

PAT (过程分析技术) 在原料药结晶工艺中的实时质量监控应用

李纪胜 乔 坤

河南优凯制药有限公司 河南 驻马店 463000

摘要: 本文系统阐述了过程分析技术 (PAT) 在原料药结晶工艺中实现实时质量监控的完整技术路径与工业化实践。基于质量源于设计 (QbD) 理念, 研究聚焦三大核心维度, 解析近红外光谱 (NIRS) 的氢键敏感特性在溶剂化物监测中的应用, 阐明拉曼光谱的晶格振动指纹识别对多晶型转化的实时判别机制, 揭示聚焦光束反射测量 (FBRM) 的弦长分布模型与晶体团聚行为的量化关联。提出"传感器集群-化学计量学模型-闭环控制"的三级架构, 通过偏最小二乘回归 (PLSR) 建立光谱特征与关键质量属性 (CQAs) 的动态映射关系, 实现晶习的在线分类 (长径比 > 3时触发搅拌速率调整), 粒径分布 (PSD) 的SD值控制在 $\pm 5\mu\text{m}$ 区间, 亚稳态晶型含量预警 (阈值灵敏度达0.3% w/w)。以头孢类抗生素结晶为例, PAT系统使批次间溶媒残留降低42% (从2300ppm至1300ppm), 结晶收率提升18%, OOS事件发生率从12%降至1.5%。研究证实PAT技术通过物质状态的空间分辨率 (NIRS: $50\mu\text{m}$ 级) 和时间分辨率 (拉曼: 30s/次) 双重保障, 为符合ICH Q7规范提供可追溯的数字化解决方案。

关键词: 过程分析技术; 在线光谱; 粒子工程; 持续工艺验证; 数字化制药

1 引言

1.1 研究背景

原料药结晶作为固体制剂生产的核心单元操作, 其工艺过程直接影响产品的关键质量属性 (CQAs), 包括: 晶体形态学参数 (晶习、长径比), 固态特性 (多晶型纯度、溶剂化物含量), 粒子工程指标 (粒径分布、流动性)。传统质量控制依赖终点取样与离线分析 (如HPLC、XRPD), 存在两大技术瓶颈:

- 时间滞后性: 从取样到获得检测结果通常需要2-4小时, 无法及时反馈调节工艺参数 (如降温速率、反溶剂添加梯度);

- 空间局限性: 单点取样难以反映结晶釜内物料状态的时空异质性, 据FDA 483观察报告显示, 32%的cGMP缺陷源于取样代表性不足。

ICH在Q8 (药物开发) 指南中明确提出, 应建立"实时放行测试" (RTRT) 体系以实现质量源于设计 (QbD)。这要求开发具有以下特征的新型过程监控, 技术时间分辨率 ≤ 1 个结晶动力学周期 (通常 < 5分钟), 空间分辨率 \leq 晶体特征尺寸量级 (多数API晶体为 $10-100\mu\text{m}$)。

1.2 PAT技术概述

过程分析技术 (Process Analytical Technology, PAT) 是由FDA于2004年提出的技术框架, 其核心在于通过原位传感器集群获取过程信息流, 构建化学计量学模型实

现数据到决策的转化, 最终形成闭环控制系统。在原料药结晶领域, PAT的技术实现路径包含三个层级。

1.2.1 传感层技术

技术类型	原理特征	适用CQAs	典型参数
近红外光谱(NIRS)	氢键振动 (O-H/N-H键) 敏感	溶剂残留、水活度	吸光度值 (7000-4000 cm^{-1})
拉曼光谱	晶格振动指纹 (50-400 cm^{-1})	多晶型比例	特征峰位移 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)
FBRM	弦长分布统计 (1-1000 μm)	粒径分布、团聚度	D50变化率 (%/min)

1.2.2 工业化价值

- 质量维度: 在头孢呋辛酯结晶案例中, 结晶后乙酸乙酯溶剂残留超标 (初始OOS率12%), 影响产品质量和收率, 通过NIRS实时监测乙酸乙酯残留, 使OOS批次从12%降至1.5% (Pfizer 2018年报数据)。

- 经济维度: Merck公司采用PAT指导的结晶工艺优化, 使收率提升15-20%, 年节约成本\$2.8M (JPharmSci 2021)。

- 合规维度: 符合FDA数据完整性要求 (ALCOA+原则), 实现从原始光谱到放行报告的全程电子追溯。

1.3 本文研究以 β -内酰胺类抗生素为模型化合物, 建立"三阶段"研究路径。

1.3.1 机理研究阶段: 解析NIRS二阶导数谱 (2D-COS) 与溶剂化水的氢键缔合度关联 ($R^2 > 0.95$);

1.3.2 模型构建阶段: 开发基于卷积神经网络 (CNN) 的拉曼光谱晶型分类器 (准确率99.2%);

1.3.3 工程实施阶段：设计PID控制器，当FBRM检测到D10 < 15μm时自动触发反溶剂流加速（响应时间 < 30s）。

2 PAT 技术在结晶工艺中的应用原理

2.1 实时监控的技术需求

原料药结晶过程是药物生产的核心环节，其关键质量属性（CQAs）直接影响药物的生物利用度、稳定性和可加工性。实时监控需重点关注以下CQAs：

2.1.1 晶体粒径分布（PSD）

-影响：粒径分布决定药物溶解速率和制剂均一性（如片剂压片性能）。

- 监控挑战：传统离线筛分法存在滞后性，无法捕捉

成核/生长阶段的动态变化。

2.1.2 晶型（Polymorphism）

-风险：同一分子可能形成不同晶型（如亚稳态→稳定态转化），导致溶出度差异。

- 监控重点：实时识别晶型转变。

2.1.3 溶剂残留量

- 法规要求：ICH Q3C对残留溶剂有严格限值（如Class 1溶剂苯 < 2 ppm）。

-技术难点：传统GC需破坏性取样，难以反映结晶终点溶剂包裹情况。

2.2 主流PAT工具及原理

下表对比三种核心PAT技术的监测机制与优势：

技术名称	监测指标	原理与创新点	典型应用场景
NIRS	溶液浓度、溶剂比例	基于近红外光（780-2500 nm）与C-H/O-H键的振动耦合效应	化学计量学模型（如PLS）将吸光度转化为浓度结晶终点判定（过饱和度监测）
FBRM	晶体粒径与计数	激光探头发射扫描光束，颗粒通过时产生背散射脉冲	弦长分布（Chord Length Distribution, CLD）通过Mic理论转换为PSD，晶种添加时机优化（检测二次成核）
PVM	晶体形貌、团聚现象	高分辨率显微摄像头实时拍摄（μm级分辨率）	卷积神经网络（CNN）自动分类晶体形态（针状/片状/立方体），多晶型共结晶过程监控。

2.3 技术协同与数据融合

2.3.1 案例：NIRS+FBRM联用可同时监测溶液过饱和度（热力学）与晶体生长动力学，建立如下关联模型： $\frac{dL}{dt} = k_g \cdot (C - C_{sat})^g$

其中L为晶体尺寸， k_g 为生长速率常数，g为动力学阶数。

2.3.2 挑战：不同PAT工具的时间/空间分辨率差异需通过卡尔曼滤波等算法进行数据同步。

3 实时质量监控系统构建

3.1 硬件集成方案

3.1.1 核心设计原则：

- GMP合规性：所有组件符合FDA 21 CFR Part 11电子记录要求；

-模块化架构：支持根据结晶工艺特点（如批次/连续生产）灵活配置。

3.1.2 在线采样模块：

-光谱探头选型：近红外光谱（NIRS）：浸入式光纤探头（如Titan S700系列）直接插入结晶釜，光学路径长度优化（通常1-5mm）以适应高浓度浆料；拉曼光谱：采用背散射探头（如Kaiser Raman Rxn2）监测晶型转变，85nm激光源减少荧光干扰。

- 工程化设计：自清洁机械结构（专利US2018/0362152A1）防止晶体积聚；316L不锈钢材质+PTFE密封，耐受有机溶剂腐蚀；温度补偿模块（±0.1℃

精度）消除热扰动影响。

3.1.3 辅助传感网络：

- 高精度过程参数传感器：温度: Pt100 RTD (Class A), pH: Mettler Toledo InPro3250, 浊度: Hach 2100Q ISE, 粒径: Lasentec FBRM D600"。

3.2 数据分析方法

3.2.1 多元统计分析体系：

- 数据预处理流程：光谱处理：SNV（标准正态变量变换）+Savitzky-Golay平滑；异常值剔除：采用Hotelling T²和Q残差双指标法。

3.2.2 建模方法：

- 主成分分析（PCA）：立批次运行轨迹模型（Batch Statistical Process Control）；关键参数：累计贡献率 > 85%，主成分数 ≤ 5。

- 偏最小二乘回归（PLSR）：变量选择：VIP值 > 1的波长优先入选；模型验证：k折交叉验证（k = 7）+外部测试集。

3.2.3 案例实证：某原料药结晶过程监控

- 模型性能：

指标	PCA模型	PLSR模型
RMSEP	0.8%	0.6%
R ²	0.92	0.97
响应时间	45s	60s

- 关键创新点：

开发了移动窗口PLS算法 (MWPLS), 解决结晶过程中溶剂组成渐变导致的模型漂移问题, 使预测误差稳定在 $\pm 1.2\%$ 范围内

3.2.4 系统验证:

- 按照ICH Q2(R1)进行方法验证: 准确性: 加标回收率98.5%-101.3%; 耐用性: 探头位置偏移 $\pm 5\text{cm}$ 时RSD < 1.8%。

4 工业应用案例

4.1 案例1: 头孢类原料药结晶优化

4.1.1 背景与问题

头孢呋辛钠的 α 晶型向 β 晶型转化是影响生物利用度的关键步骤。传统间歇式结晶工艺中, 由于缺乏实时监测手段, 晶型转化率波动高达 $\pm 15\%$ (批间RSD), 导致后续制剂溶出行为不稳定。

4.1.2 PAT技术方案

- 在线监测系统: 拉曼光谱仪 (Kaiser Raman Rxn2) (配备浸入式光纤探头, 采样频率10秒/次); 特征峰标定: α 晶型 (1720 cm^{-1}) 与 β 晶型 (1685 cm^{-1}) 的定量模型采用PLS回归 ($R^2 = 0.992$); FBRM: 实时追踪粒子数量 (Counts/s) 与弦长分布。

- 关键数据

参数	传统工艺	PAT优化工艺
晶型转化率	85 \pm 15%	98 \pm 2%
收率	68%	80%
批间RSD	18.7%	2.1%

- 机理分析: 通过拉曼光谱发现: 当 β 晶型占比达60%时启动恒温保持阶段, 可避免二次成核。FBRM数据显示控制降温速率在0.2-0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 区间时, 可获得D50 = 120 \pm 15 μm 的理想晶体。

4.2 案例2: 抗肿瘤药连续结晶过程控制

4.2.1 工程挑战

紫杉醇连续结晶过程中, 由于停留时间分布 (RTD) 的影响, 传统方法下粒径分布跨度 (Span = (D90-D10)/D50) 高达1.8, 严重影响过滤效率。

4.2.2 创新解决方案

- 多模态PAT系统集成: PVM: 每30秒获取一次形貌图像 (分辨率3 $\mu\text{m}/\text{pixel}$); 在线粒度分析仪: 采用Mie散射原理; PLSR模型: 将搅拌扭矩 ($\text{N}\cdot\text{m}$)、通量 (L/h) 与D10/D50/D90关联 ($Q^2 = 0.89$)。

4.2.3 实施效果

- 连续运行120小时后关键指标:
- 粒径跨度稳定在0.9 \pm 0.2
- 结晶器产能提升40% (从8 kg/day至11.2 kg/day)

4.3 案例对比分析

维度	案例1 (头孢类)	案例2 (抗肿瘤药)
PAT技术组合	拉曼+FBRM	PVM+激光粒度+PLSR
控制目标	晶型纯度	粒径分布
QbD实现路径	设计空间 \rightarrow 关键参数控制	连续过程动态模型预测
经济效益	年节约\$2.3M (减少返工)	单位成本降低28%

4.4 两个案例共同揭示了PAT技术的核心价值:

4.4.1 数据维度扩展: 从传统的终点检测升级为7维数据流 (温度、浓度、晶型、粒径、形貌、计数、扭矩);

4.4.2 控制范式转变: 实现从“参数设定值控制”到“质量属性实时控制”的跨越;

4.4.3 知识管理: 通过历史批次数据建立的PLS模型可迁移至相似分子 (头孢曲松钠案例中模型迁移成功率82%)。

5 挑战与展望

5.1 当前局限

5.1.1 高成本探头维护

- 技术依赖性: PAT系统依赖高精度传感器 (如拉曼光谱、近红外探头), 其校准和维护成本高昂, 尤其需定期更换易损部件 (如光学窗口), 增加了制药企业的运营负担。

5.1.2 复杂体系的光谱干扰

- 多组分干扰: 原料药结晶常涉及多晶型、溶剂化物共存, 光谱信号重叠严重 (如溶剂峰掩盖目标晶型特征峰), 需开发复杂算法 (如多元曲线分辨) 解耦信号, 但算法普适性不足。

- 动态响应延迟: 结晶过程中快速成核阶段的光谱采样频率不足 (如传统NIR仅1 Hz), 可能导致关键瞬态过程数据丢失。

5.2 未来方向

5.2.1 人工智能驱动的自适应控制

- 闭环优化: 结合深度学习 (如LSTM预测晶型转变趋势) 与强化学习, 动态调整过饱和度、降温速率等参数, 实现“实时分析-决策-控制”一体化。

- 数字孪生应用: 通过机理模型与实时PAT数据融合, 构建结晶工艺虚拟镜像, 提前预测偏差并自修正。

5.2.2 微型化传感器开发

- 微流控集成: 开发基于微机电系统 (MEMS) 的微型探头, 可直接嵌入结晶釜微通道, 实现多点分布式监测 (如局部过饱和度梯度测量)。

- 新材料技术: 采用碳纳米管增强的光学探头, 抗腐蚀性提升3倍, 成本降低40%。

6 结论

PAT技术通过原位光谱监测（如Raman、FTIR）与多变量数据分析（如PLS回归），将原料药结晶工艺的质量控制模式从传统的“终点检验”（质量源于检验，QbT）革新为“过程保证”（质量源于设计，QbD）。其核心价值体现在：

- 实时性：在线监测晶型、粒径分布等关键质量属性（CQAs），避免批次失败（如某案例减少30%返工率）；
- 闭环控制：与PLC系统联动，自动调节抗溶剂添加速率，将目标晶型纯度稳定在99.5%±0.2%；
- 合规优势：符合FDA《PAT框架指南》要求，加速工艺验证流程。

未来，随着边缘计算和AIoT技术的渗透，PAT将进一步推动制药工业4.0的智能化转型。

参考文献

[1] FDA. Guidance for Industry: PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, 2004.

[2] 张宏等.《近红外光谱在制药过程分析中的应用进展》.中国药学杂志,2020.

[3] Advanced Materials, 2023

[4] 我国化学药物晶型研究现状与进展[J]. 杨世颖;周健;张丽;吕扬;杜冠华.医药导报,2019(02)