

基于数据驱动的中药制药过程质量标志物（Q-Marker）监测方法研究及实践

张磊^{1,2}, 林梅^{1,2}, 陈雪艳^{1,2}, 苏小琴^{1,2}, 尚献召^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 张铁军³, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 建立符合中药特点的制药过程质量监测体系是提升中药质量水平的关键措施。中药质量标志物（quality marker, Q-Marker）创新概念的提出, 为中药质量表征开辟了新模式。中药产业智能化转型中产生的工业大数据将成为企业的核心资产, 对这些数据进行充分挖掘将为质量监测技术开发提供有力支撑。依托前期研究成果, 提出基于数据驱动的中药制药过程 Q-Marker 监测方法, 介绍了该方法的技术路线, 包括中药 Q-Marker 监测标识识别, 制药工业质量数据挖掘及过程分析技术体系建立 3 个关键步骤, 并阐述了实施各步骤所涉及的关键技术。最后, 以注射用益气复脉（冻干）生产过程超滤工序为例, 介绍了该方法在中药工业质量监测中的具体应用, 为智能化时代下, 中药工业构建具有自身特色的质量控制技术提供参考。

关键词: 质量标志物; 智能制造; 过程监测; 数据挖掘; 过程分析技术; 注射用益气复脉（冻干）

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)07-2452-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.031

Method for monitoring quality marker in manufacturing process of traditional Chinese medicine based on data-driving and its application

ZHANG Lei^{1, 2}, LIN Mei^{1, 2}, CHEN Xueyan^{1, 2}, SU Xiaoqin^{1, 2}, SHANG Xianzhao^{1, 2}, LI Dekun^{1, 2}, ZHANG Tiejun³, JU Aichun^{1, 2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: The establishment of a quality monitoring system for the pharmaceutical process that meets the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) is a key measure to improve the quality of TCM. The initiation of the innovative concept of TCM quality marker (Q-Marker) made a new mode for quality characterization of TCM. The industrial big data generated in the intelligent transformation of the TCM industry will become the core assets of enterprises, and the full mining of these data will provide powerful support for the development of quality monitoring technology. Relying on the results of previous research, a method for monitoring Q-Markers in the manufacturing process of TCM based on data-driving was proposed in this paper. The technical route of the method with three key steps was presented, which included the identification of Q-Markers as process monitoring indications, quality data mining in pharmaceutical industries, and building process analytical technology system. The key technologies for each step were introduced. Finally, the method was applied to the process quality monitoring in TCM manufacturing, in the case of the ultrafiltration process in the production of Yiqi Fumai Lyophilized Injection. This paper provided reference for TCM industry to establish quality control technologies with its own characteristics.

Key words: quality marker; intelligent manufacturing; process monitoring; data mining; process analytical technology; Yiqi Fumai Lyophilized Injection

中药产品质量是保障中药制药产业发展的基石, 持续提升中药质量控制水平是中医药现代化与

国际化工作的目标, 也是中药工业高质量发展的基础。中药质量控制水平的进步需要以中药制药工程

收稿日期: 2023-10-10

基金项目: 天津市制造业高质量发展专项资金 (ZZY20232088)

作者简介: 张磊, 男, 高级工程师, 博士, 从事药品生产过程分析技术及智能化系统建设研究。E-mail: zhanglei201312@tasly.com

*通信作者: 鞠爱春, 男, 正高级工程师, 从事中药注射剂工艺及质量控制研究。E-mail: juach@tasly.com

科技创新为支撑。中药制药工程科学的首要任务，是通过科技创新建立符合中药特点的质量控制方法与先进制药技术体系，根据中药制药现状，解决控什么、测什么、如何控、如何测等工程科技难题^[1]。围绕该任务，引进创新质量研究理念，挖掘中药质量内涵，构建具有中药特点的质量表征体系，从而形成质量控制指标，将成为解决“控什么”及“测什么”难题的突破口。识别中药制造关键工序，将质量目标设计进关键制造工序中，创建过程分析技术（process analysis technology, PAT）平台并借助数据挖掘算法对制药过程建模，进而对质量目标实施全过程监测，为解决“如何控”及“如何测”问题提供技术条件。

中药质量标志物（quality marker, Q-Marker）及其方法学的建立，为中药质量表征与评价开创了新的模式。中药 Q-Marker 来源于中药材及其加工过程，可以作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[2]。中药 Q-Marker 将药效物质与中药生物属性、组方配伍理论相融合，强化了中药有效性-物质基础-质量控制指标的关联度^[3]，将其作为质量控制目标符合中医药自身特点。随着中药产业智能化与信息化转型的广泛开展，大量工业传感器、智能检测仪器及网络信息系统被用于中药制造过程数据采集与管理，逐渐形成制药工业大数据。数字化时代涌现出的数据挖掘技术为从海量制药过程数据中辨析质量变化规律，为建立质量控制方法提供了强大的技术引擎。本文根据中药及其制造工业特点，结合笔者在中药质量控制技术方面的研究工作，提出构建基于数据驱动的中药制造过程 Q-Marker 监测方法，其核心涉及中药 Q-Marker 识别、工业数据挖掘、PAT 系统开发 3 个关键技术领域。同时，将该方法在注射用益气复脉（冻干）（Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM）产品质量控制中进行了产业转化应用。本方法可为开发具有自身特色的中药工业质量控制技术提供思路，也为数字化时代下中药制药工程科技创新提供参考。

1 中药制药过程监测 Q-Marker 的必要性

药品质量控制水平的提升，需要以不断进步的药品监管科学为引导。美国食品药品监督管理局于 2004 年颁布《过程分析技术指南》，明确指出应增强对制造过程的理解和控制能力来确保持续生产出质量符合要求的药品，并鼓励制药行业开展对制药过程分析创新技术的研究与应用。国家药品监督管

理局于 2017 年加入国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）以来，持续推进药品监管与国际先进技术接轨，逐步在工业界转化实施国际先进标准与指南。其中，ICH Q8（R2）倡导采用质量源于设计理念保障药品质量，强调要明确物料性质与工艺参数对产品质量的影响规律，重视对产品关键质量属性和制造工艺的理解及生产过程的控制。根据以上原则，中药质量控制将从成品质量检测传统模式转型为对制造全过程控制的新范式。在认知层面，需要不断提升对制造过程质量变化规律的理解。在工程研发上，应逐步突破制造过程测管控关键技术难题，围绕制造过程各工序构建控制策略。这其中首先需要明确定义制造过程中“测”的对象，根据中药自身特色与临床功效设计合理的质量控制指标，基于该指标实施中药制造过程监测。

制药过程控制已经成为提升中成药质量水平的关键路径，而确定质量评价指标是实现制造过程质量管控的前提。现代中药质量控制通过借鉴化学药质量评价模式，建立了以指标性成分检测为依据的过程质量控制体系。但是，中药制剂成分复杂，临床作用机制不明，单一或几个指标性成分与药效相关性不强^[4]。另一方面，不同药材往往含有同一成分，多数质量检测中的“有效成分”虽然与中药功效相关，但专属性、特异性及在方-证对应方面的针对性不足，达不到合理评价质量的要求^[5-6]。中成药多以复方制剂作为临床给药形式，药效物质基础是通过具体临床方剂发挥功效，在方剂配伍的环境下揭示药效物质基础更能反映临床疗效^[7]。由此中药制剂及生产过程质量评价指标需要充分考虑中药组方配伍规律，才更符合中医药理论。中药制剂的生产经历药材、饮片加工、提取物及制剂等过程，产业链较长，生产过程会发生复杂的物理及化学变化。《中药新药质量标准研究技术指导原则（试行）》强调对药材/饮片、中间体、制剂药用物质在不同环节间的量质传递研究，从而提高全过程质量控制水平。因此，中药制剂质量控制指标需要具备质量传递与可溯源的特性，从而揭示质量在整个生产全过程的传递规律。综上，简单照搬化学药的质量控制模式不能反映中药本身的特色及临床疗效，也无法充分表征中药质量内涵，需要构建符合中药用药规律及中药生产特点的制造过程质量评价体系。

针对以上问题,需要对中成药进行全面、系统性的质量研究,识别与临床疗效紧密相关的关键质量属性,形成质量控制指标群。中药 Q-Marker 理念为中药质量研究开辟了全新思路,为合理设计质量控制指标提供了依据。中药 Q-Marker 从有效性、特有性、复方配伍环境、质量传递与溯源及可测性 5 个要素反映了中药质量的科学内涵,形成了“五原则”的研究路径^[3]。“有效性”是 Q-Marker 的核心, Q-Marker 理论将传统中药药性(味)纳入物质基础研究,强调化学成分与“药性”和“药效”及临床显效形式间的关联关系,形成“性-效-物”三元论创新思维,使 Q-Marker 充分表征了中药治疗疾病的物质基础,反映了中药自身特色的质量内涵^[8]。基于“有效性”原则, Q-Marker 可以作为表征中药安全性和有效性的指标进行质量评价与过程监测。“特有性”指 Q-Marker 能代表同一类药材的共有性并区分与其他类别药材的特征性成分,或能反映同一类、不同中药材间的差异性成分^[9]。“特有性”是中药质量控制“专属性”的基本条件,能够对药材真伪进行鉴别和评价^[9]。基于特有性内涵, Q-Marker 能够作为特征性成分反映制造过程质量变化趋势,评价产品质量批次间的差异。复方配伍理论是中医药理论的核心内容之一,同一中药材在不同方剂中发挥的作用及其药效物质可能不同,中药 Q-Marker 针对疾病病因和治法治则,从方剂配伍环境出发,着眼于方剂临床运用最终效应成分及其功效的临床表达,使质量研究还原到中医药理论和临床作用的本质^[3]。在对中药复方制剂的质量控制中采用 Q-Marker 为指标,能够更加准确反映方剂的临床疗效,与中医药理论联系更加紧密。中药制药过程控制需要对质量指标开展量值传递分析与质量溯源,中药 Q-Marker 从植物中的生物合成出发,经历药材及饮片加工、提取制剂生产,到体内代谢全过程,显示出质量的传递性与溯源性,具有建立全程质量控制体系的应用价值^[10]。因此,围绕中药 Q-Marker 将有利于建立中药生产全程质量控制体系。中药生产过程的质量控制,需要首先对指标成分进行定量分析,并对其开展过程监测,才能充分体现其量值传递规律。Q-Marker 具有一定含量或暴露量,具备定量测定的方法并且测定方法符合专属性要求,即“可测性”特征^[10]。使 Q-Marker 能够准确表征工艺参数对质量的影响,适用于在中药生产过程中进行定量分析,从而充分反映量值传递规律,使 Q-

Marker 在中药生产过程中能够被定量分析,表征工艺参数对质量的影响,从而充分反映量值传递规律。

基于中药 Q-Marker 内涵,以中药 Q-Marker 为质量控制指标群,能够充分反映与中药临床有效性密切相关的质量属性,同时保留了中药遣方用药的基本特色,符合中医药传统理论。在中药制造过程中对 Q-Marker 实施监测,可以从药材源头到成方制剂全面表征中成药质量溯源及变化规律,为具有产业特点的中药制药工程技术升级研究提供目标导向。因此,有必要开展生产过程中 Q-Marker 监测技术研究。在 Q-Marker 理论体系指导下,国内研究者对多种中药材及复方制剂的 Q-Marker 开展了预测分析研究^[11-14],为识别 Q-Marker 并将其作为质量控制指标提供了依据。

2 基于数据驱动的中药 Q-Marker 过程监测技术建立

《中国制造 2025》着眼于建设制造业强国战略目标,提出以加快新一代信息技术与制造业深度融合为主线,以推进智能制造为主攻方向的指导思想,为中药制造工程技术创新发展指明了新的方向。《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》指出要促进信息化、智能化与工业化相融合,加快中药制药的现代化进程。以政策为引导,向数字化与智能化转型已经成为中药制药产业升级的突破口。大数据是当今世界的潮流和智能化时代的典型技术特征。在推进智能制造建设进程中,中药工业加速引进自动化控制设备、工业传感器和现代分析仪器采集制造数据,通过工业网络与信息化系统对数据进行存储与管理,积累了海量生产过程与产品质量数据,形成了以工业大数据为主体的新型信息资产,其中蕴含丰富的知识价值。对中药制药工业数据充分挖掘,将获取比传统实验室研究更加全面的质量规律信息,转变依靠经验做出管理决策的模式,为制药过程质量控制、制药工艺品质优化、生产管理及企业经营决策提供技术支撑^[15]。因此,中药制药工业对采用先进数据挖掘技术具有强烈意愿,使基于数据驱动的生产过程控制创新技术逐渐形成。

基于数据驱动的中药制造 Q-Marker 监测,是将中药自身质量特点与中药工业数字化智能化转型技术趋势相融合的中药制药过程控制体系,该技术建立的技术路线见图 1。首先,识别中成药 Q-Marker 并将其设计成为制造过程质量控制指标。其次,借助现代检测仪器及过程分析设备持续收集工业化生



图 1 基于数据驱动的中药 Q-Marker 过程监测方法技术路线

Fig. 1 Technical route of method for monitoring Q-Marker in manufacturing process of TCM based on data-driving

产过程中的 Q-Marker 数据与工艺数据,利用统计分析、机器学习等数据挖掘技术对大量历史数据进行解析,进一步明确 Q-Marker 在生产中的变化规律及其与产品质量间的关系,制定出 Q-Marker 过程控制标准。最后,构建中药制药 PAT 系统,通过数据分析开发 PAT 模型用于对 Q-Marker 实施过程监测,确保制造过程 Q-Marker 符合制定的控制标准,最终保障中成药质量稳定可控。其中,制药工业质量数据挖掘与 PAT 技术体系建立,都需要大量制药过程数据积累及数据分析技术作为保障。

2.1 中药 Q-Marker 过程监测指标识别

辨识中药 Q-Marker,明确与药性、药味及药效相关联的化学实体,为中药质量控制提供具体指标。中药 Q-Marker 方法学为识别中药所含 Q-Marker 打造了丰富的技术工具。在理论创新层面,中药 Q-Marker “五原则”理论体系为 Q-Marker 的发现提供了路径^[3],如在针对当归四逆汤的质量研究中,根据“五原则”筛选出了阿魏酸、藁本内酯、肉桂酸等 9 个 Q-Marker^[16]。“性-效-物”三元论是将“药性”相关物质纳入中药 Q-Marker 研究中,解析药性(药味)或药效与不同化学成分群及化学实体的关联关系^[8,10]。在该理论指导下,可以利用仿生技术及生物效应模型表征“功效五味”,借助电子鼻、分子受体、系统生物学等技术发现与中药药性-药效相关的 Q-Marker^[8,17]。在机制研究方面,由于 Q-Marker 与中药药效密切相关,可采用成分分析结合活性检测^[18]、网络药理学^[19]等技术发掘 Q-Marker。

中药 Q-Marker 理论的广泛应用为质量标准提升提供了有力支撑。依据中药 Q-Marker “五原则”,Q-Marker 应对中药形成过程各环节的化学成分组进行系统表征,明确量值传递及其变化规律。中药质量控制应着眼于中成药形成全过程,建立基于质量传递与溯源的全程质量控制体系。因此,需要将中药 Q-Marker 作为制造过程或关键制造单元的评价指标,形成药材/饮片、中间体(中间产物)、制剂全流程的 Q-Marker 监测与控制模式,通过对制造过程 Q-Marker 的监测,确保质量控制指标在生产过程中的量值传递处于受控状态,从而保障产品质量稳定可控。

2.2 中药制药工业质量数据挖掘

中药工业向数字化、智能化转型进程中,先进制造装备与工业传感器的普及,使制造过程能够及时记录不断细化的工艺参数与状态参数。现代检测技术如色谱^[20]、质谱^[21]、核磁共振^[22]等技术的推广,更加全面地表征了生产过程及产品质量数据。中药制造工艺参数、过程变量、物料检测数据、质量检验数据形成了多样化的中药工业数据生态网,是中药产业重要的知识资源。如何充分利用这些大数据资源,已成为中药智能制造及质量控制研究的热点问题^[23]。

中药制药工业数据的利用,需要以数据挖掘技术为支撑,常用的数据挖掘方法包括统计学、多变量统计过程控制、机器学习等。近年来,中药领域在利用数据挖掘进行质量评价与控制方面开展了诸

多理论与产业实践。制药企业应该每年进行产品质量回顾分析^[24]，对于中药过程参数及质量相关历史数据，可采用主成分分析和偏最小二乘算法实施回顾分析，根据统计量评估具有高风险的过程变量及潜在的风险批次，辨识出影响成品质量的关键变量^[25]。机器学习是解决大数据问题的重要技术，可借助数学模型来发现中药制造过程规律，实现对工艺的控制。在一项对热毒宁注射液工业数据挖掘的研究中，研究者依托数字化工厂收集了 200 多批次金银花和青蒿浸膏生产过程数据，采用回归树、随机森林和梯度提升算法建立醇沉工艺模型，根据模型性能参数识别出关键变量，并最终优化了工艺控制范围^[26]。神经网络作为人工智能领域最受关注的技术，在中药制药数据挖掘中也得到应用，如在三七柱色谱过程中收集多个历史批次光谱数据和质量数据，采用卷积神经网络建立预测分析模型，得到满意的效果^[27]。徐冰等^[28]提出了中药工业大数据分析架构，并针对中药制造过程质量传递结构及专业性特征，开发了一系列数据建模关键技术，为中药制造大数据深度分析提供了策略。已有研究评估了不同数据分析技术在中药质量控制中应用的可行性，其具体方法与理论成果为中药制药工业数据挖掘提供了丰富的技术储备。

围绕 Q-Marker 开展的中药工业数据挖掘工作主要包括 2 个方面内容。首先，利用现代分析仪器，在商业化生产中的关键制造工序或制造全流程持续采集 Q-Marker 检测数据，经过一定时间的累积形成制造过程 Q-Marker 历史数据集。其次，借助统计分析等数据挖掘方法解析不同工序 Q-Marker 指标长期以来在实际生产中的波动规律，以数学模型等方式建立制造过程 Q-Marker 与成品制剂中对应的 Q-Marker 指标间的关联关系。在此基础上，以成品制剂 Q-Marker 指标的控制标准为依据，通过模型计算得出制造过程中间体 Q-Marker 控制标准。目前，针对化学药品的过程控制，国家药品监督管理局药品审评中心已经发布的技术要求对关键中间产品制定控制标准^[29]。但是对中药制药过程中间体的标准尚未有明确的指导原则与技术要求。因此，借助工业数据分析制定中药过程关键中间体 Q-Marker 指标的控制标准，对实施中药制造管控具有现实的指导意义。

2.3 PAT 技术体系构建

由于中药化学组成及制造过程的复杂性，过程

参数的可测性和可观性成为能否科学管控中药制药过程的关键因素^[1]。中药生产中的原料、中间体及产品的质量分析一般采用离线检测方式，质量信息的获取滞后于生产过程，不利于及时控制产品质量。PAT 通过及时测定原料、过程中物料及生产过程的关键质量及性能指标，来设计、分析和控制生产过程^[30]。中药制药 PAT 结合了过程检测、数据分析、数学建模等关键技术，辨识过程物料质量属性、过程参数及产品质量属性间的关系，对制药过程物料质量属性及过程性能实施测量、分析与控制^[31]。中药制药 PAT 技术体系的建立是一项系统工程，基于中药制药生命周期及其 PAT 特点，PAT 方法建立包括过程认知、过程测量、过程控制、过程建模和持续改进 5 个关键步骤^[31]。王馨等^[32]介绍了中药制造 PAT 方法开发的具体流程，包括设备与数据需求评估、分析目标设定、分析工具选择、方法开发与验证以及持续维护等步骤。在产业实践中，以近红外光谱（near-infrared spectroscopy, NIRS）为代表的过程检测技术已成为中药制造实施 PAT 的主要技术手段，得到了广泛的研究与应用^[33-34]。《中国药典》2020 年版^[35]收录了 NIRS 和拉曼光谱法的指导原则，明确了对物料均匀性和定量分析的标准操作流程。《美国药典》^[36]提供了 NIRS 分析方法的开发标准，规定应进行方法专属性、线性、检测范围、准确度、精密度和稳健性 6 项性能验证。这些研究成果与技术标准为中药制造 PAT 体系的构建与应用提供了指导。

中药制造 Q-Marker 的 PAT 技术体系建立，是在确定制药过程 Q-Marker 前提下，根据中药产品工艺特点，选择适用于分析目标和物料属性的过程检测技术，持续采集商业化规模的制造过程数据，通过建模技术开发针对 Q-Marker 定量分析的 PAT 方法。生产过程监测贯穿于中成药的生产全过程，需要在药材/饮片、中间体、生产过程物料及成品制剂不同阶段，建立 Q-Marker 的 PAT 监测技术。可采用 PAT 方法对药材中的 Q-Marker 含量进行定量分析，从而评价药材质量。如白钢等^[37]建立了对金银花中绿原酸、异绿原酸 A 等 4 个 Q-Marker 同时定量分析的 NIRS 模型，可用于 Q-Marker 含量的快速测定。同时，通过神经网络算法开发了 Q-Marker 与抗炎活性间的关系，实现了通过 NIRS 扫描即可以评价金银花的抗炎功效。在饮片炮制加工中采用 PAT 技术，可快速评价炮制前后制品质量变

化, 如对陈皮生品及饮片中 5-羟甲基糠醛、芸香柚皮苷等 5 个指标成分建立了 NIRS 定量分析方法, 为饮片质量评价与炮制工艺控制提供了快速、简便的分析方法^[38]。对于生产过程的控制, 基于前期设计的 Q-Marker 过程控制标准, 借助 PAT 方法实施过程监测。对于生产工序中间体, 建立 PAT 方法对中间体进行定量分析^[39-40], 评价中间体的质量是否满足要求, 或根据中间体质量指标建立前馈控制策略^[41]。在生产设备或管路中安装 PAT 检测仪器或传感器, 采用 PAT 技术对工艺过程中物料质量进行在线监测, 实时分析质量指标的变化趋势, 如提取^[42]、柱色谱过程^[43]等, 可判断过程质量是否处于受控状态。同时, 借助 PAT 获取的过程监测数据对生产工艺进行控制, 如对三七大孔树脂吸附工艺采用紫外-可见光谱技术监测皂苷含量, 从而精确控制过程终点^[44]。通过将 PAT 方法部署在中药制造各环节的管控中, 实现对制造过程质量监测, 提升中药制造过程质量控制水平。

3 YQFM 质量管控实践

YQFM 是由红参、麦冬及五味子为原料, 采用现代工艺精制而成的中药无菌冻干粉针剂。其中, 红参为人参的栽培品经过蒸制、干燥工艺而成的炮制品, 性偏温, 具有大补元气、复脉固脱、益气摄血的功效^[45], 中医临床上广泛用红参对虚脱患者进行补益^[46]。近年来, 围绕 YQFM 的物质基础^[47]、药效机制^[48-50]及临床疗效^[51]开展了系统性研究, 对产品的认知不断深入, 有必要借助现代工程理论与创新技术实施制药过程管控, 不断提升产品质量水平。中药制造 PAT 已经成为中药工业实施先进制造的关键技术之一^[31]。YQFM 生产过程制造工序较多, 包括提取、醇沉、配液、超滤、除菌滤过及冷冻干燥等。前期工作将 PAT 引入 YQFM 生产过程中, 开展了基于 NIRS 的 PAT 分析方法研究, 包括红参乙醇提取^[52]、麦冬水提取^[53]及五味子水提取^[54]过程的在线分析, 红参提取物快速质量检测^[55], 制剂过程中间质量快速分析^[53]等, 形成了基于 PAT 的 YQFM 生产过程质量分析体系。通过 PAT 体系能够对指标成分在 YQFM 制造过程中的变化进行实时分析, 实现了关键质量指标在生产过程中的可视化, 有助于及时判断制造过程中质量的变化趋势, 为进一步开发相应的质量监测技术与工艺控制策略提供基础。本文在前期研究的基础上, 依据所提出的技术路线, 在 YQFM 制造过程关键制造工序中开发了

基于数据驱动的 Q-Marker 监测技术, 并应用于商业化生产质量管控中。

3.1 Q-Marker 的识别

前期基于中药 Q-Marker 理论, 笔者采用中药药性学、药效学及网络药理学等方法, 对 YQFM 的 Q-Marker 完成了预测研究^[56], 并将其与 YQFM 临床有效性开展了关联分析^[57], 最终确定 10 种人参皂苷类物质 (人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rd、Re、Rb₂、Ro、Rg₃), 3 种麦冬皂苷类物质 [麦冬皂苷 C、麦冬苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、偏诺皂苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃木糖基-(1 \rightarrow 4)- β -D-吡喃葡萄糖苷], 及果糖和五味子醇甲合计 15 个化学成分为 YQFM 的 Q-Marker。通过对 Q-Marker 的识别, 进一步明确了 YQFM 中与质量相关的物质基础, 为设计制造过程质量控制目标提供了依据。

依据组方配伍原则, YQFM 以红参为君药, 麦冬为臣药, 五味子为佐药。从 YQFM 识别出的 15 个 Q-Marker 中, 10 个来源于红参、4 个来自麦冬、1 个来自五味子, 数量上与该制剂的药材配伍地位一致。YQFM 作为中药复方制剂, 其所含的 Q-Marker 数量较多, 不同化学实体的理化性质及含量存在较大差异, 将其全部作为制造过程质量控制指标同时进行监测存在较大难度。红参作为君药, 发挥大补元气、复脉固脱的主体作用。因此, 本研究选取来源于红参中的人参皂苷 Rb₁、Rg₁ 和 Re 为代表, 作为 YQFM 制造过程 Q-Marker 指标, 对本文提出的技术路线开展示范性研究, 为进一步将更多 Q-Marker 纳入过程质量监测体系提供参考。

3.2 关键制造工序 Q-Marker 控制标准建立

作为无菌药品, YQFM 在制剂成型过程中一方面应保障制造环节的无菌性, 去除微生物及其他潜在有害成分, 另一方面还需要对药效物质的含量进行严格控制。其中, 超滤工序采用膜分离技术, 该技术具有环保、高效、操作简便等特征, 常作为中药注射剂生产中除去内毒素的关键工序^[58]。研究表明, 在 YQFM 的超滤工艺中, 超滤膜对人参皂苷类成分具有选择性吸附功能, 不同类型的人参皂苷保留率存在较大差异^[59]。因此, 建立超滤工序的质量监测技术对 YQFM 产品质量控制有重要意义。

药品制造过程质量数据分析是建立 Q-Marker 监测体系的核心技术环节, 目的是通过挖掘历史生产数据从而设计出制造过程中间体 Q-Marker 的控

制标准, 为后续实施过程监测提供基础。人参皂苷 Rb_1 、 Rg_1 和 Re 是 YQFM 的质量控制指标, 成品质量标准对其含量设置了明确的控制限值。本研究通过对超滤工序人参皂苷含量与成品中人参皂苷含量间的关系进行分析, 建立超滤工序中间体人参皂苷的控制标准。研究共采集了 2021—2022 年 85 批 YQFM 制造过程超滤工序及对应批次成品中人参皂苷 Rb_1 、 Rg_1 和 Re 含量数据, 由于人参皂苷 Rg_1 和 Re 含量相对较低, 因此将这 2 个成分含量之和作为整体控制指标。超滤工序与成品制剂中人参皂苷含量关系见图 2、3。可以看出, 超滤工序和成品中人参皂苷含量呈现明显线性相关。因此, 本研究假设二者在成品质量标准范围内符合线性关系, 可建立线性模型, 基于模型参数来计算超滤工序人参皂苷含量的控制标准。

线性模型的形式如公式 (1) 所示。其中 x 表示自变量, 此处为超滤工序中皂苷含量; y 表示因变

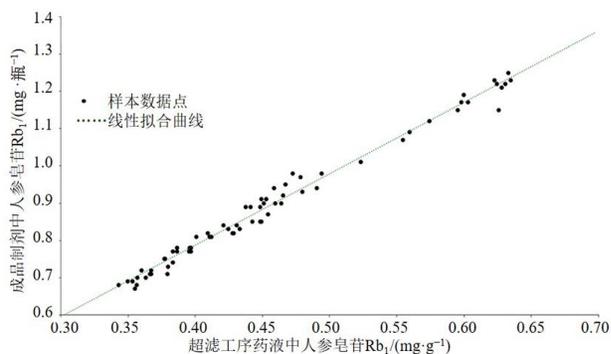


图 2 超滤工序与成品制剂中人参皂苷 Rb_1 含量关系图

Fig. 2 Relationship between content of ginsenoside Rb_1 in ultrafiltration process and final product

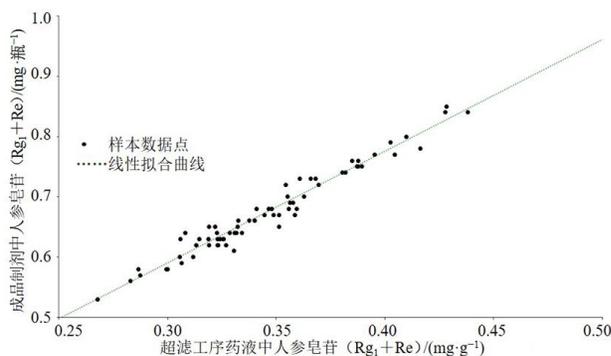


图 3 超滤工序与成品制剂中人参皂苷 ($Rg_1 + Re$) 含量关系图

Fig. 3 Relationship between content of ginsenosides ($Rg_1 + Re$) in ultrafiltration process and final product

量, 此处为成品中皂苷含量。

$$y = a + bx \tag{1}$$

当已知超滤工序中间体皂苷含量 (x_0) 时, 可以根据公式 (1) 计算出成品中皂苷含量 (y_0)。但是, 公式 (1) 所表示的是 x 与 y 间的理论关系, 由于制造过程存在不可控的随机误差, y 的实际值不完全与计算值一致, 而是在计算值附近波动 (图 2、3)。因此, 通过数据分析预测出 y 实际值的波动范围, 在该范围内建立质量控制方法对工业生产更具有指导意义。数据的波动来源于制造系统的变异, 在稳定状态下符合一定的概率分布, 故可借助统计分析的方法得出 y 值在一定概率下的预测区间。统计学中常采用 95% 作为置信概率, 故本研究以 y 值在 95% 置信水平下的预测区间作为数据波动的范围, 计算过程如下。

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \tag{2}$$

$$S_{yy} = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \tag{3}$$

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) \tag{4}$$

x_i 表示样本自变量观察值, y_i 表示样本因变量观察值, \bar{x} 和 \bar{y} 分别表示样本数据中自变量和因变量的均值, n 表示样本量

计算 y 方差的无偏估计量 σ^2 , 公式如下:

$$\sigma^2 = (S_{yy} - bS_{xy}) / (n - 2) \tag{5}$$

采用公式 (1~5) 可得自变量为 x_0 时对应的 y_0 值在置信水平为 95% 的预测区间, 公式如下:

$$\left[a + bx_0 \pm t_{0.05/2} (n - 2) \sigma \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}}} \right] \tag{6}$$

$t_{0.05/2} (n - 2)$ 表示显著性水平为 0.05 的双尾 T 检验结果

根据公式 (6) 可以计算出当超滤工序中单体皂苷含量为某一特定值 (x_0) 时, 所对应的 YQFM 最终成品中单体皂苷含量 95% 的预测区间。

YQFM 的质量标准规定了成品中单体皂苷含量的控制限值, 见表 1。为了确保单体皂苷含量的波动不超过质量标准范围, 本研究将 YQFM 质量标准中单体皂苷含量的上限作为 95% 的预测区间上限临界值, 将质量标准中单体皂苷含量的下限作为 95% 的预测区间下限临界值, 带入公式 (6) 计算超滤工序中单体皂苷含量的控制限, 结果见图 4、5。可以看出, 当超滤工序中间体人参皂苷 Rb_1 质量分数在 0.324 8~0.697 7 mg/g 时, YQFM 成品人参皂

表 1 YQFM 成品质量标准中单体皂苷含量的控制限值

Table 1 Control limits of ginsenoside contents in quality standard of YQFM product

项目	控制上限(mg·瓶 ⁻¹)	控制下限(mg·瓶 ⁻¹)
人参皂苷 Rb ₁	1.4	0.6
人参皂苷 (Rg ₁ +Re)	0.9	0.5

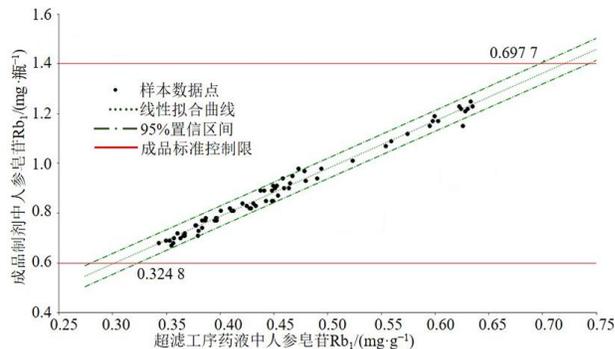


图 4 YQFM 制剂中人参皂苷 Rb₁ 含量控制限及 95% 预测区间

Fig. 4 Control limits and 95% predicted interval of content of ginsenoside Rb₁ in YQFM product

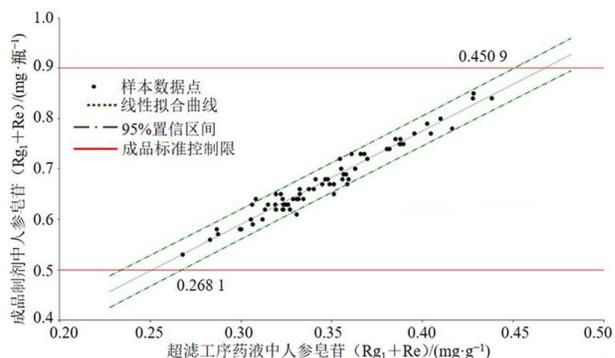


图 5 YQFM 制剂中人参皂苷 (Rg₁+Re) 含量控制限及 95% 预测区间

Fig. 5 Control limits and 95% predicted interval of content of ginsenosides (Rg₁+Re) in YQFM product

苷 Rb₁ 含量 95% 的预测区间均能满足质量标准要求; 当超滤工序中间中人参皂苷 (Rg₁+Re) 质量分数在 0.268 1~0.450 9 mg/g 时, YQFM 成品所含人参皂苷 (Rg₁+Re) 含量 95% 的预测区间均能满足质量标准要求。因此, 将上述皂苷含量范围设计为超滤工序中间体的控制标准, 后续依据该标准对单体皂苷实施过程监测。

3.3 基于 NIRS 技术的 YQFM 生产关键工序质量监测

本研究基于对历史生产过程质量数据分析, 制

定了 YQFM 超滤工序中间体 3 个单体皂苷 Q-Marker 含量的控制标准。根据该标准, 对超滤工序 3 个单体皂苷含量进行监测, 将提前预判产品质量是否处于受控状态, 对保障产品质量稳定可控具有重要意义。PAT 可通过数据采集、过程建模等技术对中药制造过程中化学成分含量进行分析, 是实施中药制造过程质量监测的重要技术手段。超滤工序质量监测的主要任务是建立超滤中单体皂苷含量的 PAT 方法, 从而在工业生产中判断每批超滤工序中间体的质量是否符合控制标准。

YQFM 采用无菌工艺生产, 为了确保产品无菌性, 制造过程应尽可能缩短物料转序时长, 避免由于工序间等待造成的污染风险, 因此质量监测应采用简便、快速的技术方案。NIRS 技术由于具有绿色、操作便捷及分析速度快等优点, 已成为制药工业开展 PAT 的主要技术手段之一。针对 YQFM 超滤工序的质量监测, 采用 NIRS 开发了人参皂苷 Rb₁、Rg₁ 和 Re 3 个 Q-Marker 的快速分析方法^[53]。利用间隔偏小二乘、变量组合集群分析及遗传算法对光谱波段进行了筛选, 比较了不同定量分析模型的预测性能, 得到最佳模型参数。将 NIRS 模型应用于超滤工序的质量监测, 以 2023 年 1~2 月份 YQFM 制造为例, 质量监测结果见图 6、7。可以看出, 各生产批次过程监测得到 Q-Marker 含量均符合其质量控制标准, 超滤工序中间体质量批次间相对稳定。目前, 所开发的 Q-Marker 监测方法已经部署进入 YQFM 日常生产质量管控中, 用于对生产过程实施质量监测。

YQFM 中确定的 15 个 Q-Marker 来源于不同的组方药材, 理化性质及含量差异较大, 将其全部作

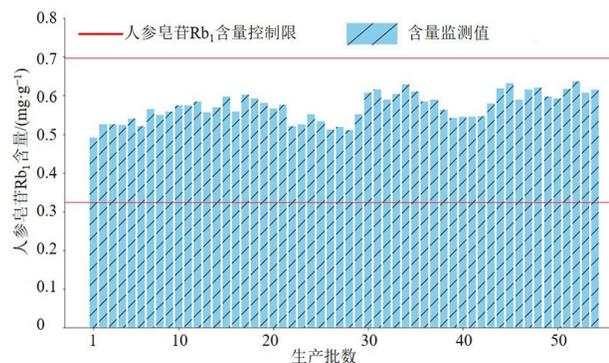


图 6 2023 年 1~2 月 YQFM 超滤工序人参皂苷 Rb₁ 含量监测图

Fig. 6 Monitoring chart for content of ginsenoside Rb₁ in ultrafiltration process during January and February 2023

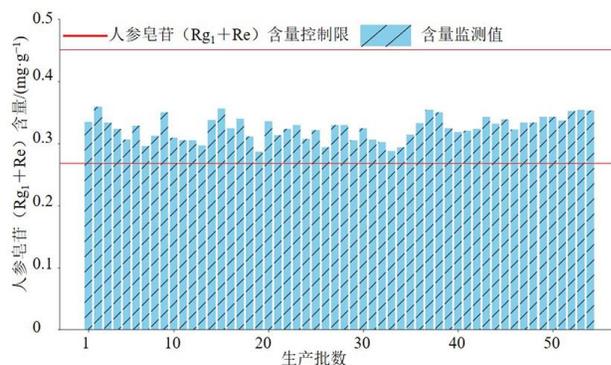


图7 2023年1~2月YQFM超滤工序人参皂苷(Rg₁+Re)含量监测图

Fig. 7 Monitoring chart for content of ginsenosides (Rg₁+Re) in ultrafiltration process during January and February 2023

为制造过程质量控制指标同时进行监测存在较大难度,因此,选取红参中的3个人参皂苷作为YQFM制造过程Q-Marker监测指标开展示范性研究,以这几个成分为代表验证本文提出的质量监测方法的可行性,为技术推广提供示范。未来还将持续丰富分析手段,将更多的Q-Marker纳入质量监测体系中。另一方面,YQFM制造流程长,关键制造工序较多。故后续工作将拓展YQFM制造过程监测的范围,在更多工序开展Q-Marker监测技术开发,从而加快研究成果向整个产业控制的转化应用。

4 结语与展望

构建具有中药特点的质量控制技术体系对提升中药质量水平具有现实意义。中药Q-Marker理论与方法学为与中药质量特性相关化学实体表征提供了新的路径。中药制药工业向数字化智能化转型进程中,积累产生了大量制造过程工艺参数、状态参数、过程检测与产品质量数据,利用数据挖掘技术对其进行深入分析,将为中药制药工程科技创新赋予强大动能。本文围绕中药质量自身特性,针对中药产业质量控制中“测什么”及“如何测”等核心问题,提出基于数据驱动的中药制药过程Q-Marker监测方法,并对其技术路线进行了阐述。本方法将中药Q-Marker创新成果贯穿于制药过程质量控制中,为过程监测提供明确目标;借助统计学、机器学习及数学建模等技术实施制药工业数据分析,可用于设计与产品质量密切相关的过程Q-Marker控制标准,形成PAT体系。

中药注射剂质量标准要求较高,制造过程涉及较多提取、分离、纯化与制剂工序,工艺控制更为

复杂。因此,中药注射剂产业对采用创新制药工程技术有更加现实和紧迫的需求。本文将该方法用于YQFM超滤关键工序质量管控的实践中,开展了Q-Marker监测指标识别、过程质量数据挖掘、PAT分析模型开发等关键技术研究,形成了超滤工序质量监测技术体系,并在工业生产中得到应用,证明了该方法在中药制药中应用的可行性,为该方法的产业转化提供参考,研究技术路线也可以推广到其他剂型的质量控制中。

实施智能制造是中药工业实现高质量发展的重要战略方向,在智能化时代下的新一代信息技术、大数据技术等为中药产业科技提升创造了条件。将新兴技术及制造模式与传统中药自身特色及制造特点深度融合实现产业结构升级,需要开展长期而系统性的研究工作。基于笔者在中药质量控制技术研究中的实践,认为以下几个关键问题有待进一步探讨与解决:(1)持续开展中药质量标准研究,特别是以中药临床价值为导向的质量标准升级,发掘与产品质量密切相关的化学实体或化学物质群,为质量控制提供目标;(2)工艺单元多,生产流程长是中药产业结构的特点,因此需要围绕中药制药全生命周期构建信息化数据管理平台,贯穿药材、制造过程各环节、中间体物料到产品质量各个维度进行数据采集与管理,打通工业数据孤岛;(3)促进大数据技术在中药质量管控中的转化应用,针对中药制造复杂性问题,加快工艺机制建模、数字孪生、实时反馈控制等技术的突破;(4)开展新模式下的监管科学研究,制定创新方法在中药质量控制中的技术指导原则,完善工艺合规性、数据完整性等关键共性问题的监管措施,指导中药制药企业将工程科技创新成果落到实处。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 程翼宇,张伯礼,方同华,等.智慧精益制药工程理论及其中药工业转化研究[J].中国中药杂志,2019,44(23):5017-5021.
- [2] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等.中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J].中草药,2016,47(9):1443-1457.
- [3] 张铁军,白钢,陈常青,等.基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径[J].中草药,2018,49(1):1-13.
- [4] 阳长明,陈霞,赵巍,等.基于源头控制的中药制剂质量研究[J].中草药,2021,52(2):321-326.

- [5] 潘丽, 王峥涛, 杨莉. 中药质量标准研究的关键科学问题与相关前沿分析技术应用展望 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(1): 14-20.
- [6] 张铁军, 白钢, 许浚, 等. 基于“精准医学”的中药质量认识与评价研究路径 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 35-43.
- [7] 张王宁, 李爱平, 李科, 等. 中药药效物质基础研究方法进展 [J]. 中国药学杂志, 2018, 53(10): 761-764.
- [8] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [9] 刘耀晨, 许浚, 张洪兵, 等. 基于化学成分特有性的质量标志物发现策略及应用 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2548-2556.
- [10] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [11] 李冲冲, 龚苏晓, 许浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [12] 侯小涛, 郝二伟, 杜正彩, 等. 基于反向功效差异性特点的中药质量标志物研究思路: 以三七为例 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 211-221.
- [13] 黄祖顺, 郭磊, 张爱荣, 等. 基于网络药理学和指纹图谱的安宫牛黄丸质量标志物预测与分析 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(10): 2083-2093.
- [14] 华新振, 刘丛颖, 贺梦媛, 等. 细辛化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 4019-4035.
- [15] 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.
- [16] 王明慧, 马飞, 田崇娅, 等. 当归四逆汤化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 991-1001.
- [17] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [18] 林启焰. 基于效应成分药物代谢动力学及体内外毒性评价的两面针药材质量标志物研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [19] 李娜, 王岩, 王长福, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的温胆汤质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6241-6252.
- [20] 田清华, 张亚, 徐聪, 等. HPLC 指纹图谱结合化学模式识别评价舒筋活血制剂的整体质量 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 4925-4931.
- [21] Tang J F, Li W X, Tan X J, *et al.* A novel and improved UHPLC-QTOF/MS method for the rapid analysis of the chemical constituents of Danhong Injection [J]. *Anal Methods*, 2016, 8(14): 2904-2914.
- [22] 赵芳, 李文竹, 潘坚扬, 等. 基于核磁共振氢谱的组学技术在中药制药过程研究中的应用与展望 [J]. 世界中医药, 2021, 16(23): 3414-3418.
- [23] 司梦兰, 王璧璇, 缪培琪, 等. 基于数据驱动的过程智能优化技术研究现状及其在中药先进制药中的应用展望 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(5): 485-492.
- [24] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范 [EB/OL]. (2011-01-03) [2023-08-20]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/bgt/art/2023/art_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00.html.
- [25] 高明远, 郎一馨, 张颜颜, 等. 中药质量标志物研究进展 [J]. 特产研究, 2022, 44(6): 149-153.
- [26] 丁鸿, 徐芳芳, 杜慧, 等. 基于决策树算法的热毒宁注射液金银花青蒿醇沉过程质量控制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 5836-5844.
- [27] 阎续. 机器学习在制药过程分析中的应用基础研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [28] 徐冰, 史新元, 罗赣, 等. 中药工业大数据关键技术与应用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 221-232.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《境外已上市境内未上市化学药品药学研究与评价技术要求 (试行)》的通告 (2021年第21号) [EB/OL]. (2021-03-03) [2023-08-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b87145f6c846c3c4b5829ceb8fec0286>.
- [30] Food and Drug Administration. PAT-A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance [EB/OL]. (2004-10) [2023-12-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pat-framework-innovative-pharmaceutical-development-manufacturing-and-quality-assurance>.
- [31] 熊皓舒, 张婧, 章顺楠, 等. 中药制药过程分析技术方法学研究与应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 22-29.
- [32] 王馨, 徐冰, 徐翔, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 过程分析技术 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 527-534.
- [33] 王晴, 徐芳芳, 张欣, 等. 在线近红外光谱监测桂枝茯苓胶囊流化床干燥过程水分的方法研究 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5429-5438.
- [34] 田莹, 赵洁, 瞿海斌. 基于近红外光谱技术的银杏叶滴丸熔融物料混合过程监测方法的开发 [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4137-4143.
- [35] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 486.
- [36] U. S. Pharmacopeia National Formulary [S]. 2021: 856.
- [37] 白钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建

- 中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [38] 方嘉雯, 麦淑仪, 孟江, 等. 基于近红外光谱的陈皮炮制品快速质量评价研究 [J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(1): 79-87.
- [39] 李文龙. 痰热清注射液生产过程质量控制方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [40] 陈珊. 近红外光谱在中成药生产过程中质量控制的应用研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2022.
- [41] 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.
- [42] 朱捷强, 潘万芳, 仲怿, 等. 基于近红外光谱的红参提取过程动态预测模型研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2660-2664.
- [43] 侯湘梅, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱分析技术的丹参多酚酸大孔吸附树脂柱色谱过程监测方法 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2435-2441.
- [44] Jiang C, Qu H B. In-line spectroscopy combined with multivariate analysis methods for endpoint determination in column chromatographic adsorption processes for herbal medicine [J]. *Acupunct Herb Med*, 2022, 2: 253-260.
- [45] 张磊, 苏小琴, 陈昊喆, 等. 基于质量标志物的注射用益气复脉(冻干)质量评价与监测技术研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1778-1786.
- [46] 肖盛元, 罗国安. 红参加工过程中人参皂苷化学反应 HPLC/MS/MS 研究 [J]. 中草药, 2005, 36(1): 40-43.
- [47] 鞠爱春, 罗瑞芝, 苏小琴, 等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 365-371.
- [48] Tan Y S, Lv Y N, Zhai K F, et al. Study on the multi-targets mechanism of YiQiFuMai Powder injection on cardio-cerebral ischemic diseases based on network pharmacology [J]. *J Proteomics Computational Biol*, 2014, 1(1): 1-9.
- [49] Pang L Z, Ju A C, Zheng X J, et al. YiQiFuMai Powder Injection attenuates coronary artery ligation-induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPKs signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202: 67-77.
- [50] Gou X B, Zhao H D, Wan M X, et al. Yiqi Fumai lyophilized injection ameliorates the vasopressin-induced angina pectoris associated with the NF- κ B pathway [J]. *Pharma Innov J*, 2020, 9: 553-560.
- [51] 鞠爱春, 罗瑞芝, 秦袖平, 等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.
- [52] 徐敏, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱分析技术的注射用益气复脉(冻干)红参醇提过程在线监测 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 462-468.
- [53] 安思宇. 注射用益气复脉(冻干)生产过程近红外光谱分析模型建立方法及其应用研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2020.
- [54] 徐敏. 基于近红外光谱技术的注射用益气复脉(冻干)生产过程质量控制方法研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2018.
- [55] 安思宇, 张磊, 尚献召, 等. 红参提取物总皂苷近红外定量分析建模中的变量筛选 [J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(1): 206-209.
- [56] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- [57] 张磊, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于临床疗效的注射用益气复脉(冻干)质量标志物确证 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5741-5750.
- [58] 郭立玮, 王永香, 钟文蔚, 等. 基于膜科技创新中药制药分离工程原理的“低碳流程再造” [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4385-4394.
- [59] Li D, Li Z, Fei P, et al. Ultrafiltration process yield study on aqueous solution of total ginsenosides [J]. *Nat Prod Commun*, 2022, 17 (5): 1-7.

[责任编辑 赵慧亮]