

透皮给药制剂检测方法专栏

Detection Method for Transdermal Drug Delivery System

编者按:透皮给药制剂在我国具有悠久的历史,皮肤也是人体最大的器官,是口服制剂和注射剂以外的又一个给药途径。现代透皮给药制剂具有起效快、气味小、不过敏、不粘连、方便安全等众多优势,获得了越来越多患者的喜爱,透皮给药制剂已成为涵盖小分子化学药品、传统中药以及创新生物大分子药物的热门创新研究方向。

近年来,我国在透皮制剂研发、生产、临床使用方面,取得了一些可喜的进展。但是与其他常规剂型相比,透皮给药制剂作为一种复杂制剂,业内对于其质量控制与评价的熟悉程度仍然存在一定的差距。其中包括处方开发、放大生产、质量控制、生物等效性评价、关键辅料与设备、临床安全性评估和科学监管等各个方面。

为了展现近年来国内外透皮制剂领域的最新科研进展与应用案例,开阔我国透皮制剂研发、质控、生产、供应链、临床研究、政策与监管、合理用药全产业链上相关工作者的信息渠道,促进全产业链交流与合作,特推透皮吸收制剂检测方法专栏,内容包括:过程分析技术在皮肤递药制剂先进制造中的应用;微透析(微灌注)技术在经皮给药制剂中的研究进展;透皮贴剂特性质量研究方法与控制标准;吡罗昔康贴剂溶出度的测定及不同测定方法结果的评估。

希望本专栏对我国透皮给药制剂行业发展起到积极的作用,以促进更多安全有效的透皮给药制剂尽快服务中国患者,及在国产透皮给药制剂产业中能够产生更多的新质生产力。

过程分析技术在皮肤递药制剂先进制造中的应用

王一点^{1,2}, 罗华菲^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心, 上海 201203;

2. 中国药科大学药学院药剂系, 南京 211198)

摘要:过程分析技术(PAT)对于提高皮肤递药制剂制造过程的过程控制和质量保证具有重要意义。本文综述了PAT技术在皮肤递药制剂先进制造中的应用,介绍了PAT与化学计量学的基本情况,总结了常用的PAT工具及其在近年的具体应用实例。未来,PAT将在皮肤递药制剂制造过程中发挥更大的作用,但在此方面的研究还非常稀缺。

关键词:连续制造;过程分析技术;关键质量属性;皮肤递药制剂;化学计量学

中图分类号:R 921.2

文献标识码:A

文章编号:1009-3656(2024)02-0109-09

doi:10.19778/j.chp.2024.02.001

第一作者简介:王一点,硕士研究生;研究方向:生物与医药(制药工程与工艺)。Tel:15557145216;E-mail:951409488@qq.com

*** 通讯作者简介:**罗华菲,博士,研究员,博士生导师;研究方向:经皮药物递送与新型黏附技术。Tel:13636503931;E-mail:luo-huafei01@sinopharm.com

Application of process analytical technology in advanced manufacturing of dermal drug delivery products

WANG Yidian^{1,2}, LUO Huafei^{1*}

(1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China; 2. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: Process analysis technology (PAT) is of great significance to improve the process control and quality assurance in the manufacture of dermal drug delivery products. This paper reviewed the application of PAT technology in the advanced manufacturing of dermal drug delivery products, introduced the basic situation of PAT and chemometrics, and summarized the commonly used PAT tools and their application examples in recent years. In the future, PAT will play a greater role in the process of dermal drug delivery products, but the research in this area is still very scarce now.

Key words: continuous manufacturing; process analytical technology; critical quality attributes; dermal drug delivery products; chemometrics

早期的药品生产通常由包含一系列离散步骤的批量操作组成,生产商通过这些步骤生产大批量产品,通过增加设备来放大工艺。这种批处理生产方式已经主导了药品开发和生产几十年,2019年FDA行业指导草案《连续制造的质量指南》提出的连续制造(continuous manufacturing, CM)为药品生产提供了新选择。

CM是指在组件完全集成的生产线上,材料在单元操作之间连续流动的生产方式。CM减少了传统批量生产单元操作之间的保留时间,降低了制造周期时间和运营成本,提高了效率和产品质量。此外,CM有助于过程分析技术(process analytical technology, PAT)的有效集成,为连续流入和流出集成单元操作的原料、中间体和药品提供了优秀的过程控制和质量保证手段。CM的成功在很大程度上取决于PAT的有效实施,使用PAT工具在生产线的战略位置监测关键质量属性(critical quality attributes, CQA)是确保产品质量的关键因素^[1]。

皮肤递药制剂(dermal drug delivery products)通过皮肤途径给药。根据制剂剂型及组成形式,皮肤递药制剂可以分为外用半固体制剂,包括软膏剂、乳膏、凝胶剂等,以及透皮和局部给药的组合式递送系统(transdermal and topical delivery systems),主要包括贴剂和贴膏剂^[2]。相对于传统口服剂型,皮肤递药制剂增加了使用的便利性,提高了患者的依从性,

还避免了首过效应和胃肠道代谢。

皮肤递药制剂的制造过程通常由几个单元操作构成。半固体制剂包括溶解,混合,均质,乳化,稠化,冷却、灌装等步骤。透皮和局部给药给药系统包括混合,涂覆或层压,干燥,模切,包装等步骤。最终产品质量受到每个单元操作中各种过程变量的影响^[3],因此,对于皮肤递药制剂连续生产的过程质量控制来说,对产品进行过程监测至关重要。

1 过程分析技术

1.1 过程分析技术简介

2004年,FDA发布了制药工业中PAT的指导原则,2015年,我国也以智能制造作为主攻方向,提出了“中国制造2025”规划^[4,5]。FDA提出的PAT建立了一种创新的药物开发、制造和质量保证方法,它鼓励分析技术的应用,通过设计、分析和控制生产,测量原材料和过程中材料和工艺的关键质量和性能属性,加强对制造过程的理解和控制,减少生产周期时间,确保最终产品质量^[6]。

FDA提出的过程分析测量分为四种类型:离线检测(off-line)、近线检测(at-line)、在线检测(on-line)和线内检测(in-line)。目前PAT常用的分析工具包括紫外-可见光谱(UV-Vis)、红外光谱(infrared spectroscopy)、拉曼光谱(Raman spectra)、近红外光谱(near infrared spectrum)、核磁共振波谱(nu-

clear magnetic resonance spectroscopy)等,其中制药行业研究最多,且应用最广的是光谱技术,主要是近红外光谱技术和拉曼光谱技术^[7]。

1.2 化学计量学

在使用PAT监控制药生产过程时,由于物料体系复杂和过程分析工具自身的特性,环境的干扰和信号的重叠可能使得需要监测的参数无法直接从图谱中获取。因此,PAT通常需要与化学计量学结合,提取信息,建立模型,进行定性和定量分析。

化学计量学是一门通过统计学和数学方法,从数据中提取信息,将体系状态与测量值联系起来的学科。对于复杂体系,利用化学计量学可以挖掘需要的信息,显著避免共存组分和复杂背景的干扰,使得无需化学分离即可测定多组分含量成为可能^[8]。

化学计量学的分析应用可以分为定性分析和定量分析。定性分析指的是利用模式识别方法(pattern recognition method)对不同种类的物质进行鉴别,根据样品是否已知属于一个特定的类又可以分为有监督模式识别方法和无监督模式识别方法,无监督识别方法包括主成分分析(principal component analysis)^[9]、聚类分析和最小生成树(minimum spanning tree)等,有监督识别方法包括距离判别和K近邻(k-nearest neighbor)等。定量分析指的是利用多元校正方法,将样品性质与获得数据建立定量关系。多元校正方法包括多元线性回归(multiple linear regression)、主成分回归(principal component regression)、偏最小二乘回归法(partial least squares regression)^[10]等线性回归方法,以及支持向量回归(support vector regression)^[11]、人工神经网络(artificial neural network)^[12,13]等非线性回归方法。这些方法具有不同的适用性,算法的选择取决于实验数据的类型,样本和变量的数量,以及软件计算能力等诸多因素。

在确定使用的化学计量学算法后,通常需要先对建模用的数据进行预处理,减小基线漂移、环境变化以及噪音信号带来的干扰,优化最后的建模效果。常用的预处理方法包括Savitzky-Golay平滑、导数(derivative)、均值中心化(mean centering)、多元散射校正(multiplicative scatter correction)、标准正态变量变换(standard normal variate transformation)^[14]、归一化(normalization)^[15]、基线校正^[16]和相位校正^[17]等。

在使用光谱进行建模时,复杂的光谱信息会对最终的模型结果产生影响,全谱模型会包含大量的

冗余信息,降低模型预测能力。采用合适的波段筛选方法可以简化模型,剔除不相关或非线性变量,从而得到预测能力更强、稳健性更好的模型。常用的波段筛选方法包括竞争自适应重加权采样(competitive adaptive reweighted sampling)^[18]、无信息变量消除(uninformative variable elimination)^[19]、蒙特卡洛-无信息变量消除(Monte Carlo uninformative variable elimination)^[20,21]、区间偏最小二乘法(interval partial least squares)、移动窗口偏最小二乘法(moving window partial least squares)^[22]等。

化学计量学研究可分为预处理、降维或特征提取、分类或预测以及决策四个阶段。预处理是数据分析的第一步,通常是为了消除数据集的系统性偏差,然后是数据的处理,提取有效的信息。最后根据研究目的选择适合的化学计量学模型,完成最终的决策工作^[23]。

2 过程分析技术常用分析工具

2.1 紫外-可见光谱

紫外-可见光谱是基于分子的外层价电子跃迁,在200~780 nm区域形成的吸收光谱。波长吸收的最大值($\lambda_{\max}$)和强度与化合物、发色团和生色团的分子结构有关,除了样品水平的变化外,其他杂质的影响较小。该技术准确性高,测定快速,操作简单,成本较低。根据吸收光谱峰形、峰高、峰面积的不同,可以对化合物进行定性和定量分析。并且紫外-可见光谱分析只需要少量的样品,常用于对浓度较低的化合物的测定^[24]。

在过去,紫外-可见光谱在在线分析中的应用仅限于可见光,得益于抗紫外光纤的出现,它的应用从可见光扩展到了紫外范围,光纤与探头的结合使原位过程取样成为可能。同时,阵列监测器的技术进步也提高了紫外-可见光谱的灵敏度。另一方面,与化学计量学的结合使紫外-可见光谱技术可以应用于更加复杂的化学体系^[25]。

在实际应用中,紫外-可见光谱在测定不同样品时采用不同的方式。液态和气态样品通常采用投射和吸收,根据朗伯比尔定律进行测定。固态样品的光谱则是通过反射进行光谱的收集。通过上述方式,近年来紫外-可见光谱被广泛应用于含量^[26,27]、纳米粒子^[28]、掺假鉴别^[29]、中药鉴别^[30]、片剂密度^[31]等方面的测定中。

2.2 核磁共振波谱

核磁共振波谱(nuclear magnetic resonance spec-

trum)是一种稳健的通用探测器,具有无损性质,样品制备和方法开发简单。它可以检测许多的元素同位素(^1H 、 ^{11}B 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{19}F 、 ^{31}P 等),每种化合物的波谱特征都是独特的,这使得核磁共振波谱对化学结构具有高度特异性。并且核磁共振波谱信号的强度仅取决于样品中检测到的原子核总量,因此它既可以用作无标准的绝对方法,也可以用作相对方法^[32]。

作为PAT工具,核磁共振波谱具有其独特的优势。在适当条件下,波谱对样品中所有的质子化合物响应都是相同的,化学官能团在波谱上分属不同区域,这意味着能够线性定量液态和气态的含质子样品。同时,核磁共振波谱图可以通过简单的数学处理移除水或溶剂从而使其不会对分析造成干扰,核磁共振波谱结果也不会受到样品颜色的影响。样品中所有烃类化合物组分都是线性响应,因此核磁共振波谱模型相比于近红外或者中红外光谱具有更强的稳健性。

但同时,核磁共振波谱技术在过程分析中的应用也有其局限性。首先,样品的温差会导致磁场波动,降低了实验的重复性。其次,核磁共振波谱仪器无法观测固态烃类样品,进入核磁共振波谱分析仪的样品必须加热融化。核磁共振波谱波谱仪还容易受到顺磁性物质的影响。与其他光谱仪器相比,核磁共振波谱的灵敏度也略有不足。以上这些缺点在一定程度上限制了核磁共振波谱技术在过程中的应用^[33]。近年来,核磁共振波谱技术在反应监测^[34,35]、掺假药物鉴别^[36]、汽油与原油质量控制^[37,38]、食品鉴别^[39]、分子量测定^[40]等方面均有应用。

2.3 红外光谱

红外光谱是一种非破坏性、无需标记、高度特异性的技术,能够提供分子组成及其结构的独特特征。它由分子振动产生,并且能够提供固有的分子选择性,而不需要额外的标记,如化学染料。它是最常用的分析技术之一,波长范围为 $0.8 \sim 200 \mu\text{m}$ ($12\,000 \sim 50 \text{ cm}^{-1}$)。红外光谱又可分为中红外和近红外,中红外包括基本振动以及倍频和合频带,而近红外则是倍频和合频带的混合。

在PAT工具中,红外光谱是最通用的一种。原位红外光谱测量主要分为四种:透射(transmission)、漫反射(diffuse reflectance infrared fourier transform spectroscopy)、反射-吸收(reflection-absorption)和衰减全反射(attenuated total reflection)^[41]。该技术的

主要优点是,不需要任何前处理,就可以用来研究几乎任何形式的材料。同时,红外光谱也是分子的基本特性,其信息内容可认为是绝对的信息内容,在物料的纯度和组成上能给出正确的判断,可以检测微量物质,而且大多数情况下都有特征存在,这对于过程分析应用来说是一个非常重要的一个属性,在食品鉴别^[42]与来源分析^[43]等方面都有红外光谱的应用案例。

2.4 拉曼光谱

拉曼光谱是基于入射光和被照射的目标分子之间能量转移的非弹性散射过程得到的光谱,具有非常易识别的谱带,可方便快速地采集($50 \sim 4\,000 \text{ cm}^{-1}$)区间内的光谱。它能够反映出可靠的定量信息,也会反映半导体的应力、聚合物的结晶度、粒径等信息。并且极性溶剂的拉曼光谱较弱,这使它非常适合注射液等水溶液的监测。

另外,拉曼光谱没有固有的样本大小和形式限制,拉曼分析的样品可以是固体、液体或气体,以及2种或多种形态的混合物。一般拉曼检测很少或无需进行样品制备,并且拉曼检测过程中样品不会被破坏或改变,这使它特别适合于过程分析,可用于监测间歇、半间歇或连续反应的进展。

拉曼光谱还具有灵活的采样方式,接触或非接触目标均可进行检测;较高的采集速率,光谱采集时间通常从几秒到数分钟不等;以及稳定耐用的设备。虽然拉曼光谱会受到荧光和热效应的影响^[44],对于局部化学环境过于敏感,并且成本较高,但是它仍是过程监测的优秀选择^[45],广泛应用于薄膜涂层监测^[46,47]、含量测定^[48]、细胞培养监测^[49]等方面。

2.5 近红外光谱

近红外光谱是振动光谱领域的一部分,波长范围为 $800 \sim 2\,500 \text{ nm}$ ($4\,000 \sim 12\,500 \text{ cm}^{-1}$),主要包括有机物中C-H、S-H、O-H、N-H等含氢基团的吸收光谱信息。近红外光谱的主要优点是无需样品制备,可以节省大量分析时间。对于在线应用来说,近红外光谱方便快捷、无损、操作简单、分析成本低,非常具有优势。然而,近红外光谱区域内能观测到明显的倍频和合频的组合,这些光谱带的重叠使得近红外光谱的解释和官能团的波段分配成为一个重大的挑战。

因此,近红外光谱研究更加关注随着混合物成分浓度的变化而观察到的光谱变化,而不是试图分配不同的光谱带,这也使得近红外光谱能够多成分同时分析。尽管有较宽的重叠带,难以将其分配给

官能团,但近红外光谱能够区分结构非常相似的分子的光谱,并且能够鉴定辅料和处方中使用的活性药物成分,也可用于剔除不符合规定水分含量、结晶度或粒度分布的赋形剂。

尽管近红外光谱有许多优点,但在实际使用之前,近红外光谱测定通常需要建立多变量校准模型。校准模型的开发需要对人员进行大量培训,并纳入包含材料和制造过程在内所有潜在变异源的大型数据集。长期应用中模型需要定期维护,与样品物理性质相关的光谱变化也很容易与化学成分的变化相混淆^[50]。近几年近红外光谱技术在 PAT 方面的应用包括食品鉴别^[51]、含量监测^[52]、乳剂液滴直径预测^[53]、中药蒸煮^[54]与浓缩^[55]过程质量控制等。

3 PAT 在皮肤递药制剂中的应用

在制药工业中,质量控制通常是通过收集样本和分析数据来维持的,这些数据只能在工序完成后而不是在过程中提供信息。分析完成后,一批产品可能需要清除个别不合格产品或是放行到下一步,也有可能需要返工或是倾倒,离线分析会浪费大量的时间和成本。在线监测可以通过提供对药品生产过程的实时反馈控制来避免这种浪费^[56]。

PAT 在皮肤递药制剂中的应用可以分为离线快速检测与在线监测。PAT 的工具与方法在离线场景中的应用可以简化检测流程,大幅缩短测定时间,同时也为 PAT 向在线过程的迁移提供了参考。目前, PAT 在皮肤递药制剂在线生产过程中的应用还比较稀缺,但是随着技术的发展与政策的支持, PAT 在离线快速检测方面的应用日趋成熟,在生产过程监测中的应用也逐渐增多。

3.1 半固体制剂的关键工艺参数与过程控制策略

3.1.1 半固体制剂的 CPP 与 CQA 概况

半固体制剂的 CPP 与 CQA 概况见图 1。

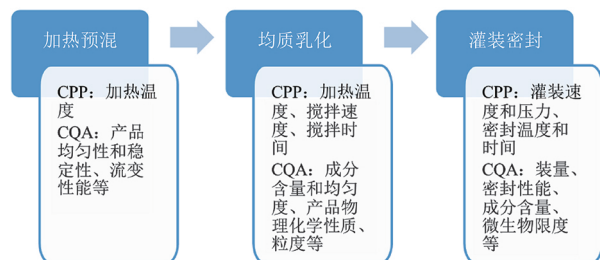


图 1 半固体制剂主要生产工序的 CPP 和 CQA

Fig. 1 CPP and CQA for the main production process of semi-solid preparations

半固体制剂的生产流程主要包括加热预混、均质乳化、罐装密封等步骤,不同的工序有不同的关键工艺参数(critical process parameter, CPP)和对应的 CQA。生产时可以用光谱仪器监测含量,通过黏度计测量黏度等。对于半固体制剂生产的过程分析有利于产品质量控制。

3.1.2 半固体制剂的离线快速检测与模型

3.1.2.1 含量快速测定 近红外光谱法可以便捷快速地测定半固体制剂中的药物含量, Wulandari 等^[57]采用近红外光谱测定了乳胶中双氯芬酸二乙胺的含量。为了覆盖双氯芬酸二乙胺市售制剂的浓度范围,他们制备了含量为 0 ~ 5.75% 的样品用作建模,模型的预测结果良好,并且将模型预测结果与薄层色谱法进行 *T* 检验对比,二者没有统计学差异。Meneses 等^[58]使用衰减全反射傅里叶变换红外光谱快速测定了两性霉素 B 乳胶中的药物含量,方法在 1% ~ 6% (*w/w*) 浓度范围内显示出良好的线性关系($R^2 = 0.998$)。Miloudi 等^[59]使用衰减全反射红外光谱结合偏最小二乘回归监测和量化了凝胶中纳米载体包封的活性化妆品成分,实验结果证明该红外光谱方法适用于以非破坏性方式检测和定量凝胶中纳米颗粒封装的活性成分。

3.1.2.2 水分快速测定 半固体制剂中通常含有水分,这在愈合过程中可以保持伤口组织的湿润环境,减轻疼痛,促进新组织生长和自溶清创以及胶原蛋白的产生,有助于伤口的愈合。半固体制剂中不同含水量会表现出不同的吸水性能,因此测定半固体制剂中水分含量非常重要。

半固体制剂中水分含量一般采用卡尔费休法和近红外光谱法测定。卡尔费休法是一种滴定技术,分析过程繁琐且具有破坏性,很难作为分析方法来分析吸水率随时间变化的特性。而近红外光谱中 5 200 cm^{-1} 和 6 900 cm^{-1} 附近的峰来自水分子,分别属于 O-H 拉伸振动和变形的组合以及 O-H 拉伸的第一泛音,并且扫描快速、无损且无需前处理,因此 Takuya 等^[60]使用近红外光谱测定用于治疗压疮的乳膏制剂中的含水量,并将结果与使用卡尔费休方法测定的结果进行比较,以研究这两种方法的效果。在通过改变测量方式和进行数学处理解决了乳剂散射和甘油带来的影响后,将光谱 5 200 cm^{-1} 处的峰高进行二阶导数处理并与实际含水量进行对比,结果显示近红外光谱水分测定结果良好。

3.1.2.3 黏度快速测定 基于近红外光谱的精确性和便利性, Donoso 等^[61]利用透射近红外光谱法对

凝胶制剂中的活性成分进行定量分析,并利用反射近红外光谱法评价了凝胶的黏度。研究人员通过改变凝胶中布洛芬的含量和卡波姆与普罗丁醛的比例分别配制了5种药物含量不同和5种黏度不同的凝胶。以紫外分光光度计和布鲁克菲尔德黏度计获得的含量和黏度数据为参考,通过偏最小二乘算法将数据与近红外光谱关联建立模型,布洛芬凝胶浓度和黏度测定的 R^2 值分别为97.45和81.6,模型预测能力良好。

3.1.3 半固体制剂生产的在线监测与PAT模型的应用

半固体制剂的连续生产过程中,需要监测外观、晶型、粒度分布、流变特性、pH、黏度、含量均匀度等CQA。Qwist等^[62]将连续制造技术与PAT结合,监控聚合物稳定乳液的生产,以支持乳膏处方及相关工艺参数的优化。他们使用pH计、拉曼光谱、压差仪等,实时监控pH、含量、黏度等参数,并使用显微镜对乳膏的微观结构进行观察,通过调整中和剂的剂量、搅拌速度、药物含量等变量,进行了一系列的实验。研究证实了PAT在乳膏连续生产中的实用性,特别是在优化处方和生产工艺参数方面的应用。Bostijn等^[63]评估了在线紫外光谱仪定量凝胶和混悬液药物制剂中低剂量药物的性能,并将其与拉曼光谱进行比较。使用浸没式探头和非接触式PhAT探头进行在线紫外测量和拉曼测量,分别为凝胶和混悬液使用2种光谱技术开发和验证了在线API定量模型。凝胶(含量为2%,w/w)的拉曼光谱校准模型和低剂量混悬液(含量为0.09%,w/w)的紫外校准模型具有最佳的性能。由于检测灵敏度的限制,拉曼光谱无法对低浓度混悬液进行定量。结果表明,紫外光谱可以作为一种新型的PAT工具,可用于半固体和液体制剂的在线和实时定量,并且可以与其他光谱技术互补。

3.2 透皮和局部给药系统(贴剂、贴膏剂)的关键工艺参数与过程控制策略

3.2.1 透皮和局部给药系统(贴剂、贴膏剂)的CPP与CQA概况

透皮和局部给药系统主要生产工序的CPP和CQA概况见图2。

透皮和局部给药系统的生产通常由混合、涂布、烘干和层压,填充、层压和密封,以及最后的模切和装袋步骤组成,不同的工序有不同的CQA和相关的工艺参数。对于这些不同工序的CQA,可以使用不同的PAT工具进行监测。原位的光谱仪器可以监

控复杂液体混合反应,内置黏度仪可以实时测量黏度,不同的传感器可以监测膜厚度和温度。采用PAT对透皮和局部给药系统的生产工艺进行监测对产品的质量控制至关重要^[64]。

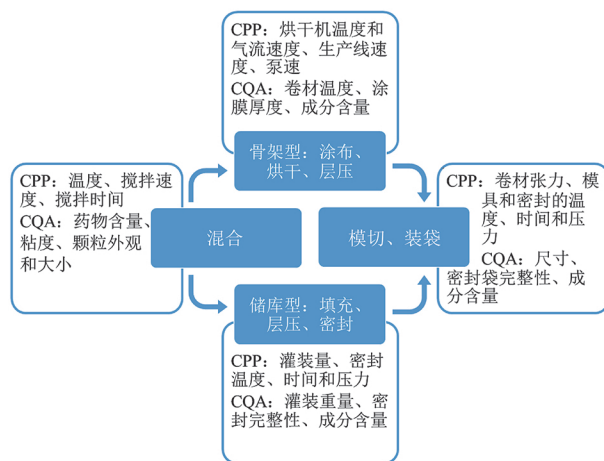


图2 透皮和局部给药系统主要生产工序的CPP和CQA

Fig. 2 Transdermal and local drug delivery systems are CPP and CQA for the main manufacturing processes

3.2.2 透皮和局部给药系统(贴剂、贴膏剂)的离线快速检测与模型

3.2.2.1 含量快速测定 在贴剂评价中,有效成分含量的测定通常采用紫外可见光谱法或高效液相色谱法。两种方法都包含溶解、超声、稀释和过滤样品等样品制备步骤,非常耗时。而近红外光谱法分析时间短,成本低,不消耗溶剂,并且无需样品制备。因此,Antonioa等^[65]使用近红外光谱法定量分析了贴剂中美洛昔康的含量。测定了90%~110%有效成分含量范围内薄膜聚合物基质中的近红外光谱,以此为基础建立模型。模型能够预测贴剂中药物含量,与高效液相色谱法具有良好的相似性,因此可用于无需制备样品的美洛昔康定量,也可用于聚合物薄膜生产工艺过程的在线监控。

3.2.3 透皮和局部给药系统(贴剂、贴膏剂)生产的在线监测与PAT模型的应用

在透皮和局部给药系统(贴剂、贴膏剂)生产过程中,成分含量、涂层厚度、残留溶剂、水分含量等是关键的过程控制因素。涂层的不均匀性会导致目标药物负载的偏差,从而影响体内药物递送。此外,它也反映了整个贴剂制造过程中扩散、干燥工序的一致性和稳健性。实际生产中,湿胶的不均匀性会导致成分含量不均,涂布过程的线速度、张力等因素会影响涂层厚度,烘干的温度和时间决定了残留溶剂

与水分含量是否到达限度。

由于贴剂在商业过程中是连续涂覆的,因此需要一个可靠、经济、无损、连续的监测系统来确保贴剂产品的质量并及时发现制造过程各个阶段中的涂层缺陷。对于成分含量与残留溶剂等化学性质的监控,可以采用近红外光谱、拉曼光谱等光谱手段,通过化学计量学方法建立模型进行监测。对于涂层厚度等物理性质的监控,可以通过激光测厚仪、内置视觉系统或者对应的传感器直接监测,也可以通过光谱法连同化学性质一起进行监测。

Pavurala 等^[3]评估了将近红外高光谱成像和化学计量学分析作为无损工具监测贴剂制造过程中涂层厚度的可行性。他们将近红外光谱与高光谱成像相结合,在材料运动的同时获得材料的空间和光谱信息。开发的偏最小二乘模型能够预测涂层厚度的变化,还能够识别其他涂层缺陷,如不均匀区域和气泡。

4 结论与展望

本文综述了 PAT 的基本情况及其在皮肤递药制剂中的应用,特别关注了 PAT 与化学计量学结合的应用。PAT 技术对于提高皮肤递药制剂制造过程的过程控制和质量保证具有重要意义,但是在此方面的研究还非常稀缺。未来,PAT 将在皮肤递药制剂制造过程中发挥更大的作用,尤其是在实现生产的自动化和智能化方面。此外,随着新分析技术和计算工具的发展,PAT 在皮肤递药制剂制造中的应用可能会更加广泛和深入,特别是在质量控制和新药研发过程中。

参考文献

- [1] VELEZ NL, DRENNEN JK, ANDERSON CA. Challenges, opportunities and recent advances in near infrared spectroscopy applications for monitoring blend uniformity in the continuous manufacturing of solid oral dosage forms[J]. *Int J Pharm*, 2022, 615: 121462.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2024-03-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4fdc83d15725baf7960c60b965f51fee>.
- [3] PAVURALA N, XU X, KRISHNAIAH YSR. Hyperspectral imaging using near infrared spectroscopy to monitor coat thickness uniformity in the manufacture of a transdermal drug delivery system[J]. *Int J Pharm*, 2017, 523(1):281.
- [4] 周济. 智能制造——“中国制造 2025”的主攻方向[J]. *中国机械工程*, 2015, 26(17):2273.
- ZHOU J. Intelligent Manufacturing---Main Direction of “Made in China 2025”[J]. *China Mech Eng*, 2015, 26(17):2273.
- [5] 周冠芮,杨婧,张新瑞,等. 过程分析技术在制粒过程中的研究进展[J]. *江西中医药大学学报*,2022,34(6):106.
- ZHOU GR, YANG J, ZHANG XR, *et al.* Research progress of process analysis technology in granulation[J]. *J Jiangxi UnivTradit Chin Med*,2022,34(6):106.
- [6] VOVKO AD, VREER F. Process analytical technology tools for process control of roller compaction in solid pharmaceuticals manufacturing[J]. *Acta Pharm*, 2020, 70(4):443.
- [7] 谢升谷,黄艳,孙道,等. 过程分析技术的相关法规与工具在制药行业中的应用进展[J]. *中国药学杂志*,2022,57(19):1589.
- XIE SG, HUANG Y, SUN X, *et al.* Regulation Tools and Application Progress of Process Analysis Technology in Pharmaceutical Industry[J]. *Chin Pharm J*,2022,57(19):1589.
- [8] WANG HP, CHEN P, DAI JW, *et al.* Recent advances of chemometric calibration methods in modern spectroscopy: Algorithms, strategy, and related issues [J]. *TrAC Trends Anal Chem*, 2022, 153:116648.
- [9] JOLLIFFE IT, CADIMA J. Jolliffe IT, Cadima J. Principal component analysis: a review and recent developments [J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2016,374(2065):20150202.
- [10] BIANCOLILLO A, MARINI F. Chemometric methods for spectroscopy-based pharmaceutical analysis[J]. *Fron Chem*,2018, 6:576.
- [11] ÜSTÜN B, MELSEN WJ, BUYDENS LMC. Visualisation and interpretation of support vector regression models[J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 595(1-2):299.
- [12] JURINJAK TA, JURINA T, ČULO I, *et al.* Application of NIRs coupled with PLS and ANN modelling to predict average droplet size in oil-in-water emulsions prepared with different microfluidic devices[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2022, 270:120860.
- [13] NI W, NØRGAARD L, MØRUP M. Non-linear calibration models for near infrared spectroscopy[J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 813:1.
- [14] LIU, YI, LIU, YAOLIN, CHEN, YIYUN, *et al.* The Influence of spectral pretreatment on the selection of representative calibration samples for soil organic matter estimation using Vis-NIR reflectance spectroscopy[J]. *Remote Sensing*,2019,11(4):450.
- [15] MISRA BB. Data normalization strategies in metabolomics: Current challenges, approaches, and tools[J]. *Eur J Mass Spectrom* (Chichester). 2020,26(3):165.
- [16] VINCENT M, CEDRIC C, DAVID B, *et al.* Background removal from spectra by designing and minimising a non-quadratic cost function[J]. *Chemometr Intell Lab Syst*,2005,76(2):121.
- [17] LI C, ZHIQIANG W, LAIYOONG G, *et al.* An efficient algorithm for automatic phase correction of NMR spectra based on entropy minimization[J]. *J Magn Reson*,2002,158(1/2):164.
- [18] LI H, LIANG Y, XU Q, *et al.* Key wavelengths screening using competitive adaptive reweighted sampling method for multivariate calibration[J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 648(1):77.

- [19] CENTNER V, MASSART DL, DE NOORD OE, *et al.* Elimination of uninformative variables for multivariate calibration[J]. *Anal Chem*, 1996, 68(21):3851.
- [20] HAN QJ, WU HL, CAI CB, *et al.* An ensemble of Monte Carlo uninformative variable elimination for wavelength selection[J]. *Anal Chim Acta*, 2008, 612(2):121.
- [21] SILALAHI DD, MIDI H, ARASAN J, *et al.* Robust wavelength selection using filter-wrapper method and input scaling on near infrared spectral data[J]. *Sensors*, 2020, 20(17):5001.
- [22] JIAO L, BING S, ZHANG X, *et al.* Interval partial least squares and moving window partial least squares in determining the enantiomeric composition of tryptophan by using UV-Vis spectroscopy[J]. *J Serbian Chem Soc*, 2016, 81(2):209.
- [23] GALVAN D, DE AGUIAR LM, BONA E, *et al.* Successful combination of benchtop nuclear magnetic resonance spectroscopy and chemometric tools: A review[J]. *Anal Chim Acta*, 2023; 341495.
- [24] CHEN J, LI J, LI T, *i.* Application of UV-vis and infrared spectroscopy on wild edible bolete mushrooms discrimination and evaluation: a review[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2023, 53(4):852.
- [25] FARAG MA, SHEASHEA M, ZHAO C, *et al.* UV fingerprinting approaches for quality control analyses of food and functional food coupled to chemometrics: A comprehensive analysis of novel trends and applications[J]. *Foods*, 2022, 11(18):2867.
- [26] ANGHELUTA A, GUIZANI S, SAUNIER J, *et al.* Application of chemometric modelling to UV-Vis spectroscopy: development of simultaneous API and critical excipient assay in a liquid solution continuous flow[J]. *Pharm Dev Technol*, 2020, 25(8):919.
- [27] MOSTAFA A, SHAABAN H. Chemometric Assisted UV-Spectrophotometric Methods Using Multivariate Curve Resolution Alternating Least Squares and Partial Least Squares Regression for Determination of Beta-Antagonists in Formulated Products: Evaluation of the Ecological Impact[J]. *Molecules*, 2022, 28(1):328.
- [28] TODD CS, CHEN X. Chemometric evaluation of ultraviolet-visible (uv-vis) spectra for characterization of silver nanowire diameter and yield[J]. *Appl Spectrosc*, 2020, 74(2):204.
- [29] CAVDAROGLU C, OZEN B. Applications of UV-visible, fluorescence and mid-infrared spectroscopic methods combined with chemometrics for the authentication of apple vinegar[J]. *Foods*, 2023, 12(6):1139.
- [30] BIAN X, LU Z, van KOLLENBURG G. Ultraviolet-visible diffuse reflectance spectroscopy combined with chemometrics for rapid discrimination of *Angelicae Sinensis Radix* from its four similar herbs[J]. *Anal Methods*, 2020, 12(27):3499.
- [31] LILLOTTE TD, JOESTER M, FRINDT B, *et al.* UV-VIS spectra as potential process analytical technology (PAT) for measuring the density of compressed materials: Evaluation of the CIELAB color space[J]. *Int J Pharm*, 2021, 603:120668.
- [32] MAGGIO RM, CALVO NL, VIGNADUZZO SE, *et al.* Pharmaceutical impurities and degradation products: Uses and applications of NMR techniques[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 101:102.
- [33] EMWAS AH. The strengths and weaknesses of NMR spectroscopy and mass spectrometry with particular focus on metabolomics research[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1277:161.
- [34] KERN S, LIEHR S, WANDER L, *et al.* Artificial neural networks for quantitative online NMR spectroscopy[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2020, 412:4447.
- [35] GALVAN D, DE AGUIAR LM, ROHWEDDER JJR, *et al.* On-line monitoring of transesterification reaction by medium-resolution benchtop 1H NMR and NIR spectroscopy[J]. *Fuel Process Technol*, 2020, 208:106511.
- [36] WU N, BALAYSSAC S, DANOUN S, *et al.* Chemometric analysis of low-field 1H NMR Spectra for unveiling adulteration of slimming dietary supplements by pharmaceutical compounds[J]. *Molecules*, 2020, 25(5):1193.
- [37] DE AGUIAR LM, BONA E, COLNAGO LA, *et al.* Application of low-field and medium-resolution 1H NMR spectroscopy combined with chemometric methods for automotive gasoline quality control[J]. *Fuel*, 2020, 282:118684.
- [38] SASSU L, PULIGHEDDU S, PULIGHEDDU C, *et al.* Application of benchtop low - field NMR spectrometers in the refining industry: a multivariate calibration approach for rapid characterization of crude oils[J]. *Magn Reson Chem*, 2020, 58(12):1222.
- [39] SOYLER A, CIKRIKCI S, CAVDAROGLU C, *et al.* Multi-scale benchtop 1H NMR spectroscopy for milk analysis[J]. *LWT/LWT-Food Sci Technol*, 2021, 139(1):110557.
- [40] BURGER R, LINDNER S, RUMPF J, *et al.* Benchtop versus high field NMR: Comparable performance found for the molecular weight determination of lignin[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 212:114649.
- [41] JIN L, SEIFITOKALDANI A. In situ spectroscopic methods for electrocatalytic CO₂ reduction [J]. *Catalysts*, 2020, 10(5):481. DOI:10.3390/catal10050481.
- [42] AMIRVARESI A, NIKOUNEZHAD N, AMIRAHMADI M, *et al.* Comparison of near-infrared (NIR) and mid-infrared (MIR) spectroscopy based on chemometrics for saffron authentication and adulteration detection[J]. *Food Chem*, 2021, 344:128647.
- [43] LAOUNI A, EL ORCHE A, ELHAMDAOUI O, *et al.* A preliminary study on the potential of FT-IR spectroscopy and chemometrics for tracing the geographical origin of Moroccan virgin olive oils[J]. *J AOAC Intl*, 2023, 106(3):804.
- [44] WANG W, ZHANG H, YUAN Y, *et al.* Research progress of Raman spectroscopy in drug analysis [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(7):2921.
- [45] DELUCA M, HU H, POPOV MN, *et al.* Advantages and developments of Raman spectroscopy for electroceramics[J]. *Comm Mater*, 2023, 4(1):78.
- [46] RADTKE J, REHBAUM H, KLEINEBUDDE P. Raman spectroscopy as a PAT-Tool for film-coating processes: in-line predictions using one PLS model for different cores[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9):796.

- [47] RADTKE J, KLEINEBUDDE P. Real-time monitoring of multi-layered film coating processes using Raman spectroscopy[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2020, 153:43.
- [48] JIN L, WANG S, CHENG Y. A Raman spectroscopy analysis method for rapidly determining saccharides and its application to monitoring the extraction process of Wenxin granule manufacturing procedure[J]. Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc, 2020, 241:118603.
- [49] RAFFERTY C, JOHNSON K, OMAHONY J, *et al.* Analysis of chemometric models applied to Raman spectroscopy for monitoring key metabolites of cell culture[J]. Biotechnol Prog, 2020, 36(4):e2977.
- [50] RAZUC M, GRAFIA A, GALLO L, *et al.* Near-infrared spectroscopic applications in pharmaceutical particle technology[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(10):1565.
- [51] GONÇALVES DB, SANTOS CSP, PINHO T, *et al.* Near infrared reflectance spectroscopy coupled to chemometrics as a cost-effective, rapid, and non-destructive tool for fish fraud control: monitoring source, condition, and nutritional value of five common whitefish species[J]. J AOAC Intl, 2021, 104(1):53.
- [52] SHI T, GUAN Y, CHEN L, *et al.* Application of near-infrared spectroscopy analysis technology to total nucleosides quality control in the fermented cordyceps powder production process[J]. J Anal Methods Chem, 2020, 2020:8850437.
- [53] GRGIĆ F, JURINA T, VALINGER D, *et al.* Near-infrared spectroscopy coupled with chemometrics and artificial neural network modeling for prediction of emulsion droplet diameters[J]. Micromachines, 2022, 13(11):1876.
- [54] ZUO Y, YANG J, LI C, *et al.* Near-infrared spectroscopy as a process analytical technology tool for monitoring the steaming process of *Gastrodiae rhizoma* with multiparameters and chemometrics[J]. J Anal Methods Chem, 2020, 2020:8847277.
- [55] MA H, PAN H, PAN D, *et al.* Rapid monitoring approaches for concentration process of lanqin oral solution by near-infrared spectroscopy and chemometric models[J]. Spectrochim Acta Part A: Mol Biomol Spectros, 2020, 242:118792.
- [56] ISLAM MT, RODRÍGUEZ-HORNEDO N, CIOTTI S, *et al.* The potential of Raman spectroscopy as a process analytical technique during formulations of topical gels and emulsions[J]. Pharm Res, 2004, 21:1844.
- [57] WULANDARI L, PRATIWI K, RETNANINGTYAS Y. Determination of diclofenac diethylamine levels in emulgel preparations using nir spectroscopy combined with chemometrics[J]. Pakistan J Anal Envir Chem, 2022, 23(2):270.
- [58] MENESES AKS, CARVALHO ALM, ROCHA MS, *et al.* Quantification of amphotericin B in semi-solid formulation via ATR-FT-IR spectroscopy[J]. Vibrat Spectrosc, 2023, 126:103537.
- [59] MILOUDI L, BONNIER F, BARREAU K, *et al.* ATR-IR coupled to partial least squares regression (PLSR) for monitoring an encapsulated active molecule in complex semi-solid formulations[J]. Analyst, 2018, 143(10):2377.
- [60] HOSHINO T, AZUMA M, YAMADA Y, *et al.* Measurement of the water content in semi-solid formulations used to treat pressure ulcers and evaluation of their water absorption characteristics[J]. Chem Pharm Bull, 2019, 67(9):929.
- [61] DONOSO M, GHALY ES. Use of near-infrared for quantitative measurement of viscosity and concentration of active ingredient in pharmaceutical gel[J]. Pharm Dev Technol, 2006, 11(3):389.
- [62] QWIST PK, SANDER C, BOSTIJN N, *et al.* Continuous manufacturing of a polymer stabilized emulsion monitored with process analytical technology[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2020, 21:1.
- [63] BOSTIJN N, HELINGS M, VAN DER VEEN M, *et al.* In-line UV spectroscopy for the quantification of low-dose active ingredients during the manufacturing of pharmaceutical semi-solid and liquid formulations[J]. Anal Chim Acta, 2018, 1013:54.
- [64] BUSKIRK GAV, ARSULOWICZ D, BASU P, *et al.* Passive transdermal systems whitepaper incorporating current chemistry, manufacturing and controls (CMC) development principles[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2012, 13(1):218.
- [65] ANTONOAEA P, SYLVESTER B, TOMUTA I, *et al.* Direct quantification of meloxicam from transdermal therapeutic systems by NIR spectroscopy[J]. J Farmacia, 2017, 65(2):230.

(收稿日期:2024-01-26)