

前馈控制技术研究进展及其在中药质控中的应用展望

王晓宇, 李文龙, 瞿海斌*

浙江大学药学院 药物信息学研究所, 浙江 杭州 310058

摘要: 前馈控制是化工领域广泛使用的过程控制方法, 主要用于减少控制目标的波动, 也在化学药品生产过程质量控制中得到应用。中药生产过程的前馈控制方法是指在理解物料性质、工艺参数与产品质量之间关系的基础上, 建立工艺参数优化模型, 根据物料性质计算合适的工艺参数, 从而减少原料质量波动对产品质量的影响。主要介绍前馈控制技术的研究进展, 并展望其在中药生产领域的应用前景。

关键词: 质量源于设计; 前馈控制; 实验设计; 制药技术; 质量控制

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)21-4560-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.031

Research progress on feedforward control strategy and its application prospect in quality control of Chinese materia medica

WANG Xiao-yu, LI Wen-long, QU Hai-bin

Pharmaceutical Informatics Institute, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: As a widely applied process control strategy in chemical industry, the feedforward control strategies have been applied in pharmaceutical manufacturing to reduce the quality fluctuation of drugs. The application of feedforward control strategy in the manufacturing of Chinese materia medica (CMM) can help us to understand the relationship between input material attributes, process parameters and critical quality attributes (CQAs), and then to establish an optimal model for the adjustment of process parameters based on input material attributes with the aim of minimizing the variation of CQAs. Before the production of the new batch, the most suitable process parameters for the input materials can be calculated by the optimal model. The motivation of this paper is to provide an overview of recent research on application of feedforward control strategies in pharmaceutical manufacturing and demonstrate perspectives of their application in CMM.

Key words: quality by design; feedforward control strategy; experimental design; pharmaceutical manufacturing; quality control

质量源于设计 (quality by design, QbD) 是当前国际制药领域的先进理念, 已得到了药品监管部门、学术界和工业界的广泛的认同^[1]。QbD 理念强调在知识管理和风险管理的基础上建立药品质量控制系统, 要求在药品及其生产工艺开发时, 充分理解药品及其生产过程, 全面考虑可能对药品质量产生影响的各种风险因素, 采用各种控制策略来确保药品质量, 同时能够持续对生产过程进行改进, 从而不断提高药品的质量控制水平。

前馈控制是广泛使用的过程控制策略之一。在化工生产中, 为了减轻物料质量、蒸气压力、环境温度湿度等波动给产品质量带来的影响, 通常采用前

馈控制方法。近年来的研究表明, 在化学药品生产过程中应用前馈控制方法可以增加对药品生产过程的理解, 达到减小药品质量波动的目的^[2-7]。

不同批次的中药材往往因为产地、气候、采集时间和炮制方法等诸多因素的不同而存在质量差异。中药材质量的波动是导致中成药批次间质量差异的主要因素之一。为减少原料质量波动对成品质量的影响, 研究开发在生产过程中根据物料性质优化工艺参数的方法, 将有助于提高中成药质量的批次一致性。本文简要介绍前馈控制方法以及在药品质量控制中研究进展, 并展望其在中药质量控制中的应用前景。

收稿日期: 2017-06-16

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2014ZX09201022-009-001)

*通信作者 瞿海斌, 从事中药质量控制研究。E-mail: quhb@zju.edu.cn

1 前馈控制

1.1 前馈控制的理念

前馈控制从概念上来说,是指利用工艺的预期结果或者影响对工艺进行调整或控制。前馈控制可技术性应用于工艺控制策略,并概念性应用于质量管理^[8]。

将前馈控制理念应用于中药领域,具体来说,就是通过已有的中药生产批次数据,得到物料信息、工艺参数以及关键质量属性,在此基础上建立回归模型,从而对工艺结果进行预测。在进行新批次的生产前,利用已有模型,根据获取的新批次的物料性质,结合中药生产的预设工艺参数,来预测工艺过程的关键质量属性。然后将预测值与设定指标进行比较,从而对中药生产过程进行调整和控制,使得预期值达到设定的指标,这就达到了前馈控制的目的。

1.2 前馈控制的控制对象

控制对象的选择是将前馈控制应用于中药生产过程的关键步骤,由于中药生产过程往往包括复杂的工艺过程,具体对哪些工艺过程点进行过程控制是一个需要解决的关键问题^[9]。选择合适的控制对象,即选择合适的工艺过程控制点,在此基础上对其工艺参数波动范围进行控制,才能使得前馈控制达到调控生产过程、提高产品质量的目的。

1.3 前馈控制在工业大生产和实验室研究中的应用差异

由于工业大生产环境和实验室规模下进行的中

药生产实际上存在着较大差别,因而前馈控制的应用研究中也会有所区别。在工业大生产条件下,受到法律法规和生产规范的影响,工艺参数往往波动较小。但同时工业生产的生产批次较多,原料质量多存在差异,故在工业大生产中应用前馈控制会更关注物料和中间体的质量信息。同时,工业大生产中还常常存在着记录数据不够准确等问题,故前馈控制在中药生产中的应用需要实验室规模的研究进行补充和完善。

而在实验室规模的中药生产研究中,物料批次往往有限,但是可以较灵活地调整工艺参数。实验室规模的前馈控制研究,能够基于对关键质量属性的影响,对工艺参数进行优化,研究具体工艺的参数波动范围,从而为实际工业大生产提供优化工艺的方法和针对工艺过程的调整思路。此外,对于前馈控制中工艺过程控制点的选择,也可以通过实验室规模的中试实验进行比较和筛选,再应用于工业大生产过程中。

1.4 前馈控制的实施和建模过程

在制药领域,前馈控制方法的实施步骤如图 1 所示^[10]。通过采集工业生产批次数据或实验设计获取的数据 (x, z, y) , 建立回归模型 $y=f(x, z)$, 获取物料性质 (x) 、工艺参数 (z) 与质量指标 (y) 之间的定量关系。在新一批次生产之前,使用已建立的回归模型,根据物料性质 x_{new} 和工艺参数 z_{new} 预测质量指标 y 。

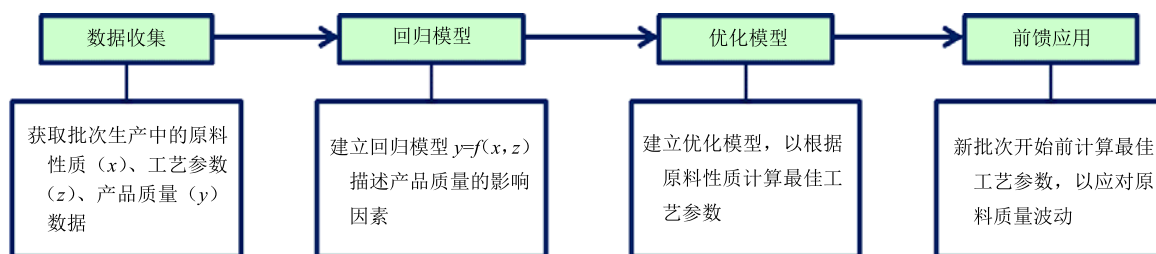


图 1 前馈控制实施步骤

Fig. 1 Steps of feedforward control strategy

基于回归模型, 建立一个以工艺参数 z_{new} 为决策变量的优化模型, 当得到新一批次的物料时, 可使用该优化模型, 根据物料性质计算最佳工艺参数, 以使质量指标的预测值尽量接近目标值。

$$\begin{aligned} & \underset{z_{\text{new}}}{\text{minimize}} \sum_{i=1}^I w_i \cdot \left(\frac{\hat{y}_i - y_{\text{des},i}}{y_{\text{des},i}} \right)^2 \\ & \text{s.t.} \end{aligned} \quad (1)$$

$$Lo_{\text{des},i} \leq \hat{y}_i \leq Hi_{\text{des},i} \quad (1 \leq i \leq I) \quad (2)$$

$$Lo_{z,j} \leq z_{\text{new},j} \leq Hi_{z,j} \quad (1 \leq j \leq J) \quad (3)$$

目标函数式(1)优化的目标是使预测的质量指标与目标质量指标间的相对偏差最小。权重 (w_i) 代表第 i 个质量指标的重要程度。约束条件式(2)是质量指标的控制范围, 约束条件式(3)是工艺参数的可调节范围。

在前馈控制的建模过程中,物料性质和工艺参数是影响质量指标的关键因素。但实际研究中,中药的物料信息十分复杂,且一定程度上来说是与工艺参数相互独立的指标。如何将两种相互独立指标的不同数据进行融合,综合考虑其对质量指标的影响,是在建模过程中需要重点考虑的问题。

目前应用较广、比较成熟的建模方法包括主成分回归(principle components regression, PCR)^[11-12]和偏最小二乘回归(partial least squares regression, PLSR)等^[13-16]。使用 PCR 和偏最小二乘(PLS)方法,能够从复杂的物料信息提取出关键成分信息,以其代表物料信息,从而与工艺参数结合,使用 PLS 建立质量指标的校正模型。除了常见的这些建模方法,还有一些以 PLS 为基础衍生出的建模方法,包括 LS-PLS(least squares-partial least squares)^[17]、S-PLS(serial-partial least squares)、LS-ParPLS(least squares-parallel partial least squares)^[18]以及 SO-PLS(sequential and orthogonalised partial least squares)^[19]等。这些建模方法为中药生产的前馈控制研究提供了可供选择的数据处理方法。

1.5 前馈控制的模型应用

在中药生产过程中,利用前馈控制建立的回归模型可以用于对实际生产过程进行调控和指导。利用过程分析技术如近红外光谱技术,对原料信息进行快速分析和获取,结合设定的工艺参数,预测质量指标,可以指导生产过程的混批投料^[20]。同时利用已有模型,还能够对可调节工艺参数进行优化,从而提高生产过程的过程稳定性和质量一致性。

2 前馈控制在制药领域中的应用

2.1 前馈控制在化学药制药领域中的应用

2008 年, Muteki 等^[2]采用前馈控制方法解决工业生产原料的采购性价比最优问题,即采购能满足终产品质量要求的最低价格原材料。该研究将历史批次的原料质量数据和过程参数数据相结合,采用 PLS 建立原料质量、过程参数与最终产品质量之间的回归模型,根据实际工艺参数允许变化的范围,对所有可获得的原料批次进行选择,最终得到了最优的原料采购方案。

近年来前馈控制方法在化学制药领域得到较多的应用研究。2010 年, García-Muñoz 等^[3]将前馈控制方法应用于湿法制粒,建立了满足产品质量要求的原料质量和工艺条件的设计空间,实现减少因原料差异而引起的产品质量波动。2011 年, Muteki

等^[4]将前馈控制方法应用于药品片剂生产过程,发现影响片剂质量的主要因素是原料质量差异,使用包含大量原料质量数据的数据库,研究原料质量差异对最终片剂质量指标的影响,结合片剂工艺参数,建立预测最终片剂质量指标的回归模型,并根据原料质量差异,优化了工艺参数操作范围,消除了原料质量差异对药品质量产生的潜在风险。高剪切力湿法造粒(high shear wet granulation, HSWG)过程质量波动主要源于活性药物成分批次之间的质量差异, Muteki 等^[5]将前馈控制方法应用于此对象,建立原料质量、HSWG 工艺参数和 HSWG 过程终点之间的 PLS 回归模型,实现减少因 HSWG 过程中操作范围扩大以及原料批次间质量差异而引起质量风险的目的。2015 年, Singh 等^[6-7]提出了前馈/反馈耦合控制系统,将药品连续压片过程中的主压力作为反馈控制变量,将粉末堆积密度作为前馈控制变量,用于控制片剂的关键质量指标(critical quality attribute, CQA),并采用近红外光谱实时监测粉末堆积密度,从而量化粉末堆积密度波动对药品片剂 CQA 的影响。

2.2 前馈控制在生物制药领域中的应用

近年来前馈控制方法在生物制药领域的应用也有报道。2014 年, Mendhe 等^[21]运用了前馈控制理念,验证了在生物药生产中基于过程分析技术实时选择色谱柱的可行性,并对基于前馈控制模型的方法与其他方法的优缺点进行了对比总结。2016, Watson 等^[22]将前馈控制方法应用于切向流微滤(microfiltration, MF)过程的放大研究中,采用基于在线色谱的过程分析技术和基于质量平衡的模型来降低 MF 放大过程产生的风险。

2.3 前馈控制在中药制药领域中的应用

近年来,本课题组在中药制药领域开展了前馈控制研究。2013 年,严斌俊等^[23]将前馈控制方法应用于丹红注射液的醇沉工艺,通过 Box-Behnken 实验设计,建立了浓缩液属性、工艺参数与醇沉上清液性质之间的回归模型,并建立了工艺参数优化模型。在此模型基础上,根据浓缩液属性计算得到优化的工艺参数,使上清液质量的一致性得到了显著提高。

2013 年, Jiang 等^[24]在中药柱色谱研究中应用了前馈控制理念,目的是根据上样液原料的变化调整柱色谱操作工艺参数,从而得到可接受的吸附率。该研究以生产三七总皂苷的关键工艺步骤——柱色谱工艺吸附过程为研究对象,建立了原料的属性、

工艺参数和过程皂苷的吸附率之间的回归模型,加强了对皂苷吸附过程的理解,从而能够实现通过调整工艺参数以适应上样液变化,得到可接受的皂苷吸附率。

2014年,Yan等^[25]运用前馈控制理念对丹参注射液进行研究,在建立原料属性、工艺参数和CQA之间回归模型基础上,建立由物料性质计算最佳工艺参数的优化模型,得到最佳工艺参数操作范围,从而确定CQA的可接受范围,进一步确定可行物料性质空间,为中药质量控制提供了一种新思路。

2014年,李文龙等^[26]将前馈控制方法应用于熊胆粉提取物的精制工艺,利用近红外光谱反映熊胆粉粗提物的性质,建立了熊胆粉粗提物近红外光谱主成分得分、洗涤用醋酸乙酯用量与熊胆粉提取物的纯度与收率的回归模型。对于新批次的洗涤工艺,利用所建模型可以根据熊胆粉提取物的近红外光谱,优化出醋酸乙酯用量,提高最终提取物的纯度和收率。

3 结语和展望

目前在中药生产领域应用前馈控制方法有一些进展,但尚未得到广泛的推广应用。由于中药种类的多样性和组分的复杂性,以及中药材质量具有必然的波动性,使得前馈控制方法在中药生产过程中的应用将有利于提升中药质量的一致性以及生产过程的稳定性。

将前馈控制方法应用于中药生产中主要存在以下几点问题:首先是中药材的复杂性使得较难判断在众多原料性质中哪几个是关键属性,而这一问题单纯依靠目前常用的实验设计方法无法彻底解决;当原料属性数量过多时,则会增加建立回归模型的难度。其次是建立过程模型本身存在一定难度,需要一定的实验设计和数据处理方法,并且需要根据不同情况选择适当的实验设计和建模方法^[27-28]。如果能够克服原料关键属性表征及过程建模中存在的问题,将原料属性、工艺参数与产品质量关联起来建立并优化模型,根据原料质量变化及时调整工艺参数,从而减弱乃至消除中药原材料质量差异对于产品质量的影响,将极大提高中药的生产技术水平,有利于中药生产标准化的实现。

参考文献

[1] ICH harmonised tripartite guideline: Pharmaceutical development Q8 (R2) [EB/OL]. [2009-09-12]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.

- [2] Muteki K, MacGregor J F. Optimal purchasing of raw materials: a data-driven approach [J]. *AIChE J*, 2008, 54(6): 1554-1559.
- [3] García-Muñoz S, Dolph S, Ward H W. Handling uncertainty in the establishment of a design space for the manufacture of a pharmaceutical product [J]. *Comp Chem Eng*, 2010, 34(7): 1098-1107.
- [4] Muteki K, Swaminathan V, Sekulic S S, et al. De-risking pharmaceutical tablet manufacture through process understanding, latent variable modeling, and optimization technologies [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(4): 1324-1334.
- [5] Muteki K, Yamamoto K, Reid G L, et al. De-risking scale-up of a high shear wet granulation process using latent variable modeling and near-infrared spectroscopy [J]. *J Pharm Innov*, 2011, 6(3): 142-156.
- [6] Singh R, Muzzio F, Ierapetritou M, et al. A combined feed-forward/feed-back control system for a QbD-based continuous tablet manufacturing process [J]. *Processes*, 2015, 3(2): 339-356.
- [7] Singh R, Roman-Ospino A D, Romanach R J, et al. Real time monitoring of powder blend bulk density for coupled feed-forward/feed-back control of a continuous direct compaction tablet manufacturing process [J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(1): 612-625.
- [8] ICH harmonised tripartite guideline: pharmaceutical quality system Q10 [EB/OL]. [2008-06-15]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.
- [9] Sahni N S, Isaksson T, Næs T. The use of experimental design methodology and multivariate analysis to determine critical control points in a process [J]. *Chemometr Intell Lab Syst*, 2001, 56(2): 105-121.
- [10] 严斌俊. 数据驱动的中药制药过程质量控制方法及应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [11] Simonaho S P, Ketolainen J, Ervasti T, et al. Continuous manufacturing of tablets with PROMIS-line-Introduction and case studies from continuous feeding, blending and tableting [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 90: 38-46.
- [12] Kang Q, Ru Q, Liu Y, et al. On-line monitoring the extract process of Fu-fang Shuanghua oral solution using near infrared spectroscopy and different PLS algorithms [J]. *Spectr Acta Part A Mole Biomole Spectr*, 2016, doi: 10.1016/j.saa.2015.07.098.
- [13] Silva V H D, Silva J J D, Pereira C F. Portable near-infrared instruments: Application for quality control of polymorphs in pharmaceutical raw materials and calibration transfer [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, doi:

- 10.1016/j.jpba.2016.11.036
- [14] Deconinck E, Djiogo C A S, Bothy J L, *et al.* Detection of regulated herbs and plants in plant food supplements and traditional medicines using infrared spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 142: 210-217.
- [15] Hernandez E, Pawar P, Keyvan G, *et al.* Prediction of dissolution profiles by non-destructive near infrared spectroscopy in tablets subjected to different levels of strain [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117: 568-576.
- [16] Sánchez-Paternina A, Román-Ospino A D, Martínez M, *et al.* Near infrared spectroscopic transmittance measurements for pharmaceutical powder mixtures [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 123: 120-127.
- [17] Jørgensen K, Næs T. The use of LS-PLS for improved understanding, monitoring and prediction of cheese processing [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2008, 93(1): 11-19.
- [18] Måge I, Mevik B, Næs T. Regression models with process variables and parallel blocks of raw material measurements [J]. *J Chemom*, 2008, 22(8): 443-456.
- [19] Næs T, Måge I, Segtnan V H. Incorporating interactions in multi-block sequential and orthogonalised partial least squares regression [J]. *J Chemom*, 2011, 25(11): 601-609.
- [20] 钟文, 陈莎, 章军, 等. 重点是原料还是工艺?——以葛根芩连汤为例探讨中成药质量一致性控制方法 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1027-1032.
- [21] Mendhe R, Thukkaram M, Patil N, *et al.* Comparison of PAT based approaches for making real-time pooling decisions for process chromatography-use of feed forward control [J]. *J Chem Technol Biotechnol*, 2015, 90(2): 341-348.
- [22] Watson D S, Kerchner K R, Gant S S, *et al.* At-line process analytical technology (PAT) for more efficient scale up of biopharmaceutical microfiltration unit operations [J]. *Biotechnol Prog*, 2016, 32(1): 108-115.
- [23] 严斌俊, 郭正泰, 瞿海斌, 等. 丹红注射液醇沉关键工艺参数筛选方法 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1672-1675.
- [24] Jiang C, Gong X, Qu H. A strategy for adjusting macroporous resin column chromatographic process parameters based on raw material variation [J]. *Separ Purific Technol*, 2013, 116(37): 287-293.
- [25] Yan B, Li Y, Guo Z, *et al.* Quality by design for herbal drugs: a feedforward control strategy and an approach to define the acceptable ranges of critical quality attributes [J]. *Phytochem Anal*, 2014, 25(1): 59-65.
- [26] 李文龙, 刘绍勇, 薛东升, 等. 一种基于近红外光谱技术的熊胆粉粗提物洗涤工艺优化方法 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 75-79.
- [27] Jørgensen K, Næs T. A design and analysis strategy for situations with uncontrolled raw material variation [J]. *J Chemom*, 2004, 18(2): 45-52.
- [28] Henriksen H C, Næs T, Rødbotten R, *et al.* Simultaneous modelling of process variables and raw material properties as measured by NIR. A case study from cellulose production [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2005, 77(1): 238-246.