

PAT Applied in Biopharmaceutical Process Development and Manufacturing

过程分析技术

在生物制药工艺开发与生产中的应用

(美) 森克·恩迪 邓肯·洛 乔斯·C. 梅内塞斯 梅尔·科克 主编
Cenk Undey Duncan Low Jose C. Menezes Mel Koch

褚小立 肖 雪 范桂芳 等译



化学工业出版社



CRC Press
Taylor & Francis Group

PAT Applied in Biopharmaceutical Process Development and Manufacturing

过程分析技术 在生物制药工艺开发与生产中的应用

(美) 森克·恩迪 邓肯·洛 乔斯·C. 梅内塞斯 梅尔·科克 主编
Cenk Undey Duncan Low Jose C. Menezes Mel Koch

褚小立 肖 雪 范桂芳 等译



化学工业出版社

· 北 京 ·

近年来,过程分析技术(PAT)作为“质量源于设计”(QbD)理念的推动者,在生物制药领域受到了极大的关注。本书系统阐述了现代过程分析技术在生物制药工艺开发和生产中的应用,总结了测量科学、数据采集、监测和控制方面的技术经验,介绍了过程分析技术在测量和监测原材料、细胞培养、纯化、清洁和冷冻干燥等领域的先进案例,同时探讨了如何使用多变量数据分析、监测和实时控制、收集和分析数据等先进的分析技术。

本书可供生物制药、光谱分析技术、在线分析仪器、化学计量学、过程控制、系统工程等领域的科研与教学人员、研究生、企业工程师和科技管理人员参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

过程分析技术在生物制药工艺开发与生产中的应用/(美)森克·恩迪(Cenk Undey)等主编;褚小立等译. —北京:化学工业出版社,2019.1

书名原文: PAT Applied in Biopharmaceutical Process Development and Manufacturing

ISBN 978-7-122-33256-1

I. ①过… II. ①森… ②褚… III. ①化学过程-应用-生物制品-药物-生产工艺 IV. ①TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第250027号

PAT Applied in Biopharmaceutical Process Development and Manufacturing / by Cenk Undey, Duncan Low, Jose C. Menezes, Mel Koch

ISBN 9781439829455

Copyright © 2012 by Taylor & Francis Group, LLC.

Authorised translation from the English language edition published by CRC Press, an imprint of Taylor & Francis Group LLC.

All rights reserved.

本书原版由Taylor & Francis出版集团旗下CRC Press出版公司出版,并经其授权翻译出版。版权所有,侵权必究。

Chemical Industry Press is authorized to publish and distribute exclusively the Chinese (Simplified Characters) language edition. This edition is authorized for sale throughout Mainland of China. No part of the publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

本书中文简体翻译版授权由化学工业出版社独家出版并仅限在中国大陆地区销售。未经出版者书面许可,不得以任何方式复制或发行本书的任何部分。

Copies of this book sold without a Taylor & Francis sticker on the cover are unauthorized and illegal.

本书封面贴有Taylor & Francis公司防伪标签,无标签者不得销售。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2018-2632

责任编辑:傅聪智

装帧设计:刘丽华

责任校对:宋 玮

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 装:中煤(北京)印务有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张17½ 字数314千字 2019年2月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:98.00元

版权所有 违者必究

翻译者名单

按姓名汉语拼音排序

- 陈庆庆 (上海景峰制药有限公司)
褚小立 (中国石化石油化工科学研究院)
范桂芳 (清华大学)
付晓芬 (清华大学)
韩 君 (佳木斯大学)
姜 立 (清华大学)
黎珊珊 (广东药科大学)
李鹏松 (清华大学)
李莎莎 (广东省中医院)
马晋芳 (中山大学)
马贤鹏 (上海景峰制药有限公司)
史云颖 (中国石化石油化工科学研究院)
王树民 (上海景峰制药有限公司)
吴春蓉 (广东药科大学)
肖 雪 (广东药科大学)

现代过程分析技术 (Process Analytical Technology, PAT) 以在线分析和化学计量学方法为核心内容, 是一门交叉性极强的学科。20 世纪 90 年代以近红外光谱为代表的现代过程分析技术在石化等流程工业中得到了较为广泛的应用, 与现代过程控制技术结合取得了显著的经济效益和社会效益。2004 年 9 月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 以工业指南的方式颁布了《创新的药物研发、生产和质量保障框架体系——PAT》(《Guidance for Industry PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance》), 旨在通过现代过程分析技术实现对药品研发、生产和质量全过程更加科学的控制。这是现代过程分析技术发展的一个里程碑, 翻开了现代过程分析技术在制药领域的研发和应用新篇章。

《PAT Applied in Biopharmaceutical Process Development and Manufacturing》是一本系统介绍现代过程分析技术在生物制药工业研发和生产中应用的专著, 该书以实践应用为核心内容, 突出现代过程分析技术在制药企业的应用实施。参与撰写的作者都是国际大型制药企业过程分析和质量控制的部门技术经理, 具有丰富的过程分析技术实践经验。本书与 2015 年翻译出版的《过程分析技术——针对化学和制药工业的光谱方法和实施策略》、2016 年翻译出版的《食品工业中的过程分析技术》以及 2016 年撰写出版的《现代过程分析技术交叉学科发展前沿

与展望》互为补充，形成现代过程分析技术的系列图书。

本书由褚小立、肖雪和范桂芳翻译，褚小立负责前言、第3~5章，肖雪负责第1、2、6、13~15章，范桂芳负责第7~12章，韩君和史云颖参与了第4章的翻译和校核工作，姜立、付晓芬、李鹏松分别参与了第8、10、12章的翻译和校核工作，吴春蓉参与了第1、6、14章的翻译工作，黎珊珊参与了第2、13、15章的翻译工作。马晋芳、李莎莎等人也参与了本书诸多章节的翻译和校核工作。上海景峰制药有限公司陈庆庆博士、马贤鹏高级工程师、王树民高级工程师对全书进行了审校。在本书翻译出版过程中得到了北京化工大学袁洪福教授和中国食品药品检定研究院胡昌勤研究员的推荐，在此表示诚挚感谢。

本书包含原料和发酵、分离、干燥、清洗等单元操作对产品的影响，以及这些阶段过程分析技术的实施案例。书中介绍的涉及过程分析技术的指导原则和实施经验可为后续研究者提供参考。

目前现代过程分析技术在我国制药领域的研发和应用刚刚起步，期望本书的翻译出版能起到一定的推动作用。因本书涉及专业较多，译者水平有限，书中不确切甚至错误之处在所难免，敬请读者批评指正。

本书的出版得到广州谱民信息科技有限公司和深圳极致本草生物医药有限公司的资助，特此致谢！

译者

2018年8月

前言

2003年9月3日过程分析技术(PAT)指导草案的颁布,是制药和生物制药工业进行必要改革的里程碑。随之,投入了大量人力和财力制定这一指南,一年后的2004年9月完成。该指南是监管者和被监管者通力协作的结果,也是多年知识与经验的结晶。

对FDA而言,这一指南是首次:它具有历史性意义;它不是指令性的;它对工厂重新评价生产过程的操作和知识提出了挑战;它对全球的监管者和工业界提出挑战,生产不能单打独斗,需要多领域合作。PAT的期望目标是提高对生产过程的理解和控制,这与当前药物质量体系是一致的:产品质量不是检测出来的,它应该是内在的或者是由设计决定的。

十年过去了,PAT并未得到广泛应用,主要原因有以下几方面:

- 实时控制带来的效益未被领会和理解。
- 没有充分建立促进和允许变革的监管程序。
- 仍存在PAT框架是什么以及如何实施PAT的疑惑。

制药工业续创佳绩需要创新和效率。PAT能够促进创新和效率,可以使制药和生物制药工业续创佳绩。质量源于设计的理念与PAT的宗旨是一致的,PAT可以保证质量源于设计的实施,降低质量风险和监管部门的担心,同时又提高了效率。

本书是第一本全面介绍 PAT 用于生物制剂的专业书。本书从不同视角和层面介绍了 PAT 框架的各个方面。对于那些尚未在研究、开发和工业生产中使⤵用 PAT 的人员来讲，本书极具参考价值。对于 PAT 使用者，本书也是一本有用的参考书。

Ali Afnan, PhD

生物制药过程分析技术介绍 / 001

1 概述	001
2 书的结构概述	002
3 PAT 在生物制药生产中的应用概况	003
4 PAT 概述	005
5 PAT 在生物制药生产中独有的困难	007
6 与 QbD 有关的 PAT 监管问题	008
7 从工业角度看待对 PAT 的需求和未来	009
8 结论	010
参考文献	011

1 生物加工过程分析技术中的科学和监管法规概述 / 012

1.1 概述	012
1.2 PAT 在生物过程中的应用概述	013
1.2.1 PAT 在原料药生产中的应用	014
1.2.2 生物技术药品生产中的应用	015
1.3 PAT 在生物过程中的监管	016
1.4 小结	017
参考文献	017

2 生物制造中过程分析技术与先进控制集成的战略远景 / 019

2.1 概述	019
2.2 背景	020

2.2.1 生物制药产业中的质量	020
2.2.2 目前生物制药行业的质量控制方法和过程分析技术的局限性 ...	020
2.3 PAT 实现案例	023
2.4 生物制药生产策略	024
2.4.1 过程和数据采集	024
2.4.2 信息处理	025
2.4.3 过程/产品质量控制	026
2.4.4 过程监控与改进	027
2.5 PAT 实例: mAb 生产过程中的糖基化在线控制	027
2.5.1 过程和数据采集	028
2.5.2 信息处理	029
2.5.3 过程/产品质量控制	031
2.6 结论	033
参考文献	034

3 生物制药过程工艺开发中的多变量技术 / 036

3.1 概述	036
3.2 实验设计结果的统计处理	037
3.3 故障检测和识别	038
3.3.1 PCA 建模方法	039
3.3.2 批次间比较	039
3.4 工艺开发环境中的预测性监测	041
3.4.1 PLS 技术	041
3.4.2 光谱技术	042
3.5 PAT 应用	043
3.6 过程表征和技术转移的未来	045
参考文献	045

4 间歇过程的分析、检测、控制和优化: 多变量动态数据建模 / 049

4.1 概述	049
4.2 连续和间歇处理过程中数据的特点	051
4.2.1 轨迹	051
4.2.2 数据汇总	052
4.2.3 与批处理过程相关的其他数据	052
4.3 潜变量建模 (双向矩阵)	052

4.3.1	主成分分析 (PCA)	053
4.3.2	偏最小二乘法 (PLS)	053
4.3.3	利用潜变量法进行历史数据分析和故障排除	054
4.3.4	利用潜变量法进行统计过程控制	055
4.4	间歇处理轨迹数据的潜变量建模	058
4.4.1	建模批量数据: 展开的含义	059
4.4.2	间歇过程轨迹历史数据库的分析	061
4.5	多变量间歇统计过程控制	063
4.6	间歇过程轨迹同步/校准	065
4.7	中心化和定标数据	066
4.8	多级操作-多块分析	067
4.9	经验间歇建模的注意事项	069
4.9.1	可观察性	069
4.9.2	为间歇过程监控和分析选择 MPCA 或 MPLS	069
4.9.3	利用理论和过程相关的知识	070
4.10	过程控制实现理想的产品质量	071
4.10.1	过程条件的前馈评估	071
4.10.2	终点测定	072
4.10.3	过程变量的多变量操作	072
4.10.4	设置原材料多变量规格, 作为一种质量控制方法	073
4.11	潜变量方法用于优化	073
4.11.1	开发因果信息数据库	073
4.11.2	产品设计	074
4.12	场地转移和按比例放大	074
	参考文献	075

5 生物制药中的多变量数据分析 / 079

5.1	概述	079
5.2	多变量数据建模基础	080
5.2.1	多变量建模基础知识	080
5.2.2	训练集和测试集	081
5.2.3	数据的验证和预处理	081
5.2.4	模型建立	082
5.2.5	稳健性测试	083
5.2.6	模型维护	083

5.2.7 数据可视化和多变量图	084
5.2.8 建模文档	085
5.3 MVDA 在研发和生产阶段的应用	085
5.3.1 PCA 用于过程监测和控制	085
5.3.2 多变量统计过程控制:间歇	086
5.3.3 对信号的响应	087
5.3.4 放大验证与设计空间应用	087
5.3.5 原材料分析	089
5.4 结论	090
参考文献	091

6 重组蛋白细胞培养过程中过程分析技术的进展和应用 / 092

6.1 PAT 和重组蛋白生产过程	092
6.2 PAT 工具在重组蛋白细胞培养过程中面临的挑战	096
6.2.1 生物反应器上的在线传感器	096
6.2.2 自动化和机器人	103
6.2.3 知识管理工具:建模	103
6.2.4 PAT 展望	104
6.3 PAT 在重组蛋白细胞培养生产过程中的应用	105
6.3.1 控制养分的连续进料:CHO 细胞培养过程	105
6.3.2 控制连续葡萄糖进料:在大肠杆菌发酵过程中的应用	110
6.3.3 细胞培养液中通过维持 DO 控制防止抗体还原	112
6.4 结论	114
参考文献	114

7 过程分析技术用于原材料 / 122

7.1 概述	122
7.2 实例	124
7.2.1 例1 酵母抽提物质量及其对发酵过程的影响	124
7.2.2 例2 原材料对微粉化过程设计空间的影响	129
7.3 结论	133
参考文献	133

8 生物加工系统清洗增强验证中的过程分析技术 / 134

8.1 概述	134
8.2 生物工艺设备系统清洗机制	134

8.3 清洗效率监测方法	135
8.3.1 传统的监测方法	135
8.3.2 PAT 的监测方法	135
8.4 监测和确认设备系统清洗的 PAT 应用	136
8.4.1 监测系统清洗的在线 TOC 分析	137
8.5 监测和确认色谱柱清洗的 PAT 应用	140
8.5.1 作为 PAT 前置评价标准的色谱柱完整性测试	142
8.5.2 作为 PAT 前置评价标准的色谱柱压降	144
8.5.3 作为 PAT 关键质量属性和前置评价标准的产物峰的 HETP ...	146
8.5.4 作为 PAT 关键质量属性的产物峰的不对称因子	147
8.5.5 作为 PAT 提前评价标准的产物峰保留体积	148
8.6 色谱柱清洗 PAT 总结	149
8.7 结论性点评	149
参考文献	150

9 用于细胞培养过程的多路近红外光谱技术 / 153

9.1 细胞培养系统的特性	153
9.2 动物细胞培养的反应器技术	154
9.2.1 异位与原位	155
9.2.2 我们对什么检测方法感兴趣?	156
9.2.3 注意事项	156
9.3 多通道系统	157
9.3.1 引入“变异性”	159
9.3.2 光谱仪的类型	161
9.3.3 数据管理	163
9.4 结论	163
参考文献	164

10 用于生物分离单元操作的过程分析技术 / 166

10.1 概述	166
10.2 PAT 在制药行业中的应用	167
10.3 PAT 的定义	168
10.3.1 设计	169
10.3.2 分析	170
10.3.3 控制	171

10.4 生物分离单元操作中 PAT 的应用	171
10.4.1 离心	172
10.4.2 絮凝	172
10.4.3 萃取	173
10.4.4 沉淀	174
10.4.5 过滤	175
10.4.6 复性	177
10.4.7 色谱分离	178
10.5 结论	179
参考文献	180

11 用于生物燃料生产的过程分析技术 / 185

11.1 生物燃料的技术和用途	185
11.2 用于运输部门的生物燃料	186
11.2.1 生物乙醇	186
11.2.2 植物油	187
11.2.3 生物柴油	189
11.3 生物燃料中的 PAT	191
11.3.1 概述	191
11.3.2 近红外光谱	192
11.3.3 案例研究——生物柴油生产中的 PAT	192
11.4 结论	200
参考文献	201

12 微型生物反应器在新型生物工艺开发和生产中的应用 / 204

12.1 概述	204
12.2 挑战一：微型生物反应器中的受控细胞培养	205
12.3 挑战二：为高通量增加自动化	209
12.4 挑战三：评估模型和解释数据	211
12.5 挑战四：完整解决方案的集成	213
12.6 应用和下一步工作	216
参考文献	217

13 过程分析技术在冻干工艺参数实时监控中的应用 / 219

13.1 概述	219
13.2 冰冻干燥的因变量/关键工艺参数	220

13.2.1	过冷度	220
13.2.2	产品温度	221
13.2.3	升华速率	221
13.2.4	初级干燥终点的确定	221
13.3	PAT 用于监测与控制冷冻干燥工艺	221
13.4	单瓶法	222
13.4.1	热电偶式温度计	223
13.4.2	红外光谱法	223
13.4.3	微量天平技术	224
13.4.4	无线远程温度监控系统	224
13.5	整批 PAT 方法	224
13.5.1	Pirani 真空计数据	225
13.5.2	压力式温度计测量	225
13.5.3	露点监测	226
13.5.4	气体等离子体光谱法 (lyotrack)	227
13.5.5	残余气体分析仪 (质谱仪)	227
13.5.6	可调谐二极管激光吸收光谱法 (TDLAS)	227
13.5.7	TDLAS 测定蒸汽质量流量	228
13.5.8	设备需求	230
13.5.9	传感器验证	231
13.5.10	传感器的应用	234
13.5.11	冷冻干燥机 OQ	234
13.5.12	初级与次级干燥终点的判定	235
13.5.13	冻干瓶传热系数与产品温度的测定	236
13.5.14	TDLAS 总结	239
13.6	PAT 总结	240
	参考文献	240

14 过程分析技术在卓越运营中的作用 / 243

14.1	概述	243
14.2	卓越运营和 PAT	243
14.3	即时系统 (JIT)	244
14.4	全面质量管理 (TQM)	247
14.5	全面生产维护 (TPM)	248
14.6	基本要素: 标准化和可视化管理	249

14.7 总结 249

参考文献..... 250

15 生物制药过程分析技术的现状、总结和展望 / 252

15.1 概述 252

15.2 现状：缺乏主动性，洞察或只是惯性？ 252

15.3 QbD 与 PAT 253

15.4 小分子生物技术 253

15.5 实际案例和机制理解 253

15.6 组织成熟度 254

15.7 制造成本和质量的价值 255

15.8 前景 255

参考文献..... 257

缩略语表 / 258

生物制药过程分析技术介绍

■ *Mel Koch, Ray Chrisman*

1 概述

在过去的几年中，人们对生物加工领域的兴趣显著增加，这个领域生产的产品对其各自的市场有积极影响。其结果是研究和开发的显著增长以及产能的急剧扩张。研究和开发的显著增长主要在制药和生物技术行业，这些行业已经认识到生物加工是全新生物活性物质的一个潜在来源。产能扩张由生物乙醇、其他燃料和相关产品的快速增长产生。除了生物加工领域有普遍增长外，其他如化学品行业也在挖掘生物方法的潜力来获取更可持续的原料来源。

然而，生物加工给工艺开发团队带来了一个全新的挑战。这将包括原材料质量持续不断的变化，以及微生物介导分子生产、后期浓缩和纯化步骤的控制和优化。此外，大多数的生物过程需要无菌操作条件。

生物制药生产通常具有额外的挑战，期望的组分可能被困在细胞内，需要裂解步骤和过滤。生产蛋白药物需要额外条件，比如与大分子和对热及剪切敏感分子一起工作。此外，有各种各样的、有时是微妙的因素可以改变蛋白翻译后修饰，对药效产生不良影响。

与所有药品生产相同，药物生产的监管环境一直在变化。这种变化是美国食品药品监督管理局（FDA）实施“质量源于设计”（QbD）引发的方针以及其他监管机构和国际协调委员会（ICH）的相应活动，特别是 Q8、Q9 和 Q10 活动实施的直接结果。鉴于生物制药领域的快速增长和分子的复杂性，这些概念的最