

中药制药过程分析技术方法学研究与应用进展

熊皓舒^{1,2}, 张婧^{1,2}, 章顺楠¹, 蔡金勇¹, 苏晶¹, 朱永宏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. 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410)

[摘要] 中医药产业高质量发展需要先进制药技术作为支撑。中药制药企业在传统制造模式下, 过程认知不足, 缺乏有效的过程检测工具和过程控制方法, 终产品质量依赖于检验, 不能有效提升产品质量的批次一致性。中药制药过程分析技术 (process analytical technology, PAT) 作为中药先进制药技术框架中的关键技术之一, 能够突破中药制药过程质量控制的瓶颈问题, 有利于提高生产效率、提升产品质量、降低物耗能耗, 并为智能制造、连续制造等先进制药模式提供过程控制和实时放行工具。该文归纳了中药制药 PAT 研究的总体思路; 通过对中药制药 PAT 技术固有特点和现状分析, 提炼了中药产品全生命周期持续应用并改进 PAT 技术的方法学; 总结了过程认知、过程检测、过程建模、过程控制、持续改进 5 个关键技术的研究方法和前沿技术, 并对应用进展进行了综述; 最后, 对我国 PAT 技术推行过程中的企业应用难点及监管科学研究提出了一些意见和建议。旨在为企业在先进制造、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。

[关键词] 中药制药; 过程分析技术; 过程认知; 过程检测; 过程建模; 过程控制; 先进制药技术

Methodology and application of process analytical technology (PAT) for traditional Chinese medicine manufacturing: a review

XIONG Hao-shu^{1,2}, ZHANG Qiang^{1,2}, ZHANG Shun-nan¹, CAI Jin-yong¹, SU Jing¹, ZHU Yong-hong¹, YAN Kai-jing^{1*}

(1. National-Local Joint Engineering Laboratory of Advanced Traditional Chinese Medicine Manufacturing Technology, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China; 2. National Key Laboratory of Critical Technology in Innovative Chinese Medicine, Tianjin 300410, China)

[Abstract] Owing to the advancement in pharmaceutical technology, traditional Chinese medicine industry has seen rapid development. Preferring conventional manufacturing mode, pharmaceutical enterprises of traditional Chinese medicine have no effective process detection tools and process control methods. As a result, the quality of the final products mainly depends on testing and the quality is inconsistent in the same batch. Process analytical technology (PAT) for traditional Chinese medicine manufacturing, as one of the key advanced manufacturing techniques, can break through the bottleneck in quality control of medicine manufacturing, thus improving the production efficiency and product quality and reducing the material and energy consumption. It is applicable to the process control and real-time release of advanced manufacturing modes such as intelligent manufacturing and continuous manufacturing. This paper summarized the general idea of PAT for traditional Chinese medicine manufacturing. Through the analysis of the characteristics and status quo of the technology, we summed up the methodology for the continuous application and improvement of PAT during the whole life-cycle of traditional Chinese medicine. The five key procedures (process understanding, process detection, process modeling, process control, and continuous improvement) were summarized, and the application was reviewed. Finally, we proposed suggestions for the technical and regulatory challenges in implementing PAT in traditional Chinese medicine industry. This paper aims to provide a reference for development and application of PAT in advanced manufacturing, intelligent manufacturing, and continuous manufacturing of traditional Chinese medicine industry.

[收稿日期] 2022-02-14

[基金项目] 中华中医药学会团体标准立项项目(20211206-BZ-CACM)

[通信作者] * 闫凯境, 主要从事中药药事管理研究, E-mail: yk@tasly.com

[作者简介] 熊皓舒, 高级工程师, 主要从事中药智能制造技术研究, E-mail: xionghaoshu@tasly.com

[Key words] traditional Chinese medicine manufacturing; process analytical technology; process understanding; process detection; process modeling; process control; advanced technology for traditional medicine manufacturing

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220420.301

中药制药过程质量控制,是中药产品质量的保障。当前中药制药过程质量控制领域存在的不足包括:过程认知不足,缺乏过程检测技术对过程物料进行测量,未能充分辨识物料属性、过程参数和产品质量之间的关系。这些问题导致制药企业的过程控制策略以固化工艺参数为主,缺乏根据过程物料质量变化来调整工艺参数的灵活性,不能有效提升产品质量的批次一致性^[1]。中药制药过程分析技术(process analytical technology, PAT),是中药先进制药关键技术之一,其目的就在于突破中药制药过程质量控制瓶颈问题。在药品全生命周期中应用该技术,有利于提高工艺性能、提高生产效率、提升产品质量、降低物耗能耗,并为智能制造、连续制造等先进制药方法提供过程控制和实时放行工具^[2]。

当前大多数中药制药企业在开发与应用 PAT 时面临着一些挑战或障碍。首先是技术挑战:对 PAT 领域过程检测、过程分析、过程控制等技术的认识和理解易混淆,导致应用受到局限,例如将 PAT 等同于过程检测技术,甚至等同于近红外检测技术,过程建模没有得到重视,导致过程检测系统测量得到的数据是孤立的,未建立检测数据与工艺性能及产品质量的关联性,不能发挥检测系统的用处。其次是 PAT 专业团队紧缺:一项 PAT 开发通常需要一支涵盖数学、药学、分析化学、制药工程、自动化等专业背景的跨学科合作团队,例如,中药提取生产近红外分析系统的开发,需要采用工程学来对料液预处理系统进行设计,有效滤除颗粒、气泡,方能采集稳定光谱;过程模型维护依赖于数学或统计学知识,方能对模型性能进行科学评价和改进。最后是监管难题:中药制药过程及物质组成具有复杂的自身特性,不能照搬国外化学药成熟的 PAT 方法,而我国尚无针对中药制药相关的 PAT 指导原则,受限于工艺变更等方面法规要求,企业对于实施 PAT 具有诸多顾虑。

本文参考 PAT 的国际指导原则,并结合中药制药 PAT 研究情况,归纳了中药 PAT 研究的总体思路;通过对中药制药 PAT 固有特点和现状分析,提炼了中药产品全生命周期持续应用并改进 PAT 的方法学,主要包括过程认知、过程检测、过程建模、过程控制、持续改进 5 个关键技术步骤,并对这 5 个步骤的技术手段和最新研究进展进行介绍;最后,结合笔者从事中药制药 PAT 工业应用的实际经验,对如何在我国中药制药企业加快推进 PAT 提出意见和建议。本文旨在为中药制药企业在先进制造、智能制造、连续制造框架中开发和应用 PAT 提供参考借鉴。

1 过程分析技术相关指导原则

2002 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug

Administration, FDA)发起实施“动态药品生产管理规范”(current good manufacturing practices, cGMP)倡议,鼓励制药企业使用 PAT 来提高对过程的理解以及测量、控制和/或预测质量和性能^[3]。随后 FDA 在 2004 年发布了 PAT 工业指导原则,明确 PAT 定义、关键技术要素、实施目标与作用^[4]。人用药品注册技术规定国际协调会(the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, ICH)倡导 QbD 理念并发布 ICH Q8(R2)、ICH Q9 和 ICH Q13,指出 PAT 是实现 QbD 的关键技术手段^[5]。FDA 在 2011 年发布的工艺验证指南,指出 PAT 作为过程控制方法^[6],并于 2015 年出台了近红外分析方法指导原则草案^[7]。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)于 2014 年也发布了适用于制剂的工艺验证指南,明确指出可以使用 PAT 作为控制策略的手段^[8]。欧洲药品质量管理局(European Directorate for the Quality Control of Medicines, EDQM)于 2018 年发布了 PAT 草案并于 2020 年收录于第 10 版欧洲药典^[9]。

随着先进制药技术的发展,新兴技术^[10]、连续制造^[11]等指导原则中均指出 PAT 是连续实时监控的必要工具。自 FDA 提出 PAT 至今,化学药、生物药企业通过在生产中不断应用 PAT,使其从书面化内容逐渐转化成实际应用成果。我国近些年将 PAT 作医药领域制造技术发展的技术手段之一,但目前尚无 PAT 相关的指导原则发布。2020 年版《中国药典》中收录了拉曼光谱法和近红外分光光度法指导原则^[12],但两者着重点均是定性、定量分析的标准操作流程,仅在近红外分光光度法中提到“可做在线检测”,并未涉及到对于药品生产如何开发过程检测。

2 中药制药过程分析技术方法学

PAT 是以保障终产品质量为目标,在过程认知的基础上,结合过程检测、数据分析、数学建模等技术,辨识过程物料质量属性、过程参数以及产品质量属性之间的定量关系,并对制药过程的物料质量属性以及过程性能实施测量、分析和控制的一套技术体系^[2,13]。基于中药制药 PAT 特点,本文将中药制药 PAT 方法归纳为过程认知、过程测量、过程建模、过程控制、持续改进 5 个关键步骤,技术路线图见图 1。过程认知贯穿于药品全生命周期,基于过程检测获取过程数据并建立过程模型,应用过程模型以实现过程控制。在此基础上,随着对过程认知加深、过程检测完善、过程模型改进以及过程控制的增强,持续改进。

3 过程认知

过程认知,是开发过程分析技术的第一步,是设计过程检测指标、建立过程模型的基础^[5]。通常依据研发实验以及

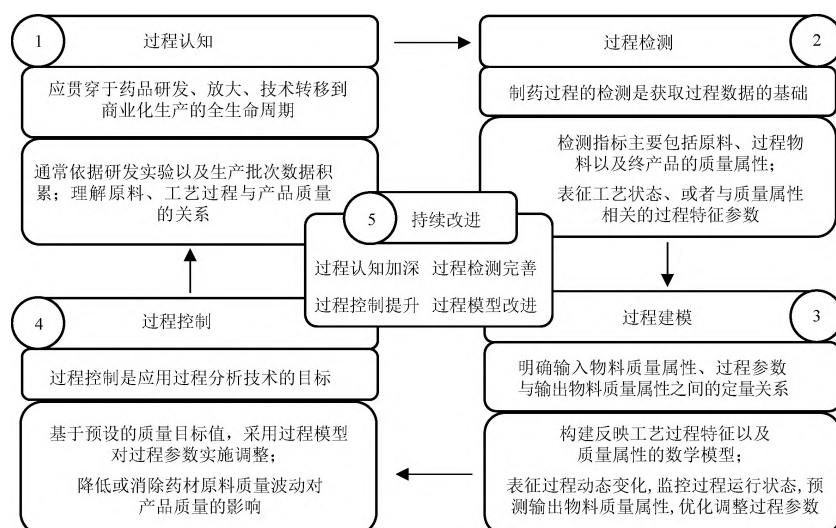


图 1 中药制药 PAT 路线

Fig. 1 Technical route of PAT for traditional Chinese medicine manufacturing

生产批次的积累,通过数据分析获取过程知识,辨识制药过程的变异来源,明确药材原料质量属性与产品质量属性之间的关系,明确各工艺输入物料质量属性、过程参数与输出物料质量属性之间的关系。从药品研发、放大、技术转移到商业化生产的全生命周期,过程认知采用的技术手段和拟达成目标是不同的。

研发、优化、放大及技术转移阶段:在处方和工艺实验中实施过程检测,辨析过程物料质量属性变化特征,分析过程参数对于物料质量属性的影响,增进对工艺机制的认识,评价过程参数设计的科学性。在环境、设备、人员操作等因素稳定控制的条件之下开展实验,在输入物料质量属性、过程参数的操作范围内,每个参数对输出物料质量属性的影响是明确的。对于采用实验设计 (design of experiment, DOE) 进行的工艺开发,建立输入物料质量属性、过程参数与输出物料质量属性的数学关系或模型,包括输入物料质量属性、过程参数以及参数间交互作用,可以为生产过程建模、工艺仿真提供基础模型^[14]。

工艺验证阶段:应加强过程检测,如未开发过程检测技术,应增加过程取样检验,辨析过程物料质量属性变化特征,认识过程参数对于物料质量属性的影响,评价原有过程参数设计的科学性,评估是否具有未被识别的过程变异源。对于新识别的过程变异源,应增加相应的过程检测和控制方法。

临床样品生产阶段:应加强过程检测,如未开发过程检测技术,应增加过程取样检验,为商业化生产批次与临床样品生产批次的工艺性能比较、质量一致性评价提供数据。

商业化生产阶段:应持续性地对生产批次数据进行回顾分析,持续完善过程知识。采用统计过程控制 (statistical process control, SPC) 以及多元统计过程控制 (multivariate

statistical process control, MSPC) 技术,实施过程能力分析与质量回溯分析;评价过程性能和质量批次间一致性;评价质量波动是否在可接受范围内,识别并解释引起质量波动的原因;识别对过程性能及产品质量有影响的潜在变量,发现过程控制的改进因素。可以采用相关分析及回归分析来分析过程物料质量属性、过程参数以及产品质量属性之间的关联关系。

4 过程检测

过程检测指标主要包括原料、过程物料以及终产品的质量属性,以及通过检测数据计算得到表征工艺状态、或者与质量属性相关的过程特征参数^[15]。过程特征参数,一般是依据多个检测数据进行数学计算得到的多元统计量如主成分得分、Hotelling T^2 。对制药过程的检测,是实施过程建模的数据基础。按照被检测样品的取样方式,检测探头位置的差异,主要包括近线分析 (at-line)、在线分析 (on-line)、原位分析 (in-line)、非接触式 (non-invasive) 4 类^[16]。

过程检测技术除了物理及化学传感器技术,还包括质谱、色谱、核磁共振、光谱及其光谱成像技术等。其中,应用最为成功的,是以近红外 (near infrared, NIR) 光谱、中红外 (infrared, IR) 光谱、拉曼 (Raman) 光谱、紫外 (ultraviolet) 光谱等为典型代表的光谱技术。随着激光、微电子、人工智能等新一代技术发展,多学科交叉融合形成了一些新兴检测技术,如将工业成像与图像识别、人工智能等技术融合形成的机器视觉技术,将微流控芯片与光谱、核磁共振、电化学等技术融合形成的微流控芯片检测技术,正逐步实现从实验室研究向工业实际应用场景的转化^[2]。

4.1 常用过程检测技术 在中药制药过程中,运用过程检测技术可检测到的主要指标见表 1。

4.2 过程检测系统构成 1 个过程检测系统由硬件、软件和

表 1 中药制药常用的过程检测技术

Table 1 Typical use of process detection technology in traditional Chinese medicine manufacturing

过程检测技术	主要检测指标	主要检测方式
传感器	温度、压力、流量、pH、密度、糖度、电导等物理属性、化学属性	原位分析、非接触式分析
色谱	化学成分含量等化学属性	近线分析、在线分析
光谱	化学成分含量、总固体物质含量、水含量等化学属性; 密度、粒度等物理属性; 微生物数量等生物属性; 能够反映工艺状态、或与质量属性相关的过程特征(process signature)	近线分析、在线分析、原位分析、非接触式分析
光谱成像技术	化学成分分布等化学属性	近线分析
质谱	化学成分含量等化学属性	近线分析、在线分析
激光	粒度、数量等物理属性	原位分析
机器视觉	粒度、数量、形状、运动速度等物理属性	原位分析、非接触式分析

分析模型 3 个部分构成。硬件通常包括取样装置、预处理装置、检测仪器、数据通信模块。取样装置的设计应充分考虑样品对过程物料的代表性; 根据检测技术对液态、半固态样品状态的要求, 预处理装置通常具备控温、脱除气泡、滤除固体颗粒的功能。软件包括仪器控制、测量程序、化学计量学和数据通信模块, 仪器控制模块具备对仪器状态的实时自诊断功能, 以保障仪器在制药过程中的连续使用^[15]。

建立分析模型的步骤包括检测信号预处理、校正集和验证集划分、定性或定量分析模型建立等, 目前主要采用主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘

(partial least square, PLS)、聚类分析(clustering analysis, CA)、判别分析(discriminate analysis, DA) 等化学计量学方法来建立分析模型。随着检测技术的发展和普遍应用, 过程测量数据的维数和复杂性逐渐增加, 人工神经网络(artificial neural network, ANN)、随机森林(random forest, RF) 等机器学习算法逐步应用于解决非线性、大样本量数据建模问题^[17]。

4.3 过程检测技术应用 过程检测技术的应用贯穿于生产全过程, 包括原料、工艺过程、中间物料、终产品及上市后质量追踪等各个环节^[16]。中药制药过程检测技术在制药主要工艺环节应用情况见表 2。

表 2 中药制药过程检测技术的应用

Table 2 Application scenarios of process detection technology for traditional Chinese medicine manufacturing

中药制药物料及工艺环节	过程检测指标	常用检测技术
药材原料	成分含量	近红外光谱技术 ^[18]
提取	pH、成分含量、固含量	pH 计, 近红外光谱技术 ^[19]
浓缩	成分含量、含水量、固含量、密度	密度计, 近红外光谱技术 ^[20]
醇沉	成分含量、乙醇含量、固含量、浊度、沉降颗粒形状及尺寸	浊度计, 近红外光谱技术 ^[21] , 机器视觉技术 ^[22]
柱色谱、萃取等纯化工艺	成分含量、固含量、溶剂含量	近红外光谱技术 ^[23] , 紫外光谱技术 ^[24]
提取中间体	成分含量、固含量、含水量	近红外光谱技术 ^[25]
制剂混合工艺	含量均匀度、含水量	近红外光谱技术 ^[26]
颗粒剂制剂工艺	颗粒形状、平均粒径、粒径均匀度、堆密度、含水量	微波技术 ^[27] , 聚焦光束反射测量技术(focused beam reflectance measurement, FBRM) ^[28] , 空间滤波速度测量技术(spatial filtering velocimetry, SFV) ^[29] , 机器视觉技术 ^[29] , 中红外/近红外光谱技术 ^[30]
片剂制剂工艺	含量均匀度、硬度、含水量、崩解时限	近红外光谱技术 ^[26] , 红外及近红外光谱成像技术 ^[31]
丸剂制剂工艺	丸形、平均丸径、丸径均匀度、含水量	机器视觉技术 ^[32]
滴丸剂制剂工艺	丸直径与形状、丸径均匀度、含水量	机器视觉技术 ^[33]
注射液制剂工艺	成分含量、固含量、含水量	近红外光谱技术 ^[34]
口服液制剂工艺	成分含量、固含量、含水量	近红外光谱技术 ^[35]
胶囊剂制剂工艺	外观、含水量	机器视觉技术 ^[36] , 近红外光谱技术 ^[37]

5 过程建模

过程建模是指明确过程输入物料质量属性、过程参数与

输出物料质量属性之间的定量关系, 构建反映工艺过程特征以及质量属性的数学模型。过程模型可用于表征过程动态

变化, 监控过程运行状态, 预测输出物料的质量属性, 优化调整过程参数, 是构建过程控制策略的核心。

5.1 过程建模方法 过程建模分为机制建模和系统辨识 2 种建模方法。针对制药过程的物理和化学变化, 依据物料平衡、热量平衡、动力学、热力学等理论, 概括系统内部变化规律, 建立数学方程即为机制模型。机制模型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动态行为。对于中药制药过程来说, 过程物料和终产品质量控制是多目标优化问题, 过程影响因素多、非线性及交互作用效应显著, 而中药复杂的化学组成导致化学成分降解转化规律并不明晰, 针对中药整体化学组成来建立精确的机制模型是有难度的。针对主要化学成分, 通过在研究实验室精确控制温度、pH、压力等关键过程参数, 可以得到理想条件下的机制模型, 为统计模型提供基础。

系统辨识是通过对所研究过程输入输出关系的观测, 来确定描述系统行为的数学模型, 使之与被测系统等价。系统辨识的主要步骤包括明确辨识目的、获取验前知识、实验设计、确定模型类别、参数估计、模型验证^[38]。在验前知识的基础之上, 选择统计模型的结构和具体表达形式, 并基于观测数据和最优化方法来估计参数, 是系统辨识的关键步骤。此外, 可通过与机制模型相结合进行混合建模。

常用建模方法包括回归算法、机器学习等。按照线性与否, 可将建模方法划分为线性和非线性 2 类。线性方法主要包括多元线性回归 (multivariable linear regression, MLR)、偏最小二乘回归 (partial least squares regression, PLSR)、MSPC; 非线性方法主要包括 ANN、RF 等^[39]。

5.2 模型建立的一般步骤 在能够检测过程物料质量属性的情况之下, 建立输入物料质量属性、过程参数与输出物料质量属性之间的数学模型, 可用于监控过程性能、预测输出物料的质量属性、调节过程参数^[40]。在无法检测过程物料质量属性的情况之下, 可以针对过程特征建立统计模型: 根据过程认知, 辨识出影响产品质量的设备、操作、环境、公用介质等各参数, 采用 MSPC 算法建立过程特征如主成分得分、Hotelling T^2 、DModX 统计量, 用于表征过程运行状态、实时诊断故障并予以调整^[41]。

模型建立主要包括数据收集、数据预处理、模型建立、模型验证以及模型维护 5 个步骤。① 尽可能多地收集历史批次数据。在工业数据采集, 容易出现数据缺失, 可采用拟合、插值、中位值及均值等适当方法补足缺失值。② 不同来源数据可能存在采集时间和采集频率的差异, 需进行同步化处理 (synchronization)。为了消除变量的量纲差异, 需进行规格化处理, 常用方法包括中心化、标准化、归一化等, 还可根据变量重要性进行加权操作。异常点可能由取样、检验或者数据存储过程中的人为或者仪器错误导致, 应明确导致异常点的原因, 需要在建模前调整或删除。③ 根据数据特征和研究者目的, 选择适当的建模方法。训

练集批次应该涵盖历史批次数据的变化范围, 且变化范围宽于测试集批次。建议采用 DOE 方法对原辅料属性以及过程参数的操作范围进行设计, 可以在确保样本代表性的同时, 尽可能减少建模需要的批次数。④ 测试集批次应该涵盖历史批次数据的变化范围。模型性能参数包括准确性、稳健性、适用性。⑤ 定期对模型性能进行维护, 当出现原辅料来源改变、环境异常波动、生产设备改造维修、生产操作人员更换等显著变化时, 需要对模型性能进行再验证, 必要时应对模型进行更新或建立新模型。随着过程认知的深入, 辨识得到对产品质量有影响的新过程变量, 应添加到模型中。

6 过程控制

过程控制是指基于终产品质量目标值, 在制药过程中通过监测及调节过程参数来控制过程物料的质量属性, 确保终产品质量符合目标要求^[42]。基于 PAT 建立的过程控制策略主要分为 3 类。

6.1 过程实时控制 对于影响产品质量的设备、操作、环境、公用介质等各要素, 运用能够反映出过程运行状态的过程模型进行实时监控、诊断故障并予以调整^[34]。根据当前过程物料质量属性与过程参数的测量值, 采用过程模型来计算得到输出物料质量属性的预测值, 当预测值与目标值的偏差超出可接受范围时, 根据输出物料质量属性的目标值, 对过程参数进行实时调整^[13]。

6.2 终点控制 工艺时间不是固定的, 当过程物料质量属性的测量值达到目标值时, 即停止单元工艺的生产过程。

6.3 实时放行 在制药过程中, 对影响终产品质量的过程物料质量属性以及过程参数的连续测量、实时监测及控制, 能够替代过程物料及终产品的取样检验项目, 并保证终产品质量属性符合目标要求^[43], 见表 3。

7 持续改进

在生产过程中, 应持续对生产数据进行回顾分析, 形成从过程认知、过程检测、过程建模到过程控制的闭环优化。随着对过程认知的不断加深, 需要对原有过程检测系统进行优化完善, 例如对于新识别的过程关键物料属性, 需要开发新的过程检测方法, 并将其纳入到过程检测指标中; 随着批次数量的增加以及过程检测指标的增加, 过程模型的准确性及稳健性得到提升, 过程模型的适用范围逐渐增加; 随着对工艺机制认识的增加, 可能识别出新的影响产品质量的过程参数, 将其纳入到过程模型之中; 最终, 模型性能持续改进, 过程控制能力持续增强, 可以进一步降低批次间产品质量波动。

8 结语

面向无人、智能、绿色、连续的制药工业发展趋势, 中药企业需要加快突破先进制药技术应用。PAT 为制造过程提供连续监测与质量控制工具, 是先进制药技术框架中的必要技术, 能够在药品开发、商业化生产以及上市后产品管理的

表 3 基于 PAT 的典型中药制药过程控制方法

Table 3 Typical examples of process control strategy of traditional Chinese medicine manufacturing based on PAT

中药制药工艺环节	过程控制方法
提取	基于药效成分提取率的终点控制 ^[44] 基于固含物提取率的终点控制 ^[45]
浓缩	基于主成分得分、Hotelling T^2 等过程特征的过程实时控制和实时放行 ^[46] 基于含水量的终点控制 ^[40] 基于密度/电导率/黏度的终点控制 ^[47]
醇沉	基于药效成分/非药效成分去除率/固含物保留率的加醇量实时控制 ^[48] 基于药效成分/固含物保留率/非药效成分去除率的静置终点控制 ^[22] 基于主成分得分、Hotelling T^2 等过程特征的过程实时控制 ^[49]
柱色谱、萃取等纯化工艺	基于药效成分含量的终点控制 ^[23] 基于主成分得分、Hotelling T^2 等过程特征的终点控制 ^[23]
提取中间体	实时放行 ^[50]
制剂工艺	基于混合均匀度的终点控制 ^[51] 基于粒径/粒径均匀度/堆密度的制粒过程实时控制 ^[52] 基于含水量的干燥终点控制 ^[53] 基于主成分得分、Hotelling T^2 等过程特征的制粒过程实时控制 ^[54] 基于片剂包衣厚度的包衣过程实时控制 ^[55] 基于丸径/丸重的滴丸成形过程实时控制 ^[56] 基于固含量的配液过程实时控制 ^[57]

全生命周期中发挥出提升质量、提高效率、降低风险的作用。受到中药制药过程固有特点、PAT 特点、中药制药企业现状等各方面因素的综合影响, PAT 在中药制药领域的应用仍旧存在一些困难, 导致 PAT 的应用场景与企业收益受到限制。笔者基于多年 PAT 相关工作经验, 提出几点相关建议以供研讨。

合理设计过程检测指标与过程控制目标: 中药制药过程复杂, 影响产品质量的因素较多, 过程参数存在交互作用及非线性作用。然而, 中药制药企业信息化、数字化基础较为薄弱, 对生产数据的分析和利用不足, 欠缺对中药制药过程参数与产品质量属性量化关系的认知, 导致对制药过程的测量与控制目标不清晰。应强化 QbD 理念, 在工艺开发阶段加强使用 DOE 工具, 在实际生产批次中增加过程数据测量和数据分析方法的使用, 增进对工艺机制和量质传递规律的认知, 支持用于过程检测指标选择、检测方法选择与控制目标制定。

攻克过程检测技术的瓶颈问题: 光谱分析技术作为目前应用最广泛的过程检测技术, 对中药这种低浓度多成分化学体系的测量对象仍然存在难点问题, 如化学结构相似成分的谱峰重叠、提取、浓缩、醇沉过程料液含有大量水或有机溶剂, 对成分信息获取的严重干扰, 需要继续加强波长选择、建模方法改进等化学计量学研究。对于难以直接测量得到的成分, 或可考虑采用软测量方法或者间接表征的统计学指标, 如李文龙等倡导采用的“过程轨迹”方法^[13]。此外, 温度、粒径分布、澄清度、均匀性等物料状态差异会引起吸收峰强度与位置的变化, 中药实际工况下的物料状态是严重影响化学成分测量信息的干扰因素, 如: 提取料液含有不溶性药

材颗粒, 且在沸腾状态下充满大量气泡; 醇沉过程产生大量絮状沉淀, 易污染甚至堵塞检测光窗; 黏稠物料(如含糖量高的浸膏) 易黏附于检测光窗, 亟需综合工程学、机械学、物理学、化学分析等技术, 设计适用于中药物料特点, 具备过滤、除气泡、保温、自清洁等功能的采样装置。

融合机制模型与数据驱动模型: 中药制药过程中化学成分和物理属性会发生复杂变化, 建立精确的机制模型是有难度的, 基于生产多批次数据采用统计学方法进行过程建模是更为可行的方法。建议针对主要质量控制目标, 首先通过在实验室精确控制温度、pH 等关键过程参数, 得到理想条件下的机制模型, 明确过程参数与产品质量参数之间的因果关系, 以及过程参数之间的交互作用。机制模型能够有效应用于统计模型的建模方法选择、建模变量选择以及模型参数优化。

药品监管科学对先进制药技术的倡导: 进一步增强工业界、学术界与药品监管部门的协同性, 消除新技术革新与现行法规监管之间的障碍, 以倡导 PAT 等先进制药技术在中药制造企业的应用。例如, 可以由法规监管部门组织, 与工业界、学术界共同成立技术组, 开展关键共性技术研究; 加快制定 PAT 团体标准、行业标准以及药典标准, 通过建设试点企业或试点产线项目, 加速 PAT 在制药企业内的推广应用; 对于新药注册, 以及药品上市后监管, 研究 PAT 审评与监管方法。

[参考文献]

- [1] 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.
[2] 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.
- [3] Food and Drug Administration. Guidance for industry: pharmaceutical CGMPs for the 21st Century: a risk-based approach [EB/OL]. [2022-02-14]. https://www.pharmamanufacturing.com/assets/Media/MediaManager/FDA_21st_Century_cGMPs_Final_Report.pdf.
- [4] Food and Drug Administration. Guidance for industry: PAT—a framework for innovative pharmaceutical development, manufacture, and quality assurance [EB/OL]. [2022-02-14]. <https://www.fda.gov/media/71012/download>.
- [5] International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. Part II: annex to pharmaceutical development [EB/OL]. [2022-02-14]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [6] Food and Drug Administration. Guidance for industry: process validation: general principles and practices [EB/OL]. [2022-02-14]. <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
- [7] Food and Drug Administration. Development and submission of near infrared analytical procedures, guidance for industry, draft guidance [EB/OL]. [2022-02-14]. <https://www.fda.gov/media/91343/download>.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on process validation for finished products information and data to be provided in regulatory submissions [EB/OL]. [2022-02-14]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf.
- [9] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 5.25. Process analytical technology [J]. Pharmeuropa, 2018, 30(1):39.
- [10] Food and Drug Administration CDER. Emerging technology program [EB/OL]. [2022-02-14]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/emerging-technology-program>.
- [11] Food and Drug Administration CDER. Quality consideration for continuous manufacturing [EB/OL]. [2022-02-14]. <https://www.fda.gov/media/121314/download>.
- [12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.四部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:486.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 褚小立,李淑慧,张彤,等.现代过程分析技术新进展[M].北京:化学工业出版社,2020.
- [16] 褚小立,张燕,燕泽程.现代过程分析技术交叉学科发展前沿与展望[M].北京:机械工业出版社,2016.
- [17] 刘利梅,陈晓晋,孙世伟,等.深度学习应用于药物活性预测研究综述[J/OL].生物化学与生物物理进展 [2022-11-17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2161.Q.20211230.1853.002.html>.
- [18] 白钢,刘昌孝,张铁军,等.基于质量综合评价指数的药材品质快速评价[J].中草药,2021,52(2):313.
- [19] 曾敬其,张静,张芳语,等.中药大品种制造关键质量属性表征:沸腾时间状态属性的提取过程在线 NIR 质量控制研究[J].中国中药杂志,2021,46(7):1644.
- [20] 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.
- [21] 李佳璇.中药水提液理化特性对喷雾干燥过程的影响研究[D].上海:上海中医药大学,2019.
- [22] 李页瑞.几种中药醇沉过程颗粒生长特征与沉降模型研究[D].杭州:浙江大学,2014.
- [23] 吴思俊.基于近红外光谱技术的中药制药工艺终点判断方法研究[D].天津:天津中医药大学,2021.
- [24] 蒋程.三七柱层析过程质量控制方法研究[D].杭州:浙江大学,2013.
- [25] 李彤彤.基于近红外光谱分析技术的芪龙胶囊关键生产环节质量分析方法研究[D].济南:山东大学,2017.
- [26] WU S J, QIU P, LI P, et al. A near-infrared spectroscopy-based end-point determination method for the blending process of Dahuang Soda Tablets [J]. J Zhejiang Univ Sci B (Biomed Biotechnol), 2020, 21(11): 897.
- [27] PETERS J, TAUTE W, DöSCHER 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.
- [28] HANSULD E M, BRIENS L. A review of monitoring methods for pharmaceutical wet granulation [J]. Int J Pharm, 2014, 472(1/2): 192.
- [29] 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.
- [30] 李文龙,瞿海斌.近红外光谱应用于中药质量控制及生产过程监控的研究进展[J].浙江大学学报(医学版),2017,46(1):80.
- [31] WU Z, TAO O, CHENG W, et al. Visualizing excipient composition and homogeneity of Compound Licorice Tablets by near-infrared chemical imaging [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2012, 86: 631.
- [32] 叶青松.基于机器视觉的工业检测研究[D].无锡:江南大学,2008.
- [33] 金斌杰.基于机器视觉的中药滴丸过程控制方法研究与应用[D].杭州:浙江大学,2021.
- [34] 李文龙,潘建超,薛东升,等.痰热清注射液质量关键影响因素辨识方法初探[J].中国中药杂志,2017,42(6):1062.

- [35] 李晶晶,周昭露,黄生权,等. 近红外光谱技术应用于中草药口服液在线质量控制的化学计量学建模[J]. 化工进展, 2018, 37(5): 1923.
- [36] 陆凯. 基于机器视觉的胶囊在线检测系统[D]. 杭州: 中国计量学院, 2014.
- [37] 胡一冰,罗虹,潘春晖,等. 基于光谱法的六味地黄系列制剂质量再评价研究[J]. 成都大学学报(自然科学版), 2020, 39(4): 368.
- [38] 李昱,袁磊. 线性系统的系统辨识综述[J]. 探测与控制学报, 2021, 43(3): 22.
- [39] 李卓. 混合建模方法研究及其在化学化工过程中的应用[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2019.
- [40] ZHANG S N, XIONG H S, ZHOU L H, 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.
- [41] 熊皓舒,田埂,刘朋,等. 中药生产过程质量控制关键技术研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(16): 4331.
- [42] 仲恂,茹晨雷,张伯礼,等. 基于知识图谱的中药制药过程质量控制方法学研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5269.
- [43] 孙昱,徐敢,文海若. FDA连续制造对中药智能制造的借鉴和思考[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6755.
- [44] 陈泽麒. 基于数据驱动和机理模型的丹参提取过程监控方法研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [45] 卢泳. 玉屏风颗粒生产过程中的质量控制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [46] 张静,祝明利,林玲,等. 中药大品种制造关键质量属性表征: 粉末物理属性的银杏叶提取物物料质量控制方法研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1622.
- [47] 邓莉莉,陈桢,王永洁,等. 基于 QbD 理念的红花提取液浓缩工艺及物性参数模型的建立[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4633.
- [48] 潘晶晶. 基于膜分散混合器的中药醇沉工艺控制方法研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [49] 高波,罗川. 一种华蟾素醇沉装置及其醇沉过程加醇量控制方法: CN105582707A[P]. 2016-01-08.
- [50] 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.
- [51] 车汉桥. 流化床颗粒制备过程层析成像测量与优化研究[D]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院工程热物理研究所), 2018.
- [52] 薛忠,徐冰,张志强,等. 药物粉末混合过程在线监控技术研究进展[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(2): 91.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 李瑶瑶,张凯旋,熊皓舒,等. 基于质量源于设计的复方丹参滴丸混合工艺前馈控制方法研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2816.
- [56] 王磊. 热毒宁注射液关键生产工段智能放行技术的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [57] 崔彭帝. 基于近红外光谱的金银花饮片及其制剂的质量控制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.

[责任编辑 孔晶晶]