同行专家业内评价意见书编号: _20250860043

附件1

浙江工程师学院(浙江大学工程师学院) 同行专家业内评价意见书

姓名:	陆雨婷

浙江工程师学院(浙江大学工程师学院)制

2025年03月24日

1

填表说明

一、本报告中相关的技术或数据如涉及知识产权保护 、军工项目保密等内容,请作脱密处理。

二、请用宋体小四字号撰写本报告,可另行附页或增 加页数,A4纸双面打印。

三、表中所涉及的签名都必须用蓝、黑色墨水笔,亲 笔签名或签字章,不可以打印代替。

四、同行专家业内评价意见书编号由工程师学院填写 ,编号规则为:年份4位+申报工程师职称专业类别(领域)4 位+流水号3位,共11位。

一、个人申报

(一)基本情况【围绕《浙江工程师学院(浙江大学工程师学院)工程类专业学位研究生工程师职称评审参考指标》,结合该专业类别(领域)工程师职称评审相关标准,举例说明】

1. 对本专业基础理论知识和专业技术知识掌握情况(不少于200字)

在本专业的学习过程中,我系统掌握了生物制药、药物分析、代谢工程等领域的基础理论知识,并深入研究了抗体药物的生产工艺优化。特别是在细胞培养过程中,我重点学习了关键 代谢物的识别方法、代谢通路解析以及工艺参数对产品质量的影响。通过理论学习,我掌握 了 1H

NMR(核磁共振)技术在细胞培养过程中的应用,并利用其进行代谢物分析,建立代谢流数 据库。此外,我还学习了生物制药过程中的质量控制方法,包括工艺稳健性、产品一致性分 析等。理论与实践相结合,使我不仅具备扎实的学术基础,也对行业中的关键技术挑战有了 更深入的理解,为后续的工程实践奠定了良好的基础。

2. 工程实践的经历(不少于200字)

在浙江博锐生物制药有限公司的专业实践中,我参与了抗体药物生产过程中关键工艺参数的 识别和优化研究。中国抗体药市场增长迅速,但工艺技术积累相对不足,生产成本高,质量 控制难度大。在此背景下,我的实践任务是基于 1H MMR

技术开发细胞培养过程的表征方法,以增强对 CHO

细胞培养过程的理解。我建立了细胞培养过程中间体组分的分析方法,并通过实验数据识别 了关键代谢物及其影响因素。在工程实践中,我结合实验研究和数据分析,优化了培养工艺 ,最终成功在成熟产线上提升了 5~10%

的抗体滴度。此外,我还分析了代谢途径,增强了对代谢机制的理解。这些工程实践经验不 仅提高了我的实验操作能力,也培养了我分析和解决复杂工程问题的能力。

3. 在实际工作中综合运用所学知识解决复杂工程问题的案例(不少于1000字)

在抗体药物的生产过程中,细胞培养是影响产品质量和产量的关键环节。然而,在实际生产中,细胞培养工艺面临诸多挑战;

关键代谢物不明确:不同生长阶段的代谢特征尚未完全解析,关键代谢物及其对细胞活性和抗体产量的影响不清晰。

2.

生产过程缺乏智能化监测手段:传统的细胞培养监测手段存在滞后性,难以实时获取培养过 程中的代谢变化信息,影响工艺优化效率。

3.

企业面临的实际挑战:企业在细胞培养过程中,需要提高抗体产量、降低生产成本,同时保 障不同批次产品质量的一致性,但缺乏针对关键代谢物和工艺参数的精准控制手段。

针对这些问题,该项目以曲妥珠单抗、阿达木单抗、HS627和HS016等抗体药物的生产过程为研究对象,采用1H

NMR分析技术结合多变量数据分析,以提高工艺稳定性、优化关键参数,并最终提升抗体产量和产品质量一致性。

为了有效应对这些挑战,我从以下四个方面展开研究和优化:

1. 建立基于1H NMR的代谢物分析方法

项目成功将1H

MIR技术应用于CHO细胞培养过程的离线监测,开发一种非侵入性方式获取细胞培养液中的代

谢物信息,为细胞培养过程提供了一种新的分析手段。通过NMR技术获取CHO细胞不同生长阶段的1H NMR图谱,完成其细胞培养上清液的1H

NMR光谱信号归属,作为后续开展细胞培养过程各阶段关键代谢物辨识研究的方法学基础。 2. 多变量数据分析的集成应用

采用模式识别技术(如判别分析、主成分分析、聚类分析等),分析不同阶段的代谢特征, 识别影响抗体产量和质量的关键代谢物。通过不同批次的细胞培养液的1H

NMR数据建立PLS模型, 主成分PC1和PC2分数, DmodX统计图, 和Hotelling

T2统计图作为评价批次一致性的关键质量指标。通过对验证批次的预测分析,研究团队成功 地评估了批次间的一致性。这一方法的应用提高了对细胞培养生产过程细微变化的检测能力 ,有助于及时发现和纠正潜在的工艺偏差。

3. 识别细胞培养过程的关键代谢物

通过OPLS-

DA模型,研究并识别细胞培养的不同阶段各自的关键生物标志物。如细胞培养过程的对数生长阶段,L-谷氨酰胺、焦谷氨酸、4-

羟脯氨酸等代谢物被识别为关键生物标志物;细胞培养过程的稳定生长阶段,异亮氨酸、亮 氨酸、缬氨酸等代谢物被识别为关键生物标志物;细胞培养过程的衰退期,苏氨酸、乙酸盐 、丙酮酸等代谢物被识别为关键生物标志物。这些标志物对于监测和控制细胞培养过程具有 重要意义。

4. 生产过程的优化:

通过识别CHO细胞培养过程的关键代谢物和分析潜在代谢途径,项目为CHO细胞培养过程的优化提供了新的策略。此外,通过分析不同培养条件下的CHO细胞培养上清液,发现铜浓度与通气水平对细胞的生长水平有显著影响。因此,后续可以进一步优化CHO细胞培养条件,以提高产量为目的,满足市场对高效、安全抗体药物的迫切需求。

在项目实施过程中,通过深入企业,针对细胞培养过程中遇到的工程实际问题进行了研究和 解决。通过1H

NMR技术的创新应用,帮助企业解决了细胞培养过程中代谢物分析的需求,为提高细胞培养 效率提供了科学依据。同时,通过应用数据分析方法,帮助企业建立了评价细胞培养过程一 致性的模型,提高了企业对细胞培养生产过程微小变化的检测能力。

就果获奖、学位论文等】 成果名称	成果类别 [含论文、授权专利(含 发明专利申请)、软件著 作权、标准、工法、著作 、获奖、学位论文等]	本人 排名/ 总人 数	备注		
Pharmaceutical process-omics for quality control of traditional Chinese medicine preparations: A 1H- qNMR assisted case	国际期刊	2023年10 月24日	Journal of Pharmaceut ical and Biomedical Analysis	2/7	
study of Guanxinning injection			ل بلو بلو		
· 이상 이상이 있는 것은 이상 이상은 이상이 이상 이상에 대해 전 이상이 있다	技术报告、设计图纸、	坎课题研究报	告、可行性研究	报告、规划	创设计方

/	(三) 在校期间课程、专	业实践训练及学位论文相关情况
	课程成绩情况 专业实践训练时间及考	按课程学分核算的平均成绩: 84 分 累计时间: 1 年 (要求1年及以上)
	核情况(具有三年及以上 工作经历的不作要求)	考核成绩: 83 分 本人承诺
	个人声明:本人」 ,特此声明!	上述所填资料均为真实有效,如有虚假,愿承担一切责任
		申报人签名: 花小玩以多

二、日常表现考核评价及申报材料审核公示结果								
日常表现 考核评价	非定向生由德育导师考核评价、定向生由所在工作单位考核评价: 口优秀 □良好 □合格 □不合格 德育导师/定向生所在工作单位分管领导签字(公章):初34% vory年,月34日							
申报材料 审核公示	 根据评审条件,工程师学院已对申报人员进行材料审核(学位课程成绩、专业 实践训练时间及考核、学位论文、代表作等情况),并将符合要求的申报材料 在学院网站公示不少于5个工作日,具体公示结果如下: □通过 □不通过(具体原因:) 工程师学院教学管理办公室审核签字(公章): 年月日 							

浙江大学研究 生 院 攻读硕士学位研究生成绩表

							1 / LANGAN						
学号: 22260514	姓名: 陆雨婷	性别: 女	:别: 女 学院: 工程师学院			专业: 生物与医药			学制: 2.5年				
毕业时最低应获: 24.	.0学分	已获得: 2	28.0学	分				入学年月: 2022-09 均			毕业年月: 2025-03		
学位证书号: 1033532025602271 毕业证书号: 103351202502600260					•	授予学位: 生物与医药硕士							
学习时间	课程名称		备注	学分	成绩	课程性质	学习时间	课程名称	备注	学分	成绩	课程性质	
2021-2022学年春季学期	研究生英语基础技能			1.0	免修	公共学位课	2022-2023学年秋冬学期	研究生论文写作指导		1.0	78	专业选修课	
2021-2022学年春季学期	研究生英语			2.0	免修	专业学位课	2022-2023学年秋冬学期	工程伦理		2.0	80	专业学位课	
2022-2023学年秋季学期	工程技术创新前沿			1.5	92	专业学位课	2022-2023学年春季学期	自然辩证法概论		1.0	79	专业学位课	
2022-2023学年秋季学期	实验设计与数据分析			2.0	85	跨专业课	2022-2023学年夏季学期	药品创制工程实例		2.0	96	专业学位课	
2022-2023学年秋季学期	新时代中国特色社会主义理论与	实践		2.0	90	专业学位课	2022-2023学年春夏学期	高阶工程认知实践		3.0	89	专业学位课	
2022-2023学年秋冬学期	数据分析的概率统计基础			3. 0	73	专业选修课	2022-2023学年夏季学期	工程师创新创业思维		2.0	87	专业选修课	
2022-2023学年冬季学期	产业技术发展前沿			1.5	82	专业学位课		硕士生读书报告		2.0	通过		
2022-2023学年冬季学期	医药大数据科技			2.0	82	跨专业课							

说明: 1.研究生课程按三种方法计分: 百分制,两级制(通过、不通过),五级制(优、良、中、

及格、不及格)。

2. 备注中"*"表示重修课程。

学院成绩校核章:

成绩校核人:张梦依



Contents lists available at ScienceDirect



Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-pharmaceutical-and-biomedical-analysis

Pharmaceutical process-omics for quality control of traditional Chinese medicine preparations: A ¹H-qNMR assisted case study of *Guanxinning* injection





Jiayu Yang ^{a,1}, Yuting Lu ^{a,1}, Yingfeng Pan ^b, Yingting Shi ^a, Xinyuan Xie ^a, Jianyang Pan ^a, Haibin Qu ^{a,*,2}

^a Pharmaceutical Informatics Institute, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China
^b Chiatai Qingchunbao Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 313200, China

ARTICLE INFO

Keywords: ¹H-qNMR Salvianolic acids Composition changes Q-markers Quality control

ABSTRACT

Guanxinning injection (GXNI) is a traditional Chinese medicine preparation derived from Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma and Chuanxiong Rhizoma. It is produced through a series of processes involving water extraction, ethanol precipitation, and other techniques. GXNI is primarily used for treating angina pectoris in coronary heart disease, and it has shown remarkable efficacy in clinical practice. One of the key components responsible for its pharmacological effects is salvianolic acids. However, these components are known for their poor stability and susceptibility to pH and temperature variations. Therefore, it is crucial to focus on ensuring the quality and stability of salvianolic acids in GXNI. In this study, we employed Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) to analyze the intermediate products formed during the manufacturing of GXNI. We thoroughly examined the spectra of these intermediates and developed a precise ¹H-qNMR method for the accurate quantification of various classes of chemical components present in GXNI. Additionally, we applied this method to investigate how the composition of GXNI evolves and transfers throughout the entire production process. To further enhance our understanding, we employed Principal Component Analysis (PCA) and Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis (OPLS-DA) to identify critical steps in the production process and to identify potential quality markers (Q-markers) associated with these processes. Our study sheds light on the dynamic changes in composition that occur during the production of GXNI. This research serves as a foundation for establishing a comprehensive quality evaluation system for GXNI, ensuring its efficacy and safety in clinical applications.

1. Introduction

In recent years, the widespread use of traditional Chinese medicine (TCM) preparations in clinical practice has raised concerns about their frequent occurrence of adverse reactions and safety issues, particularly in the case of TCM injections [1]. Ensuring the quality of TCM preparations is fundamental to guarantee their safety and effectiveness. One of the major challenges in maintaining the quality of TCM preparations is the complex chemical composition and the unclear identification of active ingredients. This complexity makes it difficult to accurately determine key quality indicators, hindering the formulation preparation and quality control. To address this issue, Liu Changxiao introduced the

concept of quality markers (Q-markers), which adhere to five principles: efficacy, specificity, measurability, traceability, and prescription dispensing [2,3].

Moreover, fluctuations in the quality of TCM preparations are closely linked to the production process [4], with insufficient control during production leading to significant variations in chemical components and affecting the quality consistency of TCM preparations. Thus, this study introduces the concept of pharmaceutical process-omics [5] for TCM preparations. The aim is to comprehensively analyze the chemical components of process intermediates, elucidate the composition transfer patterns throughout the pharmaceutical process, and identify critical processes and process-associated Q-markers [2,3] that influence the

* Corresponding author.

- E-mail address: quhb@zju.edu.cn (H. Qu).
- ¹ These authors contributed equally to this work.

Received 13 September 2023; Received in revised form 7 October 2023; Accepted 10 October 2023 Available online 14 October 2023 0731-7085/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

² ORCID: 0000-0002-9877-4316

https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115793