

让您的发酵过程更加高效 生物发酵安全操作

要在最短的时间内让生物发酵方法生产的 API 产量最高，必须谨慎而连续地控制大量状态参数。过程管理中出现的错误，会导致生产效率下降、运行时间延长，最糟糕的情况下，会损失整个批次。本白皮书介绍了最近的过程分析发展成果，如何大幅简化了传感器操作，并且最大限度减少人为错误。

介绍

发酵过程的运行有点像走钢丝。在流加式操作模式下，底物的给料、物理参数和分析参数的监测与控制需要保持平衡。如果在整个运行过程中均能保持这种平衡，发酵将会在很短的时间内达到很高的产量。如果不稳定的话，会造成产量下降和发酵时间延长。有些错误可能会导致整个批次的发酵失败。对于某些 API 产品而言，15,000 升批次的一次失败，损失可能高达 100 万美元左右。

对于关键分析参数的监视和控制是发酵能否成功的关键。在运行过程中，如果在线的分析传感器出现故障的话，需要投入大量人力进行人工取样的离线实验室测试，很可能的问题是发现问题后已经无法及时对该批次进行补救了。最重要的是，设备操作时出现人为错误的风险永远存在。三个关键分析参数（pH 值、溶解氧、溶解二氧化碳），还要考虑到冗余的传感器，必须结合在一起进行考虑。如果每个传感器都连接到一个单独的变送器上，安装将会变的非常复杂，而且需要大量的面板



空间来安装。如果变送器之间的操作菜单界面不一样,变送器的设置会很容易引发人为失误。

发酵时进行在线过程分析的重要性

FDA 的职责之一是确保药品生产企业的药品制造过程得以改善和现代化。这就是过程分析技术 (PAT) 的宗旨。ICH 国际协调委员会最近发布的“人用药物注册技术要求倡议”,“质量源于设计”同样和 PAT 的概念一致。PAT 能够减少操作人员的人为错误,对创建一种强有力的生产过程控制策略非常重要。

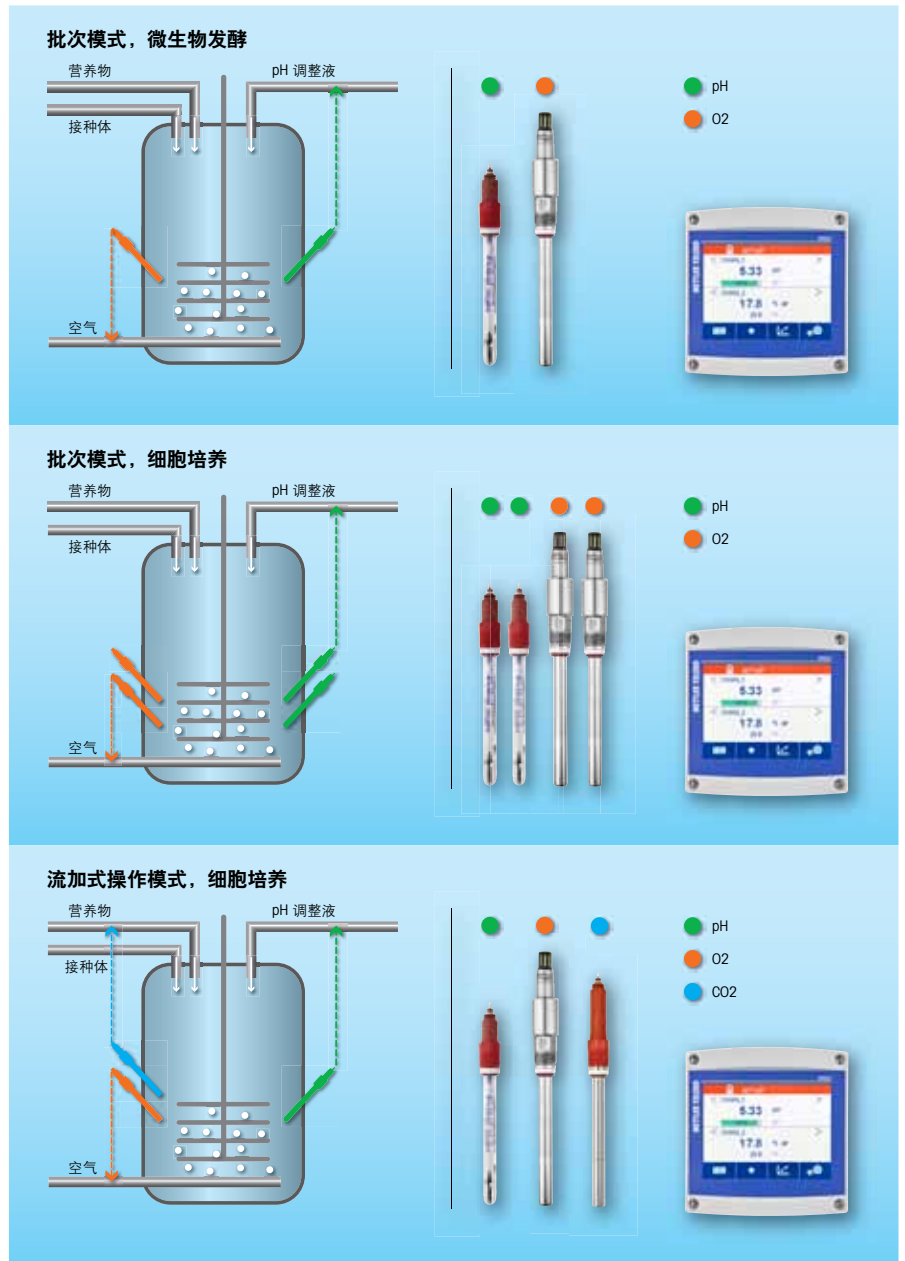
关键过程参数之间的关联性

通过生物发酵技术生产的 API 对于制造工艺非常敏感,即使发酵过程完全一样,我们还是可以观测到,不同批次的产品质量还是会有些变化;这些变化会影响产品的最终质量。为最大限度减少各批次之间的不一致,需要对关键的分析参数进行测量和控制。目的是让这些参数保持在一个设定值或一个预先设定的范围内。然而,在发酵过程中,细胞新陈代谢和代谢产生的副产物积累会通过无法预料的方式改变发酵介质,因此需要采取相应的措施进行纠正。

pH、氧气与二氧化碳

在三个最常控制的分析参数 (pH 值、溶解氧和溶解二氧化碳) 之中, pH 值最为关键,因为酶的活性和细胞新陈代谢对于 pH 值的变化非常敏感。因此,最佳细胞生长条件很大程度取决于保持正确的 pH 值。获取一个可靠的 pH 值,不仅需要实时监控,还要实施闭环控制。

利用在线传感器对 pH 值进行持续地实时测量,已经普及了很多年,但仍存在风险。如果在批次生产过程

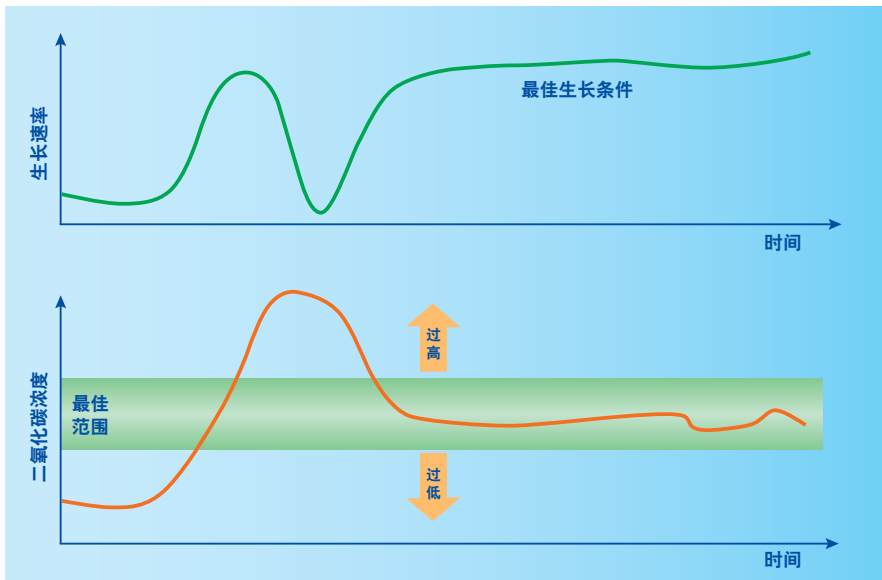


发酵反应器上分析测量系统的可能配置

中, pH 电极出现故障, 必须通过离线取样的方式来测量 pH 值, 这样的话就有染菌的风险, 并且耗费人力和时间。

细胞的培育首先需要有机碳源(如葡萄糖), 碳源消耗溶解氧产生能量进行发酵。氧气在水中的溶解性较差, 因此要仔细调节气流的流速来进行控制, 确保其不会成为过程中细胞生长速率的限制因素。过量的溶解氧不会对微生物产生危害, 但是会浪费空气压缩机的运转能量。氧传感器信号能够建立用于氧气供给的闭环控制。

二氧化碳的溶解量能够反映细胞代谢的质量, 定期监测可以反映培养基的性能指标。较高的二氧化碳含量会抑制细胞的生长和代谢, 并且影响产品质量特征, 例如产品蛋白质糖基化等。在流加式操作模式中, 可以通过二氧化碳信号来控制培养基的加入量, 以确保二氧化碳含量处于最佳的范围。采取对溶解二氧化碳的控制策略后, 可能使产量提高 40% 以上。



溶解二氧化碳含量对细胞生长速率的影响

多参数变送器

如上所述, 使用三个不同操作界面的变送器, 要对三个参数进行监测非常困难。此外, 传感器在运行中出现故障会带来极为不便的状况, 甚至导致最糟糕的情形, 损失整个批次。

多参数变送器极大减少了人为错误。在同一台变送器上对三个不同的传感器参数进行配置与校准, 不仅简化了测量系统的安装(同时降低了成本), 而且降低了操作人员的培训需求和可能出现的错误风险。然而, 单独使用标准多参数变送器并不会减少繁琐的操作、风险, 也不会节省校准流程的时间。这种标准变送器也不会提供传感器何时需要校准或更换的信息。因此, 操作人员必须在安装一台传感器时, 寄希望于该传感器在下一批次中也能正常运行, 有时候为了确保过程安全, 可能会扔掉仍然可以使用的传感器。梅特勒-托利多已经为您找到了应对这些问题的解决方案。

提供更高性能和安全性智能数字分析技术

梅特勒-托利多智能传感器管理 (ISM) 技术专门用于分析传感器的诊断, 能够预测传感器何时需要校准和可能出现故障的时间。ISM 是一种数字化的传感器处理与维护概念, 专门设计用于简化传感器的操作。位于 ISM 传感器头部的微处理器, 使用来自传感器的数据(过去与当前过程测量数据, 以及传感器物理状态信息), 采用特殊的算法, 生成诊断工具。

当 ISM 传感器与 ISM 变送器连接, 或与运行梅特勒-托利多 iSense Asset Suite 软件的电脑相连接时, 诊断工具能够预测传感器需要进行维护或更换的时间。当 pH 电极即将达到使用寿命时, 该工具会提示操作人员这一情况, 以避免电极在下一批次中继续使用。

ISM 的另一用途是, 可以在方便的地点精确校准

传感器。传统传感器需要在测量点进行校准, 而且要将缓冲溶液置于清洁区域, ISM 传感器则可以通过 iSense 软件和 USB 连接, 在实验室或维护车间进行校准, 校准后的 ISM 传感器可以储存起来以供日后使用, 并且可以在发酵反应器中迅速切换, 快速启动测

量。传感器的预校准和“即插即测”功能减少了产生人为错误的风险，进一步改善了过程安全性。

ISM 传感器还可以记录所接触的介质温度，以及 SIP 和 CIP 周期次数。这些数据加上存在 iSense 软件中的校准数据符合相关规范要求，并且具备可追溯性。

M800 是一款配备了 ISM 智能功能的多参数、多通道变送器。大型触摸屏显示器可以显示来自多达四个传感器的数据。M800 还具有 iMonitor 功能，通过操作指示灯彩色编码观测 ISM 预测性诊断，警示操作人员传感器出现的问题，并在测量性能和发酵受到影响前，提示如何纠正这些错误。变送器导航具有井然有序的菜单结构，使用清晰直观。

结论

高效的发酵操作必须对不同过程参数进行持续的监测和控制。复杂的反应器设置会增加操作人员错误操作的风险。配备梅特勒-托利多 ISM 智能传感器和 M800 变送器，通过提供预测性传感器诊断工具，以及统一的用户界面，显著减少了上述风险。

► www.mt.com/pro_pharma

