

## 仿制药质量拉曼光谱快速评价系统研究

张中湖<sup>1</sup>, 陈晓媛<sup>1\*</sup>, 印成霞<sup>2</sup>, 陆峰<sup>3</sup>

1. 山东省食品药品检验研究院, 国家药品监督管理局化妆品原料质量控制重点实验室, 山东 济南 250101

2. 东营市食品药品检验研究院, 山东 东营 257091

3. 海军军医大学, 上海 571623

**摘要:** 目的 探索建立通过仿制药一致性评价品种上市后药品质量一致性快速评判方法, 用于市场仿制药质量快速评价。方法 基于拉曼光谱法, 根据质量控制需求, 分别采用一致性评价参比制剂、申报批、同批次制剂作为参比标准, 以相似度值、置信区间、不确定度作为评判指标。检验流程分为建库和快检2部分, 建库: 参比制剂和申报批的拉曼光谱作为标准谱图存于云端数据库, 或取市售仿制药某批样品自身某片药品建库; 快检: 采集10片药物制剂样品拉曼光谱分别上传, 与拉曼光谱库“四同”(同生产企业、同品种、同规格、同批号)样品标准谱图比对, 在标准拉曼光谱库中未能获取标准谱图时, 进行市售批自身片与片之间比对。基于中国拉曼光谱云计算中心“药品追溯”模块, 优化升级成“仿制药评价”模块, 与仿制药评价专用手持式拉曼光谱仪联合, 形成“仿制药质量拉曼光谱快速评价系统(CEVAR系统)”。该项目在2020年度山东省药品质量风险监测项目中进行了应用, 共征集到省内18家企业、45个品种(73个品规)、225批次的市售批样品; 征集到3家企业、3个品种、5个批次的参比制剂; 3家企业、4个品种、12个批次的申报批样品。取瑞舒伐他汀钙片参比试剂和市售批用拉曼光谱成像系统进行验证。**结果** 将相似度99%作为通用判定阈值; 征集到的绝大多数品种的自身相似度都大于99%, 但是有5个品种样品虽然平均相似度值大于99%, 但是每批次有3~5片与标准比对相似度小于99%; 充分证实CEVAR系统检测的准确性。瑞舒伐他汀钙片拉曼光谱成像系统的验证结果与CEVAR系统结果一致。**结论** 通过大批量样品测试数据, 相似度99%可以作为质量优劣判定的阈值, CEVAR系统适合于对药物制剂工艺质量的普遍筛查。

**关键词:** 仿制药; 一致性评价; 质量快速评价; 拉曼光谱; 相似度

中图分类号: R927.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)06-1295-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.014

## Study on rapid evaluation system of generic drug quality by Raman spectroscopy

ZHANG Zhonghu<sup>1</sup>, CHEN Xiaoyuan<sup>1</sup>, YIN Chengxia<sup>2</sup>, LU Feng<sup>3</sup>

1. Shandong Provincial Institute for Food and Drug Control, Key Laboratory of Cosmetic Raw Material Quality Control Under the State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250101, China

2. Dongying Institute for Food and Drug Control, Dongying 257091, China

3. Naval Medical University, Shanghai 571623, China

**Abstract: Objective** To establish a rapid evaluation method of drug that passed the consistency evaluation of generic drugs, which can be used to quickly evaluate the quality of the generic drugs in the market. **Method** Based on Raman spectroscopy, according to the quality control needs, the reference preparations, the submitted batch, and the batches of the same batch of the drug were used as reference standards respectively, and the similarity index, the confidence interval, and the uncertainty were used as evaluation indicators. The inspection process is divided into two parts: building a database and fast inspection. The building of the database: The Raman spectra of the reference preparations and the submitted batch are stored as standard spectra in the cloud database or built by taking a certain batch of a commercial imitation drug. The fast inspection: The Raman spectra of 10 drug preparations are collected and uploaded separately, and compared with the standard Raman spectra of the "four same" (same manufacturer, same

收稿日期: 2024-01-23

基金项目: 山东省食品药品安全检测工程技术研究中心自拟课题(SDIFDC-KY-2-2021036)

第一作者: 张中湖, 男, 硕士研究生, 主任药师, 硕士研究生导师, 研究方向为拉曼光谱分析、仪器智慧互联。E-mail: 997513594@qq.com

\*通信作者: 陈晓媛, 女, 研究员, 研究方向为食品、药品质量分析、拉曼光谱分析。E-mail: 12434542@qq.com

variety, same specifications, and same batch number) samples in the Raman spectral database. When the standard Raman spectra of the database cannot be obtained, the comparison is made between the same batch of the commercial imitation drug and the same batch of the drug. Based on the China Raman Spectrum Cloud Computing Center's "Drug Traceability" module, the "Imitation Drug Evaluation" module is optimized and upgraded, combined with the imitation drug evaluation dedicated handheld Raman spectrometer, forming the "Imitation Drug Quality Raman Spectrum Rapid Evaluation System (CEVAR system)". This project was applied in the 2020 annual drug quality risk monitoring project in Shandong Province, a total of 18 enterprises from the province, 45 varieties (73 specifications), and 225 batches of commercial batch samples were collected; 3 enterprises, 3 varieties, and 5 batches of reference preparations were collected. Three enterprises, four varieties, and twelve batches of application batch samples were collected. The reference reagent and the in-market batch-use Raman spectrometry imaging system were used for validation. **Result** A general threshold of similarity of 99% was used as the criterion; the majority of the varieties collected had a self-similarity of greater than 99%, but five varieties had an average similarity value greater than 99%, but 3-5 pieces per batch had a similarity value with the standard less than 99%. This strongly confirms the accuracy of the CEVAR system. The validation results of the Raman spectrometry imaging system for Rosuvastatin calcium tablets were consistent with those of the CEVAR system. **Conclusion** According to data of mass sample testing, the similarity of 99% can be used as the threshold value for the determination of quality, and this method is suitable for the general screening of process quality of pharmaceutical preparations

**Key words:** generic drugs; consistency evaluation; quick quality evaluation; Raman spectroscopy; similarity

仿制药是指与原研药在剂量、效力、安全性、质量、功能、指示以及适应证等主要方面一致的仿制药品<sup>[1]</sup>。和原研药相比,仿制药的价格水平相对低廉,具有很明显的价格竞争优势,拥有良好的经济效益和社会效益<sup>[2]</sup>。当前在新兴医药市场中,市场增长的很大一部分主要来自仿制药<sup>[3]</sup>,中国是世界第3大医药市场,已成为推动全球销售增长的重要支柱<sup>[4]</sup>。我国仿制药一致性评价工作开展已有5年,大量品种通过仿制药一致性评价,并进入国家药品集中带量采购目录。仿制药不仅可以降低医疗费用,还可以提高药品可及性<sup>[5]</sup>,这是我国药品生产的进步,给老百姓带来了实实在在的好处。山东省通过仿制药一致性评价的药品数量,居全国前列<sup>[6]</sup>,仿制药质量监管任务较重。在对仿制药的质量监管中,监管部门担心:药品生产企业为顺利通过一致性评价,申报时生产的验证3批(以下简称申报批)质控标准较高;通过一致性评价后,如果进入集中采购目录,价格将大幅度降低,企业为压缩成本,后续生产的批次(以下简称市售批),有可能放松质控标准或工艺控制,使“一致性评价变成一次性评价”。集采中选品种年生产批次多,为弥补标准检验的不足,在山东省药品监督管理局的支持下,山东省食品药品安全检测工程技术研究中心运用国家重大科学仪器专项研究成果——拉曼光谱仪-化药快速检测支撑系统(RACOFIC系统),针对性开发出快速评价仿制药质量市售批与申报批、参比制剂的质量一致性方法,为药品监管提供更为严格的标准。

拉曼光谱法研究化合物分子受光照射后所产生的非弹性散射、散射光与入射光能极差及化合物振动频率、转动频率间关系,优点在于快速、准确,样品制备简单甚至不需样品制备<sup>[7-8]</sup>。《中国药典》2010年版第1次以指导原则收载拉曼光谱法,《中国药典》2015年版在2010年版的指导原则基础上进行修订并作为正式的分析方法收载<sup>[9]</sup>,《中国药典》2020年版对拉曼光谱法的介绍有了较大篇幅的增加。拉曼光谱法在药物分析中的重要作用被越来越多药学工作者所认可,常见的有药物定性分析<sup>[10]</sup>、注射液快速鉴别<sup>[11-12]</sup>、药物晶型分析<sup>[13]</sup>、假药仿冒药快速筛查<sup>[14-15]</sup>以及非法添加研究<sup>[16-17]</sup>,但是对仿制药的研究鲜见报道。

山东省食品药品安全检测工程技术研究中心在RACOFIC系统<sup>[15]</sup>的基础上,定制开发了“仿制药质量拉曼光谱快速评价系统(CEVAR系统)”,该系统基于网络版拉曼光谱仪和物联网、云计算技术,实现仿制药上市后质量的快速评价,并成功应用于2020年山东省药品质量风险监测中,获得大量有价值的数 据,为创新监管方式方法、优化监管模式提供有力支持。

## 1 检验流程的设计及制定

### 1.1 检验流程的设计

根据质量控制需求,分别采用一致性评价参比制剂、申报批、同批次制剂作为参比标准,以相似度值、置信区间、不确定度作为评判指标,快速评价仿制药一致性及制剂混合均匀度,避免质量下降的风险。

## 1.2 检验流程的制定

检验流程分为建库和快检2部分。通过四同(同生产企业、同品种、同规格、同批号)样品拉曼光谱建库和快检,采集申报批、市售批、参比制剂药品的拉曼光谱相似度比对值,与根据检测大数据分析确定的阈值(99%)进行比较;也可以通过四同信息的人为调整,实现申报批、市售批、参比制剂样品间的拉曼光谱相似度比对,获得相似度值。相似度值越高,仿制药一致性及制剂混合均匀度越好,相似度值大于99%的样品认为可以接受。

**1.2.1 建库** 无论是市售批、申报批、参比制剂,都要建立自身的标准拉曼光谱,称之为建库。

参比制剂和申报批的拉曼光谱作为标准图谱存于云端数据库,对市售批仿制药进行一致性评价时,直接调取数据库中的标准图谱进行相似度对比。当数据库中没有某种市售仿制药的标准图谱时,取市售批样品自身某片药品建库,通过对市售批自身片与片之间拉曼光谱相似度值与阈值(通过大数据分析,暂定99%)相比,也可以评价市售批仿制药均匀度的好坏,判定其质量的优劣。

取某批次制剂样品1片采集拉曼光谱建库,作为自身标准拉曼光谱。

**1.2.2 快检** 只要标准拉曼光谱库有“四同”(同生产企业、同品种、同规格、同批号)样品,无论是市售批、申报批、参比制剂,都可以进行快检。

快检时采集10片药物制剂样品拉曼光谱,分别上传,形成快检报告;如果是新品种(标准拉曼光谱库未有批准文号样品),录入建库信息时,药品类型选择0-市售。

在标准拉曼光谱库中未能获取标准图谱时,市售批自身片与片之间拉曼光谱相似度值,与阈值(通过大数据分析,暂定99%)相比,也可以评价市售批制剂均匀度的优劣。

## 2 判定标准的制定

### 2.1 判定标准

根据检测大数据分析结果,选定平均相似度或每片(粒)相似度99%,作为判定标准,相似度值大于或等于99%的样品,认为可以接受,小于99%的样品,认为存在潜在质量下降风险。

当市售批的10片相似度值与参比制剂或申报批10片相似度值都可以获取时,对2组数据进行“两组独立样本 $t$ 检验”,判断是否存在极显著性差异、显著性差异、无差异,本方法采用存在显著性差异和无差异2类判定区间。示意图见图1。

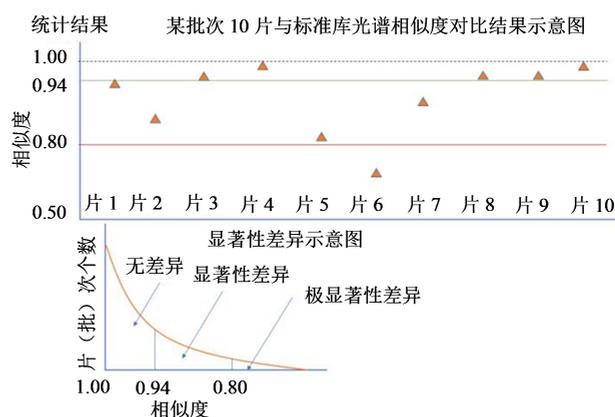


图1 仿制药一致性拉曼评价判定标准示意图

Fig. 1 Schematic diagram of Raman evaluation criteria for generic drug consistency

## 2.2 算法系统验证

**2.2.1 算法逻辑** 采用相似度、不确定度、两组独立样本 $t$ 检验3种算法,实现了相似度、不确定度算法电子化,相似度值通过拉曼光谱全谱比对获取,不确定度基于相似度值计算获取。两组独立样本 $t$ 检验结果,通过SPSS软件获取。示意图见图2。

**2.2.2 相似度计算** 2个变量之间的皮尔逊相关系数定义为2个变量之间的协方差和标准差的商。

$$\rho_{x,y} = \text{cov}(X, Y) / \sigma_x \sigma_y = E[(X - \mu_x)(Y - \mu_y)] / \sigma_x \sigma_y$$

**2.2.3 不确定度计算** 用对观测列进行统计分析的方法来评定标准不确定度,称为不确定度A类评定;所得到的相应标准不确定度称为A类不确定度分量,用符号 $\mu_A$ 表示。它是用实验标准偏差来表征,计算公式:

$$\mu_A = S / \sqrt{n} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (S_i - \bar{s})^2}{(n-1)n}}$$

**2.2.4 两组独立样本 $t$ 检验** 申报批10个相似度值与市售批10个相似度值,进行两个独立样本 $t$ 检验,通过SPSS进行判定两组数值是否具有显著性差异。两组独立样本 $t$ 检验的 $P$ 值与95%置信区间( $\alpha=0.05$ )作为判定两组数据是否存在显著性差异的评判标准,99%置信区间作为判定两组数据是否存在极显著性差异的评判标准。实际执行标准为有显著性差异和无显著性差异两类。

## 3 仿制药质量拉曼光谱快速评价硬件系统开发

CEVAR系统是利用药品本身拉曼光谱这一内在信息,准确快速的对药品进行定性并分析的系统,是基于药品内源性信息依赖型的仿制药评价体系,它包括一个带有检测头的手持式拉曼光谱仪、一个客户端、若干数据库以及数据库管理系统。

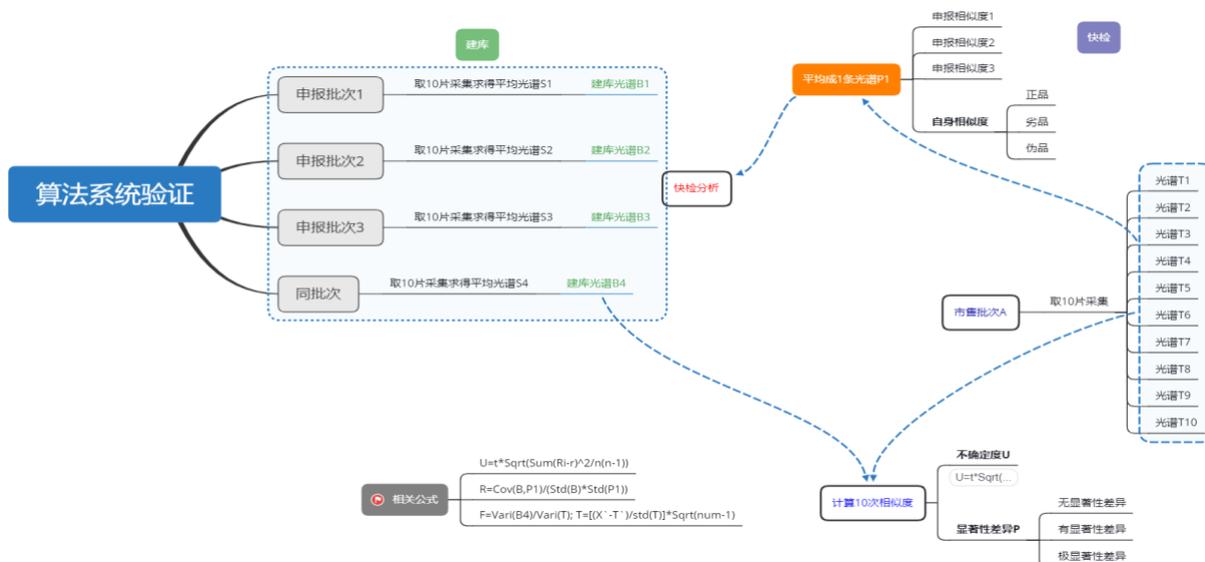


图 2 相似度、不确定度、t 检验关系验证示意图

Fig. 2 Schematic diagram of similarity, uncertainty and t-test relationship verification

### 3.1 手持式拉曼光谱仪的开发

由山东省食品药品安全检测工程技术中心<sup>[18]</sup>委托开发的药品快检专用手持式拉曼光谱仪,优化升级,专用于仿制药质量拉曼快速评价。手持式拉曼光谱仪框架设计图见图 3,手持端界面见图 4。

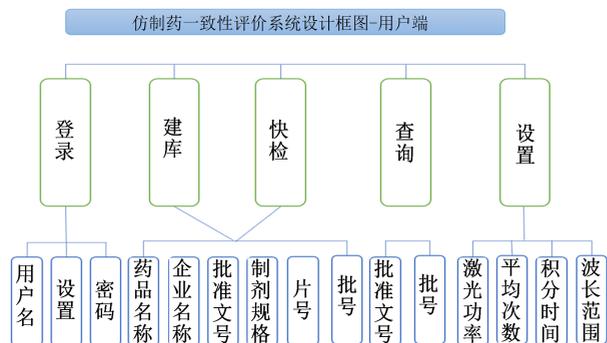


图 3 手持式拉曼光谱仪框架设计图

Fig. 3 Frame design of handheld Raman spectrometer

### 3.2 管理端的开发

基于中国拉曼光谱云计算中心“药品追溯”模块,优化升级成“仿制药评价”模块,与仿制药评价专用手持式拉曼光谱仪联合,形成“CEVAR 系统”。管理端框架设计图见图 5,仿制药评价模块管理端界面见图 6。

## 4 应用实例——山东省通过一致性评价仿制药拉曼光谱检测

### 4.1 样品

该项目在 2020 年度山东省药品质量风险监测项目中进行了应用。截至 2020 年 6 月,山东省共有 104 个品规通过一致性评价,涉及 30 家企业。根据

2020 年山东省药品风险监测项目“山东省仿制药一致性评价拉曼光谱研究“抽样计划,视企业实际生产情况,共征集到省内 18 家企业、45 个品种(73 个品规)、225 批次的市售批样品;征集到 3 家企业、3 个品种、5 个批次的参比制剂;3 家企业、4 个品种、12 个批次的申报批样品。

### 4.2 仪器与系统

**4.2.1 仪器** 仿制药一致性评价专用拉曼光谱仪,仪器编号:CEVA3000-0001,山东省食品药品安全检测工程技术研究中心定制开发。手持端拉曼光谱仪的工作参数见表 1。

**4.2.2 云端平台** 中国拉曼光谱云计算中心“仿制药评价模块”(软著登字第 3925804 号),国家重大科学仪器专项“便携式薄层色谱-拉曼光谱及其药品快检支撑系统(2012YQ180132)”<sup>[18]</sup>技术支持。

### 4.3 实验步骤

**4.3.1 建库** 在手持端拉曼光谱仪建库界面输入标准品信息,点击开始按钮采集标准样品拉曼光谱信息。在管理端登录中国拉曼光谱云计算中心,审核通过建库光谱。

**4.3.2 快检** 在手持端拉曼光谱仪建库界面输入样品信息,点击开始按钮采集样品拉曼光谱信息。为保证均匀性、数据代表性,系统设定每批次样品采集 10 个快检样品数据。在管理端登录中国拉曼光谱云计算中心,查看快检报告。

### 4.4 抽检样品典型报告

仿制药一致性评价分析报告有建库结果报告和快检分析报告 2 部分,以瑞舒伐他汀钙片为例,建



图4 手持端建库(A)、快检(B)、查询(C)、设置(D)界面

Fig. 4 Interface of library building (A), quick check (B), query (C) and setting (D) at handheld end

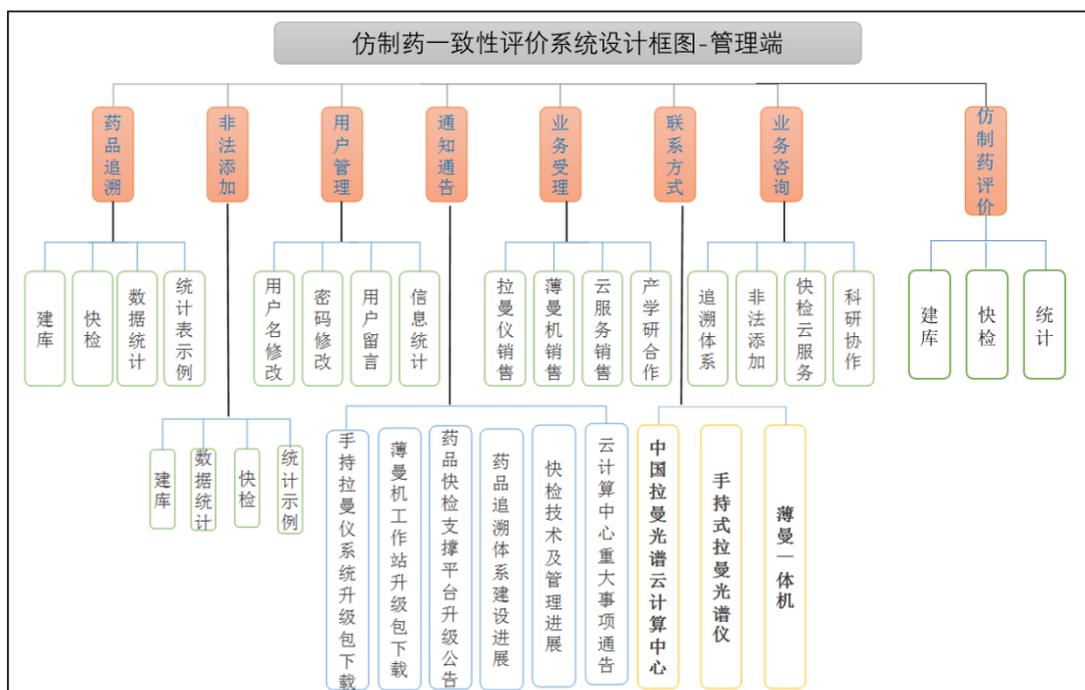


图5 管理端框架设计图

Fig. 5 Frame design diagram of management side

库结果报告见图7,快检分析报告见图8。

#### 4.5 相似度值

以瑞舒伐他汀钙片为例,分别以参比制剂和申报批建库,考察申报批仿制药和市售批仿制药与参比试剂的一致性,结果见表2。由表2可见扫描读取参比130573的拉曼光谱信息并建库,分别取申报批045180201、申报批045180202、市售批70200402、市售批70200601各10片药品进行快检分析,依次得到平均相似度为0.826 1、0.811 4、0.825 0、0.800 4,相似度值均小于0.99,因此2批申报批及2批市售批试剂与参比试剂均存在显著差异,一致性水平较低。以申报批045180201建库,分别对市售批

70200402和70200601进行快检分析,得到相似度值分别为0.993 2和0.992 1,可见申报批045180201与2批市售制剂间无显著差异。

根据2020年山东省药品风险监测项目“山东省仿制药一致性评价拉曼光谱研究”抽样计划,对征集到的省内225批样品进行一致性评价,结果见表3。

#### 4.6 结果分析

**4.6.1 通用阈值的选定** 表3的相似度值是基于对每批次样品取10片制剂快检,将10次结果取平均值得到的平均相似度值,由表3看出,绝大多数品种的自身相似度(10片平均光谱与建库标准对比)都



图 6 仿制药评价模块管理端界面

Fig. 6 Interface of management side of generic drug evaluation module

表 1 手持端拉曼光谱仪的工作参数

Table 1 Working parameters of handheld Raman spectrometer

项目	工作条件
激光功率	500 mW
激光波长	785.0 nm
平均次数	3 次
波长范围	200~2 600 cm <sup>-1</sup>
积分时间	1 s



图 7 瑞舒伐他汀钙片建库报告

Fig. 7 Rosuvastatin calcium tablet bank building report

大于 99%。在检验过程中,细化到每个批次的 10 片之间,大多数批次样品每片与标准比对相似度全部



图 8 瑞舒伐他汀钙片快检报告

Fig. 8 Rosuvastatin calcium tablet rapid test report

大于 99%,但有 5 个品种样品每批次 3~5 片与标准比对相似度小于 99%,10 片平均光谱大于 99%。可见 99% 的阈值既可以反映仿制药行业一致性和均匀度的平均水平,又可以区分一致性和均匀度较差的样品。因此,可以将 99% 作为通用判定阈值,评判药品生产工艺质量优劣。但还需要符合统计学分析的可行性认定,并实现软件化。

4.6.2 交叉验证结果 市售批与申报批交叉比对,

表 2 瑞舒伐他汀钙片参比制剂、申报批、市售批交叉比对相似度

Table 2 Cross-comparison similarity of reference preparation, declared lot and commercial lot of rosuvastatin calcium tablets

序号	建库	快检	相似度值
1	参比 130573	申报 045180201	0.826 1
2	参比 130573	申报 045180202	0.811 4
4	参比 130573	市售 70200402	0.825 0
5	参比 130573	市售 70200601	0.800 4
6	申报 045180201	市售 70200402	0.993 2
7	申报 045180201	市售 70200601	0.992 1

相似度也大于 99%，就征集到的样品来看，基本否定了监管层的担忧，山东省通过仿制药一致性评价品种，市售批与申报批间质量一致性较好，未发现质量下降的风险隐患。

4.6.3 市售批结果 据表 3，绝大多数品种的自身相似度都大于 99%，但是有 5 个品种样品虽然平均相似度值大于 99%，但是每批次有 3~5 片与标准比

对相似度小于 99%，存在个别品种相似度低于 99% 的情况。排除客观原因，通过企业实地调研，了解到该品种正处于工艺更迭期，因申报时间较早，逐渐暴露出工艺陈旧等问题，厂家已着手改进，并追踪研究。

### 5 方法验证

随着光电技术的发展，一些光谱方法在药品检验中展示了良好的应用前景，但是这些方法大多是对样品局部信息的获取，获得的信息仅包含样品的光谱信息，无法获取样品内部物质的分布信息。拉曼成像技术融合拉曼光谱和数字成像技术的优势，在对样品扫描过程中可同时获取拉曼信息和空间分布信息<sup>[20-21]</sup>。为了进一步验证 RACOFIC 系统检测结果的可靠性，取瑞舒伐他汀钙片参比试剂和市售批用拉曼光谱成像系统进行验证。

分别取参比制剂和市售批制剂各 2 片，利用拉曼成像系统进行成分分析。参比制剂原研药瑞舒伐他汀钙片，规格 10 mg，批号 503537；市售批仿制药瑞舒伐他汀钙片，规格 10 mg，批号 70210601。

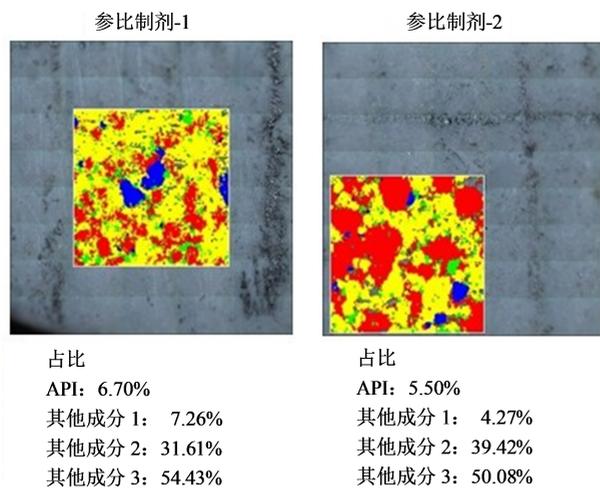
表 3 2020 年山东省药品风险监测项目征集品种、批次、相似度

Table 3 Varieties, batches and similarity of drug risk monitoring projects collected in Shandong Province in 2020

序号	品种	批次	相似度	序号	品种	批次	相似度
1	阿莫西林胶囊	3	0.999 2	24	富马酸替诺福韦二吡呋酯片	3	0.988 2
2	苯磺酸氨氯地平片	12	0.995 3	25	草酸艾司西酞普兰片	4	0.996 8
3	盐酸克林霉素片	1	0.996 8	26	吲达帕胺片	5	0.998 4
4	格列美脲片	18	0.998 9	27	盐酸西替利嗪片	4	0.996 6
5	盐酸左西替利嗪片	3	0.998 4	28	盐酸二甲双胍缓释片(III)	4	0.999 8
6	盐酸昂丹司琼片	4	0.997 2	29	盐酸氨溴索片	5	0.998 8
7	盐酸特比萘芬片	3	0.999 9	30	诺氟沙星胶囊	5	0.999 6
8	奥氮平片	6	0.997 3	31	洛索洛芬钠片	4	0.996 1
9	奥氮平口崩片	3	0.999 1	32	洛索洛芬钠分散片	1	0.998 1
10	琥珀酸索利纳新片	2	0.991 4	33	口服补液盐散(III)	4	0.999 1
11	卡培他滨片	6	0.999 8	34	福多司坦片	19	0.999 2
12	阿德福韦酯片	3	0.998 9	35	对乙酰氨基酚片	10	0.999 9
13	来氟米特片	3	0.999 5	36	阿昔洛韦片	11	0.999 9
14	枸橼酸托法替布片	3	0.991 3	37	瑞舒伐他汀钙片	17	0.993 2
15	氨磺必利片	6	0.999 6	38	头孢氨苄胶囊	4	0.999 8
16	盐酸曲美他嗪缓释片	3	0.991 4	39	头孢拉定胶囊	11	0.999 7
17	维格列汀片	1	0.997 6	40	卡托普利片	1	0.999 1
18	阿立哌唑口崩片	4	0.998 9	41	单硝酸异山梨酯片	14	0.999 1
19	华法林钠片	3	0.999 4	42	奥美拉唑肠溶胶囊	2	0.998 8
20	利培酮口崩片	3	0.999 3	43	辛伐他汀片	1	0.999 5
21	利培酮片	6	0.996 4	44	拉米夫定片	6	0.998 4
22	依托考昔片	5	0.999 8	45	蒙脱石散	1	无信号
23	替吉奥胶囊	4	0.997 6	/	总批次	225	/

### 5.1 参比试剂瑞舒伐他汀钙片拉曼成像系统成分分析

取2片参比制剂瑞舒伐他汀钙片进行拉曼成像系统成分分析,各组分成像情况见图9,其中成像中API为绿色,其他成分1、2、3分别为蓝色、红色、黄色,各组分光谱图如图10。



API-绿色;其他成分1、2、3-蓝色、红色、黄色。  
API-green; Other components 1, 2, 3-blue, red, yellow.

图9 参比试剂瑞舒伐他汀钙片拉曼成像

Fig. 9 Reference reagent rosuvastatin calcium tablet Raman imaging

### 5.2 市售批仿制药瑞舒伐他汀钙片拉曼成像系统成分分析

取2片市售批仿制药瑞舒伐他汀钙片进行拉曼成像系统成分分析,各组分成像情况见图11;拉曼成像系统显示市售批仿制药瑞舒伐他汀钙片成分主要有3个,图中API为绿色,其他成分1、2分别为蓝色、红色,各组分光谱图见图12。

对比参比制剂和市售仿制药的拉曼成像结果,发现市售仿制药中没有参比试剂的其他成分1和3,参比试剂中的其他成分2为市售仿制药其他成分1,参比试剂和市售仿制药存在显著差异,结果与前文所述“4.5”项抽样计划中检验结果一致,有力证实了CEVAR系统检测的准确性。

## 6 讨论

通过大批量样品测试的实验数据以及与拉曼成像系统进行方法比对,可见CEVAR系统适合于对药物制剂工艺质量的普遍筛查。该系统基于网络版拉曼光谱仪和物联网、云计算技术,实现仿制药上市后质量的快速评价,并成功应用于2020年山东省药品质量风险监测中,获得大量有价值的数

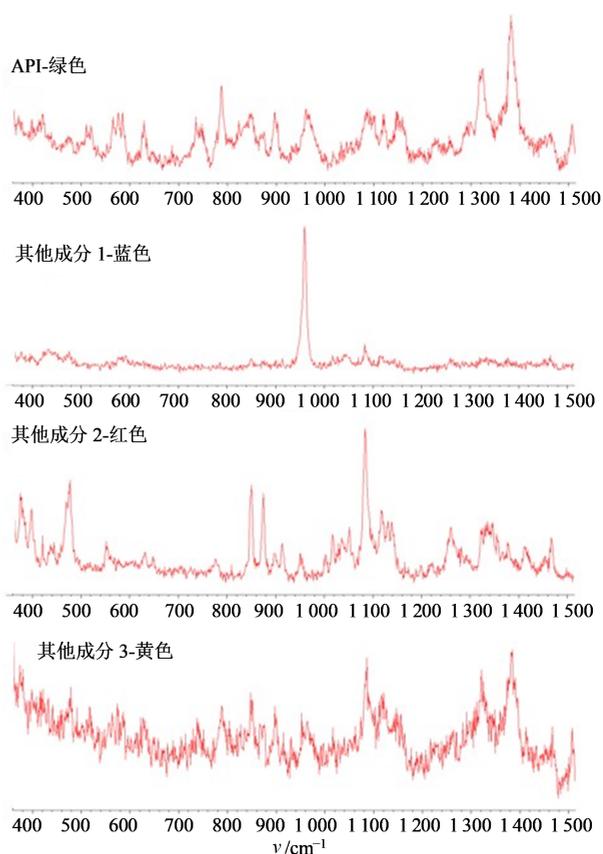
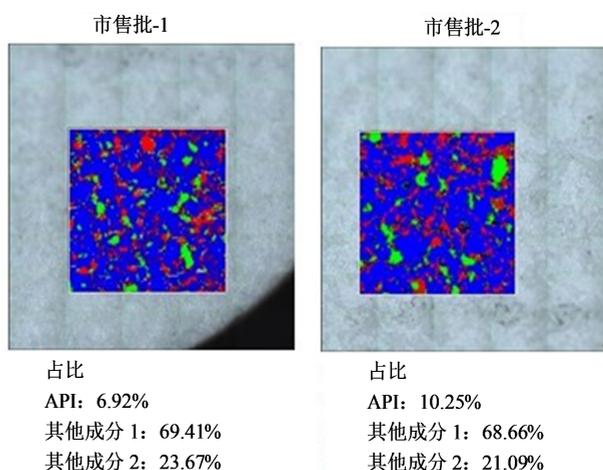


图10 参比试剂各组分光谱图

Fig. 10 Spectra of each component of reference reagent



API-绿色;其他成分1、2-蓝色、红色。  
API-green; Other components 1, 2-blue, red.

图11 市售批各组分拉曼成像

Fig. 11 Raman imaging of various components in commercial batches

支持。

随着库的建立及数据量的增加,对于超出相似度阈值的数据需要进行更加深入地分析,这样更有利于评价系统的完善。

药品制剂是一种或多种原料药(API)和多种辅

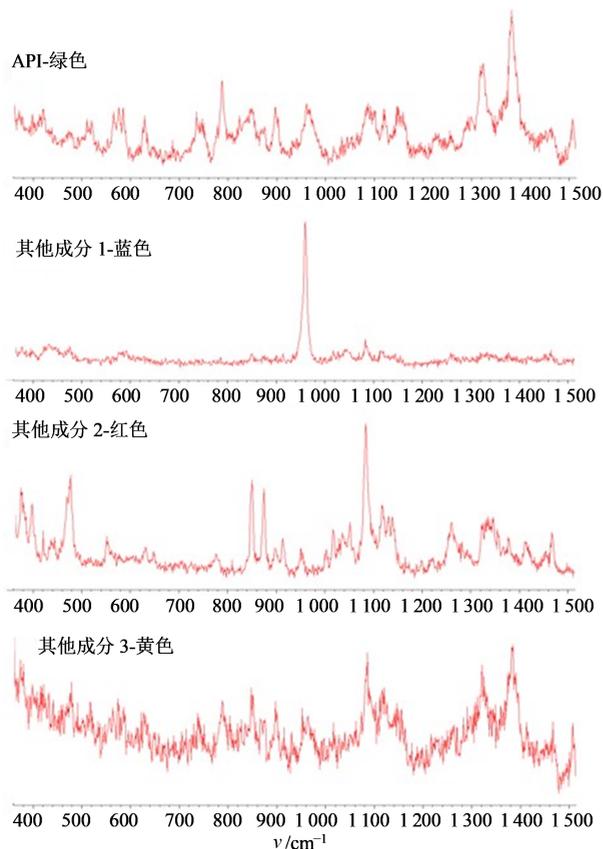


图12 市售批各组分光谱图

Fig. 12 Spectral chart of each component in commercial batch

料的混合物,其拉曼光谱是来源于片芯的混合物经过激发产生各种物质光谱的混合光谱,混合光谱的稳定性与药品生产工艺的稳定性,包括混匀工艺、原辅料质量等有密切关系,相似度是混合光谱稳定性的指标。下一步的研究工作中,本课题组将重点聚焦混合药品制剂一致性评价,因为可以对药品制剂光谱峰进行归属<sup>[14]</sup>,实现一品种一阈值,从而对其混合工艺进行深入研究,及早发现风险点,推动企业主动改进生产工艺,不断提升仿制药质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王茹茹,何祖薪. 五层一致要件层级梯度递进图 [J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1820-1822.  
Wang R R, He Z X. Salary five layer consistent requirement hierarchical gradient progressive diagram [J]. Chin Pharm, 2014, 25 (19): 1820-1822.
- [2] 戴国琳,马浩,张可,等. 我国仿制药发展现状及对策研究 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(2): 185-188.  
Dai G L, Ma H, Zhang K, et al. Research on the development status and countermeasures of generic drugs

- in China [J]. China Med Pharm, 2022, 12(2): 185-188.
- [3] Aitken M. The global use of medicines: Outlook through 2015 [J]. Outlook, 2011, 28.
- [4] 牛剑钊,林兰,马锐,等. 我国仿制药研究及监管现状 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(1): 6-10.  
Niu J Z, Lin L, Ma R, et al. The status of research and management of generic drugs in China [J]. Chin J N Drugs, 2014, 23(1): 6-10.
- [5] 胡宇,宗欣,于淼,等. 我国仿制药一致性评价政策环境现状分析 [J]. 中国药物评价, 2020, 37(5): 321-326.  
Hu Y, Zong X, Yu M, et al. Analysis of the current situation of the policy environment for the consistency evaluation of generic drugs [J]. Chin J Drug Eval, 2020, 37(5): 321-326.
- [6] 丁丹,吴宇擎. 仿制药一致性评价数据库 [EB/OL]. (2020-08-29) [2021-07-29] [http://stock.finance.sina.com.cn/stock/go.php/vReport\\_Show/kind/lastest/rptid/652031262520](http://stock.finance.sina.com.cn/stock/go.php/vReport_Show/kind/lastest/rptid/652031262520).  
Ding D, Wu Y Q. Generic drug consistency evaluation database [EB/OL] (2020-08-29) [2021-07-29] [http://stock.finance.sina.com.cn/stock/go.php/vReport\\_Show/kind/lastest/rptid/652031262520](http://stock.finance.sina.com.cn/stock/go.php/vReport_Show/kind/lastest/rptid/652031262520).
- [7] 中国药典 [S]. 四部. 2020.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [8] 谢佳丽,张胜,姜新宇,等. 基于拉曼光谱的绞股蓝总皂苷色谱洗脱过程在线监测方法研究 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3824-3833.  
Xie J L, Zhang S, Jiang X Y, et al. On-line monitoring method of chromatographic process of *Gynostemma pentaphyllum* saponins based on Raman spectroscopy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(12): 3824-3833.
- [9] 国家药典委员会. 中国药典分析检测技术指南 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.  
National Pharmacopoeia Commission. *Guidelines for Analysis and Detection Techniques in the Chinese Pharmacopoeia* [M] Beijing: China Medical Technology Press, 2017.
- [10] 林小娟,吴振洁,赖源发,等. 拉曼光谱技术在药物定性分析中的应用 [J]. 海峡药学, 2012, 24(10): 18-20.  
Lin X J, Wu Z J, Lai Y F, et al. Application of Raman spectroscopy in qualitative analysis of drugs [J]. Strait Pharm J, 2012, 24(10): 18-20.
- [11] 高延甲,尹利辉,焦建东,等. 便携式拉曼光谱仪无损测定玻璃瓶装液体制剂的影响因素探讨 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 358-361.  
Gao Y J, Yin L H, Jiao J D, et al. Influence factors of nondestructive determination of liquid pharmaceutical in glass bottles by portable Raman [J]. Chin J Pharm Anal,

- 2017, 37(2): 358-361.
- [12] 阮健, 于海洲. 拉曼光谱快速检测对乙酰氨基酚注射液 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(5): 943-946.
- Ruan J, Yu H Z. Rapid identification and determination of paracetamol injection by Raman spectroscopy [J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(5): 943-946.
- [13] 林琳, 李晓东, 丁丽霞, 等. 拉曼光谱测定氟康唑晶型的应用研究 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(11): 915-919.
- Lin L, Li X D, Ding L X, et al. Polymorphism analysis of fluconazole by Raman spectroscopy [J]. Chin Pharm J, 2012, 47(11): 915-919.
- [14] 柳艳. 基于拉曼光谱法的假药快速检测新方法的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- Liu Y. Study on new fast methods of Raman spectroscopy for testing counterfeit drugs [D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2012.
- [15] 张中湖, 苏美. RACOFIC 系统在药品追溯体系建立中的应用研究 [J]. 中国医药导刊, 2019, 21(1): 43-49.
- Zhang Z H, Su M. Application research of RACOFIC system in the establishment of drug traceability system [J]. Chin J Med Guide, 2019, 21(1): 43-49.
- [16] 王玉, 曹玲, 罗疆南. 显微共聚焦拉曼光谱法检测非法添加的化学壮阳药 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(10): 789-793.
- Wang Y, Cao L, Luo J N. Identification of adulterated PDE5 inhibitors by confocal Raman microscopy [J]. Chin Pharm J, 2011, 46(10): 789-793.
- [17] 曹玲, 王玉, 罗疆南. 显微共聚焦拉曼检测中药中非法添加的化学降糖药 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(3): 539-543.
- Cao L, Wang Y, Luo J N. Confocal Raman microscopy identification of synthetic hypoglycemic drugs adulterated in Chinese traditional medicines [J]. Chin J Pharm Anal, 2011, 31(3): 539-543.
- [18] 山东省科技厅. 关于 2018 年度拟批复建设山东省工程技术研究中心名单的公示 [EB/OL]. (2018-12-11) [2021-07-29]. [https://www.sohu.com/a/280959268\\_99893515](https://www.sohu.com/a/280959268_99893515).
- [19] «分析仪器». 便携式薄层色谱——拉曼光谱联用仪重大专项获批 [EB/OL]. (2013) [https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=44e014f4ee4ff457950eccc820578280&site=xueshu\\_se](https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=44e014f4ee4ff457950eccc820578280&site=xueshu_se).
- [20] 翟晨, 彭彦昆, 李永玉, 等. 基于拉曼光谱成像的食品中化学添加剂的无损检测 [J]. 高等学校化学学报, 2017, 38(3): 369-375.
- Zhai C, Peng Y K, Li Y Y, et al. Detection of chemical additives in food using Raman chemical imaging system [J]. Chem J Chin Univ, 2017, 38(3): 369-375.
- [21] Wang X, Zhao C, Huang W, et al. Spectroscopy Letters, 2017, 50(7):364.

[责任编辑 兰新新]