

多物理场建模 在生物制药行业的应用

在美国安进 (Amgen) 公司, 各类多物理场仿真 App 在优化工艺、改进工作流程, 以及确保药品安全和疗效等多个方面发挥了重要作用。

作者 ZACK CONRAD

由于药物的研发模式、功能和商业化阶段复杂多样, 所以应用于生物制药行业的各类建模和仿真工具需要同时具备广泛的适用性和足够的专业深度。

安进 (Amgen) 公司是市场领先的跨国生物制药企业。为了确保药物的有效性和安全性, 公司的研发人员将多物理场仿真这一工具应用到了药品加工的整个流程中。安进公司生产的各类药物惠及全世界数百万身患重疾的病人。一款药品成功面世的背后离不开大量的研发及生产流程。安进公司正在通过构建多样化的工艺模型组合来优化工作流程。在一个对工艺模型而非产品模型更为重视的行业中, 这样的工艺优化也成为了企业制胜的法宝。安进公司的工艺开发总监 Pablo Rolandi 负责使用 COMSOL Multiphysics® 软件为公司的研究人员建立一个平台化的建模环境。Rolandi 解释道: “COMSOL 软件是一个具有现代设计理念的成熟平台。简明、流畅、易用的接口和图形用户界面, 以及强大的单物理场和多物理场仿真功能, 让我们能够创建出丰富多样的工具。” 为应对各个研发阶段中出现的各类问题, Rolandi 和团队成员将目光投向多物理场建模, 希望在这里找到解决方案。在很多项目中, 仿真解决方案也会伴随着仿真 App 的开发。研发团队利用软件中的“App 开

发器”, 直接将模型转换成仿真 App, 通过定制化的用户界面让最终用户无需掌握专业的建模知识, 就能够运行仿真, 并利用仿真结果指导后续工作。在过去的一年半中, 他们开发了许多简单易用、交互性强且易于部署的仿真 App, 让企业在工艺开发、生产作业和研发等各个环节中受益于仿真带来的优势。

⇒ 消除生产中的瓶颈

Rolandi 的团队通过开发定制化的仿真 App, 解决了生产工艺中的诸多问题, 对干燥工艺进行优化是其中最具代表性的案例之一。该项目是为了将小分子药物的生产线从合同生产外包企业 (contract manufacturing organization, 简称 CMO) 搬迁到安进公司在新加坡开设的工厂。生产线采用了如图 1 中所示的干燥工艺。其中,

使用搅拌过滤干燥器 (agitated filter dryer) 执行隔离干燥的工序, 被认为是生产过程中的潜在瓶颈, 这一问题可能为满足产品的市场需求带来巨大风险。于是 Rolandi 及其团队开始着手模拟干燥工序并试图简化工艺流程。然而 CMO 在干燥工艺的前三个步骤 (图 1) 中使用了不同类型的干燥器, 而他们当时缺少可以表征分离设备特性的数据, 因此无法对工艺进行准确建模, 也就无从判断工作条件的改变对生产过程的影响。

干燥系统的已知属性包括: 材料属性、设备的几何参数, 以及如湿度、温度、压力以及是否包含搅拌等一系列工作条件。此外, Rolandi 还需要确定两个关键因素: 新投入使用的搅拌过滤干燥器的蒸发率和扩散系数。他们为此进行了广泛的数据采集, 并使用多物理场仿真, 估算了用于表征模

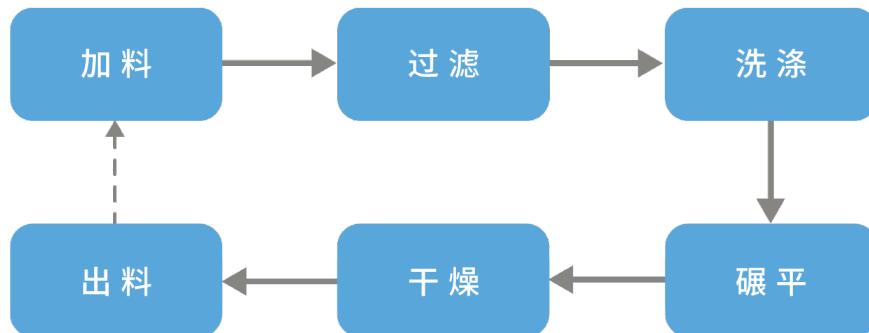


图 1. 典型的分批过滤和干燥工艺的基本步骤, 该工艺的目的是对化学物质进行隔离或物理分离。

型特性的回归参数。在完成上述分析后,他们创建了可计算干燥时间的仿真 App,并将其提供给工艺工程师,用于确定一些关键生产阶段中的工作条件。终端用户可以在如图 2 所示的仿真 App 中直观地查看工作条件变化所产生的影响。借助仿真 App,他们发现,在搅拌器中添加一个加热板,可以减少干燥时间,从而减弱了瓶颈的限制,提高了整体生产效率。

⇒ 符合灭菌质量标准

安进公司的一支生产团队遇到了有关灭菌方面的问题。制造商供应的化合物装在原料容器中进行运输。这些容器通常是小药瓶。由于药品中的细菌可能造成极大的健康危害,所以需要对所有容器进行灭菌消毒,达到规定的卫生标准后才能重新使用。在标准的灭菌方案中,使用环氧乙烷的扩散作为主要的物质传输机理,这种方法并不能满足新型容器的灭菌要求。

毫无疑问,灭菌的过程需要进行调整。Rolandi 并未依赖不必要的实验和昂贵的迭代试错,而是带领团队首先使用仿真软件模拟了环氧乙烷在药瓶中的扩散情况。

团队基于仿真模型开发出的仿真 App 可以用于选择渗透边界和污染边界、输入溶解度和扩散常数,以及生成随时间变化的环氧乙烷浓度分布图(图 3)。工艺工程师可以利用仿真 App 来判断环氧乙烷的浓度是否足以保证充分杀菌。令人欣喜的是,仿真 App 的使用有效地减少了实验次数,甚至无需进行实验,项目的整体进度由此加快了数月。“结果表明,创建仿真 App 让研发效率得到了大幅提升。”Rolandi 评论道。

⇒ 仿真的扩展

Rolandi 表示:“我非常热衷于思考如何将仿真应用于先进技术的开发与集成。

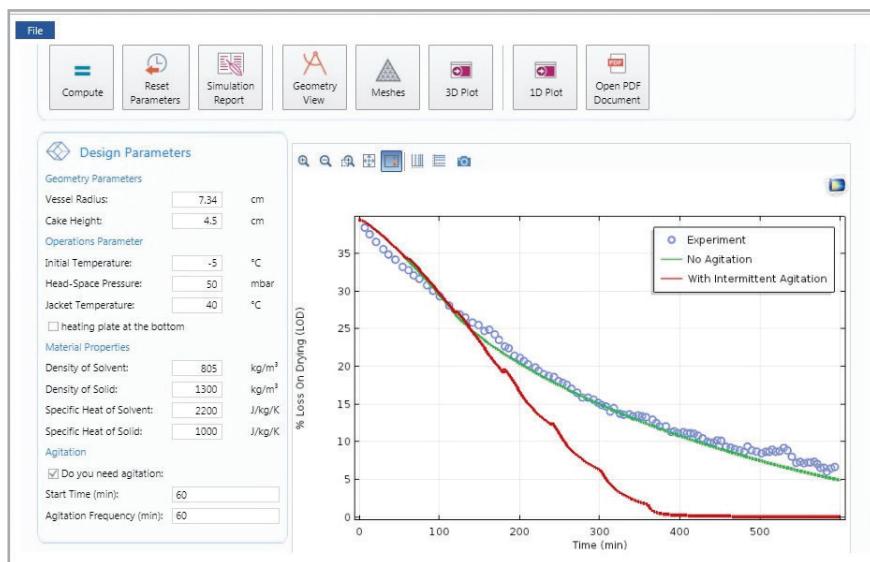


图 2. 仿真 App 分别计算了无搅拌(绿色)和间歇搅拌(红色)所需的干燥时间,并将计算结果与实验数据进行了比较。

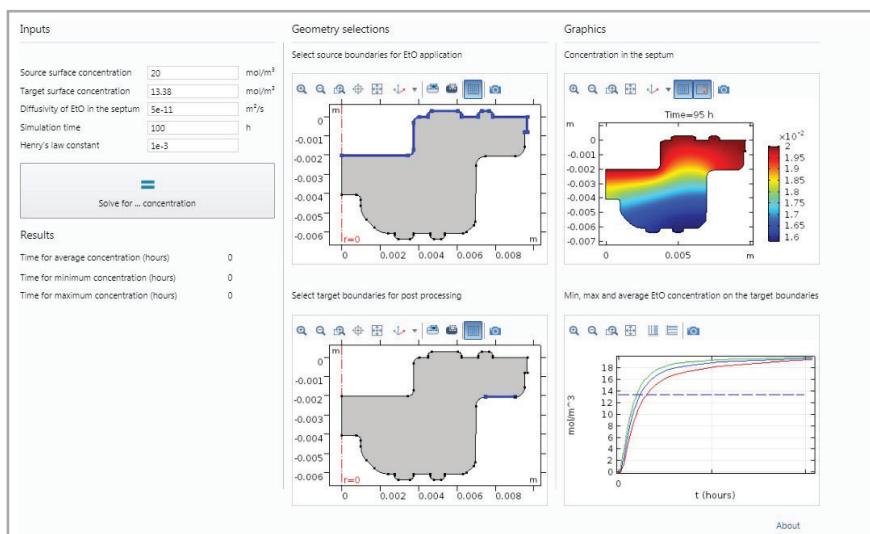


图 3. 灭菌过程仿真 App, 可用于计算环氧乙烷的浓度。

在我看来这是一个具有战略性的挑战,目前这项工作才刚刚起步。”他的目标之一是在模型中加入不确定因素。在真实世界中,参数多为不确定的值,工作条件也复杂多变。将这些可变因素集成到仿真中,可以得到更加贴合实际应用场景的预测结果。

举例来说, Rolandi 与团队成员正在研发一款自动注射器,这种装置可以自动将药物注射到患者体内,无需医师进行操作。给药时长是注射器的一个关键参数,需

要非常精准地进行控制,才能确保药物达到预期疗效。问题在于,给药时间取决于多种因素,而所有因素均有不同程度的不确定性,这些因素包括容器的几何形状、药物的粘度和体积、注射器的弹簧常数,以及柱塞的摩擦常数。如果不对上述因素的不确定性加以考虑,便不能准确模拟给药时间,也就无法精确控制注射器以达到预期效果。在工艺建模中,创建预期结果的概率分布是一项有效的分析手段,有助于更全面

地了解系统的性能表现。

为了更好地掌握参数的不确定性对系统整体性能的影响, Rolandi 及其团队使用多物理场仿真对系统执行了全局灵敏度分析, 并严格量化了各因素变化带来的影响。团队通过分析得到了每个参数的灵敏度指数, 即各参数对结果产生影响的权重。他们发现药品粘度、弹簧常数和针头几何形状对注射时间产生影响的权重总和约为 90%。他们据此大幅简化了模型, 因为既然只有少量参数会对注射时间产生显著影响, 那么只要合理地加强对关键组件供应商的规范管理, 就能更加简单有效地掌控不确定性和风险。

研究人员也同样将注射时间模型封装成了一个易于使用和部署的仿真 App。这个仿真 App 可以让用户定义输入分布, 运行不确定性和灵敏度分析, 自动编写报告以及显示模型文档(图 4)。仿真 App 不仅有助于节省时间和成本, 还让研究人员可以更加有效地管理整个过程中的不确定性。

⇒ 部署仿真 App

安进公司在公司内部安装了 COMSOL Server™ 产品, 让更多员工可以自由地通过网络环境使用仿真 App。“我们非常希望把手中的一系列仿真 App 分发给公司的每一位员工。”Rolandi 表示,“在 COMSOL 软件的帮助下, 目前约有十几个仿真 App 正在公司的各个部门发挥着重要的作用, 这让我感到非常自豪。”COMSOL Server 不仅让仿真 App 的部署变得非常简单, 同时改进了产品的生命周期管理。用户只需通过网

“在 COMSOL 软件的帮助下, 目前约有十几个仿真 App 正在公司的各个部门发挥着重要的作用, 这让我感到非常自豪。”

—— PABLO ROLANDI, 安进公司工艺开发总监

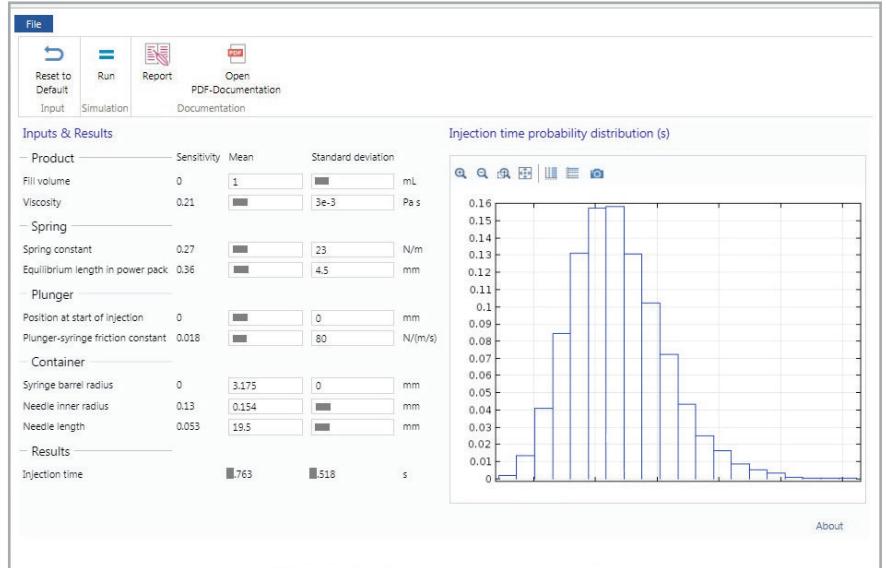


图 4. 自动注射器模型仿真 App 显示了注射时间的概率分布。涉及知识产权的数据已被隐藏。

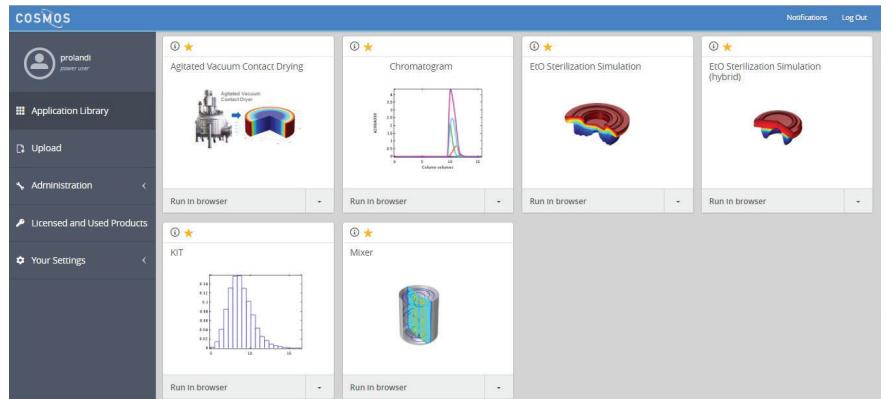


图 5. 安进公司为自己的 COMSOL Server 库设计了专属商标, 他们将系统命名为 COSMOS。

页浏览器登录, 即可访问 Rolandi 团队开发的仿真 App 库。为了使系统更加成熟易用, 他们计划移除手动输入部分, 将 COMSOL 模型作为“计算内核”使用。这可以通过使用大量基于模型研究得到的先进算法, 实现对模型的重复利用。这一方式标志着仿真分析向企业级建模迈出的关键一步, 并

将为庞大的用户群和合作伙伴带来实际的商业价值。❖



Paulo Rolandi, 安进公司工艺开发总监