

Process Analytical Technology for the Food Industry

食品工业中的 过程分析技术

[爱] 科尔姆 P. 奥唐纳 (Colm P. O' Donnell)

[英] 克莱特·费根 (Colette Fagan)

编

[爱] P.J. 卡伦 (P.J. Cullen)

姚志湘 袁洪福 栗晖 译



化学工业出版社

食品工业中的过程分析技术

Process Analytical Technology for the Food Industry

[爱]科尔姆 P. 奥唐纳 (Colm P. O'Donnell) [英]克萊特·費根 (Colette Fagan)

[爱]P. J. 卡伦 (P. J. Cullen) 编

姚志湘 袁洪福 粟 晖 译



化学工业出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

食品工业中的过程分析技术/[爱] 奥唐纳 (Donnell, C. P. O.), [英] 费根 (Fagan, C.), [爱] 卡伦 (Cullen, P. J.) 编; 姚志湘等译. —北京: 化学工业出版社, 2016. 6

书名原文: Process Analytical Technology for the Food Industry

ISBN 978-7-122-26551-7

I. ①食… II. ①奥…②费…③卡…④姚… III. ①食品工业-工业技术-研究 IV. ①TS2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 055970 号

Process Analytical Technology for the Food Industry/Edited by Colm P. O'Donnell, Colette Fagan, P. J. Cullen

ISBN 978-1-4939-0310-8

Copyright©2014 by Springer Science+Business Media. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Springer Science+Business Media.

本书中文简体字版由 Springer Science+Business Media 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2016-1836

责任编辑: 杜进祥

文字编辑: 林 媛

责任校对: 边 涛

装帧设计: 韩 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张 16 字数 307 千字 2016 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 78.00 元

版权所有 违者必究

《食品工业中的过程分析技术》

编写人员

J. Burger BurgerMetrics SIA, Jelgava, Latvia

Fabien Chauchard Indatech, Clapiers, France

Qiaofen Cheng Department of Food and Nutritional Sciences, Whiteknights, Reading, UK

P. J. Cullen School of Food Science and Environmental Health, Dublin Institute of Technology, Dublin 1, Ireland

School of Chemical Engineering, University of New South Wales, Sydney, Australia

Cheng-Jin Du Warwick Systems Biology Centre, University of Warwick, Coventry, UK

Colette C. Fagan Department of Food and Nutritional Sciences, University of Reading, Reading, UK

Food and Nutritional Science, Department of Food and Nutritional Sciences, University of Reading, Reading, UK

Tat Hean Gan Brunel University, Middlesex, UK

E. Gaston IRIS-Innovació i Recerca Industrial i Sostenible, Castelldefels, Barcelona, Spain

Jarka Glassey School of Chemical Engineering and Advanced Materials, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

A. A. Gowen School of Food Science and Environmental Health, Dublin Institute of Technology, Dublin 1, Ireland

Joseph Irudayaraj Agricultural & Biological Engineering, Purdue University, West Lafayette, IN, USA

Digvir S. Jayas Department of Biosystems Engineering, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

Julie Lundtoft Johnsen Arla Strategic Innovation Centre, Arla Foods a.m.b.a., Aarhus, Denmark

Ramazan Kizil Chemical Engineering Department, College of Chemical and Metallurgical Engineering, Istanbul Technical University, Maslak, Istanbul, Turkey

Jordane Lallemend Ondalys, Clapiers, France

Kathryn L. McCarthy Department of Food Science and Technology, University of California, Davis, CA, USA

Michael J. McCarthy Department of Food Science and Technology, University of California, Davis, CA, USA

Colm P. O' Donnell School of Biosystems Engineering, University College Dublin, Dublin 4, Ireland

Sébastien Preys Ondalys, Clapiers, France

Sylvie Roussel Ondalys, Clapiers, France

R. Vadivambal Department of Biosystems Engineering, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

《食品工业中的过程分析技术》 翻译人员

姚志湘 广西科技大学 生物与化学工程学院 zxyao2010@hotmail.com

袁洪福 北京化工大学 材料科学与工程学院 hfyuan@mail.buct.edu.cn

粟 晖 广西科技大学 生物与化学工程学院 suhui_lz@hotmail.com

· 译者序 ·

食品安全已经提高到国家战略程度。2015年10月开始实施新修订的《食品安全法》构建了新的监管体系和机制,扩大了监管范围,加大处罚力度。其中的一个重点就是明确了“全过程”监管制度,在技术手段上提出了自始至终、随时实地的监管要求。食品全过程监管也是全球共同关注的问题,世界贸易组织(WTO)、世界卫生组织(WHO)和联合国粮食及农业组织(FAO)等机构大力倡导食品安全中应用风险分析原理,并推行产品生产质量管理规范(GMP)、卫生标准操作程序(SSOP)和危害分析临界控制点(HACCP)等现代管理体系,进入了“从农场到餐桌”的全过程整体控制理念。

“Process Analytical Technology for the Food Industry”一书由Springer出版社于2014年底出版,是国际上第一本将过程分析技术(process analytical technology, PAT)结合食品工业实践的专业著作,简介了过程分析技术的发展历程,探讨了过程分析技术与食品安全风险控制相结合的途径,并给出了食品生产、研发与品质控制的大量实践案例,引入了许多有趣的新技术应用,这些技术既有PAT中常见的光谱(红外、拉曼),又有近年来快速发展的基于磁共振及成像、热成像、高光谱成像、超声、计算机视觉等,并对断层成像、电子鼻和电子舌、太赫兹等食品工业过程分析新技术作了简介和展望。该书体现了传感和探测技术的最新发展,不仅开启了食品工业应用的新视角,对于过程分析技术发展也具有很好的启示作用。

过程分析技术从狭义的对工业过程的理解,到广义的对产品全生命周期的了解和监管,通过美国FDA和ICH推广,已经率先在制药行业,为发达国家普遍接受。随着食品行业监管程度提升,可以预期过程分析技术在食品行业中将日益受到重视,成为HACCP等监管体系的重要技术支撑。同时,过程分析技术所贯彻的理念,已经在解决现场、实时检测问题的预期上得到体现,食品行业面临较之于其他行业更为严苛和复杂的分析环境,这对于过程分析技术的成功实施,既是机遇也是挑战。译者期望通过对该书的介绍,能够对国内相关领域在理念、理论和技术上的提升做出贡献。

本书在中国仪器仪表学会近红外光谱分会的建议和支持下,由广西科技大学姚志湘教授、粟晖教授完成初稿翻译,北京化工大学袁洪福教授对全书译稿进行审读和修改。翻译工作得到了“广西糖资源绿色加工重点实验室”的支持,在此深表

谢意。

该书涉及了大量的新技术、新概念，各章均由不同的作者编写完成，同时，过程分析技术在食品行业中也是新的领域，不同章节对问题的认识见仁见智；全书涉及的技术领域非常广泛，译者限于水平，在表述上尽可能忠实于原作，落笔难免有不妥之处，恳请读者指正和支持。

面对食品行业的广泛需求，译者相信过程分析技术所倡导的理念，及其令人瞩目的进展，必将大有作为。

译者

2016 年 1 月

· 目 录 ·

1	食品行业采用 PAT 的收益和挑战	1
	P. J. Cullen, Colm P. O'Donnell, Colette C. Fagan	1
1.1	介绍	1
	参考文献	4
2	多变量数据分析(化学计量学)	5
	Sylvie Roussel, Sébastien Preys, Fabien Chauchard, Jordane Lallemand	5
2.1	引言	5
2.2	实验设计	7
2.3	探索性分析	11
2.4	定量预测建模	22
2.5	分类	30
2.6	多变量过程监测	37
2.7	多块和多路分析	41
2.8	结论	44
	参考文献	45
3	数据管理系统	53
	Jarka Glassey	53
3.1	引言	54
3.2	信息管理系统	54
3.3	HACCP、食品安全及 ISO 22000 议题	58
3.4	可追溯性	60
	参考文献	61

4	红外光谱	63
	Colette C. Fagan	63
4.1	引言	63
4.2	近红外和中红外光谱理论	63
4.3	仪器	65
4.4	PAT 技术中的红外光谱	66
4.5	应用	67
4.6	展望	81
	参考文献	81
5	拉曼光谱	89
	Ramazan Kizil, Joseph Irudayaraj	89
5.1	引言	89
5.2	拉曼光谱理论	90
5.3	拉曼仪器	97
5.4	食品工业中拉曼光谱的 PAT 应用	100
	参考文献	112
6	磁共振成像和核磁共振谱	115
	Michael J. McCarthy, Kathryn L. McCarthy	115
6.1	引言	115
6.2	核磁共振的理论	117
6.3	磁共振设备	119
6.4	应用	122
	参考文献	131
7	计算机视觉	134
	Cheng-Jin Du, Qiaofen Cheng	134
7.1	引言	134
7.2	仪器	135
7.3	图像处理	136
7.4	应用	147
	参考文献	150
8	热成像	154
	R. Vadivambal, Digvir S. Jayas	154

8.1	引言	154
8.2	发射率	155
8.3	仪器	155
8.4	食品工业中的 TI 应用	157
8.5	结论	164
	参考文献	164
9	高光谱影像	167
	A. A. Gowen, E. Gaston, J. Burger	167
9.1	引言	167
9.2	仪器	169
9.3	数据分析	171
9.4	HIS 在食品质量监测的应用	173
9.5	结语	178
	参考文献	179
10	超声诊断	183
	Tat Hean Gan	183
10.1	引言	183
10.2	超声诊断的理论	183
10.3	用于食品探测的非接触式超声传感器	187
10.4	通过信号处理提高低信噪比	191
10.5	应用	194
	参考文献	205
11	新兴的 PAT 技术	209
	Colm P. O'Donnell, P. J. Cullen	209
11.1	引言	209
11.2	工业过程的断层成像	209
11.3	动态光散射技术	210
11.4	介电和微波传感	211
11.5	X 射线	212
11.6	太赫兹成像	214
11.7	颗粒成像的过程分析技术	215
11.8	电子鼻和电子舌	217
11.9	激光诱导荧光	220

参考文献	222
12 从食品工业的角度看待 PAT 的实施战略	227
Julie Lundtoft Johnsen	227
12.1 引言	227
12.2 PAT 战略	228
12.3 案例分析:基于质量特性测量的过程优化	237
参考文献	244

食品行业采用PAT的收益和挑战

P.J.Cullen, Colm P. O' Donnell, Colette C.Fagan

1.1 介绍

过程分析技术 (process analytical technology, PAT) 是一个针对生产过程创新和质量保证的框架。在此概念下, 通过测量辨识出导致产品变化的关键参数, 对生产过程进行设计、分析和控制。由该框架带来的确定收益包括: 提高过程效率、降低运营成本、强化工艺校验, 最重要的是, 提高最终产品的质量与安全。

1.1.1 PAT 的演变

过程分析化学 (process analytical chemistry, PAC) 一词描述了分析化学的一类应用, 发展于 20 世纪 40 年代, 指的是通过技术、算法和取样设备解决各种化学过程所提出的相关问题。尽管工业过程分析仪器已经采用了 60 多年, 而当代 PAC 实际发端于 1984 年过程分析化学中心 (Centre for Process Analytical Chemistry, CPAC) 的建立。PAC 目的是为化学过程的监测、控制和优化提供“其定量和定性信息”。有人为描述传感器技术的发展 (Mishra et al., 2008), 对 PAC 定义了五个“时代”: ①离线 (off-line); ②近线 (at line); ③线上 (on-line); ④线内 (in-line); ⑤非侵入 (non-invasive)。该定义经过多年演变, 包含了对决定过程的化学、物理和微生物参数的分析测量和了解。将过程分析化学术语中的“化学”改变为“技术”, 使其概念范围扩大至其他过程。尤其在制药行业, 采用该方法已成为理解和控制行业中变化的一种战略。美国食品和药物

管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 给出了广泛定义: “一套用于设计、分析和控制生产的系统, 通过及时测量 (即在过程之中) 原料和过程中物料的关键质量和性能属性, 实现确保最终产品质量的目的”, 该定义涵盖了食品行业内生产的要求和愿望。

自 1987 年, PAT 开启了专门的国际会议——过程分析化学国际论坛 (International Forum Process Analytical Chemistry, IFPAC), 其特点是将仪器制造商、研究人员和行业用户聚集在一起交流与互动。

1.1.2 从其他过程工业中学习

食品工业一直处于采用传感器和使用风险分析策略的前沿。相比之下, 制药业由于批次产品过程验证、高附加值的产品和缺乏特定技术等原因, 在采用先进控制策略方面更加严格。然而, 这表明了改进生产过程的需求, PAT 的出现将成为良好生产规范 (good manufacturing practice, GMP) 的平台。虽然在工业上的应用仍相对较少, 但是, 监管机构和业界之间对方法的理解和期望是明显的。

制药行业也意识到 PAT 可以提供的额外受益, 如连续的验证。关于活性药用成分 (active pharmaceutical ingredients, API) 的 Q7A GMP 指南将验证定义为: 对具体的流程、方法或系统提供高度保证的档案记录程序, 其结果始终与预先确定的验收标准相一致。PAT 工具能够连续测量产品验收标准和关键控制点 (critical control points, CPP), 因此, 评价过程行为是否持续符合达标要求。

食品处理过程, 如巴氏灭菌, 也需要验证; 而新出现的处理过程, 如高压处理、脉冲电场等, 也必须过程验证, 以确保处理达标。PAT 策略可以促进这种验证。随着 PAT 实施增加, 在制药行业中类似的益处也将在食品行业中实现。例如, 在食品工业中采用危害分析关键控制点 (HACCP) 来识别潜在的食品安全危害, 以便采取关键行动, 减少或消除已经意识到的危害风险。HACCP 是一种对食品安全系统的预防方法, 应对物理、化学和危害采用的是预防手段, 而不是最终的产品检验。在 HACCP 中整合 PAT 战略, 通过过程监测可以支持确保食品安全的所有目标。

比较这两个行业, 可以看到影响接受 PAT 驱动力的异同。制药行业受到高度监管, 要规避通过化学和生物路线合成活性物的风险; 许多过程都是在严格控制的无菌环境下操作。批量生产持续控制的自动化水平较低。通常采用以实验室为基础的离线分析方法来监测产品质量。发达国家的食品正在日益规范, 以规避微生物或化学污染的风险, 但生产通常都是非无菌的。

1.1.3 食品工业中 PAT 的驱动力

消费者: 对于食品工业, 消费者是食品生产方法的关键驱动力。产品的口

味、营养、外观、成本和保质期是影响消费者购买的重要参数，从而影响生产方法的选择。技术可以优化过程，最终影响消费者的忠诚度和重复购买。因此，食品行业在传统上采用技术来监测食品生产，尤其是终点质量的控制策略。

监管：药品监管在推动医药行业内采用 PAT 策略起到了根本的作用。制药的 cGMP (current GMP, 现行 GMP 或国际 GMP 规范)，包括 FDA 和欧洲医药管理局 (the European Medicines Agency, EMA) 都公开鼓励使用 PAT。FDA 成立了 PAT 咨询委员会，包括了行业的参与，目的是为了便于监管部门和行业之间的对话。提出了 PAT 指南文件，并为业界创立了 PAT 培训计划。相比之下，在此战略中很少有食品监管机构参与。然而，随着 PAT 技术开始显现出食品安全预防技术的前景，这一情况可能发生改变。除了生产优化，本书中许多关于 PAT 工具的讨论，如高光谱成像，表明了食物生产设备内对食品污染识别的能力 (见第 9 章)。同样地，PAT 数据可用于食品可追溯性，或可能在主动风险预警系统中发挥作用，以确保整个食品链的食品安全。如果某一方法让消费者感受到风险在降低，食品监管机构就会加大对该方法的关注度。

商业：对制药行业应用 PAT 的解释较少，提的最多的一个原因是缺乏现有已获得高利润的产品过程改进的商业案例，可以让制药公司按照传统操作，又具有采用新方法才有的验证的意义。相比之下，食品制造业通常的利润和生产效率更低。PAT 工具可提供通过工艺优化和增加质量控制，改进生产成本和能源效率。

可持续性：由于对环境保护重要性的意识加强，以及与食品生产和消费相关的可能影响事件不断地增加，近年来环境可持续的概念在食品加工中已成为一个关键问题。环境可持续性可以通过发展和实施环境最佳实践的替代技术和产品来实现，这些技术和产品将资源利用效率最大化，实现成本节约，同时将人类和环境造成的负面影响最小化 (Clack, 2011)。最近，PAT 还与绿色生产策略联系在一起。

过程分析技术 (PAT) 的倡议使得其成为一套机制，对过程实时监测，促进对过程的理解，在某些情况下，能对产品实现实时放行。对于 PAT，重点是监测关键质量属性和控制关键质量工艺参数，并在一定程度上提高生产效率。也许到了向 PAT 目标列表中添加可持续性的时机 (Thomas, 2009)。

1.1.4 技术进步

起初，PAC 的测量在离线进行；随后不断地向生产靠近，产生了近线、线上和线内的测量。这种测量方式上的转变，主要优势在于取样和分析间的延时显著下降，并可以监测更具代表性样品。将先进仪器纳入到线上和线内过程监测在过去的 20 年有了显著的进展。光学和光谱学技术处在这方面进展的前沿，包括

计算机视觉、紫外-可见、近红外和中红外、拉曼光谱等。这种提升得益于相关技术的进步,如半导体探测器、光纤和原位取样的仪器创新 (Chew and Sharrat, 2010),以及计算机处理能力的齐头并进。

日益复杂的过程分析仪的使用,导致数据集越来越大,需要采取适当的数值处理战略,求解化学信息(或过程特征)以及分析数据中相关的过程状态编码。随着用于线上或线内过程分析的光谱和色谱仪器的技术诀窍和价格承受能力的增加, PAT 数据集往往在本质上是多元性质的 (Chew and Sharrat, 2010)。化学计量学方法出现并作为求解 PAT 所获取数据的有效工具被广泛接受。

1.1.5 挑战

为了促进 PAT 在食品行业中的广泛采用,需要克服许多挑战。技术上必须符合由食品生产环境提出的挑战:对原位清洗 (Cleaning-in-place, CIP) 的兼容性、恶劣环境、实时分析、低成本和易用性。能够直接从生产环境提供可以识别微生物或化学污染食品安全信息的技术将会具有优势。需要开发适合的数据管理系统与生产集成,确保实现 PAT 所提供的好处。

与制药行业不同,食品生产中的变化有时是受欢迎的。事实上,手工或自制食品令人欣赏的一面恰恰是产品的可变性。然而,采用 PAT 并不意味着必须生产出与最佳定义食品完全类似的产品。可以提交给厂家,由其自身决定所需的优化;事实上, PAT 可用于生产出更具有手工特色的食品。

最后,食品工业更需要意识到, PAT 是一个创新制造过程和质量保证的框架。需要更多的产业、学术和监管部门间的合作,将各自的努力统一到现行的轨道上去。采用 PAT 战略,将使得过程工程师、食品科学家、技术专家和微生物学家聚集在同一屋檐下,为符合 21 世纪产业框架的行业目标而努力。为此可以向制药和石化等其他行业学习与合作,对 PAT 战略做出进一步的发展。

参考文献

- Chew W, Sharrat P (2010) Trends in process analytical technology. *Anal Methods* 2: 1412-1438
- Clark J (2011) Introduction to green chemistry. In: Proctor A (ed) *Alternatives to conventional food processing*. RSC Publishing, London, p 1-10. <http://pubs.rsc.org/en/content/ebook/978-1-84973-037-2>
- Mishra A, Banerjee S, Bhatwadekar N, Mahajan P, Karode P (2008) Process analytical technology (PAT): boon to pharmaceutical industry. *Pharm Rev* 6: 3
- Thomas P (2009) Is it time for PAT to go green? *Pharma Manufacturing*. <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2009/148.html>. Accessed 20 Oct 2011

多变量数据分析（化学计量学）

Sylvie Roussel, Sébastien Preys, Fabien Chauchard,
Jordane Lallemand

2.1 引言

2.1.1 化学计量学的定义

化学计量学，或多变量数据分析，是一门采用优化的数学或统计方法来处理数据的科学。化学计量学包括实验前的设计和实验测量完成后为了获得有用信息的数据分析。对化学计量学工具的需求，主要来自于分析仪器的发展所提供的日益复杂的大量数据。

这一科学领域包含了大量的数学方法，来处理来自于不同对象的大量数据集。面对多变量数据分析问题时，科学家都会遵从一些化学计量学方法，图 2.1 概述了这些方法。

尽管化学计量学基本原理是基于数学和统计学的，进行多变量数据分析不需要对这些学科做深入了解；然而，作为常识去全面了解应用方面的知识还是必需的，这有利于分析化学计量学软件包给出的结果，避免误解和落入陷阱。

2.1.2 PAT 和化学计量学

如第 1 章的定义，过程分析技术（PAT）包括适合放置于近线（at-line）、线上（on-line）和线内（in-line）的测量装置，结合多变量统计（化学计量学）工具来分析数据，并监测和控制过程。因此，化学计量学对于实时过程的了解和

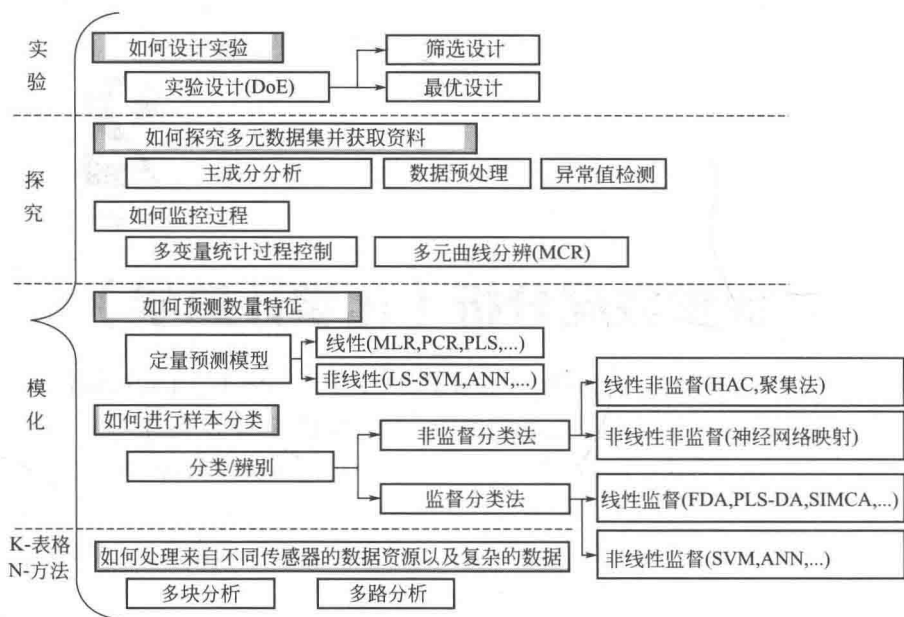


图 2.1 多变量分析途径：化学计量学方法的分类

诊断，并使之保持在多变量统计控制之下非常关键。QbD（质量源于设计）的概念，意指在产品开发阶段就把质量集成进去，与 PAT 的联系也非常紧密。在 PAT 架构下，Wold 等人指出了与不同数据和对象复杂程度对应的化学计量学分析的五个层次（Wold et al.，2006）。

PAT-1：计算关键质量属性（CQA），例如从快速、实时的多变量测量（比如光谱测量）中，由多变量校正（预测建模）得到浓度。

PAT-2：根据多变量测量（光谱或其他适合的属性），采用多变量统计过程控制（MSPC）将样本（原材料、中间产物或最终产品）分为可接受和不可接受的。

PAT-3：从实时多变量测量中，例如过程数据、原料数据和光谱，采用间歇统计过程控制（BSPC），监测间歇过程并分为可接受或不可接受的。

PAT-4：采用多块分析，将各个关键的过程步骤和原料数据组合起来，判断最终产品的质量。

PAT-5：采用过程动态辨识以及时间序列建模，从多变量模型将反馈控制包含到过程设置中。最后这一层在本章中不作过多的讨论。

对每个层面而言，如果用于建模的训练集都是可接受（受控）的代表性样本，就能顺利地完 成建模。要求训练集保证覆盖到所有可能的变化范围，这可以通过过程开发阶段实验室或中试中的实验设计（DoE）来实现，也可以采用包含