

过程分析技术在中药注射剂生产过程中的应用研究进展

徐芳芳^{1,2}, 毕宇安^{2,3}, 王振中^{2,3}, 萧伟^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000
2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001
3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 基于质量源于设计的理念, 综述了在中药注射剂的质量控制方面, 应该从药材栽培、加工炮制、投料、提取、浓缩、大孔树脂纯化、柱色谱、萃取、醇沉、结晶以及成品检验的过程中引入过程分析技术, 并提出了过程分析技术如何在中药注射剂生产的全过程进行控制的方案, 旨在透彻地理解并控制注射剂的生产过程, 从而确保中药注射剂批次间质量的均一性及工艺的稳定性。

关键词: 注射剂; 过程分析技术; 生产过程; 近红外; 质量

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)14-2563-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.14.029

Review on process analytical technology application in production process of Chinese medicine injection

XU Fang-fang^{1,2}, BI Yu-an^{2,3}, WANG Zhen-zhong^{2,3}, XIAO Wei^{1,2,3}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China
3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: Based on “Quality by Design” concept, this study summarized that quality control of Chinese materia medica (CMM) injection should introduce the process analytical technology during the processes of herbs cultivation, processing, casting herbs, extraction, concentration, macroporous resin purification, column chromatography, extraction, alcohol precipitation, crystallization, and final examination of product. The control proposal of how to control the production of CMM injection by process analytical technology was also suggested, aimed at a thorough understanding and control of the production process of injection, thereby ensuring uniformity of inter-batch quality and stability of process of CMM injections.

Key words: injection; process analytical technology; production process; near infrared; quality

中药注射剂的质量安全性控制一直备受关注^[1], 国家食品药品监督管理局对中药注射剂的获批越来越严格, 由于中药注射剂大多是直接静脉给药, 加之大部分中药注射剂的成分没有化学药注射剂成分清晰, 发生不良反应后, 缺乏科学、合理的解释依据, 这就要求生产商要严格控制中药注射剂的质量, 尽量保证各批次间差异性小, 基于质量源于设计的理念^[2-3], 美国食品药品监督管理局 (FDA) 提出了过程分析技术 (process analytical technology,

PAT)^[4]。过程分析技术的应用可以解决中药生产过程中指标性成分量的快速检测难题, 及时地对生产进行反馈及控制, 减少生产风险投入, 加强中药注射剂的质量控制, 从而保证中药注射剂产品质量的均一性和工艺的稳定性。

1 过程分析技术的核心要点及其在中药注射剂生产过程中的应用意义

2004年FDA对过程分析技术发布了指导性文件, 对过程分析技术的定义是“一个通过即时测量

收稿日期: 2016-01-11

基金项目: 科技部重大新药创制现代中药创新集群与数字制药技术平台项目 (2013ZX09402203)

作者简介: 徐芳芳 (1990—), 女, 安徽宣城人, 南京中医药大学在读博士, 研究方向为新型中药制剂的研究与开发。

Tel: 13815665047 E-mail: shannaifen@163.com

*通信作者 萧伟, 男, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新药的研究与开发。Tel: (0518)81152367 E-mail: kanionlunwen@163.com

原料、过程中物料和过程本身的关键质量指标来实现设计、分析和控制生产的系统，目的是确保最终产品的质量”。过程分析技术框架包括^[5-6]：用于设计、数据采集和过程分析的多变量分析工具；现代过程分析仪器或过程分析化学工具；过程控制工具；持续的改进和知识管理工具。过程分析技术的核心是不以某个固定时间点来判定工艺过程终点，而是以目的产物是否达到了质量要求来决定。过程分析技术的使命是促进对工艺过程的了解，只有透彻地了解了工艺过程，才能说控制工艺过程，从而保证产品的质量一致性。目前过程分析技术在农业、食品、生物医药、有机合成等行业^[7-11]都有研究及应用，其质量控制的理念都是寻求一种快速、准确、无损的自动化数字化检测方法，理解并控制生产过程，保证最终产品质量的均一和工艺的稳定。

中药注射剂的生产过程引入过程分析技术，并不局限于注射剂的单个工艺单元，可以将不同的工艺单元，甚至不同的生产线有效地组合，通过计算机网络结合为一体，实现信息、控制、管理一体化，对于那些影响产品内在质量的关键工艺参数，可以实时地监测和分析，并根据产品质量的要求，建立数学模型，用计算机控制并调整关键工艺参数的变化，避免手工操作带来的人为误差，以使目的产物达到质量要求，工艺更加稳定，减少不良反应的发生。

2 过程分析技术在中药注射剂关键工艺生产过程中的应用

近几年来，由于中药注射剂的应用越来越多，质量安全性控制问题一直备受关注，其控制技术也做了一定的初步研究^[12]，但由于中药成分复杂，各种因素的影响及技术的不足，导致工艺及质量仍可控性不佳。面对中药注射剂质量控制不足的难题，就需要采用一种更科学、有效的管理知识及技术，从中药注射剂的原料药材生产、投料药材、提取、浓缩、大孔树脂纯化、萃取、结晶、成品等全过程进行控制，从而在各个环节保证中间体的质量，而过程分析技术正具备这样的特点。

由于中药注射剂的关键生产工艺过程亦是常规中药的关键生产工艺，但过程分析技术应用于中药注射剂全过程的实例不多，因此，本文在保证尽量列举有关中药注射剂的实例外，还引用了其他中药制剂的例子，旨在阐明过程分析技术是可以实现对中药注射剂全过程的质量控制。据不完全统计，已经将过程分析技术运用于研究注射剂部分关键工艺

过程的注射剂有丹参注射液^[13]、清开灵注射液^[14]、痰热清注射液^[15]、华蟾素注射液^[16]、注射用灯盏花素^[16]、黄芪注射液^[17]、复方苦参注射液^[18]、血必净注射液^[19]等，但大多数是离线检测，研究还不够深入和系统。

2.1 药材加工炮制过程的在线质量控制

制备注射剂的原药材的品质直接影响注射剂的质量，由于品种、产地、采收季节、加工炮制等因素的影响，造成同种药材之间指标成分的量可能差别很大，这是制约整个中药领域快速发展的一个重要因素，说明中药的质量控制不能照搬化学药的控制技术，目前控制不好不能说中药不好，应该是先进的控制技术不到位。

通过查阅文献，发现很少文献报道了中药材生产管理过程中应用过程分析技术，如王建玲等^[20]将相依成分分析（DCA）算法用于模拟混合组分红外光谱分析及黄芩炮制过程分析，运用 DCA 算法实现了黄芩炮制过程不是以某个固定时间点来判定炮制结束，而是以黄芩炮制是否达到的质量要求来判定炮制结束。

2.2 药材投料前的在线质量控制

生产进行时，投料药材的质量直接影响到产品的品质，为了保证得到合格的产品，必须对投料药材进行严格的把关。目前大多数药厂检测药材是在实验室分析，当一个处方药味多时，检测耗时较长，影响生产的进度，引入过程分析技术对药材指标成分的量进行检测，将会大大地缩短分析时间。瞿海斌等^[21]对丹参注射液中的丹参药材进行在线质量控制，采用近红外（NIR）光谱和相似度匹配值方法，以 62 批丹参药材为研究对象，以其中 10 批基地药材作为标准样品集，建立相似度匹配模型，发现该法能够快速、有效地对丹参药材整体质量作出评价，当丹参药材质量不合格或批次间差异太大时，能及时地反馈问题，保证了投料药材质量的合格和均一性。采用 NIR 法对投料药材进行分析时，样品制备简单，粉碎筛分后即可直接进行 NIR 分析，大大缩短了传统实验室分析的劳动强度和分析时间，同时该方法可以同时进行多组分测定，不需要任何溶剂，节约分析成本，对环境无害。

2.3 提取过程的在线质量控制

在注射液的生产过程中，提取过程是其工艺过程中一个关键环节，目前主要靠提取时间和提取次数来判定提取终点，不能保证是否提取完全或批次

间均一性。在提取过程中运用过程分析技术, 可以实现在提取过程监控中, 不是以提取时间和提取次数来判定提取终点, 而是有效成分是否提取完全来判定终点。施朝晟等^[22]对丹参注射液中丹参的提取过程进行了研究, 将 NIR 检测仪器连接在提取设备上, 在线取样及采集丹参提取液的 NIR 光谱, 运用化学计量学方法建立了丹酚酸 B 的在线检测模型, 模型性能较好, 通过检测丹酚酸 B 的质量浓度变化 (当质量浓度的变化率趋于零时, 表明已经提取完全), 实现了对丹参提取生产过程的在线监控。

2.4 浓缩过程的在线质量控制

浓缩终点的判断一般通过测量密度, 无法知道成分的量是否因为温度过高和时间变化而受到影响。在浓缩过程中运用过程分析技术, 可以实现在浓缩过程监控中, 不是单以液体的密度来判定浓缩终点, 也可以实时观察有效成分的变化是否正常。金叶等^[23]以蟾皮提取液浓缩过程为研究对象, 采用 NIR 法获得了浓缩液的 NIR 光谱, HPLC 分析值为参照, 以浓缩液密度、含水率、吲哚类生物碱的量为质量控制点, 偏最小二乘法建立了 NIR 光谱与 HPLC 分析值之间的定量校正模型, 实现了对浓缩过程的多指标控制, 确保浓缩液的质量达到要求。

2.5 大孔树脂纯化过程的在线质量控制

大孔树脂及柱色谱纯化过程中, 洗脱终点的判定一般凭经验来定, 或是通过薄层色谱, 操作耗时, 不能及时地反映洗脱状况及指标成分量的变化。在大孔树脂及柱色谱纯化过程中运用过程分析技术, 可以实现在大孔树脂及柱色谱纯化过程中, 通过指标性成分量的快速检测, 及时判定洗脱终点。陈雪英等^[24]以红花提取物大孔树脂吸附过程为研究对象, 以羟基红花黄色素 A 的量为质量控制点, HPLC 值为参照, NIR 法在线分析获取了大孔吸附树脂纯化过程的 NIR 光谱, 采用偏最小二乘法、移动块标准偏差法相结合, 构建了红花提取物大吸附孔树脂纯化过程的羟基红花黄色素 A 的定量校正模型, 实现了洗脱终点的快速定性检测方法。

2.6 萃取过程的在线质量控制

萃取过程广泛地应用于中药的提纯与纯化中, 对萃取物的质量监控也停留在实验室分析, 不能实现在线反馈。在萃取过程中运用过程分析技术, 通过指标性成分量的快速检测, 及时判定萃取终点。李文良等^[25]采用近红外漫反射光谱法, 以蛇床子超临界萃取物为研究对象, 以蛇床子素和欧前胡素为

质量控制点, 以 HPLC 分析值为参比值, 采用偏最小二乘法建立了 NIR 光谱与 HPLC 分析值的定量测定模型, 运用所建模型对预测集样品的蛇床子素和欧前胡素进行了快速、无损的定量检测, 通过对萃取液及萃取残液中蛇床子素和欧前胡素量的快速测定, 来判定萃取过程是否结束。

2.7 醇沉过程的在线质量控制

醇沉过程中沉降颗粒的沉降、加醇量、搅拌速度、加醇浓度都对醇沉沉降颗粒的量、颗粒粒度、沉降速度有影响。要对醇沉过程进行质量控制, 必须对醇沉过程有深入的了解, 这就需要引入过程分析技术。孙笛等^[26]以华蟾素醇沉过程为研究对象, 以吲哚类生物碱的量和转移率为质量控制点, 以紫外分光光度法为对照分析方法, 运用 NIR 光谱法, 经光谱预处理, 偏最小二乘法建立了醇沉过程中吲哚类生物碱量的定量测定模型, 通过所建模型可用于检测华蟾素醇沉过程中吲哚类生物碱的量, 实现了华蟾素醇沉过程中指标性成分的快速定量控制。

2.8 结晶过程的在线质量控制

药物结晶过程也是制药工业的重中之重, 结晶技术科学性不足, 需引入一种更科学、快速、量化的过程分析技术, 这对药物结晶方面有重要的意义和优势。王津津^[27]以草甘膦的间歇结晶为研究对象, 采用在线颗粒分析技术, 建立了弦长分布到粒径分布的转换模型, 通过实验测定了草甘膦的间歇结晶过程的动力学参数, 得到了结晶过程的数学模型, 并用此模型分析了温度、过饱和度、悬浮密度、搅拌速度等工艺参数对结晶过程的影响, 其在线测量的实现为结晶过程提供了最直观的数据信息。

2.9 注射剂成品的在线质量控制

注射剂成品的制备一般会经过配液、过滤、灭菌等步骤, 据不完全统计, 目前在配液、过滤、灭菌等步骤中, 还没有一种中药注射液引入了过程分析技术对其进行质量监控与控制, 可能是因为一般注射剂的配液、过滤、灭菌过程对成分量的影响不显著, 就没有进行深入的研究; 对灭菌完的注射液成品的质量控制有见报道, 如白新涛等^[17]以黄芪注射液为研究对象, 以黄芪甲苷的量和总固体量为质量控制点, 利用近红外投射技术采集了黄芪注射液的 NIR 光谱, HPLC 分析值为参考, 运用多元散射校正和一阶微分处理光谱, 偏最小二乘法建立了 HPLC 分析值与黄芪注射液的 NIR 透射光谱定量校

正模型, 实现了对黄芪注射液中黄芪甲苷量和总固体量的快速测定, 所建方法分析快速、简便、结果准确。

3 过程分析技术应用于中药注射剂生产过程的建议

中药注射剂生产过程是一个非常复杂的工业工艺流程, 涉及到许多工种和工艺, 主要包括提取、过滤、浓缩、醇沉、吸附、洗脱、收膏、干燥、配液等工序组成。针对关键工艺过程, 实现直接监控与测量并非对所有的工艺参数和质量属性, 而是监测关键工艺参数 (critical process parameter, CPP) 和关键质量属性 (critical quality attribute, CQA)。这里的 CPP 是指一个变异度足以影响关键质量属性, 需要加以监控的工艺参数; 而 CQA 是指一个物理、化学、生物或微生物属性或特征, 应处于合适的限度、范围、分布, 以确保预期的产品质量。

针对中药注射剂生产过程的关键生产工艺, 可引入过程分析技术主要分为 2 部分: 一是关键生产工艺过程中 CQA 的快速分析方法的建立, 二是 CPP 与 CQA 之间关系式的建立。

首先, 在关键生产工艺过程中, CQA 的快速分析方法的建立需用到的技术有在线 NIR 光谱、在线中红外光谱、在线紫外光谱、在线颗粒分析技术等快速、无损的检测技术, 根据不同的工艺优选适宜的快速检测技术, 建立快速检测的定量校正模型, 并通过多变量统计过程控制方法, 研究 CQA 的控制范围, 制定中间体的 CQA 量的上限和下限。

其次, 研究 CPP 与 CQA 之间的关系式, 通过单因素或是响应面等实验寻找 CPP 与 CQA 之间的关系式, 在确保 CQA 达到合格标准的情况下, 得出 CPP 的可变动范围, 即 CPP 的设计空间。设计空间是指已被证明能保证产品质量的输入变量 (如物料属性) 和工艺参数的多维组合和交互作用, 在设计空间内的操作不被视为变更。

以上 2 部分工作都完成后, 快速方法的建立可以实时反映物料的状况, 关键工艺参数的设计空间可为实际生产工艺参数的波动及调控提供依据, 二者相互结合, 共同反馈调控关键生产工艺, 从而使中间体的质量更加均一, 工艺更加稳定, 达到中间体的实时放行, 从而生产出均一、稳定、合格的中药注射剂。

4 结语

在中药注射剂的生产过程中应用过程分析技术, 可以使注射剂生产的工艺操作和参数得到科学

地、有效地、严格地监测和控制, 实现注射剂生产的连续化, 从而提高生产效率, 降低成本, 同时使产品更安全、卫生, 更符合 GMP 要求。

参考文献

- [1] 李秀明, 姚峥嵘. 中药注射剂安全性问题探析 [J]. 世界中医药, 2013, 8(4): 445-448.
- [2] Wu H, White M, Khan M A. Quality-by-design (QbD): An integrated process analytical technology (PAT) approach for a dynamic pharmaceutical co-precipitation process characterization and process design space development [J]. *Int J Pharm*, 2011, 405(1): 63-78.
- [3] Wu H, Khan M A. Quality-by-design (QbD): An integrated process analytical technology (PAT) approach for real-time monitoring and mapping the state of a pharmaceutical coprecipitation process [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(3): 1516-1534.
- [4] Chew W, Sharratt P. Trends in process analytical technology [J]. *Anal Methods*, 2010, 2(10): 1412-1438.
- [5] Chen Z, Lovett D, Morris J. Process analytical technologies and real time process control a review of some spectroscopic issues and challenges [J]. *J Process Control*, 2011, 21(10): 1467-1482.
- [6] Troup G M, Georgakis C. Process systems engineering tools in the pharmaceutical industry [J]. *Comp Chem Eng*, 2013, 51(5): 157-171.
- [7] Yang X, Xie H, Drury C, et al. Determination of organic carbon and nitrogen in particulate organic matter and particle size fractions of Brookston clay loam soil using infrared spectroscopy [J]. *Eur J Soil Sci*, 2012, 63(2): 177-188.
- [8] Cayuela J A, García J M, Caliani N. NIR prediction of fruit moisture, free acidity and oil content in intact olives [J]. *Grasasy Aceites*, 2009, 60(2): 194-202.
- [9] Azizian H, Kramer J K, Ehler S, et al. Rapid quantitation of fish oil fatty acids and their ethyl esters by FT-NIR models [J]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2010, 112(4): 452-462.
- [10] Rathore A, Bhambure R, Ghare V. Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 398(1): 137-154.
- [11] Qian G, Wang Z Y. Near-infrared organic compounds and emerging applications [J]. *Chem Asian J*, 2010, 5(5): 1006-1008.
- [12] 王碧松. 生物活性测定法用于活血化瘀类中药注射剂质量控制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [13] 沈洁. 丹参注射液和痰热清注射液质量控制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.

- [14] 程 伟. 清开灵注射液水牛角水解液质量控制与近红外方法学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [15] 李文龙. 痰热清注射液生产过程质量控制方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [16] 孙 笛. 过程分析技术在两种中药注射液生产过程中的应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [17] 白新涛, 霍宝军, 张 博, 等. 近红外光谱法快速检测黄芪注射液中黄芪甲苷和总固体量 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2189-2193.
- [18] 陈 晨, 李文龙, 瞿海斌, 等. 复方苦参注射液两类中间体中生物碱含量的近红外光谱测定方法 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(10): 1781-1786.
- [19] 陈雪英. 血必净注射液生产过程近红外光谱分析技术的应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
- [20] 王建玲, 赵建波, 刘应凡, 等. 基于相依成分分析-红外光谱法的黄芩炮制过程分析 [J]. 光谱学与光谱分析, 2013, 33(8): 2096-2099.
- [21] 瞿海斌, 叶颖雅, 程翼宇. 近红外光谱快速评价丹参基地药材 [J]. 药物分析杂志, 2006, 26(10): 1413-1416.
- [22] 施朝晟, 刘雪松, 陈 勇, 等. 一种丹参提取过程终点快速判断方法 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(23): 1771-1774.
- [23] 金 叶, 吴永江, 刘雪松, 等. 蟾皮提取液浓缩过程中吡啶类生物碱等多指标近红外快速检测研究 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(9): 712-717.
- [24] 陈雪英, 徐 翔, 陈 勇, 等. 红花提取物纯化过程的近红外光谱快速测定方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3062-3067.
- [25] 李文良, 弥 宏, 窦 英, 等. 近红外漫反射光谱法对蛇床子 SFE 萃取产物的质量监控 [J]. 吉林大学学报: 理学版, 2006, 44(4): 645-648.
- [26] 孙 笛, 袁 佳, 胡晓雁, 等. 一种基于近红外光谱的华蟾素醇沉过程指标成分及其转移率快速测定方法 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2479-2483.
- [27] 王津津. 间歇反应结晶过程产品质量控制中的在线分析 [D]. 广州: 华南理工大学, 2012.