

借力于在线传感器的过程分析技术

使用在线传感器的过程分析技术——使得防疫疫苗、激素或者凝血因子之类的生物药的销售额持续增长。仅德国市场中，2017 年的生物药销售额就突破了 100 亿欧元大关。与广阔的市场前景相对应的是：生物制剂的生产过程也是非常复杂的，并且有着非常高的要求。因此，要想深刻地了解生物药的生产过程、安全可靠地控制好生物药的生产过程，就有必要使用用于在线检测监控的传感器。

文 / Knut Georgy

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：201254

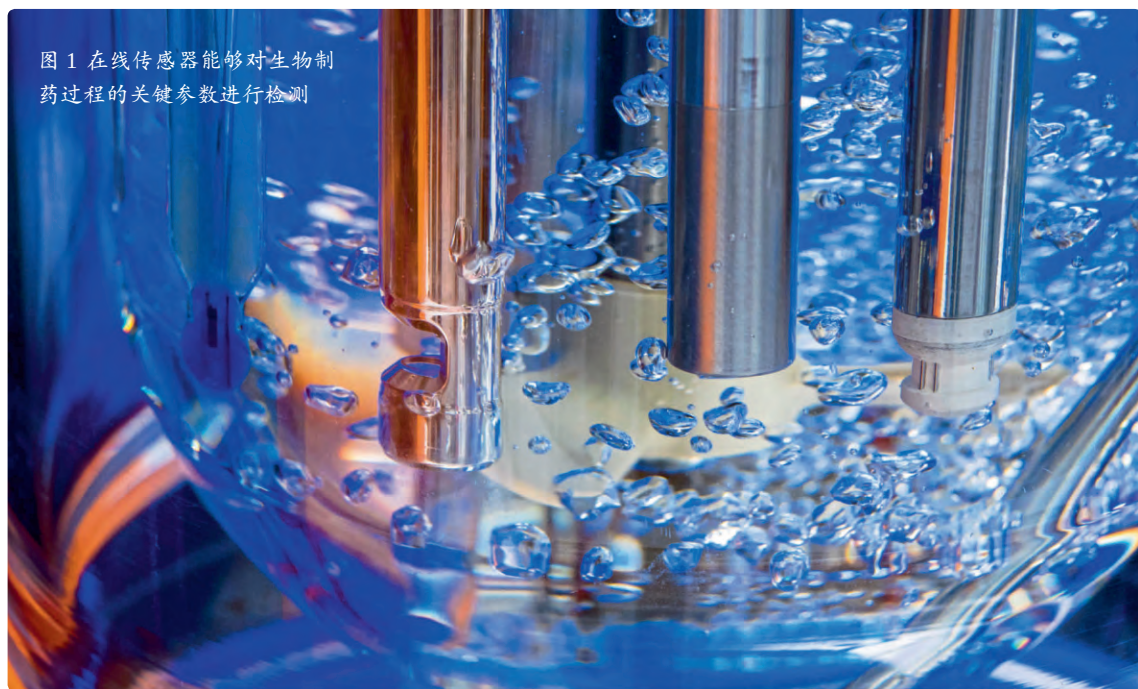
过程分析技术（PAT）是生物制药技术领域中的一个重要的质量属性和过程参数。只有生物制药过程中的

物理性、化学性、生物学或者微生物学的特性和特征值都保持在规定的极限值范围之内，才能保证生物制剂的产品质量。而过程分析技术中所谓的“重要过程参数”指的是所有具有可变性、会影响生物制剂质量特性的参数。

在生物制剂的生产过程中，需要对这些参数进行测量和监控，以使最终产品有着令人信服的质量。同时，在过程分析技术中也要考察其关键性能指标，并检查这些关键性能指标是否保持在规定的、对培养物和目标分子培育有着重

本文作者 Knut Georgy 系瑞士 Hamiton Bonaduz 公司高级市场分析师。

图 1 在线传感器能够对生物制药过程的关键参数进行检测



要意义的允许范围之内。为了精确地测定和控制这些参数和属性，建议使用在线检测传感器。

生物制药领域中的过程分析技术

在生物制药过程中使用过程分析技术，是为了更加深刻地了解生物制药科学原理和技术，以及影响生物制剂和目标分子质量的因素。理解生物制剂生产过程，是保证获得高质量生物制剂的前提条件，只有了解了生物制剂的生产过程，才能确保最终产品的质量。尤其是在生物制药的上游生产领域中，准确的测量值是非常重要的质量保证要素，因为生物制剂的产品价格非常昂贵，而且生物制剂是由活着的细胞生产的，是一个非常复杂而且漫长的生产过程。

要保证生物制剂的质量，就要对细胞的异质性以及物理的和化学的影响因素在生物制药过程中的影响和作用有一定的基本了解。因为即使生物制药过程中任何一个参数的微小变化（例如，pH 值的微小变化），都会对生物制剂的产量产生影响。哺乳动物的细胞，例如，从中国仓鼠卵巢细胞中得到的 CHO 和幼地鼠肾细胞 BHK 等哺乳动物细胞的细胞膜不那么坚硬，对生物制药过程中的搅拌速度或者 pH 值都特别敏感。另外，细胞的分裂速度很慢，单克隆抗体、治疗用的蛋白质等靶分子产品的生产过程非常缓慢，过程参数的改变会更加明显地延迟细胞的生长繁育过程。正是由于这些原因，坚持不懈地长期检验、测量生物制药过程中的种种参数就显得非常重要了。实时地监控生物制药工艺过程参数，可以降低出现产品质量问题的风险，并能够提高生物制剂的产量。

在生物制剂的生产过程中，不同来源的细胞有着不同的最佳 pH 值。如果培养基的 pH 值不是最佳值或者不在最佳值允许的偏差范围内，则会影响细胞的生长速度和靶细胞的产量。在培养基的生产过程中和细胞的培育过程中，使用 pH 值传感器已经成为生物制药工艺过程中的标准测量器具。Easy Ferm Plus 系列的 pH 值传感器就是一种非常适合在生物制药上游产品生产过程中使用的传感器，它不仅与市场常见的监控器和过程控制系统有着很好的兼容性，而且非常坚固耐用，测量精度高，重复再现性能好。

另外，溶解氧含量也是生物制药过程中一个非常重要的测量和控制参数。光学氧传感器 VisiFerm DO 可以轻松控制所需的氧饱和度。与传统的 Clark 传感器不同，这种光学氧传感器不需要极化处理，也不必重新充填电解液。有机物代谢的副产品 CO₂ 也不会改变电解质的 pH 值，这可以避免在长时间的细胞培育过程中引起氧过饱和的问题。最佳的 pH 值和氧过饱和的双料监控是确保细胞正常生长的重要条件。通过在生物制药过程中进行的活细胞密度的原位在线测量，可以很好地追踪观察细胞是否在正常生长。感应传感器在极化的交流电场中测量着活细胞的介电常数，介电常数的提高意味着活细胞数量的增加；因此就可以根据细胞类型建立的校准曲线和介电常数换算出活细胞的真实数量。通过连续性的介电常数测量可以得出有关细胞营养物质供给的需求数据，



图 2 利用 Incyte 感应传感器检测活细胞的密度

得出最终生产出的靶分子数目。

同样，上游工艺过程中所用水的质量对生物制剂的成功也有着非常重要的作用。除了用于生产培养基营养液的水之外，清洁和冲洗用水也必须满足专业标准的规定和要求。在《欧洲药典》(EP) 和《美国药典》(USP) 中已经对纯净水做出了明确的定义，并提出了严格的要求。利用 Conducell UPW 超纯水传感器能够可靠地检测超低导电率的超纯水。当然，这款传感器也需要满足相关药典的种种规定。此种传感器的工作原理是通过两极传感器来检测被测介质的电阻，

以此来测定其电导率。同时，它不仅可以在电导率增大的情况下发出报警提示，而且还可以及时地采取纠正措施。

轻松的标定

上面介绍的所有传感器类型都有 Arc 版的产品。由于传感器的头部都配有微型变送器，因此可以在实验室条件下对传感器按照离线方式进行计量鉴定。购买这些传感器时还可以选购无线适配器，以便通过蓝牙将传感器的测量数据和其他信息传输到各种移动终端设备中。这样就可以在生产现场完成传感器的配置和标定，或者在传感器出现故障时，立即找出原因并及时排除。借助在生物制药过程中使用的在线传感器，可以实时地监控关键的过程参数；同时从在线传感器中获得的数据，可以为生物制药过程提供非常重要的信息。