

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047516**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.31

(51) Int. Cl. **G01N 30/86** (2006.01)
G01N 30/88 (2006.01)

(21) Номер заявки
202292421

(22) Дата подачи заявки
2017.10.25

(54) **СПОСОБЫ И СИСТЕМЫ АНАЛИЗА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

(31) **62/412,563**

(32) **2016.10.25**

(33) **US**

(43) **2022.11.30**

(62) **201990986; 2017.10.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИДЖЕНЕРОН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Мао Натан, Ширли Эрик, Шиллинг
Бернхард, Карвер Скотт, Макдермотт
Стефани, Матилла Джон, Бак Ханн
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2010019814
WO-A2-2009094203
US-A1-20090277254
US-A1-20150233873
CHRISTOPHER BORK ET AL., "Online
integrity monitoring in the Protein A step of
mAb Production Processes-increasing reliability
and process robustness", BIOTECHNOLOGY
PROGRESS., Vol. 30, No. 2, page 383-390, DOI:
10.1002/btpr.1849, 13.01.2014

(57) Варианты осуществления настоящего изобретения направлены на способы и системы для оценки целостности хроматографических колонок, систем и процессов. Способы и системы могут включать одно или более из извлечения комбинации блока и сигнала для анализа, выполнения анализа перехода, выполнения одного или нескольких статистических контролей процесса и/или реализации внутрипроцессорных контролей на основе статистических контролей процесса.

047516
B1

047516
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет заявки на патент США № 62/412563, поданной 25 октября 2016 г., полное раскрытие которой включено здесь посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Аспекты настоящего изобретения относятся, в общем, к системам и способам хроматографии и, в частности, к вариантам осуществления способов и систем для анализа хроматографических данных, например, для внутривещного мониторинга и контроля хроматографических систем.

Уровень техники

Хроматографические процессы с уплотненным слоем сорбента играют важную роль в производстве биологических лекарственных продуктов. Многие активные биологические препараты, такие как белки, подвергаются очистке, для того, чтобы их можно было применять в лекарственных препаратах, с использованием хроматографии с уплотненным слоем сорбента. Следовательно, функционирование хроматографической колонки может оказывать существенное влияние на критические технологические параметры (СРР) и критические показатели качества (СQA). Кроме того, сложность и размер биологических препаратов по сравнению, например, с небольшими молекулами, могут значительно усложнить анализ качества и чистоты биологического препарата. Таким образом, мониторинг качества, согласованности и целостности хроматографических процессов и оборудования с помощью внутривещного контроля важен для обеспечения соответствия качества продукции любым применимым стандартам (например, государственным нормативным документам).

Как правило, целостность колонки можно определить равномерным потоком пробки в подвижной фазе через неподвижную фазу колонки (например, смолу). Примеры потери целостности колонки могут включать, например, доказательства наличия каналирования, свободного пространства, загрязненных участков потока и тому подобное. Наличие каналирования может возникнуть, когда, помимо прочего, подвижная фаза может пройти некоторое расстояние от входа на колонку до выхода из колонки без контактирования со стационарной фазой. Свободное пространство может относиться, среди прочего, к тому, когда в колонке создается латеральная зона, которая допускает поток подвижной фазы без пробки. Загрязненные участки потока могут включать грязь или другие остатки на поверхностях входного фрита или выходного фрита или в порах смолы.

Существует несколько методик для мониторинга эффективности и целостности хроматографической колонки. Для некоторых способов, таких как метод импульсной инъекции, используемый для измерения высоты, эквивалентной теоретической тарелке (НЕТР), требуются буферные растворы, для которых необходимо специальное приготовление. Для методов импульсной инъекции обычно требуется функционирование хроматографического оборудования и колонки вне обычных процессов, что приводит к увеличению времени процесса и трудозатрат. Другие методы включают мониторинг критических параметров (например, стадийный выход, объем предварительного пула и максимальная оптическая плотность во время загрузки) как часть обычного производства. Однако установка пределов сигналов тревоги на основе этих параметров является сложной и неточной и может привести к ложным сигналам тревоги или слишком широким пределам.

Существует потребность в способах, системах и процессах для измерения и контроля эффективности и целостности колонки с точностью и прецизионностью и с минимальным нарушением процессов. Кроме того, за счет присущих различий между хроматографическими колонками, циклами хроматографической колонки и/или производственными партиями любого конкретного продукта, который подвергается хроматографическому анализу, существует потребность в способах, системах и процессах, с помощью которых можно адаптировать анализ эффективности и целостности колонки для конкретной колонки или колонок, конкретного цикла или циклов и/или конкретной партии или партий продукта. Наконец, существует необходимость в точных внутривещных контролях, в которых используется такой анализ, а также в способах и системах для реагирования на отклонения от таких контролей, чтобы можно было выявить проблемы с целостностью и эффективностью колонки и провести корректирование на ранней стадии с минимальными потерями и затратами.

Сущность изобретения

Варианты осуществления настоящего изобретения могут быть направлены на способ контроля процесса, который включает: получение необработанных хроматографических данных, включающих множество сигналов, где каждый сигнал из множества сигналов связан с одним из множества блоков; получение подмножества данных выбором комбинации первого блока и первого сигнала из необработанных хроматографических данных; генерирование обработанных хроматографических данных применением метода шумоподавления к подмножеству данных; генерирование данных перехода выполнением анализа перехода на обработанных хроматографических данных; и выполнение действия на основе данных перехода.

В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать выполнение анализа на хроматографической колонке, где можно получить необработанные хроматографические данные из анализа на хроматографической колонке. В еще одних вариантах осуществления необработанные хроматографические данные могут быть получены из установки для хроматографического процесса. В еще одних вариантах осуществления каждый блок из множества блоков может соответствовать стадии в про-

цессе хроматографии. В дополнительных вариантах осуществления выбранная комбинация может включать первый блок, первый сигнал и второй сигнал из множества сигналов.

В еще одних вариантах осуществления способ также может включать выбор комбинации первого блока и первого сигнала в соответствии с профилем, определяющим множество критериев выбора. В некоторых вариантах осуществления множество критериев выбора может включать: насколько блоки появляются с регулярными интервалами в хроматографическом цикле; степень, с которой один из множества сигналов насыщает детектор; степень, с которой множество сигналов приближается к стационарной фазе на отдельном уровне; величину вариации множества сигналов; и/ или число точек перегиба, показанных множеством сигналов во время фазы перехода.

В некоторых вариантах осуществления выбор комбинации первого блока и первого сигнала может включать выбор первичной комбинации блока и сигнала, и способ дополнительно может включать выбор вторичной комбинации блока и сигнала. В дополнительных вариантах осуществления метод шумоподавления может включать: выбор части набора данных для анализа с использованием заранее установленных контрольных точек; нормализацию части для предупреждения величины отклонения; использование, по меньшей мере, одного сглаживающего фильтра на части для генерирования сглаженных данных; и анализ части на динамическую ошибку сигнала. В еще одних вариантах осуществления способ дополнительно может включать: выбор сглаженных данных, соответствующих признаку хроматографического перехода, где признак включает одно из: длительности производной; максимальной интенсивности; продолжительности от инициации; или ожидаемого фонового шума датчика. В еще одних вариантах осуществления анализ перехода может включать генерирование кривой с использованием обработанных хроматографических данных и анализ кривой для генерирования параметров эффективности.

В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать генерирование контрольной карты индивидуальных значений, контрольной карты скользящих размахов или контрольной карты размахов на основе данных перехода и генерирование данных по эффективности применением статистического контроля процесса для контрольной карты индивидуальных значений, контрольной карты скользящих размахов или контрольной карты размахов, где выполнение действия на основе данных перехода может включать выполнение действия на основе данных по эффективности. В некоторых вариантах осуществления применение статистического контроля процесса может включать выполнение одного из многофакторного анализа данных или анализа главных компонент. В некоторых вариантах осуществления выполнение действия на основе данных по эффективности может включать генерирование уведомления о событии, генерирование оценки события или генерирование формы уведомления об отклонении. Некоторые варианты осуществления настоящего раскрытия могут включать способ хроматографии, который включает выполнение способа контроля процесса во время анализа на хроматографической колонке.

Некоторые аспекты настоящего изобретения могут относиться к способу контроля процесса, включающему: получение выборки необработанных хроматографических данных; генерирование сглаженных данных применением метода шумоподавления к выборке необработанных хроматографических данных, генерирование обработанных хроматографических данных выбором сглаженных данных, соответствующих признаку хроматографического перехода, и выполнение действия на основе обработанных хроматографических данных. Методика шумоподавления может включать выбор части сглаженных данных для анализа с использованием заранее установленных значений, нормализацию части данных для предупреждения величины отклонения, использование, по меньшей мере, одного сглаживающего фильтра на части данных для генерирования сглаженных данных и анализ части данных на динамические ошибки сигналов.

В некоторых вариантах осуществления получение выборки необработанных хроматографических данных может включать получение необработанных хроматографических данных, включающих множество сигналов и множество блоков, где каждый сигнал из множества сигналов может быть связан с блоком, и выбор комбинации первого блока и первого сигнала из необработанных хроматографических данных.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно может включать применение обработанных хроматографических данных для генерирования одной из контрольной карты индивидуальных значений, контрольной карты скользящих размахов или контрольной карты размахов и генерирования данных по эффективности применением статистического контроля процесса к контрольной карте индивидуальных значений, контрольной карте скользящих размахов или контрольной карте размахов проведением многофакторного анализа данных или анализа главных компонент. В некоторых вариантах осуществления выполнение действия на основе обработанных хроматографических данных может включать выполнение действия на основе данных по эффективности. В некоторых вариантах осуществления действие может включать генерирование уведомления о событии, генерирование оценки события или генерирование формы уведомления об отклонении.

Некоторые аспекты настоящего изобретения могут включать способ контроля процесса, где способ включает получение обработанных хроматографических данных, включающих комбинацию первого блока и первого сигнала, выполнение анализа перехода на обработанных хроматографических данных, генерирование одной из контрольной карты индивидуальных значений-контрольной карты скользящих размахов-контрольной карты размахов (I-MR-R) на основе анализа перехода, ге-

нерирование данных по эффективности применением метода многофакторного анализа данных для карты I-MR-R и выполнение действий на основе данных по эффективности. Действие может включать одно из генерирования уведомления о событии, генерирования оценки события или генерирования формы уведомления об отклонении.

В некоторых вариантах осуществления обработанные хроматографические данные могут включать выборку необработанных хроматографических данных, к которым был применен метод шумоподавления. В некоторых вариантах осуществления выборка необработанных хроматографических данных может быть получена из установки для хроматографического процесса.

Краткое описание фигур

Прилагаемые фигуры, которые включены и составляют часть данного описания, иллюстрируют раскрытые варианты осуществления и вместе с описанием служат для объяснения принципов раскрытых вариантов осуществления.

На фиг. 1 в схематической форме представлена примерная хроматографическая система, с которой могут быть выполнены различные варианты осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 2 представлена примерная хроматограмма.

На фиг. 3 представлен примерный нормализованный график повышающего хроматографического перехода.

На фиг. 4 представлен график повышающих хроматографических переходов блоков уравнивания по электропроводимости для трех партий согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 5 представлен примерный процесс анализа хроматографических данных и выполнения контроля процесса согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 6 представлен еще один примерный процесс анализа хроматографических данных и выполнения контроля процесса согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 7 представлен примерный файл данных согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 8 представлен примерный график загрузки многофакторной модели согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 9 представлен примерный процесс сглаживания данных согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 10 представлен график загрузки каждой переменной в главной компоненте из 27 партий согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 11 представлен примерный график баллов из 27 партий согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 12 представлен примерный график загрузки многофакторной модели согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 13 представлен примерный график баллов согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 14 представлена контрольная карта индивидуальных значений для коэффициента асимметрии при функционировании конкретной хроматографической установки согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 15 представлена контрольная карта скользящих размахов для коэффициента асимметрии при функционировании конкретной хроматографической установки согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 16 представлена контрольная карта размахов для коэффициента асимметрии при функционировании конкретной хроматографической установки согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 17 представлена контрольная карта индивидуальных значений для негауссовского распределения HETP (NG-HETP) согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 18 представлена контрольная карта скользящих размахов для NG-HETP согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 19 представлена контрольная карта размахов для NG-HETP согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 20 представлена еще одна контрольная карта индивидуальных значений для NG-HETP согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 21 представлена еще одна контрольная карта индивидуальных значений для NG-HETP согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 22 представлена примерная система, с которой могут быть выполнены аспекты настоящего раскрытия.

На фиг. 23 представлен примерный пользовательский интерфейс согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

На фиг. 24 представлен примерный отчет согласно некоторым аспектам настоящего изобретения.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к усовершенствованиям в производстве лекарственных продуктов и лабораторных способах, а также к усовершенствованиям в функциональных возможностях компьютера, связанного с производством лекарственных продуктов и лабораторными способами. В частности, аспекты настоящего раскрытия относятся к способам и системам хроматографического анализа, а также к способам и системам анализа хроматографических данных, например, для мониторинга и контроля хроматографических процессов и систем.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Специалист с обычной квалификацией в данной области техники поймет, что возможны обычные вариации раскрытых материалов, способов и примеров без чрезмерного экспериментирования. Все публикации, заявки на патент, патенты, последовательности, базы данных и другие ссылки, упомянутые здесь, включены здесь посредством ссылки во всей их полноте. В случае конфликта настоящего описание изобретения, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

Как здесь используется, термины "содержит", "содержащий" или любые их производные предназначены для охвата неисключительного включения, так что процесс, способ, изделие или устройство, которые содержат список элементов, не включают только эти элементы, но могут включать другие элементы, которые явно не перечислены или не присущи такому процессу, способу, изделию или устройству. Термин "примерный" в большей степени используется в смысле "пример", а не "идеальный". Для таких терминов и для терминов "например" и "такие как" и их грамматических эквивалентов, выражение "и без ограничения" следует понимать, как следовать, если явно не указано иное. Как здесь используется, термин "примерно" и обозначение "~" предназначены для учета вариаций, возникших за счет экспериментальной ошибки. Все измерения, представленные здесь, понимаются как модифицированные термином "примерно" независимо от того, используется этот термин явно или нет, если явно не указано иное. Как здесь используется, формы единственного числа "a", "an" и "the" включают множественные ссылки, если контекст явно не диктует иное. Более того, в формуле изобретения значения, пределы и/или другие диапазоны означают значение, предел и/или диапазон $\pm 10\%$.

Как здесь используется, термин "антитело" включает антигенсвязывающие молекулы, а также антигенсвязывающие фрагменты полных молекул антител. Термины "антигенсвязывающий участок" антитела, "антигенсвязывающий фрагмент" антитела и тому подобное в контексте настоящего описания включают любой встречающийся в природе, полученный ферментативным путем, синтетический или генно-инженерный полипептид или гликопротеин, который специфически связывается с антигеном с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из полных молекул антител, с использованием любых подходящих стандартных методов, таких как протеолитическое расщепление или методы генной инженерии для получения рекомбинантных структур, включающие манипулирование с и экспрессию ДНК, кодирующую вариабельные и необязательно константные домены. Такая ДНК известна и/или легко доступна, например, из, коммерческих источников, библиотек ДНК (включая, например, фаговые библиотеки антител) или может быть синтезирована. ДНК можно секвенировать и манипулировать с ней химически или с помощью методов молекулярной биологии, например, для размещения одного или более вариабельных и/или константных доменов в подходящей конфигурации или для введения кодонов, включения остатков цистеина, модификации, добавления или делеции аминокислот и так далее.

Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагменты; (ii) F(ab')₂-фрагменты; (iii) Fd-фрагменты; (iv) Fv-фрагменты; (v) молекулы одноцепочечных Fv (scFv); (vi) фрагменты dAb; и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, имитирующие гипервариабельные участки антитела (например, отдельный определяющий комплементарность участок (CDR), такой как пептид CDR3), или пептиды с ограниченной конформационной свободой FR3-CDR3-FR4. Другие генно-инженерные молекулы, например домен-специфические антитела, антитела с одним доменом, антитела с делецированным доменом, химерные антитела, CDR-привитые антитела, диатела, триатела, тетратела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, бивалентные нанотела и др.), иммунофармацевтические средства на основе модульного низкомолекулярного белка (SMIP) и вариабельные домены акулы IgNAR, также входят в понятие "антигенсвязывающий фрагмент", как здесь используется.

Как здесь используется, термин "биологический препарат" может относиться к крупной молекуле (например, имеющей размер, превышающий 30 кДа), продуцированной в живой системе, такой как клетка. Биологические препараты могут включать белки (например, антитела), нуклеиновые кислоты, крупные сахара и т.д. В отличие от небольших молекул, которые могут иметь четко определенные химические структуры, биологические препараты могут иметь очень сложные структуры, которые невозможно легко определить количественно лабораторными методами. Таким образом, может быть желательным достичь чистоты, целостности и качества в производстве биологических препаратов, чтобы обеспечить качество биологических препаратов, особенно когда они предназначены для медицинского применения.

Как здесь используется, термин "хроматография" может относиться к любому препаративному или аналитическому методу хроматографии. Несмотря на то, что большая часть настоящего изобретения представлена в контексте препаративной хроматографии с уплотненным слоем сорбента для очистки биологического препарата, предполагается, что системы и способы, раскрытые здесь, можно применять к широкому ряду хроматографических процессов.

Как здесь используется, термин "лекарственный продукт" может относиться к объему формулированной лекарственной субстанции, распределенной в первичном упаковочном компоненте для упаковки, транспортировки, доставки и/или введения пациенту. Лекарственные продукты могут содержать активные ингредиенты, в том числе, например, биологические препараты.

Как здесь используется, термин "сырой материал(ы)" может относиться к смеси, включающей один или более биологических препаратов, для которых требуется разделение или очистка с помощью процесса хроматографии.

Как здесь используется, термин "необработанные хроматографические данные" может относиться к хроматографическим данным в исходном состоянии данных, когда они были собраны первоначально. Например, необработанные хроматографические данные могут находиться в файле формата.RES, другом формате необработанного файла или в базе данных, содержащей значения, полученные непосредственно из измерительного оборудования.

Как здесь используется, термин "извлеченные хроматографические данные" может относиться к хроматографическим данным, которые были извлечены из необработанных данных без какого-либо преобразования. Это может быть файл в формате Excel, или CSV, или база данных, находящаяся в хроматографической системе или компьютерной системе.

Как здесь используется, термин "данные с уменьшенным шумом" может относиться к данным хроматографии, таким как данные переходов, которые были нормализованы, сглажены, получены и/или выбраны.

Как обсуждалось выше, существует необходимость в мониторинге и контроле хроматографической колонки и качества процесса, например, во время многочисленных хроматографических анализов, для многих партий и с течением времени как во время, так и между анализами. Системы и способы, раскрытые здесь, могут обеспечить анализ данных хроматографических переходов (также известных как "анализ переходов") и использовать такие анализы для мониторинга эффективности хроматографической системы, выявления изменений в эффективности хроматографической системы и выполнения действий в отношении хроматографической системы на основе таких анализов и процессов. Кроме того, системы и способы, раскрытые здесь, в некоторых аспектах могут представлять часть одного или более внутрипроцессорных контролей производства или очистки и/или могут обеспечивать внутрипроцессорный контроль с использованием данных, собранных во время обычных хроматографических процессах, тем самым сводя к минимуму повышение стоимости и трудозатрат, необходимых для реализации отдельных контрольных процессов.

Теперь будет сделана подробная ссылка на примерные варианты осуществления настоящего изобретения, описанные ниже и проиллюстрированные на прилагаемых чертежах. Везде, где это возможно, одни и те же ссылочные номера будут использоваться на чертежах для обозначения одинаковых или аналогичных элементов.

На фиг. 1 в схематической форме представлена примерная хроматографическая система 100, с помощью которой могут быть выполнены различные варианты осуществления настоящего раскрытия. Система 100 включает систему подачи жидкой подвижной фазы 102, систему инъецирования материала 104, колонку 106, контроллер процесса 108, компьютерное устройство 110 и детектор 112.

Система 100 может представлять всю или элемент хроматографической системы, включая хроматографическую колонку 106. В некоторых случаях система 100 может представлять хроматографическую установку. Система 100 может включать любое аппаратное и/или программное обеспечение, необходимое для анализа на хроматографической колонке. Система 100 может быть конфигурирована для выполнения любого из различных типов хроматографии, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), ионообменная хроматография, эксклюзионная хроматография,

хроматография гидрофобного взаимодействия (HIC), обращеннофазовая хроматография, хроматография смешанного режима или аффинная хроматография. Система 100 может быть использована, например, для разделения биологических препаратов в сырой смеси, выделения и/или очистки одного типа биологического препарата и/или удаления загрязняющих веществ из смеси. В некоторых случаях система 100 может быть частью системы производства лекарственного средства, такой как система производства лекарственного средства, содержащего биологический препарат, такой как антитело.

Система подачи жидкой подвижной фазы 102 может представлять любую подходящую систему для подачи подвижной фазы на вход колонки 106. Система подачи жидкой подвижной фазы 102 может включать один или несколько резервуаров для хранения жидкой подвижной фазы (фаз), используемой для проведения сырых материалов, инъецированных системой инъецирования материала 104, через колонку 106. Система подачи жидкой подвижной фазы 102 может включать один или более насосов, выполненных с возможностью придания давления жидкой подвижной фазе (фазам). В некоторых вариантах

осуществления насосы системы подачи жидкой подвижной фазы 102 могут быть выполнены с возможностью смешивания двух или более растворителей (например, из двух или более резервуаров) в требуемом соотношении до подачи объединенного раствора на вход колонки 106. В некоторых вариантах осуществления система подачи жидкой подвижной фазы 102 может быть конфигурирована для подачи первой подвижной фазы на вход колонки 106 и затем подачи второй подвижной фазы на вход колонки 106 после того, как был подан требуемый объем первой подвижной фазы. В некоторых вариантах осуществления система подачи жидкой подвижной фазы может управляться контроллером процесса 108 или при участии человека.

Система инжектирования материала 104 может представлять любую подходящую систему для подачи сырого материала, для которого требуется разделение и/или очистка, на колонке 106. В некоторых вариантах осуществления, например, система инжектирования материала 104 может включать один или несколько резервуаров для хранения сырого материала. Такой сырой материал может включать один или более биологических препаратов, загрязняющие вещества, растворители или других материалы.

Колонка 106 может представлять любую колонку, подходящую для разделения и очистки инжектированного сырого материала из системы инжектирования материала 104. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что колонка 106 может иметь любой из множества различных размеров (например, диаметры в диапазоне примерно от 30 см до примерно 1500 см) и может быть упакована любой из множества стационарных фаз. Размер, форма и упаковка колонки 106 могут быть выбраны с учетом сырого материала, для которого требуется разделение на колонке 106.

Контроллер процесса 108 и/или компьютерное устройство 110 могут быть пригодны для контроля элементов системы 100 во время хроматографического анализа. Контроллер процесса 108 может быть связан с одним или более элементами системы 100, включая систему подачи жидкой подвижной фазы 102, систему инжектирования материала 104, колонку 106, компьютерное устройство 110 и детектор 112. В некоторых вариантах осуществления контроллер процесса 108 может представлять компьютер, запрограммированный для контроля элементов системы 100 в соответствии с требуемой процедурой. Например, в некоторых вариантах осуществления контроллер процесса может быть запрограммирован на включение и выключение насосов системы подачи жидкой подвижной фазы 102 и на включение и выключение детектора 112. В некоторых вариантах осуществления контроллер процесса 108 может иметь дисплей и/или другие элементы пользовательского интерфейса (например, кнопки, мышь, клавиатуру, сенсорный экран и т.д.), через которые могут вводиться команды, например, человеком-оператором. В еще одних вариантах осуществления контроллер процесса 108 может быть запрограммирован с использованием, например, компьютерного устройства 110.

Компьютерное устройство 110 может представлять любой компьютер, такой как настольный компьютер, серверный компьютер, ноутбук, планшет или персональное портативное устройство (например, смартфон). В некоторых вариантах осуществления компьютерное устройство 110 может иметь дисплей и/или другие элементы пользовательского интерфейса (например, кнопки, мышь, клавиатуру, сенсорный экран и т.д.), через которые могут вводиться команды, например, оператором. Компьютерное устройство 110 также может собирать данные из контроллера процесса 108 и/или других элементов системы 100, таких как детектор 112. Компьютерное устройство 110 может включать одну или несколько программ, конфигурированных для отображения или вывода таких данных, например, на экран, жесткий диск или через интернет-соединение с удаленным положением. Само компьютерное устройство 110 может быть подключено к другим элементам системы 100 через проводное соединение или может быть беспроводным образом подключено к другим элементам системы 100 (например, контроллеру процесса 108). В некоторых вариантах осуществления компьютерное устройство 110 может располагаться удаленно относительно системы 100. В некоторых вариантах осуществления компьютерное устройство 110 может быть конфигурировано для отображения одного или нескольких пользовательских интерфейсов или отчетов. В некоторых вариантах осуществления контроллер процесса 108 и компьютерное устройство 110 могут представлять единое устройство.

Детектор 112 может представлять детектор любого типа, подходящий для детектирования одного или более показателей на выходе колонки 106. Несмотря на то, что на фиг. 1 показан один детектор 112, система 100 может включать более одного таких детекторов, конфигурированных для детектирования множества показателей на выходе колонки 106. Такие показатели могут включать, например, электропроводность на выходе колонки, pH, оптическую плотность и другие показатели. В некоторых вариантах осуществления детектор 112 может представлять, например, детектор по электропроводности, ультрафиолетовый (УФ) детектор, флуоресцентный детектор, рефракционный детектор, детектор по pH, манометр или детектор любого другого типа.

Хроматографический цикл, например, анализ, проводимый с использованием системы 100, обычно может включать последовательность стадий. Такие стадии могут включать, например, стадию очистки на месте, стадию уравнивания, стадию загрузки, стадию промывки, стадию элюирования, стадию извлечения и стадию регенерации. Хроматографический цикл может отслеживаться и/или записываться с использованием данных, собранных с детектора на выходе хроматографической колонки (например, детектора 112 на выходе колонки 106). Например, УФ-детектирование и УФ-хроматограмму можно ис-

пользовать для отслеживания процесса хроматографии, например, на стадиях промывки, элюирования, сбора и извлечения. На фиг. 2 представлена примерная хроматограмма, полученная с УФ-детектированием, имеющая типичный профиль для сбора одного белка. Когда объем жидкости проходит через колонку (показано на оси X), то УФ-детектор детектирует четко устойчивый рост поглощения с одним пиком около начала стадии элюирования. Сбор можно начинать после небольшого пика элюирования, во время которого пики поглощения, когда большая часть анализа проходит УФ-детектор.

Хроматографический переход представляет собой ответ на выходе колонки (например, колонки 106) на изменение стадии на входе колонки (например, переход от стадии промывки к стадии элюирования или переход от стадии элюирования к стадии извлечения), когда одна подвижная фаза заменяется другой. В зависимости от того, какие параметры детектируются на выходе колонки (например, одним или несколькими детекторами 112), то переход может детектироваться в виде повышения (повышающий переход) или снижения (снижающий переход) в одном или более параметров, за которыми следует плато этого параметра после перехода. Например, на фиг. 3 приведен примерный нормализованный график хроматографического повышающего перехода, разделенный на три фазы. До перехода детектор детектирует значение параметра на базовой линии. Во время перехода параметр "повышается" или возрастает, и затем после перехода переходит в плато. В некоторых случаях после повышающего перехода происходит за счет насыщения детектора. Данные, полученные во время перехода, являются количественными и чувствительными к незначительным изменениям эффективности колонки.

Примеры измеряемых параметров, которые могут изменяться во время перехода, включают электропроводность, pH, концентрацию соли, поглощение света, флуоресценцию после возбуждения светом подходящей длины волны, показатель преломления, электрохимический отклик и данные, полученные с помощью масс-спектрометрического анализа. Специалист в данной области техники понимает, однако, что любые другие измеряемые параметры, которые могут изменяться во время перехода, могут быть пригодными в анализах перехода по настоящему раскрытию.

Для того, чтобы выполнить анализ перехода для определения качества и/или целостности хроматографической колонки и/или процесса, данные хроматографии можно разделить на множество блоков, где каждый блок соответствует стадии в процессе хроматографии (например, блок очистки на месте, блок уравнивания, блок загрузки, блок промывки, блок элюирования, блок извлечения, блок регенерации, блок хранения и т.д.). Каждый блок включает множество сигналов, предоставляемых одним или несколькими детекторами во время блока. Для выполнения анализа перехода можно использовать любое количество или комбинацию блоков и сигналов, например от 1 до 8 блоков (например, 1 блок, 2 блока, 3 блока, 4 блока или 5 блоков) и от 1 до 8 сигналов (например, 1 сигнал, 2 сигнала, 3 сигнала, 4 сигнала, 5 сигналов, 6 сигналов или 7 сигналов). Также может использоваться больше блоков и/или сигналов.

На фиг. 4 приведен примерный график детектированной электропроводности как функции объема во время повышающих переходов в блоках уравнивания для трех хроматографических анализов. Каждый анализ включал один и тот же процесс хроматографии на одном и том же сырьевом материале на одной и той же колонке, включая выделение одного и того же белка, но использовались разные партии сырьевого материала. Первый пик (во всех трех анализах) представляет собой основу системы. Как видно, после появления пика в трех анализах наблюдается вариация фазы перехода. Самая короткая пунктирная линия показывает наиболее близкий к идеальной фазе перехода, так как переход является наиболее "вертикальным" (т.е. происходит в кратчайшем объеме). Более длинная пунктирная линия показывает некоторые показатели, указывающие на сбой колонки, а именно раннее начало фазы перехода и сужающееся окончание. В целом, этот переход происходит в большем объеме. Сплошная линия показывает более выраженные показатели сбоя колонки, поскольку фаза перехода начинается очень рано и занимает слишком много времени, чтобы достичь насыщения. Несмотря на то, что эти различия очевидны и визуально, они не могут легко поддаваться количественной оценке или данному контексту без сопоставления друг с другом. Настоящее раскрытие обеспечивает системы и способы для выполнения анализа с использованием этих данных и для надежного выполнения контроля процессом с использованием такого анализа.

На фиг. 5 и 6 представлены примерные процессы анализа хроматографических данных и использования таких анализов для осуществления контроля процесса согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия. На фиг. 5 представлен примерный процесс с более общим уровнем детализации, тогда как на фиг. 6 представлено больше подробностей примерного процесса. Несмотря на то, что они описаны по отдельности ниже, подробности и особенности процесса на фиг. 6 применимы к процессу на фиг. 5 и наоборот.

На фиг. 5 представлен примерный общий процесс 500 анализа хроматографических данных и выполнения контроля процесса согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия. В соответствии со стадией 510 необработанные хроматографические данные могут быть обработаны. В соответствии со стадией 520 данные могут быть получены из необработанных хроматографических данных. В соответствии со стадией 530 полученные данные могут быть обработаны. В соответствии со стадией 540 обработанные данные могут быть анализированы (например, анализ перехода). В соответствии со стадией 550 может быть выполнен один или более статистических контролей процесса. Согласно стадии 560 на осно-

ве данных может быть получен отчет.

Согласно стадии 510 необработанные хроматографические данные могут быть обработаны. Необработанные хроматографические данные могут быть получены выполнением одного или более хроматографических циклов и получением сигналов из одного или нескольких детекторов (например, детектора 112 колонки 106). Сигналы могут включать, например, сигнал при УФ-детектировании, сигнал по электропроводности, сигнал давления, сигнал pH и/или другие сигналы. Данные могут быть получены, например, в контроллере процесса 108 и/или компьютерном устройстве 110 и могут быть сохранены, например, в базе данных или файле формата.RES. Данные могут включать, например, серии значений сигналов и соответствующие объемы, при которых были измерены значения сигналов. Данные также могут включать индикаторы начала и окончания каждого блока/стадии в хроматографическом цикле.

Обработка данных может включать извлечение данных и организацию данных в файле данных в компьютерном устройстве, например, компьютерном устройстве 110. Примерные файлы данных включают, например, электронную таблицу, текстовый файл, базу данных, их комбинации и тому подобное. Файлам данных, содержащим извлеченные хроматографические данные, могут быть приписаны различные метаданные, чтобы обеспечить согласованное хранение и обработку. Метаданные могут включать, например, названия, имена, даты, время анализа на колонке, объемы анализа на колонке, подвижные фазы колонки, идентификацию сырых смесей, идентификацию производственных процессов, для которых используется колонка, и/или любые другие данные, которые могут обеспечить согласованную автоматическую или ручную обработку файлов данных.

Согласно стадии 520 данные могут быть получены для анализа из файлов данных. В некоторых вариантах осуществления автоматическое программное обеспечение (такое как Cron, Jobber, макрос или другое программное обеспечение для автоматизации или последовательности выполнения программ) может отслеживать одно или более возможных мест хранения файлов данных для одного или более файлов данных, которые соответствуют одному или нескольким профилям. Файлам данных может быть присвоен профиль на основе, например, метаданных, связанных с файлами данных. Профиль может представлять собой, например, заранее составленную серию критериев выбора для того, чтобы можно было выбрать одну или более комбинаций блоков и сигналов, подходящих для выполнения анализа перехода. Профиль может быть присвоен на основе, например, типа колонки, на которой проводится анализ, характеристик подвижной фазы, объема подвижной фазы в анализе, времени анализа на колонке или любых других характеристик файлов данных.

Получение данных для анализа может включать выбор одной или более комбинаций блоков и сигналов на основе присвоенного профиля, где блок соответствует стадии в процессе хроматографии, и сигнал соответствует типу собираемых данных (например, данные по поглощению в УФ-свете, электропроводность, pH и т.д.). В некоторых вариантах осуществления может быть выбрана первичная комбинация блоков и сигналов. В дополнительных вариантах осуществления может быть выбрана первичная комбинация блоков и сигналов и одна или более вторичных комбинаций блоков и сигналов. Анализ перехода может быть выполнен сначала с первичных комбинаций блоков и сигналов, и, необязательно, затем с одной или несколькими вторичными комбинациями блоков и сигналов. Профили, критерии выбора и комбинации блоков и сигналов описаны более подробно со ссылкой на процесс 600.

Согласно стадии 530 полученные данные можно снова обработать для получения данных с уменьшенным шумом. Обработка полученных данных может включать применение одного или более методов сглаживания и/или шумоподавления к набору данных в полученных данных, таких как данные, связанные с первичной комбинацией блоков и сигналов, и, необязательно, данные, связанные с вторичной комбинацией блоков и сигналов. В некоторых вариантах осуществления обработка данных может включать стандартизацию размера набора данных, чтобы обеспечить последовательное влияние сглаживающих окон. В некоторых вариантах осуществления обработка данных может включать нормализацию данных, чтобы исключить вариацию на основе величины переходов. Такая вариация может быть связана с уникальными препаратами буферов подвижной фазы, которые имеют собственную вариабельность в конечном значении для базовой фазы или фазы насыщения.

Методы шумоподавления могут включать удаление свойственных ошибок, вносимых измерительными инструментами (например, детектором 112 в системе 100), и случайных ошибок, вносимых периодическими процессами, когда данные собираются (например, на более ранних стадиях способа 500). Шумоподавление может включать дедупликацию записей в наборе данных, детектирование и удаление выбросов и/или любой другой метод для увеличения отношения сигнал/шум в наборе данных. Шумоподавление также может включать сглаживание данных и отклонение сигнала, что более подробно описано ниже для процесса 600.

Обработанные данные могут включать, например, выход на стадиях и/или измерения других параметров подвижной фазы, которые могут находиться в форме одной или нескольких сглаженных кривых, соответствующих одному или нескольким стадиям хроматографических переходов. Одна или несколько кривых могут представлять собой массив нормализованных данных разрешающих сигналов.

Согласно стадии 540 данные с уменьшенным шумом могут быть анализированы. Такой анализ может представлять анализ перехода. Анализ перехода может включать выполнение одного или нескольких

математических действий на обработанных данных. Например, одна или несколько кривых могут быть генерированы на основе обработанных данных, например, взяв первую производную кривой, для формирования другой кривой, характеризующейся пиком. Эта кривая может быть анализирована для генерирования параметров эффективности, например, таких как число точек перегиба, максимальная скорость изменения, объем проскока через колонку, суммарная ошибка, NG-НЕТР, коэффициент асимметрии кривой и гауссовское распределение НЕТР. Эти параметры эффективности, по отдельности или в комбинации с предыдущими данными, могут помочь в определении целостности колонки.

Например, увеличение числа точек перегиба может указывать на то, что происходит небольшое количество раннего проскока через колонку, что может быть связано с нарушением целостности. Снижение максимальной скорости изменения при использовании нескольких колонок может указывать на то, что переход происходит в большем объеме, что может указывать на нарушение целостности. Уменьшение объема проскока через колонку может также характеризовать нарушение целостности. Увеличение NG-НЕТР или гауссовского распределения НЕТР может указывать на снижение целостности колонки. Другие показатели перехода могут быть получены на основе модификации вариации набора данных, коэффициента асимметрии, коэффициентов эксцесса, пиковой асимметрии, объема проскока или вымывания через колонку и общей ошибки. Анализ перехода описан более подробно ниже. Системы и способы проведения анализа перехода также описаны, например, в публикации Larson et al., Use of Process Data To Assess Chromatographic Performance in Production-Scale Protein Purification Columns, 2003, 19, 485-492, которая полностью включена `pltcm` посредством ссылки.

Результаты анализа перехода могут храниться, например, в элементе памяти компьютерного устройства 110 или в другом компьютерном устройстве вместе с другими данными. Например, все необработанные данные, наборы исходных данных, наборы сглаженных данных и данные анализа перехода могут храниться.

Согласно стадии 550 один или несколько статистических контролей процесса можно выполнить с использованием результатов анализа переходов. В некоторых вариантах осуществления статистический контроль процесса может включать выполнение методов в одной из нескольких категорий, включая 1) анализ необычных контрольных карт (например, анализ контрольной карты с индивидуальными значениями, контрольной карты скользящих размахов и/или контрольной карты размахов), 2) многофакторный анализ (MVA), или 3) комбинацию анализа необычных контрольных карт и MVA. Эти процессы могут включать, например, анализирование результатов анализа перехода как части большего набора данных, в том числе результатов анализа перехода из предыдущих хроматографических анализов, например, анализов в одном и том же производственном цикле, анализов одной и той же партии продукта, или анализов одной и той сырьевой смеси. Эти процессы описаны с дополнительной спецификой ниже для процесса 600.

Результат выполнения одного или нескольких статистических контролей процесса может относиться к данным оценки эффективности. Данные оценки эффективности могут относиться к любым данным процесса, включая результаты анализа переходов, которые имеют значение при оценке воспроизводимости и результативности процесса.

Согласно стадии 560 данные могут быть преобразованы в отчеты. В некоторых вариантах осуществления может быть получен один или несколько отчетов. Например, раскрытые способы и системы могут генерировать табличный отчет о любых результатах, анализированных с использованием данного профиля. Отчеты могут быть получены на основе желаемого количества предыдущих хроматографических анализов, для определенного периода времени, для определенных анализов и/или для определенных партий. Пример отчета показан на фиг. 24, и более подробно описан ниже.

На фиг. 6 более подробно, чем фиг. 5, показан примерный процесс 600 анализа хроматографических данных и выполнения контроля процесса в соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия. Согласно стадии 610 могут быть получены необработанные хроматографические данные. Согласно стадии 620 необработанные хроматографические данные могут быть обработаны в соответствии с профилем. Согласно стадии 630 может применяться метод шумоподавления. Согласно стадии 640, может быть выполнен анализ перехода на основе на обработанных хроматографических данных для генерирования данных перехода, представляющих целостность колонки. Согласно стадии 650 на основе данных перехода может быть генерирована, по меньшей мере, одна из контрольной карты индивидуальных значений (I), контрольной карты скользящих размахов (MR) или контрольной карты размахов (R). Согласно стадии 660 можно применить один или более методов многофакторного статистического анализа, по меньшей мере, к одной I-карте, MR-карте или R-карте для генерации данных об эффективности. Согласно стадии 660 действие может быть выполнено на основе данных об эффективности.

Согласно стадии 610 могут быть получены необработанные хроматографические данные. Как и в случае процесса 500, необработанные хроматографические данные могут быть получены, например, из хроматографической системы, такой как система 100. Необработанные хроматографические данные могут включать множество сигналов, связанных с множеством блоков. Получение необработанных хроматографических данных может включать непосредственное извлечение необработанных хроматографических данных из одного или нескольких детекторов (например, детектора 112 системы 100) или из ком-

пьютерного устройства (например, компьютерного устройства 110), и/или может включать мониторинг сетевого расположения файла необработанных хроматографических данных. Необработанные хроматографические данные могут, в некоторых вариантах осуществления, обрабатываться, как описано выше для стадии 510 в процессе 500.

Примерный файл извлеченных хроматографических данных 1000 приведен на фиг. 7. Файл данных 1000 может включать, например, название файла данных, что может помочь в идентификации файла данных с помощью автоматизированной системы. Как показано, извлеченные хроматографические данные в файле данных 1000 могут находиться в форме электронной таблицы (например, Microsoft Excel). Файл данных 1000 может включать измерения объемов на первой колонке 1002, которые могут соответствовать периодическим измерениям общего объема, который прошел через хроматографическую систему. Вторая колонка 1004 может включать измерения сигнала (например, поглощение в УФ-свете, электропроводимость, pH и т.д.), соответствующие каждому из измерений объема на колонке 1002. В этом случае вторая колонка 1004 содержит данные по электропроводимости, выраженные в мСм/см. Другие колонки могут предоставлять дополнительные данные. Здесь, например, третья колонка 1006 включает измерения объемов, соответствующие журналам на четвертой колонке 1008. Это может позволить идентифицировать различные показатели хроматографического анализа, такие как начальная и конечная точки блока/стадии (CG002_START, CG002_END, CG003_START), скорость потока и точки, на которых были инициированы элементы хроматографической системы (например, насос 1 может соответствовать времени, когда насос, например, связанный с системой подачи жидкой подвижной фазой 102) активирован). Специалист в данной области понимает, что возможны многие вариации файла данных 1000. Например, хотя измерения объемов показаны в файле данных 1000 в качестве маркеров протекания хроматографического анализа, можно использовать другие измерения, такие как время. Могут быть включены дополнительные столбцы для других данных сигнала, и могут быть включены дополнительные данные журнала (например, идентификация подвижной фазы, идентификация аналита и т.д.).

Ссылаясь на фиг. 6, согласно стадии 620 хроматографические данные могут быть обработаны в соответствии с профилем. Как кратко описано для стадии 520, для файла хроматографических данных может быть выбран профиль в соответствии с характеристиками хроматографических данных в файле. Например, профили могут быть созданы ранее для конкретного типа хроматографического анализа, определенной хроматографической колонки и/или определенного аналита. Таким образом, такие профили можно сопоставить с файлом хроматографических данных для соответствующего анализа, колонки и/или аналита.

В некоторых аспектах профиль может создать пользователь. Профиль может быть связан с определенным лекарственным средством или лекарственным продуктом. В одном аспекте лекарственное средство представляет собой небольшую молекулу. В других аспектах лекарственное средство представляет собой пептид или полипептид.

В некоторых аспектах лекарственное средство является производным фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В еще одних аспектах лекарственное средство представляет собой афлиберцепт, который описан в одном или нескольких патентах США № 7070959, 7303746, 7303747, 7306799, 7374757, 7374758, 7531173, 7608261, 7972598, 8029791, 8092803, 8343737 и 8647842, каждый из которых в полном объеме включен здесь посредством ссылки.

В еще одних аспектах лекарственное средство представляет антигенсвязывающую молекулу. В некоторых аспектах антигенсвязывающая молекула представляет антитело или антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах лекарственное средство представляет алирокумаб, который описан в публикациях заявок на патент США № 2014/0356371 и 2014/035670, каждая из которых включена здесь посредством ссылки в полном объеме. В еще одном аспекте лекарственное средство представляет собой сарилумаб, который описан в публикациях заявок на патент США № 2016/0152717, 2014/0302053 и 2013/0149310, каждая из которых включена здесь посредством ссылки в полном объеме. В еще одном аспекте лекарственное средство представляет дупилумаб, который описан в публикации заявки на патент США № 2014/0356372, которая включена здесь посредством ссылки во всей полноте. В еще одном аспекте лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из эволюкумаба, бевацизумаба, ранибузумаба, тоцилизумаба, цертолизумаба, этанерцепта, адалимумаба, абатацепта, инфликсимаба, ритуксимаба, анакинры, трастузумаба, пэгфилграстима, интерферона бета-1а, интерферона бета-1, интерферона бета-1, инсулина гларгина (рДНК) инъекционного, эпоэтина альфа, дарбэпоэтина, филиграстима и голимумаба.

В некоторых вариантах осуществления профиль может быть конфигурирован таким образом, чтобы направлять Sentinel программное обеспечение (например, макрос, Jobber, Stop или другое программное обеспечение в зависимости от задачи программирования) для периодического сканирования обозначенного сетевого расположения для файлов хроматографических данных. Профиль может направлять получение данных из файла, когда название файла совпадает с идентификатором названия файла в профиле.

Как только профиль выбран или был выбран на или сопоставлен с файлом данных, файл данных можно сканировать. Например, что касается примерного файла данных 1000, приведенного на фиг. 7, четвертый столбец 1008, содержащий журнал, можно сканировать на указание времени начала блока, времени окончания блока, скоростей потока и тому подобное. Например, что касается файла данных

1000, то измерения объемов, соответствующие "CG002_START" и "CG002_END", включают измерения объемов, которые соответствуют хроматографической операции и представляющему интерес переходу сигнала. Затем можно использовать первый столбец 1002 и второй столбец 1004 для извлечения полного набора данных сигналов и измерений объемов для операции.

Значения в профиле также могут определять один или более критериев выбора для того, чтобы выбрать одну или более комбинаций блоков и/или сигналов в файле хроматографических данных, для которых необходимо выполнить анализ перехода. Таким образом, профили могут представлять инструменты для получения предпочтительных подмножеств данных из файла хроматографических данных. Критерии выбора в профиле можно определить заранее, например, из эмпирического опыта, структурированной оптимизации и/или документации процесса. Такие критерии выбора могут позволить идентифицировать комбинации блоков и сигналов, которые обеспечивают проведение более прецизионного, точного или иначе более полезного анализа. Такие критерии выбора могут включать, например, насколько доступны материалы по переходам. Это включает блоки, которые переходят или выходят из растворов продуктов. Это позволяет проводить дополнительные оценки колонок между производственными операциями, если это необходимо. Такие критерии выбора могут также или альтернативно включать то, насколько блоки проявляются с регулярными интервалами в цикле. Это включает блоки, которые не выполняются после завершения цикла окончательного сбора производственной партии. Такие критерии выбора могут также или альтернативно включать то, достигают ли сигналы насыщения детектора до или после перехода. Такие критерии выбора могут также или альтернативно включать, насколько сигналы приближаются к стационарной фазе на различимом и идентифицируемом уровне, и не дрейфуют непрерывно. Такие критерии выбора могут также или альтернативно включать, насколько сигналы в определенном блоке имеют большую разницу между минимальными и максимальными значениями. Такие критерии выбора могут также или альтернативно включать, насколько много сигналы имеют точек перегиба во время перехода. Меньшее число точек перегиба может указывать на более надежный сбор данных.

В некоторых случаях результаты предыдущих хроматографических анализов могут помочь в определении подходящих критериев выбора для того, чтобы выбрать комбинации блоков и сигналов в хроматографических анализах, которые предстоит провести в будущем. На фиг. 8, например, приведен график расчетов NG-HETP для двух разных комбинаций блоков и сигналов (комбинация стадия элюирования-сигнал поглощения в УФ-свете и комбинация стадия повторного уравнивания-сигнал электропроводимости) для шести различных партий хроматографии (партии A-F). Сплошные колонки, обозначающие три стандартных отклонения для каждого набора, приведены в качестве эталонов. Как следует из этого графика, расчеты NG-HETP для комбинации стадия элюирования-сигнал поглощения в УФ-свете демонстрируют гораздо большую вариабельность, чем комбинация стадия повторного уравнивания-сигнал электропроводимости. Очевидно, что как масштаб трендов, так и стандартные отклонения различаются. При мониторинге сдвигов в эффективности может быть желательным иметь меньшую вариабельность по партиям, которые считаются типичными. Это позволяет повысить чувствительность при мониторинге сдвигов в эффективности. Таким образом, критерии выбора для хроматографических анализов партий, подобных партиям A-F, могут включать предпочтение для комбинации стадия повторного уравнивания и сигнала электропроводимости по сравнению комбинацией стадии элюирования и сигнала поглощения в УФ-свете. Специалист в данной области понимает, что анализирование результатов предыдущих хроматографических анализов аналогичным образом может выявить другие потенциальные критерии выбора комбинаций блоков и сигналов.

В некоторых вариантах осуществления профиль может включать инструкции по применению одного или более критериев выбора для файла данных, содержащего соответствующие хроматографические данные. Таким образом, обработка хроматографических данных в соответствии с профилем может включать идентификацию и извлечение предпочтительной (например, первичной) комбинации блоков и сигналов для анализа переходов и/или одной или более дополнительных (например, вторичных) комбинаций блоков и сигналов для анализа перехода. В некоторых вариантах осуществления первичная комбинация блоков и сигналов будет соответствовать большинству критериев выбора в профиле из всех возможных комбинаций блоков и сигналов в файле хроматографических данных. В некоторых вариантах осуществления вторичная комбинация блоков и сигналов будет соответствовать второму критерию выбора в профиле из всех возможных комбинаций блоков и сигналов в файле хроматографических данных. Несмотря на то, что первичная комбинация блоков и сигналов может включать данные, которые, скорее всего, обеспечат полезный анализ переходов для оценки целостности колонки и процесса, вторичная комбинация блоков и сигналов может обеспечить вторичное измерение и перекрестный контроль целостности колонки.

В некоторых вариантах осуществления профиль согласно стадии 620 может представлять собой файл данных в или сам по себе, который может содержать инструкции для извлечения определенных данных из файла хроматографических данных или изменения файла хроматографических данных с соответствующими метаданными. В некоторых вариантах осуществления такие инструкции в профиле могут быть выполнены компьютерной программой.

Ссылаясь на фиг. 6, после того, как хроматографические данные были обработаны в соответствии с профилем, к обработанным данным согласно стадии 630 может быть применен метод шумоподавления. Как и в случае стадии 530 процесса 500, данная стадия может включать применение одного или более методов сглаживания и/или шумоподавления к обработанным данным (например, данным, связанным с выбранными комбинациями блоков и сигналов). В некоторых вариантах осуществления данная стадия включает стандартизацию размера набора данных, чтобы обеспечить последовательное воздействие окон сглаживания. В некоторых вариантах осуществления данная стадия может включать нормализацию данных, чтобы исключить вариацию на основе величины переходов. Такая вариация может быть связана с уникальными составами буферов подвижной фазы, которые имеют собственную вариабельность в конечном значении для базовой фазы или фазы насыщения.

Методы шумоподавления могут включать удаление свойственных ошибок, вносимых измерительными инструментами (например, детектором 112 в системе 100), и случайных ошибок, вносимых периодическими процессами, когда данные собираются (например, на более ранних стадиях способа 500). Шумоподавление может включать дедупликацию отчетов в наборе данных, детектирование и удаление выбросов и/или любой другой метод для увеличения отношения сигнал/шум в наборе данных.

Шумоподавление также или альтернативно может включать применение алгоритма сглаживания данных и отклонения ошибки сигнала. В этом отношении на фиг. 9 в форме блок-схемы показан примерный алгоритм 900. Согласно стадиям 902 и 904 алгоритм 900 алгоритм может запускаться, и соответствующие данные сигнала (например, данные, которые были обработаны согласно стадии 620) извлекаются. Согласно стадии 906 извлеченные данные могут быть нормализованы для удаления величины отклонения.

Затем можно применить алгоритм многоуровневого сглаживания 950. Он может включать применение одного или более начальных сглаживающих фильтров (стадии 908, 910) в соответствии с желаемыми установками сглаживающих фильтров (909, 911). Согласно стадии 912 необязательно может быть выполнена деривация. Затем может быть применен один или более дополнительных сглаживающих фильтров (стадии 914, 916) в соответствии с желаемыми установками дополнительных сглаживающих фильтров (913, 915). Количество применяемых сглаживающих фильтров (стадии 908, 910, 914, 916), а также количество и показателей установок 909, 911, 913, 915 могут варьироваться в зависимости, например, от состояния данных, ожидаемых результатов, типа сигналов и других факторов. Будет производиться деривация данных, также может зависеть от этих факторов.

Затем процесс может продолжаться алгоритмом 980 отклонения динамической ошибки сигнала. Данный алгоритм может быть конфигурирован для удаления данных из извлеченных данных, которые не связаны с хроматографическим переходом. Например, ошибки, которые должны быть устранены для обеспечения значимого анализа перехода, включают сигналы тревоги, остановку машины, неисправности датчика установки или пробелы в данных. Это может быть достигнуто посредством определения ожидаемых показателей хроматографического перехода, таких как длительность производной; максимальная интенсивность; продолжительность от инициации; или ожидаемый фоновый шум. Например, отклонение начальной точки 918 может быть сделано на основе ожидаемого положения перехода 919, отклонение начальной мертвой зоны 920 может быть сделано на основе ожидаемого уровня фонового шума 921, отклонение производной высоты и ширины может быть сделано на основе показателей ожидаемой ошибки сигнала, и окончательное отклонение мертвой зоны может быть сделано на основе ожидаемых уровней фонового шума 925. Ожидаемые показатели перехода могут быть генерированы, например, на основе ранее накопленных данных перехода. После завершения алгоритма 900, в соответствии со стадией 990, данные могут быть готовы для использования в анализе переходов.

Несмотря на то, что алгоритм 900 является одной примерной моделью алгоритма сглаживания и отклонения ошибки сигнала, специалист в данной области техники понимает, что возможны вариации этого алгоритма. Например, можно выполнить только алгоритм сглаживания 950, или можно выполнить только алгоритм отклонения ошибки сигнала 980. Дополнительно или альтернативно, можно применить больше или меньше сглаживающих фильтров, и/или больше или меньше точек могут подвергнуться отклонению.

После применения метода шумоподавления и/или сглаживания к данным, данные могут включать, например, выходы со стадий и измерения других параметров подвижной фазы в форме кривой проскока или вымывания, соответствующей стадийному переходу.

Ссылаясь на фиг. 6, согласно стадии 640 анализ перехода может быть выполнен на обработанных хроматографических данных с получением данных перехода, представляющих целостность колонки. Анализ перехода может включать выполнение одного или более математических действий на обработанных данных, чтобы вывести параметры дисперсии из стадийного перехода. Например, одну или более кривых можно построить на основе обработанных данных, например, взяв первую производную кривой для формирования другой кривой, характеризующейся пиком. Эту кривую можно использовать для генерирования параметров эффективности, таких как, например, число точек перегиба, максимальная скорость изменения, объем проскока через колонку, суммарная ошибка, NG-НЕТР, коэффициент асимметрии кривой и гауссовское распределение НЕТР. Как описано для стадии 540, эти параметры можно ис-

пользовать в качестве индикаторов целостности колонки или ее отсутствия (например, при сравнении с параметрами анализа перехода из предыдущих репрезентативных хроматографических данных).

Например, увеличение числа точек перегиба может указывать на то, что происходит небольшое количество раннего проскока через колонку, что может быть связано с нарушением целостности. Число точек перегиба можно определить по количеству пиков при построении производной кривой против данных суммарного объема.

В качестве еще одного примера, снижение максимальной скорости изменения при использовании нескольких колонок может указывать на то, что переход имеет место в большем объеме, что может быть показателем нарушения целостности. Максимальная скорость изменения эквивалентна максимальному значению производной кривой.

В качестве еще одного примера, уменьшение объема проскока через колонку также может характеризовать нарушение целостности. Объем проскока через колонку можно определить нахождением первого значения объема, при котором сигнал составляет менее 95% от его самого высокого значения (для перехода с высокого на низкий уровень) или превышает 5% от его самого низкого значения (для перехода с низкого на высокий уровень).

В качестве еще одного примера, увеличение NG-НЕТР или гауссовского распределения НЕТР может указывать на снижение целостности колонки. Другие показатели перехода могут быть получены на основе модификации вариации набора данных, коэффициента асимметрии, коэффициента эксцесса, асимметрии пиков, объема проскока или вымывания через колонку и общей ошибки. Системы и способы проведения анализа переходов также описаны, например, в публикации Larson et al., Use of Process Data To Assess Chromatographic Performance in Production-Scale Protein Purification Columns, Biotechnol. Prog., 2003, 19, 485-492 2003, 19, 485-492, которая в полном объеме включена здесь посредством ссылки.

Результаты анализа перехода могут храниться, например, в элементе памяти компьютерного устройства 110 или в другом компьютерном устройстве вместе с другими данными. Например, могут храниться все необработанные данные, наборы исходных данных, наборы сглаженных данных и данные анализа перехода.

Ссылаясь к фиг. 6, согласно стадии 650 на основе данных перехода может быть получена, по меньшей мере, одна из контрольной карты индивидуальных значений (I), контрольной карты скользящих размахов (MR) или контрольной карты размахов (R). В целях упрощения настоящее раскрытие будет относиться ко всем ним совместно как к карте I-MR-R; однако под "картой I-MR-R" следует понимать только ссылку на карту I, только на карту MR, только на карту R или любую комбинацию и количество таких карт. Контрольная карта I-MR-R представляет собой индивидуальную визуализацию результатов анализа переходов и может помочь в интерпретации трендов в данных анализа переходов по многим анализам на колонке или партиям в форме NG-НЕТР, коэффициента асимметрии, коэффициента эксцесса или других параметров. Преимущество карт I-MR-R состоит в том, что данные можно быстро просматривать и легко интерпретировать с визуальной точки зрения. Это делает небольшие тренды или медленное изменение данных узнаваемыми на ранней стадии.

Контрольная карта I, например, может отображать график значений для каждой анализируемой партии (например, коэффициент асимметрии). Контрольная карта MR может отображать график значений для разницы между значением для каждой анализируемой партии и ранее анализируемой партии. Контрольная карта R может отображать график значений для разницы между значениями внутри партии (например, коэффициент асимметрии для двух анализов переходов, выполненных на одной партии, для первичной комбинации блоков и сигналов и вторичной комбинации блоков и сигналов). Каждая контрольная карта может включать медианную линию, верхние контрольные границы (UCL) и нижние контрольные границы (LCL), которые могут быть рассчитаны с использованием доступных данных, которые были определены как репрезентативные для типичного процесса, и расположены на равном расстоянии от медианной линии на каждой контрольной карте.

Некоторые параметры, представленные на контрольных картах I-MR-R, такие как NG-НЕТР и коэффициент асимметрии в анализах переходов, могут отображать значительную динамику в течение срока существования определенных границ. В таких случаях использование карты I-MR-R с контрольными границами, установленными с использованием кратковременного стандарта, может привести к чрезмерным сигналам вне тренда, даже после сброса контрольной карты после переупаковки колонки. Одним из решений этой проблемы является использование контрольной карты Леви-Дженнинга, в которой применяются расчеты долговременного стандартного отклонения от "репрезентативных" партий колонок, которые учитывают особые вариации, связанные с запуском новой упаковки колонок. Насколько данные считаются репрезентативными, можно определить по отсутствию аномальных показаний для различных наборов данных оценки эффективности для партии. Эти наборы могут использоваться для расчета стандартного отклонения, иногда с особым вниманием к линиям ± 3 стандартных отклонений (SD). На одной колонке можно провести анализ несколько партий, чтобы определить, был ли "типичным" основной или полный срок использования колонки. В одном аспекте для контрольной карты Леви-Дженнинга можно выполнить полное моделирование динамики жизнеспособной колонки, что приведет к регрессионной модели, которая учитывает особые причины вариабельности при переупаковке колонки. Однако для кон-

трольной карты Леви-Дженнингса требуются более долговременные данные, и поэтому ее использование будет ограничено скоростью агрегирования данных.

Кроме того, поскольку анализ переходов, как известно, имеет вариации за счет событий переупаковки колонки, контрольные карты I-MR-R могут учитывать упаковку и переупаковку колонки - например, первый анализ партии после переупаковки колонки не будет иметь значение MR, основанное на изменении последнего анализа партии до переупаковки колонки. В некоторых аспектах стратегии контроля можно конфигурировать таким образом, чтобы учитывать только определенные нарушения, которые исключают известную вариацию за счет событий переупаковки при мониторинге отклонений в трендах.

Генерирование контрольных карт I-MR-R может выполняться, например, аналитическим модулем в компьютерном устройстве 110 или другом аналитическом модуле в другом месте. Генерирование карты I-MR-R также может выполняться в компьютерном устройстве 110, например, модулем контрольных карт. Например, на фиг. 14-21 показаны данные I-MR-R для хроматографических партий 21-100, и они обсуждаются ниже.

Вновь ссылаясь на фиг. 6, согласно стадии 660 можно применить один или более методов многофакторного статистического анализа к данным I-MR-R. Альтернативно, один или несколько методов многофакторного статистического анализа можно применить к данным анализа переходов. Данную стадию можно выполнить в дополнение или в качестве альтернативы стадии 650 и аналогично генерированию карт в соответствии со стадией 650, с учетом анализа переходов предыдущих хроматографических данных. Многофакторный статистический анализ принимает многочисленные переменные и упрощает их до векторов компонент. Это позволяет осуществлять целостный просмотр больших наборов данных. Преимущества включают то, что многочисленные, трудно уловимые изменения в многочисленных исполнениях, которые не были бы очевидны при рассмотрении отдельных наборов данных, могут стать очевидными при отображении векторов их компонент. Колебания этих данных могут быть вызваны различиями в материалах, оборудовании, окружающих атмосферных условиях и т.п. и могут быть незначительными для восприятия оператора или человека-наблюдателя. Примеры методов многофакторного статистического анализа могут включать анализ главных компонент (PCA), метод частичных наименьших квадратов (PLS), метод ортогональных частичных наименьших квадратов (OPLS), многофакторную регрессию, канонический корреляционный анализ, факторный анализ, кластерный анализ, графические процедуры и тому подобное. Такие многофакторные статистические анализы можно выполнять с использованием, например, специализированного компьютерного программного обеспечения.

Общая цель применения многофакторного анализа состоит в том, чтобы преобразовать большие объемы данных в интерпретируемую информацию. Благодаря возможности поиска корреляций и паттернов среди многомерных переменных и извлечения статистически значимых значений из больших объемов необработанных данных, многофакторный анализ позволяет интерпретировать, например, любую статистическую значимость для вариации между анализами переходов аналогичных партий хроматографических данных.

Например, PCA представляет многофакторный статистический метод, в котором набор данных, содержащий много переменных (например, анализ переходов, включающий несколько параметров), сокращается до нескольких переменных, называемых t-баллами (t-score). Например, набор данных, содержащий много переменных, можно свести к набору данных, где каждое наблюдение (например, каждый анализ перехода) представлено двумя t-баллами. T-балл содержит информацию о вариации каждой переменной в наборе данных и корреляции каждой переменной с каждой другой переменной в наборе данных. По существу t-баллы описывают структуру вариации и корреляции каждого наблюдения (например, каждого анализа перехода) в наборе данных к каждому другому наблюдению в наборе данных. Графическим представлением результатов PCA обычно является график PCA. График PCA представляет график одного t-балла против другого для каждого наблюдения. Обычно график PCA представляет собой распределение, показывающее, как структура вариаций и корреляций сравнивается для всех наблюдений в наборе данных. Таким образом, график может служить для объединения сходных наблюдений.

В качестве еще одного примера, PLS-регрессионный анализ представляет собой метод анализа систем независимых переменных и переменных отклика. PLS представляет прогностический метод, с помощью которого можно обрабатывать много независимых переменных, даже если переменные имеют мультиколлинеарность. PLS также может связывать набор независимых переменных с набором многочисленных зависимых переменных (переменных отклика). Часто в PLS один набор латентных переменных может быть извлечен для набора явных независимых переменных, и другой набор латентных переменных может быть извлечен для набора явных переменных отклика (или зависимых переменных). Этот процесс извлечения может быть основан на разложении матрицы перекрестных продуктов, включающих как независимые переменные, так и переменные отклика. Баллы или x-значения латентных независимых переменных используются для прогнозирования баллов или y-значений латентных переменных отклика. Прогнозные y-значения затем используются для прогнозирования дополнительных переменных отклика. Баллы x и y выбираются таким образом, чтобы взаимосвязь последовательных пар x- и y-переменных была как можно более тесной. Преимущества PLS включают возможность моделировать многочислен-

ные независимые и зависимые переменные, возможность контролировать мультиколлинеарность между независимыми переменными, устойчивость к шуму данных и (в зависимости от используемого программного обеспечения) пропускать данные, и создать независимые латентные переменные непосредственно на основе перекрестных продуктов, включающих переменную (переменные) отклика, что делает возможность получения более точных прогнозов.

В некоторых вариантах осуществления многофакторный статистический анализ может быть выполнен на контрольной карте I-MR-R, для определения дополнительной статистической значимости вариации, показанной на карте I-MR-R.

В дополнение к вышеописанным анализам тренды в анализе переходов могут быть созданы вычислением нестационарных диапазонов, которые позволяют медленным вариациям оставаться в контрольных границах, в то время как резкие сдвиги эффективности колонки могут быть отмечены как потенциалы вне трендов. Основные методы определения контрольных границ включают скользящее среднее, взвешенное скользящее среднее и различные степени экспоненциального сглаживания. Один такой метод вычисления границ тренда, который известен как метод Хольта-Винтерса или метод тройного экспоненциального сглаживания, можно использовать с высокой эффективностью. В методе Хольта-Винтерса используется сезонность для прогнозирования соответствующих границ, которые определяются как событие упаковки отдельных колонок для непосредственного применения к хроматографическому мониторингу. Регрессионное моделирование (например, используемое в контрольной карте Леви-Дженнинга) представляет собой дополнительный способ установления границ трендов. После получения достаточных эмпирических данных может быть выполнено регрессионное моделирование целостности колонки в отношении суммарного использования упаковки колонок. Это может обеспечить точные, соответствующие диапазоны эффективности колонки на основе "исторических" данных по эффективности колонки, включенных в модель.

Вновь ссылаясь на фиг. 6, согласно стадии 670 действие может быть выполнено на основе данных об эффективности. В некоторых вариантах осуществления это может быть связано с тем, что анализ переходов идентифицирован как внутривидеоскопический контроль (IPC). В общем, действие согласно стадии 670 может включать генерирование отчета, генерирование и/или передачу сигнала тревоги оператору или на дисплей, например дисплей компьютерного устройства 110, или завершение процесса хроматографии. Действие согласно стадии 660 также может включать, например, хранение всех данных, полученных в ходе раскрытых здесь систем и способов, в базе данных для дальнейшего анализа.

Результат выполнения многофакторного анализа и/или анализа контрольной карты I-MR-R для данных переходов может относиться к данным оценки эффективности. Данные оценки эффективности могут относиться к любым данным процесса, включая результаты анализа перехода, которые могут иметь значение при оценке воспроизводимости и результативности процесса (например, процесса хроматографии).

В одном аспекте стадия 670 может включать генерирование одного или более отчетов. Например, раскрытые способы и системы могут генерировать отчеты в табличном формате о любых результатах, анализированных с использованием данного профиля. Отчеты могут быть созданы на основе анализа желаемого количества предшествующих партий, для конкретного периода времени и/или для конкретных партий. Наборы данных могут быть полностью извлечены в многочисленных форматах и могут быть введены во внешние приложения, если требуется дальнейший анализ.

На фиг. 24 представлен примерный отчет 2400 в соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия. Примерный отчет 2400 включает сводную таблицу отчетов, которая включает результаты четырех хроматографических циклов из одной производственной партии. Каждый из четырех циклов указан по номеру партии и цикла и включает список с датами и временем, когда был выполнен анализ. Результаты анализа переходов представлены в столбцах, включающих NG-НЕТР, гауссовское распределение НЕТР, коэффициент асимметрии, асимметрию, коэффициент эксцесса, негауссовский N и гауссовский N. Также представлена снимок источника данных с указанием названия хроматографической системы, из которой получены данные, журнал, в котором они были записаны, и блоки, для которых данные были получены. Ниже данных для каждого из циклов представлены данные трендов для каждого из результатов анализа. Следует понимать, что этот отчет является примерным, и возможны многие его варианты. Например, может быть приведено желаемое число хроматографических циклов и/или включено в один или несколько графиков данных трендов.

В некоторых аспектах системы и способы, раскрытые здесь, можно использовать для непрерывного мониторинга целостности колонки и процесса. По существу, с помощью систем и способов, раскрытых здесь, можно анализировать данные в отношении конкретной колонки и/или процесса. В одном аспекте может быть генерировано один или более сигналов тревоги на основе анализа данных. В еще одном аспекте хроматографический процесс может быть остановлен на основе анализа данных. Например, могут предоставляться или отображаться оператору одно или более уведомлений (например, уведомление о событии, оценка события или форма уведомления об отклонении) для принятия корректирующих действий. Например, на экране могут отображаться одно или более наложений объекта, например, на экране компьютерного устройства 110, и/или сообщение может быть отправлено оператору на время заверше-

ния анализа, с рекомендацией следует ли продолжить или остановить процесс хроматографии.

В одном аспекте результаты раскрытых способов и систем могут быть направлены на передачу информации о текущих трендах в оценке качества упаковки колонки до использования колонки в производстве. В еще одном аспекте результаты раскрытых способов и систем можно использовать для оценки эффективности колонки в режиме реального времени (или в автономном режиме) и можно подтвердить целостность колонки до следующего цикла использования продукта (например, если приемлемый диапазон и контрольные границы в карте трендов установлены).

В дополнительном аспекте результаты можно использовать со статистической информацией для прогнозирования результатов процесса на основе моделирования процесса с использованием многофакторного статистического анализа до проведения дорогостоящего и трудоемкого исследования и тестирования.

Например, один критерий оценки для графиков статистического анализа может включать то, что при генерировании графика баллов для набора данных, с использованием PCA, партия, которая находится ниже порогового числа стандартных отклонений от среднего, может быть идентифицирована как наличие проблемы с целостностью колонки, и может привести к генерации сигнала тревоги или инструкции относительно изменения партии.

В частности, один критерий оценки для контрольных карт I-MR-R может включать то, что любые точки за верхними или нижними контрольными границами для одного или более типов карт могут стать основой для сигнала тревоги. Таким образом, действие, выполняемое согласно стадии 670, может заключаться в выдаче сигнала тревоги, например, из компьютерного устройства 110, если партия показывает точки за пределами контрольных границ. Такие сигналы тревоги могут включать, например, уведомление о событии, оценку события и/или форму уведомления об отклонении, для предоставления оператору или в базу данных.

В некоторых аспектах системы и способы, раскрытые здесь, могут быть реализованы в виде части внутрипроцессорной системы контроля, которая может функционировать в рамках системы контроля качества организации, для обеспечения согласованности и соблюдения требований безопасности. Как часть такой программы, данные из систем и способов, раскрытых здесь, можно использовать для определения критических технологических параметров (СРР) и критических показателей качества (СQA), которые должны отслеживаться в программе внутрипроцессорного контроля. Кроме того, как часть такой программы, переход сигнала и сдвиги целостности колонки могут детектироваться в режиме реального времени или близко к реальному времени (например, во время или одновременно с работой колонки), что позволяет выполнить профилактические и корректирующие действия в ответ на данные об эффективности.

На фиг. 23 представлен примерный пользовательский интерфейс 2300 в соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия. Пользовательский интерфейс 2300 изображает экран создания/редактирования профиля анализа переходов, с помощью которого пользователь может генерировать или редактировать новый профиль анализа переходов. Параметры, выбранные при создании профиля, можно использовать для настройки анализа переходов, основываясь на уникальных характеристиках хроматографического процесса, и для оптимизации устойчивости выходных данных для каждой колонки и программы. Параметры, приведенные в примерном пользовательском интерфейсе 2300, включают, например, название профиля, комментарии, "исторические" данные и/или положение теста, шаблон файла, конечное значение, ключевой индикатор, жесткую перезагрузку, размер окна для скользящей средней, значения для первого фильтра (например, фильтра SG), значения для второго фильтра, процент первого значения V_{max} , ниже которого сигнал должен регистрироваться как нулевой, процент максимальной ширины для сохранения пика, высоту хроматографической колонки, дату начала, дату окончания и название базы данных.

Способы и системы, раскрытые здесь, можно использовать для относительно непрерывного мониторинга целостности колонки. Например, с помощью способов и систем, раскрытых здесь, можно контролировать целостность колонки, без необходимости в прерывании регулярных хроматографических процессов для того, чтобы выполнить диагностику в хроматографической системе. Кроме того, с помощью способов и систем, раскрытых здесь, можно анализировать данные для конкретной колонки и конкретного процесса. Как обсуждалось, один или более сигналов тревоги могут генерироваться на основе анализа данных во времени. В еще одном аспекте на основе анализа данных хроматографический процесс может быть остановлен. Например, одно или несколько уведомлений могут быть отображены оператору для принятия корректирующих действий в случае, если целостность колонки будет нарушена. Например, на экране могут отображаться одно или более наложений объекта, и окно сообщения может отображаться оператору на время завершения анализа, рекомендации по поводу продолжения или остановки процесса хроматографии или рекомендации по другим действиям.

В некоторых аспектах результаты раскрытых способов и систем можно использовать для передачи информации о текущих трендах в оценке качества упаковки колонки перед использованием колонки в производстве. В еще одних аспектах результаты описанных способов и систем можно использовать для оценки эффективности колонки в режиме реального времени (или в автономном режиме) и можно подтвердить целостность колонки до следующего цикла использования продукта (например, если приемле-

мый диапазон и контрольные границы на карте трендов установлены). В некоторых аспектах результаты можно использовать со статистической информацией для прогнозирования результатов процесса на основе моделирования процесса с использованием MVA до проведения дорогостоящего и трудоемкого исследования и тестирования.

Примеры

Пример 1.

Первичная комбинация блоков и сигналов выбрана на основе данных аффинной хроматографии с захватом на белке А следующим образом. Данные аффинности-захвата включают восемь блоков и два сигнала (поглощение в УФ-свете и электропроводность) в каждом блоке, что дает в общей сложности 16 возможных комбинаций блоков и сигналов.

Данным присваивается профиль, включающий серию критериев выбора блоков и сигналов, которые применяются в следующем порядке для выбора первичной комбинации блоков и сигналов.

С учетом критериев выбора, согласно которым блоки должны появляться через регулярные интервалы времени среди производственных периодических циклов, можно удалить два блока и соответствующие им сигналы, оставив 12 потенциальных вариантов комбинаций.

С учетом критериев выбора, согласно которым сигнал должен достигать насыщения индикатора УФ-поглощения, можно удалить УФ-сигнал для трех блоков в качестве кандидатов, оставив девять потенциальных вариантов комбинаций.

С учетом критериев выбора, согласно которым сигналы приближаются к стационарной фазе на различимом и идентифицируемом уровне, можно удалить УФ-сигнал для трех блоков в качестве кандидатов, оставив шесть потенциальных вариантов комбинаций (все с электропроводностью в качестве сигнала выбора).

С учетом критериев выбора, согласно которым сигналы должны иметь большую разницу между минимальными и максимальными значениями в данном блоке, можно удалить электропроводность для четырех блоков, оставив два потенциальных варианта комбинаций.

С учетом критериев выбора, согласно которым сигналы, отображающие наименьшее число точек перегиба, являются предпочтительными, можно удалить электропроводность для одного блока, оставив только один вариант комбинации блока и сигнала.

Окончательный выбор оставшегося блока и сигнала электропроводности является первичной комбинацией блока и сигнала, на которой может быть выполнен анализ перехода. Последняя комбинация блока и сигнала, подлежащая удалению, становится вторичной комбинацией блока и сигнала.

Пример 2.

Данные контрольных карт I-MR-R по трендам коэффициента асимметрии и NG-НЕТР наносили на график для 100 хроматографических партий в данной хроматографической "программе В" следующим образом. На фиг. 14-16 приведены контрольные карты I, MR и R соответственно, показывающие коэффициент асимметрии. На фиг. 17-19 приведены контрольные карты I, MR и R соответственно, показывающие NG-НЕТР. UCL и LCL указывают на 3 стандартных отклонения, как определено ранее принятыми данными. Разрывы в среднем значении, линиях UCL и LCL указывают на переустановку колонки. Непрерывные сдвиги на этих линиях указывают точку, где границы были пересчитаны.

На фиг. 14 показан коэффициент асимметрии для всех 100 партий, приготовленных в "программе В". Можно видеть, что первая и вторая упаковка колонки демонстрирует различное поведение во время их использования. Как показано, для упаковки 1 наблюдается сдвиг в границах после анализа первых четырех партий и сохранение значений коэффициента асимметрии от 0,055 до 0,855. Упаковка 2 находится вне данного тренда, но в конечном итоге достигает стационарного состояния на партии № 67. Это может быть связано с тем, что смещение и оседание новой упаковки колонки занимает больше времени, чем для упаковки 1.

На фиг. 15 представлена контрольная MR-карта для коэффициента асимметрии для всех партий, приготовленных в "программе В". Для упаковки 2 можно наблюдать выбросы, указывающие на большие сдвиги между партиями на основе индивидуальных значений.

На фиг. 16 представлена контрольная R-карта для коэффициента асимметрии для всех партий, приготовленных в "программе В". Некоторые выбросы отмечены для упаковки 1. Это увеличило границы для упаковки 2. На карте есть три упаковки, и партии нанесены на карту последовательно, так что упаковка 1 представляет самую левую сплошную линию, и упаковка 3 представляет самую правую сплошную линию. Обращает внимание, что трендовые точки отсутствуют во второй половине упаковки 1. Это может означать, что колонка испытывала вариацию в циклах партий.

На фиг. 17 приведена контрольная I-карта для NG-НЕТР для всех партий, приготовленных в "программе В". Для упаковки 1 наблюдается снижение NG-НЕТР, что свидетельствует об улучшении модели поведения колонки. Для упаковки 2 наблюдается постоянное увеличение NG-НЕТР, которое могло коррелировать со снижением эффективности колонки.

На фиг. 18 приведена контрольная карта скользящих размахов для NG-НЕТР для всех партий, приготовленных в "программе В". Выбросы можно отметить как для упаковки 1, так и для упаковки 2. Это выявило несколько точек, показывающих существенные сдвиги от одних индивидуальных значений к

другим индивидуальным значениям.

На фиг. 19 приведена контрольная R-карта для NG-НЕТР для всех партий, приготовленных в "программе В". Для упаковки 2 показаны устойчиво повышенные значения размахов, которые были исследованы и определены как имеющие основную причину изменения направления потока в третьем цикле партии. Это привело к тому, что третий цикл демонстрировал иное значение, чем другие циклы.

Пример 3.

Контрольные карты с индивидуальными значениями (I) наносили на график анализов переходов двух групп хроматографических партий для данной "программы А".

На фиг. 20 приведена контрольная карта I для NG-НЕТР для 46 партий, приготовленных в "программе А". Данные показывают, что колонка эффективна в установленных границах для согласованности процесса.

На фиг. 21 приведена контрольная карта I для NG-НЕТР для 21 дополнительной партии, приготовленной в "программе А". Данные показывают, что две партии (56 и 58) превысили верхние контрольные границы.

Пример 4.

Многофакторный анализ выполняли с использованием данных анализа перехода для 27 хроматографических партий, включая три партии, показанные на фиг. 4. Значения загрузки рассчитывали для семи параметров из 27 партий, включая три партии, показанные на фиг. 4. Семь параметров включали NG-НЕТР для каждой из контрольной I-карты, контрольной MR-карты и контрольной R-карты для партий, коэффициент асимметрии для каждой из контрольной I-карты, контрольной MR-карты и контрольной R-карты для партий и коэффициент эксцесса для I-карты. На фиг. 10 приведен график загрузки каждого из семи параметров. Величина каждого из столбцов соответствует влиянию параметра на главную компоненту. Колонки ошибок указывают на относительную ошибку в значении загрузки.

На фиг. 11 приведен примерный график баллов для 27 партий. График баллов рассчитывали для семи параметров для 27 партий, включая значения загрузки, рассчитанные для партий, показанных на фиг. 4 (главная компонента 1), а также главная компонента 2. Партии с аналогичными значениями параметров группировывали. Эллипс вокруг большинства точек графика исключает выбросы с вероятностью 95%.

Пример 5.

Проводили многофакторный анализ на данных контрольных карт I-MR-R для анализа перехода для 46 хроматографических партий следующим образом. Данные карт I-MR-R собирали для каждой из 46 партий. Партии, которые были признаны нетипичными или неподходящими на основании данных в картах I-MR-R, были удалены из анализа, и данные для оставшихся партий были обобщены в таблице 1 ниже. Партии, содержащие значения для нескольких переходов, были усреднены и представлены в виде отдельных измерений. Значения размахов рассчитывали как максимальные значения за вычетом минимальных значений переходов внутри партии.

Таблица 1

Номер партии	Индивидуальные значения NG-НЕТР	Индивидуальные значения коэффициента асимметрии	Размах NG-НЕТР	Размах коэффициента асимметрии
1	0,0824	0,73	0,01	0,09
2	0,0951667	0,84	0,007	0,07
3	0,0994	0,826	0,007	0,07
4	0,206167	-0,263333	0,204	1,62
5	0,96625	0,135	2,037	1,75
6	1,91875	-0,10625	3,622	1,83
7	0,107	0,925	0,015	0,06
8	0,55075	0,25625	3,355	2,16
9	0,738625	-0,06375	3,418	2,32

10	0,565714	-0,05	1,302	2,72
11	0,107667	0,715	0,012	0,14
12	0,0745714	0,595714	0,009	0,11
13	0,0651429	0,56	0,006	0,07
14	0,0575714	0,472857	0,002	0,07
15	0,0575714	0,5	0,007	0,17
16	0,054	0,395714	0,008	0,16
17	0,0701429	0,302857	0,115	0,77
18	0,0628571	0,545714	0,019	0,26
19	0,0702857	0,452857	0,018	0,47
20	0,0671429	0,491429	0,033	0,45
21	0,111429	0,172857	0,06	1,19
22	0,167429	-0,101429	0,163	1,41
27	0,1274	0,544	0,009	0,08
28	0,131833	0,575	0,009	0,06
29	0,136667	0,605	0,009	0,05
31	0,133833	0,6	0,011	0,04
32	0,134833	0,595	0,005	0,03
33	0,1368	0,626	0,003	0,04
34	0,135	0,613333	0,003	0,06
35	0,1344	0,632	0,005	0,05
41	0,137667	0,638333	0,014	0,07
42	0,134833	0,62	0,007	0,05
43	0,1352	0,642	0,004	0,03
44	0,1316	0,638	0,008	0,07
45	0,131833	0,641667	0,003	0,07
46	0,135167	0,675	0,009	0,03

Используя данные табл. 1, главную компоненту рассчитывали путем построения графиков загрузки, показывающих коэффициенты для каждого входного параметра. Каждый ряд данных преобразовывали в одно значение. Оценка точности и релевантности модели для физической системы была показана значениями R2 и Q2 модели PCA, где R2 представляет статистический показатель того, насколько близко тестовый набор данных находится к подобранной линии регрессии, и Q2 представляет статистический показатель того, насколько близко тестовый набор данных должен находиться к линии регрессии. Вместе R2 и Q2 показывают, насколько хорошо модель описывает анализируемую систему, где 1 представляет идеальное моделирование, и 0 представляет полное отсутствие корреляции.

На фиг. 12 представлен график загрузки модели. Значение R^2 для модели составило 0,798, и значение Q^2 равнялось 0,591, что указывает на то, что модель была приемлемой для применения, и что все входные значения оказывали влияние на главную компоненту модели, поскольку они не располагались вблизи центральной линии. На фиг. 12, величина у-координаты каждой точки соответствует эффекту параметра (например, эффекту среднего значения NG-НЕТР, размаха NG-НЕТР, размаха коэффициента асимметрии и среднего значения коэффициента асимметрии) на главную компоненту. Координата у каждой точки соответствует количеству входов на точку.

Значения главных компонент изменялись и отображались линейно по отношению к соответствующим партиям. На фиг. 13 приведен график баллов для набора данных. График баллов показывает значение PC1 (значение, внесенное в направлении наибольшей вариации) для каждой используемой партии. Как следует из фиг. 13, одна партия (партия 6) выходила за пределы трех стандартных отклонений, и несколько точек были близки к превышению двух стандартных отклонений, что указывает на то, что система имеет вариацию в этих партиях.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, способы и системы, раскрытые здесь, могут принимать форму полностью аппаратных вариантов осуществления, полностью программных вариантов осуществления или вариантов осуществления, сочетающих программные и аппаратные аспекты. Кроме того, системы и способы по настоящему изобретению могут принимать форму компьютерных программных продуктов на машиночитаемом носителе информации, имеющем машиночитаемые инструкции (например, компьютерное программное обеспечение), воплощенные в носителе информации. Подходящие машиночитаемые носители информации могут включать жесткие диски, CD-ROM, оптические запоминающие устройства или магнитные запоминающие устройства. Более конкретно, настоящие способы и системы могут принимать форму компьютерного программного обеспечения на основе интернета.

Варианты осуществления настоящего изобретения описаны со ссылкой на блок-схемы и технологические схемы способов, систем, устройств и компьютерных программных продуктов. Понятно, что один или более блоков на блок-схемах и технологических схемах соответственно, могут быть реализованы инструкциями компьютерной программы. Эти инструкции компьютерной программы могут быть загру-

жены в компьютер общего назначения, компьютер специального назначения или другое программируемое устройство для обработки данных для получения машины, так что инструкции, которые выполняются на компьютере или другом программируемом устройстве обработки данных, создают средство для реализации функций, указанных на технологической схеме или блоках.

Такие инструкции компьютерной программы также могут храниться в машиночитаемой памяти, которая может направлять компьютер или другое программируемое устройство обработки данных для функционирования определенным образом, так что инструкции, хранящиеся в машиночитаемой памяти, производят изделие производства, включающее машиночитаемые инструкции для реализации функции, указанной технологической схеме или блоках. Инструкции компьютерной программы также можно загрузить в компьютер или другое программируемое устройство обработки данных, чтобы обеспечить выполнение последовательности операционных стадий на компьютере или другом программируемом устройстве с созданием процесса, реализуемого компьютером, так что инструкции, которые выполняются на компьютере или другом программируемом устройстве предоставляют стадии для реализации функций, указанных на технологической схеме или блоках.

Соответственно, блоки на блок-схемах и технологических схемах поддерживают комбинации средств для выполнения указанных функций, комбинации стадий для выполнения указанных функций и программные инструкции для выполнения указанных функций. Также следует понимать, что каждый блок на блок-схемах и технологических схемах и комбинации блоков на блок-схемах и технологических схемах могут быть реализованы аппаратным обеспечением компьютерных систем, которые выполняют указанные функции или стадии, или комбинациями аппаратных обеспечений (например, специальное аппаратное обеспечение для хроматографии) и компьютерные инструкции.

На фиг. 22 показана операционная среда 2200, в которой могут быть реализованы некоторые системы и способы по настоящему изобретению. В качестве примера, контроллер процесса 108 и компьютерное устройство 110 (или его компонент) на фиг. 1 могут представлять компьютер 2201, как показано на фиг. 22. Компьютер 2201 может включать один или несколько компонентов, таких как один или несколько процессоров 2203, системную память 2212 и шину 2213, которая соединяет различные компоненты компьютера 2201, включая один или несколько процессоров 2203, с системной памятью 2212. В случае нескольких процессоров 2203 система может использовать параллельные вычисления.

Шина 2213 может включать один или более из нескольких возможных типов структур шины, таких как шина памяти, контроллер памяти, периферийная шина, ускоренный графический порт и процессор или локальная шина, использующая любую из множества структуры шин. Шина 2213 и все шины, указанные в данном описании, также могут быть реализованы через проводное или беспроводное сетевое соединение.

Компьютер 2201 обычно содержит различные машиночитаемые носители. Примерным машиночитаемым носителем может быть любой доступный носитель, который доступен компьютеру 2201 и содержит, например, и не предназначен для ограничения, как энергозависимые, так и энергонезависимые носители, съемные и несъемные носители. Системная память 2212 может включать машиночитаемый носитель в форме энергозависимой памяти, такой как оперативное запоминающее устройство (RAM), и/или энергонезависимой памяти, такой как постоянное запоминающее устройство (ROM). Системная память 2212 обычно может содержать данные, такие как хроматографические данные 2207 и/или программные модули, такие как операционная система 2205 и программное обеспечение хроматографии 2206, которые доступны и/или управляются одним или несколькими процессорами 2203. Многочисленные признаки и преимущества настоящего раскрытия очевидны из подробного описания, и, таким образом, прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких признаков и преимуществ настоящего изобретения, которые соответствуют истинной сущности и объему изобретения. Кроме того, поскольку у специалистов в данной области техники могут легко возникнуть многочисленные модификации и изменения, то нежелательно ограничивать настоящее изобретение точной конструкцией и функционированием, которые иллюстрированы и описаны, и, соответственно, ко всем подходящим модификациям и эквивалентам можно прибегнуть, не отступая от объема настоящего изобретения.

В еще одном аспекте компьютер 2201 также может содержать другие съемные/несъемные, энергозависимые/энергонезависимые компьютерные носители информации. Запоминающее устройство 2204 может обеспечивать энергонезависимое хранение компьютерного кода, машиночитаемых инструкций, структур данных, программных модулей и других данных для компьютера 2201. Например, запоминающее устройство 2204 может представлять жесткий диск, съемный магнитный диск, съемный оптический диск, магнитные кассеты или другие магнитные устройства хранения, флэш-карты памяти, CD-ROM, цифровые универсальные диски (DVD) или другое оптическое хранение, запоминающие устройства с произвольным доступом (RAM), запоминающие устройства только для чтения (ROM), электрически стираемое программируемое постоянное запоминающее устройство (EEPROM) и тому подобное.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что концепция, на которой основано настоящее изобретение, может быть легко использована в качестве основы для разработки других структур, способов и систем для выполнения нескольких целей настоящего раскрытия. Соответственно, формула изобретения не должна рассматриваться как ограниченная предшествующим описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ контроля хроматографического процесса, выполняемого с использованием хроматографической колонки, имеющей вход и выход, содержащий

получение необработанных хроматографических данных, собираемых при выполнении хроматографического процесса из множества сигналов, предоставляемых одним или более детекторами, причем каждый сигнал из множества сигналов связан с одним из множества блоков, и каждый блок соответствует стадии в хроматографическом процессе;

получение подмножества данных из указанных необработанных хроматографических данных, соответствующих по меньшей мере одному из сигналов одного или более детекторов, которое подходит для выполнения анализа перехода, причем переход представляет собой ответ на выходе колонки на изменение стадии на входе колонки, когда одна подвижная фаза заменяется другой;

причем получение подмножества указанных данных предусматривает использование профиля, представляющего инструкции по применению одного или более критериев выбора необработанных хроматографических данных, при этом профиль формируют на основании предыдущих хроматографических анализов;

выполнение анализа перехода на указанном подмножестве данных, причем выполнение анализа перехода включает в себя

формирование функции с использованием указанного подмножества данных; и

анализ указанной функции для генерирования параметров эффективности; и

выполнение действия на основе параметров эффективности, причем выполнение действия включает в себя по меньшей мере одно из следующего:

генерирование уведомления о событии;

генерирование оценки события; или

генерирование уведомления об отклонении с указанием данных, характеризующих отклонение.

2. Способ по п.1, дополнительно содержащий выбор комбинации первого блока и первого сигнала в соответствии с профилем, определяющим множество критериев выбора.

3. Способ по п.2, в котором множество критериев выбора содержат:

насколько блоки появляются с регулярными интервалами в хроматографическом цикле;

степень, с которой один из множества сигналов насыщает детектор;

степень, с которой множество сигналов приближается к стационарной фазе на различимом уровне;

величину вариации в множестве сигналов; или

число точек перегиба, показанных множеством сигналов во время фазы перехода.

4. Способ по п.1, в котором выполнение анализа перехода на указанном подмножестве данных включает в себя выполнение анализа перехода на обработанных хроматографических данных, причем способ дополнительно содержит генерирование обработанных хроматографических данных путем применения метода шумоподавления к указанному подмножеству данных.

5. Способ по п.1, в котором метод шумоподавления содержит

выбор части указанного подмножества данных для анализа с использованием заранее определенных установленных значений;

нормализацию указанной части для предупреждения отклонения величины;

применение по меньшей мере одного сглаживающего фильтра на указанной части для генерирования сглаженных данных;

анализ указанной части на динамические ошибки сигналов.

6. Способ по п.5, в котором метод шумоподавления дополнительно содержит выбор сглаженных данных, соответствующих признаку хроматографического перехода, причем признак включает одно из длительности производной;

максимальной интенсивности;

продолжительности от инициации; или

ожидаемого фонового шума датчика.

7. Способ контроля хроматографического процесса, выполняемого с использованием хроматографической колонки, имеющей вход и выход, содержащий

получение необработанных хроматографических данных, собираемых при выполнении хроматографического процесса из множества сигналов, предоставляемых одним или более детекторами, причем каждый сигнал из множества сигналов связан с одним из множества блоков, и каждый блок соответствует стадии в хроматографическом процессе;

получение подмножества данных из указанных необработанных хроматографических данных, соответствующих по меньшей мере одному из сигналов одного или более детекторов, которое подходит для выполнения анализа перехода, причем переход представляет собой ответ на выходе колонки на изменение стадии на входе колонки, когда одна подвижная фаза заменяется другой;

выполнение анализа перехода на указанном подмножестве данных, причем выполнение анализа перехода включает в себя:

формирование функции с использованием указанного подмножества данных; и анализ указанной функции для генерирования параметров эффективности; и выполнение действия на основе параметров эффективности, причем выполнение действия включает в себя по меньшей мере одно из следующего:

- генерирование уведомления о событии;
- генерирование оценки события; или
- генерирование уведомления об отклонении с указанием данных, характеризующих отклонение, при этом выполнение действия на основе параметров эффективности включает в себя генерирование контрольной карты с индивидуальными значениями, контрольной карты скользящих размахов или контрольной карты размахов на основе данных перехода,
- генерирование данных об эффективности осуществляют путем применения статистического контроля процесса к контрольной карте с индивидуальными значениями, контрольной карте скользящих размахов или контрольной карте размахов.

8. Способ по п.7, в котором применение статистического контроля процесса к контрольной карте с индивидуальными значениями, контрольной карте скользящих размахов или контрольной карте размахов содержит выполнение одного из многофакторного анализа данных или анализа главных компонент.

9. Способ по п.7, в котором выбор комбинации первого блока и первого сигнала включает в себя выбор первичной комбинации блока и сигнала и дополнительно включает в себя выбор вторичной комбинации блока и сигнала.

10. Способ по п.7, дополнительно содержащий выбор комбинации первого блока и первого сигнала в соответствии с профилем, определяющим множество критериев выбора,

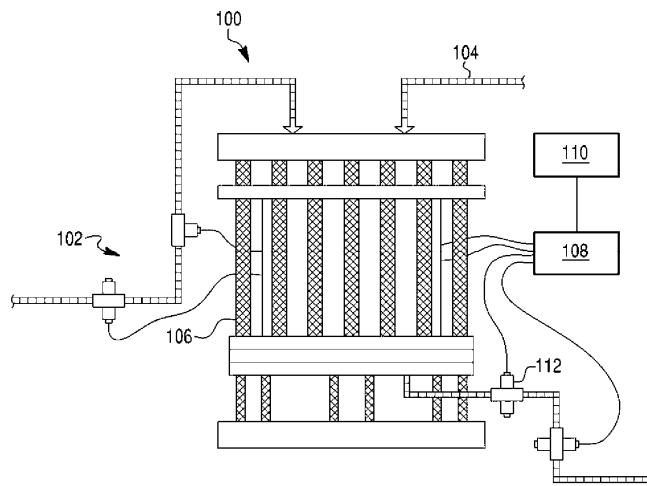
причем получение подмножества указанных данных предусматривает использование профиля, представляющего инструкции по применению одного или более критериев выбора необработанных хроматографических данных, при этом профиль формируют на основании предыдущих хроматографических анализов.

11. Способ по п.10, в котором множество критериев выбора содержат:

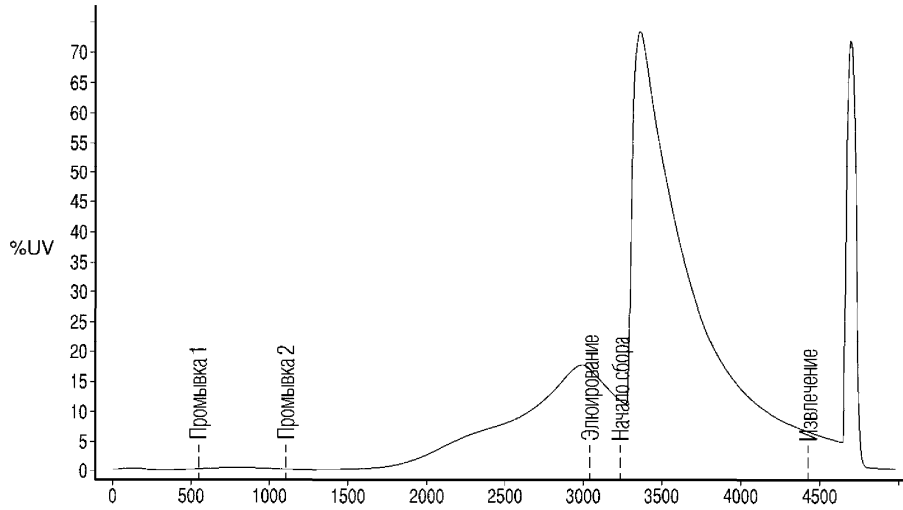
- насколько блоки появляются с регулярными интервалами в хроматографическом цикле;
- степень, с которой один из множества сигналов насыщает детектор;
- степень, с которой множество сигналов приближается к стационарной фазе на различимом уровне;
- величину вариации в множестве сигналов; или
- число точек перегиба, показанных множеством сигналов во время фазы перехода.

12. Способ по п.7, в котором выполнение анализа перехода на указанном подмножестве данных включает в себя выполнение анализа перехода на обработанных хроматографических данных, причем способ дополнительно содержит генерирование обработанных хроматографических данных путем применения метода шумоподавления к указанному подмножеству данных, при этом метод шумоподавления содержит выбор сглаженных данных, соответствующих признаку хроматографического перехода, причем признак включает одно из

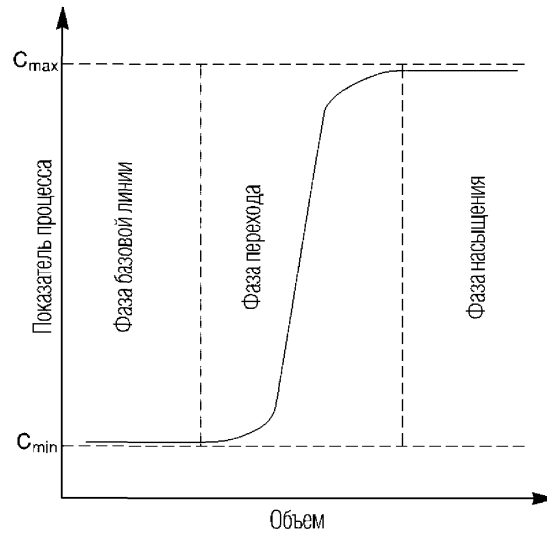
- длительности производной;
- максимальной интенсивности;
- продолжительности от инициации; или
- ожидаемого фонового шума датчика.



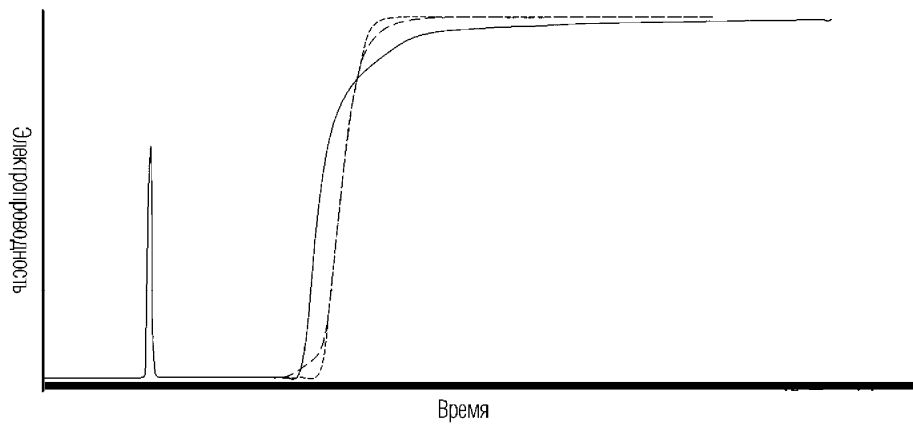
Фиг. 1



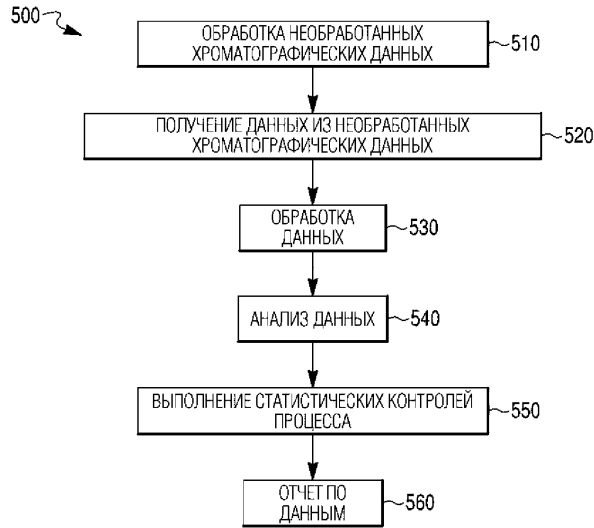
Фиг. 2



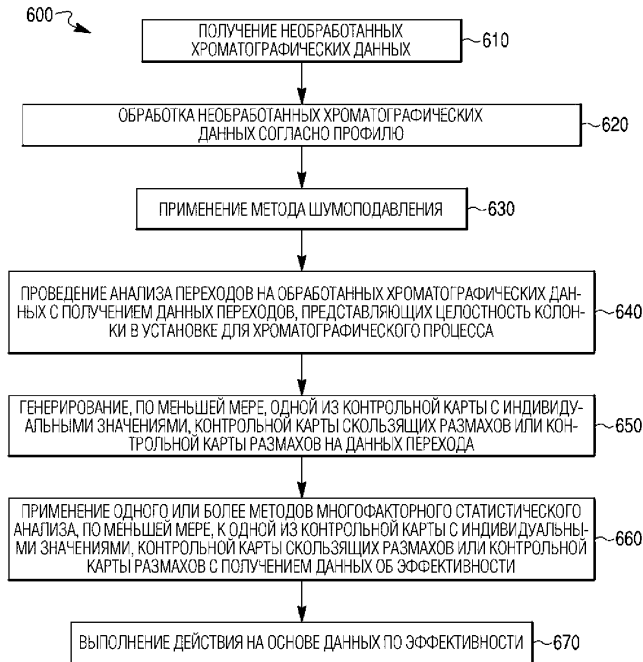
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

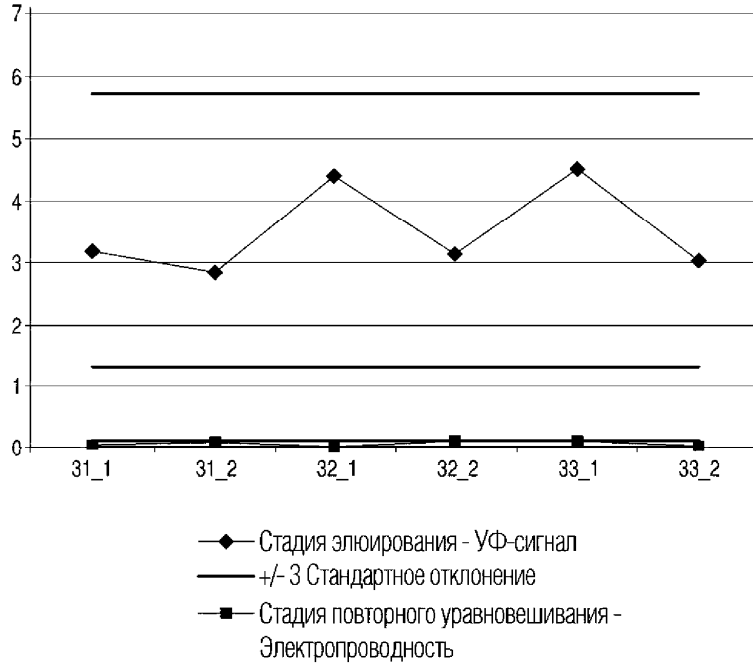


Фиг. 6

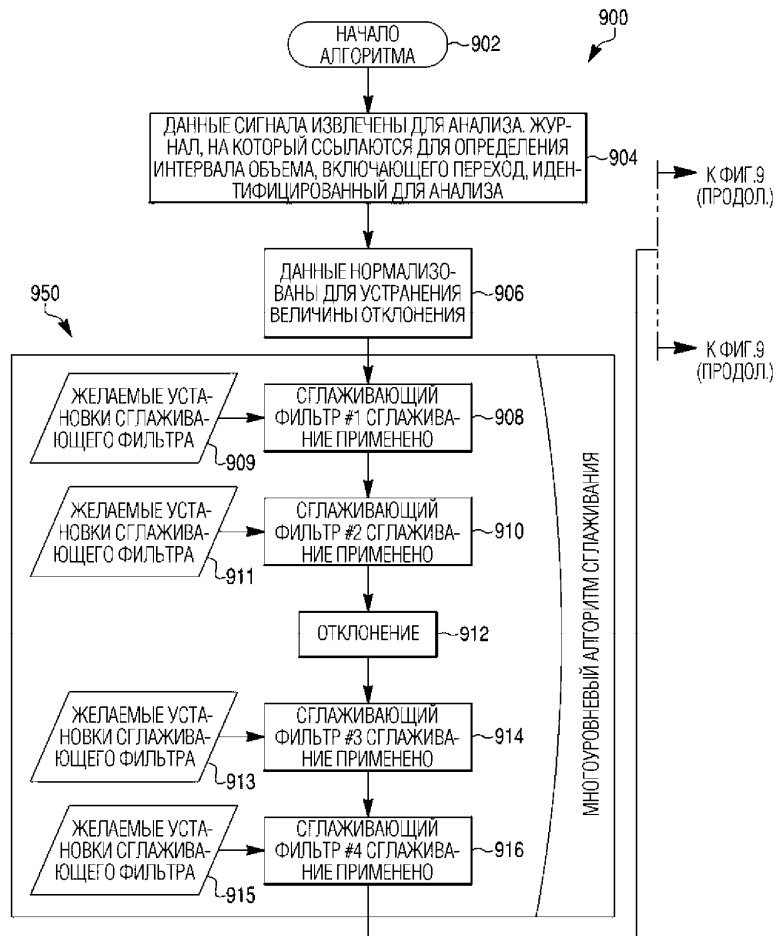
1000

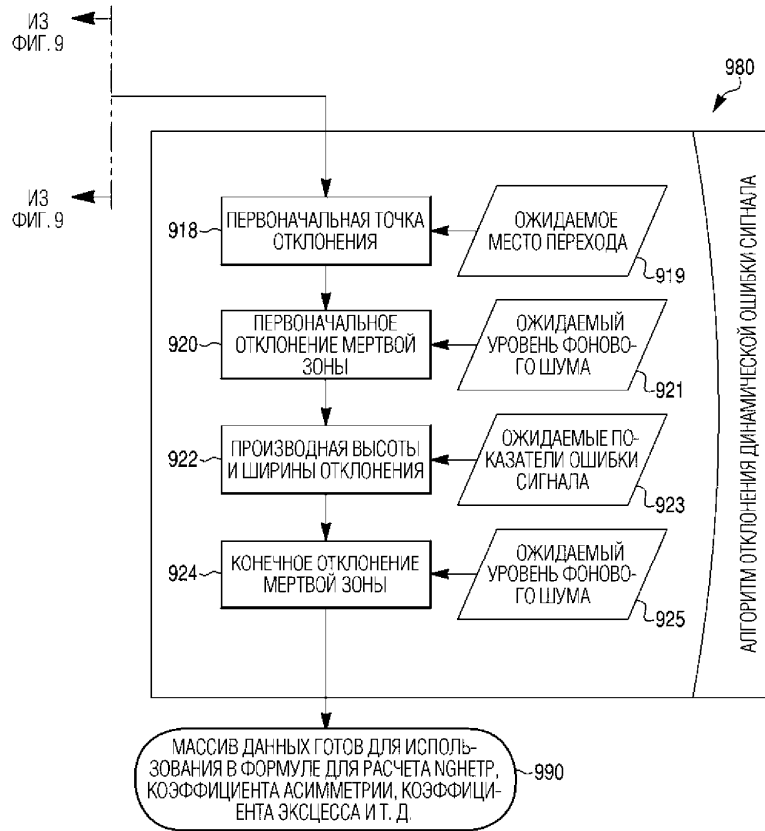
1002	1004	1006	1008
Объем (л)	Электропроводность (МС/см)	Объем (л)	Журнал
170.6	0.04	24.05	CG002_START
180.1	0.04	24.05	Насос 1
180.6	0.12	24.05	Вход 1
190.1	0.56	24.058	Выход А
190.6	1.12	24.05	Скорость потока 100 л/ч
200.1	1.46	115.67	CG002_END
200.6	1.52	115.67	CG003_START

Фиг. 7

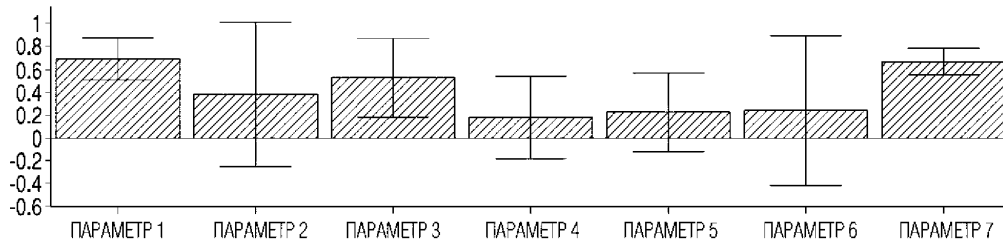


Фиг. 8

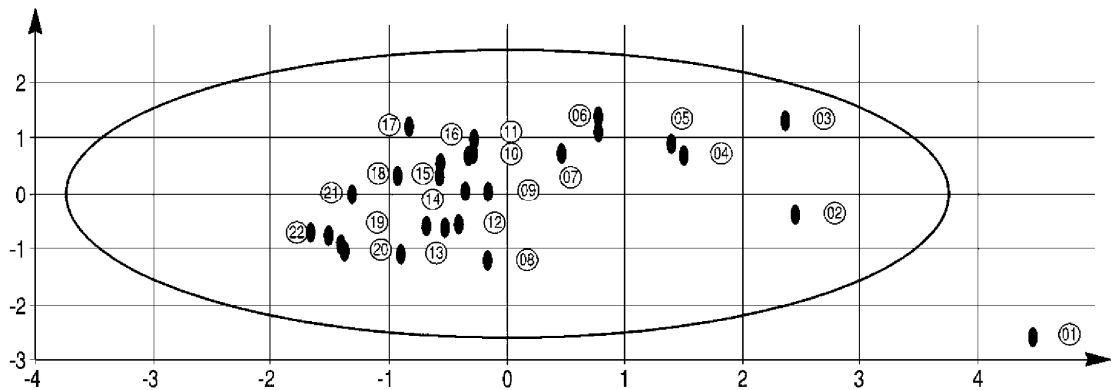




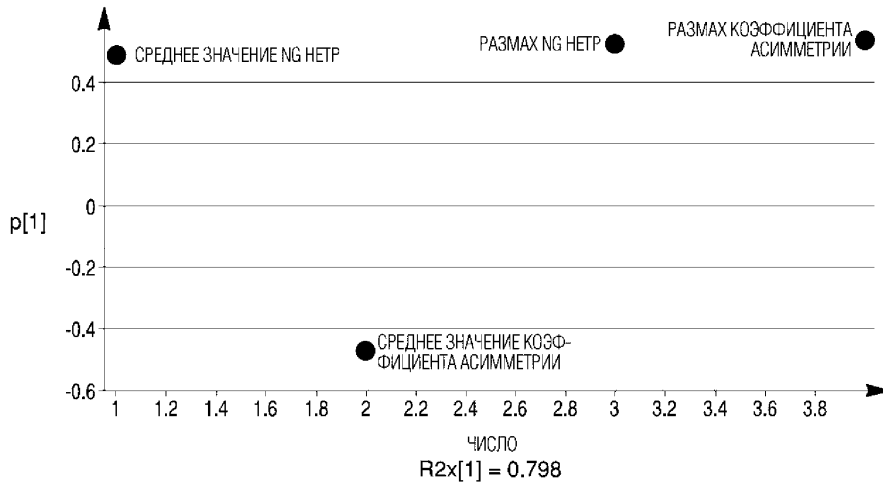
Фиг. 9



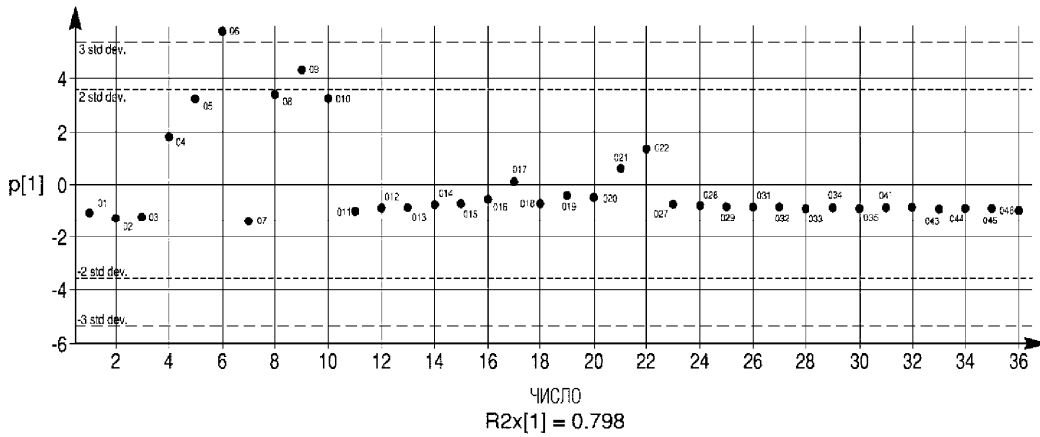
Фиг. 10



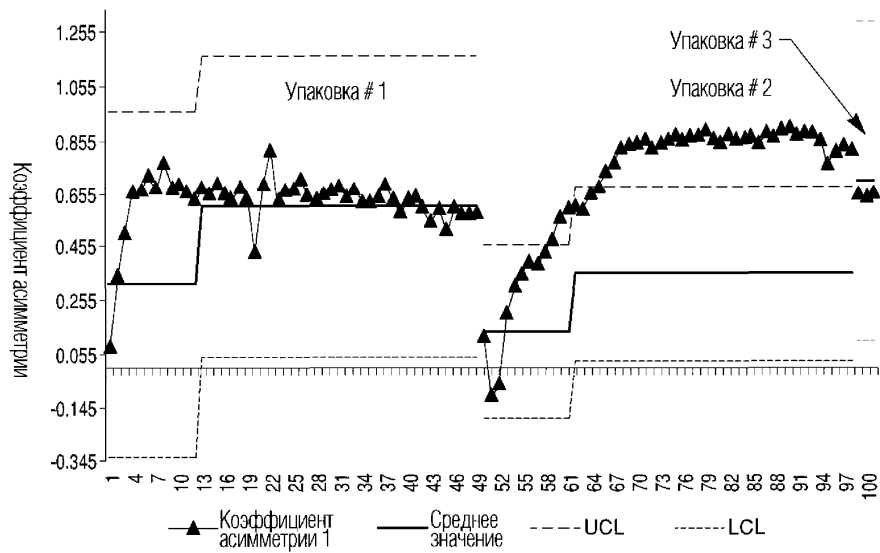
Фиг. 11



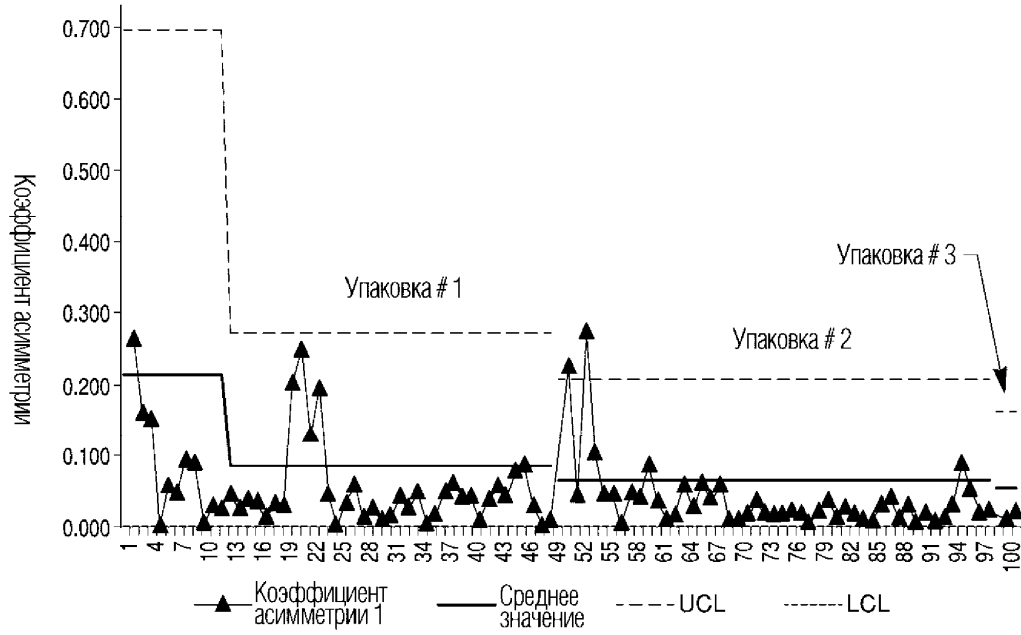
Фиг. 12



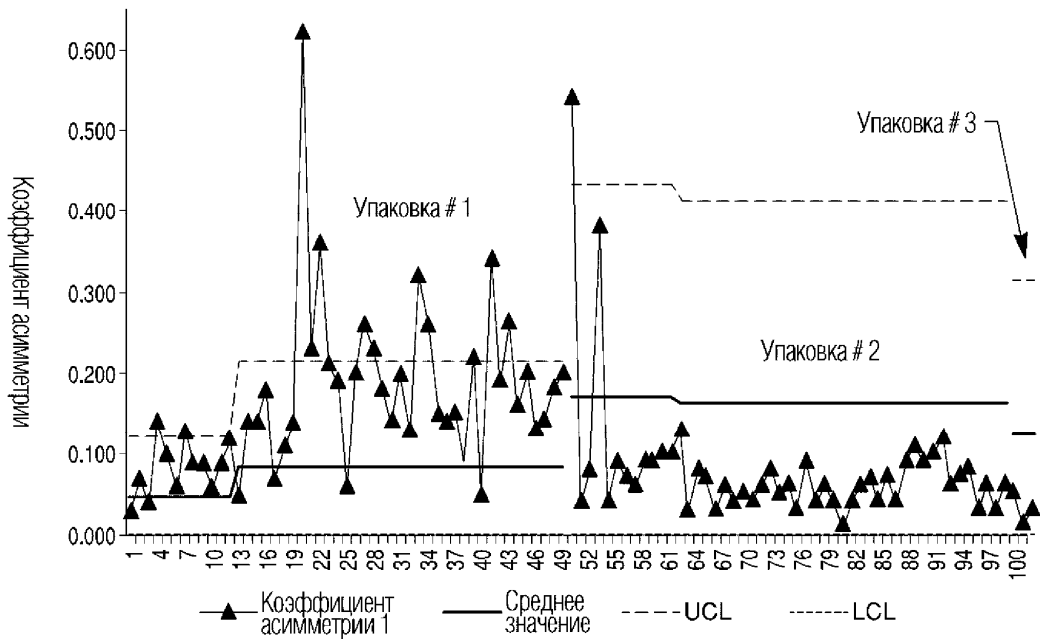
Фиг. 13



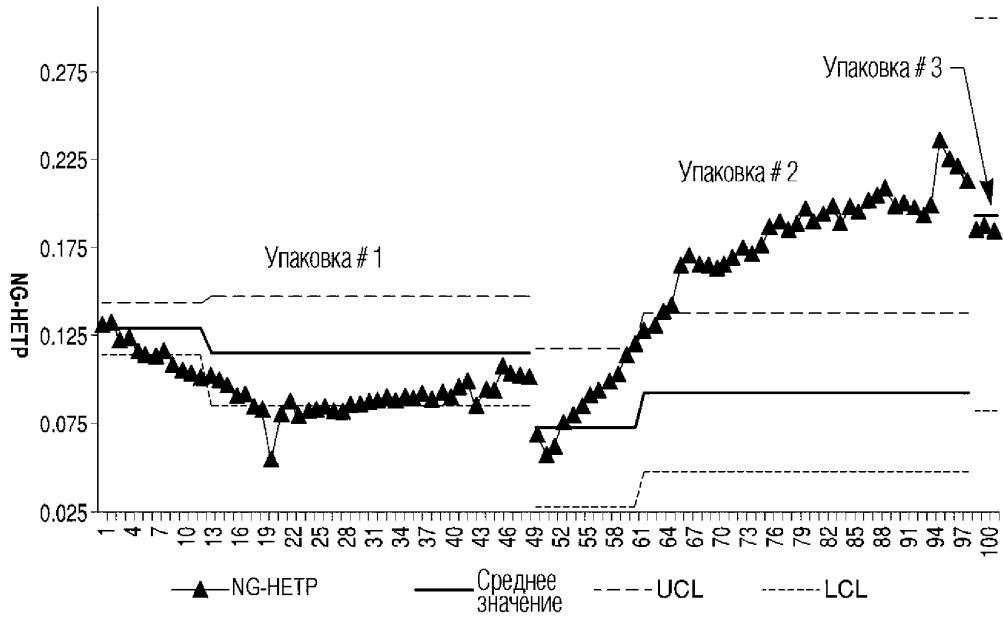
Фиг. 14



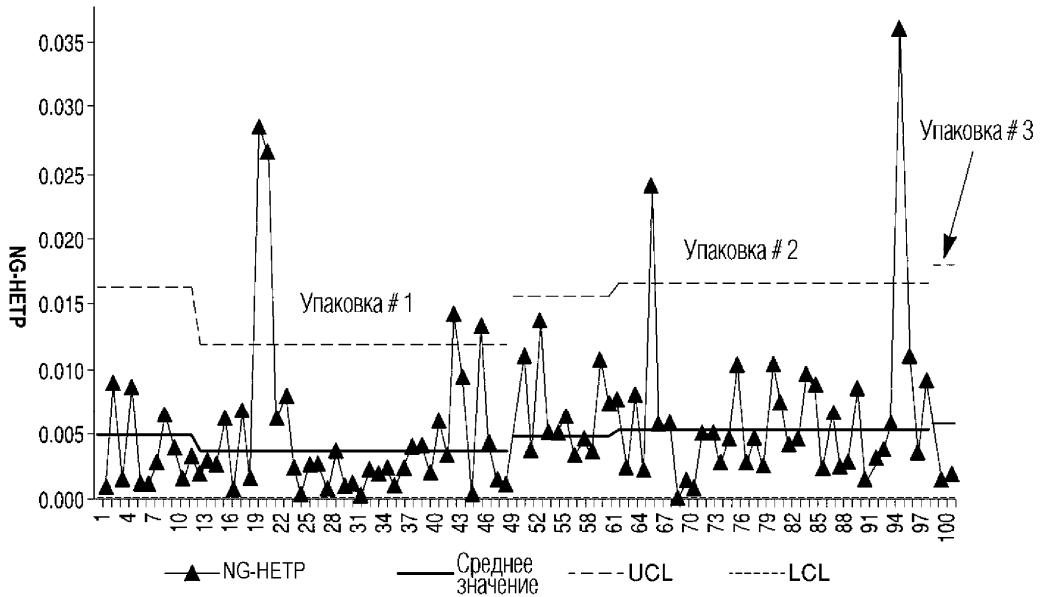
Фиг. 15



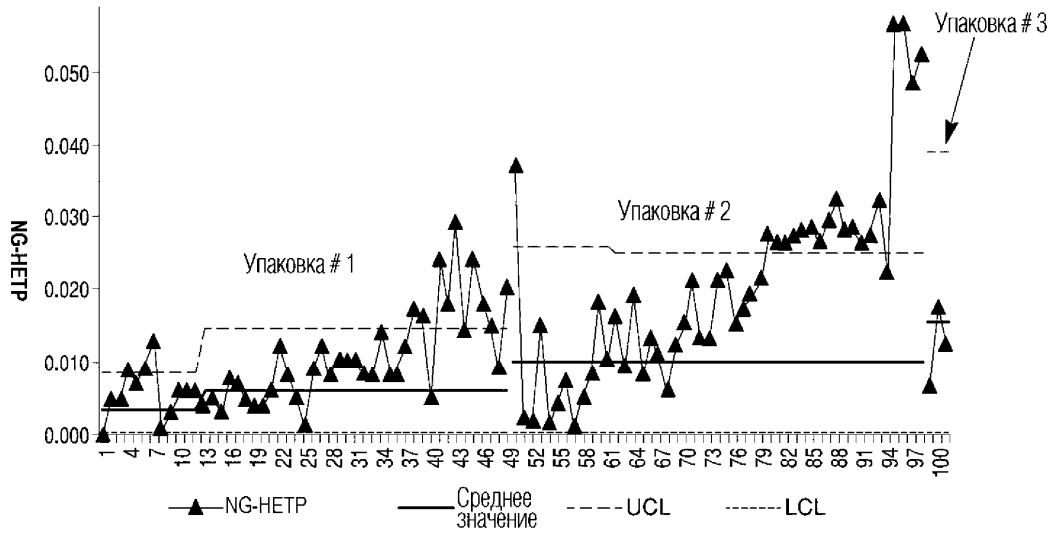
Фиг. 16



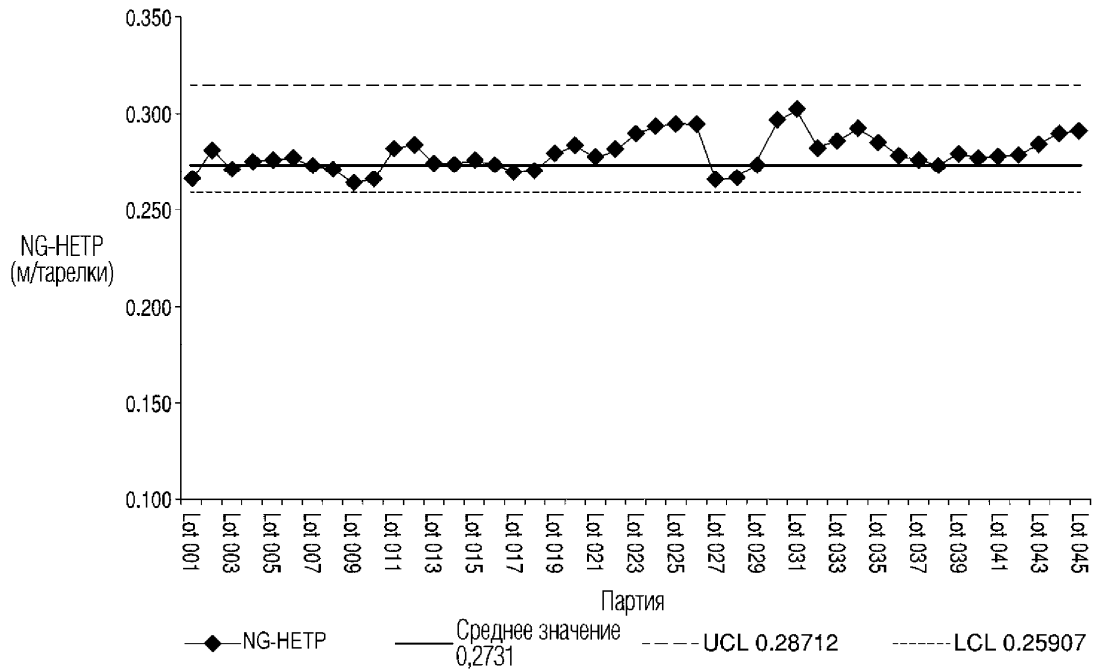
Фиг. 17



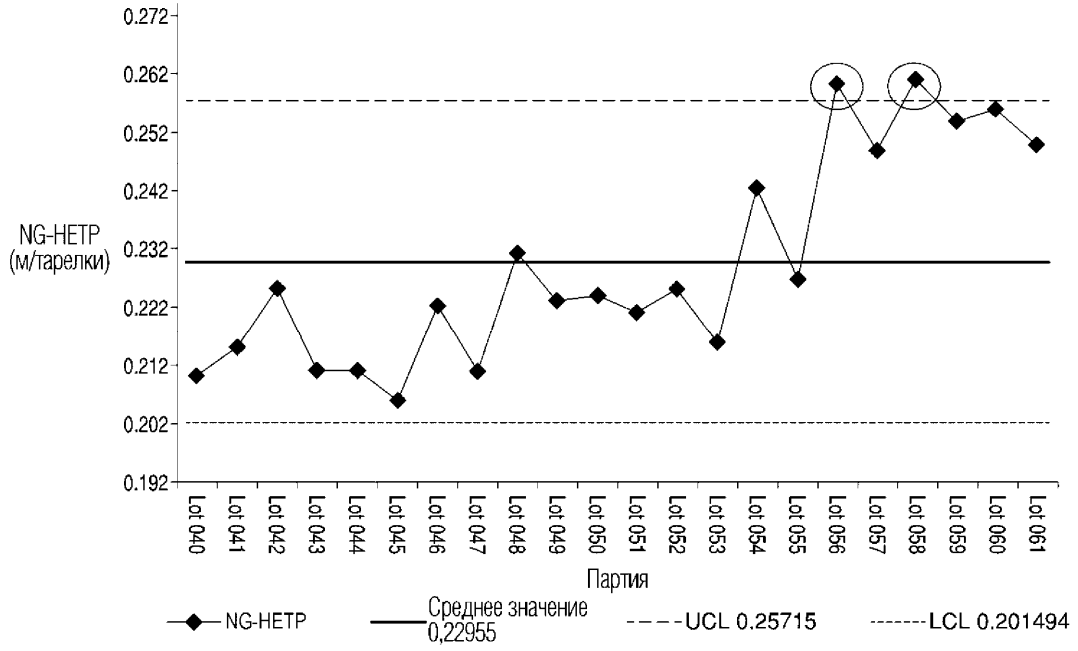
Фиг. 18



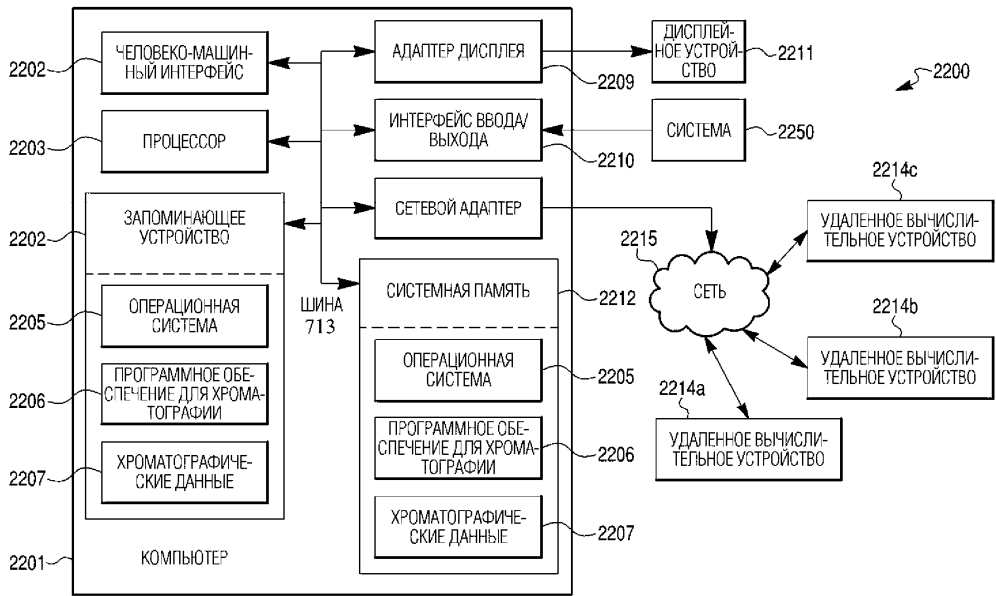
Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21



Фиг. 22

2300 →

ВВОД ▾ НАСТРОЙКА СОЕДИНЕНИЯ ▾ ПОИСК ДАННЫХ ▾ Smith, John ▾

ПРОФИЛЬ ТА ПОЛОЖЕНИЯ - СОЗДАТЬ

НАЗВАНИЕ:

КОММЕНТАРИИ:

«ИСТОРИЧЕСКИЕ» ДАННЫЕ ТА ПОЛОЖЕНИЕ - ПОЛОЖЕНИЕ ТЕСТА:

ЗНАЧЕНИЕ ФАЙЛА:

КОНЕЧНОЕ ЗНАЧЕНИЕ:

КЛЮЧЕВОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ:

«ЖЕСТКИЙ» СБРОС:

РАЗМЕР ОКНА ДЛЯ СКОЛЬЗЯЩЕЙ СРЕДНЕЙ:

ПЕРВЫЙ SG ФИЛЬТР

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
228	268	284	249	224	189	144	89	24	57	107	0	0	0

ВТОРОЙ SG ФИЛЬТР

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
143	26	24	21	18	9	0	11	0	0	0	0	0	0

ПРОЦЕНТ ПЕРВОГО μ_{max} , НИЖЕ КОТОРОГО СИГНАЛ РАВЕН НУЛЮ:

ПРОЦЕНТ МАКСИМАЛЬНОЙ ШИРИНЫ ДЛЯ ВОЗВРАТА ПИКА:

ПРОЦЕНТ ПЕРВОГО μ_{max} , ЧТОБЫ СОХРАНИТЬ СОДЕРЖАЩИЙ ПИК:

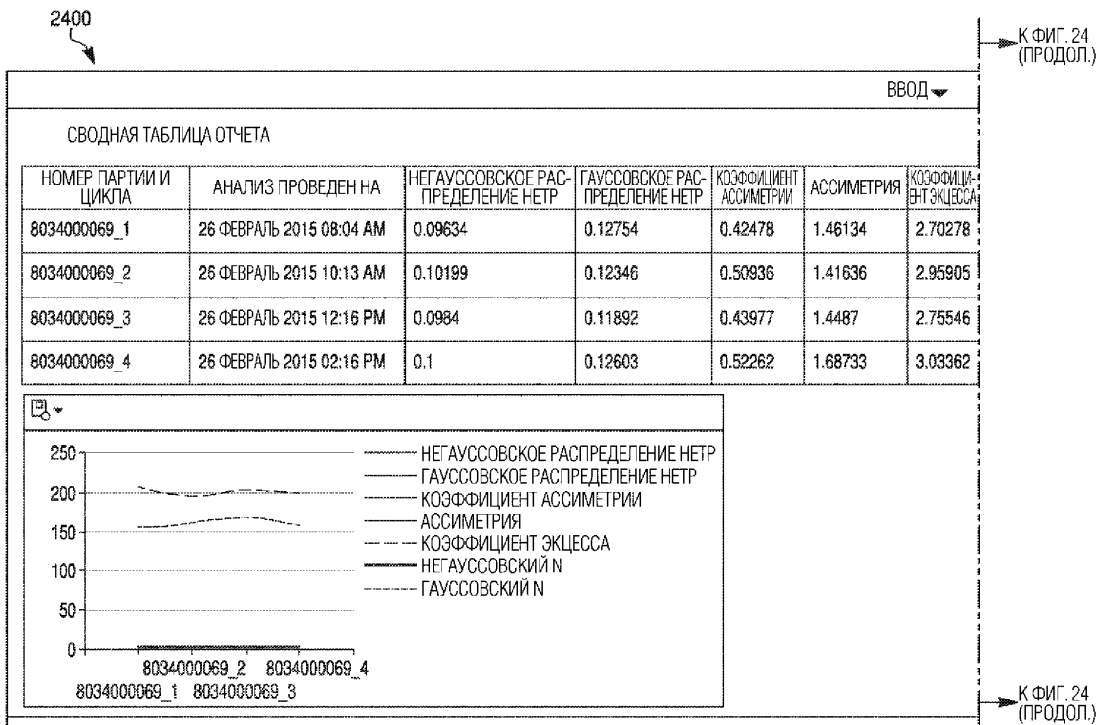
ВЫСОТА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ КОЛОНКИ:

ДАТА НАЧАЛА:

ДАТА ОКОНЧАНИЯ:

НАЗВАНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ:

Фиг. 23



К ФИГ. 24 ←

НАСТРОЙКА СОЕДИНЕНИЯ ▼		ПОИСК ДАННЫХ ▼	Smith, John ▼
ОТЧЕТ СОЗДАН 06/28/16			
НЕГАУССОВСКИЙ N	ГАУССОВСКИЙ N	СНАПШОТ	
207.60325	156.81065	SKID:Eiu8034000069Cycle1001:10_LogbookKeyword "Block ReEquil"Final Value: "End Block"	
196.09741	161.99133	SKID:Eiu8034000069Cycle2001:10_LogbookKeyword "Block ReEquil"Final Value: "End Block"	
203.24864	168.1838	SKID:Eiu8034000069Cycle3001:10_LogbookKeyword "Block ReEquil"Final Value: "End Block"	
200.00508	158.69742	SKID:Eiu8034000069Cycle4001:10_LogbookKeyword "Block ReEquil"Final Value: "End Block"	

К ФИГ. 24 ←

Фиг. 24



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2