

Аналитика технологических процессов (ПАТ): креативные решения позволяют сократить затраты и повысить производительность

На протяжении длительного времени химики и инженеры использовали аналитические методы для мониторинга и улучшения показателей производственных процессов. Эти методики менялись со временем, но фундаментальные принципы остались неизменными. Основной целью является наблюдение и осмысление процесса химических или физических превращений, а затем – применение обоснованной системы управления для поддержания одного или более критических параметров процесса в заданных пределах



Последние разработки и технические решения в области аналитических технологий и управления процессами демонстрировались на выставке АСHEMA 2009, которая проходила 11–15 мая 2009 г. На выставке было представлено около 4 000 экспонентов из 50 стран мира. В рамках выставки и конгресса рассматривались:

- преимущества интегрированной стратегии, которая объединяет аналитику технологических процессов (Process Analytical Technology – PAT) и управление процессами;
- аналитика технологических процессов в режиме «реального времени» – от лаборатории до производства;
- необходимость выбора правильной методики.

В химической промышленности используется два основных типа производственных процессов. Непрерывный процесс – является оптимальным способом производства больших объемов химической продукции. Серийное производство – характерно для специализированных отраслей химической и фармацевтической промышленности. За многие годы работы большинство крупномасштабных непрерывных производственных процессов было уже достаточно оптимизировано. Также были созданы высокотехнологичные схемы управления этими процессами. В большинстве случаев был достигнут высокий уровень понимания химических и физических превращений в данных процессах, что позволяет модели-

ровать эти процессы и разрабатывать новые схемы производства.

Около 15% от общего числа технологических процессов, используемых в настоящее время в промышленности, являются процессами непрерывного производства. Например, переработка нефти для получения бензина и других фракций. Это огромный бизнес, но его продуктами являются в значительной степени простые химические вещества, не несущие большой добавочной стоимости. В развитых странах стандарты безопасности, контроля качества и производительности в таких сегментах как переработка нефти разработаны до очень высокого уровня.

Остальные 85% технологических процессов направлены на получение продукции сериями – отдельными партиями, а, следовательно, объемы производства значительно меньше, чем для непрерывных процессов. В области посерийного производства продукт ориентирован на конкретного потребителя, как правило, содержит высокую долю добавочной стоимости и часто производится на многофункциональном оборудовании, которое чаще всего разрабатывалось не под конкретный процесс или продукт. Поэтому обычно оно не содержит систему управления, необходимую для данного конкретного процесса. Перечень продукции, производимой на многофункциональном оборудовании, содержит, например, активные фармацевтические ингредиенты и лекарственные препараты, чистые химические вещества, жидкие кристаллы

для дисплеев LCD. Это обычно сложная инновационная продукция, и понимание процесса ее производства критически важно для обеспечения конкурентоспособности производителя.

Интегрированная стратегия объединяет аналитику технологических процессов и управление процессами для улучшения качества продукции и оптимизации производственного процесса

Удачно разработанная ПАТ может способствовать лучшему управлению процессом производства, повышению качества и минимизации потребления ресурсов. Если при этом аналитика процессов интегрирована с системой управления процессами, то производитель получает существенное конкурентное преимущество в производстве продукции в точном соответствии с требованиями покупателя. Основными целями интеграции аналитики и систем управления являются:

- повышение производительности на основе увеличения коэффициента полезного выхода и минимизации затрат энергии и других ресурсов;
- повышение надежности процесса производства;

- большая возможность изменять параметры производства под заказ клиента;
- диагностика оборудования в процессе производства;
- возможность принятия превентивных мер для предотвращения неисправностей;
- гарантия 100% однородности качества;
- возможность интегрирования в сети.

Достижение этих целей позволяет более точно выполнить требования покупателя, что сокращает число жалоб и повышает лояльность клиентов. Поскольку стандартные наборы оборудования обычно не содержат необходимых элементов аналитики процессов, то внедрение PAT становится первоочередной задачей.

Борьба за конкурентные преимущества определяет дальнейшие разработки и внедрение PAT. Инициативе Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) по внедрению PAT в фармацевтическую отрасль исполнилось уже несколько лет. PAT и другие стратегии, такие как система обеспечения качества на этапе производства (Quality by Design – QbD) и внедрение качества на всех этапах жизненного цикла продукта (Product Quality Life Cycle Implementation – PQLCI), например, были начаты в США специально для повышения стандартов качества в фармацевтической отрасли. Стратегической целью является оптимизация процессов для производства с полным отсутствием брака и с наименьшими возможными затратами.

FDA дает следующее определение PAT: это система для проектирования, анализа, и управления производством через проведение своевременных контрольных замеров (то есть, в ходе техпроцесса) критических параметров качества и технических характеристик сырья, промежуточных продуктов и процессов для обеспечения качества готового продукта. PAT начинается на этапе разработки производственного процесса. В основу берется понимание происходящих физических и химических превращений. Ключевыми элементами PAT являются системы мониторинга и контроля, что в конечном итоге важно для максимальной оптимизации фармацевтического производства.

Около 10–15 лет назад, для сокращения затрат производители промышленно развитых стран Запады перевели свои производства в страны Восточной Европы и в Азию. Глобализация привела к некоторому выравниванию экономических

условий и, как следствие, оплата труда стала сравнимой в разных регионах. Так, оплата квалифицированного инженера в Восточной Европе только на треть меньше, чем в западных странах, а оплата квалифицированного труда в Китае составляет 50% от «западного» уровня. Единственной возможностью получения и сохранения конкурентных преимуществ остаются инновации на основе исследований и разработок (Research & Development – R&D), сокращение потребления ресурсов. И в этой области PAT отведена важная роль.

Важность выбора адекватной методики PAT

Практически каждый метод лабораторного измерения может быть использо-

ван в технологическом процессе. Применение PAT дает экономический эффект если процесс измерений проводится постоянно. Аналитические системы функционируют круглосуточно и по выходным, не требуя дополнительного персонала. Риск погрешностей, возникающий при отборе образцов, практически устранен.

Для того, чтобы PAT принесла практические результаты, необходимо продумать стратегию аналитики и взаимодействия с системой управления. Для производителя важно приобрести весь комплекс PAT у одного поставщика, который имеет хорошие связи с производителем самого производственного оборудования. Химическая, фармацевтическая и пищевая отрасли используют око-

Таблица 1. Основные аналитические методы и их приложения

Метод	Основные приложения
Инфракрасная фотометрия	Анализ однокомпонентных газов и жидкостей с помощью измерения вибрационных спектров молекул
Фотометрия в ультрафиолетовом и видимом диапазонах	Анализ однокомпонентных газов и жидкостей с помощью измерения электронных спектров атомов и молекул
Спектрометрия (FTIR, дифракционные решетки, оптическая, электронная, лазерная)	Анализ многокомпонентных газов и жидкостей: MIR – анализ основных частот NIR – функции и комбинации основных частот колебаний
Рамановское рассеяние	Анализ молекул в жидкостях, например, в дисперсных и водных растворах, с помощью измерения вибрационного спектра молекул; этот метод дополняет результаты инфракрасной спектроскопии
ATR спектроскопия	Анализ многокомпонентных жидкостей в условиях низкой пропускательной способности
Дисперсионная фотометрия	Анализ частиц в газах и жидкостях; определение влажности образцов
Микроволновая абсорбция	Анализ молекул газа, обладающих постоянным дипольным моментом; измерение содержания влажности в твердых телах
Парамагнитная восприимчивость	Анализ молекул кислорода
Теплопроводность	Анализ бинарных газовых смесей
Измерение плотности	Анализ бинарных смесей газов и жидкостей
Измерение скорости звука	Анализ бинарных смесей газов и жидкостей; также применяется для определения плотности, размеров частиц и структурных изменений
Измерение вязкости	Анализ жидкостей и веществ в жидком состоянии
Измерение индекса рефракции	Анализ бинарных смесей жидкостей
Измерение емкостного сопротивления	Анализ влажности воздуха
Измерение неоднородности распределения масс	Определение следов влаги в газах
Масс-спектрометрия	Анализ газовых смесей; особенно подходит для анализа реагирующих компонентов в горячем состоянии; анализ инертных газов
Хемо-люминисценция	Определение следовых количеств N, SO ₂ , O ₃
Фотометрия пламени	Определение газообразных соединений серы
Ионизационные методы (ионизация пламенем, фотоионизация)	Определение углеводов
Газовая хроматография	Анализ газов и паров жидкостей
Хроматография жидкостей	Анализ жидкостей, подверженных разрушению при нагревании
Титриметрический анализ	Титриметрические датчики потоков
Потенциометрия	Определение pH (биосенсоры)
Амперометрия	Определение наличия газов (биосенсоры)
Измерение проводимости	Определение концентрации кислот, щелочей и растворов солей

ло 70 измерительных технологий в производственных процессах. PAT только тогда оправдывает ожидания, когда соответствующее аналитическое оборудование установлено на необходимых участках.

Современное состояние и тенденции развития PAT: промышленное производство

- **Массовое химическое производство**
PAT участвует на всех этапах процесса производства, начиная с R&D и заканчивая готовой продукцией. Аналитическое оборудование и методики присутствуют на всех этапах разработки продукта и производства, используются для мониторинга процесса, в частности, для измерения показателей загрязнения окружающей среды. PAT повсеместно используется для контроля качества и безопасности процесса. В качестве тенденции можно отметить внедрение PAT, направленных на оптимизацию затрат и потребления энергии и сырья.

- **Фармацевтическая отрасль и производство чистых химических веществ**

Фармацевтическое производство отличается тем, что объемы продукции незначительны по сравнению с химическим производством. При этом требования к качеству каждой серии очень высоки и определяются большим количеством требований регуляторных органов. Требования невысокой стоимости диктуются политикой доступности лекарств. Поэтому фармацевтическая отрасль находится на переднем крае процесса внедрения гибких PAT.

Серийное производство является характерной чертой фармацевтической промышленности, для чего разработаны соответствующие методики, которые могут использоваться для оптимизации затрат и контроля качества в производстве продукции под заказ потребителя. Ими также пользуются в технологических лабораториях на больших производствах и при производстве чистых химических веществ.

- **Биотехнология**

С расширением области применения биотехнологии производители выделили параметры, которые определяют эффективность процессов. Для области биотехнологии необходима разработка специальных аналитических технологий, направленных на решение конкретных задач, в частности:

- новые типы сенсоров, которые обеспечивают модульность построе-

ния, а также неразрушающие методики измерения в режиме реального времени;

- возможность калибровать и моделировать процесс и методику измерения биотехнологического процесса;
- технологии, основанные на QbD, и их обеспечение для полностью автоматизированного процесса;
- совместимость биосенсоров с ИТ-инфраструктурой.

Также следует провести дальнейшую работу по разработке сенсоров, необходимых для пользователя, например:

- сенсоров измерения чистоты условий;
- биомаркеров;
- системы оценки жизнеспособности клеток;
- системы определения микроорганизмов;
- сенсоров для измерения концентрации вещества в тканях и определения морфологии биоструктур.

Инфракрасная спектроскопия, флуоресценция, масс-спектрометрия и Рамановская спектроскопия находят свое применение в биотехнологических процессах. Технологии с использованием оптического волокна, биосенсоров, процесса электрофореза, калориметрии находят на этапе разработки. В биотехнологии претерпевает изменения даже такой традиционный процесс, как измерение pH.

- **Малые и средние предприятия**

Малые и средние предприятия обычно выполняют специальные заказы в узко специализированных сегментах рынка, где добавочная стоимость производства очень высока. Ошибка в производстве в таких условиях наносит серьезный ущерб доходности бизнеса. Для предприятий этого сегмента характерны гибкость производства, его высокое качество и степень надежности для того, чтобы соответствовать требованиям покупателя. Соответствие этим качествам критически важно, что и обуславливает значение PAT для этого сегмента, ведь только при его помощи можно контролировать процесс производства на молекулярном уровне.

Тенденции в R&D

Такие компании, как BASF, создавали инструментарий для анализа процессов на протяжении сотни лет, что заложило основу для развитых PAT технологий, применяемых в больших химических производствах. В долгосрочной перспективе подходы с использованием PAT

должны быть разработаны и для малых и средних производств.

- **Новые аналитические системы**

За последние годы оптическая спектроскопия молекул стала основным рабочим инструментом для PAT. В этом направлении можно ожидать миниатюризации и удешевления систем PAT. Следующим этапом развития будет построение на основе оптической спектроскопии приборов для визуализации, таких как химическая визуализация и томография, для технологических процессов. Большее распространение получают сложные методики спектроскопии, такие как масс-спектрометрия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Потребуется также развитие такого широкого направления, как технология анализа отдельных частиц вещества.

Что еще можно ожидать от PAT?

На протяжении длительного времени политические деятели и организации, которые отвечают за распределение субсидий, не придавали большого значения PAT, поскольку считали его внутренним делом компании по сокращению затрат. Инициатива FDA США по внедрению PAT изменила этот подход. Сокращение затрат фармацевтического производства в сочетании с повышением качества теперь считается социально значимым фактором. За последние годы отношение к PAT в Европе, особенно в Германии, также изменилось. Было признано, что оптимизация процесса, которая приводит к сокращению потребления энергии, имеет значение для экологии. В Германии Немецкое химическое общество (GDCh) и Общество инженеров химической и биотехнологической промышленности (DECHEMA) объединили усилия и создали рабочую группу по PAT. Первая конференция, по PAT в Европе была проведена в Германии в 2008 году. В США они проводятся ежегодно уже длительное время.

Конгресс Achema

Современные тенденции в развитии PAT и ее промышленных применений были одним из основных пунктов на повестке дня международного конгресса, который проходил 11–15 мая 2009 г. одновременно с выставкой. Перечень тем для обсуждения включал: PAT в химическом производстве, современные способы контроля процессов, безопасность ИТ-систем, диагностика, энергоэффективность. ■

www.chema.de

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

ThermoFisher SCIENTIFIC

- ИК-Фурье спектрометры и микроскопы
- Раман спектрометры



- Спектрофотометры ультрафиолетовой/видимой области



- Анализаторы ближней инфракрасной области для контроля входного сырья на складах без вскрытия упаковки



- Атомно-абсорбционные спектрометры
- Спектрометры с индуктивно-связанной плазмой



**Поставка оборудования. Инсталляция сертифицированными сервис-инженерами.
Гарантийное и послегарантийное обслуживание.**

АДРЕСА И ТЕЛЕФОНЫ ОФИСОВ В УКРАИНЕ

01021, Киев, Кловский спуск 14Б, оф. №1
Тел./Факс: (044) 230-23-73, (044) 280-66-99
e-mail: intertech@utel.net.ua

83086, Донецк, пр. Лагутенко 14, оф. №214
Тел./Факс: (062) 337-24-56, (062) 382-60-99
e-mail: intdon@intertech.donetsk.ua