

专题——中药质量源于设计方法和应用

中药质量源于设计方法和应用:过程分析技术

王馨¹ 徐冰^{1,2,3} 徐翔⁴ 苑兆国⁴ 吴志生^{1,2,3} 史新元^{1,2,3} 乔延江^{1,2,3}

(1 北京中医药大学中药信息学系,北京,102400; 2 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室,北京,100029;

3 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心,北京,100029; 4 山东步长制药股份有限公司,菏泽,274000)

摘要 过程分析技术(Process Analytical Technology, PAT)是实现药品质量源于设计(QbD)的关键工具之一。在线(On-line)和原位(In-line)等PAT技术的使用,为中药生产质量控制提供及时、准确的数据和决策支持,在稳定产品质量、优化工艺操作、提高生产效率和节能降耗等方面发挥了积极作用。本文从分析功能和属性角度,将PAT技术分为5个方面进行介绍:1)模拟视觉分析技术;2)模拟听觉分析技术;3)模拟味觉分析技术;4)模拟触觉分析技术和;5)多功能集成在线分析技术。同时综述了PAT在中药提取、浓缩、醇沉、柱层析、干燥、混合、制粒、包衣等制药过程中的应用。

关键词 质量源于设计;过程分析技术;中药;制药过程;在线质量控制

Chinese Medicine Quality Derived From Design Methods and Applications for-(II):Process Analytical Technology

Wang Xin¹, Xu Bing^{1,2,3}, Xu Xiang⁴, Yuan Zhaoguo⁴, Wu Zhisheng^{1,2,3}, Shi Xinyuan^{1,2,3}, Qiao Yanjiang^{1,2,3}

(1 Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 2 Beijing

Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal

Science & Technology Commission, Beijing 100029, China; 3 Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese

Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 100029,

China; 4 Shandong Buchang Pharmaceutical Co., Ltd., Heze 274000, China)

Abstract Process analytical technology (PAT) is one of the essential tools realizing the pharmaceutical quality by design (QbD). The use of on-line and in-line PAT tools, provides timely and accurate data and decision support for quality control of Chinese medicine production process. It plays a significant role in stabilizing product quality, optimizing process operation, improving production efficiency and saving energy. In this paper, PAT tools were divided into 5 aspects in terms of analysis functions and attributes: 1) analogue visual analysis techniques, 2) analogue auditory analysis techniques, 3) analogue taste analogue analysis techniques, 4) analogue touch analysis techniques, and 5) multifunctional international on-line analysis techniques. Applications of PAT in the pharmaceutical processes of Chinese medicine, such as extraction, concentration, alcohol precipitation, column chromatography, drying, mixing, granulating and coating, were reviewed in this paper.

Key Words Quality by design; Process analytical technology; Chinese medicine; Pharmaceutical process; On-line quality control

中图分类号:R283.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.001

过程分析技术(Process Analytical Technology, PAT)源自过程分析化学(Process Analytical Chemistry, PAC)^[1]。1984年,美国国家科学基金会在华盛顿大学建立过程分析化学中心(Centre for Process Analytical Chemistry, CPAC)标志着当代PAC的开端,确立了以化学计量学为基础、采用新型在线分析仪器的过程质量控制方法^[2]。PAC目的是为化学过程的监测、控制和优化提供“定量和定性信息”。为

鼓励制药工业创新,减轻从业者对管理僵化的顾虑,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2004年9月发布了PAT工业指南^[3],将PAT定义为:一个通过即时测量原料和过程中物料和过程本身的关键质量和性能属性来实现设计、分析和控制生产的系统,从而实现确保终产品质量的目的。2006年,人用药品注册技术国际协调会(ICH)在Q8(R2)指南中^[4]指出PAT是实现药品

基金项目:国家中药标准化项目(ZYBZH-C-QIN-45);国家自然科学基金项目(81403112);国家自然科学基金重点项目(81430094)

作者简介:王馨(1992.05—),女,在读硕士研究生,研究方向:中药质量源于设计, E-mail: wangxin920508@163.com

通信作者:徐冰(1985.02—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药质量和先进工艺控制, E-mail: xubing@bucm.edu.cn; 乔延江(1956.11—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中药信息学研究, E-mail: yjqiao@263.net

质量源于设计(Quality by Design, QbD)的工具之一。

中药生产中的原辅料、中间体和产品的质量分析多采用离线方式,数据和结果滞后于生产过程。自2009年,国家发改委和国家中医药管理局通过“中药现代化专项”重点引导在线质量控制技术在中药生产过程中的应用,以近红外光谱技术为主的PAT工具逐渐应用于生产规模的中药前处理工艺环节,如实施提取^[5]、浓缩^[6]、醇沉^[7]、柱层析^[8-9]等工序的实时监测。受于中药生产工艺变更的限制, PAT应用于中药提取纯化工艺时,对工艺参数的调控能力较低,且工艺参数改变对中药复杂物质基础的影响存在不确定性。

2016年,工信部《医药工业发展规划指南》^[10]提出:“采用‘过程分析技术(PAT)’,优化制药工艺和质量控制,实现药品从研发到生产的技术衔接和产品质量一致性”。将PAT技术与制剂工艺优化和过程质量控制相结合,真正做到在线应用,是国内当前及今后一定时期制药PAT技术研究和应用的关键。2017年,科技部“国家重点研发计划”对口服固体制剂生产过程实时检测和控制技术进行了重点专项支持。积极探索和加强中药制剂成型工艺中PAT技术的应用,如实施混合、制粒、压片、包衣等工序的在线质量控制,将为中药制剂质量一致性评价和控制提供新的方法思路。

1 分类综述

1.1 过程分析技术应用步骤 PAT方法的开发流程如图1所示^[11],首先应针对目标生产过程选择适用于制造现场的技术并证明其性能特征能满足该方法的测定要求。随后按照GMP的要求进行方法验证、方法转移和方法性能论证、持续维护等步骤。1) 确定设备需求和数据要求:理解目标生产过程的产品质量需求,确定需要从检测中获得的参数信息,如均一性、纯度、粒度及分布、形状、晶型、pH值、水分和溶剂含量、热流量、温度等指标,并确定可实现该指标测定的传感器设备;2) 设定分析目标概貌:明确所需分析手段的性能,包括分析速度、范围、准确性、定性或定量限、精密度、专属性、灵敏度等能力,可利用分析目标概貌图(Alytical Target Profile, ATP)进行描述;3) 确定适宜的分析技术:在线检测优先考虑分析手段的安全性, PAT工具对于化学过程和仪器的兼容性,设备是否容易获得,是否可以满足分析速度需求以及PAT方法校正和验证的复杂性;4) 方法开发和校正:确定获得真值的参考方法,证明所开发方法的专属性,对校正的方法进行以下方面的考察:

回溯法与离线法的比较、使用工艺设备对标准样品进行在线检测、实验室和工厂是否可使用同样的设备、实验室规模向生产规模的校正方法转移;5) 方法验证:包括考察PAT系统的质量和合规性, PAT软件验证,确认方法的性能符合要求从而促使监管批准,分析程序的验证,与参考分析方法进行比较和相关性能评估,方法验证必须证明PAT方法的耐用性;6) 方法转移、实施和稳健性证明:证明分析方法的专属性、重复性和稳健性;7) 运行维护:包括方法性能验证,有效监测,变更控制,分析仪的硬件维护以及模型的维护和更新;8) 当所建方法不在适用于产品生产过程时结束使用,根据产品质量新的要求开发新的PAT方法。

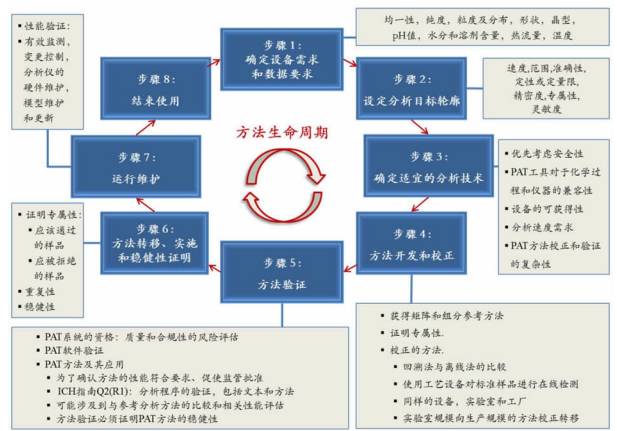


图1 PAT方法开发流程

1.2 过程分析技术工具 从生产实施方式的角度, PAT技术可分为^[12]: 1) 离线(off-line); 2) 近线(at-line); 3) 线上(on-line); 4) 原位(in-line)和5) 非接触式(non-invasive)。其中原位分析是将检测探头插入生产设备内部进行实时连续的分析方式。在线分析是借助自动取样系统,从生产设备中采集样品输送到检测仪器中进行连续分析的方式。非接触分析指所采用的分析工具不与样品直接接触,无需采样与处理,进行遥感和无损检测的分析方式。从PAT的分析功能和属性角度, PAT技术可分为:1) 模拟视觉分析技术;2) 模拟听觉分析技术;3) 模拟味觉分析技术;4) 模拟触觉分析技术;5) 多功能集成在线分析技术。

1.3 模拟视觉PAT技术

1.3.1 计算机视觉 计算机视觉(Computer Vision, CV)是一门研究如何使机器“看”的科学和技术,通过计算机程序来模拟人类视觉感知背后的生理过程,克隆人类在色彩、内容、形状和纹理检测所执行的行为^[13]。形象地说,就是给计算机安装上眼睛

(照相机)和大脑(算法),让计算机能够感知环境。图像处理是CV系统的核心。通过强大的学习系统支持,计算机视觉提供了一个机制可以模拟人类思维过程,帮助人类快速准确地进行复杂判断,为质量保障和过程控制提供一个快速、一致和客观的检查工具,达到人类无法实现的敏感度和客观性水平。叶青松等^[14]研究应用计算机视觉对丸药进行实时监测,提出了利用Matlab和Visual Studio开发完整的工作循环模式。

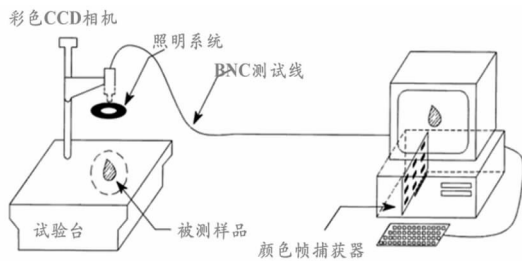


图2 典型的计算机视觉系统

1.3.2 高光谱成像 高光谱成像(Hyperspectral Imaging, HSI)也称为化学或光谱成像,是一种将传统成像与光谱集成的新型技术,可同时获得被测物体的空间特征与光谱信息,以实现物质特性的研究。该技术具有信息量丰富、分辨率高、图谱合一以及数据模型种类多等优势^[15]。HIS技术最早应用于空间遥感与测量,随后逐步渗透到诸多领域^[16]。于慧春等^[17]利用HIS技术对枸杞多糖及总糖含量进行了检测,孙梅等^[18]利用HIS技术建立了冬虫夏草粉末的真假鉴别及含量判断的无损检测模型。

1.3.3 动态光散射 动态光散射(Dynamic Light Scattering, DLS)技术是自20世纪60年代发展起来的一种高灵敏度分析测定生物高分子的新方法^[19],通过监测光强度获得粒子的尺寸及其分布的信息。该技术能够对样品进行实时、无损、快速的测量,提供详细的物质结构信息,目前正在生物、物理、化学、医学等领域得到了广泛的应用^[20]。DLS是一种快速的线过程分析工具,因此已被用于确保完整的IB增溶和聚集体自由折叠的重组蛋白为基础的候选疫苗^[19]。

1.3.4 激光诱导荧光 激光诱导荧光(Laser-induced Fluorescence, LIF)是一种利用吸收电磁辐射而激发至高能级的分子的发射光的光谱方法。LIF具有高特异性和灵敏度,分析时间短、在线转换能力强且探针易于安装。目前已应用于水体、大气、食品、疾病等的检测,孙卓鑫等^[21]基于高效液相-激光诱导荧光法建立了克拉维酸钾中黄曲霉毒素的定量监测方法。

1.3.5 X射线 自从1895年伦琴发现射线可以识别内部结构,X射线技术一直用于医学影像学和无损检测应用^[22-23]。相比于大多数其他探测,技术X射线探测具有明显的优势,因其可非破坏性对样品内部特征成像,来检测样品是否达到质量标准。然而,X射线检测仍然是相对昂贵的技术,需要高电压供电和辐射屏蔽^[24]。王志强等^[25]针对一种药柱,通过重建多个视角下获取的X射线信息,在线监测了药柱内孔的分布情况。

1.3.6 紫外-可见光谱 紫外-可见(UV-Vis)光谱是由于分子内电子的跃迁而产生的,不同分子结构的化合物产生不同类型的电子跃迁,导致特征吸收峰的波长和强度不同,因此可辅助推导化合物结构,并可依据Lambert-Beer定律分析化合物含量^[26]。UV-Vis光谱技术的测试对象主要是具有共轭结构的分子,其实验仪器常规、实验操作简便、数据重现性好,广泛应用于食品、石油、药品和环境等领域。范东东等^[27]利用紫外在线检测技术对绞股蓝中总皂苷成分的大孔树脂纯化工艺进行了优化研究。

1.3.7 红外光谱(Infrared Spectroscopy, IR) IR通常被分为3个区域^[28]:近红外区(0.78~3 μm)、中红外区(3~50 μm)和远红外区(50~100 μm)。近红外光谱(Near Infrared Spectroscopy, NIR)主要是分子内原子C-H、O-H、N-H等含氢基团振动光谱的倍频和合频吸收,可对样品进行定性和定量分析。其中近红外光谱为近年来迅速发展的检测技术,是一种理想的过程分析工具,可以用于原料、生产过程和终产品的各阶段,能够快速、高效、低耗、准确地对固体、液体及粉末状的有机物样品进行无损检测。我国自20世纪80年代开始研究近红外光谱,90年代逐渐将其引入农业、食品、石化、烟草和制药等领域中应用。石磊等^[29]设计的中红外衰减全反射(Attenuated Total Reflection, ATR)探头可以直接插入到生物反应器中,对生物过程反应物进行零延迟的无损检测。

1.3.8 拉曼光谱 拉曼光谱(Raman Spectroscopy)是一种可提供样品“分子指纹”的光谱学技术^[30-31]。拉曼光谱技术作为独具吸引力的过程分析工具,主要源于以下3方面原因:1)该技术对于任意相态的各类样品可提供丰富的化学结构信息,用来区分分子中的官能团。2)无需破坏样品实现无损检测,过程无污染且灵敏度高。3)水在拉曼光谱中不会对有机官能团产生干扰。拉曼光谱作为API的分析过程分析工具,已被应用于晶型鉴定、原位结晶监控、实

时放行测试、制药单元操作和过程诱导转化等方面。Castor 等^[32]通过实时测量甲基丙烯酸甲酯(MMA)悬浮聚合过程的拉曼光谱,实现在线测量悬浮聚合过程中 MMA 单体转化率。

1.4 模拟听觉 PAT 技术 声发射(Acoustic Emission, AE)技术是一种动态的声波检测方法,通过检测工业过程中各种材料或构件以弹性波形式释放出的应变能来获取系统的运行情况。声发射技术具有非侵入式的特点,因而适用于各种工业环境,实现对工业工程的实时、在线检测,具有广阔的应用范围。尤其是在化工领域,声发射技术已被用于反应过程、流化过程、干燥过程、搅拌过程和结晶过程的检测^[33]。Vervloet 等^[34]通过采集干燥机中某种药物颗粒在干燥过程中的声发射信号,利用状态比较法实现对干燥过程的终点预警。

1.5 模拟嗅觉和味觉 PAT 技术 电子鼻和电子舌是新发展的仿生分析系统,可提供多种混合物或样本分类的快速检测,这些技术通常是列阵传感器结合模式识别系统来描述复杂样品,是人工再现嗅觉和味觉的分析手段。气体传感器列阵被称为“电子鼻”,而液体传感器列阵被统称为“电子舌”,已被应用与中药材质量控制、产地鉴别、炮制评价等方面^[35-36]。作为 PAT 工具,电子鼻已应用于监测火腿腌制过程、红茶发酵过程、牛奶发酵过程和薯片脱水过程,电子舌已被应用于监测乳制品加工过程、巴氏杀菌装置的清洗过程和红酒的陈化过程等^[37]。

1.6 模拟触觉 PAT 技术 热分析技术是在一定气氛和程序控温下,测定物质的理化性质与温度关系的分析测试方法。热分析方法主要有:差示扫描量热法(Differential Scanning Calorimetry, DSC)、差热分析法(Differential Thermal Analysis, DTA)、热重分析法(Thermo Gravimetric, TGA)和热机械分析(Thermo Mechanical Analysis, TMA)。热分析技术具有高度灵敏性,目前已应用于众多领域中,特别是在药品质量研究过程中凸显其独到之处^[38]。热溢出率(Thermal Effusivity)传感器作为 PAT 工具已用于优化、监测、控制硬脂酸镁粉末的混合过程^[39-41]。

压力传感器是所有传感器中发展最为成熟的,其将所需测量的压力信号转换为电学信号,广泛地应用在各种工业实践中^[31]。目前压力传感器的应用主要包括压力监控、压力测量和压力控制。压力传感器最常应用于压力测量来获得精确的压力值。压力控制是压力传感器在自动化领域最具代表性的应用,这时压力传感器不仅需要显示压力测量值,还

需要控制继电器实现自动化功能。感应压片机可以通过数据记录软件记录压缩过程中上、下冲对粉体施加的压力和位移,因而具有在线控制、数据输出及分析功能等方面的优势,常被应用于粉体压缩过程的研究^[42]。

1.7 多功能集成在线分析技术 在线分析系统通常采用系统集成技术实现,根据不同的在线分析需求,将分析仪器、样品取样处理技术、数据处理传输技术集成,此外还涉及到现代分析化学、物理学、机械、电子学、计算机技术及自动化等综合学科的交叉应用^[43]。目前在药物检测分析领域报道较多的有样品前处理-色谱分析在线联用技术^[44]、样品前处理与质谱在线联用技术^[45]、高效液相色谱-氢化物发生-原子荧光光谱在线联用技术^[46]和毛细管电泳-化学发光在线联用技术^[47]、热分析-红外-质谱联用系统^[48]。

1.8 PAT 在中药研发与生产中的应用

中药是一个组成复杂的体系,其生产过程包括提取、浓缩、纯化和干燥等多个单元操作,涉及的工艺参数和物料性质众多,其中每个单元操作工艺参数的变化都会影响到终产品的质量。在制药过程中运用 PAT 可对原料、中间体和过程的关键质量属性加以实时监控,从而使产品质量能在整个生产过程中得以保障。

1.8.1 提取 中药材提取过程是中成药生产的首个环节,对药品质量和疗效影响显著。在中药提取过程中引入在线检测技术,可以实时检测提取液中目标成分的变化趋势,进而决定提取时间和次数等参数。既保证产品质量又能避免浪费,从而实现提高效率、降低成本的目的^[49]。本课题组隋丞琳^[50]采用旁路检测系统搭建了中试提取 NIR 分析平台。建立并验证了金银花提取液中绿原酸的定量模型,实现不同批次药材间的准确预测,阐明了合理的采样和预处理系统对分析结果的重要影响。在此基础上,李洋^[51]采用在线 NIR 实时采集提取过程中近红外光谱数据,比较多种波段筛选方法和光谱预处理方法,并利用多种评价参数分别评价模型,同时采用 RPD 对 NIR 模型预测性能进行了评价。浙江大学戴连奎教授课题组^[52]针对中药提取过程,设计了一套在线紫外分析系统。该系统目前于北京同仁堂药业的提取车间运行,是国内首例设计并实现工业应用的中药提取过程在线紫外分析系统。在此基础上,刘薇^[53]等建立了千年健提取液紫外光谱的动态变化趋势模型,实现对吸光度序列的充分拟合,缩短

千年健的提取时间。

1.8.2 浓缩 中药浓缩过程是中药成生产的关键工艺之一,浓缩液质量稳定性对后续工艺中间体的质量均一性具有直接影响,继而影响终成品的用药安全性和质量可控性。传统方法一般采用离线分析手段,从生产线浓缩罐中取样,在实验室经过复杂的样品前处理之后进行 HPLC 或 GC 等分析,检测时间长且检测结果滞后。将 PAT 应用于中药浓缩过程,通过在线检测水分或目标成分含量、密度、固含量等参数,可实现对浓缩过程终点的快速、准确判断。

针对热毒宁注射液青蒿金银花醇沉液的浓缩过程,王永香^[54]等对其生产线的减压浓缩设备进行改造,增加 2 个外部回路,从而实现近红外探头自动采集样本获取在线光谱并及时建模。所建立的定量校正模型可实现对浓缩过程关键指标的变化情况进行在线检测的目的,进一步推动热毒宁注射液生产过程的自动化进程。刘雪松等^[55]在感冒灵颗粒的浓缩设备循环通道上设计搭建了近红外检测管路,通过远程连接光谱仪和自控系统等设备,实现了 NIR 技术与自动化控制系统的结合。

此外,广州白云山汉方现代药业^[56]、山东丹红制药^[57]、天津红日药业^[58]、辽宁好护士药业^[59]、扬子江药业集团^[60]等公司,通过搭建在线 NIR 检测装置,使之应用于中药工业现场的浓缩环节,均实现了快速、高效地对提取液浓缩过程的质量进行实时监测和控制。

1.8.3 醇沉 醇沉过程的目的是在保留有效成分的基础上去除水提液中多糖、鞣质和蛋白质等成分。传统的醇沉过程主要依靠经验,对醇沉过程的质控也较多采用离线检测的方法,样品需预处理、耗时耗力,反馈结果具有滞后性。

本课题组徐冰等^[61]将 PAT 和 QbD 相结合应用于中药制药过程终点的检测。针对金银花醇沉过程,集成主成分分析、移动块相对标准偏差和多变量统计过程控制等多种化学计量学方法,建立了基于 QbD 设计空间的一种灵敏、准确的过程终点检测方法,可节省约 1/3 的加醇操作时间。

刘雪松^[62]课题组针对热毒宁注射液金银花青蒿醇沉罐搭建了确保取样均匀的近红外在线采集系统,可实时监测金青醇沉过程中绿原酸浓度和固含量的变化,获得生产过程关键质控数据并及时调整工艺参数,从而实现生产过程在线检测与自动化控制。此外,该组首次尝试将 NIR 技术应用在丹红注射液工业生产中醇沉过程的在线检测,所建立的

NIR 模型可通过实时检测乙醇浓度进行过程终点判断,实现醇沉工段人力投入的缩减、提高自动化程度。

1.8.4 层析 本课题组李建宇等^[63]将 NIR 技术用于栀子提取物大孔吸附树脂纯化工艺中醇洗脱过程的监测。采用小试过程的 NIR 定量模型对中试的醇洗脱过程进行分析,并采用中试样本数据对小试模型进行更新。该方法可以有效的监控工艺放大过程中洗脱行为的变化,减少重新建立定量模型的成本。

陈厚柳等^[64]以银杏叶柱层析过程为载体,利用多变量统计过程控制技术建立了洗脱过程可见光-近红外光谱的在线监测模型,主成分得分、Hotelling T^2 和 DModX 控制图的应用可有效地识别出多种过程异常。该方法可为柱层析过程监控和批次一致性评价提供借鉴。

山东绿叶制药有限公司^[65]建立了七叶皂苷大孔树脂洗脱过程 NIR 定量模型,并将该模型用于娑罗子提取液大孔树脂洗脱过程在线检测中,实现了纯化过程洗脱起点和终点的自动判断,从而实现洗脱液接收和停止接收的自动化控制。具有快速、准确、自动化程度高等特点,减少了人为误差,克服了不同批次产品质量均一性差的问题,并且可以有效避免有效成分的损失与浪费。

1.8.5 干燥 针对茯苓配方颗粒沸腾干燥过程,安徽华润金蟾药业^[66]开发了一种在线质量控制的装置及方法。该系统通过光纤探头采集湿颗粒的近红外光谱,将数据带入校正模型计算得到湿颗粒的水分信息,将水分含量信息反馈至控制系统中的质量控制程序中,当采集的信息显示水分含量达到目标值后,控制系统使沸腾干燥机停止干燥,进行卸料。检测时间仅需几秒,实现了干燥过程中水分的在线检测和干燥终点的快速判断。

1.8.6 混合 混合过程是制备散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、滴丸剂等固体剂型的必要步骤,且药物混合均匀度是影响固体制剂质量均一稳定的关键因素之一。因此,理解混合过程的特点和规律,并对混合过程均匀度进行控制,可有效提高中药固体制剂质量。本课题组刘倩^[67]建立了中药混合粉末的 PLS 定量模型,使用基于 β -期望容许区间对分析方法进行了验证,并采用基于 (β, γ) -覆盖概率容许区间对分析方法的不确定度进行研究。结果显示 NIR 应用于六一散中甘草酸、丹参提取物中糊精的快速定量分析,具有一定的准确性和可靠性。杨婵等^[68]以乌梅提取物-糊精混合体系为载体,采用近红外漫反射

光谱法结合移动窗 F 检验 (Moving Window F Test, MW-F Test) 算法,对中药配方颗粒的混合过程均匀度进行研究。如果将该研究中所建方法与在线多探针 NIR 技术相结合,可有望实现对中药混合过程的深入理解和终点控制。林兆洲等^[69]以物料混合过程在线监控经典方法移动块标准偏差 (Moving Block Standard Deviation, MBSD) 为方法原型,根据混合过程的演进特点,建立了新的监测方法递增窗口移动块标准偏差 (Dynamic Size MovingBlock Standard Deviation, DMBSD),该方法可应用于中药提取物-糊精混合过程在线监测数据的终点判断。刘晓娜等^[70]基于 QbD 理念的控制策略,采用激光诱导击穿光谱 (Laser-induced Breakdown Spectroscopy, LIBS) 技术在若干时间点代表性的采样获得混合过程的微区光谱,结合移动窗相对标准偏差法 (Moving Window Relative Standard Deviation, MWRSD) 法,建立了微区时序分析方法,实现了安宫牛黄丸混合过程微区时序特征的快速评价,通过理解含矿物质中药粉末的混合过程规律,实现其混合终点的判断。

华润三九医药^[71]将 NIR 在线分析技术引入到正天丸混合过程。通过混合过程分层取样、混合过程样本 NIR 采集、变异系数计算混合均匀度、选择光谱预处理及波段、使用主成分分析结合马氏距离判断混合终点、确定正天丸混合终点时间,实现了快速及时判断正天丸混合过程中混合均匀度及混合终点。

1.8.7 制粒 全智慧^[72]针对制川乌相关指标性成分建立了近红外光谱定量预测模型,对制川乌炮制工艺、制川乌配方颗粒生产工艺进行监控,实现了相应工艺参数的优化及过程终点控制,该模型为制川乌配方颗粒的工业生产提供更直观、更高效的质量控制工具,也为有毒中药的质量监控和标准建立提供了参考依据。

1.8.8 包衣 宰宝禅等^[73]以乳块消片的糖衣层为研究对象,通过采集包衣过程中间体、破损包衣片和糖衣片成品的近红外光谱,采用支持向量机建立了近红外快速定量模型。实验结果表明该模型预测正确率可基本满足工业要求,为包衣过程提供了整体评价的分析方法。邱素君等^[74]针对柴胡总皂苷肠溶片,采用 NIR 技术建立了包衣厚度的测定方法。研究表明包衣增重与 PLS 模型预测厚度所拟合的线性方程呈显著性。根据 PLS 回归方法建立的定量模型对包衣膜厚度的测定性能良好,所建方法快速、无损、可靠,可应用于中药生产包衣过程的在线检测。

1.9 在线分析系统可靠性研究 本课题组薛忠等^[75-76]以丹参酮提取物中隐丹参酮含量的 NIR 定量分析为例,对所建 NIR 方法全局不确定度进行了评估。全局不确定度的评估基于真实性、精密度和稳健性 3 部分的数据信息。“I × J × K”型完全析因实验设计得到真实性和精密度验证数据;失效模式和影响分析辨识得到开机时间、取样质量、环境湿度和批次差异 4 个因素,采用 2⁷⁻⁴ Plackett-Burmann 实验设计获得稳健性研究数据。最终通过合并 2 部分试验研究得到全局不确定度,并构建了全局不确定度曲线来评估所建 NIR 方法的可靠性。此外,通过不确定度分量的计算,所建方法能够有效鉴别影响 NIR 定量性能的关键因素,为 NIR 方法在应用中的进一步优化提供指导。

孙飞等^[77]以三七总皂苷 (PNS) 速释片为载体,建立了 NIR 预测三七总皂苷含量的 PLS 模型。通过实验设计计算不同浓度 NIR 定量分析误差,基于 β-期望容忍区间估计质量控制上下限处的定量分析风险,在一定置信水平下建立了有效组分含量实时放行的控制限。所建中药片剂含量实时放行测试方法,可提高放行可靠性和效率,并可推广用于其他产品放行检验。

2 讨论

PAT 在制药过程质量分析和控制方面具有较高的应用价值。本论文总结和讨论了 PAT 的理念、开发流程、传感器工具以及 PAT 在中药制药各单元研发与生产中的应用现状,可以看出,PAT 技术的应用可对原料、中间体和工艺过程的关键质量属性进行实时监控,快速、准确地获得过程数据,促进产品质量在整个生产过程中的透明化。但在中药制剂领域,除了在线近红外和在线紫外等技术外,其余在线监测技术的应用大多还停留在实验室研究阶段,如何在实际生产中广泛使用尚需更多深入的研究。相信随着电子元器件、计算机技术和化学计量学的快速发展,PAT 将在中药制剂过程分析领域将有更大的发展空间。

参考文献

- [1] O'Donnell CP, Fagan C, Cullen PJ. Process Analytical Technology for the Food Industry [J]. Food Engineering, 2014.
- [2] Chauvel J P, Henslee WW, Melton LA. Teaching process analytical chemistry [J]. Analytical Chemistry, 2002, 74 (13) :380A-384A.
- [3] PATA Framework. Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical [S]. US: Food and Drug Administration, 2004.
- [4] International Conference on Harmonization of Technical Requirements

- for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH) [S]. Pharmaceutical development, 2016.
- [5] Li Y, Shi X, Wu Z, et al. Near-infrared for on-line determination of quality parameter of *Sophora japonica* L. (formula particles): From lab investigation to pilot-scale extraction process[J]. *Pharmacognosy Magazine*, 1900, 11(41): 8-13.
- [6] 徐芳芳, 冯双双, 李雪珂, 等. 青蒿浓缩过程在线近红外快速检测模型的建立[J]. *中草药*, 2016, 47(10): 1690-1695.
- [7] Wang YX, Mi HJ, Zhang CL, et al. Near infrared spectroscopy on-line and real-time monitoring of alcohol precipitation process of reduning injection [J]. *China journal of Chinese materia medica*, 2014, 39(23): 4608.
- [8] 蒋程. 三七柱层析过程质量控制方法研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [9] 陈厚柳. 银杏叶提取和层析过程在线质量控制方法研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [10] 国家工业和信息化部. 医药工业发展规划指南[J]. *中国制药信息*, 2017, 33(3): 2-11.
- [11] Chanda A, Daly A M, Foley D A, et al. Industry Perspectives on Process Analytical Technology: Tools and Applications in API Development [J]. *Organic Process Research & Development*, 2015, 19(1): 45143183.
- [12] Callis JB, Illman DL, Kowalski BR. Process analytical chemistry[J]. *Analytical Chemistry*, 1987, 384(59): 624A-637A.
- [13] 许志杰, 王晶, 刘颖, 等. 计算机视觉核心技术现状与展望[J]. *西安邮电大学学报*, 2012, 17(6): 1-8.
- [14] 叶青松, 肖军. 基于机器视觉的实时丸药检测系统[J]. *电脑知识与技术*, 2008, 4(34): 320-322.
- [15] 赵明富, 夏曦, 张政委, 等. 基于高光谱图像技术的指纹识别研究[J]. *激光杂志*, 2013, 34(1): 45-47.
- [16] 龚小进, 王刚, 欧中华, 等. 高光谱成像技术在生物医学中的应用[J]. *激光生物学报*, 2016, 25(4): 289-294.
- [17] 于慧春, 王润博, 殷勇, 等. 基于不同波段的枸杞多糖及总糖高光谱成像检测[J]. *食品科学*, 2017, 38(8): 191-197.
- [18] 孙梅, 王睿, 陈兴海, 等. 高光谱在冬虫夏草含量及真伪鉴别中的应用[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(8): 1114-1117.
- [19] Yu Z, Reid JC, Yang YP. Utilizing dynamic light scattering as a process analytical technology for protein folding and aggregation monitoring in vaccine manufacturing[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 102(12): 4284-4290.
- [20] 李绍新. 动态光散射技术在生物大分子测量上的应用[D]. 广东: 华南师范大学, 2004.
- [21] 孙卓鑫, 马海艳, 任晓蕾, 等. 高效液相-激光诱导荧光法测定克拉维酸钾中的黄曲霉毒素[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(11): 1634-1637.
- [22] D Mery, I Lillo, H Loebel, et al. Automated fish bone detection using X-ray imaging[J]. *Journal of Food Engineering*, 2011, 105(3): 485-492.
- [23] Mettler Toledo. The X-ray Inspection Guide[S]. UK: Mettler-Toledo Safelene X-ray Ltd, 2009.
- [24] Haff RP, Toyofuku N. X-ray detection of defects and contaminants in the food industry[J]. *Sensing & Instrumentation for Food Quality & Safety*, 2008, 2(4): 262-273.
- [25] 王志强, 刘宾, 潘晋孝, 等. 药柱内孔分布的 X 射线在线检测方法研究[J]. *兵工学报*, 2015, 36(2): 327-331.
- [26] 何建波, 朱燕舞. 紫外-可见光谱技术在化学研究中的应用[J]. *实验室研究与探索*, 2012, 31(11): 28-34.
- [27] 范冬冬, 匡艳辉, 董利华, 等. 基于“伴随标志物”在线控制技术的绞股蓝总皂苷纯化工艺及成分鉴定研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(7): 1331-1337.
- [28] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技[M]. 2 版. 北京: 中国石化出版社, 2007.
- [29] 石磊, 刘佳, 郜武, 等. 一种在线监测的 ATR 探头的设计[J]. *光谱学与光谱分析*, 2016, 36(6): 1954-1958.
- [30] Christoph K, Petra R, Jürgen P. Raman Spectroscopy in Medicine [M]. *Cloperia of Applied Physics*, 2009: 129-141.
- [31] 包宏权. 压力传感器结构设计和优化分析[D]. 南京: 东南大学, 2016.
- [32] Jr CAC, Pontier A, Durand J, et al. Real time monitoring of the quiescent suspension polymerization of methyl methacrylate in microreactors—Part 1. A kinetic study by Raman spectroscopy and evolution of droplet size[J]. *Chemical Engineering Science*, 2015(131): 340-352.
- [33] 任聪静, 陈敏, 曹翌佳, 等. 声发射技术在化工过程中的应用[J]. *化工进展*, 2011, 30(5): 918-929.
- [34] Vervloet D, Nijenhuis J, Ommen JRV. Monitoring a lab-scale fluidized bed dryer: A comparison between pressure transducers, passive acoustic emissions and vibration measurements[J]. *Powder Technology*, 2010, 197(1-2): 36-48.
- [35] 付智慧, 李淑军, 刘鹏, 等. 电子舌在中药研究中的应用现状及前景展望[J]. *中成药*, 2016, 38(11): 2454-2457.
- [36] 杜瑞超, 冯怡, 徐德生, 等. 电子鼻技术及其在中药行业中的应用前景[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(5): 348-351.
- [37] O'Donnell CP, Fagan C, Cullen PJ. Process Analytical Technology for the Food Industry[M]. New York: Springer New York, 2014.
- [38] 李超英, 邱宇, 宋丹丹. 热分析技术在药物新型递药系统及产品中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(6): 654-658.
- [39] Roy Y, Mathis N, Closs S. Online thermal effusivity monitoring: A promising technique for determining when to conclude blending of magnesium stearate[J]. *Tablets Capsules*, 2005, 3: 38-47.
- [40] 米特, 悦生. Thermal effusivity as a new physicochemical property for powders: Application for the blending process monitoring of pharmaceutical powder containing magnesium stearate[J]. *星药科大学纪要*, 2013: 97-106.
- [41] Nakagawa H, Kano M, Hasebe S, et al. Real-time monitoring of lubrication properties of magnesium stearate using NIR spectrometer and thermal effusivity sensor[J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1-2): 402-413.
- [42] 李晓海, 赵立杰, 阮克萍, 等. 应用感应压片机研究直接压片辅料的形变行为和成型性[J]. *中国药学杂志*, 2014, 49(10): 849-857.
- [43] 朱卫东. 在线分析仪器与分析系统集成应用技术的探讨[C]. 中国在线分析仪器应用及发展国际论坛, 2010.
- [44] 钟启升, 胡玉斐, 李攻科, 等. 样品前处理-色谱分析在线联用技术的研究进展[J]. *色谱*, 2009, 27(5): 690-699.

- [45]周珊,赵立文,马腾蛟,等.固相微萃取(SPME)技术与质谱技术联用研究进展[J].现代科学仪器,2006,1(3):14-20.
- [46]张雨,苑春刚,高尔乐,等.高效液相色谱-氢化物发生-原子荧光光谱在线联用系统分析中成药中砷化合物形态[J].分析试验室,2006,1(2):22-25.
- [47]吉邢虎,徐秦峰,何洽柯.毛细管电泳化学发光检测系统新进展[J].分析化学,2008,36(11):1579-1586.
- [48]李琴梅,魏晓晓,胡光辉,等.热分析-红外-质谱联用系统在食品包装材料领域的应用[J].食品安全质量检测学报,2016,7(11):4370-4373.
- [49]李鑫,孟宪生,潘英,等.近红外光谱在中药提取浓缩在线检测中的应用[J].亚太传统医药,2014,10(4):71-73.
- [50]隋丞琳.中药提取过程在线 NIR 分析平台的开发与适用性研究[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [51]李洋.中药提取过程在线近红外实时检测方法研究[D].北京:北京中医药大学,2015.
- [52]郭正飞.中药提取过程在线紫外光谱分析系统的开发及其工业应用[D].杭州:浙江大学,2014.
- [53]刘薇,戴连奎.中药提取过程在线紫外动态趋势回归分析及终点判定[J].光谱学与光谱分析,2017,37(2):497-502.
- [54]王永香,郑伟然,米慧娟,等.热毒宁注射液青蒿金银花浓缩过程近红外快速定量检测方法的建立[J].中草药,2017,48(1):102-108.
- [55]刘雪松,陈佳善,陈国权,等.近红外光谱法结合自动化控制系统在感冒灵颗粒浓缩过程中的在线检测技术研究[J].药科学报,2017,33(3):462-467.
- [56]杨丽,李菁,刘翠红,等.AOTF 近红外光谱技术在淫羊藿浓缩过程在线检测中的应用[J].中国医药导报,2014,11(24):111-114.
- [57]金叶,吴永江,刘雪松,等.一种丹红注射液双效浓缩过程在线检测方法[P].
- [58]姚小青,孙长海,张坤,等.一种红花浓缩过程近红外在线监测装置[P].中国专利:2014201641836,2014-04-08.
- [59]王世杰,郑继宇,李为理,等.一种疝痹片浓缩过程近红外在线检测方法[P].中国专利:2015106092872,2015-09-22.
- [60]宋敏,曾海松,李伟,等.胃苏颗粒提取过程的在线近红外检测方法及应用[P].中国专利:2016111612458,2016-12-15.
- [61]徐冰,罗赣,林兆洲,等.基于过程分析技术和设计空间的金银花醇沉加醇过程终点检测[J].高等学校化学学报,2013,34(10):2284-2289.
- [62]王永香,米慧娟,张传力,等.近红外光谱技术用于热毒宁注射液金银花青蒿醇沉过程在线监测研究[J].中国中药杂志,2014,39(23):4608-4614.
- [63]李建宇,徐冰,张毅,等.近红外光谱用于大孔树脂纯化栀子提取物放大过程的监测研究[J].中国中药杂志,2016,41(3):421-426.
- [64]陈厚柳.银杏叶提取和层析过程在线质量控制方法研究[D].杭州:浙江大学,2015.
- [65]薛云丽,左爱侠,刘雪松,等.一种娑罗子提取液在接收洗脱液过程中的自动判断和控制[P].中国专利:2013100847738,2013-03-18.
- [66]高波,罗川.一种中药配方颗粒浓缩过程真空度稳定性控制装置及方法[P].中国专利:2014108175964,2014-12-25.
- [67]刘倩.中药粉末混合过程分析和中试放大效应研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [68]杨婵,徐冰,张志强,等.基于移动窗 F 检验法的中药配方颗粒混合均匀度近红外分析研究[J].中国中药杂志,2016,41(19):3557-3562.
- [69]杨婵,徐冰,张志强,等.基于移动窗 F 检验法的中药配方颗粒混合均匀度近红外分析研究[J].中国中药杂志,2016,41(19):3557-3562.
- [70]刘晓娜,郑秋生,车晓青,等.基于 QbD 理念的安宫牛黄丸整体混合终点评价方法研究[J].中国中药杂志,2017,42(6):1083-1088.
- [71]栾连军,王勇,陈佳乐,等.一种正天丸混合过程终点测定方法[P].中国专利:2015104739464,2015-08-06.
- [72]全智慧.NIR 分析技术在制川乌配方颗粒制备过程中的应用研究[D].广州:广州中医药大学,2013.
- [73]宰宝禅,史新元,乔延江.基于支持向量机的中药片剂包衣质量分析[J].中国中药杂志,2010,35(6):699-702.
- [74]邱素君,何雁,张国松,等.近红外光谱快速测定柴胡总皂苷肠溶片包衣膜厚度研究[J].中国药学杂志,2013,48(24):2128-2133.
- [75]Zhong X, Bing X, Shi X, et al. Overall uncertainty measurement for near infrared analysis of cryptotanshinone in tanshinone extract[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2017(170):39-47.
- [76]王馨,徐冰,薛忠,等.中药陈皮提取物粉末中糊精含量近红外分析方法的验证和不确定度评估[J].药物分析杂志,2017,37(2):339-344.
- [77]孙飞,徐冰,戴胜云,等.近红外分析用于中药产品质量实时放行测试的可靠性研究[J].中华中医药杂志,2017,32(12):5316-5321.

(2017-12-13 收稿 责任编辑:张文婷)