

Picarro PI2114 气体浓度分析仪的应用 -  
确保 GMP 制药生产中过氧化氢的超低残留



PICARRO

# Picarro PI2114 过氧化氢气体浓度分析仪

## 隔离无菌的制药生产

高效活性药物成分 (HPAPI)、大分子 (生物制剂) 药物以及无菌灌装与后续工艺需要采用隔离且无菌的生产环境。气化过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 是隔离制药生产中杀菌的主要处理方法。如果在杀菌和通风后或在生产流程中的任何阶段残留的  $H_2O_2$  水平过高, 药物产品就会发生氧化和降解。这不仅代价昂贵, 还可能影响药物的安全性。

## 制药生产的 $H_2O_2$ 水平

美国职业安全与健康研究所 (NIOSH) 在 29 CFR 1900 中规定一般工业工人对  $H_2O_2$  的建议接触限值 (REL) 为百万分之一 (ppm)。其它适用标准可能因特定工业和接触时间而有所不同, 但它们通常在 ppm 范围内。虽然对人类的健康和安全来说已经足够, 但 ppm 的水平仍然过高, 无法防止药物氧化, 也无法维持药物效能、安全性和稳定性。美国食品和药物管理局 (FDA) 要求在使用  $H_2O_2$  进行灭菌的隔离应用中, 最大残留水平为 100 ppb。

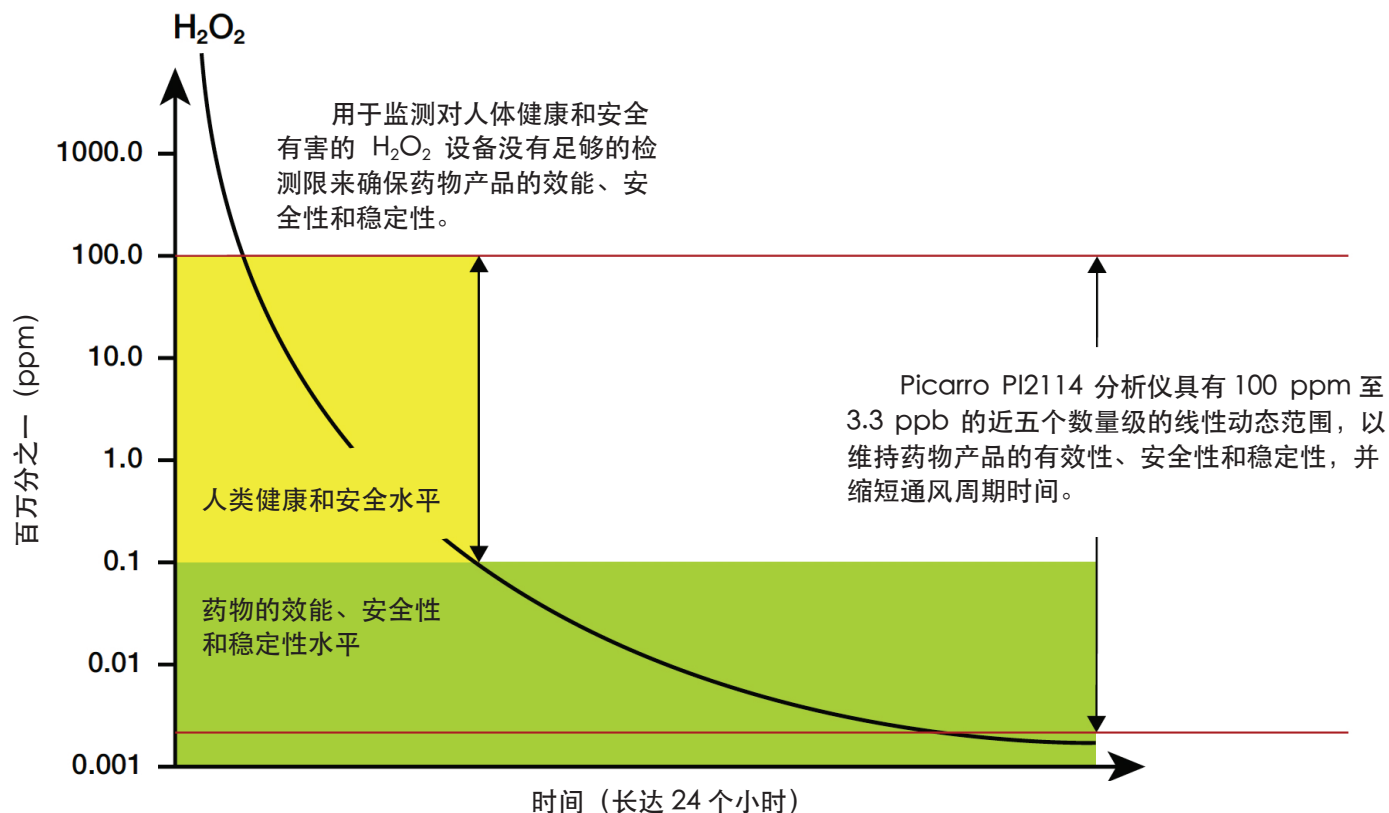
为避免氧化, 一些生物制药商设置了低至 30 ppb 的水平。以 ppm 为单位来测量接触限值的健康和卫生监测仪不能确保  $H_2O_2$  水平低至足以避免药物产品氧化。

## 确保超低 $H_2O_2$ 水平

如图 1 所示, Picarro PI2114 气体浓度分析仪具有近五个数量级的线性动态范围, 可以持续测量  $H_2O_2$  水平。这确保用户:

- 测量低至 3.3 ppb 的  $H_2O_2$  水平, 以避免氧化, 也有助于维持药物的效能、安全性和稳定性。
- 从通风周期早期开始监测残留的  $H_2O_2$  水平, 以确定其何时可达到足够低的水平, 从而开始可靠的生产作业。
- 在整个生产流程中持续监测残留的  $H_2O_2$ , 以确保其不会因材料的废气释放而上升至不可接受的水平。

图1 在通风周期内监测残留  $H_2O_2$  水平





# Picarro PI2114 过氧化氢气体浓度分析仪



图2 Picarro PI2114 气体浓度分析仪提供了从 100 ppm 至 3.3 ppb 的  $H_2O_2$  持续监测，精度为 1.1 ppb

## 优异的 CRDS 技术

PI2114 分析仪（图2）以约 10 秒的间隔，提供了从 100 ppm 至 3.3 ppb 的  $H_2O_2$  持续监测，5 分钟均值的精度为 1.1 ppb。零至 1 ppm，从 10% 至 90% 浓度上升以及从 90% 至 10% 浓度下降，响应时间小于1分钟。获得专利的光腔衰荡光谱（CRDS）技术在宽动态范围内提供了精密、准确的气体浓度测量，因为其测量的是  $H_2O_2$  气体吸收光的速率。

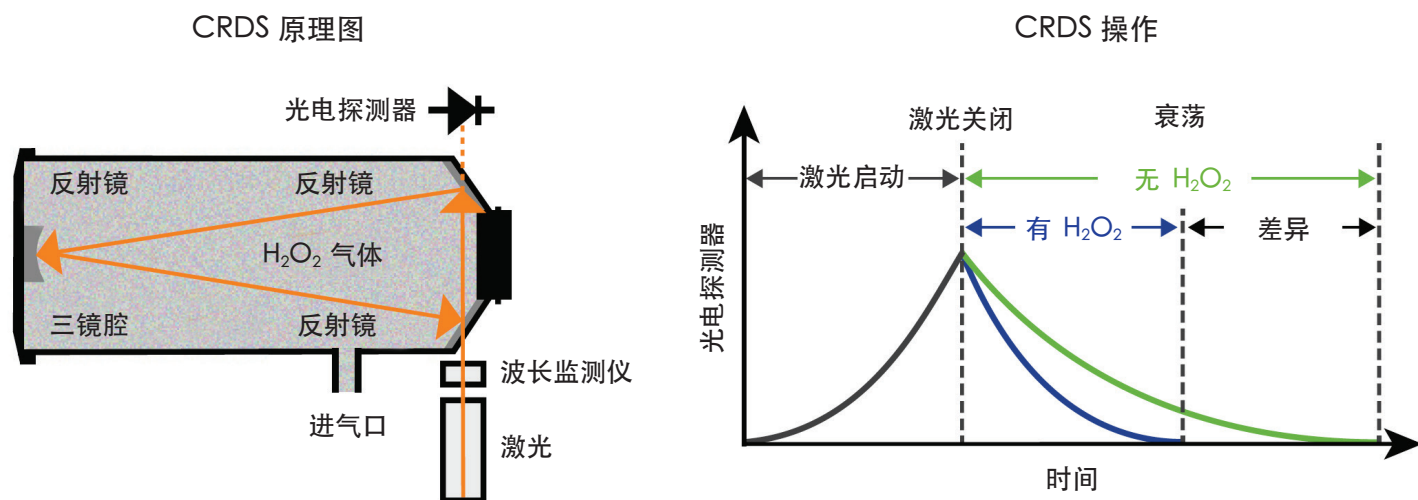
单频激光二极管的光束进入三镜腔，产生连续的行波光，如图 3 原理图所示。获得专利的波长监测仪锁定了激光波长，以确保光谱的精度。当激光开启时，腔内充满了循环激光。快速光电探测器能探测到从其中一个反射镜漏出的少量光，从而产生一个与腔内光强度成正比的信号。

当光电探测器信号达到阈值水平（在几分之一微秒内）时，连续波激光器关闭。腔内的光强度以指数形式稳定地衰减至零。这种衰减或衰荡通过光电探测器实时测量。

PI2114 分析仪会自动连续计算腔内的衰荡时间，可进行精密、量化测量。在腔内含有  $H_2O_2$  或不含有  $H_2O_2$  的情况下进行衰荡测量，最终浓度数据由衰荡时间之间的差异得出，如图 3 操作说明所示。

因此， $H_2O_2$  浓度测量与激光强度波动或绝对激光功率无关。这使得 PI2114 分析仪几乎不受激光和探测器变化影响。而长期稳定性和获得专利的激光波长监测技术则可大大降低对校准的需求。

图3 CRDS原理图及操作



# Picarro PI2114 过氧化氢气体浓度分析仪



Picarro PI2114 分析仪确保了过氧化氢的超低残留水平，以帮助避免药物被氧化，并保障了GMP制药生产应用中药物的效能、安全性和稳定性，其中包括高效原料药 (API) 和生物制剂的生产以及无菌灌装与后续工艺（如左图所示）。

## 制药 GMP 合规性

PI2114 分析仪符合制药生产的 GMP 要求。软件符合 21 CFR Part 11 条款关于电子记录和电子签名方面的规定，可定义管理员、操作员和技术员的用户角色和访问权限。分析仪可配置为自动以数字格式或可选的模拟信号输出，至安全的 SCADA 控制系统或数据记录设备。

PI2114 分析仪几乎不需要校准或维护。然而，GMP 指导原则要求用户定期验证系统性能。虽然 Picarro 通过  $H_2O_2$  全蒸发法提供了一种验证方案，但它需要湿化学法和 8 至 24 个小时才能完成。

作为替代方案，Picarro 开发了一种使用甲烷作为替代气体的验证方案。与  $H_2O_2$  全蒸发方法相比，替代气体方法能够更容易和快速地验证分析仪的精度，并能生成一个有电子签名报告。

Picarro 还提供了安装验证 (IQ) 和操作验证 (OQ) 的检查表，使分析仪能够快速方便的安装并投入使用，并符合 GMP 要求。

**“流程合规性、稳健性以及效率是最为重要的。”**

麦肯锡咨询公司的一份名为“生物制药的快速发展：挑战和机遇”的报告讨论了药物开发和生产的关键事项。关于质量要求，报告指出，“流程合规性、稳健性以及效率是最为重要的。” Picarro PI2114 分析仪旨在帮助公司同时应对所有三个挑战，以确保 GMP 制药生产环境中  $H_2O_2$  的超低残留。

## 关于 Picarro

Picarro 是气体浓度和同位素分析仪的主要供应商，已在 62 个国家提供了逾 3000 台仪器。主要的制药公司、合同加工外包公司 (CMO) 和隔离器公司使用 Picarro 过氧化氢分析仪已有十多年历史。Picarro 分析仪和系统广泛应用于其他应用领

域，包括能源、公用设施、半导体和地球科学。公司总部位于美国加州的硅谷中心，诸多拥有博士学位的科学家和光学工程师负责设计了这些分析仪，而仪器的生产中心也在总部。