

Технология анализа процессов (РАТ)

Введение

Главная проблема, с которой сталкивается современная промышленность – это обеспечение стабильно высокого качества конечного продукта в типовом производственном процессе. Принимая во внимание увеличивающуюся глобальную конкуренцию и быстро меняющиеся потребности рынка, эффективный контроль процессов в реальном времени становится насущной потребностью всех производящих компаний.

В этой статье речь пойдет об одной из наиболее востребованных и широко распространенных отраслей химической промышленности — фармацевтике. А точнее о том, каким образом в настоящее время организуется фармацевтический производственный процесс, насколько эффективен такой способ организации с точки зрения получения качественного продукта и минимизации отходов и брака, и существуют ли современные подходы, которые позволили бы существенно повысить эту эффективность. Однако прежде чем затронуть наиболее важные вопросы, касающиеся поднятой проблемы, необходимо дать представление о том, как устроен типичный технологический процесс в этой отрасли.

Для этого рассмотрим один из наиболее простых и давно устоявшихся процессов производства лекарственного средства «ацетилсалициловая кислота», более известного под торговой маркой «аспирин» [1]. На самом деле, процессов для производства ацетилсалициловой кислоты, существует не один и не два, многие компании внедряют свои собственные «ноу-хау», однако в целом, его основные этапы остались неизменными с начала 20 века.

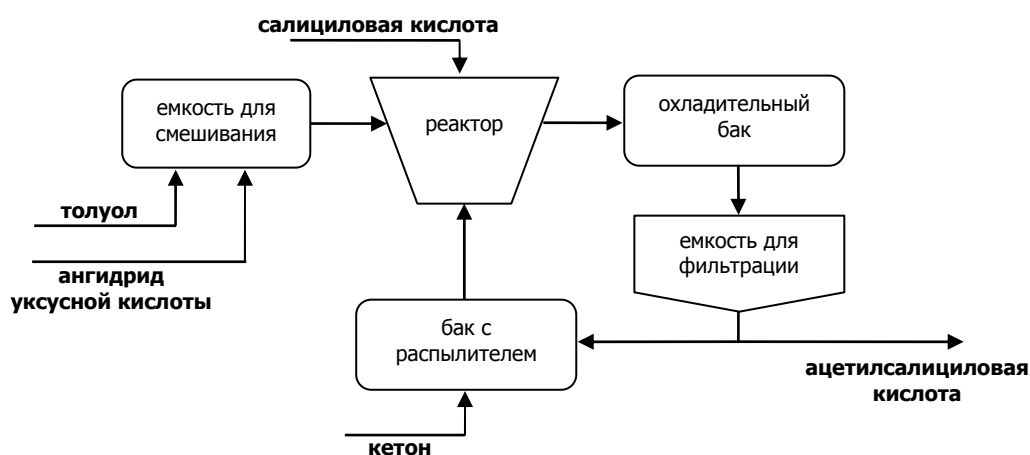


Рис. 1. Схема установки для производства ацетилсалициловой кислоты

Схема установки для производства изображена на рисунке 1. Основной ее частью является химический реактор, представляющий собой емкость с системой водяной терморегуляции, автоматическими термометрами и мешалкой. Вначале в отдельном резервуаре смешиваются 1200 килограммов толуола и 1532 килограмма ангидрида уксусной кислоты, затем полученная смесь подается в реактор, где к ней добавляют 1382 килограмма салициловой кислоты. Полученная смесь нагревается до температуры 88...92 °С и выдерживается в течение 12 часов, после чего ее перекачивают в алюминиевый охладительный бак, где в течение 3—4 дней она охлаждается до комнатной температуры (15—25 °С).

После охлаждения, ацетилсалициловая кислота образует кристаллический осадок, который отделяют от общей смеси с помощью фильтрации или центрифугирования. Отфильтрованный раствор, состоящий из 180—270 килограмм некристаллизованной ацетилсалициловой кислоты, 510 килограмм ангидрида уксусной кислоты, 600 килограмм уксусной кислоты и 1200 килограмм толуола, закачивают через распылитель в бак, где через него пропускают кетен (карбометилен). После того, как масса газа достигнет 420,5 кг, за счет реакции с уксусной кислотой доля ее ангидрида в растворе увеличится до 1532 килограммов. После этого раствор вновь используют для получения следующей партии.

Конечно, рассмотренный процесс не является полным, так как он не включает в себя этапы постобработки полученного продукта (например, дополнительную очистку), изготовление из полученного продукта таблеток, порошков, в которых участвуют дополнительные, неактивные ингредиенты и т.п. Однако, даже этого короткого описания достаточно для того, чтобы заметить главную особенность производства: получаемый продукт, а точнее его качество, зависит напрямую от нескольких составляющих — качества исходных ингредиентов, их массового соотношения и строго определенных температурных и временных норм самого процесса. При этом, с целью обеспечения необходимого качества продукта, совокупность таких норм и параметров для фармацевтической отрасли строго определена и не может меняться в процессе производства — это основной метод контроля производственных процессов сегодня. Является ли на самом деле такой подход единственно верным и эффективным?

Опрос, который был проведен автором в аптечных сетях нескольких российских городов, показал, что далеко не все так гладко, как кажется на первый взгляд. Каким образом определяется, удовлетворяет ли качество лекарственного средства заданным параметрам или нет? В первую очередь, образцы из каждой партии проходят лабораторное тестирование на самом производстве, и в случае отклонения каких-либо параметров от нормы вся партия забраковывается. После этого, лекарственные препараты поступают в лаборатории по качеству или сертификационные центры, где также нередко, после анализа партии товаров, они не допускаются к продаже. Более того, встречаются ситуации, в которых продукция уже поступила в аптеки и только через некоторое время, по результатам анализа одного из таких центров, ее изымают из продажи.

Таким образом, можно сформулировать два основных недостатка, присущих сегодняшнему фармацевтическому производству:

1. Качество получаемой продукции оценивается только после завершения производственного цикла, что нередко приводит к отбраковке целой партии лекарственных средств. Это еще более существенно при больших объемах производства.
2. Качество получаемой продукции не отслеживается после выпуска ее в продажу. Таким образом, отклонения некоторых показателей от нормы, обнаруженные уже за пределами производственных лабораторий по прошествии достаточно большого (с точки зрения производственного процесса) времени, практически не анализируются и не позволяют выявить причину их появлений.

Можно ли как-то повлиять на эти негативные факторы и если да, то как? Попробуем ответить на эти вопросы по порядку.

Анализ и контроль процессов

Очевидно, что основная причина первой проблемы — отсутствие обратной связи в схеме производственного процесса. Во-первых, после того, как процесс запущен, нельзя повлиять на его ход — все предопределено жесткими нормами. Во-вторых, в ходе процесса текущее состояние продукта (растворение, кристаллизация, гранулирование, эмульгирование и т.д.) как правило не контролируется.

Проблема может быть решена использованием различных анализаторов, которые позволяли бы получить информацию о состоянии продукта и параметрах процесса в режиме реального времени, а также инструментов управления процессом, которые, основываясь на показателях анализаторов, могли бы управлять его ходом. Такой подход позволит *формировать качество продукта в процессе его производства*, а не констатировать по его завершению.

Возможности современных анализаторов достаточно широки. При этом многие из них обеспечивают неразрушающие измерения, которые дают информацию, связанную с физическими и химическими параметрами производимых материалов. При этом такие измерения принято разделять на:

- at-line: измерения, при котором образец изымается, изолируется и анализируется в условиях близких к производственному процессу;
- on-line: измерения, при котором образец извлекается из процесса производства а затем может быть возвращен обратно;
- in-line: измерения, при котором образец не изымается из производственного процесса.

Очевидно, что в случае фармацевтического производства наиболее приемлемым является использование on-line или in-line косвенных анализаторов. В качестве примера можно привести различные спектроскопические датчики, работающие в широком диапазоне длин волн и позволяющие регистрировать спектры образцов практически мгновенно [3]. Кроме этого, существуют и другие аналитические приборы, например для анализа процесса кристаллизации и гранулирования и оценки размеров частиц используют так называемые FBRM-датчики (Focused Beam Reflectance Measurement), которые не требуют извлечения образцов [2]

Данные, получаемые с помощью анализаторов, могут служить не только для мониторинга состояния процесса и его компонентов, но и как составная часть своеобразной обратной связи для управления процессом.

Для внедрения подобных схем мониторинга и активного управления процессами в фармацевтической отрасли необходимо, чтобы разработка рецептур и процессов производства лекарственных средств, а также оптимизация существующих процессов включала в себя такие этапы, как:

- Выявление наиболее критичных с точки зрения качества показателей (характеристик исходных материалов, параметров производственного процесса) и их методов их измерения.
- Разработка системы управления процессом для непрерывного или почти непрерывного (on- at- или in-line) мониторинга значений этих показателей

- Разработка инструментов контроля, которые обеспечат управление процессом с учетом всех критичных параметров

Современный процесс представляет собой последовательность этапов, для каждого из которых существует так называемые конечные точки, свидетельствующие об окончании этапов или всего процесса. Применение инструментов анализа и контроля предполагает, что конечная точка должна определяться не четко установленным временным промежутком, а достижением системой определенных для данного этапа свойств. Это не означает, что фактор времени вообще не рассматривается. Просто, вместо строго определенного времени, используется некоторый временной диапазон или допустимые границы отклонения времени процесса (или его) этапа от эталонного. Иными словами, при анализе необходимо учитывать не только физическое время, но собственное время процесса, характеризующее степень его завершенности. Ну и конечно принимать решения о текущем состоянии процесса и его компонентов, необходимо только основываясь на понимании логики его работы, а так же на предсказании и контроле соответствующих параметров процесса и свойств продукта.

Казалось бы, внедрение инструментов непрерывного анализа и контроля процессов само по себе позволит устранить большинство проблем связанных с обеспечением качества. Однако, это не так. Во-первых, современные анализаторы, в частности, спектроскопические датчики, в течение нескольких секунд выдают огромные объемы данных, которые содержат информацию о состоянии процесса в скрытом, неявном виде. Во-вторых, очевидно, что помимо параметров самого процесса, на качества получаемого продукта будут влиять и другие факторы, например, характеристики исходного сырья и т.д., которые так же можно представлять как параметры производства. И здесь возникает резонный вопрос, как можно использовать результаты нескольких сотен (а иногда и тысяч) измерений в сочетании с другими параметрами, чтобы понять, что в данный момент происходит с процессом, и как можно принимать какие-то решения, за достаточно короткий промежуток времени?

Ответ на этот вопрос дает хемометрика — наука, позволяющая извлечь полезную информацию из больших (многомерных) массивов данных, находя в них скрытые зависимости и существенно понижая их размерность [4–8, 28, 29]. Центральная концепция хемометрических методов – это понятие «главной компоненты». Так называют специальный тип переменной – латентную переменную, которая не может быть явно объявлена и непосредственно измерена. В математическом смысле латентная переменная является линейной комбинацией исходных переменных, которая может быть формально определена как собственный вектор ковариационной матрицы данных. Главные компоненты показывают скрытые систематические связи, присущие исходному набору данных. Они могут быть естественно ранжированы, в порядке, соответствующему наибольшему изменению в данных, или, что то же самое, в порядке убывания соответствующих собственных значений матрицы данных. При этом новая модель имеет, как правило, существенно меньшее количество переменных, в силу чего такой подход и может интерпретироваться как проекционный, когда исходные данные проецируются на гиперплоскость размерности меньшей, нежели исходное пространство. Проекции исходных данных называются *счетами* и они играют очень важную роль в хемометрическом анализе данных.

Наряду с этими базовыми методами, называемыми методом главных компонент (МГК) и проекцией на латентные структуры (ПЛС), в хемометрике существует отдельная область, посвященная именно работе с большими объемами спектральных данных — *MCR (Multivariate Curve Resolution, многомерное разрешение кривых)* [9, 30]. В этой области разработаны и успешно применяется весьма эффективные подходы, например,

SMCR [10], SIMPLISMA [11, 31] и т.д. Своеобразным симбиозом аналитических методов и хемометрики для мониторинга и управления процессами является многомерный статистический контроль процессов.

Многомерный статистический контроль процессов

Применение различных анализаторов и инструментов управления процессом в тесной связи с хемометрическими методами обработки и анализа многомерных данных дает существенный выигрыш с точки зрения получения качественного продукта, уменьшения количества брака и повышения эффективности работоспособности процесса. Однако какую бы выгоду не приносила концепция непрерывного мониторинга и управления процессами, просто сбора и анализа данных в течение работы процесса недостаточно. Необходимо непрерывное изучение всех известных критических параметров и выявление новых на протяжении всего жизненного цикла продукта, непрерывное сопоставление результатов косвенного анализа с лабораторными данными, для получения эффективной математической модели процесса. Такую возможность могут дать современные базы знаний, которые на основе накопленных данных, анализируя многофакторные связи между ними, будут выдавать возможные стандартные варианты организации производственных процессов или отдельных этапов.

Такая концепция – применение методов хемометрики для анализа данных, получаемых как в ходе выполнения процесса, так и с учетом накопленных ранее знаний (истории производства) нашла свое воплощение в теории и практике многомерного статистического контроля процессов (*MSPC — Multivariate Statistical Process Control*) [12, 33].

Многомерный статистический контроль процессов является преемником статистического контроля процессов (*SPC – Statistical Process Control*), основные положения которого были разработаны Шухартом в начале 30-х годов прошлого века. Идеи SPC были достаточно простыми: на первом этапе определялись параметры производственного процесса, показания которых критичны с точки зрения качества получаемого в ходе данного процесса продукта и их допустимые значения. После этого необходимо было отслеживать текущие показатели выбранных параметров, сравнивать их с допустимыми значениями, и на основании результатов сравнения делать вывод о необходимости стороннего вмешательства в ход процесса для восстановления его нормального функционирования. Для осуществления статистического контроля на производстве используются контрольные карты Шухарта, карты накопленных сумм, карты скользящих средних и т.п. [13]. Контрольные карты позволяют визуализировать ход производственного процесса и выявить, является ли он статистически контролируемым или нет.

Однако такой подход к мониторингу и контролю качества конечного продукта в современных условиях по нескольким причинам не достаточно эффективен. Во-первых, SPC предполагает контроль отдельных параметров и абсолютно не учитывает их взаимосвязь, что не всегда обеспечивает необходимое качество получаемого продукта. Во-вторых, в наши дни технологический процесс представляет собой довольно сложную систему, с большим числом показателей (от нескольких десятков до нескольких тысяч), которые нужно контролировать одновременно, что конечно же не под силу одному человеку. Вторая проблема решается простой автоматизацией производства, когда контроль параметров осуществляется компьютером, однако первая с ростом числа параметров только усугубляется.

Многомерный статистический контроль процессов предлагает решить ее за счет использования обобщенных контрольных карт, составленных с помощью методов многомерного анализа данных, в частности метода главных компонент [14]. Метод главных компонент позволяет существенно понизить размерность системы, выделив из физических переменных, коими являются параметры системы, скрытые, латентные характеристики, которые обусловлены наличием внутренней связи между исходными параметрами. Причем число таких характеристик, как правило, в десятки или сотни раз меньше числа исходных переменных, и они уже отражают не поведение отдельных показателей, а поведение системы в целом (см. пример ниже).

Проведя как можно больше измерений при различных значениях параметров, можно построить математическую модель, которая будет описывать поведение производственного процесса при различных условиях, и использовать ее в дальнейшем для принятия решений в различных ситуациях. Эту модель нужно постоянно совершенствовать по мере накопления новых данных, вводить в нее новые параметры, связанные напрямую с процессом (например, такие как характеристики исходного сырья и т.п.), учитывать отрицательный опыт, и, таким образом, постоянно повышать эффективность моделирования процесса и, соответственно, качество получаемого продукта.

Рассмотрим простой пример использования MSPC для мониторинга технологического процесса [15] – экзотермической реакции получения одного из компонентов известного лекарственного средства. В таблице 1 представлена часть данных (первые двадцать из нескольких тысяч строк), которые снимались с анализаторов в режиме реального времени в ходе работы процесса. Переменные x представляют собой некоторые его параметры – температуру, давление, скорость вращения смесителя, скорости потоков в емкости и т.д. Переменные y – это характеристики качества, используемые фармацевтической компанией, отслеживаемые с помощью мониторов.

Основной целью аналитиков являлось получение некоторой формальной модели процесса, которая, с одной стороны, наглядно представляла бы его ход, а, с другой стороны, позволяла бы отслеживать отклонения от нормального состояния и их причину, что даст возможность гибкого управления процессом.

Таблица 1. Показатели анализаторов технологического процесса

	x_{1in}	x_{2in}	x_{3in}	x_{4in}	x_{5in}	x_{6in}	x_{7in}	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5
1	0,47	-1,66	-0,19	1,94	0,07	-4,54	-0,09	-1,13	0,62	0,24	0,61	-0,45
2	0,05	-0,83	0,04	0,75	0,25	-0,02	-0,6	-0,89	0,68	0,14	0,7	0,17
3	-0,58	-0,21	-0,08	0,89	0,34	0,12	-0,86	-0,81	0,77	0,12	0,71	0,13
4	-0,9	0,11	0,16	1,43	0,45	0,13	-0,41	-0,7	0,69	0,21	0,61	0,12
5	-0,78	-0,33	-0,34	1,51	0,5	-0,01	-0,31	-0,38	0,91	0,07	0,83	0,07
6	-0,87	-0,86	-0,6	0,5	0,49	0,03	-0,36	-0,42	0,85	0,13	0,78	0,76
7	-0,49	0,48	-0,28	0,55	0,3	-0,1	-0,41	-0,58	0,68	0,21	0,64	0,11
8	-0,39	1,1	0,2	-0,31	0,28	-0,1	-0,09	-0,97	0,35	0,28	0,34	0,2
9	-0,06	0,95	0,24	-1,08	0,25	0,12	0,11	-0,87	0,5	0,09	0,57	-0,43
10	0,27	0,11	-0,86	-0,87	0,15	0,19	-0,06	-0,62	0,39	0,01	0,45	0,07
11	0,2	0,52	-0,77	-1,08	0,08	0,3	0,08	-0,79	0,24	0,06	0,3	-0,45
12	0,1	0,62	-4,38	-0,88	-0,07	0,21	0,14	-0,9	0,18	0,18	0,2	-0,45
13	-0,38	0,81	-0,27	-1,22	-0,04	0,2	0,05	-0,71	0,11	0,06	0,11	-0,5
14	-0,01	0,72	0,2	-1,04	-0,01	0,3	0,14	-0,7	0,13	0,1	0,18	-0,49
15	-0,62	0,19	-0,06	-0,94	-0,13	0,23	0,01	-0,57	0,14	0,04	0,18	-0,48
16	-0,78	0,25	-0,16	-0,72	0,01	0,3	0,1	-0,58	-0,03	-0,08	0,06	-0,49
17	-0,65	-1,86	-1,48	-0,72	0	0,21	0,35	-0,61	-0,18	-0,15	-0,06	-0,39
18	-1,14	0,04	0,34	-0,26	0,15	0,21	0,3	-0,53	-0,32	-0,02	-0,23	-1,17
19	-0,59	0,17	0,66	0,57	0,23	0,24	-0,12	-0,51	-0,57	0,06	-0,4	-1,14

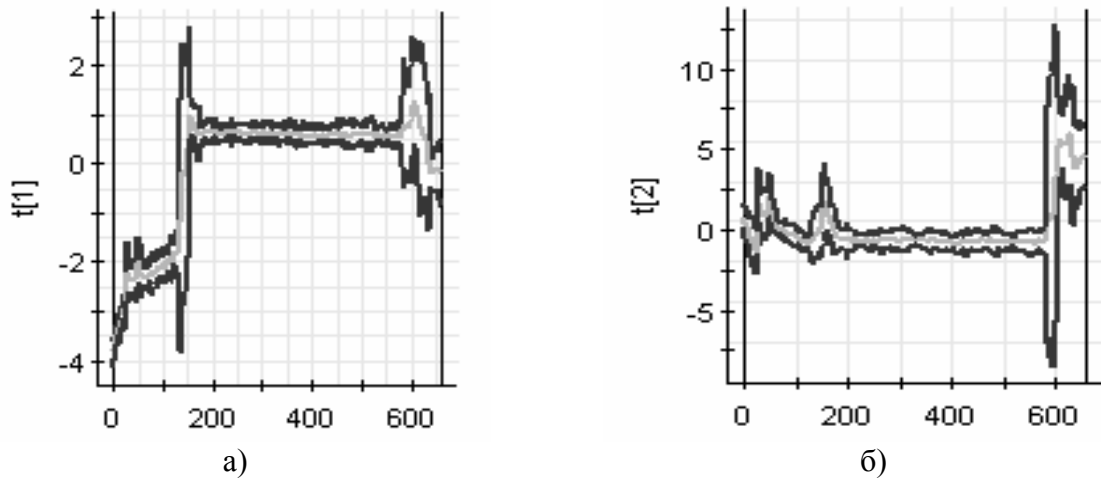


Рис. 2. Зависимость усредненного значения счетов от времени

Для получения такой модели использовались проекционные методы анализа данных. В начале были собраны показатели входных переменных в ходе нескольких реализаций процесса, в результате которых был получен продукт хорошего качества, т.е. никаких существенных отклонений не было. Эти данные были проанализированы методом главных компонент, после чего значения счетов (исходные измерения, представленные в пространстве главных компонент) для каждого временного промежутка были усреднены по всем реализациям. График зависимости значения счетов для нескольких первых главных компонент от времени, полученные в результате такого анализа и дает представление о ходе процесса. Для определения допустимых пределов отклонения процесса от нормы в этом примере использовалась дисперсия значений счетов умноженная на шесть. На рисунке 2 представлены графики зависимости усредненных значений счетов первой (а) и второй (б) главных компонент (светлая кривая) а так же соответствующие диапазоны допустимых значений (темные кривые).

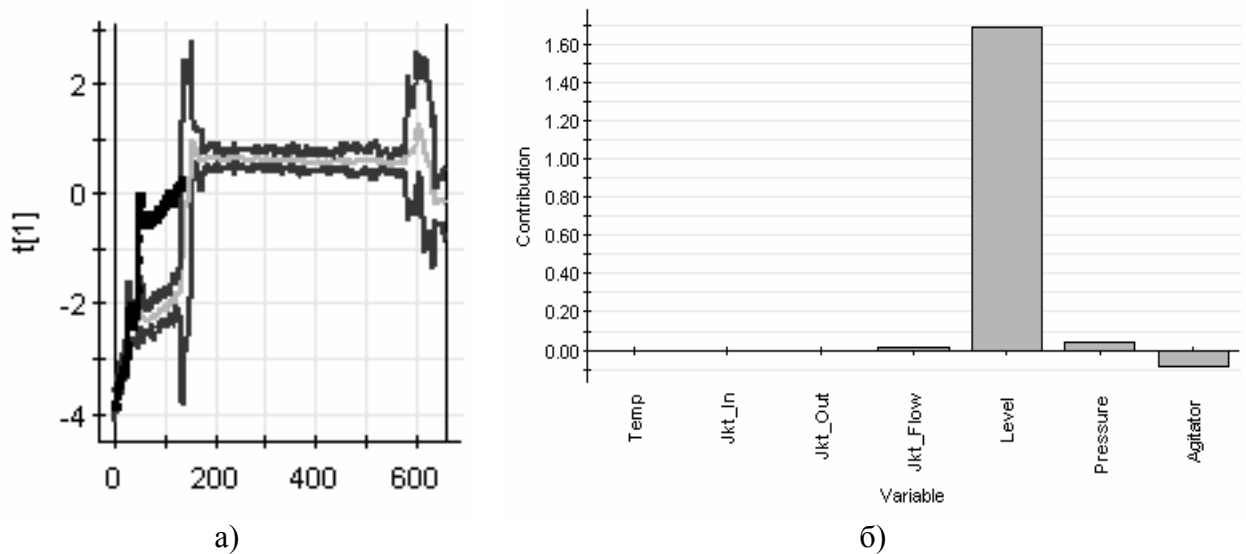


Рис. 3 Временная зависимость значений счета (а) и график нагрузок для неправильно протекающего процесса

Как использовать полученные результаты для мониторинга и управления процессом? Показатели нового процесса анализируются с помощью созданной МГК-модели, и результаты анализа также представляются в виде графика. Если значения счетов

лежат в заданном красными линиями диапазоне, процесс протекает нормально, в противном случае, наблюдатель практически мгновенно получает информацию о сбое.

Такая ситуация представлена на рисунке 3а, на котором график такого ненормального процесса (точнее его МГК-образа) представлен черным цветом. Для того чтобы определить какой именно параметр или параметры стали причиной отклонения, достаточно проанализировать одномерный график [12], который показывает вклад каждой переменной в ошибку, для соответствующей точки по времени, когда процесс начал выходить из-под контроля (рисунок 3б). Очевидно, что наибольшее влияние на значение счета оказывает параметр «Level», который и является причиной неправильной работы процесса.

Таким образом, используя методы анализа многомерных данных, мы можем выявить скрытую зависимость между показаниями отдельных переменных и состоянием процесса и качеством получаемого в ходе него продукта, что позволяет легко контролировать и управлять критическими отклонениями непосредственно в ходе производства.

Наряду с вышеописанными достоинствами, у MSPC есть еще одно преимущество, а именно, для его внедрения не требуется кардинальной перестройки производственного процесса, его можно внедрять в обычных условиях и на существующем оборудовании путем изучения, обобщения и последующего использования собственного опыта. Все это делает многомерный статистический контроль процессов весьма привлекательным для внедрения его в промышленность.

Технология анализа процессов (PAT)

К сожалению, в нашей стране многомерный статистический контроль процессов не получил пока должного распространения, несмотря на то, что он активно используется ведущими зарубежными компаниями. Одной из возможных причин является традиционный консерватизм производителей, который проявляется в нежелании внедрять инновации в устоявшееся производство. Кроме этого, если говорить о фармацевтике, то немаловажным фактором является то, что любое фармацевтическое производство строится по принципам внешнего регулирования, т.е. подчиненности нормативным актам государства и регулирующих организаций, международным соглашениям. Для внесения изменений в существующие нормативы требуются серьезные усилия и длительное время. Причем, это – мировая практика и такое положение дел существует не только в России, но и за рубежом.

Важным событием, способным изменить существующее положение дел стала инициатива управлением по контролю за продуктами и лекарствами департамента здравоохранения США (FDA — Food and Drug Administration), получившая название «Технология анализа процессов» (PAT — Process Analytical Technology), основные положения которой изложены в документе [16]. Главной целью инициативы является упрощение внедрения инновационных методов в фармацевтической и пищевой промышленности. Существенную часть технологии PAT составляет система планирования, анализа и контроля критических переменных, характеризующих состояние процессов и их компонентов в ходе производства, с конечной целью создания системы контроля качества продукта в реальном времени (то есть, в момент выпуска).

Несмотря на изначально узкий профиль, PAT может с успехом применяться не только в фармацевтике, но и любых других отраслях промышленности, где требуется повысить эффективность производства, а именно, сократить затраты с сохранением или

улучшением качества выпускаемой продукции. Надо также отметить, что помимо технических и организационных рекомендаций РАТ имеет целью убедить и подвигнуть производителей на внедрение инноваций в производстве и контроле качества.

История РАТ насчитывает всего лишь несколько лет. Так в августе 2002 года FDA выступила с новой инициативной программой, названной «Правила организации производства лекарственных средств в 21 веке: подход на основе контроля и управления рисками». [17] Данная инициатива имела несколько весьма важных задач, целью которых, в конечном счете, являлось повышение доступности качественных лекарств для общества. В частности подразумевалась гарантия того, что:

- С целью повышения эффективности фармацевтических производств с одновременным сохранением или улучшением качества продукции будут внедрены наиболее современные концепции контроля и управления рисками и обеспечения качества.
- Производители получать стимул использовать самые последние научные разработки и технологии .
- Предлагаемые FDA программы проверок и экспертиз будут функционировать скоординировано между собой.
- Нормативы и производственные стандарты будут внедряться при взаимодействии между Управлением и производителями.
- Фармацевтическое производство в дальнейшем должно развиваться со все большим уклоном в сторону современных научных и инженерных идеи, использование которых на протяжении всего жизненного цикла продукта может улучшить эффективность, как процесса производства, так и его контроля.

Достижение поставленных целей предполагает использование интегрированного системного подхода для стабилизации качества фармацевтической и пищевой продукции, на основе научных и инженерных принципов оценки и снижения рисков выпуска низкокачественного продукта. В этом отношении желаемый уровень фармацевтического производства и нормативов может быть выражен следующим образом:

- Качество и характеристики продукции обеспечиваются разработкой эффективных и рациональных производственных процессов.
- Спецификации продуктов и процессов основываются на понимании того, каким образом рецептура и параметры процесса влияют на характеристики конечного продукта.
- Обеспечение непрерывной, в реальном режиме времени, поддержки качества
- Соответствующая нормативная политика и процедуры формируются в соответствии с современными научными разработками.
- Нормативный подход, основанный на оценке рисков, учитывает:
 - уровень научного понимания того, как рецептуры лекарственных средств и параметры процессов для их производства влияют на качество и характеристики продукции

- потенциал стратегии контроля процессов по предотвращению или снижению рисков получения продукции низкого качества.

Таким образом, технология анализа процессов в первую очередь позиционируется как система для планирования, анализа и контроля наиболее критических характеристик исходных материалов, компонентов процесса, а также параметров самого процесса, с целью обеспечения нужного качества конечного продукта. Важно отметить, что термин *анализ* в названии технологии подразумевают довольно широкую трактовку и включает в себя химический, физический, микробиологический, математический анализ и анализ рисков, которые производятся интегрировано.

Один из ключевых элементов идеологии PAT — *сделать качество неотъемлемым свойством, как самого продукта, так и процесса его производства*. При этом предполагается, в первую очередь, сфокусироваться на изучении многофакторных взаимосвязей между свойствами исходных материалов, производственным процессом, факторами внешней среды и их влиянием на качество конечного продукта. Это обеспечит базис для обнаружения и понимания связей между различными критическими параметрами рецептуры и процессов производства и сделает возможным разработку эффективной стратегии снижения рисков (например: контроль процессов, обучение и т.п.). Информация и данные, которые помогают понять эти отношения, могут быть дополнены/усилены посредством подробного анализа промышленных параметров, получаемых в течение всего цикла производства продукта.

Обобщая вышесказанное, цель PAT – обеспечить высокий уровень понимания процессов(при их планировании, разработке или модернизации уже существующих). Это должно обеспечивать заданный уровень качества конечного продукта. Процессы должны быть согласованы с основными принципами предопределения качества, что позволит снизить риски, связанные получением конечного продукта неудовлетворительного качества, повысив при этом эффективность производства. Уровни качества, безопасности и/или эффективности будут меняться в зависимости от процесса или продукта, и определяются:

- Уменьшением времени производственного цикла за счет использования on-, in-, и at-line измерений и контроля;
- Предотвращением или уменьшением брака и отходов;
- Контролем производства и качества продукции в режиме реального времени
- Более эффективным использованием материалов и энергоресурсов;

Основные инструменты PAT

Инструменты PAT и принципы их применения, направлены в первую очередь на получение необходимой информации о физических, химических и других параметрах процессов и материалов и использование этих знаний для оптимизации и улучшения контроля над процессами.

Для достижения этих целей, технология анализа процессов предполагает использование уже знакомых нам инструментов, представляющих на практике программное и аппаратное обеспечение, такое как анализаторы, управляющее программное обеспечение, а так же многомерный статистический контроль процессов.

Соответствующая комбинация всех или только некоторых из этих инструментов может быть применена как к конкретному этапу, так и к производственному процессу в целом для обеспечения нужного уровня качества. Другими словами РАТ, с точки зрения инструментария, по сути, является симбиозом описанных нами выше подходов к улучшению эффективности производства, а именно неинвазивный (in-, on-line) мониторинг параметров процесса в режиме реального времени, накопление, изучение и использование собственного опыта (не только связанного с мониторингом процессов, но и учитывающего такие элементы как, характеристики сырья, поставщиков, поведение продукта после его изготовления и т.д.), и применения хемометрических методов для анализа и моделирования всей технологической цепочки с целью повышения качества получаемого продукта.

РАТ в России и за рубежом

За рубежом концепция и инструменты РАТ распространены и активно внедряются, в том числе и в крупных промышленных компаниях, причем не только фармацевтических, но и работающих в других отраслях химии и биохимии (см. например [18] или список компаний, сотрудники которых слушают курсы по хемометрике и многомерному контролю процессов Eigenvector research [19]). Это, в первую очередь, связано с большой популярностью хемометрических методов, которые являются ключевым компонентом технологии анализа процессов. Первые работы по данной теме были опубликованы в начале 90-х годов [20–22], до выхода статьи [12], где собственно и появилось определение многомерного статистического контроля процессов, и их число постоянно увеличивается. В настоящее время РАТ активно внедряется в пищевой [23], биохимической [24] и в других отраслях промышленности, проводится ежегодный международный форум IFPAC [25].

В России, к сожалению, дела обстоят несколько иначе, не смотря на то, что тема применения неинвазивных методов анализа качества лекарственных препаратов, в частности спектрофотометрия [32], активно развивалась в СССР в прошлом веке и многие разработки были включены в государственную фармакопею [26]. В настоящее время ведутся разработки методов внедрения инновационных подходов, как для анализа качества получаемых лекарственных средств, так и для повышения эффективности их производства, в том числе, и с точки зрения достижения лучшего уровня качества за счет анализа (преимущественно неинвазивного) промежуточного продукта в контрольных точках технологического процесса [27]. Однако, большинство таких работ предполагают использование at-line анализа и практически не рассматривают применение ключевого элемента РАТ – многомерного статистического контроля процессов.

Заключение

Рассмотренные здесь методы и инструменты технологии анализа процессов на данный момент представляет собой рекомендации, следование которым на практике требует научно-обоснованного подхода и большой экспериментальной работы, что, конечно, влечет за собой дополнительные расходы. Следовательно, выбор внедрять эти нововведения на производстве или нет, остается пока за производителем. Однако, как показывает пока немногочисленная практика, расходы, затраченные на внедрение, компенсируются уже в ближайшей перспективе за счет повышения эффективности процессов и уменьшения доли брака.

Что же касается более отдаленной перспективы, то нужно помнить, что применение РАТ представляет собой создание аппаратно-программных комплексов, которые будут не только контролировать производственный процесс с помощью

косвенных измерений и многомерного анализа получаемых данных в режиме реального времени, но и накапливать такие данные и созданные на их основе различные шаблоны поведения, создавая промышленные базы знаний, которые по мере своего роста позволят существенно снизить расходы на проектирование процессов и создание новых продуктов.

Таким образом, если российская фармацевтическая (и не только) промышленность имеет целью стать конкурентоспособной как на внутреннем, так и на внешнем рынке, необходимо уже сейчас обратить пристальное внимание на изучение возможностей внедрения хемометрических методов анализа данных, многомерного статистического контроля процессов в существующее производство. Кроме этого, на наш взгляд, необходима государственная поддержка, которая могла бы заключаться во внедрении соответствующих спецкурсов на химических специальностях и разработки государственных регламентирующих документов, которые позволили бы ускорить внедрение инновационных подходов в российской промышленности.

Автор выражает глубокую признательность старшему научному сотруднику ИХФ РАН Родионовой О.Е., ведущему сотруднику ИХФ РАН Померанцеву А.Л., а так же научному сотруднику Европейской лаборатории молекулярной биологии Богомолу А.Ю. за ценные замечания и идеи, высказанные в ходе обсуждения данной статьи.

Литература

1. Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia. Vol. 1. William Andrew Publishing/Noyes. 1988.
2. Membrane processes for the chemical and pharmaceutical industry and optimization of particulate processes by lasentec FBRM. *Schirg Peter, Wissler Patrick*. *Chimia*. 54, 4, 207, (2000).
3. M. Blanco, I. Villarroya. NIR spectroscopy: a rapid-response analytical tool, *Trends Anal. Chem.*, **21**, 240 (2002)
4. О.Е. Родионова, А.Л. Померанцев. Хемометрика в аналитической химии. Доступно на http://www.chemometrics.ru/articles/chemometrics_review.pdf [29 июля 2005]
5. S. Wold. Chemometrics; what do we mean with it, and what do we want from it? *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **30**, 109 (1995).
6. D.L. Massart, B.G. Vandeginste, L.M.C. Buydens, S. De Jong, P.J. Lewi, J. Smeyers-Verbeke. *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics Part A*, Elsevier, Amsterdam, 1997
7. B.G. Vandeginste, D.L. Massart, L.M.C. Buydens, S. De Jong, P.J. Lewi, J. Smeyers-Verbeke, *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics Part B*, Elsevier, Amsterdam, 1998
8. K.R. Beebe, R.J. Pell, M.B. Seasholtz. *Chemometrics: a Practical Guide*, Willey, N.Y., 1998
9. J.-H. Jiang, Y. Liang, Y. Ozaki. Principles and methodologies in self-modeling curve resolution. *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **71**, 1 (2004)
10. F.C. Sanchez, B. van de Borgaert, S.C. Rutan, D.L. Massart. *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **34**, 139 (1996)

11. W. Windig, J. Guilment. Interactive self-modeling mixture analysis. *Anal. Chem.*, **63**, 1425 (1991)
12. J. MacGregor, Th. Kourti. Statistical process Control of Multivariate Processes. *Control Engineering Practice*, **3**, 403 (1995)
13. D. Wheeler. Advanced Topics in Statistical Process Control. The power of Shewhart's Charts. - Knoxville, SPC Press, Inc. - 470 p. - 1995.
14. А.Л. Померанцев, О.Е. Родионова. Многомерный статистический контроль процессов *Методы менеджмента качества*, **6** (2002)
15. C. Ambrozic, J. Parsons. Real Time Quality Control (Batch monitoring) of Pharmaceutical Production Processes. Umetrics Inc., Kinnelon. Доступно на http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3841B1_08_Umetrics/ [4 февраль 2002]
16. Guidance for Industry. PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. Доступно на <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm> [сентябрь 2004]
17. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach. Final Report - Fall 2004. Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration. Доступно на http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/GMP_finalreport2004.htm [ноябрь 2004]
18. K. A. Hoo, M. J. Piovoso, P. D. Schnelle, D. A. Rowan. Process and Controller Performance Monitoring: Overview with Industrial Applications. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing* **17** (2003)
19. Eugenvector research inc. Chemometrics courses. Доступно на <http://www.eigenvector.com/Courses.html> [3 сентября 2005]
20. J.V. Kresta, J.F. MacGregor, T.E. Martin, Multivariate statistical monitoring or process operating performance. *Can. J. Chem. Eng.* **69** (1991)
21. P. Nomikos, J.F. MacGregor. Multivariate SPC charts for monitoring batch processes. *Chemom.Intell. Lab. Syst.*, **30** (1995)
22. P. Nomikos, J.F. MacGregor. Multi-way partial least squares in monitoring batch processes. Multivariate SPC charts for monitoring batch processes. *Technometrics*, **37** (1995)
23. N. S. Sahni, T. Isaksson, T. Næs. The use of experimental design methodology and multivariate analysis to determine critical control points in a process. *Chemom.Intell. Lab. Syst.*, **56** (2001)
24. J.A. Lopes, P.F. Costa, T.P. Alves, J.C. Menezes Chemometrics in bioprocess engineering: process analytical technologies (PAT) applications, *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **74**, (2004)
25. IFPAC Conferences and Exhibits. Доступно на <http://www.ifpac.com/> [12 июня 2005].
26. В. Г. Беликов. Анализ лекарственных средств фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов. *Рос. Хим. Ж.* **4**, т. 46 (2002)

27. Е. В. Дегтярев. Анализ лекарственных средств в исследованиях, производстве и контроле качества. *Рос. Хим. Ж.* **4**, т. 46 (2002)
28. М.А. Шараф, Д.Л. Иллмэн, Б.Р. Ковальски. Хемометрика, Пер. с англ. М. Мир: 1987
29. К. Эсбенсен. *Анализ многомерных данных*, сокр. пер. с англ. под ред. О.Родионовой, Из-во ИПХФ РАН, 2005
30. О.Е. Родионова, А.Л. Померанцев. Об одном методе решения обратной кинетической задачи по спектральным данным при неизвестных спектрах компонент, *Кинетика и катализ*, **45**, 485 (2004)
31. A. Bogomolov, M. Hachey. Software for interactive curve resolution using SIMPLISMA В кн: *Progress in Chemometrics Research* (Ed: A.L. Pomerantsev) NovaScience Publishers, New York, 2005, pp. 119-135
32. O.Ye. Rodionova, L.P. Houmøller, A.L. Pomerantsev, P. Geladi, J. Burger, V.L. Dorofeyev, A.P. Arzamastsev NIR spectrometry for counterfeit drug detection, *Anal. Chim. Acta*, **549**, 151-158 (2005)
33. A.L.Pomerantsev and O.Ye.Rodionova, Multivariate Statistical Process Control and Optimization, В кн: *Progress in Chemometrics Research* (Ed: A.L. Pomerantsev) NovaScience Publishers, New York, 2005 cc. 209-227