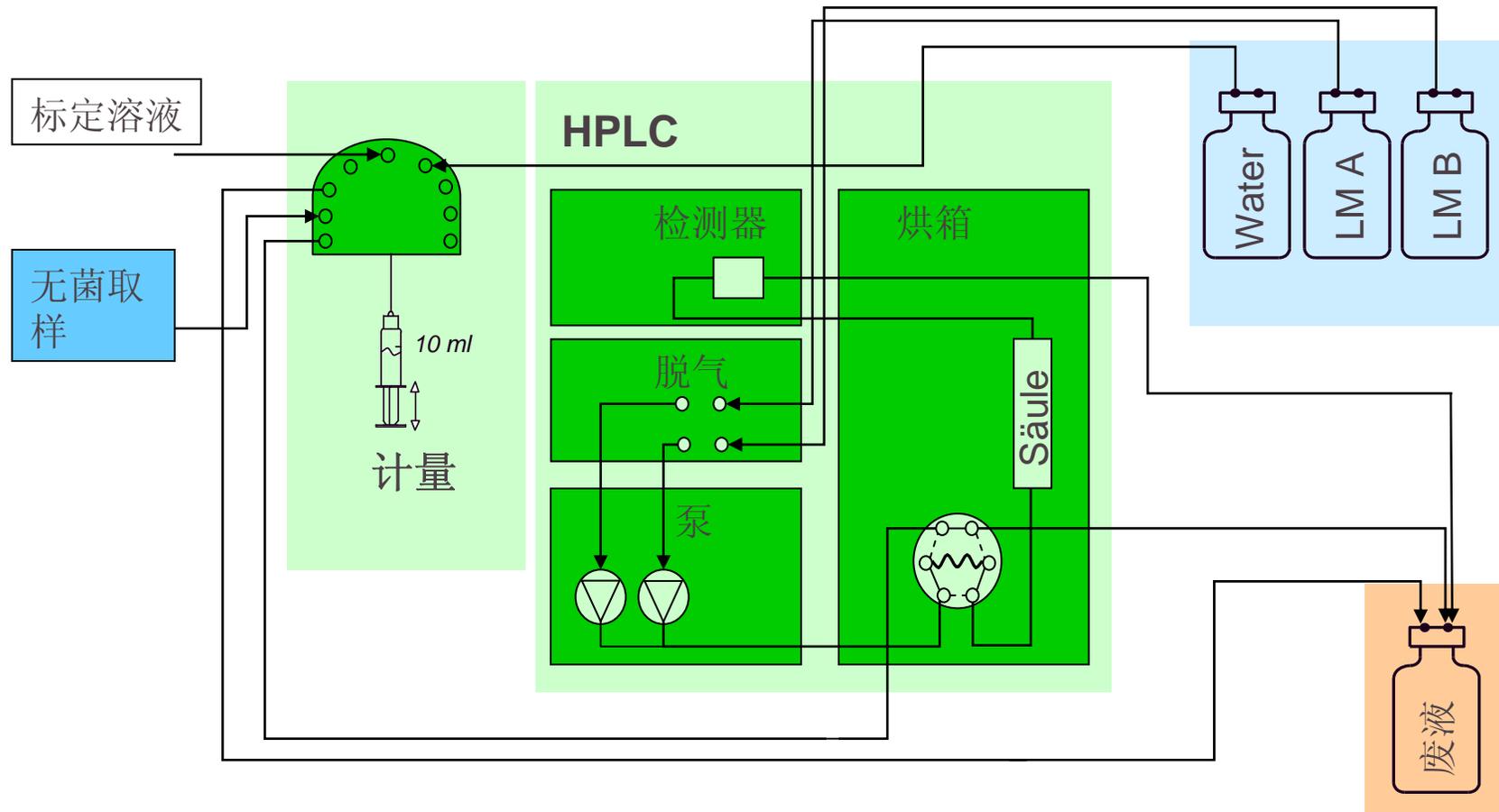
供给单元

### 分析单元

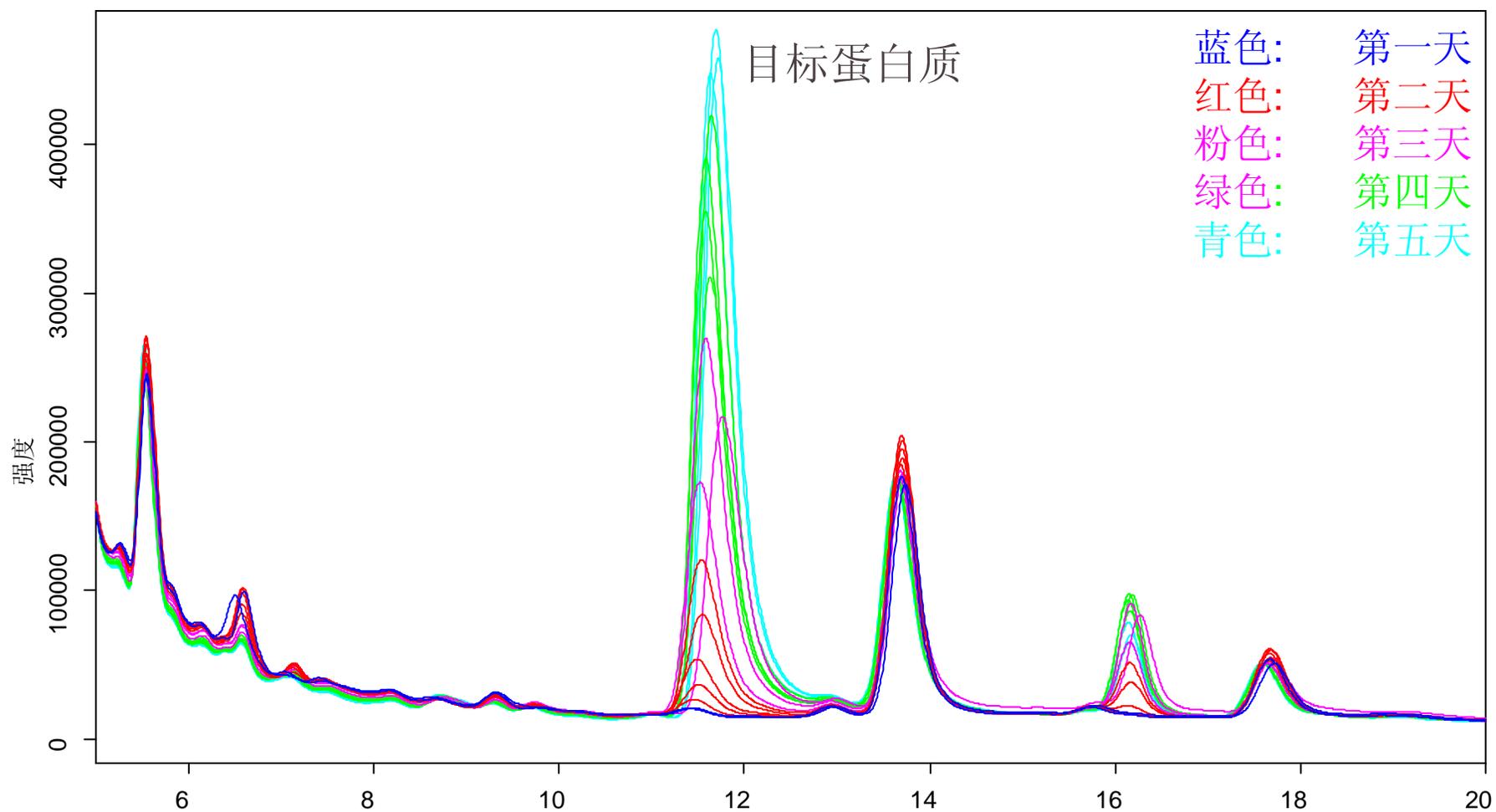
- 样品预处理
- **HPLC**
- **FPLC, GPC**分析
- 生物感应器 ...

应用：在线测定发酵过程中的蛋白质和副产品 (300 L 量程)

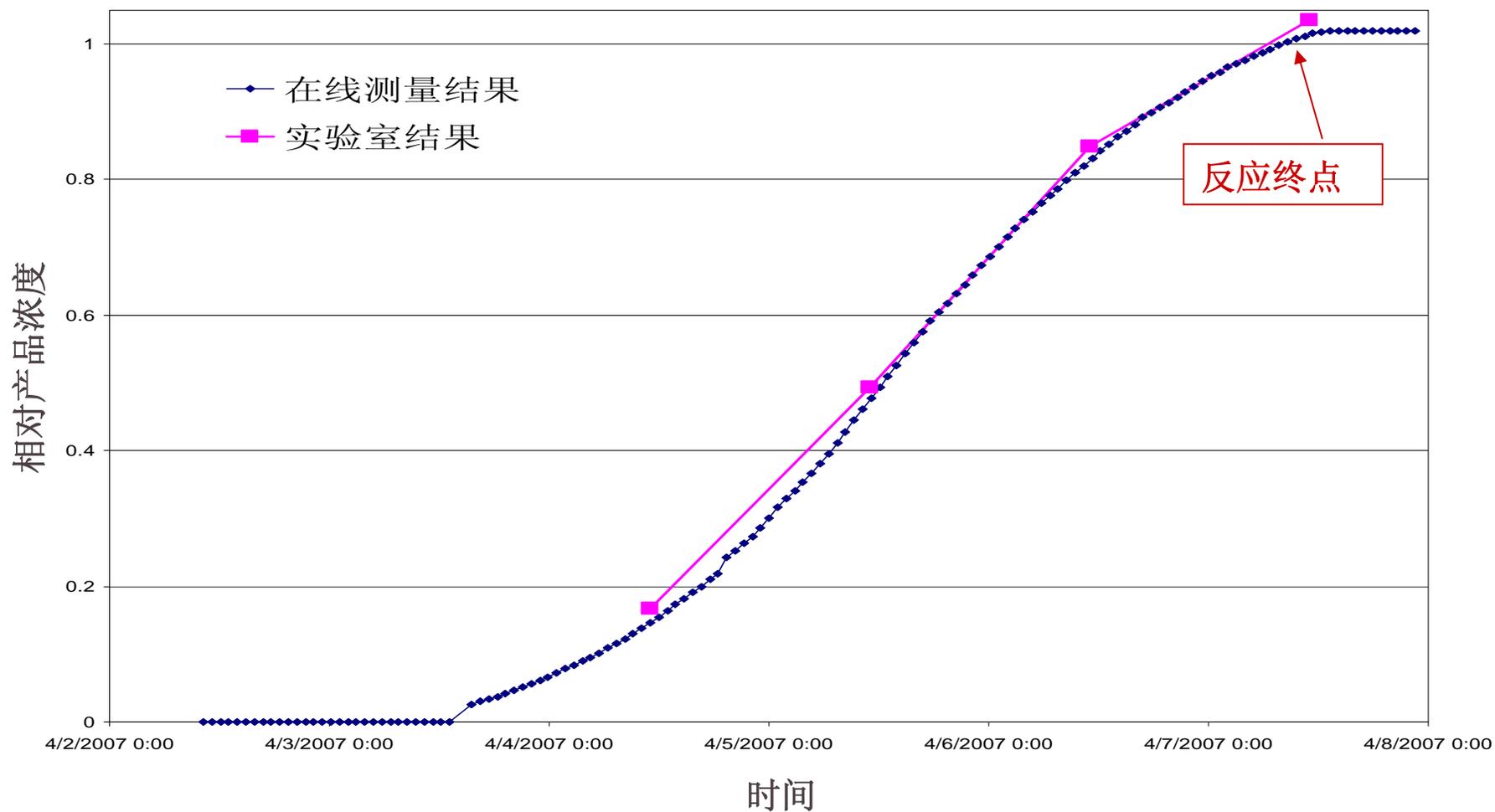
# Online-BioHPLC: 在线液相色谱流程图示意图



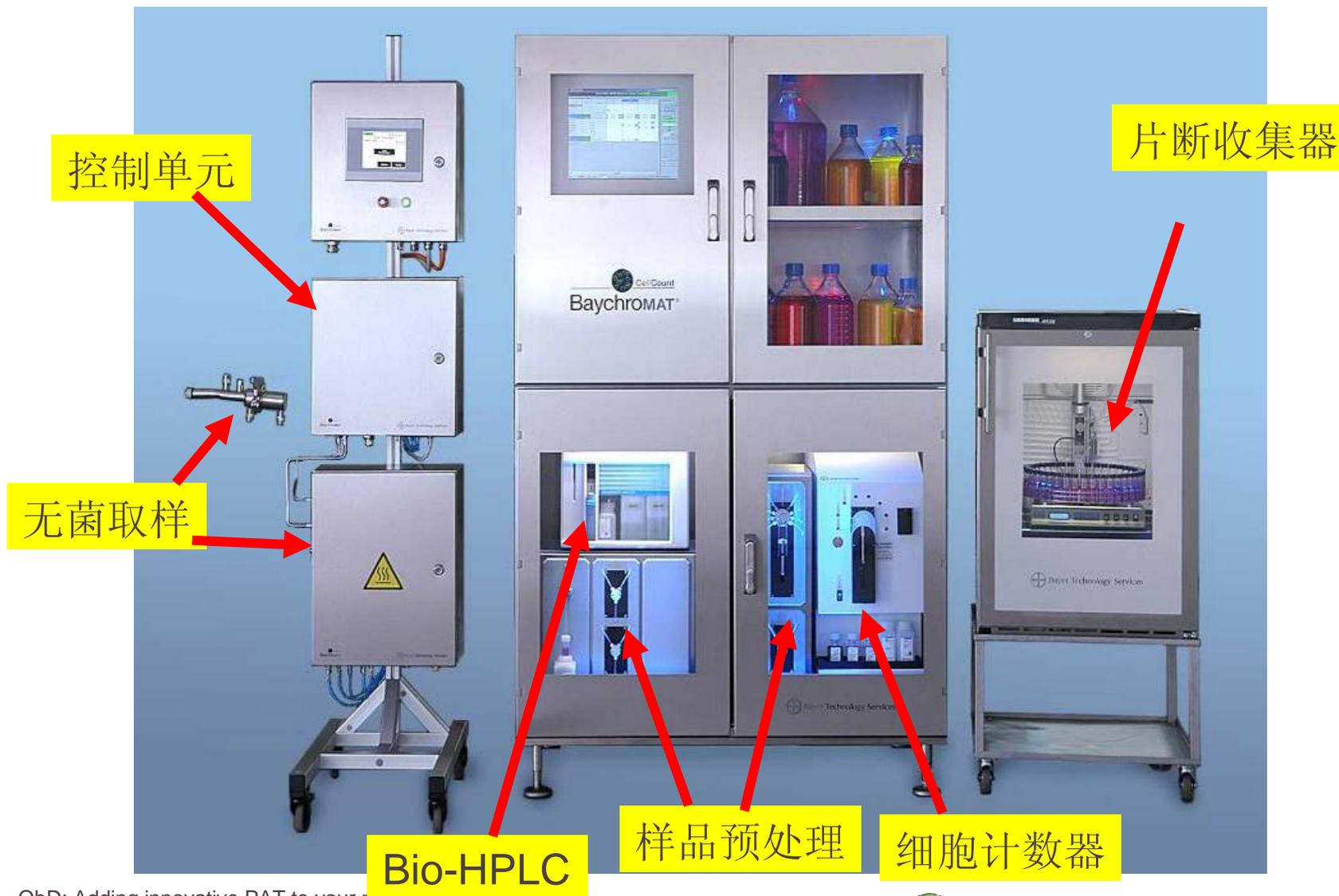
# Online-BioHPLC: 在线液相色谱图



# 在线测量结果 vs. 实验室结果



# 创新方案：生物技术领域在线分析平台 BaychromAT® (集成化)

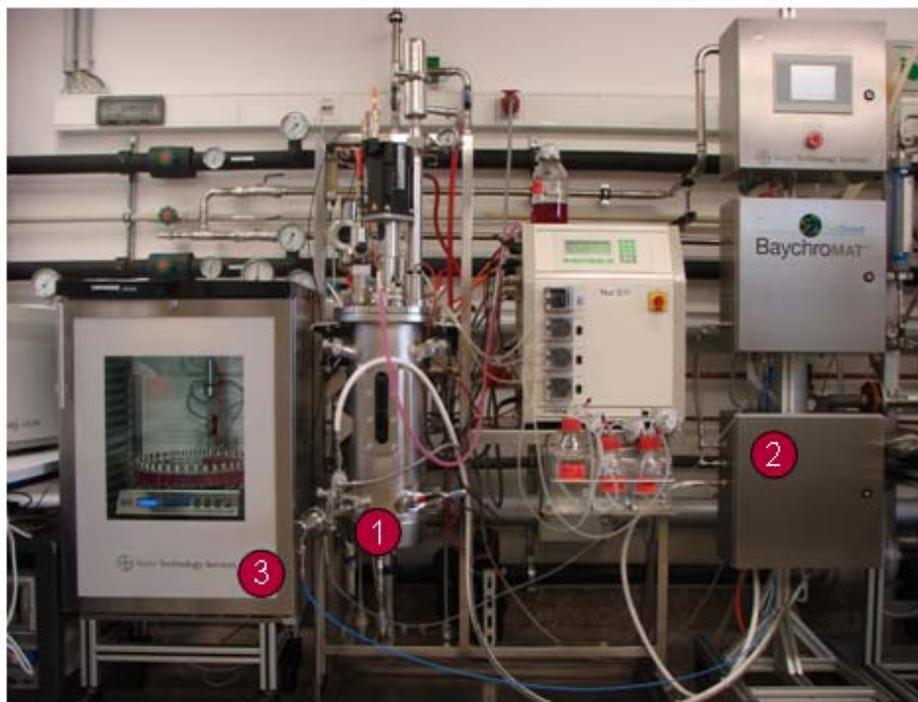


QbD: Adding innovative PAT to your manufacturing process  
BTES-TS-PAT; Ms. Xiang Yu  
2010-06-02 • Page 41

# 生物技术领域在线分析平台 BaychromAT

BaychromAT 是一个适合于工厂应用的过程分析系统

- 该系统必需满足工厂生产的要求;
- 不能影响生物工艺的无菌性要求



1

**Sampling Valve**  
(sterilized with steam)

2

**Control Unit** (to trigger  
the Sampling Valve)

3

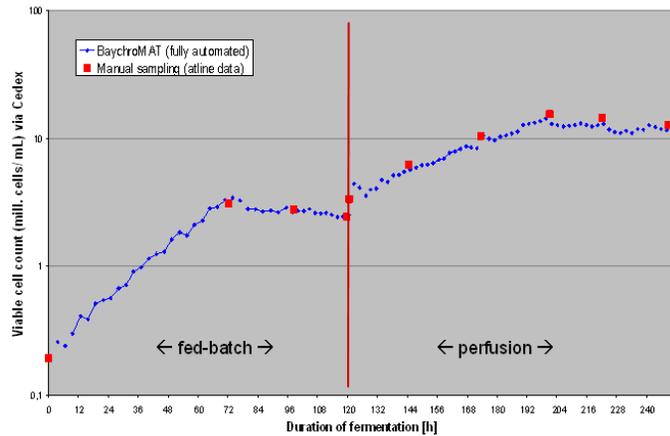
**Fraction collector**  
(sample storage in a fridge)

4

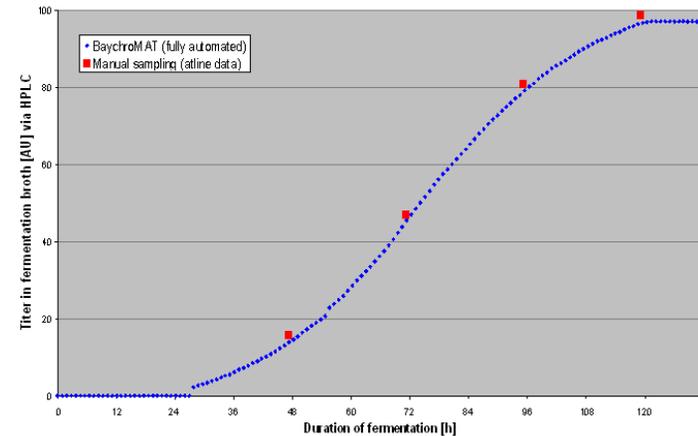
**BaychromAT** (automation,  
Cedex, YSI 2700)



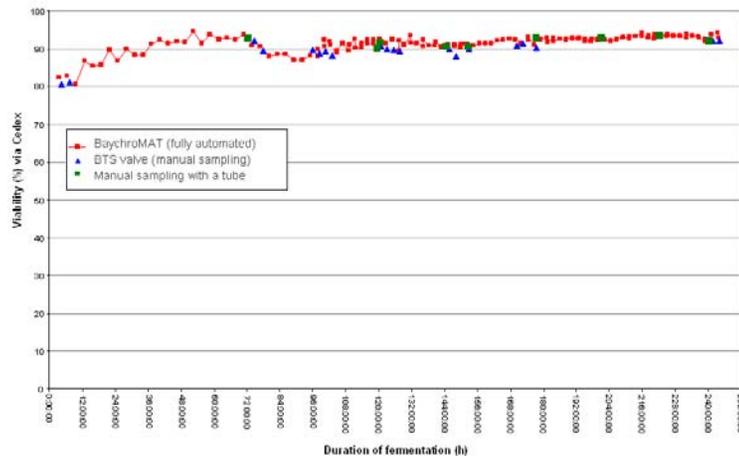
# 生物技术领域在线分析平台BaychromAT：结果



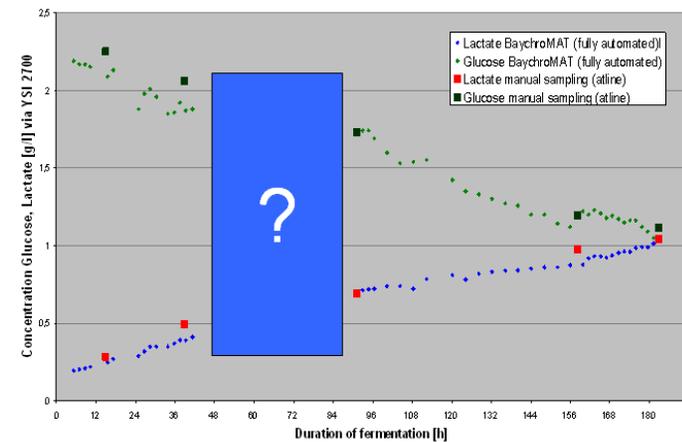
Cedex data (viable cell count)



Shimadzu HPLC data (titer)



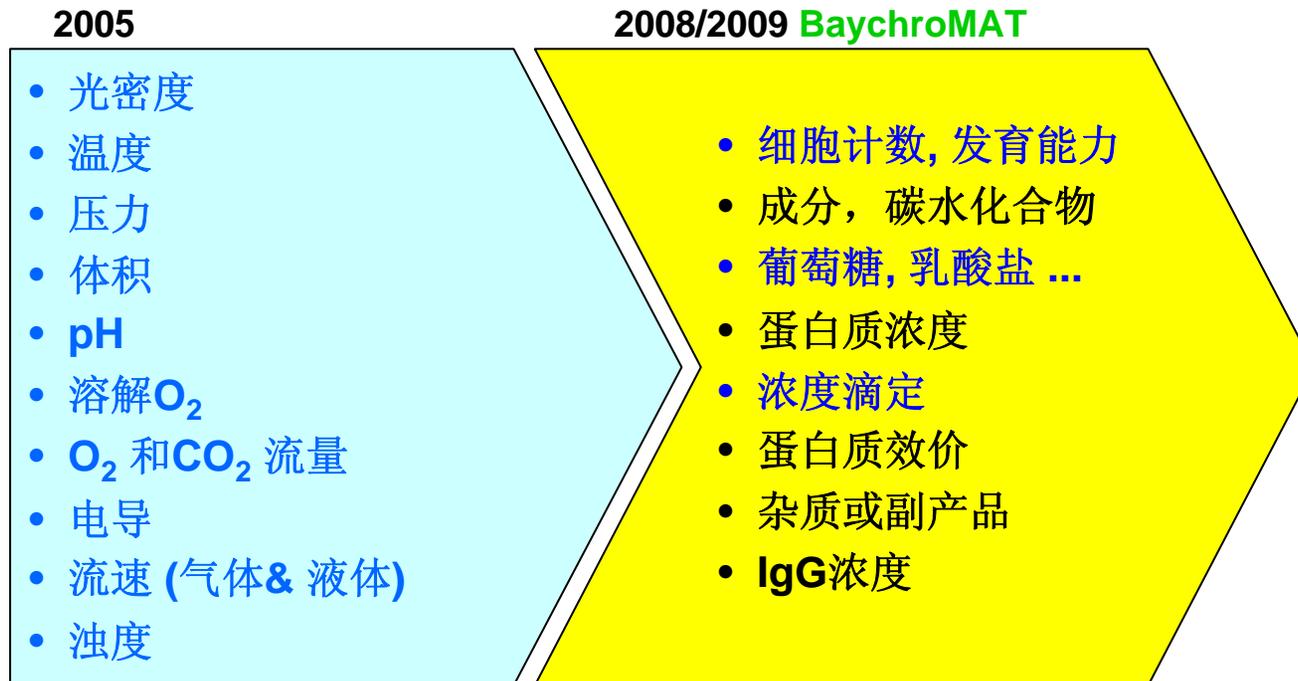
Cedex data (viability)



YSI 2700 data (glucose, lactate)

# 生物技术领域在线分析平台 BaychromAT

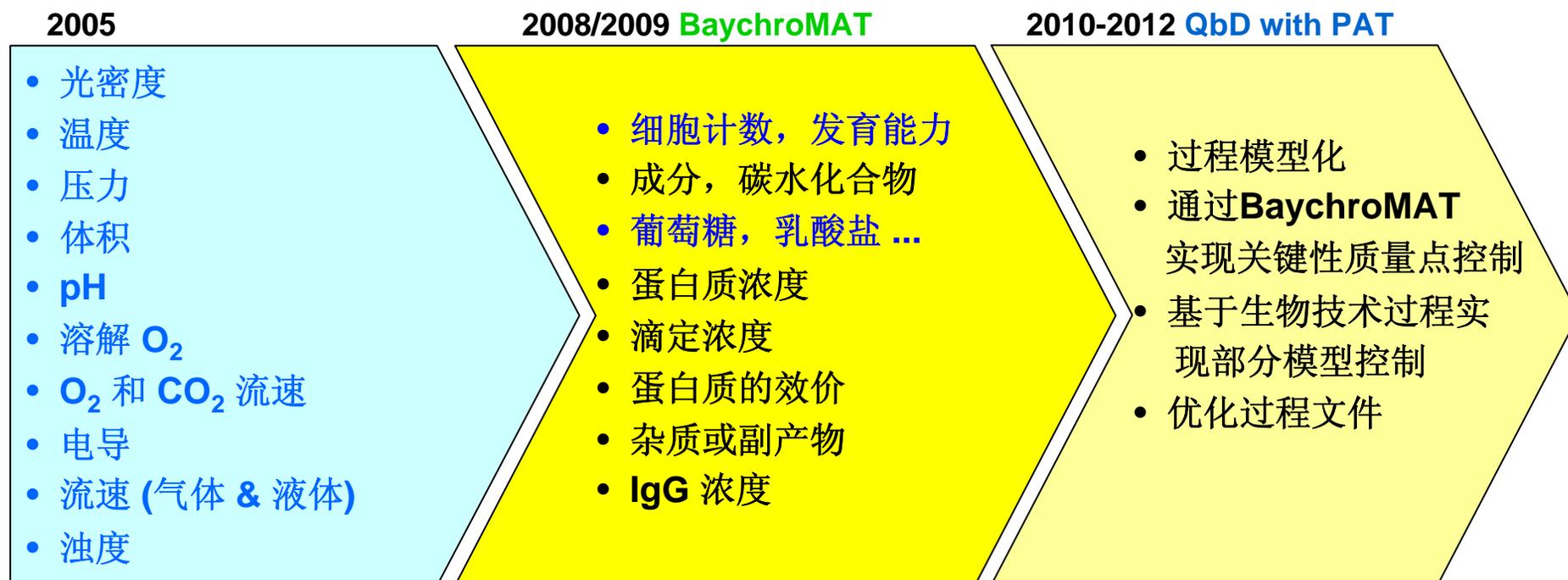
新目标：通过BaychromAT，实现将实验室分析方法转化为自动的在线分析方法。



# 应用在线分析方法提高过程控制

新目标：通过BaychromAT，实现将实验室分析方法转化为自动的在线分析方法。

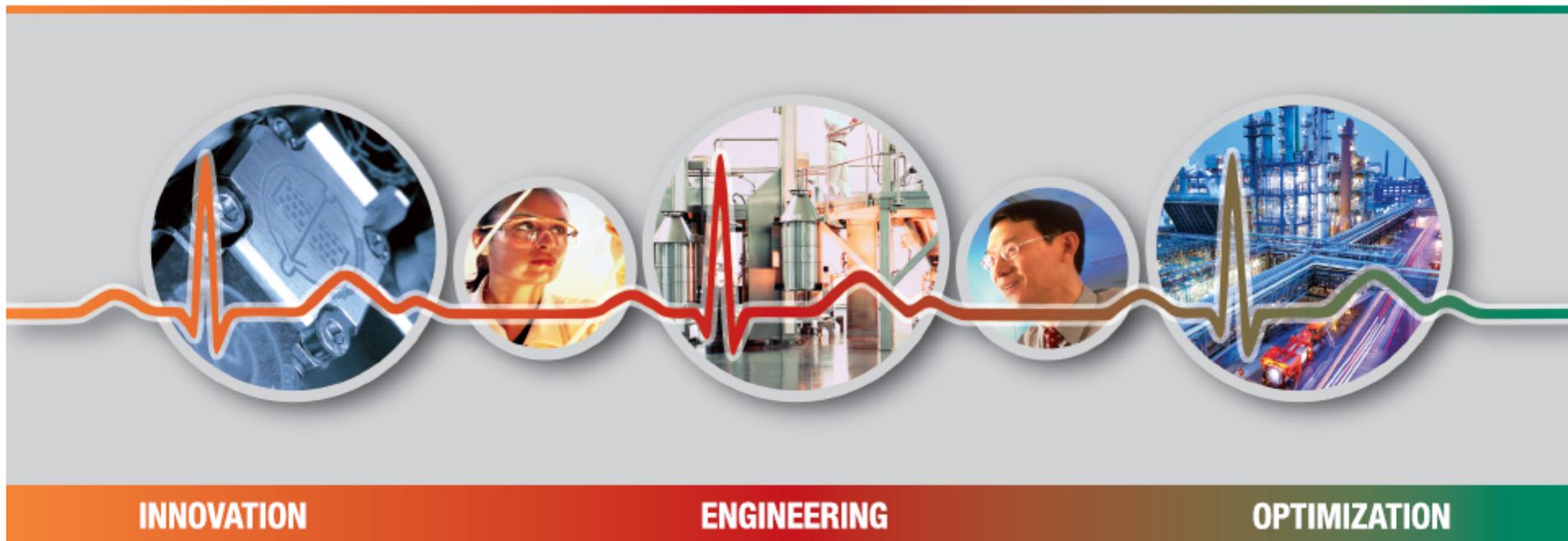
➔ 下一步：通过在线分析技术，来实现质量控制(QbD)



## 结论

- 很多方法已经在石化和化学行业得到了广泛的应用，并且越来越多地被应用于制药和生物技术过程
- 迫于市场环境的压力 and 需求，FDA 已经开始主动地推广 PAT 技术
- 在线分析技术提供了被证明为行之有效的测量平台概念，所使用的方法与实验室常规分析方法一致
  - 光谱 (红外, 近红外, 紫外, 拉曼)
  - 细胞计数, 生物高效液相色谱 等
- 在线分析技术将会为制药过程中完美的操作和控制过程而做出显著的贡献。

# Powering Your Performance



[info@bayertechnology.com](mailto:info@bayertechnology.com)  
[www.bayertechnology.cn](http://www.bayertechnology.cn)