



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103808688 B

(45)授权公告日 2016.08.10

(21)申请号 201410044545.2

(22)申请日 2014.01.22

(73)专利权人 重庆医科大学

地址 400016 重庆市渝中区医学院路1号重庆医科大学

(72)发明人 范琦 陈杨 董艳虹 吴阮琦
王以武 李娟

(51)Int.Cl.

G01N 21/359(2014.01)

G01N 21/3563(2014.01)

审查员 刘俊

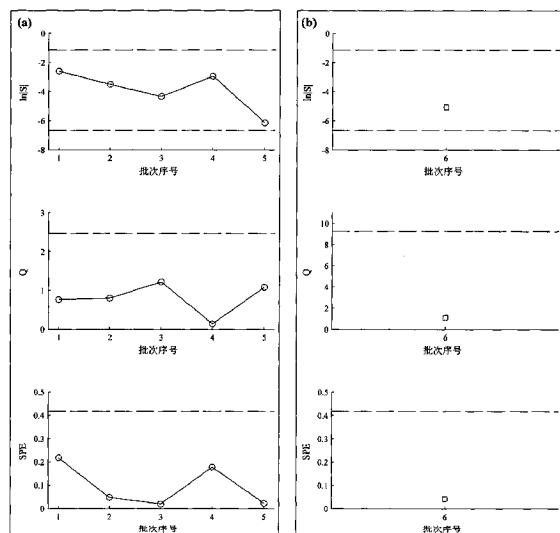
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54)发明名称

近红外光谱法快速无损检测成品药物的质量一致性

(57)摘要

本发明提供了一种基于近红外光谱和多元统计分析技术的成品药物质量一致性快速无损检测方法，属于药物制剂质量控制领域。其步骤包括：(1)收集同一厂家多个代表性批次的成品药物制剂；(2)使用傅里叶变换近红外光谱仪，在最优测量条件下采集样品的近红外光谱；(3)采用化学计量学方法对光谱数据进行合理处理；(4)选取合理的建模近红外光谱区域；(5)根据建模样品的近红外光谱数据，建立成品药物制剂批内和批间质量一致性评价模型；(6)以相同方法采集和处理待分析批次样品的近红外光谱，用所建模型预测待分析批次药物制剂的批内和批间质量一致性是否处于受控状态。本发明可用于药物制剂的在线控制。



1. 一种基于近红外光谱和多元统计分析的成品药物质量一致性快速无损检测方法，包括以下步骤：

- (1) 收集同一厂家多个代表性批次的成品药物制剂；
- (2) 用傅里叶变换近红外光谱仪在最优测量条件下采集样品的近红外光谱；
- (3) 采用化学计量学方法对光谱数据进行合理处理；
- (4) 选取合理的建模近红外光谱区域；
- (5) 基于样品的近红外光谱数据，建立成品药物制剂批内和批间质量一致性评价模型；
- (6) 以相同方法采集和处理待分析批次样品的近红外光谱，用所建模型预测待分析批次药物制剂的批内和批间质量一致性是否处于受控状态；

所述步骤(5)中模型建立采用的光谱数据降维方法为主成分分析法即PCA法；多元控制图包括多元离差控制图即 $ln|S|$ 图、多元单值控制图即Q图和平方预测误差图即SPE图；建模过程如下：首先，用PCA法对选取的光谱数据降维，主成分数通过设定累积贡献率阈值得到即选取累计贡献率大于阈值所对应的最少主成分数，用各批次样品的主成分得分建立 $ln|S|$ 图以检测成品药物制剂的批内质量一致性；随后，计算各批次样品的平均原始光谱并用相同的光谱处理方法处理，以各批次样品平均光谱的主成分得分建立Q图，同时用残差矩阵建立SPE图，Q图和SPE图用于检测成品药物制剂的批间质量一致性；若有批次未同时出现在三张控制图的控制界内则表明该批次样品的质量一致性差，即该批次的生产工序未处于统计稳定状态，则剔除该批次，再用余下的批次重新建立多元控制图，直到全部批次都处于受控状态；

所述步骤(6)中用于预测的多元控制图包括 $ln|S|$ 图、Q图和SPE图；预测时， $ln|S|$ 图和SPE图的控制界与建模时用于描述生产工序处于统计稳定状态的控制界相同，Q图则需要根据受控批次另外计算控制界；应用所建多元控制图评价一个待分析批次时，若它同时出现在三张控制图的控制界内，则表示该批次处于受控状态，即与建模批次样品的质量无显著性差异；反之，则表示该批次未处于受控状态，即与建模批次样品的质量有显著性差异。

2. 如权利要求1所述的方法，其特征在于：所述步骤(1)中成品药物制剂的剂型为片剂和胶囊剂，每个批次的样品数相同。

3. 如权利要求1所述的方法，其特征在于：所述步骤(2)中近红外光谱的测量参数包括光谱测量范围、分辨率和扫描次数。

4. 如权利要求1所述的方法，其特征在于：所述步骤(3)中光谱数据处理的方法为一阶导数法、二阶导数法、Savitzky-Golay平滑和Norris平滑中的一种或多种。

5. 如权利要求1所述的方法，其特征在于：所述步骤(4)中合理建模光谱区域的选择使用TQ Analyst 8.0软件自动筛选。

近红外光谱法快速无损检测成品药物的质量一致性

技术领域

[0001] 本发明涉及成品药物质量一致性的快速无损检测方法,具体涉及利用近红外光谱法结合多元统计分析技术检测成品药物的质量一致性,属于药物制剂质量控制领域。

背景技术

[0002] 成品药物的质量一致性控制是我国《药品生产质量管理规范》(GMP,2010年版)强调的重要内容之一。目前,多通过分别检测部分质量指标,实现对成品药物制剂质量一致性的控制。以上方法可能遗漏一些不可忽视的质量指标,且各指标的整合困难。此外,这些分析方法具有分析时间较长、破坏样品、无法实现在线控制的缺点。因此,有必要建立一种快速、无损、全面评价药物制剂质量一致性的分析方法。

[0003] 近红外光谱法(NIRS)是一种快速、无损、无污染的分析技术,近年已见用于药品中有效活性成分等的分析。近红外光谱同时携带样品的物理学、化学和生物学信息,是一种全面综合分析药物制剂质量一致性的优良工具。将NIRS与多元统计分析技术相结合,可实现成品药物制剂质量一致性的快速、无损、全面检测。

[0004] 本发明应用近红外光谱法和多元统计分析技术,建立了一种基于成品药物制剂综合质量信息的快速无损质量一致性检测方法。

发明内容

[0005] 一种基于近红外光谱和多元统计分析的成品药物制剂质量一致性快速无损检测方法,包括以下步骤:

[0006] (1)收集同一厂家多个代表性批次的成品药物制剂;

[0007] (2)使用傅里叶变换近红外光谱仪,在最优测量条件下采集样品的近红外光谱;

[0008] (3)采用化学计量学方法对光谱数据进行合理处理;

[0009] (4)选取合理的建模近红外光谱区域;

[0010] (5)根据建模样品的近红外光谱数据,建立成品药物制剂批内和批间质量一致性评价模型;

[0011] (6)以相同方法采集和处理待分析批次样品的近红外光谱,用所建模型预测待分析批次药物制剂的批内和批间质量一致性是否处于受控状态。

[0012] 所述步骤(1)中成品药物制剂的剂型可为但不限于片剂和胶囊剂,且每个批次的样品数相同。

[0013] 所述步骤(2)中近红外光谱的测量参数包括但不限于光谱测量范围、分辨率和扫描次数。

[0014] 所述步骤(3)中光谱数据处理的方法为一阶导数法、二阶导数法、Savitzky-Golay平滑和Noms平滑中的一种或多种。

[0015] 所述步骤(4)中合理建模光谱区域的选择可使用TQ Analyst8.0软件自动筛选或直接使用光谱测量范围。

[0016] 所述步骤(5)中模型建立采用的光谱数据降维方法为PCA;多元控制图包括多元离差控制图($\ln|S|$ 图)、多元单值控制图(Q图)和平方预测误差图(SPE图)。建模过程如下。首先,用PCA对选取的光谱数据降维。主成分数可通过设定累积贡献率阈值得到,即选取累计贡献率大于阈值所对应的最少主成分数,常用的阈值有85%、90%、95%或99%。用各批次样品的主成分得分建立多元离差控制图($\ln|S|$ 图)以检测成品药物的批内质量一致性。随后计算各批样品的平均原始光谱并用相同光谱处理方法处理。以各批次样品平均光谱的主成分得分建立多元单值控制图(Q图),同时用残差矩阵建立平方预测误差图(SPE图)。Q图和SPE图用于检测成品药物的批间质量一致性。若有批次未同时出现在三张控制图的控制界内则表明该批次样品的质量一致性差,即该批次的生产工序未处于统计稳定状态。若要建立可用于描述生产工序处于统计稳定状态的控制界,则应剔除该批次,再用余下的批次重新建立多元质量控制图,直到全部批次都处于受控状态。建立多元质量控制图时,虚报概率可按实际要求设定,也可以采用常用值0.1、0.05或0.01。

[0017] 所述步骤(6)中用于预测的多元质量控制图包括 $\ln|S|$ 图、Q图和SPE图。预测时, $\ln|S|$ 图和SPE图的控制界与建模时用于描述生产工序处于统计稳定状态的控制界相同。而对于Q图,则需要根据受控批次另外计算控制界。应用所建多元质量控制图评价一个待分析批次时,若它同时出现在三张控制图的控制界内,则表示该批次处于受控状态,即与建模批次样品的质量无显著性差异;反之,则表示该批次未处于受控状态,即与建模批次样品的质量有显著性差异,需查明失控原因并及时纠正。

[0018] 当积累足够多新的受控批次样品时,可以利用全部受控批次样品重新建立多元质量控制图以改进预测模型的控制界。

[0019] 以上建模和预测均可在MATLAB软件上通过编程实现。

[0020] 本发明实现了一种基于成品药物制剂综合信息的快速无损质量一致性检测方法,可用于药物制剂的在线控制,对成品药物制剂的质量一致性控制具有重要意义。

附图说明

[0021] 附图1复方磺胺甲噁唑片和维生素E软胶囊的原始近红外光谱图。

[0022] 附图2复方磺胺甲噁唑片多元质量控制图。

[0023] 附图3维生素E软胶囊多元质量控制图。

具体实施方式

[0024] 下面结合实施例详细描述本发明,该实施例不应解释为对本发明的限制。

[0025] 实施例1

[0026] 1. 样品的收集

[0027] 收集市售的同一厂家生产的5批复方磺胺甲噁唑片样品,每批的样品个数为20。按生产时间排序,用于建模。

[0028] 2. 近红外光谱的采集

[0029] Antaris II傅立叶变换近红外光谱仪(美国Thermo Fisher Scientific),配有药片\胶囊漫透射附件,光谱信号采集软件为RESULT3.0。光谱测量范围为10001~4000 cm^{-1} ,分辨率为8 cm^{-1} ,扫描次数为64次。每次样品测量前测量并扣除背景。5批复方磺胺甲噁唑片

样品的原始近红外光谱见附图1(a)。

[0030] 3. 光谱数据处理方法的选择

[0031] 使用原始光谱进行分析。

[0032] 4. 建模光谱区域的选取

[0033] 由TQAnalyst8.0软件自动筛选,得到的光谱区域为 $9881\sim4119\text{cm}^{-1}$ 。

[0034] 5. 模型的建立

[0035] 分别设定累计贡献率阈值和虚报概率为95.0%和0.05。用PCA对原始光谱数据降维,选取前2个主成分(对应的累计贡献率为99.4%)的得分建立 $\ln|S|$ 图。用PCA对各批次样品的平均光谱数据降维,选取前2个主成分(对应的累计贡献率为99.9%)的得分和残差矩阵分别建立Q图和SPE图。所建模型对应的多元控制图见附图2(a)。由图可知,第1批未在Q图控制界内,表明第1批样品的批间质量一致性差,即该批次的生产工序未处于统计稳定状态,所得 $\ln|S|$ 图和SPE图的控制界不可用于预测。

[0036] 分别设定累计贡献率阈值和虚报概率为95.0%和0.05。剔除第1批样品,选取第2~5批样品重新建立多元控制图。采用PCA对原始光谱数据降维,选取前2个主成分(对应的累计贡献率为98.2%)的得分建立 $\ln|S|$ 图。采用PCA对各批次样品的平均光谱数据降维,选取前1个主成分(对应的累计贡献率为97.1%)的得分和残差矩阵分别建立Q图和SPE图。所建模型对应的多元控制图见附图2(b)。由图可知,各批均在控制界内,表明这4批样品的批内和批间质量一致性好,所得 $\ln|S|$ 图和SPE图的控制界可直接用于预测。

[0037] 实施例2

[0038] 1. 样品的收集

[0039] 收集市售的同一厂家生产的6批维生素E软胶囊样品,每批的样品个数为10。按生产时间排序,选取前5批样品建模,最后1批样品用于模型的验证。

[0040] 2. 近红外光谱的采集

[0041] Antaris II傅立叶变换近红外光谱仪(美国Thermo Fisher Scientific),配有药片\胶囊漫透射附件,光谱信号采集软件为RESULT3.0。光谱测量范围为 $10001\sim4000\text{cm}^{-1}$,分辨率为 8cm^{-1} ,扫描次数为64次。每次样品测量前测量并扣除背景。6批维生素E软胶囊样品的原始近红外光谱见附图1(b)。

[0042] 3. 光谱数据处理方法的选择

[0043] 使用原始光谱进行分析。

[0044] 4. 建模光谱区域的选取

[0045] 由TQAnalyst8.0软件自动筛选,得到的光谱区域为 $9881\sim4119\text{cm}^{-1}$ 。

[0046] 5. 模型的建立

[0047] 分别设定累计贡献率阈值和虚报概率为99.0%和0.05。采用PCA对原始光谱数据降维,选取前2个主成分(对应的累计贡献率为99.7%)的得分建立 $\ln|S|$ 图。采用PCA对各批次样品的平均光谱数据降维,选取前1个主成分(对应的累计贡献率为99.1%)的得分和残差矩阵分别建立Q图和SPE图。所建模型对应的多元控制图见附图3(a)。由图可知,各批均在控制界内,表明这5批样品的批内和批间质量一致性好,即现有处于生产工序处于统计稳定状态,所得 $\ln|S|$ 图和SPE图的控制界可直接用于预测。

[0048] 6. 预测

[0049] 应用以上5批样品计算模型的Q图控制界。对于 $\ln|S|$ 和SPE图，直接使用模型的Q图控制界。所建模型的多元控制图见图3(b)。由图可知，第6批样品在控制界内，表明第6批维生素E软胶囊的质量与前5批无显著性差异。

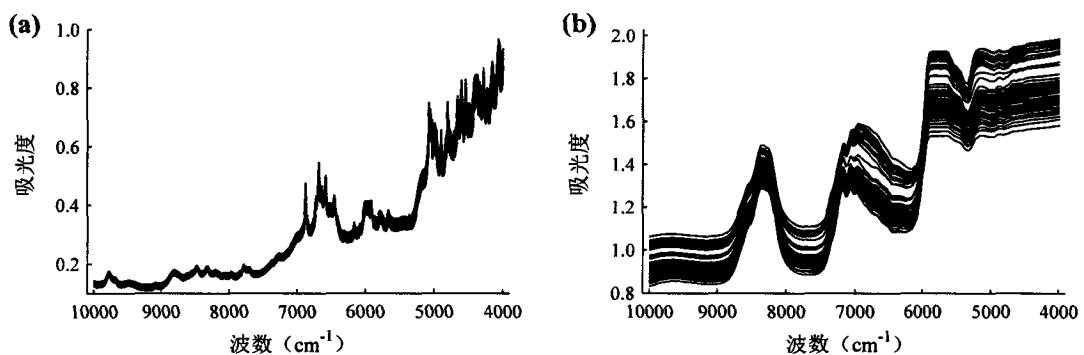


图1

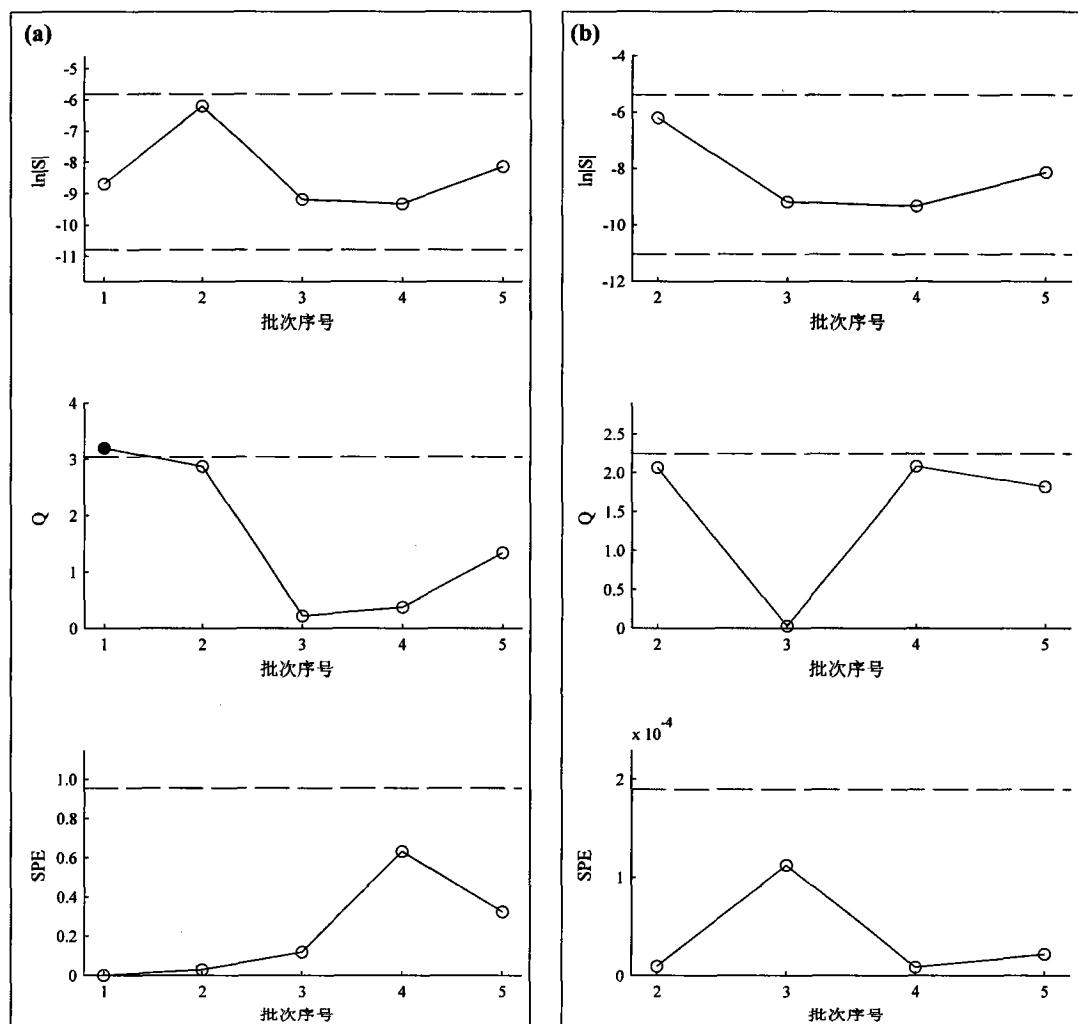


图2

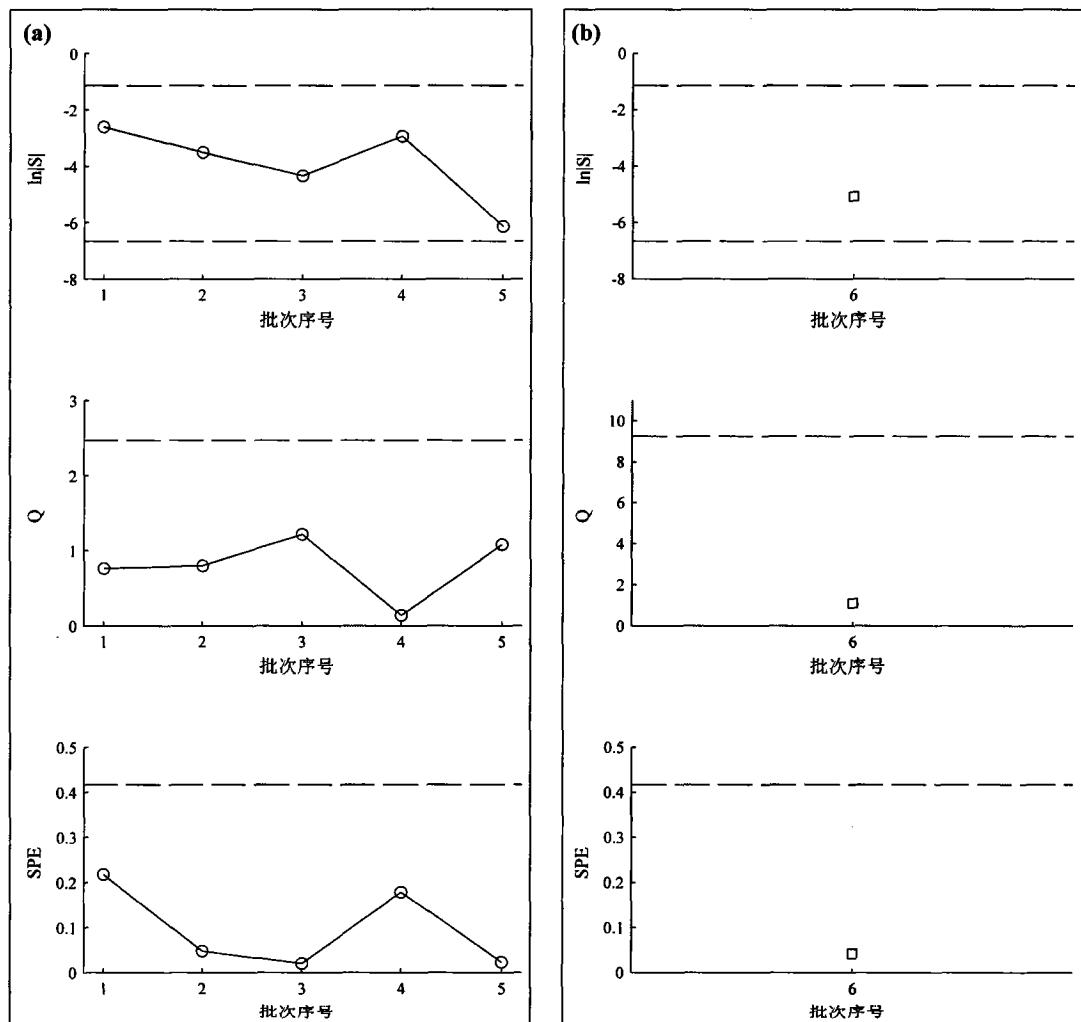


图3