



国际电气工程先进技术译丛

WILEY

过程分析技术 —— 针对化学和制药工业 的光谱方法和实施策略 (原书第2版)

Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools
and Implementation Strategies for the Chemical and
Pharmaceutical Industries (Second Edition)

(美) Katherine A. Bakeev 主编

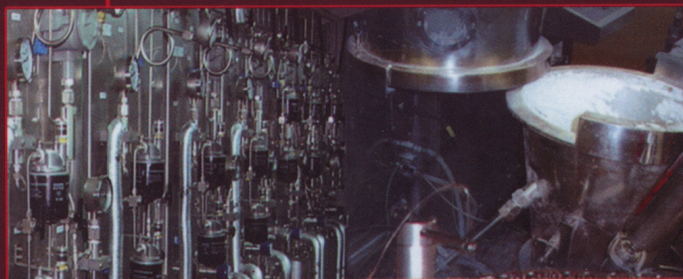
中国仪器仪表学会组织翻译

姚志湘 褚小立 栗晖 张莉 等译

褚小立 校审



机械工业出版社
CHINA MACHINE PRESS



本书内容

本书从分析化学的角度探讨了过程分析技术的概念，及其在化学和制药工业的应用。在第2版中，原有的所有章节都进行了更新和修订。新增加的章节涵盖了取样、核磁共振、荧光和声学化学计量学等重要主题。本书主要内容包括：

- 过程分析技术的实施
- 在线紫外-可见光谱分析
- 红外光谱过程分析应用
- 过程拉曼光谱
- 过程核磁共振光谱：技术和在线应用
- 荧光传感和过程分析中的应用
- 过程分析技术中的化学计量学
- 制药工业中的光谱在线过程分析技术应用
- 过程分析技术用于生物制造中加强过程理解和扩大应用的趋势
- 近红外化学成像



国际电气工程先进技术译丛

过程分析技术

——针对化学和制药工业的光谱方法和实施策略
(原书第2版)

(美) Katherine A. Bakeev 主编

中国仪器仪表学会组织翻译

姚志湘 褚小立 粟 晖 张 莉 等译

褚小立 校审



机械工业出版社

本书是国际上最早对“过程分析技术”进行系统介绍的专业书籍，本书为原书第2版。本书包括了过程分析技术的总览、发展历史、组织和实施、相关技术与最新进展等内容，重点介绍了过程分析技术所涉及的光谱分析技术、化学计量学理论与方法、取样理论与技术等，几乎涵盖了过程分析涉及的光谱方法，包括紫外-可见、近红外、红外、拉曼、声化学计量学、近红外化学成像、过程核磁共振、荧光和冷发光传感等，给出了在化工、制药、石化、聚合物等过程工程领域和实验室在线检测等大量的应用案例，并给出了详尽的参考文献。书中各部分内容独立成篇，参与撰写的作者均为国际上活跃在该领域的知名学者和工程师，读者可按需选择或进行系统学习。

本书可作为过程工程、分析化学、仪器仪表、工业工程等领域研究者的研究参考书，或相关理工科专业的教学参考书。

本书翻译工作小组成员名单

翻译组

组长：姚志湘

成员：粟 晖 张 莉 褚小立 李敬岩
冯云霞

审校组

组长：褚小立

成员：许育鹏 吴志生 陈 瀑 李敬岩
冯云霞 罗苏秦

工作协调组

组长：燕泽程

成员：张 莉 刘慧颖

译 者 序

以光谱和化学计量学为核心的现代过程分析技术学科的建立是以 1984 年在美国华盛顿大学成立的“过程分析化学中心”（The Center for Process Analytical Chemistry, CPAC）为标志的。经过 30 余年的发展，现代过程分析技术成为多学科和多技术融合的成功典范之一，该技术在以石油化工和制药为代表的大型流程工业中得到广泛关注和实际应用，同时也为企业带来了可观的社会和经济效益。

本书是目前国际上较为全面介绍现代过程分析技术的综合性专业书，本书于 2006 年出版以来，受到业内广泛的好评，2010 年本书得以再版。本书的主编 Katherine A. Bakeev 博士是国际上一位知名的从事过程分析技术研发和应用的科学家，尤其在近红外光谱技术方面颇有建树，她曾担任近红外光谱协会（CNIRS）主席和国际近红外光谱学会（ICNIRS）咨询委员会委员，是《Applied Spectroscopy》期刊的编委，也是 ASTM E13 委员会（Molecular Spectroscopy and Separation Science）和 E55 委员会（Manufacture of Pharmaceutical Products）的委员。

Katherine A. Bakeev 博士曾就职于葛兰素史克公司过程分析技术和化学计量学研发团队，致力于将现代过程分析技术付诸工业生产应用。她还先后就职于 Foss 仪器公司和 Camo 软件公司的研发和市场部门，不仅了解各行各业对过程分析技术的实际需求，而且具有丰富的实践经验。Katherine A. Bakeev 博士组织编写的这本专业书籍系统地介绍了分子光谱和化学计量学方法的基本理论、技术构成与特点，以及应用工程等内容。参与撰写的作者都是目前活跃在这一领域的知名学者和工程师，可谓阵容强大。其中，有来自大学和研究机构的教授，例如丹麦奥尔堡大学应用化学计量学、分析化学和取样研究课题组（ACABS）的 Kim H. Esbensen 博士，德国亚琛工业大学高分子研究所的 Marcel A. Liauw 博士，挪威泰勒马克大学学院应用化学计量学课题组（ACRG）的 Maths Halstensen 博士，以及西班牙巴塞罗那自治大学 Marcelo Blanco Romia 博士等；有来自仪器公司的技术专家，例如加拿大 ABB 公司的 Michael B. Simpson 博士，曾就职于美国 Perkin-Elmer 公司和 Nicolet 公司的国际著名红外光谱专家 John P. Coates 博士，以及英国 Malvern 公司 E. Neil Lewis 博士等；还有来自应用企业的工程师，例如葛兰素史克公司的 Jason E. Dickens 博士，默克制药公司的 Robert Guenard 博士和 Charles E. Miller 博士，以及曾就职于杜邦公司的 Ann M. Brearley 博士等。

本书的翻译出版受到中国仪器仪表学会能力提升专项的资助，由中国仪器仪表学会科学仪器工作委员会负责组织翻译，翻译工作由一个广泛合作的团队完成，翻译初稿主要由广西科技大学姚志湘教授小组完成，石油化工科学研究院光谱与化学计量学课题组主要负责修改和校审工作。

本书内容丰富、脉络清晰、简明实用，读者从中不仅能更完整地理解和掌握现代过程分析技术的概念及理论等知识，还能汲取到工程应用中的有益启示和经验。目前，我国现代过程分析技术方兴未艾，期待本书的翻译出版能起到春风化雨的作用。

需要说明的是，现代过程分析技术是新兴的交叉学科，背景知识广博，涉及专业多，翻译难度大，存在各个专业理解差异，有些专业术语很难翻译精准。尽管译稿历经多次审校，但由于水平和时间所限，定有不少疏漏和错误。庆幸的是，本书参考文献详尽且标注规范，读者可资图骥，作进一步了解，斧正翻译中模糊乃至谬误之处，敬希广大读者批评指正。

姚志湘 褚小立

2014年夏

原书第 2 版序

过程分析技术 (PAT) 伴随着新工具和新推广领域不断涌现, 得到了持续的进步和发展。在这样的活跃领域, 很难把最新的进展都包含进来。自本书第 1 版出版以来, 过去了仅短短的五年, 让人兴奋的是能够推出本书的第 2 版, 努力补充一些近期的进展。

PAT 已经出现了一段时间, 现在应该建立稳固的知识基础和定义明确的手段, 为希望在此领域开展工作的人们提供一个起点。所有的专业人员能够从案例学习中获益, 掌握类似的技术和途径, 应用于解决更多的问题。已实现的成果表明, PAT 在各行业已经完成的工作可以作为教程, 应用于那些我们不得不去解决的新问题。面对 PAT 这样一个多学科的话题, 可以从许多方面来探讨, 化学家、化工工程师、制造业工程师有各自的角度, 涉及了控制、监管、质量管理、生产、化学计量学等各个方面。除了那些特定的小领域外, 重要的是认识到 PAT 本质上的多学科性, 因而需要多个专业领域的人组成团队完成推广, 以实现其商业价值。

本书从一个光谱学家的视角出发, 更多的关注于光谱手段, 同时也提供了一些指导和重要的注意事项, 有助于监控过程分析仪的成功采用。无论哪个行业采用 PAT, 始终都要关注于科学, 采用 PAT 的各种手段去科学地了解过程和制造高品质的产品。

本书的内容旨在帮助本领域的初涉者, 同时为那些在过程分析化学和过程分析技术领域工作过一段时间的人提供技术发展的最新信息。用于 PAT 的主要光谱手段有近红外、拉曼、紫外-可见、傅里叶红外, 所含内容不仅仅限于硬件, 还包含了许多应用案例和推广专题。

因为化学计量学是采用这些手段的关键, 书中综合的一章, 修订了更多的与 PAT 相关的具体内容。在第 2 版中, 对上一版的许多章节都做了更新和修订, 增添了新的章节, 包括采样、有关核磁共振和荧光的高新技术, 及其声化学计量学等。

我要感谢包括我的导师和多位老师在内的各位, 他们为本书的完成提供了可能。当然我家人的大力支持让我能够专心于本书的编辑, 对此我心存感激。还要感谢本书及上一版各章的作者, 我从他们每一位那里都获益良多。对他们在百忙中的认真奉献表示敬意。

Katherine A. Bakeev
Newark, DE
December 2009

目 录

本书翻译工作小组成员名单

译者序

原书第 2 版序

第 1 章 过程分析和过程分析技术总览	1
1.1 引言	1
1.1.1 历史回顾	3
1.1.2 商业驱动	4
1.2 过程分析项目的执行	4
1.2.1 智慧	4
1.2.2 团队结构	5
1.2.3 项目的生命周期	5
1.2.4 项目范围	8
1.2.5 常见的困难和挑战	10
1.3 过程仪器	11
1.3.1 过程仪器类型	11
1.3.2 新型过程仪器	12
1.4 结论	13
1.5 缩略语和术语	13
致谢	13
参考文献	14
第 2 章 过程分析技术的实施	15
2.1 工业装置中实施过程分析技术 (PAT) 的简介	15
2.1.1 过程分析的定义	15
2.1.2 过程分析和实验室分析的区别	16
2.1.3 一般行业对 PA 的驱动力	17
2.1.4 应用类型 (研发和生产的对比)	17
2.1.5 组织管理的注意事项	18
2.2 普遍的过程分析工作流程	20
2.2.1 项目识别和定义	21
2.2.2 分析应用的开发	23

2.2.3	设计、选定和采购	23
2.2.4	在生产中实施	25
2.2.5	日常操作	26
2.2.6	持续改进	26
2.3	制药工业中 PAT 实施的注意事项	27
2.3.1	简介	27
2.3.2	商业模式	27
2.3.3	技术差异	28
2.3.4	制药行业中过程分析的监管特性——质量源于设计的概念	29
2.4	结论	32
	参考文献	32
第3章	过程取样：取样理论-过程分析技术欠缺的环节	33
3.1	引言	33
3.2	取样理论 (TOS) 介绍	35
3.2.1	不均匀性	36
3.2.2	组成不均匀性	37
3.2.3	分布不均匀性	38
3.2.4	结构上正确的取样	40
3.2.5	错误的取样误差	40
3.2.6	份样定界误差	40
3.2.7	份样抽取误差	41
3.2.8	份样制备误差	41
3.2.9	份样称量误差	42
3.2.10	总取样误差	42
3.2.11	总体估计误差	42
3.3	减量：一个特定的取样程序	43
3.4	基本取样原理	45
3.5	取样——一个非常实际的问题	46
3.5.1	取样单元操作	46
3.5.2	了解过程取样：0 维和 1 维物料	47
3.5.3	抓样——0 维和 1 维	47
3.5.4	正确过程取样：份样界定/抽取	49
3.5.5	PAT 与正确过程取样——什么是必需的	52
3.6	反应器和容器——相同的过程取样问题	53
3.6.1	现有过程技术的正确过程取样	55
3.6.2	向上通量——代表性的同步 PAT 取样	55

3.6.3	上升流同步的 PAT 取样器	57
3.7	1 维物料的不均匀性：变分法	59
3.7.1	过程取样模式	59
3.7.2	实验变分函数	60
3.7.3	取样计划模拟和 TSE 估计	63
3.7.4	0 维物料的 TSE 估计——批次取样	64
3.7.5	变分法分析的企业 QC 效益	64
3.8	数据质量——来自于 TOS 的新见解	67
3.9	化学计量学和 PAT 中的验证	67
3.10	结论	69
	参考文献	70
第 4 章	用于在线分析的紫外-可见光谱法	72
4.1	引言	72
4.2	理论	73
4.2.1	化学浓度	73
4.2.2	颜色	75
4.2.3	薄膜厚度	75
4.2.4	浊度	75
4.2.5	等离子体/纳米粒子	75
4.3	仪器	76
4.4	样品界面	77
4.4.1	比色皿/管	77
4.4.2	流通池	77
4.4.3	浸入式探头	78
4.4.4	反射探头	79
4.5	实施	79
4.5.1	一套完整的过程分析仪	79
4.5.2	故障排除	80
4.6	应用	81
4.6.1	气体和蒸汽分析	81
4.6.2	液体分析	81
4.6.3	固体分析	85
4.6.4	其他应用	87
4.7	详细的应用说明	88
4.7.1	气体和蒸汽分析：甲苯	88
4.7.2	液体分析：穿透曲线	89

4.7.3	固体分析：挤出塑料的颜色	90
4.7.4	膜厚测量：聚合物	90
4.8	结论	91
	参考文献	92
第5章	用于过程分析技术的近红外光谱：理论、技术与实现	94
5.1	引言	94
5.2	近红外光谱理论	98
5.3	近红外分析仪技术	100
5.3.1	近红外分析仪的光源和检测器	100
5.3.2	扫描光栅单色仪和多色仪二极管阵列	104
5.3.3	声光可调谐滤波器（AOTF）分析仪	107
5.3.4	傅里叶变换近红外分析仪	111
5.3.5	近红外过程分析仪的新技术	116
5.4	取样接口	119
5.4.1	简介	119
5.4.2	取样问题：液态、浆态和固态	125
5.4.3	光纤的使用	126
5.5	近红外分析的应用实例	129
5.5.1	炼油厂烃物料	129
5.5.2	多元醇、乙氧基化衍生物、环氧乙烷/环氧丙烷的聚醚多元醇	131
5.5.3	油脂化学品、脂肪酸、脂肪胺和生物柴油	132
5.6	结论	133
	参考文献	134
第6章	红外光谱的过程分析应用	136
6.1	引言	136
6.2	红外光谱的实用问题	140
6.3	仪器的设计与技术	141
6.4	过程 IR 仪器	144
6.4.1	商品化的 IR 仪器	145
6.4.2	重要的 IR 元件技术	149
6.4.3	红外元件和仪器新技术	152
6.4.4	对过程红外分析仪的要求	154
6.4.5	IR 过程分析仪的样品处理	160
6.4.6	过程红外光谱实施中考虑的问题	162
6.5	过程红外光谱分析仪的应用	164
6.6	过程红外光谱分析仪回顾	164

6.7 趋势和方向	166
参考文献	167
第7章 拉曼光谱	169
7.1 拉曼光谱有吸引力的特性	169
7.1.1 定量信息	169
7.1.2 灵活的样品尺寸和形式便于无损检测	169
7.1.3 灵活的采样方式	170
7.1.4 有吸引力的光谱特性和有优势的选律	170
7.1.5 高采集速率	171
7.1.6 稳定耐用的设备	171
7.2 拉曼光谱潜在的问题	171
7.2.1 高的背景信号	171
7.2.2 稳定性	172
7.2.3 太高又太低的灵敏度	172
7.2.4 人员的经验	173
7.2.5 成本	173
7.3 拉曼光谱技术的基本原理	174
7.4 拉曼仪器	176
7.4.1 安全	176
7.4.2 激光波长选择	177
7.4.3 激光的功率和稳定性	177
7.4.4 光谱仪	178
7.4.5 样品接口 (探头)	179
7.4.6 通讯	181
7.4.7 维护	181
7.5 定量拉曼	181
7.6 应用	184
7.6.1 酰化、烷基化、催化裂解和酯交换反应	185
7.6.2 生物反应器	185
7.6.3 混合	186
7.6.4 煅烧	186
7.6.5 催化	187
7.6.6 氯化	188
7.6.7 假冒药品	189
7.6.8 挤出	189
7.6.9 法医学	190

7.6.10	加氢	190
7.6.11	水解	191
7.6.12	医疗诊断	191
7.6.13	微波辅助有机合成	191
7.6.14	移动或现场使用	192
7.6.15	天然产品	192
7.6.16	取向、应力或应变	192
7.6.17	臭氧分解	193
7.6.18	聚合	194
7.6.19	聚合物固化	196
7.6.20	多晶型物(晶体形式)	196
7.6.21	产品性质	199
7.6.22	纯化:蒸馏、过滤和干燥	200
7.6.23	薄膜或涂层	200
7.7	过程拉曼光谱的现状	201
	参考文献	202
第8章	用于了解产品和过程的近红外化学成像	213
8.1	PAT 倡议	213
8.2	近红外化学成像(NIR-CI)在制药工业中的角色	214
8.2.1	固体剂型表征	214
8.2.2	“一张图片胜过千言万语”	214
8.3	近红外光谱成像仪的发展	215
8.3.1	空间分辨的光谱-成像	215
8.3.2	红外焦平面阵列	215
8.3.3	波长选择	215
8.3.4	近红外光谱仪的优点	216
8.3.5	近红外成像仪	217
8.4	化学成像原理	218
8.4.1	超立方体	218
8.4.2	数据分析	219
8.4.3	光谱校正	220
8.4.4	光谱预处理	220
8.4.5	分类	221
8.4.6	图像处理——统计	222
8.4.7	图像处理——形态	224
8.5	PAT 应用	224

8.5.1	含量均匀度测量——“自校正”	225
8.5.2	质量保证——一个完整的泡罩包装成像	226
8.5.3	污染物检测	228
8.5.4	包衣的成像——先进的剂量给药系统	230
8.6	处理案例研究：估计样品组成的“丰度”	234
8.6.1	实验	234
8.6.2	光谱校正和预处理	234
8.6.3	分析	234
8.6.4	结论	239
8.7	处理案例研究：通过统计分析确定混合均匀性	239
8.7.1	实验	239
8.7.2	观测图像中的视觉对比	240
8.7.3	成像的统计分析	240
8.7.4	混合均匀度测量	241
8.7.5	结论	243
8.8	结语	243
	致谢	243
	参考文献	243
第9章	用于工业生产过程的声化学计量学监测技术	246
9.1	声化学计量学方法简介	246
9.2	声化学计量学原理	247
9.2.1	声传感器	247
9.2.2	声学传感器（加速计）安装	248
9.2.3	信号处理	248
9.2.4	化学计量学数据分析	248
9.2.5	作为一种 PAT 工具的声化学计量学	248
9.3	工业生产过程监测	249
9.3.1	流化床制粒监测	249
9.3.2	中试规模的研究	250
9.3.3	连续的流化床制粒机开车顺序的监测	255
9.3.4	紧急停机状况预警的过程监测	258
9.3.5	声化学计量学用于流体流动的定量分析	260
9.4	可用于在线声化学计量学的设备	262
9.5	讨论	263
9.5.1	制粒机监测	263
9.5.2	过程状态监测	263

9.5.3 氨浓度监测	263
9.6 结论	264
参考文献	264
第10章 过程的核磁共振波谱：技术和在线应用	265
10.1 引言	265
10.2 NMR波谱仪的概述	267
10.2.1 NMR现象	267
10.2.2 时间域-NMR：FID和旋转弛豫的利用	270
10.2.3 高分辨率NMR：得到可分辨化学位移信息的波谱	272
10.3 过程NMR波谱仪	273
10.3.1 波谱仪和磁场的设计	273
10.3.2 样品和实验设计	276
10.4 NMR数据的后处理方法	277
10.5 NMR作为过程分析技术的优势和局限性	279
10.5.1 优势	279
10.5.2 局限性	280
10.6 在线和近线应用	281
10.6.1 TD-NMR	281
10.6.2 高分辨率NMR：化学计量学的应用	283
10.7 目前的发展状况和应用	290
10.8 结论	291
参考文献	291
第11章 荧光检测和过程分析应用	295
11.1 引言	295
11.2 冷发光基本原理	295
11.2.1 冷发光的命名	296
11.2.2 冷发光过程	296
11.2.3 荧光分类	296
11.3 LIF检测原理	298
11.3.1 光诱导荧光(LIF)检测分类	298
11.3.2 冷发光光谱	299
11.3.3 LIF信号响应函数	299
11.4 LIF检测仪器	300
11.4.1 LIF光度仪的仪器规范	301
11.4.2 LIF仪器选择	303
11.5 冷发光检测的风险	304

11.6 过程分析技术的应用	304
11.6.1 石化、化学和核领域的应用	305
11.6.2 制药 PAT 的应用	305
11.7 结论	306
参考文献	307
第 12 章 过程分析技术中的化学计量学	309
12.1 引言	309
12.1.1 化学计量学概述	309
12.1.2 一些历史	310
12.1.3 一些理念	310
12.1.4 分析化学中的化学计量学	311
12.1.5 过程分析化学中的化学计量学	311
12.2 化学计量学的基础	312
12.2.1 符号	312
12.2.2 一些统计基础	313
12.2.3 线性回归	314
12.2.4 多元线性回归	316
12.2.5 主成分分析	317
12.2.6 实验设计	320
12.3 PAT 中的化学计量学方法	322
12.3.1 数据预处理	322
12.3.2 建立定量分析模型	330
12.3.3 建立定性模型	341
12.3.4 探索性分析	347
12.4 过拟合和模型验证	356
12.4.1 过拟合和欠拟合	356
12.4.2 测试集验证	357
12.4.3 交互验证	358
12.5 离群值	360
12.5.1 离群值介绍	360
12.5.2 离群值检测和修正	361
12.6 PAT 校正策略	364
12.6.1 “校正策略空间”	364
12.6.2 直接校正与逆校正建模方法的策略	365
12.6.3 混合建模策略	366
12.7 样本和变量的选择	367