

基于过程分析技术的中药提取工艺放大的关键问题与应用进展

管咏梅^{1,2}, 刘乐灵^{1,2}, 杨明^{1,2}, 郑琴¹, 伍振峰^{1,2}, 王丹凤², 吴样明², 钟光德³, 臧振中^{1*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004

3. 四川省医药保健品质量协会, 四川 成都 610000

摘要: 中药提取工艺放大是实现实验室研究向工业化生产转化的核心环节, 随着中药产业的快速发展, 中药提取工艺放大面临诸多关键问题, 如多因素耦合导致的参数波动、动力学机制不明引起的跨尺度放大失稳以及传统放大理论失效导致的质量差异等。近年来, 随着过程分析技术 (process analytical technology, PAT) 的快速发展, 其在中药提取工艺放大中的应用日益受到关注。PAT 通过实时监测和解析中药提取过程中的关键参数, 通过优化提取工艺、建立精确模型、实现动态调控与反馈控制等手段, 提高中药提取工艺放大的效率和稳定性, 为工艺放大提供了有力的数据支持。通过对 PAT 在提取工艺放大中的应用进行综述, 系统阐述了数据采集、过程建模和动态反馈技术的研究现状, 分析了提取工艺放大目前面临的问题与挑战, 以期为推动 PAT 在中药制造工业中的应用提供借鉴, 助推中药行业智能化转型升级及高质量发展。

关键词: 过程分析技术; 提取工艺放大; 智能调控; 数据采集; 过程建模; 动态反馈技术

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)02-0767-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.02.033

Key issues and application progress in scaling up traditional Chinese medicine extraction processes based on process analytical technology

GUAN Yongmei^{1, 2}, LIU Leling^{1, 2}, YANG Ming^{1, 2}, ZHENG Qin¹, WU Zhenfeng^{1, 2}, WANG Danfeng², WU Yangming², ZHONG Guangde³, ZANG Zhenzhong¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. State Key Laboratory for the Modernization of Classical and Famous Prescriptions of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Sichuan Association for Quality Management of Pharmaceutical, Health and Cosmetics Products, Chengdu 610000, China

Abstract: The scale-up of traditional Chinese medicine (TCM) extraction processes is a crucial step in transitioning from laboratory research to industrial production. With the rapid development of the TCM industry, the scale-up of TCM extraction processes faces numerous key challenges, such as parameter fluctuations caused by multi-factor coupling, instability in cross-scale amplification due to unclear kinetic mechanisms, and quality variations resulting from the failure of traditional scaling-up theories. In recent years, with the rapid advancement of process analytical technology (PAT), its application in the scale-up of TCM extraction processes has garnered increasing attention. PAT enhances the efficiency and stability of TCM extraction process scale-up by real-time monitoring and analyzing key parameters during the extraction process, optimizing extraction techniques, establishing precise models, and implementing dynamic regulation and feedback control. This provides robust data support for process scale-up. This review summarizes the application of PAT in extraction process scale-up, systematically elaborates on the current research status of data acquisition, process modeling, and dynamic feedback techniques, and analyzes the current problems and challenges faced by extraction process scale-up. It aims to provide insights for promoting the application of PAT in the TCM manufacturing industry, thereby

收稿日期: 2025-10-13

基金项目: 江西省自然科学基金项目 (20252BAC240049); 全国重点实验室自主部署重点研发计划项目 (20243BCC31010); 江西省教育厅科学技术研究项目 (GJJ2400801); 博士科研启动基金项目 (2023WBZR007); 江西中医药大学科技创新团队项目 (CXTD22006)

作者简介: 管咏梅, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂与新技术研究。E-mail: guanym2008@163.com

*通信作者: 臧振中, 副教授, 硕士生导师, 从事中药制剂及制药工程技术与装备研究。E-mail: zangzhenzhongvip@163.com

facilitating the intelligent transformation, upgrading, and high-quality development of the TCM industry.

Key words: process analytical technology; extraction process scale-up; intelligent regulation and control; data acquisition; process modeling; dynamic feedback techniques

随着中药现代化与国际化进程的加快,工艺放大成为实验室研究向工业化生产转化的关键步骤。中药提取工艺作为中药制剂生产的首要环节,其质量直接决定了最终产品的安全性和有效性^[1]。然而,由于缺乏对中药制药过程量值传递规律的系统认识与分析,中药制造工艺规模从小试到中试再到大生产时,传统经验式放大方法难以适应中药复杂多组分体系的特性,导致“小试成功、中试失稳、大生产失败”的现象频发^[2]。在此背景下,过程分析技术(process analytical technology, PAT)作为一项新兴的过程监测与控制技术,借助其实时监测及智能调控手段,得以实现对中药提取过程的精确控制,为解决中药提取工艺放大过程中的关键问题以及风险监测,提供了全新的思路与方法。

本文基于PAT在中药提取工艺中的应用现状,总结了提取工艺放大过程中的存在的关键问题,提出了中药提取工艺放大中的风险预防与控制策略,致力于构建中药提取工艺放大过程控制技术体系,为破解中药研发技术转移难题、提升产业化效率,实现提取工艺放大的精准监测与动态调控提供参考。

1 PAT的应用现状

PAT是一种通过实时监测关键工艺参数(critical process parameter, CPP)和关键质量属性(critical quality attribute, CQA),实现生产过程设计、分析与控制的系统性方法,在药物生产中扮演着关键角色(图1)。PAT围绕着药物开发、质量风险管理、制药质量体系、原料药开发与生产、生命管理五个环节发挥着它的作用,为药物生产提供关键助力。该技术通过传感器、光谱仪、色谱仪等在线分析工具,实时采集生产过程中的关键参数,如温度^[3]、pH值^[4]、成分浓度^[5]、颗粒尺寸^[6]等,取代传统的离线实验室检测,并利用化学计量学和机器学习算法,对多维数据进行建模,识别CPP与CQA之间的关联。最后运用动态调控与反馈控制技术,实时调整工艺参数,避免偏差积累。PAT从数据采集到模型预测最后进行动态反馈,对中药制剂生产各个环节的关键指标进行实时收集、分析、反馈、控制以及持续改进,推进中药生产向智能化、数字化转型^[7]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug

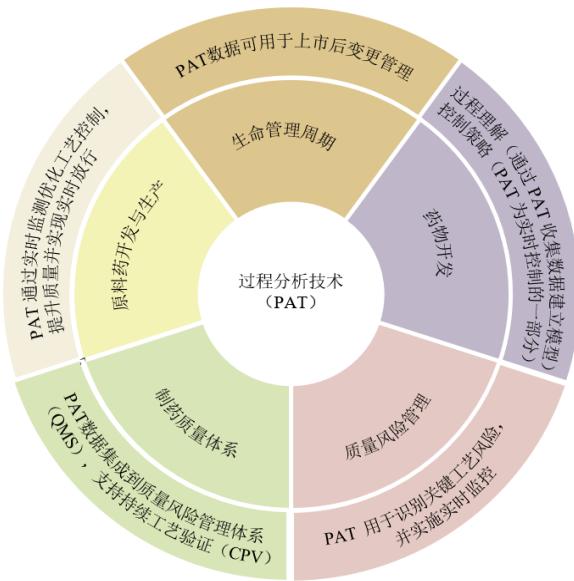


图1 PAT在制药生产中的应用

Fig. 1 PAT in pharmaceutical manufacturing

Administration, FDA)在连续制造原则中提出PAT是实现连续实时监控的必要工具,其核心是推动工艺的标准化、保证产品质量与批次一致性^[8]。Burggraeve等^[9]概述了流化床造粒过程中用于监测和控制过程的PAT,提高对流化床造粒的理解、建模、控制和终点检测。Peters等^[10]在喷雾流化床制粒机中安装了一种新型的微波谐振技术传感器,实现了中试生产规模更精确的过程控制。Zhong等^[11]提出一种基于近红外(near infrared, NIR)高光谱成像的非接触、快速质量评估方法,解决中药浓缩物(高黏度、含气泡)难以在线检测的问题,实现柚皮苷、新橙皮苷、迷迭香酸、相对密度的可视化定量。由于中药复方在理论基础、物质基础和质量控制层面存在独特复杂性,在生产过程中需要不断探索适合中药特点的PAT应用模式和方法,推动中药生产向更高质量、更高效益的方向发展。国内学者陈丹等^[12]通过总结PAT的基本流程和常用工具,发现实施PAT技术可降低加工成本、减少产品转换时间、提高生产的自动化程度。熊皓舒等^[13]通过归纳了中药制药PAT研究的总体思路,将其分为过程认知、过程测量、过程建模、过程控制、持续改进5个关键步骤,并对每个步骤进行分析,为

企业在先进制造、智能制造、连续制造框架中开发和应用 PAT 技术提供参考借鉴。张磊等^[14]进一步探讨了中药制造质量标志物的 PAT 体系建立,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。钱海忠等^[15]采用 PAT 设计了一套中药质量控制方案,对整个流程的数据进行监测与分析,研究中药生产过程中关键工序的工艺参数对产品质量的影响。

1.1 数据采集技术

由于传统的数据采集方式往往只能对静态的数据进行采集和存储,无法满足实时风险监测对数据的实时性和完整性要求,因此运用在线数据采集技术可将提取动态过程中 CPP 的变化进行实时监控,减少生产过程中的损耗。在提取过程中可以通过传感器、光谱仪等在线分析工具,实时采集生产过程中的关键参数,识别 CPP 与 CQA 之间的关联。通过实时数据采集与分析,可精准判断工艺变化趋势,及时调整生产参数,优化工艺流程,确保产品质量稳定。目前,在制药领域中应用较广的在线数据采集技术主要有 NIR 光谱监测技术、拉曼光谱检测技术、微波技术等。通过这些先进技术的应用,使得中药生产过程中各个环节都能得到精准把控,有效提升产品质量和稳定性。朱卫丰等^[16]对 PAT 的各种方法以及实际应用情况进行介绍汇总,推动了 PAT 在中药制造工业中的应用,助力中药行业智能化转型升级及高质量发展。NIR 检测技术作为是近年来发展起来的一种新型光谱分析技术,它是基于物质对近红外光的吸收、反射和透射等来确定被检测物质成分或者性质的一种检测方法^[17]。李文龙等^[18]介绍了基于近红外光谱技术的“过程轨迹”方法的原理,为过程故障的监测和诊断提供更为科学的依据。张永超等^[19]通过应用近红外光谱法和折光率法,建立了快速检测金银花提取和浓缩工序中间体总固体量的方法,结合偏最小二乘模型,为中药生产过程质量控制提供了新的思路和方法,也为深入理解不同质量监测方法的优劣性和适用条件提供了参考。李因坤等^[20]采用傅里叶变换 NIR 光谱仪结合积分球漫反射方式对样品进行 NIR 光谱的采集,并应用法将高效液相色谱法定量分析结果与 NIR 相关联,建立小儿消积止咳提取过程中快速测定指标性成分含量的 NIR 定量分析模型,实现生产过程中的质量监控。Cruz 等^[21]运用了在线便携式

NIR 和拉曼光谱方法对姜黄样品中总姜黄素进行定量的进行检测,实现姜黄中总姜黄素类快速定量,无需取样。张文婷等^[22]通过 NIR 和紫外可见光谱在线监测系统,监测提取过程,通过采样误差分布分析和稳定性竞争性自适应重加权抽样等化学计量学方法对光谱数据进行处理,建立了偏最小二乘法光谱分析模型,为中药提取的在线监测提供了新的策略。欧祖勇等^[23]提出将传感器技术引入中药智能制造中,对传感器技术的应用效果进行系统分析,推动了中药制造行业的智能化、数字化、自动化发展。徐敏等^[24]利用红外光谱分析技术建立了红参醇提过程中 3 种单体皂苷的定量模型,实现了提取过程中关键指标的快速检测,为建立适合于中药生产过程监测的方法提供思路。

1.2 建模技术

在线分析模型构建是现实生产和虚拟优化的桥梁,特别是在工艺放大过程中利用建模方法可精准预测大生产时状态,把实际生产过程转化为可计算、可模拟的逻辑序列,使得生产参数优化更为高效,减少试错成本,提升产品质量稳定性。学科知识融合为构建各类模型提供了理论基础,为挖掘最佳生产参数组合提供坚实的理论基础与科学依据^[25]。目前,常用的模型主要包括几何模型、物理模型、行为模型和规则模型等,其中物理模型在中药生产应用较广。通过对实际生产中的物理现象、过程和规律等的抽象与量化,以数学表达式、图表或计算机模拟等形式呈现。Sacher 等^[26]通过与片剂的光学孔隙率的相关性来预测片剂体外溶出度和硬度 CQA,发现预测特定溶出时间后的药物释放量以及片剂硬度方面显示出良好的结果。周海燕等^[27]针对栀子提取液中栀子苷提取率这一 CQA,通过建立 Shewhart 控制图与栀子前处理生产工艺参数的多变量统计过程控制模型,采用 Shewhart 控制图和指数加权移动平均控制图来实现栀子前处理工艺中质量参数的监控,并结合贡献图对工艺进行反馈控制分析和故障诊断。Thiel 等^[28]提出了一种基于不同降维方法以及校准方法的实用框架,通过对比不同的降维方法和模型校正方法,发现主成分分析、非负矩阵分解和多变量曲线解析能够实时或离线可视化并解释化学反应动力学模型。梁子辰等^[29]提出由操作连续性、装备连续性、工艺连续性和质控连续性 4 个层次构成的中药连续制造成熟度评估模型,为中药连续制造技术应用提供参考,并结合高速、

高响应和高可靠的“三高”特征,从产品质量可控性和生产效益双维度出发,系统整合先进制药技术,深化对非线性动力学的理解,助力中药品质均一性和生产效益提升,推动中药制造向智能化、连续化转型。钟文蔚等^[30]通过引入化工过程控制基本原理,结合数学建模的基本方法,为中药制药过程工程原理研究开辟新思路。国外在数学模拟放大领域建立了系统的理论框架,如Kieckhefen等^[31]的颗粒破碎速率模型、Ramachandran等^[32]的造粒鼓分布模型及计算流体力学驱动的反应器优化技术,显著提升化学工程领域工艺效率。国际通行的模型预测控制方法因中药多源数据融合能力不足,难以实现动态优化,而现有数据驱动算法计算复杂度高,难以满足连续生产实时性需求^[33]。

1.3 动态调控与反馈控制技术

PAT 框架通过实时放行模型实现 CQA 的动态控制,反馈控制模型已应用于生物药生产。动态调控与反馈机制相结合,使得中药生产过程中能够根据实时数据分析结果,实时调整工艺参数,避免偏差积累,优化工艺流程,确保产品质量稳定。并结合数字孪生技术的中药制造全流程智能优化策略,通过精准映射与实时模拟,有效解析多因素耦合关系为中药生产提供了一种全新的解决方案。苗坤宏^[34]开发设计了基于数字孪生的中药提取过程动态预测控制系统,自主搭建了自动化控制提取单元模块,为提取过程微沸状态的控制提供了系统支持。同时该研究对比了比例-积分-微分 (proportional integral derivative, PID) 控制程序和动态矩阵控制 (dynamic matrix control, DMC) 预测控制程序两次提取实验中甘草酸的溶出情况,发现 DMC 程序控制条件下的甘草酸溶出量在第 1 次提取和第 2 次提取过程中较 PID 控制条件下的甘草酸溶出量更多,并且在升温阶段 PID 控制的系统超调量为 4.15%, DMC 的系统超调量为 1.92%,在保温阶段 DI 控制的系统超调量为 20.18%, DMC 的系统超调量为 9.06%,所以 DMC 预测更符合中药制药过程“提质增量”的要求。程宇康等^[35]提出一种基于模型预测的前馈控制方法,并以中药提取工艺为例,搭建了基于 DMC 算法的提取预测控制系统,推动工业的智能化发展。蒲俊伶等^[36]提出通过将太赫兹技术和人工智能算法结合对药物开发过程实施精准控制,减少了在药物研发过程中损耗。Xue 等^[37]开发了一套高精度沸腾状态识别系统,对 3 个提取罐中的提取液沸腾状态实现了在线实时监控,为生产过程提供了及时、精确的反馈,提升了工艺控制水平和产品质量稳定性。李正等^[38]通过围绕中药工业高质量发展的现实需求,提出以人工智能为核心的中药生产新型技术架构,来对中药生产过程动态调控与反馈控制。

2 基于 PAT 的中药提取工艺放大发展瓶颈

在 PAT 的赋能下,化学药品智能化生产不断升级,目前各国制药企业研究的过程分析技术在化学药品合成^[39]、混合^[40]、压片^[41]、结晶^[42]、包衣^[43]等生产过程已发挥作用。反观中药领域, PAT 的应用仍处于探索阶段,其放大过程面临诸多瓶颈(表 1)。

表 1 中药研究与化学制药在 PAT 应用上的差异对比

Table 1 Comparison of PAT application differences between traditional Chinese medicine research and chemical drug development

对比维度	化学制药研究	中药研究	差异核心与挑战
物质基础	明确的单一活性成分	多组分复杂体系,成分不清、相互作用不明	PAT 监控目标从“一个分子”变为“一个动态变化的复杂系统”
工艺机制	机制清晰, CPPs 与 CQAs 关系明确	动力学机制未阐明,多因素耦合	由于底层机制不明,无法进行精准的模型放大,严重依赖经验
放大理论	成熟的相似放大理论	传统放大理论部分失效,跨尺度放大时流体力学、传质行为改变	简单的几何放大或参数线性放大,会导致跨尺度放大质量差异与失稳
模型适用性	PAT 技术适配性高,模型易于建立和维护	PAT 技术适应性面临挑战,模型易漂移,维护成本高	成熟的 PAT 技术直接移植到中药复杂体系中不匹配

2.1 中药提取过程多因素耦合诱发关键参数波动

中药提取作为中药生产的首个环节,将中药的有效成分从药材转移到提取物中,在转移过程由于药材本身、设备、环节以及提取工艺的复杂性(图

2),导致关键参数波动频繁,直接影响产品的质量一致性。目前,已有许多研究通过单因素实验、正交试验等调节工艺参数,寻找最优工艺条件,但仍未充分考察到诸多因素间的交互作用,并未满足根

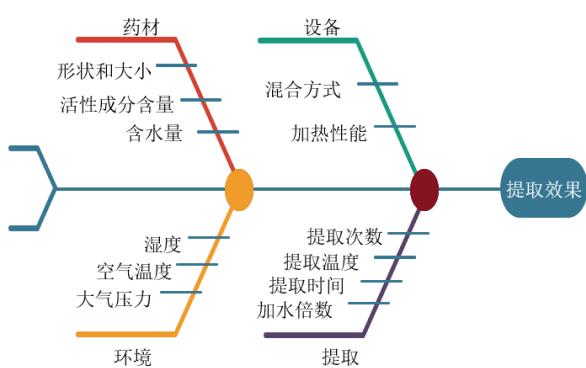


图2 提取过程参数对提取效果的影响

Fig. 2 Effect of extraction process parameters on extraction effect

据过程质量变化灵活调控工艺的需求^[44]。林欣荣等^[45]通过对运脾消食方提取工艺放大影响因素的研究,发现容器体积、火候、投料量的放大对处方中14种指标成分含量均具有一定影响。王文哲等^[46]通过失效模式影响分析(failure mode effects analysis, FMEA)工具对各工艺的出现风险的概率以及对产品的最终影响,确定提取工艺的CPP,并结合蒙特卡洛抽样法对小儿消食颗粒提取工艺进行优化,得到了最优参数,降低了提取成本,但实验规模较小,未充分考虑工艺放大过程中的放大效应。张雪玉等^[47]建立了一种基于改进粒子群优化的模糊PID多变量解耦控制模型,提高了中药提取过程中温度和压力的控制精度,解决了中药提取过程中温度和压力控制存在的非线性、大惯性和多变量耦合等问题。这些研究只停留在对2~3个因素进行分析,并未将提取过程多因素耦合的影响进行深入研究,导致在大生产过程中关键参数波动,影响产品质量。

2.2 中药提取过程动力学机制未阐明使得跨尺度放大失稳

近年来,中药提取过程动力学研究逐渐得到重视,研究人员通过智能模型建立,连续制造技术等新技术研发中药,虽然能够有效的减少过程中的非线性波动,但对过程动力学的响应机制却未深入研究,仍存在极大的瓶颈。陈泽麒等^[48-49]建立了丹参提取过程动力学模型,揭示了丹参提取过程中酚酸类成分的转移和转化规律,为指导中药材提取工艺优化以及生产提供了可靠的理论基础。张昱等^[50]建立了黄芪、川芎不同比例配伍对总黄酮类成分提取动力学模型,有效地分析提取过程中黄酮的动态溶出过程,发现黄芪与川芎的不同比例配伍对黄酮类

成分的提取速率和浓度有显著影响。Wang等^[51]建立葛仙米多糖提取动力学模型,结果可见在料液比为1:50、提取温度为80℃、超声功率为540W、提取时间为25min时多糖的提取浓度最大。虽然这些模型可以在实验室做到良好建模和预测,但由于存在放大效应和中药提取过程复杂多变,对实际工业生产的指导极其有限^[52]。并且目前针对中药提取过程的研究大多从实验室获取数据,其动力学模型研究重点描述保温提取阶段,无法详细描述中药提取全过程,所以使得从实验室到工业生产的未能平滑过渡,最终导致跨尺度放大失稳,影响产品质量,提高研发成本。

2.3 传统放大理论失效诱导中药提取跨尺度放大质量差异

由于传统提取工艺放大理论以量纲分析与相似性原理为核心,适用于化工领域的线性或弱非线性体系,在处理单一组分或简单体系时具有成熟经验,但将其直接应用于成分复杂的中药提取过程时,往往因理论假设与实际体系的偏差而导致质量差异显著。蒋东旭等^[53]通过探讨众生丸生产工艺过程中所存在的问题,发现传统的提取放大理论会使得药材堆积,导致大生产提取率明显下降。从提取小试到中试的过程中,设备原理和饮片规格等均会发生较大变化,中药提取小试用不锈钢锅、电热套等直接加热,药材量少,升温快,受热均匀,而中试及工业化用多功能提取罐,夹层通蒸汽加热,药材多、容器大,热量均一性差,升温慢,各层受热不均,导致传统的线性放大理论失效,质量波动明显^[54]。

3 基于PAT的中药提取工艺放大的发展策略

3.1 提取过程关键参数实时监控

在提取过程中运用PAT可以实时监测CPP,如温度、压力、浓度等,从而动态调整工艺条件,优化提取效果。结合在线检测系统,能够实时获取物料质量信息,及时反应提取液的质量波动,提高中药提取物的稳定性。陈蓓等^[55]通过将红参两次提取液中人参皂苷Rg₁含量检测建立近红外光谱模型,对提取液中人参皂苷成分含量的快速检测,为药物的在线提取控制提供理论支撑。Tao等^[56]通过使用近红外检测技术来研究栀子液-液提取过程中化学成分变化的可行性,发现该技术可以有效预测和监控提取过程中化学成分的动态变化,为提取工艺的实时优化提供了重要依据。Hu等^[57]建立一种基于纸喷雾电离微型质谱(PSI-mini-MS)的中药制

药过程在线质量控制系统,首次实现了无需色谱分离即可对中药提取液中目标成分进行实时在线定性与定量分析。白钢等^[58]将近红外光谱技术与质量标志物的评判和溯源相结合,开发出质量标志物的检测与相关功效评价为一体的能化评价体系,为关键参数实时监控提供参考。

3.2 放大过程中产品质量一致性保障

朱亚萍等^[59]通过比较加味六君子合剂在小试、中试、大生产过程中咖啡酸、阿魏酸、芸香柚皮苷、毛蕊异黄酮、甘草酸、白术内酯III的含量,发现不同工艺放大过程中各活性成分含量依次为中试(500 L)≈中试(1500 L)>小试>大生产。利用PAT可以精确测定中药复方中的有效成分,为一致性评价提供可靠数据支持,结合大数据分析和人工智能算法,能够精准地预测和控制生产过程中的质量波动,保证实验室小试到中试再至大生产的产品转化一致性。通过建立科学、系统的评价体系,能够全面评估实验室小试与工艺放大生产中的变化规律,确保产品的质量稳定,减少大生产中药品不合格的现象。杨广迪等^[60]通过分析了在线检测、过程建模及工艺放大等关键技术的发展,为未来药物生产向高效化、智能化方向发展提供了思路。Khanolkar等^[61]通过在线采集NIR光谱数据,采用移动块标准偏差(moving block standard deviation, MBSD)方法将光谱数据分块并计算标准偏差,发现当MBSD值趋于稳定时,表明颗粒混合均匀性达标,提高了产品的一致性。Li等^[62]建立NIR在线检测与多变量统计过程控制模型,保证了银杏叶洗脱过程的批间一致性评价,提供基于光谱的批间一致性监控工具,减少经验依赖。罗赣等^[63]通过总结了常用制药工艺放大模型建立的方法,重点介绍数学模型放大,以高速剪切湿法制粒过程为例,提高了工艺对变化因素的容忍性,产品可变性得到有效控制。王晓宇等^[64]采用前反馈技术在中药大生产质控中,有效提升了工艺稳定性,减少了批次间差异,确保了产品质量的均一性。徐天姿等^[65]通过分析传统提取工艺中的关键问题及突破点,基于发明问题解决理论(theory of inventive problem solving, TRIZ)提出了一种工艺创新解法,在得率上得到显著提升,为克服传统提取困境提供了新思路。杨扬等^[66]提出中药提取工艺自动化系统程序设计框架,可大量减少操作人员的工作量,提高了生产效率,保证了工艺的稳定性。课题组前期^[67]针对近年来自动化

技术在中药提取新工艺方面的应用进行系统阐述,为中药智能生产提供了新的视角。这些研究为中药制造业智能化发展提供了有力支撑,有望解决提取效率低、能耗高、智能化程度低等问题,推动中药制造业迈向更高水平。Ma等^[68]通过正交试验设计实验与机器学习辅助优化和理解天然产物中提取多糖和次生代谢物的多阶段过程,通过灰色关联分析来描述影响因素与提取性能之间的密切关系,借助径向基函数神经网络(radial basis function neural network, RBFNN),建立了每个观测值和影响因素的非线性拟合回归方程。该方法使用传统正交实验设计的数据进行建模,而根据包括生物活性成分含量和可持续指标在内的各种观察结果,该方法的性能优于传统的优化方法。通过整合系统生物学与工程学理论,构建数据驱动的标准化放大模型,可为推动中药制造产业化创新提供研究新范式。伍振峰等^[69]针对中药制剂大生产质量控制存在的问题,提出中药制药工程质量观及控制中药制剂质量的策略,形成全程可追溯、过程可测量、质量可反馈的“整体、辨证、动态、全程”多要素的工程质量观。在中药大生产过程中,通过构建风险防控模型,通过基础数据采集与多尺度建模相结合,融合计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)、群体平衡模型(population balance model, PBM)与分子动力学,建立非线性模型预测控制数字驱动的跨尺度工艺放大预测系统,实现工艺参数动态映射与质量风险预判,为解决中药制造中的跨尺度工艺参数耦合失稳难题提供关键技术路径(图3)。

3.3 风险预警与干扰

PAT通过运用动态调控与反馈控制技术来满足CQA的标准确保所需产品质量的性质,并且进一步监控会影响质量属性的CPP对生产过程进行风险预警与干扰^[70]。严斌俊^[71]提出前馈控制策略,通过动态调节醇沉工艺参数减小原料波动对产品质量的影响,为非线性耦合控制提供了实践范例。牛成琳等^[72]采用改进AHP-熵权法确定各个指标的组合权重系数,以基准样品关联度评价样品与基准样品的质量一致性,应用于制剂生产过程中各个环节的质量评价,精准有效地实现全过程质量监控。实现中药生产的智能化管理中,PAT同样扮演着至关重要的角色。国际研究以ICH Q8(R2)“设计空间”理念为核心,倡导通过模型预测控制(model predictive control, MPC)实现工艺参数的动态调控^[73]。MPC

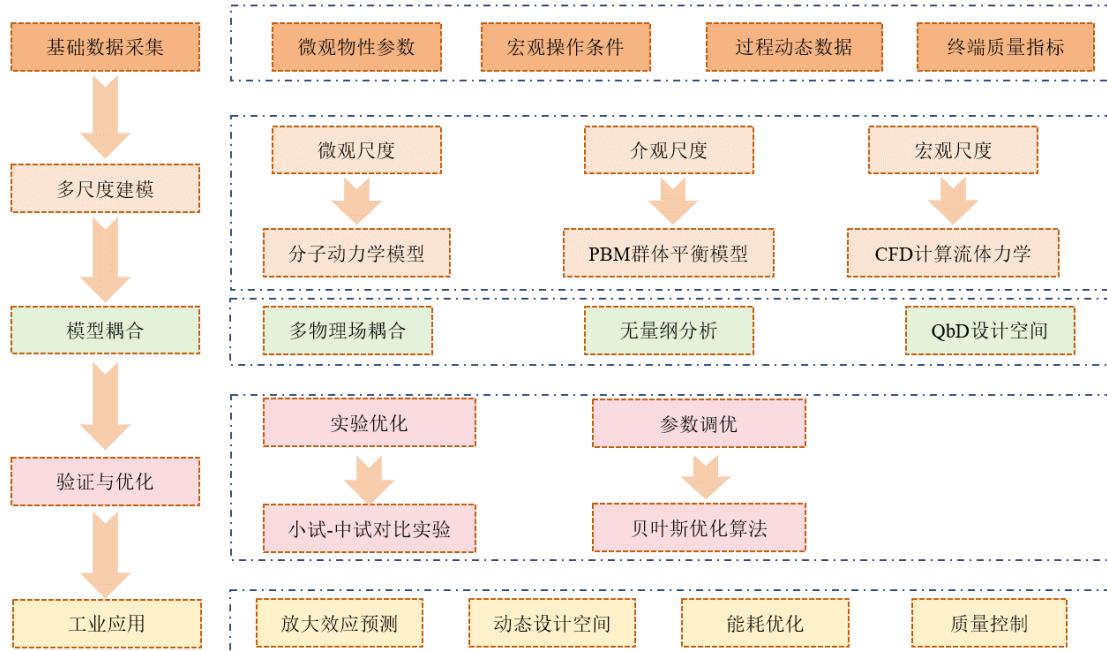


图3 智能模型的建立

Fig. 3 Establishment of intelligent models

通过在线优化和反馈校正可处理多变量约束问题,但其在中药生产中的落地受限于非线性特征与实时性需求间的矛盾。数据驱动法虽然能修正工艺偏差,但计算复杂度高,难以满足连续生产要求,暴露出模型精度与计算效率的平衡难题。随着中药制药行业快速发展,实时检测难、控制不准等问题也逐渐显现^[74]。程翼宇等^[75]提出的智慧精益制药工程理论,通过融合工业互联网、人工智能与精益管理,构建了中药智慧制药平台,实现了全流程数字化管控与多源信息融合,显著提升了批次一致性和质量控制效能。Shi 等^[76]提出了一种基于奇异值分解和 DMC 算法,该算法在保证跟踪性能的前提下,可以提高计算速度以降低热源波动性的影响。冷胡峰等^[77]利用微波检测仪、折光检测仪、近红外光谱分析技术对中药材提取的原料、中间产品和工艺过程的关键质量品质进行实时检测、实时反馈,来设计、分析和控制生产加工过程,有效实现过程监控,减少浪费,保障产品质量。刘玉娟等^[78]通过总结工艺环节的 CQA 与 CPP,提出由于中药制剂原料来源多样、工艺复杂、生产流程长、产品质量波动大,应注重实验设计及工艺建模,对工艺放大规律进行研究,结合过程分析技术,实现全过程质量控制,从而提高生产效率,保证中药制剂安全有效。唐雪芳等^[79]通过系统阐述过程智能质量控制关键技术,

建议未来借助人工智能和机器学习方法,突破中药生产共性环节和生产系统的工艺认知瓶颈,将产品整体质量形成规律透明化,加速关键技术系统集成和智能装备创新与应用,促进中药品质均一性和制造可靠性的提升。徐冰等^[80-82]以清开灵注射液为研究对象,收集一定时期内清开灵注射液产品质量指标数据,将过程性能指数 P_p 和 P_{pk} 应用于中药生产过程能力分析,并采用 Bootstrap 抽样方法计算过程性能指数置信区间,过程建立多变量统计控制模型对过程终点进行判断,来进行反馈控制。Yang 等^[83]通过在药物的结晶过程中利用 PAT 结合反馈控制来控制晶体的大小和形状,从而获得所需要的晶体形态,提升了药物溶解度和生物利用度。在提取过程中结合 PAT 技术进行动态调控与反馈控制,实时调整工艺参数,确保中药生产各环节精准可控。连传运等^[84]在质量源于设计 (quality by design, QbD) 框架下提出工艺前馈控制和反馈控制、工艺闭环控制、工艺智能控制等先进工艺控制方法和策略,对药品各个过程进行质量监管,最终达到确保数据完整性、产品质量和患者安全的目的。动态调控和反馈控制的深度融合,能够克服多种干扰,对被控变量始终检验,在中药生产中具有良好的应用潜力。张娜等^[85]采用多源信息融合建模技术,通过在线采集 NIR 光谱数据,发现提取液中丹参酮 II_A、隐丹

参酮和丹参酮 I 提取率的偏最小二乘法预测模型的性能偏差比 (ratio of performance to deviation, RPD) 值分别为 6.91、4.02 和 4.76, 均大于 3, 与常规模型相比均有增加, 交叉验证均方根误差 (the root mean squared error of cross validation, RMSECV) 值分别为 0.172 8、0.153 4、0.117 1 mg/g, 预测均方根误差 (the root mean squared error of prediction, RMSEP) 值分别为 0.031 7、0.024 2、0.043 2 mg/g 与常规模型相比均有降低, 表明多源信息融合模型较常规模型性能较优, 提高中药提取工艺模型的校正和预测性能。

4 结语与展望

中药提取工艺放大是衔接实验室研究与企业生产的核心环节, 直接关乎中药产品的质量均一性。在中药提取工艺放大的研究中引入过程分析技术, 形成数据采集、过程建模和动态调控为一体的智能监控系统, 能够有效应对传统工艺放大存在的挑战, 为工艺放大研究供新思路。通过对提取过程中实时数据的采集, 降低多因素耦合导致的关键参数波动, 并运用建模技术对提取工艺放大进行预测, 减少跨尺度放大导致的产品质量差异性, 结合动态调控与反馈技术保障生产过程稳定。

未来, 随着智能化、自动化和多学科交叉研究的不断深入, 中药提取工艺放大的研究将迎来更广阔的发展空间。通过融合人工智能、大数据分析等先进技术, 以及多学科相互交叉, 进一步深化提取工艺放大机制的研究, 为中药产业的高质量发展提供有力支撑, 实现生产流程的精准控制与优化, 提升中药生产质量与效率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 程海波, 张磊, 付勇, 等. 2023 年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题 [J]. 中医杂志, 2023, 64(14): 1405-1421.
- 吴志生, 乔延江, 肖伟, 等. 论中药制造测量学之 4 个关键工程技术难题 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(11): 2841-2855.
- 贾峰, 王英杰, 陈波, 等. 一次设备温度监测技术综述 [J]. 电工技术, 2024(21): 214-216.
- 赵学亮, 魏光华. 深部含水层 pH 值在线监测电位漂移补偿技术 [J]. 河南科技大学学报: 自然科学版, 2018, 39(6): 55-59.
- 王玺, 杨应莲, 沙鑫, 等. 近红外光谱结合多元统计过程控制技术在血府逐瘀胶囊提取过程在线监测中的研究 [J]. 分析测试学报, 2024, 43(11): 1821-1828.
- 李亚军, 王学重. 集成过程分析技术和群体粒数衡算模拟的药物材料造粒过程决策支持系统 [J]. 材料导报, 2018, 32(10): 1721-1729.
- 刘容西, 唐培渝, 王一诺, 等. 基于古法的中药数字化煎药现状、问题和发展策略 [J]. 中草药, 2024, 55(24): 8311-8320.
- Food And Drug Administration CDER. Quality consideration for continuous manufacturing guidance for industry [EB/OL]. (2019-02) [2025-10-11]. <https://www.fda.gov/media/121314/download>.
- Burggraeve A, Monteyne T, Vervaet C, et al. Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 83(1): 2-15.
- Peters J, Taute W, Dösscher C, et al. From laboratory- to pilot-scale: Moisture monitoring in fluidized bed granulation by a novel microwave sensor using multivariate calibration approaches [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2018, 44(6): 961-968.
- Zhong Y, Wen W, Fan X H, et al. An intelligent process analysis method for rapidly evaluating the quality of Chinese medicine with near-infrared non-contact hyperspectral imaging: A case study of Weifuchun concentrate [J]. Phytochem Anal, 2024, 35(7): 1649-1658.
- 陈丹, 符伟良, 陈勇, 等. 过程分析技术在中药生产中的应用 [J]. 中国药品标准, 2023, 24(4): 356-367.
- 熊皓舒, 张婧, 章顺楠, 等. 中药制药过程分析技术方法研究与应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 22-29.
- 张磊, 林梅, 陈雪艳, 等. 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 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2452-2462.
- 钱海忠, 蔡莉莉, 王进华. 采用过程分析技术的中药质量控制系统方案设计 [J]. 计算机时代, 2021(12): 27-30.
- 朱卫丰, 沈玉, 邓攀, 等. 过程分析技术在中药制造工业中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(9): 2299-2307.
- 邵晨阳, 赵一墨, 鹿莉莉, 等. 近红外光谱快速分析技术的应用研究进展 [J]. 化学通报, 2024, 87(8): 898-912.
- 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): 3506-3510.
- 张永超, 刘佳丽, 李执栋, 等. 基于近红外光谱法和折光率法的热毒宁注射液金银花提取和浓缩工序中间体总固体量快速检测研究 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1587-

- 1595.
- [20] 李因坤, 魏瑞霞, 李艳芳, 等. 小儿消积止咳提取过程中近红外定量模型研究 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(2): 320-326.
- [21] Cruz J, Khongkaew P, Bertotto J P, et al. Portable near-infrared and Raman spectroscopic devices as complementary tools for instantaneous quality control of turmeric powder [J]. *Phytochem Anal*, 2023, 34(5): 518-527.
- [22] 张文婷, 王凯君, 路亚梅, 等. 中药甘青青兰提取过程的近红外及紫外可见双光谱在线监测 [J]. 分析测试学报, 2024, 43(5): 746-754.
- [23] 欧祖勇, 高锡斌. 传感器技术在中药智能制造中的应用 [J]. 自动化应用, 2018(11):126-127.
- [24] 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.
- [25] 赵倩, 缪培琪, 李小莉, 等. 数据融合技术在中药分析领域中的应用进展 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3706-3714.
- [26] Sacher S, Kottlan A, Diop J B, et al. Prediction of *in-vitro* dissolution and tablet hardness from optical porosity measurements [J]. *Int J Pharm*, 2024, 660: 124336.
- [27] 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.
- [28] Thiel M, Sauwen N, Khamiakova T, et al. Comparison of chemometrics strategies for the spectroscopic monitoring of active pharmaceutical ingredients in chemical reactions [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2021, 211: 104273.
- [29] 梁子辰, 唐雪芳, 杨平, 等. 中药连续制造研究进展和成熟度评估 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3162-3168.
- [30] 钟文蔚, 黎万钰, 丁菲, 等. 基于中药水提液浓缩过程溶液环境特征参数相关性的瞬时能耗计算方法探索——以玉屏风散水提液为例 [J]. 中草药, 2021, 52(7): 1937-1944.
- [31] Kieckhefen P, Pietsch S, Dosta M, et al. Possibilities and limits of computational fluid dynamics-discrete element method simulations in process engineering: A review of recent advancements and future trends [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2020, 11: 397-422.
- [32] Ramachandran R, Poon J M, Sanders C F W, et al. Experimental studies on distributions of granule size, binder content and porosity in batch drum granulation: Inferences on process modelling requirements and process sensitivities [J]. *Powder Technol*, 2008, 188(2): 89-101.
- [33] 周国铭, 李文龙. 从过程分析技术到药物连续制造 [J]. 流程工业, 2024(10): 24-28.
- [34] 苗坤宏. 基于数字孪生的中药提取过程动态预测控制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [35] 程宇康, 于洋, 张发星, 等. 中药智能制造的变革: 动态矩阵控制在中药制药过程控制中的应用策略与案例分析 [J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(2): 1-7.
- [36] 蒲俊伶, 陶益. 太赫兹技术融合人工智能在中药质量控制中的应用和展望 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(8): 1079-1084.
- [37] Xue Q L, Yu Y, Cen S X, et al. Adaptive human in the loop system for identifying non-optimal states in natural product manufacturing process [J]. *Eng Appl Artif Intell*, 2025, 150: 110650.
- [38] 李正, 程宁涛, 赵筱萍, 等. 人工智能驱动的中药最佳生产模式及其工程化应用研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(12): 3197-3203.
- [39] Loren B P, Wleklinski M, Koswara A, et al. Mass spectrometric directed system for the continuous-flow synthesis and purification of diphenhydramine [J]. *Chem Sci*, 2017, 8(6): 4363-4370.
- [40] Nagy B, Farkas A, Gyürkés M, et al. In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process [J]. *Int J Pharm*, 2017, 530(1/2): 21-29.
- [41] Lee H P, Gulak Y, Cuitino A M. Transient temperature monitoring of pharmaceutical tablets during compaction using infrared thermography [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(5): 2426-2433.
- [42] Trampuž M, Teslić D, Likozar B. Process analytical technology-based (PAT) model simulations of a combined cooling, seeded and antisolvent crystallization of an active pharmaceutical ingredient (API) [J]. *Powder Technol*, 2020, 366: 873-890.
- [43] Nishii T, Matsuzaki K, Morita S. Real-time determination and visualization of two independent quantities during a manufacturing process of pharmaceutical tablets by near-infrared hyperspectral imaging combined with multivariate analysis [J]. *Int J Pharm*, 2020, 590: 119871.
- [44] 马欣荣, 王璧璇, 赵万顺, 等. 数据驱动技术在中药提取智能制造中的应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5701-5706.
- [45] 林欣荣, 高紫薇, 束雅春, 等. 运脾消食方提取工艺放大影响因素研究 [J]. 中成药, 2024, 46(2): 391-396.
- [46] 王文哲, 吴志生, 张瀚, 等. 基于QbD理念和蒙特卡洛抽样法的小儿消食颗粒提取工艺及成本函数优化研究 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 5795-5802.
- [47] 张玉雪, 周军, 皇攀凌, 等. 改进粒子群优化的中药提

- 取参数模糊 PID 解耦控制研究 [J]. 控制工程, 2023, 30(6): 1121-1128.
- [48] 陈泽麒, 瞿海斌. 丹参提取过程动力学研究:模型建立及关键工艺参数考察 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 605-613.
- [49] 陈泽麒, 谢欣媛, 陈思铭, 等. 基于数据驱动和机制模型的丹参提取动力学研究 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 51-59.
- [50] 张昱, 张曼月, 毕贊, 等. 黄芪、川芎不同比例配伍对黄酮类成分提取动力学的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(9): 1192-1197.
- [51] Wang Y G, Liu J C, Liu X F, et al. Kinetic modeling of the ultrasonic-assisted extraction of polysaccharide from *Nostoc commune* and physicochemical properties analysis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 128: 421-428.
- [52] 丁丰, 兰婧, 龚行楚. 中药提取过程建模方法研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15): 4209-4217.
- [53] 蒋东旭, 王德杭, 侯雁, 等. 众生丸生产过程影响因素探讨(一) [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(1): 1221-1224.
- [54] 邓双炳, 吕翔, 王章伟, 等. 减排、集采等新形势下关于中药提取研究的思考 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5): 445-451.
- [55] 陈蓓, 郑恩让, 郭拓. 多种光谱变量筛选算法在红参提取近红外建模中的应用 [J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(8): 2443-2449.
- [56] Tao L Y, Lin Z L, Chen J S, et al. Mid-infrared and near-infrared spectroscopy for rapid detection of *Gardeniae Fructus* by a liquid-liquid extraction process [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 145: 1-9.
- [57] Hu W M, Hou J L, Liu W J, et al. Online pharmaceutical process analysis of Chinese medicine using a miniature mass spectrometer: Extraction of active ingredients as an example [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(5): 535-543.
- [58] 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.
- [59] 朱亚萍, 刘玉鑫, 邵孟其, 等. 加味六君子合剂在不同工艺放大过程中 6 种活性成分含量比较 [J]. 中成药, 2025, 47(2): 395-400.
- [60] 杨广迪, 敦歌, 陈杨, 等. 湿法制粒与连续制造技术的整合与创新:在线检测、建模及工艺放大的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(6): 1484-1495.
- [61] Khanolkar A, Patil B, Thorat V, et al. Development of inline near-infrared spectroscopy method for real-time monitoring of blend uniformity of direct compression and granulation-based products at commercial scales [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(7): 235.
- [62] Li W L, Wang X, Chen H L, et al. In-line vis-NIR spectral analysis for the column chromatographic processes of the *Ginkgo biloba* L. leaves. part II: Batch-to-batch consistency evaluation of the elution process [J]. *Separations*, 2022, 9(11): 378.
- [63] 罗赣, 徐冰, 孙飞, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 工艺放大 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 535-542.
- [64] 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.
- [65] 徐天姿, 郑炜成, 范恩宇, 等. 基于 TRIZ 理论的中药提取工艺创新优化 [J]. 科技和产业, 2024, 24(15): 134-138.
- [66] 杨扬, 栾杰, 卢红委, 等. 浅析中药提取工艺自动化系统程序设计 [J]. 机电信息, 2019(18): 124-125.
- [67] 臧振中, 杨明, 管咏梅, 等. 自动控制技术在中药提取工艺中的应用与展望 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(11): 1943-1949.
- [68] Ma J M, Yao J L, Ren X Y, et al. Machine learning-assisted data-driven optimization and understanding of the multiple stage process for extraction of polysaccharides and secondary metabolites from natural products [J]. *Green Chem*, 2023, 25(8): 3057-3068.
- [69] 伍振峰, 林瑞华, 王学成, 等. 基于中药制药工程质量观的质量控制模式研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 271-278.
- [70] 邹文博, 周桂勤, 罗苏秦, 等. 过程分析技术在制药连续制造的质量控制策略 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(10): 937-946.
- [71] 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, 2015.
- [72] 牛成琳, 殷洪梅, 宋明明, 等. 基于改进 AHP-熵权-关联度及化学计量学的经典名方一贯煎提取工艺研究 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1178-1188.
- [73] 胡雪丹, 李菁, 孙敏捷. 质量源于设计与高端制剂的开发和质量控制 [J]. 药学进展, 2024, 48(2): 134-142.
- [74] Wu Q J, Li Y X, Wu Y F, et al. The spatial spillover effect of environmental regulation on the total factor productivity of pharmaceutical manufacturing industry in China [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11642.
- [75] 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.
- [76] Shi Y, Lin R Z, Wu X L, et al. Dual-mode fast DMC algorithm for the control of ORC based waste heat recovery system [J]. *Energy*, 2022, 244: 122664.
- [77] 冷胡峰, 龙勇涛, 万小伟. 中药智能提取在线检测技术的应用 [J]. 机电信息, 2022(2): 63-65.

- [78] 刘玉娟, 王永洁, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的中药制剂工艺研究进展 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 523-528.
- [79] 唐雪芳, 齐飞宇, 王团结, 等. 中药生产过程智能质量控制专利技术进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3190-3198.
- [80] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 金银花醇沉多阶段多变量统计过程控制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 784-788.
- [81] 徐冰, 罗赣, 林兆洲, 等. 基于过程分析技术和设计空间的金银花醇沉加醇过程终点检测 [J]. 高等学校化学学报, 2013, 34(10): 2284-2289.
- [82] 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.
- [83] Yang Y, Pal K, Koswara A, et al. Application of feedback control and *in situ* milling to improve particle size and shape in the crystallization of a slow growing needle-like active pharmaceutical ingredient [J]. *Int J Pharm*, 2017, 533(1): 49-61.
- [84] 连传运, 徐冰, 王秋平, 等. 中药质量源于设计应用: 工艺控制策略 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 561-565.
- [85] 张娜, 徐冰, 贾帅芸, 等. 丹参提取过程多源信息融合建模方法研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1304-1310.

[责任编辑 王文倩]