热毒宁注射液金银花提取浓缩工段过程性能指数研究

王　磊[1]，杨　越[1]，李页瑞[1]，陈永杰[2]，陈　勇[1*]

1. 浙江大学药学院现代中药研究所，浙江 杭州　310058

2. 江苏康缘药业股份有限公司，江苏 连云港　222001

摘　要：目的　以热毒宁注射液的金银花提取浓缩工段为研究对象，使用过程性能指数（PPI）评价金银花提取浓缩中间体质量的可靠性和批间质量一致性。**方法**　收集一定时间内热毒宁注射液金银花提取浓缩工段中间体质量控制指标（新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酰奎宁酸质量分数和固含量）的历史数据，使用 PPI P_{PK} 对其评价，并结合 Bootstrap 算法计算 PPI 的置信区间。**结果**　新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酰奎宁酸质量分数和固含量的 P_{PK} 分别为 1.115 6、1.111 2、1.117 9、1.110 9 和 1.560 0，固含量的过程生产能力最高，几种酚酸的能力次之，但均满足工段生产的要求，表明该工段中间体的可靠性和批间质量一致性较好；各个质量控制指标 95%置信区间的下限分别为 1.068 3、1.049 6、1.066 7、1.052 1、1.495 2，均大于 1.000 0，说明分析结果较为可靠。**结论**　该方法可用于热毒宁注射液金银花提取浓缩工段生产能力评价和质量一致性的量化研究，为后续建立质量放行标准和工艺参数放行标准提供判断的依据。

关键词：热毒宁注射液；金银花；提取浓缩；中间体；质量评价；过程性能指数；质量一致性；Bootstrap 算法；置信区间；新绿原酸；绿原酸；隐绿原酸；咖啡酰奎宁酸；固含量；酚酸；放行标准

中图分类号：R284.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2017)14 - 2864 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.010

Study on manufacturing process performance index of extraction and concentration process of *Lonicerae Japonicae Flos* of Reduning Injection

WANG Lei[1], YANG Yue[1], LI Ye-rui[1], CHEN Yong-jie[2], CHEN Yong[1]

1. Institute of Modern TCM, College of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective　To evaluate the probability and quality consistence of *Lonicera japonica Flos* extraction and concentration intermediate by introducing and applying process performance index (PPI) P_{PK}. **Methods**　With the historical quality analysis date of intermediate of *Lonicerae Japonicae Flos* extraction and concentration process of Reduning Injection., the confidence intervals of P_{PK} were estimated based on the Bootstrap sampling methods. **Results**　The P_{PK} of neochlorogenic acid, chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, caffeoylquinic acid, solid holdup was 1.115 6, 1.111 2, 1.117 9, 1.110 9, and 1.560 0 respectively. The P_{PK} of solid holdup is the highest, the P_{PK} of several phenolic acids is lower, but all the P_{PK} can meet the production requirements, showed that the probability and quality consistence of this process is good. The lower limit of 95% confidence intervals of quality indexes was 1.068 3, 1.049 6, 1.066 7, 1.052 1, and 1.495 0 respectively, all greater than 1.000 0, indicating the results were credible. **Conclusion** The method can be used to evaluate the probability and quality consistence of *Lonicerae Japonicae Flos* extraction and concentration process, and it provides fundamental evidence on establishing quality standards for releasing or process parameters for releasing.

Key words: Reduning Injection; *Lonicerae Japonicae Flos*; extraction and concentration; intermediate; quality evaluation; process performance index; quality consistence; Bootsrap method; confidence intervals; neochlorogenic acid; chlorogenic acid; cryptochlorogenic acid; caffeoylquinic acid; solid holdup; phenolic acids; standards for releasing

---

收稿日期：2017-03-13

基金项目：国家科技部“国家重大新药创制”项目：现代中药创新集群与数字制药技术平台（2013ZX09402203）

作者简介：王　磊（1993—），男，硕士在读，研究方向为中药生产过程质量分析控制。Tel: 13770577591　E-mail: 13770577591@163.com

***通信作者**　陈　勇（1976—），男，博士，研究员，研究方向为中药生产自动化控制。E-mail: chenyong1@zju.edu.cn

2015 年 5 月 20 日，国家提出强国战略规划《中国制造 2025》，提出信息化与工业化的两化深入融合以及智能制造[1]。为了响应这一重大规划，江苏康缘药业股份有限公司和浙江大学药学院共同建立了中国第 1 个中药数字化提取工厂，并建立生产过程知识信息管理系统（process knowledge system，PKS）[2]对生产的全过程进行管理（图 1）。其中，工段的智能放行是 PKS 系统的重要组成部分，实现智能放行主要从 2 方面进行，一方面是直接对产品的关键质量属性进行控制，即质量放行策略；另一方面是结合数字化控制技术，对影响生产的工艺参数、原料环境进行控制，即基于质量源于设计（quality by design，QbD）[3]理论的工艺参数放行策略。然而不管是质量放行标准的建立，还是工艺参数放行标准的建立，前提都是基于一个处于良好控制状态，生产能力良好的生产过程，因此在进行过程控制策略研究之前需要先对工段的生产过程能力进行研究。

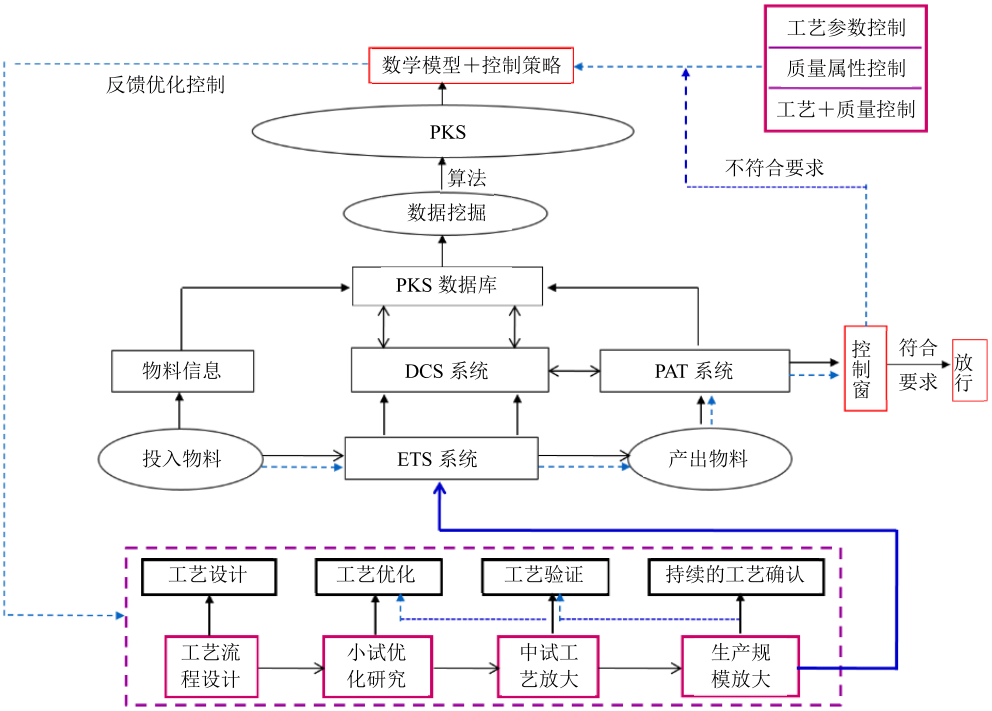


图 1 PKS 系统的管理策略

Fig. 1 Management strategy diagram of PKS

过程能力是指处于统计控制状态的某个工段或者过程，加工产品质量能够满足产品质量要求的能力[4]。过程能力的大小常用过程能力指数（process capability index，PCI）和过程性能指数（process performance index，PPI）来表示[4]，PCI 指的是生产过程长期性或者周期性的生产能力，常用指标包括 C_P（分布中心和总体中心重合）、C_{PK}（分布中心和总体中心不重合）。PPI 指的是生产过程短期的或者一定时间段内的生产能力，常用指标包括 P_P（分布中心和总体中心重合）、P_{PK}（分布中心和总体中心不重合）。目前，过程能力已被广泛应用于生产制造业的质量可靠性和一致性研究[5-7]，但研究的对象大多是生产的最终成品，而对生产过程工段中间体的研究较少。

热毒宁注射液由青蒿 *Artemisiae Annuae Herba*、金银花 *Lonicerae Japonicae Flos*、栀子 *Gardeniae Fructus* 3 味药材制得，具有清热、疏风、解毒的功效[8-9]。常用于上呼吸道感染所致的高热、微恶风寒、头身痛、咳嗽、痰黄等症状[9-10]及抑制流感病毒[11-14]，但是近年也发现了该药的不良反应报道[15]。金银花中的酚酸类成分是热毒宁注射液的主要抗病毒和抗炎成分[16-17]，且金银花提取浓缩工段在热毒宁注射液生产中是第 1 步，对后续产品质量的影响是根源性的，加强金银花提取浓缩中间体的质量控制和评价对提升最终产品质量具有重大意义，因此本研究将过程能力引进中药生产的注射剂生产过程的具体工段，以热毒宁注射液的金银花提取工段中间体的历史质量数据为例，使用 PPI 对该

工段的生产能力进行评价，研究该工段中间体的质量可靠性和批间质量一致性，为后续建立质量放行标准和工艺参数放行标准提供判断依据。

1 原理和方法

1.1 PPI

本研究收集的是金银花提取浓缩工段一段时间内的历史产品质量数据，且其分布形式未知，所以使用 PPI 对该工段的生产能力进行评价，PPI 常用的指标包括 P_P 和 P_{PK}，其计算公式如下：

$$P_P=(UCL-LCL)/6\sigma \quad (1)$$

$$P_{PK}=(d-|\mu-m|)/3\sigma \quad (2)$$

$$P_{PK}=\min(UCL-\mu,\ \mu-LCL)/3\sigma \quad (3)$$

公式（1）中，UCL 为产品质控上限，LCL 为产品质控下限，UCL－LCL 表示产品质量标准允许的过程分散度，μ 代表过程均值，σ 为过程标准差。公式（2）中 $d=(UCL-LCL)/2$，表示产品质控上下限宽度的一半；$m=(UCL+LCL)/2$，表示产品质控上下限的中间值。通过公式（2）可以看到，过程能力主要受产品质量的波动、过程分散度、过程均值的偏移量影响。一定程度上，过程生产能力综合表征了产品质量的可靠性和一致性。P_P 或者 P_{PK} 越大，表示过程生产能力越高，产品质量的可靠性和一致性越好。

比较公式（1）和（2）可以发现，P_P 并没有考虑到过程均值的偏移，但是在中药生产的过程中，某一时间段内的产品质量指标均值往往与总体均值并不重合。徐冰等[18]研究清开灵注射液过程能力时，将 P_P 和 P_{PK} 作比较，结果发现 P_{PK} 作为过程能力评价指标灵敏度更高。综上考虑，本研究使用 P_{PK} 作为金银花提取浓缩工段的过程能力评价指标。当质控指标仅有上限或者下限时，可以使用公式（3）计算其 P_{PK}。

在实际生产中 μ 和 σ 常常未知，本研究用样本均值（$\overline{x}$）和样本方差（σ）计算 P_{PK}，为了减少生产中由于偶然因素造成的个体值极大或者极小情况的影响，本研究使用 Bootstrap 算法计算历史质量指标数据的 20%截尾平均值和 20%截尾样本方差作为样本均值 $\overline{x}$ 和样本方差 σ，数据处理在 Matlab2014a（美国 Math Works 公司）平台中进行，代码为实验室自编。

1.2 Bootstrap 算法计算 PPI 的置信区间

注射液对产品质量的控制更加严格，仅仅计算过程的性能指数不能满足过程能力分析的需求，需要结合 PPI 和 PPI 的置信区间进行综合分析。当置信区间的下限都满足生产要求时，可以认为此工段的生产能力可靠度较高。本研究通过非参数 Bootstrap 算法，计算热毒宁注射液金银花提取浓缩工段的生产过程能力 P_{PK} 95%的置信区间。非参数 Bootstrap 算法最早由 Efron 提出，在非参数统计中是一种重要的估计统计量方差或者进行区间估计的统计方法，其基本原理是在原数据范围内的重复抽样[19-20]。计算置信区间时，令 $P_{PK}(i)$ 表示由 k 个 Bootstrap 随机抽取的样本计算出的 P_{PK} 估计值，其均值和标准差（s）的计算公式如下：

$$\overline{P}_{PK}=\sum_{i=1}^{k}P_{PK}(i)/k \quad (4)$$

$$s=[(\sum_{i=1}^{k}[P_{PK}(i)-\overline{P}_{PK}]^2)/(m-1)]^{1/2} \quad (5)$$

假定整体服从正态分布，则 P_{PK} 的（1－2α）100%的置信区间为 $[P_{PK}-z_\alpha s,\ P_{PK}+z_\alpha s]$。$z_\alpha$ 是标准正态分布的 α 分位数。

1.3 数据来源

收集 2016 年间，江苏康缘药业股份有限公司生产的 39 批 195 个热毒宁注射液的金银花提取浓缩中间体样品中新绿原酸（NA）、绿原酸（CA）、隐绿原酸（DA）、咖啡酰奎宁酸（CAS）质量分数和固含量（SC）5 种指标的历史质量数据，并进行过程能力分析。为了保证样品的代表性，采样条件为金银花提取浓缩结束后，每 20 s 采集 1 次样品，每批次采集 5 个样品，共计 195 个样品。目前，企业内部规定金银花提取中间体的 5 个质量控制指标的内控标准均只有下限，分别为 NA 1.43 mg/g、CA 8.50 mg/g、DA 1.82 mg/g、CAS 16.90 mg/g、SC 25%。

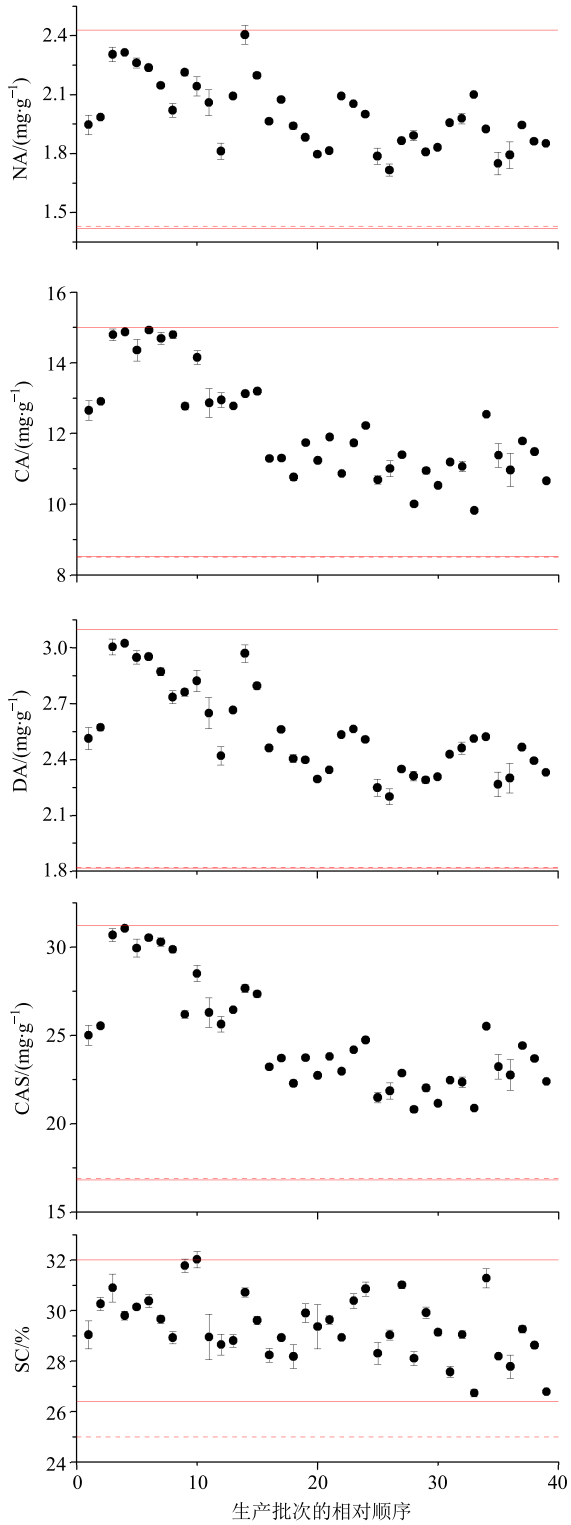
1.4 统计分析

数据处理工作均在 Matlab2014a（美国 Math Works 公司）平台下完成，实验代码为实验室自编。绘图在 OringinPro8.0 中完成（美国 OriginLab 公司）。

2 结果和讨论

2.1 金银花提取浓缩中间体质量初步分析

在过程统计控制（statistical process control，SPC）理论中，过程能力分析前需要判断生产过程是否受控[21]，参考文献方法[22-23]对金银花提取浓缩中间体工段的 5 个质量控制指标分别进行分析，以生产批次的相对顺序作为横坐标，以质量指标为纵坐标，对该工段的质量指标进行质量初步分析（图 2）。39 个点代表 39 个批次的中间体质量指标的均



黑点代表质量指标，虚线代表内控标准下限，实线代表基于休哈特控制图原理计算的控制限

The black dots represent the quality index, the dot line represents the standard limit, the solid lines represent Shewhart control limit based on the principle of Shewhart

图 2 金银花提取浓缩中间体质量趋势图

Fig. 2 Quality trend of *Lonicerae Japonicae Flos* extract

值，每批次 5 个样品质量指标的 s 用误差条显示；虚线代表内控标准；实线是根据休哈特（Shewhart）控制图原理[24-25]计算的控制限（在正态分布情况下，分散幅度处于 μ 范围内的几率为 99.73%）。

由图 2 可见 5 个质量指标的控制限均在内控标准范围内，且没有点超出控制限，初步说明金银花提取浓缩工段中间体的质量具有较好的可靠性和批次间一致性，该工段处于良好的受控制状态。总体上看，5 个质量指标呈降低趋势，经查阅药材批记录发现是药材的质量波动造成的。为了保证产品质量的一致性，需要严格控制药材的来源和品质，这可以通过近红外光谱技术[26-27]（near-infrared spectra technology，NIRs）结合多元统计控制技术[28-29]（multivariate statistical process control，MSPC）来实现，NIRs 可以实现对药材质量的快速检测，MSPC 则可以判断药材质量是否合格。

由图 2 可以发现，NA、CA、DA 和 CAS 的控制下限和内控标准十分接近，这是因为虽然中间体批次内质量的标准差较小，但是批次间的差异相对较大，计算得到的控制限范围就较宽。经研究发现，这是因为 NA、CA、DA 不稳定，生产过程中容易发生相互转化，朱鹏等[30]研究了 NA、CA 和 DA 在中性和碱性条件下的热动力学参数，发现在中性和碱性环境下，NA、CA、DA 之间容易降解相互转化，稳定顺序为 DA＜NA＜CA，在酸性环境下则均较为稳定。因此，为了减小几种质量指标的波动，缩小控制限的宽度，需要让生产全程在酸性环境下进行。实际生产中可以通过绘制工段的生产过程轨迹图[31]对生产的全程进行监控和预警，提高工段的风险管控能力。

2.2 过程能力分析

进一步对金银花提取工段的生产过程能力进行评价。以 NA 为例，根据公式（3），计算其 20%截尾整体标准差 σ 为 0.168 8 mg/g，20%截尾平均值 μ 为 1.927 5 mg/g，计算得 P_{PK} 为 1.115 6。同理，计算得其他质量指标的 P_{PK}，见表 1。同时使用 Bootstrap 算法计算金银花提取工段 PPI 的置信区间。Bootstrap 算法一般要求重复抽样次数要求大于 1 000，以获得较为可靠的结果。本研究中，设置抽样次数为 10 000，置信水平为 95%。结果见表 1。

SPC 理论中一般认为 P_{PK} 大于 1.33（A 级）表明生产过程能力较好（表 2）。但考虑到中药生产的复杂性，参数众多，过程能力指数是否达到要求应

表 1　过程性能分析

Table 1　Analysis of process performance

质量指标	P_{PK} 估计值	95%置信区间	区间宽度
NA	1.115 6	[1.068 3, 1.165 0]	0.096 7
CA	1.111 2	[1.049 6, 1.174 1]	0.124 5
DA	1.117 9	[1.066 7, 1.170 5]	0.103 8
CAS	1.110 9	[1.052 1, 1.170 4]	0.118 3
SC	1.560 0	[1.495 2, 1.624 3]	0.129 1

表 2　PPI 评价

Table 2　Evaluation of PPI

级别	特征值	控制建议
A++	P_{PK}≥2.00	生产能力溢出，考虑成本的降低
A+	1.67≤P_{PK}＜2.00	保持
A	1.33≤P_{PK}＜1.67	能力良好，可适当提高
B	1.00≤P_{PK}＜1.33	能力一般，非关键工段可不提高
C	0.67≤P_{PK}＜1.00	能力需要提高
D	P_{PK}＜0.67	能力十分不足，建议停产检查

该根据具体生产行业具体生产情况进行分析，金银花提取浓缩工段在热毒宁注射液生产过程中属于第 1 步，成分混杂，后续纯化富集的工艺较多，因此可适当放宽生产 PPI 的范围为 1.00～1.33，从表 1 中可以看到，NA、CA、DA 和 CAS 的 P_{PK} 估计值分别为 1.115 6、1.111 2、1.117 9、1.110 9，彼此接近且介于 1.00～1.33，生产能力为 B 级。固含量的 P_{PK} 估计值为 1.560 0，位于 1.33～1.67，生产能力为 A 级，5 个质量指标的生产能力均满足生产要求，表明中间体质量具有较高的批间一致性，和中间体质量初步分析的结果一致。同时，各个质量指标 95% 置信区间的下限也均大于 1.00，表示中间体质量具有较高的可靠性。

3　讨论

分析公式（2），可以发现，在 1 个生产周期内，PPI 的大小主要来自 2 个方面因素的影响，一方面是质量指标的控制限范围，另一方面是质量指标的波动大小。因此，想要提升工段的过程生产能力，一方面需要控制各个质量指标在一个相对较窄的范围，另一方面，要加强工艺参数优化和监控，减少质量指标的波动。根据统计学理论，数据服从正态分布时，数据波动减小，分布的区间也会变小。从长期来看，正常的生产过程均服从正态分布，即提高生产过程能力的关键是降低质量指标的波动。对此，需要收集大量生产工艺参数数据和质量指标数据，使用相关性分析，回归分析等大数据分析方法，着重研究工艺参数与质量指标之间的关系，并通过建立数学模型和数学分析方法寻找关键工艺参数的放行范围，减小质量指标的波动[32]。

本研究将 PPI 中的 P_{PK} 用于热毒宁注射液金银花提取工段过程能力评价，结果表明建立在金银花提取浓缩中间体 5 种质量指标历史数据上的 P_{PK} 可用于一定时期之内中间体质量可靠性和批次间一致性的评价。过程能力分析结果表明金银花提取浓缩工段生产能力较好，中间体质量具有较好的可靠性和批间一致性。在此基础上，可以建立过程统计控制图、生产终点单变量和多变量统计控制图等控制策略对生产的全程、终点进行监控和预警，提高生产风险管控能力。

参考文献

[1] 陈渊源, 吴勇毅. “中国制造 2025”如何破茧解题? [J]. 企业管理, 2015(3): 20-22.

[2] 柳志梅. 药企提升药品质量: 从适应要求到主动追求 [N]. 中国医药报, 2015-11-03(005).

[3] 王　璐. 基于质量源于设计的中药质量分析方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.

[4] 孙顺利. 过程能力指数 C_p、C_{pk} 与过程性能指数 P_p、P_{pk} [J]. 价值工程, 2013, 327(31): 208-209.

[5] 朱慧明, 曾惠芳, 虞克明, 等. 基于多子样的贝叶斯动态过程能力估计与评价方法研究 [J]. 中国管理科学, 2009, 17(4): 170-177.

[6] 张　敏, 何　桢, 李　钢. 考虑过程能力和成本的刀具策略研究 [J]. 哈尔滨工业大学学报, 2009, 41(6): 205-208.

[7] 黄永富, 许文荣, 曹兴建. 全自动生化分析仪检测系统过程能力与不确定度的研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 650-652.

[8] 葛　雯, 李海波, 于　洋, 等. 热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 1027-1036.

[9] 中国药典 [S]. 一部. 2015.

[10] 常秀娟, 孙晓萍, 李　威, 等. 热毒宁注射液对内生致热原性发热家兔的解热作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1307-1310.

[11] 王振中, 鲍琳琳, 孙　兰, 等. 热毒宁注射液抗甲型 H1N1 流感病毒作用机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 90-93.

[12] 孙　兰, 刘艾林, 王振中, 等. 热毒宁注射液及其组分对流感病毒神经氨酸酶的抑制作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 27-31.

[13] 曹泽彧, 常秀娟, 赵忠鹏, 等. 热毒宁注射液抗 A16 型

柯萨奇病毒的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1450-1455.

[14] 孙 兰, 段书敏, 周 军, 等. 热毒宁注射液体外抑制甲型 H1N1 流感病毒的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 848-851.

[15] 王 绚, 张 永, 王珊珊, 等. 南京医科大学附属南京儿童医院 104 例热毒宁注射液致不良反应报告分析 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1066-1069.

[16] 宋亚玲, 倪付勇, 赵祎武, 等. 金银花化学成分研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3656-3664.

[17] 宋亚玲, 王红梅, 倪付勇, 等. 金银花中酚酸类成分及其抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 490-495.

[18] 徐 冰, 周海燕, 史新元, 等. 清开灵注射液生产过程性能指数研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 1930-1934.

[19] 吴庆平, 林素仙, 黄 飞. 非参数 bootstrap 方法及其 MATLAB 实现 [J]. 丽水学院学报, 2012, 181(2): 14-18.

[20] 孔丹莉, 丁元林. 非参数 bootstrap 方法及其应用 [J]. 数理医药学杂志, 2006(3): 232-233.

[21] 陶维胜. SPC 生产统计过程控制 [M]. 北京: 东方音像电子出版社, 2007.

[22] 王永香, 李 淼, 米慧娟, 等. 应用统计过程控制技术研究建立青蒿金银花醇沉过程中实时放行标准 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1501-1507.

[23] 沈 娟, 崔培超, 王永香, 等. 不同种质金银花中有机酸类及苷类成分的测定 [J]. 中草药, 2014, 45(20): 2993-2996.

[24] 王敏华, 周 娟, 沈 丹. 累积和控制图与休哈特控制图联合应用方法 [J]. 湖北工业大学学报, 2008, 94(5): 59-61.

[25] 宋宗伟. 休哈特质量控制图的改进 [D]. 秦皇岛: 燕山大学, 2013.

[26] 刘绍勇, 薛东升, 潘建超, 等. 基于近红外光谱技术的连翘药材质量控制方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(4): 681-685.

[27] 吴 莎, 刘启安, 吴建雄, 等. 统计过程控制结合近红外光谱在栀子中间体纯化工艺过程批放行中的应用研究 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2062-2069.

[28] 周海燕, 徐 冰, 史新元, 等. 统计过程控制在栀子前处理生产工艺中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 16-20.

[29] 谌松霖, 张利红, 陈 聪, 等. 基于灰色理论联合多元统计方法的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 1-5.

[30] 朱 鹏, 苗潇磊, 陈 勇. 绿原酸、隐绿原酸和新绿原酸在中性和碱性 pH 条件下的降解动力学 [J]. 药学学报, 2016, 51(1): 122-126.

[31] 黄红霞, 李文龙, 瞿海斌, 等. 丹红注射液提取过程轨迹及质量在线监控研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1663-1666.

[32] Peterson J J, Lief K. The ICH Q8 definition of design space: A comparison of the overlapping means and the bayesian predictive approaches [J]. *Stat Methods Bio Res*, 2010, 2(2): 249-259.