

• 综 述 •

中药生产过程质量控制关键技术研究进展

熊皓舒¹, 田 埂¹, 刘 朋¹, 赵万顺¹, 李晨鸣¹, 朱永宏¹, 叶正良², 章顺楠^{1*}, 闫凯境¹

1. 天士力医药集团股份有限公司 中药先进制造技术国家地方联合工程实验室, 天津 300410

2. 天士力控股集团有限公司, 天津 300410

摘 要: 中医药发展已上升到国家战略层面, 在医药行业贯彻实施“中国制造 2025”战略的新形势下, 中药生产过程质量控制是中药工业需要加快突破的关键领域之一。对中药生产过程质量控制领域在工艺设计、分析检测、过程建模、制造装备等方面的关键共性问题进行解析, 综述了中药生产过程质量控制体系中工艺过程理解、生产过程实时分析方法开发、过程控制策略建立 3 个方面的研究进展; 并结合企业研究实践, 介绍了质量源于设计(quality by design, QbD)、过程分析技术(process analytical technology, PAT)、实验设计(design of experiment, DOE)、多变量统计分析等关键技术在上述 3 个研究方向中的应用进展, 分析了实际工业应用的难点问题并对其应用前景进行展望, 旨在为中药企业应用和提升生产过程质量控制技术提供参考。

关键词: 中药生产过程; 质量控制; 质量源于设计; 过程分析技术; 实验设计; 多变量统计分析

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)16-4331-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.16.030

Recent research progress in key technologies of Chinese materia medica manufacturing process quality control

XIONG Hao-shu¹, TIAN Geng¹, LIU Peng¹, ZHAO Wan-shun¹, LI Chen-ming¹, ZHU Yong-hong², YE Zheng-liang², ZHANG Shun-nan¹, YAN Kai-jing¹

1. National & Local United Engineering Laboratory of TCM Advanced Manufacturing Technology, Tasly Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: The development of Chinese materia medica (CMM) has risen to the level of national strategy. Under the new situation that the pharmaceutical industry implements the “Made in China 2025” strategy, quality control of the production process of CMM is one of the key areas in which the CMM industry needs to accelerate its breakthrough. The key common issues in process design, analysis and detection, process modeling, and manufacturing equipment and other aspects in the field of quality control of CMM production processes was analyzed in the paper. The progress in the three aspects of process understanding, real-time analysis method development and process control strategy establishment in the quality control system of CMM production process was reviewed. Combined with the author’s corporate research practices, this paper introduces the application progress of key technologies such as quality by design (QbD), process analytical technology (PAT), experimental design (DOE), and multivariate statistical analysis in the above three research directions, and analyzes the difficulties problems in practical industrial application. The application prospect is prospected. The purpose of this article is to provide reference for CMM enterprises to apply and improve the quality control technology in the production process.

Key words: manufacture process of Chinese materia medica (CMM); quality control; quality by design (QbD); process analytical technology (PAT); design of experiment (DOE); multivariate statistical analysis

收稿日期: 2020-02-18

基金项目: 2019 年天津市智能制造专项: 基于大数据的中药产品质量管理应用示范

作者简介: 熊皓舒, 高级工程师, 主要从事中药先进制造技术研究。Tel: (022)26735903 E-mail: xionghaoshu@tasly.com

*通信作者 章顺楠, 研究员, 主要从事中药国际化 CMC 与智能制造技术研究。Tel: (022)26736870 E-mail: zsn@tasly.com

药品质量是保障药品安全有效、稳定可控的基础。我国中药工业正在发生从质量源于检验(quality by test, QbT)向质量源于设计(quality by design, QbD)理念的转变,大力发展中药生产过程质量控制技术是保障中药产品质量一致性的前提,也是引领中药制造产业提升的关键路径。《中国制造2025》^[1]、《医药工业发展规划指南》^[2]等战略规划提出,应加快运用自动化、信息化、过程分析技术(process analytical technology, PAT)、大数据等技术,广泛获取和挖掘生产过程的数据和信息,提升质量控制技术,推动中药产品质量提升。中药制造企业正在纷纷引入新工艺、新设备来改进传统制造工艺,一些企业建设了质量管理体系(quality management system, QMS)、制造执行系统(manufacturing execution system, MES)、企业资源计划(enterprise resources planning, ERP)等信息化系统,一定程度上提高了生产效率、提升了生产管理水平。然而由于中药自身的复杂性以及在工艺设计、实时检测、过程建模、生产装备等方面仍旧存在一些关键共性技术亟需突破,中药生产以单元式、间歇式操作为主,未实现整个生产过程的集成控制与反馈优化,生产过程质量控制已经成为影响中药产品质量提升的瓶颈问题^[3]。

中药生产过程质量控制体系的构建主要包括工艺过程理解、生产过程实时分析方法开发以及过程控制策略建立这3个方面。首先,需要深入理解工艺过程、辨析原料属性及工艺参数对质量属性的影响关系,这是构建过程控制策略的基础。接下来,根据控制策略的设计要求,对需要监测或控制的关键工艺参数和关键质量属性,选择适用的分析检测手段来构建离线(off-line)、近线(at-line)或在线(on-/in-line)分析方法;同时,生产过程检测得到的数据,也能有助于加深过程理解,优化控制策略^[4]。控制策略应该贯穿于全批次生产过程中,在工艺开始前,能够针对输入物料属性对工艺进行前馈调节;在工艺过程中,能够基于在线检测指标和控制模型进行过程的实时反馈控制。

本文紧密结合我国中药制药技术的发展趋势,解析了中药生产过程质量控制领域的关键共性问题,综述了工艺过程理解、生产过程实时分析、生产过程控制策略这3个方面技术研究的进展情况,并结合国际先进制药技术进行了对比探讨,旨在为中药企业应用和提升生产过程质量控制技术提供参考。

1 中药生产过程质量控制关键共性问题

中药工业化生产流程是一个复杂的动态系统工程,通常以批次方式生产,通过对原料药材进行生产工艺规定的一系列单元操作,包括提取浓缩、分离干燥等,最后经制剂工艺制备成药。中药工业化生产具有工艺机制复杂、工序步骤繁琐、影响因素多、非线性及交互作用效应显著等技术特点,中药生产过程中环境、设备、工艺参数、人员操作等因素的波动均可能导致过程物料化学成分的转移转化以及物理属性的变化,进而影响产品质量的稳定性^[5]。

中药生产过程质量控制领域存在以下关键共性问题。(1)工艺设计方法缺乏系统性,工艺过程理解不足。高质量产品离不开系统科学的工艺设计,制造工艺各关键环节质控点的精准控制是确保药品质量的基础。由于历史原因及受限于原研时期的科技水平,中药工艺缺乏全面系统的开发设计方法,对工艺参数与质量属性的关系难以精确量化,对工艺参数及其控制限的设计大多基于经验和对个别参数的片面认识,导致对于关键工艺质控点的把握不够充分,工艺操作范围稳健性不足^[6]。(2)实时分析检测技术发展滞后,生产操作及操作参数固化。现有中药生产操作方法着重于设备操作方法和工艺操作参数(如提取时间、醇沉醇度)的固化控制、以及对物理参数的在线控制(如浓缩温度),长期以来欠缺对于质控指标(如有效成分含量、均匀度、水分、密度等)在线检测技术的开发,对于中间体或者产品质量的控制依赖于离线检验,难以依据实时质量波动情况进行工艺调整。(3)分段式单元制造流程,难以构建前馈反馈控制策略。各个工艺步骤的制药装备独立运行操作模式较为普遍,设备操作参数与工艺性能之间的关系没有得到充分研究,尚未达到各工艺单元的集成执行与控制,导致物料转运过程损失、生产效率低等问题;较少从生产全程考虑中药质量在各个工艺单元之间的传递规律,欠缺工艺质量数据的量化模型,导致工艺单元间控制方法独立,难以形成工艺间反馈前馈调节策略,导致药材质量波动在整个生产链条中的传递,引起产品质量波动^[7]。

上述工艺设计、分析检测、过程建模、制造装备等关键共性问题,是限制生产过程质量控制提升的关键因素。全面引入计算机科学、信息技术、数据挖掘等技术,并与QbD、PAT等制药技术相结合,是突破这些共性问题的关键途径^[8]。本文将从中药

生产过程质量控制体系的工艺过程理解、生产过程实时分析、生产过程控制策略这 3 个方面阐述当前的技术研究进展,并结合笔者的企业研究经验对工业应用情况进行探讨。

2 中药工艺过程理解

建立中药生产过程控制策略的基础是对工艺过程的深入理解。结合工艺设计知识以及生产经验,研究清楚输入物料质量、工艺过程与终产品质量之间的相关性,辨析对终产品的质量属性有显著影响的输入物料参数和工艺参数,并通过科学的表征方法将参数间关系数学化、模型化,是依据质量属性目标值来优化工艺控制方法的前提条件。

2.1 传统工艺研究方法

在制造工业中,工艺过程的机制非常复杂,不同过程变量之间往往具有交互作用,且与质量属性间存在非线性关系,这些工艺过程的稳定性由多个过程变量的综合作用所决定。传统中药生产工艺研究方法主要采取单因素实验、正交试验、均匀设计等方法,单因素实验保持其他因素水平不变的前提下,对单个影响因素进行考察,明确了该因素对指标变量的影响,直观性好,目标明确,但是实验次数较多,实验成本较高,同时也未考察因素之间的交互作用;正交试验利用正交表来安排多因素实验,减少了实验次数,同时考虑因素主效应和交互效应,通过方差分析筛选出关键工艺参数的最佳组合点,但是并未建立多因素与指标变量精准的函数关系;均匀设计是考虑在实验范围内均匀散布的一种试验设计方法,多用于多因素多水平和因素效应完全未知的情况,与正交试验相比,虽然减少了实验次数,但没有整齐可比性。

随着科学技术的发展,多种分析检测手段能够更全面地测量出中药生产过程化学和物理属性变化,自动化控制技术则能够快速准确地改变设备参数,同时由于中药产品成分的复杂性,影响因素众多,因素与指标间可能存在复杂的非线性关系与高阶效应,这些传统工艺研究方法已经不能满足更加精确和柔性的工艺调控策略。因此需要综合统计学的知识,更加合理和系统的安排实验,在降低实验周期和实验成本的同时,拟合关键因素与指标变量间的精确的函数关系,提高工艺的灵活性和稳健性。

2.2 基于 QbD 理念的工艺研究方法

人用药品注册技术规定国际协调会议(ICH)于 2008 年颁布 Q8 指导原则,倡导药品工艺开发

QbD 理念^[9]。QbD 是一个科学的、基于风险的全面主动的药物开发方法体系,从产品概念到工业化均精心设计,是对产品属性、生产工艺与产品性能之间关系的透彻理解。对于药品审评机构如美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)、欧洲药品管理局(European medicines agency, EMA)来说,对按照 QbD 概念开发的药品,在审评的过程中将更多地与企业进行沟通,并在对于设计空间范围内的操作变更实行更为宽松的“弹性监管”;对于药品生产企业来说,使用 QbD 将提升新产品和现有产品的工艺能力和灵活性,持续降低药品注册、生产和管理成本。未来我国药物开发和新药申报也将逐步遵循 QbD 理念。

QbD 强调对产品和工艺的理解,以及对工艺过程的控制。在 QbD 方法体系内,实验设计(design of experiment, DOE)是实施 QbD 理念的重要工具之一。DOE 是建立药材原料、工艺参数与中间物料及产品质量之间相关关系的关键技术工具,根据目的通常分为 2 个阶段,第一阶段为因子筛选阶段,常利用 Plackett-Burman、析因设计等方法设计较少的实验从众多因子中筛选少量对响应变量有显著影响的因子,忽略部分交互作用和高阶效应,建立形式简单、精确度相对较低的数学模型;第二阶段为关键因素工艺优化实验,根据因子筛选的结果,选择 Box-Behnken 设计、中心复合设计(central composite design, CCD)等响应面设计方法,拟合关键因子与响应变量间的精确的函数关系,建立能够符合产品质量要求的设计空间(design space)。

DOE 是对实验计划和安排的过程,以便收集到能够通过统计方法分析的数据,从而得出有效而客观的结论。自 FDA 推行 QbD 理念以来,DOE 方法已经在化学药品和生物药品开发过程中得到了广泛应用,在强化工艺过程理解、解析工艺参数与质量属性关系、建立工艺控制数学化模型方面均有许多文献报道。目前国内许多研究者已将 DOE 方法引入中药工艺研究领域的提取、纯化等多个工艺特征及优化研究。许之麟等^[10]针对党参的醇沉工艺,通过 Plackett-Burman 设计,建立了浓缩液固含量、乙醇与浓缩液质量比和乙醇浓度 3 个工艺参数与总黄酮保留率、总固体去除率和色素去除率 3 个关键质量指标之间的数学关系。肖兰英等^[11]以黄芪甲苷转移率和浸膏得率的多指标综合评分为指标,采用 Box-Behnken 响应面法优选出最佳水提工艺,并采

用正交设计试验方法得到最佳醇沉工艺。胡娅菁等^[12]针对垂盆草提取物的流化床制粒工艺,利用 Box-Behnken 试验设计,考察流化床制粒中黏合剂加入速度,液固比和进风温度对颗粒粒径的影响,并分别用响应曲面回归模型及偏最小二乘回归模型研究过程参数对粒径分布进行拟合。研究表明,通过合理的实验因素水平组合和安排,建立多元拟合模型,能够全面解析工艺参数间交互作用,辨析对质量属性的线性和非线性效应,与上述传统工艺研究方法相比,在工艺过程理解方面体现出显著的优势,并为生产过程优化控制策略建立提供了基础。

3 中药生产过程实时分析

在药品生产过程中,过程参数在控制范围外的偏移、原始物料的波动(如杂质干扰)以及环境中的扰动等都会造成批次间波动,影响产品质量。如果这些生产过程波动得不到及时的监测和调整,将可能导致整个批次的失败,甚至后续多个批次的失败。应用 PAT 技术对药品生产过程进行监测和控制,是保证药品质量稳定均一的有效方法。2004 年,FDA 发布的 PAT 技术指导方针^[13]将 PAT 定义为一种用于设计、分析和控制生产过程的方法,通过及时测量原料、生产过程中的物料及过程的关键质量和性能指标,实现确保最终产品质量的目的。PAT 是研究制药过程质量控制的核心技术之一,近些年来已被广泛应用于化学反应、结晶、发酵、流化床干燥、包衣、粉末混合等化学及生物制药工艺的分析、监控及预测,包括药效成分、辅料及水分含量实时测量,生产过程终点判断,前/反馈控制、持续工艺验证、连续生产等。

中药生产过程知识以及对实时分析控制手段的缺乏,导致缺少科学的方法来控制过程中的关键参数,在产品质量出现问题时也难以查找原因,无法实现反馈控制和及时调整,长期以来都是制约中药生产过程质量控制的关键问题。随着计算机、自动化控制、实时数据库、分析仪器、化学计量学等科学技术的发展,并受到监管政策、生产力提升等驱动,中药制药过程测量手段已取得了显著进步,并且应用目标已从那些主要用于工艺过程理化参数测量(如 pH、温度、压力)发展到了对于过程关键工艺质量属性的实时测量。

3.1 中药生产过程分析检测技术

中药分析检测技术主要包括薄层色谱、液相色谱、气相色谱等色谱法,紫外光谱、红外光谱、质

谱、核磁共振等波谱法,以及电化学分析方法等,上述方法为中药物料及生产过程分析提供了丰富的物理化学信息,能够全面反映出中药生产过程在批次间的波动状况。色谱分析方法预处理复杂、耗时长,难以适用于中药生产过程及其中间物料的及时分析,通常用于中间物料和终产品的生产后检测。紫外光谱、红外光谱、近红外光谱等光谱技术具有快速分析的独特优势,使得其在中药生产过程快速分析检测方法开发中发挥出重要的作用。

紫外光谱表征出具有发色团的化合物的吸收峰波长和强度,主要用于测定大类成分总含量,如总生物碱、总黄酮、总皂苷、总糖和鞣质等。红外光谱能够鉴定化合物的官能团组成,主要用于鉴定中药材真伪、种属,跟踪工艺过程的定性物理和化学变化^[14]。近红外光谱能够反映出化合物中 C-H、O-H 和 N-H 等化学键的整体信息,具备样品处理简单、不消耗试剂、绿色环保、无损等特点,是在中药领域应用最多也是前景最为明晰的分析技术,适用于生产现场检测和实时在线分析^[15]。

3.2 中药生产过程检测预处理装置

物料状态(如温度、粒径分布、澄清度、均匀性)是影响基于光谱技术的过程分析仪器检测准确度的关键因素。目前在中药研究领域,过程分析检测方法的研究报道大部分为基础研究,在实验室理想条件下,样品可以很容易地从工艺小试装置上取出来进行离线测定,还能进行粉碎、离心、过滤等预处理,通常所建立分析模型的准确度可以与参考检验方法相当。

然而很多企业探索 PAT 技术的过程中,在实际产线上的工况条件遇到了很多困难,导致这一技术的优势并未充分凸显,是特别需要重视的问题。首先,中药物料在生产过程中的某些状态特性对光谱分析检测产生了严重干扰,亟需从工程学、机械学、物理学、化学分析等技术上进行解决,如中药提取料液含有不溶性固体颗粒,且在沸腾状态下料液充满大量气泡,罐内原位采样会同时受到固体颗粒和气泡影响,无法获取稳定光谱,故常常采用旁路取样、增加过滤装置的设计,设计需平衡采集时滞与流速稳定性之间的关系;醇沉静置工艺需保持料液的静置状态,旁路循环取样会干扰料液状态,必须采用原位采样方式,过程中产生大量絮状沉淀易污染检测探头的光窗;此外,对于高黏度物料(如含糖量高的浸膏),则需要避免在检测探头光窗上黏附

的残留物。采用近红外在线光谱,将生产前与清洁后在光窗上检测到光学信号的强度和轮廓相似性进行对比,是一种有效的清洁残留评估方法^[16]。因此,设计适用于中药特点的具备过滤、除气泡、保温、自清洁等功能的采样装置,是采集到稳定准确信号的基础。

此外,中药成分组成很复杂,化学结构相似的成分间容易出现检测信号的重叠,而在提取、浓缩、醇沉工序等含有大量水或有机溶剂的体系下,溶剂体系也会造成严重的干扰,这对于近红外、紫外、拉曼等光学检测技术非常具有挑战性。

3.3 多变量统计分析工具

中药生产过程分析仪器的应用,使得在生产中应用实时控制和质量保证成为可行。为了全面获取生产过程中的工艺、质量及设备信息,对一个生产过程往往会安装数个过程分析仪器。此外,由于中药大类成分化学结构的相似性,成分化学信息的重叠是不可避免的。因此,生产过程数据一般具有高维数、变量间相关的特点,需要借助于多变量统计分析工具(multivariate statistical analysis)来进行数据分析和信息提取。多变量统计分析的技术核心是以主成分分析(principal component analysis, PCA)^[17]和偏最小二乘(partial least squares, PLS)^[18]为经典代表的多变量投影方法(multivariate projection method),将多变量统计分析融入统计过程控制(statistical process control, SPC)方法,形成了多变量统计过程控制(multivariate statistical process control, MSPC)。MSPC方法通过对生产过程中多个相关的过程变量施加多变量统计分析,将高维原始变量投影到低维特征空间上,反映出过程变量间的相关关系,揭示出复杂的、数据维数高的生产过程变化特征,建立生产过程分析、监测与控制方法^[19]。

基于中药工艺质量相关关系构建的产品知识库与PAT工具的结合使用,将在生产过程中持续挖掘信息、增进过程理解,促使生产过程控制策略的持续优化。在没有充分理解PAT技术概念与方法的情况下,通常容易将PAT技术与近红外、拉曼光谱等快速分析检测技术等同起来,前端缺乏对产品研发QbD思路的运用和工艺设计空间的研究,后端缺乏对全过程工艺质量数据挖掘、过程控制模型的研究,导致工艺固定、控制策略固化、没有改进空间,PAT技术发挥不了工艺调控优化的作用,最终仅作为成

分指标实时测量的工具。PAT技术涉及到制药工艺学、制药工程学、统计学、控制工程学、化学计量学、药物分析等多学科专业知识,企业开展PAT工作前应充分理清方法概念、评估当前工艺控制水平、制定清晰的应用目标。

4 中药生产过程控制策略

原料药材和生产过程都是影响产品质量的关键因素。因此,生产过程控制策略贯穿于整个中药生产过程中,既应考虑到原料药材的质量波动,又应包括工序内实时控制以及工序间的前反馈控制。在研究明确原料属性、工艺参数与产品质量属性之间关系的基础上,构建出反映工艺过程变化特征及其对质量影响的数学模型,是建立生产过程控制策略的核心。工业过程建模主要包括机理建模和统计建模2类方法。

4.1 中药生产过程机理建模方法

机理建模方法,是在工艺过程内在机理研究透彻的基础上,运用化学反应动力学、能量平衡、物料平衡、相位平衡等原理建立的数学模型。对于中药提取、浓缩、萃取、干燥等工艺均有一些机理模型研究,提升了中药工艺理解水平。机理模型的优点是能够精确反映系统内部运行机制、输入输出关系,持续准确地跟踪系统状态变化^[20]。然而,对于中药生产这样具有高度复杂性和非线性的工业过程来说,建立精确的机理模型是有难度的。机理建模方法需要对所研究的对象有深入了解,在精确分析系统运行规律的基础上,采用数学工具对系统进行描述。药材、中间物料和终产品的质量控制在多目标优化问题,生产过程影响因素多、非线性及交互作用效应显著,而中药复杂的组成特性导致化学成分降解转化规律研究并不明晰;因此目前大多数研究往往是简化生产复杂因素、基于实验数据进行的模拟,难以直接运用于生产条件。

4.2 中药生产过程统计建模方法

统计建模方法不探求精确的工艺过程内在机理,通过实验设计或者收集生产数据,对工艺输入、过程与输出数据,采用数理统计方法如回归分析、或者机器学习算法建立模型,又可称为“黑箱模型”。QbD方法体系为这类工艺控制统计模型提供了完整明确的思路,研究流程通常包括辨识关键质量属性(critical quality attribute, CQA)、辨识关键工艺参数(critical process parameter, CPP)、研究工艺过程特征、建立工艺设计空间、开发工艺控制策略。

将风险分析结合 DOE 方法, 基于设计空间来建立工艺控制策略, 以稳健的工艺参数操作范围来应对输入物料的质量波动, 并结合 PAT 方法和工艺理解来构建工艺过程特征, 将工艺过程特征转化为数学模型进行实时计算、预测, 能够实现对输入物料及生产过程的实时优化控制。

4.2.1 基于输入物料属性的中药生产前馈调节策略 输入物料的质量波动如果不在生产过程中加以调控, 将在生产链条中持续传递, 最终导致产品质量波动。研究开发基于输入物料属性的中药工艺参数前馈控制策略, 通过建立物料属性、工艺参数与产品质量之间的数学模型, 依据物料属性变化及产品质量目标来设计最优工艺参数, 能够有效降低或消除原料质量波动对于终产品质量的影响。王晓宇等^[21-22]以苦参、白土苓的渗漉和醇沉过程为例, 利用光谱分析技术快速获取物料质量信息, 将原料质量差异与渗漉、醇沉工艺参数结合进行实验设计, 建立了渗漉和醇沉过程关键生产工艺中物料质量信息、工艺参数和中间体质量间的定量模型, 利用模型指导渗漉和醇沉过程的工艺参数调整, 使得渗漉液和醇沉上清液的关键质量属性符合设定标准并接近目标值, 从而实现了渗漉和醇沉过程的前馈控制。

4.2.2 基于设计空间的中药生产单元控制策略 依据 ICH Q8 指导原则定义^[9], 设计空间是能够保障产品质量的输入变量(如原料性质)和工艺参数的多维空间组合与相互作用, 在设计空间内调节参数可以制造出符合质量要求的产品。企业进行实际生产时, 考虑到生产操作以及设备的控制精度, 通常在设计空间内构建出一个稳健的操作空间, 用于过程参数的控制。在设计空间内的操作不视为变更, 不用向药品监管部门报告; 超出设计空间的操作被视为变更, 通常需要启动监管部门的批准后变更程序, 变更需要批准后方可执行; 当超出操作空间, 而未超出设计空间时, 企业根据质量管理流程对产品质量进行风险评估, 以确定产品是否合格放行。

杨丽等^[23]针对美颜舒气方提取工艺, 以加水倍量、提取时间和提取次数为关键工艺参数, 采用 Box-Behnken 方法优化总黄酮提取量, 建立提取工艺设计空间, 并优选其颗粒剂的成型工艺。吕素方等^[24]针对青钱柳复方提取液喷雾干燥工艺, 首先采用 Plackett-Burman 设计来筛选关键工艺参数, 再结合 CCD 设计建立工艺参数的设计空间以及 95% 置信区间, 提高工艺过程稳定性和可靠性。张建等^[25]

针对龙血竭酚类提取物的精制工艺, 采用 Plackett-Burman 设计筛选关键工艺参数, 再结合 Box-Behnken 设计和 Monte Carlo 仿真法计算获得基于概率的工艺参数设计空间。

4.2.3 基于 PAT 技术的中药生产实时优化控制策略 运用 PAT 技术建立中药生产过程分析方法, 能够实时监测过程状态, 并使之有效地控制以维持在一个所需的状态; 当过程状态超出预定目标时, 通过直接或间接调节相关参数, 使其回到受控状态。基于 PAT 技术的中药生产实时优化控制策略, 可以总结为 2 类方法。

第 1 类方法是通过对关键工艺参数及物料属性的直接测量来实施控制, 包括采用理化传感器(如温度、压力、pH 等), 以及采用过程分析仪器及化学计量学方法的软测量, 如测量物料密度的在线密度仪、结合光谱学与偏最小二乘法的在线分析模型等。近红外光谱分析技术是在中药领域应用最多也是前景非常明晰的一种过程分析仪器, 在药材、中间体和终产品快速检测, 生产过程成分含量监测, 终点判断等方面均有诸多报道^[16]。

第 2 类方法是通过对生产过程特征的实时表征来实施控制, 它不是对关键工艺参数及物料属性的直接测量, 而是针对生产过程输入物料参数、工艺参数、过程检测参数等多维数据, 通过多变量统计分析方法, 辨析出与过程性能及产品质量相关的过程特征, 并将这种过程特征转化为统计变量, 采用多批次统计控制限来实施控制优化。李文龙等^[26]将基于近红外的多变量统计建模方法总结为“过程轨迹”方法, 综述其在中药制药过程实时监控的研究进展。陈厚柳^[27]采用可见光-近红外光谱, 建立了银杏叶柱色谱洗脱过程的多向偏最小二乘(Multi-PLS)模型, 可以有效识别出多种过程异常。杨越等^[28]采用近红外光谱对金银花提取过程进行在线监控, 采用主成分得分、Hotelling T² 和 DMod X 统计量, 来监控投料及过程操作参数等异常波动。

5 结语

中药生产过程质量控制技术是保障产品质量一致性的关键因素, 也是中药制造能力提升的基础。本文从中药生产过程质量控制体系构建的工艺过程理解、生产过程实时分析方法开发、过程控制策略建立 3 个方面, 对 DOE、PAT、数学建模等关键技术的研究与应用情况进行综述。生产过程质量控制研究的最终目标, 是以科学的、精确的工艺过程理

解取代经验的、模糊的知识,以生产过程实时测量取代事后检验,以灵活稳健的操作空间取代固化工艺操作及参数范围,发展以数字化、模型化为特征的全过程实时优化控制模式,这也是中药工业走向实时放行、连续生产等更为先进制药方法的基石。

参考文献

- [1] 周 济. 智能制造——“中国制造 2025”的主攻方向 [J]. 中国机械工程, 2015, 26(17): 2273-2284.
- [2] 胡 彬. 《医药工业发展规划指南》印发 中药被列为重点发展领域之一 [J]. 中医药管理杂志, 2016, 24(22): 2.
- [3] 程翼宇, 钱忠直, 张伯礼. 创建以过程管控为核心的中药质量控制技术体系 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 1-5.
- [4] 程翼宇, 瞿海斌, 张伯礼. 中药工业 4.0: 从数字制药迈向智慧制药 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 1-5.
- [5] 熊皓舒. 中药质量及制药过程一致性评价方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [6] 程翼宇, 瞿海斌, 张伯礼. 论中药制药工程科技创新方略及其工业转化 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 1-3.
- [7] 徐 冰. 中药制剂生产过程全程优化方法学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [8] 熊皓舒, 章顺楠, 朱永宏, 等. 中药智能制造质量数字化研究及复方丹参滴丸实践 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1698-1706.
- [9] The international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. ICH Q8 (R2) pharmaceutical development [EB/OL]. 2009. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
- [10] 许之麟, 黄文华, 龚行楚, 等. 设计空间法优化党参一次醇沉工艺 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4411-4416.
- [11] 肖兰英, 刘 洋, 吴 东, 等. 多指标综合评分法优选黄芪通便颗粒水提醇沉工艺 [J]. 江西中医药, 2019, 50(3): 57-61.
- [12] 胡娅菁, 王 刚, 骆 英, 等. 垂盆草提取物流化床制粒过程参数的响应曲面模型及偏最小二乘模型研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(5): 480-484.
- [13] Food and Drug Administration. Guidance for industry: PAT-a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance [EB/OL]. 2004. <https://www.fda.gov/media/71012/download>.
- [14] 郑辛甜. 中药酚酸类和黄酮类化合物的降解规律研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [15] 李文龙. 痰热清注射液生产过程质量控制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [16] Zhang S, Xiong H, Zhou L, et al. Development and validation of in-line near-infrared spectroscopy based analytical method for commercial production of a botanical drug product [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174: 674-682.
- [17] Wold S, Esbensen K, Geladi P. Principal component analysis [J]. *Chemometr Intell Lab*, 1987, 2(1/3): 37-52.
- [18] Geladi P, Kowalski B R. Partial least-squares regression-a tutorial [J]. *Anal Chimica Acta*, 1986, 185(1): 1-17.
- [19] Kourti T. Process analytical technology and multivariate statistical process control-Wellness index of product and process-Part I [J]. *Proc Anal Technol*, 2004, 1(1): 13-19.
- [20] 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, 2014.
- [21] 王晓宇, 李文龙, 瞿海斌. 前馈控制技术研究进展及其在中药质控中的应用展望 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4560-4564.
- [22] 王晓宇, 李文龙, 瞿海斌. 基于药材光谱数据的前馈控制在三七醇提过程中的应用研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3127-3134.
- [23] 杨 丽, 黄兴国, 路志正, 等. QbD 理念的国医大师路志正名方研究: 美颜舒气方提取工艺及颗粒成型工艺优化研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4336-4341.
- [24] 吕素方, 龚 明, 罗晓健, 等. 基于 QbD 理念的青钱柳复方提取液喷雾干燥工艺的优化实验 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(12): 1410-1416.
- [25] 张 建, 张 欣, 毕宇安, 等. 设计空间法研究龙血竭酚类提取物的精制工艺 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3546-3552.
- [26] 李文龙, 瞿海斌. 基于近红外光谱技术的“过程轨迹”用于中药制药过程监控的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3506-3509.
- [27] 陈厚柳. 银杏叶提取和层析过程在线质量控制方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [28] 杨 越, 王 磊, 刘雪松, 等. 近红外光谱结合多变量统计过程控制 (MSPC) 技术在金银花提取过程在线实时监控中的应用研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3497-3504.