

过程分析技术在中药企业科技创新中的应用

薛云丽, 孙启泉, 王君莲, 张婷婷(山东绿叶制药有限公司, 山东 烟台 264003)

摘要: 目的 综述过程分析技术在中药企业技术创新中的应用进展。方法 分析、整理和归纳近年来国内外相关文献。结果 对过程分析技术在中药生产及企业科技创新中的应用现状及发展趋势进行了概括, 并对近红外光谱、拉曼光谱等技术的应用进行了介绍。结论 过程分析技术将对中药研发和生产技术的提高起到重要的推动作用。

关键词: 过程分析技术; 中药; 综述

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)12-1078-05

Application of Process Analytical Technology in Technology Innovation of Traditional Chinese Medicine Enterprise

XUE Yunli, SUN Qiquan, WANG Junlian, ZHANG Tingting(*Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize the application progress of process analytical technology in technology innovation of traditional Chinese medicine enterprise. **METHODS** The relevant articles in recent years were referred and summarized. **RESULTS** The application and developing tendency of process analytical technology in traditional Chinese medicine manufacture and technology innovation of enterprise were summarized in this paper. Several of technologies including near-infrared spectroscopy and Raman spectroscopy were also introduced. **CONCLUSION** Process analytical technology will play an important role in the improvement of R&D and manufacturing technology of traditional Chinese medicine.

KEY WORDS: process analytical technology; traditional Chinese medicine; review

近年来, 过程分析技术(process analytical technology, PAT)在制药行业受到越来越多的重视。2004年9月, 美国FDA以工业指南的方式颁布了《创新的药物研发、生产和质量保障框架体系-PAT》(Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance), 旨在通过PAT技术提高对药品研发、生产和质量全过程更加科学性的控制。在我国, 中药提取及中药制剂长期采用传统的方式, 对研发、生产过程中的原材料、中间产物和最终产品进行抽样分析和离线检测, 对有效成分的含量尚未达到在线监控和可视数据化分析的水平。同时, 与化学药品相比, 中药的组分复杂, 过程难以控制。因此, 建立一种科学合理、行之有效的技术手段对中药研发和生产技术参数信息进行全过程监测和控制非常必要。

PAT作为药物研发、生产和质量保障中支撑创

新和提高效率的体系, 能够实现“质量源于设计(Quality by Design, QbD)”的理念^[1], 从研发设计、生产过程和工艺上保证药品的质量, 消除安全隐患, 改变目前只能依靠严格和生硬的认证规范现状, 实现生产过程数据的全面保存及可追溯性, 这符合我国实施GMP的目的, 也是目前国际上最有效的可验证的手段和方法。因此, 建立适合中药特点的过程分析技术体系将对提升和保障中药的技术水平和药品安全产生重要的作用。

1 PAT简介

PAT是一个通过即时测量原料、过程中物料以及过程本身的关键技术指标来实现设计、分析和生产控制的技术集成系统, 目的是保证过程的可靠性, 确保最终产品的质量^[2]。具体来说就是运用物理、化学或生物的方法, 获得被测对象的量化信息, 通过自动控制手段和设备, 依据生产过程中的周期性检测、关键技术参数的控制, 使生产

基金项目: 国家重大科技专项(2010ZX09401-302-5-09); 国家发改委现代中药高技术产业发展专项(发改办高技[2011]51号); 山东省重大药物产值利税双倍增科技示范工程项目(2010ZHZX1A0405)

作者简介: 薛云丽, 女, 硕士, 研究员 Tel: (0535)3808009 E-mail: xueyunli@luye.cn

稳定、优化,以达到提高药品技术水平、节省资源、降低能耗的目的^[3]。

FDA 公布 PAT 工业指南的目的是帮助制药企业处理新技术应用过程中可能遇到的问题,使制药企业的技术创新和产品质量能够保证同步进行。PAT 框架的工具模块包括 4 个部分:①用于设计、数据采集和分析的多变量工具;②过程分析仪器;③过程控制工具;④持续改进和知识管理工具^[4]。通过这些工具可以将系统信息综合和集成,利用特定的分析模块对整个过程中信息进行系统地选择或校正并寻找过程运行的长周期规律,从而有效控制产品质量,使得生产全过程中不发生产品质量问题。虽然 PAT 是以指导文件的方式出现,但 FDA 已将其作为 21 世纪美国《现行生产质量管理规范》(Current Good Manufacturing Practices, cGMPs)改革的新趋势之一,足以显示其重要性。

现代过程分析仪器是 PAT 的重要组成部分,常用的主要有气相色谱、质谱,核磁共振谱、近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)、紫外-可见光谱、拉曼光谱(Raman spectroscopy, RS)等^[5]。其中, NIRS 在线分析技术因其仪器较简单、分析速度快、非破坏性和样品制备量小等优点,在 PAT 中得到了广泛的应用。特别是在与计算机技术和光导纤维技术相结合后,采用近红外透射、散射、漫反射光谱学检测方法,可以不使用化学试剂,不必进行预处理,直接对液体状、固体状、颗粒状、糊状以及不透明的样品进行分析^[6-7],因此, NIRS 在天然药物领域引起了广泛重视,国外已有多家近红外光谱仪厂家可以提供包括样品预处理系统在内的成套在线近红外分析系统^[8]。随着近红外光谱仪的发展, NIRS 技术在中药行业中的应用也日趋广泛,从原材料的识别,到有效成分的定性、定量分析,以及开发过程和生产过程各个阶段的在线监控均有应用。目前我国的中药研发和生产正处于从传统的方式向现代工业化模式过渡的时期, NIRS 技术在中药领域的成功应用将对中药现代化进程产生巨大的推动作用。

拉曼光谱仪也是近几年发展较快的一种过程分析仪器,在分析过程中 RS 与 NIRS 是相互补充的。例如那些红外吸收很弱的 C-C、N=N 键等,拉曼散射却很强,因此,一些 NIRS 无法检测的结构信息在 RS 上却能很好地表现出来。此外, RS

在检测溶液混合过程的均匀度、制药生产的混料过程终点判断^[9]、冷冻干燥在线监测^[10-11]、制粒过程监测、包衣层均一性在线检测以及局部用凝胶体和乳剂制备过程的质量控制等方面均有应用^[12]。

2 PAT 在中药研发和生产过程中的应用

2.1 中药材的快速分析和鉴定

中药材中的活性组分是其药效的物质基础,常作为原药材质量控制的指标。由于中药材有效组分的含量因产地、气候等原因存在较大差异,因此快速有效的识别和分析将给企业的质量保障部门带来较大方便。

早在 1988 年,近红外漫反射光谱就在原材料快速鉴别方面已有应用^[13]。通过对近红外漫反射光谱的二阶微分光谱进行分析,可以快速鉴别不同产地的同一药材^[14]。杨南林等^[15]提出了用 NIRS 测定三七中皂苷类成分的新方法,在波长 3 500~11 000 cm^{-1} 下扫描样品,以交叉验证误差均方根为指标,通过筛选并确定了用于建模的最优近红外波段和光谱预处理方法,并采用偏最小二乘法建立了 NIRS 与高效液相色谱法(HPLC)分析值之间的校正模型。该方法快速无损、结果可靠,不需要进行复杂的样品制备如提取、分离、过滤等,粉碎筛分后即可直接用于 NIRS 的测定,为中药材复杂体系中化学组分的测定提供了一种新的绿色分析手段。Zhang 等^[16]利用间隔偏最小二乘法和遗传算法(genetic algorithm)来选择有效的光谱区域及变量模型参数的方法测定雪莲的总黄酮含量,方法优于单纯应用偏最小二乘法建立模型。除此之外,采用 NIRS 与 RS 联合使用^[17]可以更准确对活性物质进行分子光谱的表征与结构分析,因为红外光谱与拉曼光谱的相结合能互相印证、相互补充,完整地表征活性物质的分子光谱特征。

2.2 提取、分离和纯化过程的在线检测和控制

中药有效成分的提取、分离和纯化直接关系到中药制剂的质量、疗效和产量。随着中药研究与开发的现代化,尤其是现代中药提取新技术的应用,如超临界液体萃取、酶工程、超声提取、高速逆流色谱分离、大孔吸附树脂分离纯化、微波提取等,使得中药提取水平有了极大飞跃。新技术的应用降低了生产周期,提高了效率,提高了分离纯化能力,但生产过程仍需要手动控制,无法实现过程的稳定控制,药品质量存在不稳定现象,无法在线测定提取物的有效成分及含量,

易导致质量不稳定,收率有较大波动^[18]。PAT 技术的引入,给中药提取、分离和纯化过程提供了在线分析和实时检测的技术支持,为识别提取、分离和纯化的终点提供了判断依据。

Ziemons 等^[19]在超临界流体萃取法从肿柄菊中提取肿柄菊素 F 的过程中利用近红外仪监测提取期间的浓度曲线,通过曲线的形状可以很好的决定何时停止超临界流体萃取。针对中药大孔吸附树脂纯化过程缺乏在线检测分析手段等问题,杨南林等^[20]提出了基于光纤近红外透射光谱的过程分析新方法,以黄连提取物为例,采用 HPLC 分析测定值作参比,用偏最小二乘算法建立了近红外透射光谱校正模型,并成功地用于预测黄连生物碱在大孔树脂纯化过程中的洗脱曲线,该方法实时、快速,预测精度满足工业过程分析要求。陈雪英等^[21]在动态罐组式逆流提提取过程中对羟基红花黄色素 A 的含量进行快速无损的测定,其校正模型相关系数达到 0.982,预测相关系数达到 0.965。Wu 等^[22]利用近红外漫反射光谱在线监测技术,在黄芩素提取过程中提供实时数据和即时反馈信息,为识别提取工艺的终点提供了判断依据。除此之外,NIRS 技术也可以在线测定浓缩过程中的醇浓度和总皂苷浓度,从而保证质量,降低成本^[23]。

2.3 混合和制粒过程的在线检测和控制

混合对保证产品质量的一致性以及药品的药效具有非常重要的影响^[24]。混料过程是一个连续封闭的过程,传统的混合终点判断往往按经验值进行,需要多次抽样到实验室进行分析,需要较多时间,从而降低了生产效率,而且,原料存在的批次性差异原则上也会导致每批物料的混合时间不同,这将给实际操作带来不便,也会给产品质量带来风险。

国外对混合过程的在线监测做了较多研究,Koller 等^[25]使用近红外光谱仪监测药粉混合均匀度,将 NIRS 感光探头直接插入混合物料中进行实时监控,通过量化图谱的分析可对所有成分进行评估,除活性成分的含量可测定外,辅料的均匀性和物料的物理变化也可被同时检测,所以该方法得到的结果具有很好的代表性,可以保证每批的混合均匀度符合要求。有研究^[26]表明,在检测过程中,通过两个采样点之间的显著性差异来判断混合程度,设置多重采样点可以精确的判断混

合结束点。在混合过程中,物料的含水量、物料组分以及搅拌速度是颗粒大小、粉末密度的关键影响因素,而且近红外光谱仪对这些物理参数的变化具有显著敏感性^[27],这也为制粒过程的含水量测定提供了理论依据。在流化床造粒过程中,可以应用近红外反射光谱在线检测造粒过程中的粉粒湿度和粉粒大小,并用来判断是否达到终点^[28]。此外,NIRS 也可以很好控制滴丸药液的混合过程,使制备的滴丸丸重均匀,有效成分含量稳定,能有效保证产品质量^[29]。

作为另一种受到广泛应用的在线分析技术,RS 可以利用拉曼探针探测试样,依据拉曼信号强度与试样区域物质浓度的关系,对所测定区域进行定量测定^[11]。拉曼光谱仪非常适合检测液体制剂,由于水分具有很强的红外吸收,但拉曼吸收峰很弱,因此 RS 适于监测混合过程中药物在溶液中的均匀度。

2.4 压片、包衣过程的在线检测和控制

如前面所述,NIRS 具有非破坏性的优点,不需要复杂的样品制备过程,因此,NIRS 在压片、包衣等过程中可以用来测定固体制剂的理化参数,如硬度、包衣厚度^[30]和每片中的含量等,从而可以更好地控制包衣过程的质量。Lee 等^[31]利用合理的动态校正模型在线监测包衣膜厚度,获得了很好的效果。除了可以对包衣膜层厚度进行检测之外,近红外光谱还能够探测到涂层工艺的多态变化。如 Muller 等^[32]研究了在缓释药片上包覆一层含有快速释放药物的包衣的新工艺,对这种高精度要求的包衣过程进行监控需要一种能够对外层包衣中药物活性成分进行快速、非破坏性的定量分析方法,研究发现采用 NIRS 法所得结果与 HPLC 法测量结果一致,表明 NIRS 可以快速有效地对新的包衣工艺进行质量评价。研究人员发现^[33],NIRS 在测定生产过程中复方丹参滴丸的包衣厚度方面也具有良好的效果,所建校正模型预测相关系数 R 可达 0.974。除此之外,Romero-Torres 等^[34]对拉曼光谱在检测片剂包衣过程的可行性进行了研究,通过探针可以检测片剂包衣的含量和均匀度。

2.5 冷冻干燥过程的在线检测和控制

在产品的冷冻干燥过程中,利用 RS 和 NIRS 的优势互补,可以对整个冻干生产过程进行快速、非侵入性、无损的在线监控。Beer 等^[35-36]采用 5% 甘露醇作为模型,用 RS 和 NIRS 对冻干过程中样

品的光谱信号进行持续采集,采用主成分分析法(principal component analysis, PCA)和多元曲线分辨法(multivariate curve resolution, MCR)进行数据处理。其中,RS 能够获得的信息有:冻结过程的终点(甘露醇结晶的终点),整个冻干过程的甘露醇形态,期间发生的理化性质变化(如冰核开始形成、甘露醇开始结晶等)。作为更为灵敏的技术,NIRS 则能够监测干燥过程中一些关键的指标,如冰升华的终点,水合物的水分释放终点等。此外,通过 NIRS,一些 RS 的监测结果可以得到进一步的确认,例如冰核形成的开始、结晶过程的终点等。NIRS 与 RS 相结合,几乎可以监测冷冻干燥过程中各个方面的所有指标。这 2 种技术不仅是相辅相成的,而且对于具体结论也是相互确证的。

在中药产品的研发和生产周期内,通过在线数据采集和分析,可以持续地发现和积累数据,不断扩充过程数据库,从而给新技术开发和转移过程中参数的寻找和确定提供条件,也为技术开发、优化、扩大规模、技术转让和过程控制的校准和调整提供依据,对产品的研发和生产具有重要意义。另外,PAT 也为中药研发和生产提供了一个连续在线的质量控制和评价的平台,在提高研发和生产效率的同时,保证研发和生产过程的持续稳定性和产品质量的一致性,从而保证药物有效成分不会发生改变。

3 智能在线控制系统

PAT 对药物有效成分、含量和品质等关键参数的在线分析与控制,为智能在线控制系统建立提供了必要条件。由于 NIRS 和 RS 可以采用光纤技术远程测量,而且可以进行在线、实时分析,这为中药生产过程的实时分析并基于该分析实现反馈控制,建立一种全新的中药研发和生产过程智能在线控制系统创造了条件。覃炳达等^[37]运用对象链接和嵌入过程控制(object linking and embedding for process control, OPC)技术实现了近红外在线分析与现场自动化设备进行数据双向读写的通信方法。该方法采用面向对象的设计思想,结合适配器模式与桥接模式封装 OPC 自动化接口,采用异步通信方式实现 OPC 客户端与 OPC 服务器的无缝通信。OPC 模块在提取、柱层析等关键生产过程的在线近红外分析中,将近红外分析仪与自动控制系统紧密集成,可直接对生产过程进行在线分析与智能控制。目前,Thermo Fisher 公司研

发的 Antaris MX 多通道过程分析仪能够同步监测流化床干燥器各个部位物料湿度变化情况,通过与集散控制系统(distributed control system, DCS)联合,实现了流化床干燥器的全自动控制。

PAT 能够涵盖中药研发和生产过程中所有关键质量属性的控制,通过在线监测和智能控制策略,可以很好地监控过程的状态并使它维持一种理想的状态,同时能够根据产品的特性自动选择和确定可控参数的范围。PAT 的引入使设备具有完整的网络通讯、电子记录和电子签名等功能,这符合美国 FDA 的 21CFR Part11 规范。这些功能的实现,有利于生产车间的空调净化、工艺用水、在线清洗/灭菌和易燃火灾报警联锁等辅助系统在设计上的整合,从而更好地保证药品的质量,使中药企业的研发和生产过程进入智能化的时代。

4 结论与展望

随着“中药现代化”战略目标的提出,国家对中药的安全性和有效性提出了更高的要求。包括美国 FDA 在内的众多官方机构正在积极推动 PAT 在制药工业中的应用,其重要性已经得到制药领域的认可并开始展现重要作用。这给我国中药行业带来了一次新的发展机遇,将对中药技术水平的提高具有良好的推动作用,为中药产品进入欧美等国际市场提供了保障。然而,PAT 在制药企业的广泛应用在理念上还有待更新,这是由于原有的生产设备兼容性差,而新设备的使用又需要资金、技术和时间的支持,企业实施 PAT 的自主动力不足。尽管如此,PAT 在国内的部分中药企业已经取得了很好的效果并在行业中起到了示范作用。今后,随着先进的在线检测及控制技术的发展,PAT 必将在我国的中药企业中发挥巨大的作用。

REFERENCES

- [1] U. S. FDA. Final report on pharmaceutical cGMPs for the 21st century-A risk-based approach [R]. 2003.
- [2] YAO Z X, SU H, XU W Q, et al. Philosophy of process analytical technology and development [J]. J Guangxi Univ Technol(广西工学院学报), 2010, 21(1): 4-10.
- [3] WU H Q, WHITE M, MANSOOR A K. 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(2): 63-78.
- [4] Guidance for Industry PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance[EB/OL]. [2011-11-25]. <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>.
- [5] LIU S, HOU J M, GONG J B. Application of in-situ PAT in Chin JMAP, 2012 December, Vol.29 No.12

- antibiotic and such pharmaceutical crystallization [J]. *Chin J Antibiot*(中国抗生素杂志), 2010, 35(11): 801-808.
- [6] ROGGO N, JENT A, EDMOND P, et al. Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 61(2): 100-110.
- [7] LIEW C V, KARANDE A D, HENG P W S. In-line quantification of drug and excipients in cohesive powder blends by near infrared spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2010, 386(2): 138-148.
- [8] CHU X L, YUAN H F, LU W Z. The on-line near infrared spectroscopy process analytical technique and its applications [J]. *Mod Sci Instrum* (现代科学仪器), 2004(2): 3-21.
- [9] RANTANEN J. Process analytical applications of Raman spectroscopy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(1): 171-177.
- [10] DE BEER T R M, WIGGENHORN M, HAWE A, et al. Optimization of a pharmaceutical freeze-dried product and its process using an experimental design approach and innovative process analyzers [J]. *Talanta*, 2011, 83 (5): 1623-1633.
- [11] DE BEER T R M, BODSON C, DEJAEGHER B. Raman spectroscopy as process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2008, 48(2): 772-779.
- [12] DE BEER T, BURGGRAEVE A, FONTEYNEA M. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes [J]. *Int J Pharm*, 2011, 417(1): 32-47.
- [13] ROSTAING B, DELAQUIS P, GUY D, et al. Automation of pharmaceutical raw material identification Fourier transform infrared spectroscopy and near infrared diffuse reflectance spectroscopy applied to rapid in process control of pharmaceutical raw material [J]. *S.T.P Pharm Pratiques France*, 1988, 6(4): 509-515.
- [14] WOO Y A, KIM H J, JUNG H W C, et al. Discrimination of herbal medicines according to geographical origin with near infrared reflectance spectroscopy and pattern recognition techniques [J]. *J Pharm Bio Anal*, 1999, 21(6): 407-413.
- [15] YANG N L, CHENG Y Y, WU Y J. A new method for fast and nondestructive analysis of saponins in *Panax notoginseng* herb by near infrared spectroscopy [J]. *Acta Chim Sinica* (化学学报), 2003, 61(3): 393-398.
- [16] ZHANG Q Z, CHEN X H, ZHANG W H, et al. Study on the molecule spectroscopy of biology active constituent from *Alpinia galanga* [J]. *Chin J Light Scattering* (光散射学报), 2010, 22(2): 181-186.
- [17] WANG W, XIN X X, WANG B, et al. Quantitative analysis of forsythiin in leaves gathered in different periods with laser Raman spectroscopy [J]. *Chin J Light Scattering* (光散射学报), 2010, 22(4): 361-366.
- [18] HOU F Y, LI Q J. Chinese traditional medicine extraction modern new technology is reviewed [J]. *Guide J Tradit Chin Med Pharm*(中医药导报), 2011, 11(7): 101-103.
- [19] ZIEMONS E, WAND N, ROZET E, et al. Optimization of SFE method on-line coupled to FT-IR spectroscopy for the real-time monitoring of the extraction of tagitinin C in *T. diversifolia* [J]. *J Supercrit Fluid*, 2007, 40(3): 368-375.
- [20] YANG N L, CHANG Y Y, QU H B. An approach to purifying process analysis of Chinese herbal extracts using NIRS [J]. *Acta Chim Sinica* (化学学报), 2003, 61(5): 742-747.
- [21] CHEN X Y, LI Y R, CHEN Y, et al. Rapid determination of hydroxysafflor yellow A content in countercurrent extracting process of *Carthamus tinctorius* L. by near infrared spectroscopy [J]. *Chin J Anal Chem*(分析化学), 2009, 37(10): 1451-1456.
- [22] WU Y J, JIN Y, DING H Y, et al. In-line monitoring of extraction process of scutellarein from *Erigeron breviscapus* (vant.) Hand-Mazz based on qualitative and quantitative uses of near-infrared spectroscopy [J]. *Spectrochim Acta A*, 2011, 79(5): 934-939.
- [23] QU H B, LI B, LIU X S, et al. On-line determination for concentrating process of red ginseng alcohol extract using near-infrared spectroscopy [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2005, 40(24): 1897-1903.
- [24] MENDEZ A S L, CARLI G D, GARCIA C V. Evaluation of powder mixing operation during batch production: Application to operational qualification procedure in the pharmaceutical industry [J]. *Powder Technol*, 2010, 198(2): 310-313.
- [25] KOLLER D M, POSCH A, HÖRL G, et al. Continuous quantitative monitoring of powder mixing dynamics by near-infrared spectroscopy [J]. *Powder Technol*, 2011, 205 (1): 87-96.
- [26] SHI Z, COGDILL R P, SHORT S M, et al. Process characterization of powder blending by near-infrared spectroscopy: blend end-points and beyond [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2008, 47(4): 738-745.
- [27] EL-HAGRASY A S, DRENNEN J K. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending [J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95(2), 422-434.
- [28] ROGGO Y, CHALUS P, MAURER L, et al. A review of near infrared spectroscopy and chemo metrics in pharmaceutical technologies [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2007, 44(3): 683-700.
- [29] GONG Y F, LIU X S, ZHANG S N. On-line endpoint determination in blending process of dripping solution by near infrared spectroscopy [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2007, 42(7): 509-511.
- [30] TABASI S H, FAHMY R, BENSLEY D, et al. Quality by design, part III: study of curing process of sustained release coated products using NIR spectroscopy [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(9): 4067-4086.
- [31] LEE M J, PARK C R, KIM A Y, et al. Dynamic calibration for the in-line NIR monitoring of film thickness of pharmaceutical tablets processed in a fluid-bed coater [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(1): 325-335.
- [32] MULLER J, KNOP K, THIES J, et al. Feasibility of Raman spectroscopy as PAT tool in active coating [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(2): 234-243.
- [33] KE B K, LIU X S, CHEN Y, et al. Film coating thickness of Compound Danshen Dropping Pills by NIRS fast detecting [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2006, 37(5): 685-687.
- [34] ROMERO-TORRES S, PEREZ-RAMOS J D, MORRIS K R, et al. Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2005, 38(2): 270-274.
- [35] DE BEER T R M, VERCRUYSSSE P, BURGGRAEVE A, et al. In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(9): 3430-3446.
- [36] DE BEER T R M, WIGGENHORN M, VEILLON R, et al. Importance of using complementary process analyzers for the process monitoring, analysis, and understanding of freeze drying [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(18): 7639-7649.
- [37] QIN B D, LI L Q, YANG H H, et al. Application of OPC technology in near-infrared online intelligent monitoring system in production process of traditional Chinese medicine [J]. *Mod Comput*(现代计算机), 2011(7): 68-71.

收稿日期: 2012-03-28