

PAT 技术概论及在生物制药领域的应用

刘丙云

(上海奥星制药技术装备有限公司)

摘要: 在过程工业新的发展背景下, 由于不同学科的发展和交融, PAT (process analysis technology) 过程分析技术已经成为一个新的技术领域, 应用于医药、化工和制药等行业。

PAT (Process Analytical Technologies) 强调在生产工艺流程中(在线、联机、内联) 直接应用过程分析技术, 而不是局限于实验室中。利用 PAT 技术, 生产过程中可以可靠、快速、直接地评估风险, 执行质量控制, 因此其在生产中正得到越来越广泛的应用。

随着生物制药的发展, 基于 PAT 技术为基础的在线缓冲液稀释系统应运而生, 有望解决生物药下游纯化工艺步骤中, 传统缓冲液配制存在的成本高, 效率低, 无法实现在线监测和控制缓冲液的关键质量属性的弊端。

该系统基于反馈控制的过程分析技术(PAT)的应用, 通过在线分析, 监测和控制缓冲液的 CQA(critical quality attributes 关键质量属性), 可实现配液过程的持续监测和偏差纠正以保证缓冲液各检测指标的精确与稳定, 从而极大地改善和确保了层析工艺过程的稳定性和可重复性, 在医药生产和研发领域倍受 FDA 推崇。另外, 使用该系统还可降低设备、人工成本, 节省厂房空间和大量体积庞大罐体清洁的运营成本。

关键词: PAT 技术 PAT 框架 过程信息化 PAT 应用

Introduction and application of PAT technology

Liu Bingyun (Shanghai Austar company. Shanghai 201108)

Abstract: In the background of the development of process industry, due to a number of subject in the field of development and integration, process analysis technology has become a new technology field, used in medicine, chemical industry, environmental protection, energy, metallurgy, pharmaceutical and other industries. PAT as a new technology, a new concept, a new thinking driven tools recommended and advocated by FDA for more than 10 years. in China, the lotus just buds, with some companies beginning to devote themselves to PAT product development & production, the number of the pharmaceutical companies which are interested in this new technology is also increasing.

Key words: PAT technology PAT frame Process information PAT application

1. PAT 的概念和目标

1.1 PAT 概念: PAT 是英文 Process analysis technology 的缩写, 中文为过程分析技术或流程分析技术。PAT 里的分析涵盖了化学分析, 物理分析, 微生物学分析, 数学分析和风险分析, 或以上分析形式的结合。工艺过程参数的分析, 提供实时的工艺数据和批报告, 为放行提供依据。

2004 年 FDA 对过程分析技术发布了指导性文件^[1]，文中描述了 PAT 的定义：“一个通过即时测量原料、过程中物料和过程本身的关键质量指标来实现设计、分析和生产控制的系统，目的是确保最终产品的质量”。

2005 年 IBM 全球医药行业用户大会上，提到 10 年内将改变制药行业的革命性技术的五项技术之一：PAT。PAT 是符合质量源于设计这一基本原则的，在提高生产效率的同时，降低质量和法规风险。

1.2 执行 PAT 的目标：基于对工艺的理解，通过对生产过程中原料或半成品的关键工艺参数(Critical process parameters)的设计，分析和控制，从而保证能持续地生产出质量如一的产品，使得生产的最后产品也能符合预期的质量。

2. PAT 的工具模块分类

FDA 将实现 PAT 的工具模块分为^[1]：

2.1 多元数据的获得及分析工具

从物理的，化学的，生物的角度，制药产品和工艺是一个复杂的多因素的系统。可开发出很多用来找出最优的配方和工艺的策略，这些是产品和工艺设计的基础。

2.2 现代过程分析仪或过程分析化学工具

有效的工具从这些单变量的过程测量（如 pH，温度，压力）到测量生物的，化学的，再到在线的，嵌入式的和非接触的测量。过程测量的分析仪器，基于传感器的工艺信号传输，结合着工艺的理解，这些信号为工艺的监测，控制和终点判断，从而保证工艺和产品的质量。

2.3 过程控制工具

产品设计和工艺开发是保证关键质量属性的主要因素。工艺监测和控制主要目的是监测过程的状态，并使之一直处于预设的状态。见图 1：过程控制流程图。

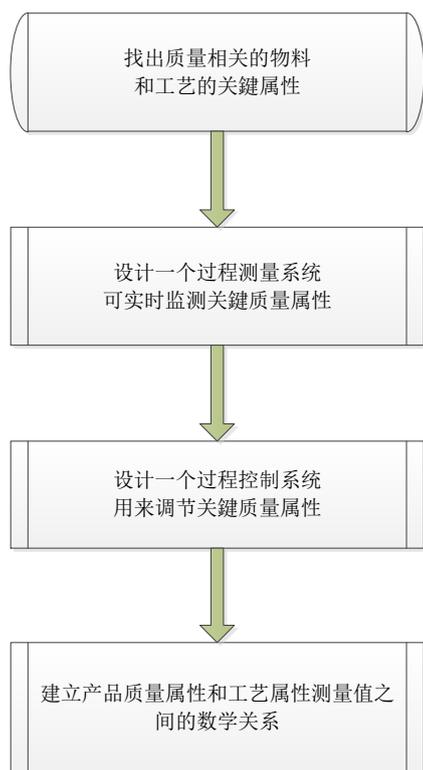


图 1：过程控制流程图

2.4 持续改善和知识管理工具

在产品的整个生命周期中，通过对数据的收集和分析，可为持续改善和变更提供依据（例如：公式，过程和质量性质）。

以上分析工具适当的组合，适用于单个操作或整个生产过程及其质量保证。

3. PAT 框架与过程信息化的关系

在产品的生命周期内，要通过对数据采集和分析，可以持续性地发现和积累知识，从而为接下来工艺参数的调整和变更，仪器仪表的校准等持续性改善提供依据。

这里从数据库获取知识的方法和途径，离不开信息系统即：SCADA 系统。SCADA 系统为过程控制数据的获取提供有力的硬件支持，同时也是优化实验设计，优化各工艺参数以及工艺参数控制的工具。

合格的 SCADA 系统需具备以下条件：在线/离线数据获取，工艺控制，配方编辑，数据导出，批管理，可验证，符合 21CFR 电子记录和电子签名的相关要求。

从过程运行的信息化架构来看，PAT 处于过程信息系统的执行层^[2,3]（即制造执行系统，manufacturing execution system ,MES）之下。FDA 引入 PAT 理念，使得 MES 系统对过程的了解更加清晰。见图 2：

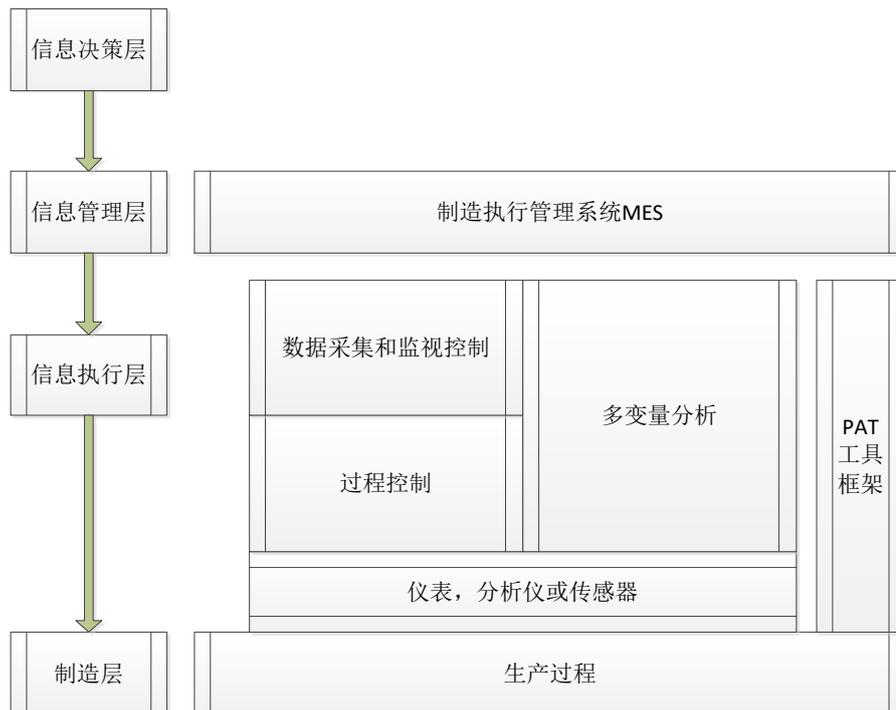
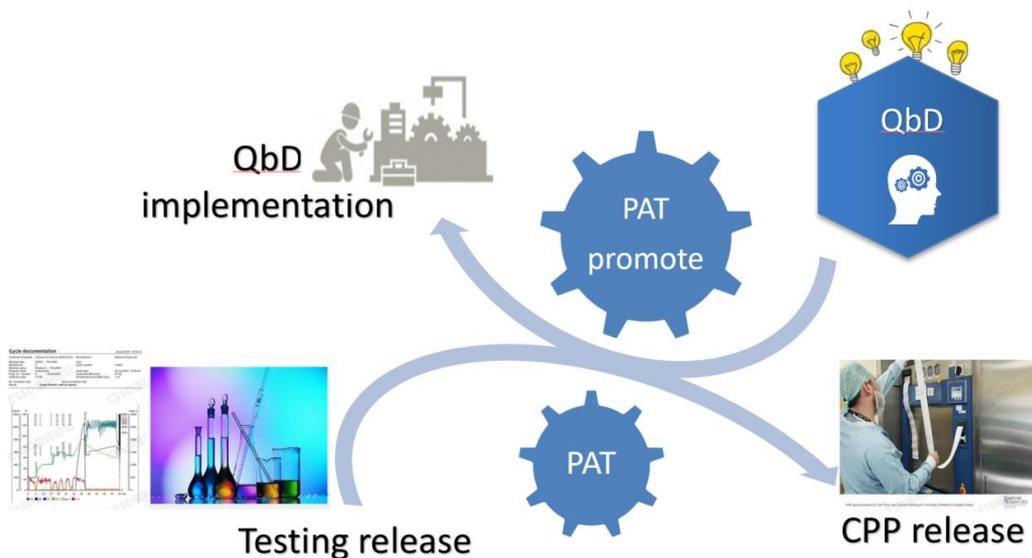


图 2: PAT 框架与过程信息化的关系图

4. PAT 与 QbD 理念的关系

过程分析技术助力质量源于设计的实施



5. PAT 技术在制药领域的研究进展

PAT 作为一个新的技术、一种新的理念、一种新的思维驱动工具，首先被美国食品和药品监督管理局（FDA）提出，推荐和倡导已有 10 余年的时间。在我国，人们对过程分析技术在各种剂型如片剂，制粒，冻干和生物发酵生产过程中的应用已开展数十载。已有公司开始 PAT 产品的研发和生产，对此新技术颇感兴趣的药企也越来越多。

5. PAT 技术在生物制药领域的应用：

在生物制药领域，目前，国外一些药企已开始将 PAT 理念用于药物研发和生产，并有多篇论文发表用于阐述该理念的实施与效果[4,5,6]。

应用背景：随着生物制药的发展[7]，蛋白药物的生产规模越来越大，一般高纯度蛋白药物的纯化均须采用层析技术，层析缓冲液的用量也由近百升增加到万升，而且一般每步层析使用的缓冲液种类约 3~5 种。

(1) 如何合理布置缓冲液配制罐和储存罐，做到不同层析步骤之间最大限度地共用缓冲液储罐，使整个系统具备最大的弹性，去满足纯化线对同一缓冲液不同纯化工艺步骤过程中不同浓度的要求，以及如何在设计方面考虑缓冲液的供给能适合多产品的纯化生产线。

(2) 众所周知，传统配液过程耗费人力物力，一旦按配方配制完成后，缓冲液的关键质量属性如 pH，电导等即已固定，无法实现在线微调的功能，但蛋白纯化工艺关键过程参数对目的蛋白和杂质的层析分离过程有着显著的影响[8]，所以传统的缓冲液配制存在着生产批间差异大，重复性差的问题。

目前基于 PAT 技术为基础的在线缓冲液稀释系统应运而生，有望解决生物药下游纯化工艺步骤中，传统缓冲液配制存在的成本高，效率低，无法实现在线监测和控制缓冲液的关键质量属性的弊端。图 3 展示了某公司研发生产的符合 GMP 要求的液体在线稀释配制系统。

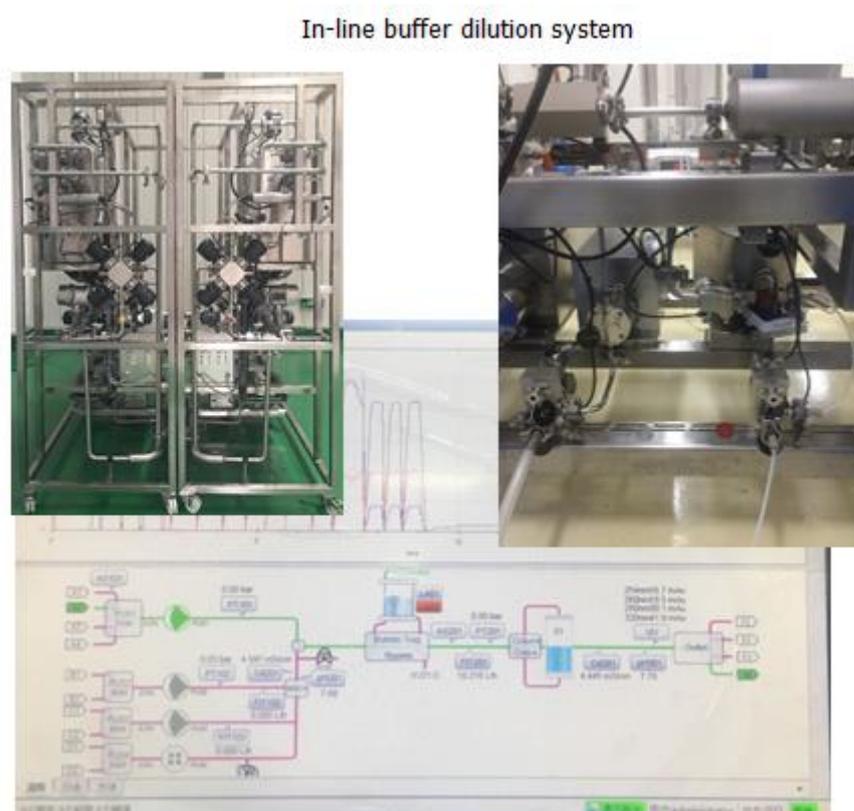


图 3 基于 PAT 技术的在线缓冲液稀释系统

该系统基于反馈控制的过程分析技术(PAT)的应用,通过在线分析,监测和控制缓冲液的关键质量属性,可实现配液过程的持续监测和偏差纠正以保证缓冲液各检测指标的精确与稳定,从而极大地改善和确保了层析工艺过程的稳定性和可重复性,在医药生产和研发领域倍受 FDA 推崇。另外,使用该系统还可降低设备、人工成本,节省厂房空间和大量体积庞大罐体清洁的运营成本。

参考文献

- [1] FDA: Guidance for Industry PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development ,Manufacturing and Quality Assurance[EB/OL], 2004, September. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.
- [2] Vinhais J. How MES Enables PAT[EB/OL],Camstar Systems Inc .--[pharmamanufacturing .com](http://pharmamanufacturing.com) .
- [3] 姚志湘, 粟晖等, 过程分析技术的理念与发展[J], 广西工学院学报, 第 21 卷, 第 1 期, 2010 年 03 月
- [4] Rathore AS, et al. Quality By Design: Industrial Case Studies on Defining and Implementing Design Space for Pharmaceutical Processes — Part 1. BioPharm Int. December 2008.
- [5] Thomas Malone and Michael Li ,PAT-Based In-line Buffer Dilution [EB/OL], www.bioprocessintl.com, Friday, January 1,2010.
- [6] Li, M.,Kamat, V., Yabe, H., Jariwala, S., Miyabayashi, T. PAT-based In-line Buffer Dilution in Downstream Bioprocessing, Pharmaceutical Technology, October 1, 2010.
- [7] 倪华, 陶静, 胡辉, 大规模层析中缓冲液供给的解决方案[J], 中国制药装备, 2010(12)
- [8] Michael Li, 蔡月红, 应用 PAT 技术提高生物制药效率[EB/OL], 2013 年 08 月
- [9] 田耀华, 过程分析技术及其在制药生产与装备的应用[J], 中国制药装备, 2009 年 (7)
- [10] 张耀平, 冻干过程 PAT 及方案设计[J], 中国制药装备, 2009(4)

作者简介:

刘丙云(1977-), 女, 工学硕士, 执业药师, 生物制药工程师, 专业方向: 生物工程技术