

化学计量学指导原则在我国制药行业中的需求分析*

赵瑜¹, 邵学广², 尹利辉^{1**}

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 南开大学, 天津 300071)

摘要 目的: 了解和把握我国制药行业的现状和实际需求, 为《中国药典》通则“化学计量学指导原则”的建立提供依据。方法: 以网络问卷的形式对制药行业从业人员化学计量学相关背景和需求进行调研。结果: 我国制药行业从业人员对化学计量学指导原则具有一定期望和需求, 但人才储备情况不容乐观。结论: 《中国药典》通则“化学计量学指导原则”的制订极为迫切, 其作为法定依据指导分析实践活动中的数据质量控制、分析方法的建立及分析方法的验证, 以保障多变量分析方法的科学性和分析结果的可靠性, 这将有利于推动我国制药水平的提高。

关键词: 药典技术通则; 化学计量学指导原则; 近红外光谱法; 过程分析技术; 我国制药行业需求; 人才储备

中图分类号: R 921.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-3656(2024)01-0005-05

doi: 10.19778/j.chp.2024.01.001

Investigation of the demands of chemometrics guidelines
in China's pharmaceutical industry*ZHAO Yu¹, SHAO Xueguang², YIN Lihui^{1**}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China;

2. College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract Objective: To understand and grasp the current situation and actual demands of China's pharmaceutical industry, in order to provide a basis for the establishment of the chemometrics guideline in the *Chinese Pharmacopoeia*. **Methods:** Online questionnaire was adopted to investigate the chemometrics backgrounds and demands of pharmaceutical industry practitioners. **Results:** The practitioners of China's pharmaceutical industry had certain expectations and demands for the chemometrics guideline, but the situation of talent reserves was not that optimistic. **Conclusions:** It is extremely urgent to develop the chemometrics guideline, as general chapters of the *Chinese Pharmacopoeia*, which serve as the legal basis to guide the data quality control, the establishment of analytical methods and the verification of analytical methods in analytical practice, so as to ensure the scientific of multivariate analysis methods and reliability of analytical results, and will be conducive to promoting the improvement of China's pharmaceutical level.

Key words: general chapters of pharmacopoeia; chemometrics guideline; near-infrared spectroscopy; process analysis technology; demands of China's pharmaceutical industry; talent reserves

* 基金项目: 国家药典委标准提高课题(2022Y17)

第一作者简介: 赵瑜, 副主任药师; 研究方向: 药品质量评价。Tel: 010-53851546; E-mail: 13911756833@163.com

** 通讯作者简介: 尹利辉, 主任药师, 研究方向: 药品质量评价。Tel: 010-53851547; Email: yinlihui@nifdc.org.cn

1 引言

化学计量学是将数学和计算机科学应用于化学的一门交叉学科,是化学领域的一个重要分支,已成为化学、生物学、药学等信息处理的强有力科学手段^[1]。

国际上制药工业发展现状显示,美国和欧盟都在使用质量源于设计(quality by design, QbD)理念指导生产,实施基于过程分析技术(process analysis technology, PAT)参数实时放行的连续生产模式,使用信息学手段分析质量属性和工艺参数的关键程度,并根据持续工艺验证中基于风险评估的工艺控制程度,挖掘获得新的指标信息,评估生产工艺,能很好地控制终产品的质量,是国际上制药工业的发展趋势^[2,3]。其中,化学计量学是应用最广泛的信息学技术之一。与传统数据分析方法相比,化学计量学方法利用数学和统计学方法对多变量数据进行计算,通过多个变量的数学变换和统计分析得到样本的类别和特征,进而实现定性和定量分析^[4]。USP、EP、BP等均收录了化学计量学技术通则,将化学计量学作为PAT的一个关键的组成部分,在制药领域中进行推广和应用^[5-7]。

目前我国制药工业是以质量标准放行的按批生产模式为主,由于生产模式和监管体系的限制,尚无国内企业在制药工业(化学药品)的实际生产中实施PAT参数实时放行,企业普遍对以化学计量学为主的化学信息学手段和技术的重视还相对不足。现阶段我国制药领域中化学计量学的应用主要为政府主导的药品快检技术,如利用近红外光谱和拉曼光谱的快速质量筛查方法^[8-10]。目前《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2020年版未收录化学计量学技术通则。

《中国药典》是在我国境内药品研制、生产、经营和使用等均应遵循的法定标准,是药品监督管理的准绳。所有国家药品标准应当遵守《中国药典》凡例及通则以及相关的技术要求^[11]。随着中国加入国际人用药品技术要求国际协调理事会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH),《中国药典》技术通则迫切需要与国际其他药品标准和技术指南对接,既有助于提升我国药物研发和生产的水平,也是药品质量控制和发展的必然趋势。因此,针对药品的生产、检验和监控等工作的需求,探索建立适合我国制药行业发展现状的化学计量学技术指导原则是非常必要的。

2 调研目的

通过调研我国制药行业从业人员对化学计量学的需求情况,了解其在实际工作中运用化学计量学进行数据分析的困难、具体需求,以及现阶段制药领域中应用化学计量学方法的标准需求情况,确定各种化学计量学方法的实际需求,以及实践中应用化学计量学方法的关键问题等,为《中国药典》四部“化学计量学指导原则”制订提供符合我国制药行业发展现状和需求的内容提纲。

3 调研对象与方法

为了全面了解现阶段我国制药行业化学计量学需求情况,以问卷调查的方式开展调研,共收到有效问卷881份。调研对象涵盖医学、药品、食品、医疗器械等领域,主要来自药品生产部门、研发部门、监管部门以及科研院所、第三方检验机构等。调研对象地域分布覆盖全国31个省市,工作年限10年以上占比65.8%,学历本科以上占比90%以上,其中有化学计量学或统计学相关基础的占90.7%,其中54.25%对化学计量学有所了解,并有13.93%的从业人员已在研发、生产或监管实践中应用过化学计量学方法。

4 调研结果及其分析

4.1 行业内数据分析的需求和现状调查

如图1所示,58.46%的从业人员抱怨在实际工作中找不到合适的数据分析方法,49.06%则认为数据可靠性判断困难;也有23.8%的从业人员觉得数据获取困难,32.15%则认为数据过多无从下手。对于数据分析过程中的困难主要体现在模型验证困难(49.69%)、方法参数选择复杂难以使用(45.51%)。同时,我们看到,在模型转移方面也有一定的需求(29.44%)。

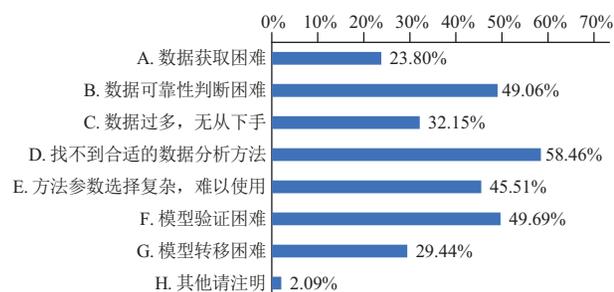


图1 制药行业数据分析中存在的困难调查结果

Fig. 1 Survey results on difficulties in data analysis in the pharmaceutical industry

在数据分析工作中,统计分析方法是引用最广泛的数据分析方法(占92.69%),调查显示,多变量分析方法和统计过程控制方法在药品生产部门和药品监管部门应用较多;机器学习、大数据分析等人工智能方法也有一定需求(图2)。使用软件或计算机语言实现数据分析方面的调查显示,Excel是数据分析从业人员公认的最常用的软件,其他统计学软件如JMP、SPSS、SAS、MATLAB、R、Python等软件均有一定的应用群体(图3)。

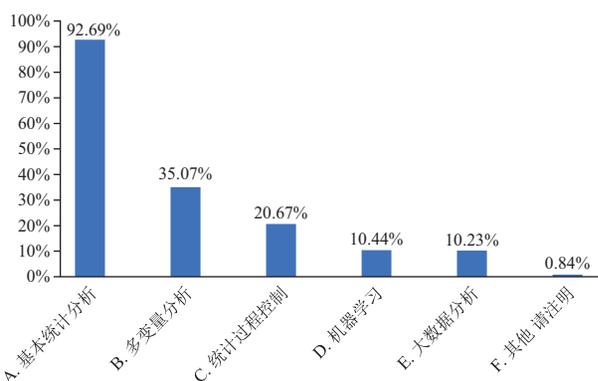


图2 制药行业数据分析中涉及的方法调查结果

Fig. 2 Survey results of methods involved in data analysis in the pharmaceutical industry

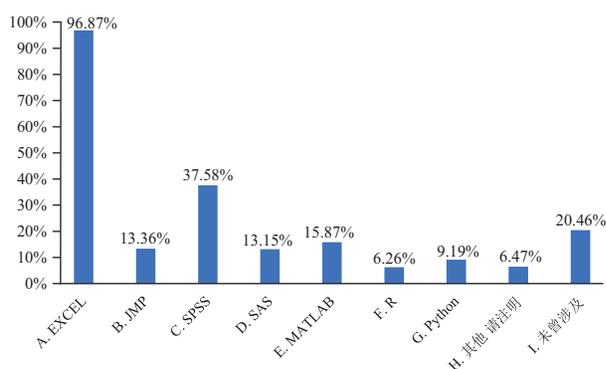


图3 制药行业数据分析软件或计算机语言应用情况调查结果

Fig. 3 Survey results of application of data analysis software or computer language in pharmaceutical industry

上述调研结果表明,制药行业在数据分析方面的需求已不局限于基本统计分析,随着分析技术、仪器的发展,人们对复杂数据处理分析工具的需求日益增长。因此,化学计量学在制药行业的重要性正在逐步增长。

4.2 化学计量学相关技术通则标准需求调查

我们对在药品生产实践中需使用化学计量学方

法和原理首选的参考资料进行了调查,结果显示,药典技术通则为首选,其次依次为化学计量学教材、文献资料、软件的帮助文件等。在技术通则的调研中,我们发现:EP 通则 5.21^[5]、BP SC IV R^[6]、USP < 1039 >^[7]均收录了化学计量学技术通则,而《中国药典》2020年版尚未将化学计量学作为通则独立收录。在对制药行业各部门的调研中我们发现,有54%的从业人员已在工作中使用国外药典的化学计量学技术通则作为参考依据,其中USP < 1039 >的使用率最高。

众所周知,近红外光谱与化学计量学密不可分。ICHQ2和Q14对在制药行业中近红外光谱相关的多变量分析方法提出明确的方法开发和验证要求^[12,13]。而关于近红外光谱法的标准中也包含了建立定性、定量模型、模型验证、再验证、模型传递等化学计量学内容,如有《中国药典》9104近红外分光光度法指导原则^[14]、EP 2.2.40 Near-infrared spectroscopy^[15]、USP 856/1856 Near-infrared spectroscopy^[16,17]、国家标准GB/T37969-2019近红外光谱定性分析通则^[18]和GB/T29858-2013分子光谱多元校正分析通则^[19]等。调研结果表明,《中国药典》9104在制药行业中的关注度明显高于其他标准(图4)。

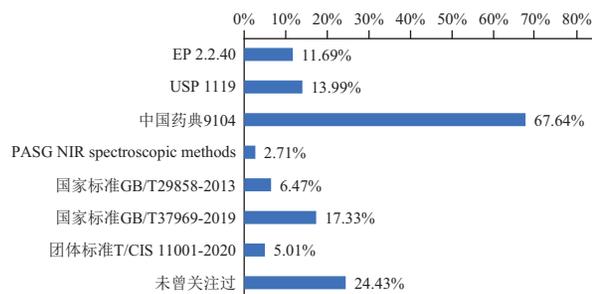


图4 近红外光谱法相关标准关注度调研结果

Fig. 4 Survey results of attention to relevant standards for near-infrared spectroscopy

因此,《中国药典》出台化学计量学技术通则迫在眉睫,对制药行业发展具有重要意义。

4.3 我国制药行业发展现状的化学计量学关键问题研究

《中国药典》通则应符合当前阶段的行业发展状况,因此,除了需求,我国制药行业发展中的关键问题是建立符合我国国情的化学计量学指导原则。在制药行业的生产实际中,主要涉及实验室理化分析领域、生物分析领域,以及生产过程分析领域。其中化学计量学较多地被应用于实验室理化分析领域

的数据处理^[20]、生产过程分析领域的快速数据分析和实时反馈^[21],生物分析领域也有涉及^[22]。

本次调研针对实验室理化分析领域和生产过程分析领域进行了详细调研。其中,实验室理化分析领域中的主要分析技术对化学计量学的行业需求结果如图 5 所示,其中色谱分析和光谱分析需求分别占比 89.71% 和 57.35%,质谱分析需求占 36.34%,化学成像需求占 8.82%。

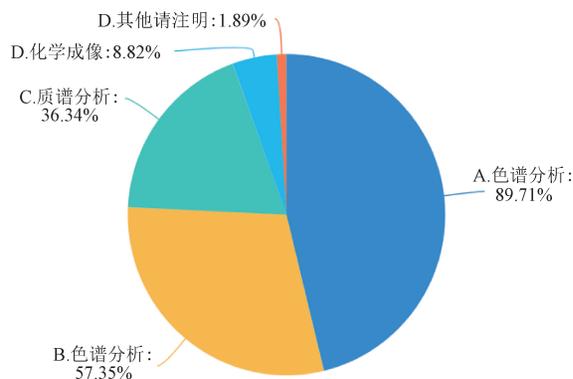


图 5 理化分析领域中各分析技术对化学计量学的需求调查结果

Fig. 5 Survey results of demand for chemometrics by analytical technologies in the field of physical and chemical analysis

过程分析技术(PAT)是近 20 年发展的新兴技术,在欧美已有一定的应用基础,这在 EP、USP 等通则^[23]中均有所体现。但 PAT 在中国,目前仍处于起步阶段,各种技术通则还在探索建立阶段。本次调研我们对过程分析技术及其应用最广泛的近红外光谱技术^[21]的认知度进行了调研,结果显示,90% 以上被调研者都对近红外光谱技术有所了解甚至是应用经历,但仅其中半数左右被调研者对 PAT 有所了解。进一步调查发现,这一结果与被调研人从事的领域具有相关性(图 6),其中药品质量评价和药品理化分析领域占主导,而药品生产和药品监管领域也显示出较好的应用潜力。

针对这些应用领域可能涉及的具体的化学计量学方法,我们将制定的指导原则大纲内容进行了认知度和需求度调研,包括数据处理方法、统计学方法、多元分辨方法、多元校正定量方法、定性方法等五个部分。其中,数据处理方法方面认知度较高,需求度从高到低依次为背景扣除、平滑降噪、变量选择、尺度调整、散射校正;统计学方法方面的认知度较高,需求度从高到低依次为相关分析、主成分分

析、多元回归分析和其他方法;多元分辨方法的认知度相对较低,仅三分之一左右被调查者对多元分辨曲线法和验证性因子分析法有所了解;多元校正定量方法的认知度较高,应用需求主要为主成分回归和偏最小二乘法,人工神经网络和支持向量机回归也有部分需求;多元校正定性方法的认知度较高,聚类分析、线性判别式分析(LDA)和偏最小二乘判别(PLS-DA)应用需求较广,另外还有马氏距离、欧式距离、TQ 对数法等。这个调研结果为化学计量学指导原则起草过程中内容确定、起草思路、详简分配等提供了重要依据。

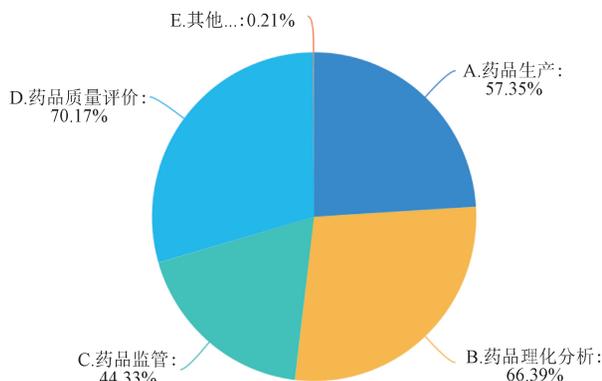


图 6 近红外光谱技术在各制药领域应用潜力调查结果

Fig. 6 Survey results on the application potential of near-infrared spectroscopy technology in various pharmaceutical fields

此外,尽管新版 ICHQ2 和 Q14 中对多变量分析方法的验证提出明确要求,调研中我们发现,被调研人群对化学计量学实践中方法验证认知度较低,仅受到不到 14% 的被调研者重视(图 7),这可能是由于现阶段我国制药行业中生产中较少涉及相关应用、缺乏相关实践经验。而在化学计量学实践中,方法的准确性、精确度、稳健性等性能是多变量分析方法应用和推广的关键^[22]。因此除化学计量学方法外,指导原则中应将化学计量学实践相关内容作为重要内容,并进行详细介绍。

5 调研结论和建议

随着近年中国加入 ICH,以及连续制造对 PAT 的推动和发展^[9],多变量分析方法被越来越多地关注,化学计量学的应用在制药行业也越来越重要。从本次调研结果可以看出,目前我国制药行业从业人员对化学计量学能解决的数据分析实际问题有一定期望和需求,但认知度明显不足。由于化学计量学方法具有较强的学科交叉性,目前在高等教育中

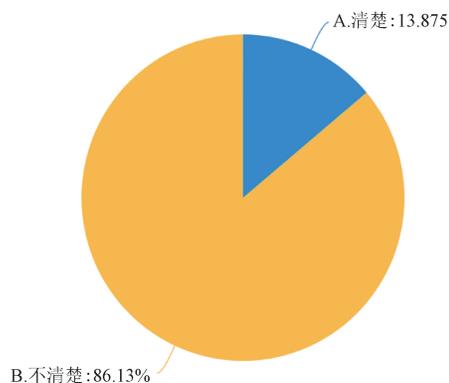


图7 关于化学计量学方法验证认知度的调研结果

Fig. 7 Survey results on recognition of chemometrics method validation

的普及率较低,而在制药领域中,虽然有一定人才储备但较多分布于监管部门,生产领域的需求远远大于人才储备量。因此,化学计量学在我国制药行业中的现状不容乐观。

作为《中国药典》通则的化学计量学指导原则是解决上述问题的一个重要手段,其能够作为法定依据指导分析实践活动中的数据质量控制、分析方法的建立及分析方法的验证,以保障多变量分析方法的科学性和分析结果的可靠性,推动化学信息学在制药领域的应用。此外,我们建议《中国药典》通则的化学计量学指导原则出台后,开展系列模块化培训,推动化学计量学在我国制药行业中的普及和应用推广。

参考文献

- [1] 许禄,邵学广. 化学计量学方法[M]. 北京:科学出版社, 2004: 5.
XU L, SHAO XG. Chemometric methods[M]. Beijing: Science Press, 2004: 5.
- [2] JURAN J M. Juran on Quality by Design: the New Steps for Planning Quality into Goods and Services [M]. New York: The Free Press, 1992.
- [3] KADAM V R, PATIL M P, PAWAR V V, *et al.* A Review on: Quality by Design (QbD) [J]. Asian J Res Pharm Sci, 2017, 7 (4): 197.
- [4] 邵学广,蔡文生. 化学信息学. [M]. 第三版. 北京:科学出版社 2013:8.
SHAO XG, CAI WS. Cheminformatics [M]. 3rd Ed. Beijing:

Science Press, 2013:8.

- [5] EP 10.0[S]. 2020: general text 5. 21.
- [6] BP 2021[S]. 2021: SC IV R.
- [7] USP 43-NF 38[S]. 2020: < 1039 >.
- [8] ZHAO Y, JI N, YIN LH, *et al.* Study on a noninvasive method for rapid screening Human Serum albumin injectables by Raman spectroscopy[J]. J Innova Optic Health Sci, 2017, 10(1): 1650030 1.
- [9] ZHAO Y, JI N, YIN LH, *et al.* A Non-invasive Method for the Determination of Liquid Injectables by Raman Spectroscopy[J], AAPS Pharm Sci Tech, 2015, 16(4): 914.
- [10] YIN LH, ZHANG XB, LI XD, *et al.* Development and implementation of incident response near-infrared models for analyzing contaminated medicines containing diethylene glycol solvent[J]. J Innova Optic Health Sci, 2014, 7(6):1450035(1-8).
- [11] 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
Drug Administration Law of the People's Republic of China[S]. 2019.
- [12] ICH Q2(R1) Validation Analytical Procedures[S]. 2022.
- [13] ICH Q14 Analytical Procedure Development[S]. 2022.
- [14] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020: 通则 9104.
ChP 2020. Vol IV[S]. 2020: General Chapter 9104.
- [15] EP 10.0[S]. 2020: general text 2. 2. 40.
- [16] USP 43-NF 38[S]. 2020: < 856 >.
- [17] USP 43-NF 38[S]. 2020: < 1856 >.
- [18] GB/T37969-2019 近红外光谱定性分析通则[S]. 2019.
GB/T37969-2019 Standard guidelines for near infrared qualitative analysis[S]. 2019.
- [19] GB/T29858-2013 分子光谱多元校正分析通则[S]. 2013.
GB/T29858-2013 Standard guidelines for molecular spectroscopy multivariate calibration quantitative analysis[S]. 2013.
- [20] KASTENHOFER J, LIBISELLER-EGGER J, RAJAMANICKAM V, *et al.* Monitoring E. coli cell integrity by ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics: opportunities and caveats[J]. Processes, 2021, 9 (3): 422.
- [21] DAVE VS, SHAHIN HI, YOUNGREN-ORTIZ, *et al.* Emerging technologies for the non-invasive characterization of physical mechanical properties of tablets[J]. Int J Pharm, 2017, 532(1): 299.
- [22] GERZON G, SHENG Y, KIRKITADZE M, Process Analytical Technologies - Advances in bioprocess integration and future perspectives[J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 207: 114379.
- [23] HENRIQUES J, SOUSA J, VEIGA F, *et al.* Process analytical technologies and injectable drug products: Is there a future [J]. Intl J Pharm, 2019, 554(1): 21.

(收稿日期:2023-05-23)