

T/CACM ****—20**

1 **.*.*.*
C**



团体标准

T/CACM ****—20**

中药制药过程分析技术指南

Technical guideline for pharmaceutical process analytical technology of Chinese
medicine

(文件类型：公示稿)

(完成时间：2024年5月)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前 言.....	IV
1 范围.....	6
2 规范性引用文件.....	6
3 术语和定义.....	6
4 中成药关键质量属性的确定.....	8
5 物料属性分析.....	8
6 制药工艺分析.....	9
6.1 工艺总体分析.....	9
6.2 参数总体分析.....	9
6.3 关键参数及其操作范围的确定.....	14
6.4 设计空间.....	14
7 制药过程检测.....	14
7.1 过程检测技术选择.....	14
7.2 过程检测系统构成.....	15
7.3 过程检测技术应用.....	15
8 制药过程建模.....	17
8.1 过程建模方法.....	17
8.2 模型建立步骤.....	17
8.3 常用制药过程模型.....	18
9 持续改进.....	19
附 录 A.....	20
附 录 B.....	22
B.1 数据来源.....	22
B.2 设计空间计算方法.....	23
B.3 多指标叠加法计算结果.....	25
B.4 达标概率法结算结果.....	26
B.5 讨论.....	28
B.6 小结.....	30
附 录 C.....	31

C.1 醇沉工艺关键参数辨识	31
C.2 加醇过程模型建立	32
C.3 静置过程模型建立	32
参 考 文 献.....	33
图 A.1 党参提取过程的参数鱼刺图	20
图 B.1 达标概率法计算过程	25
图 B.2 多指标叠加法所得设计空间	26
图 B.3 不同可接受阈值下所得设计空间	28
图 B.4 达标概率法所得设计空间图	29
图 C.1 醇沉工艺影响因素鱼刺图	32
图 C.2 加醇过程特征第 1 个主成分得分、Hotelling T ² 和 DModX 控制图.....	32
表 1 若干中成药常见制药过程涉及的参数	9
表 2 中药制药常见过程检测技术	15
表 3 中药制药过程检测技术常见应用场景	16
表 A.1 严重程度、发生概率和检测难易程度等级定义	21
表 A.2 FMEA 分析党参提取过程参数	21
表 B.1 Box-Behnken 实验条件及结果	23
表 B.2 提取过程评价指标范围设置	23
表 B.3 不同计算步长和模拟次数下 ADS 和 RSDDS 的结果.....	27

前 言

本文件按照GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由天士力医药集团股份有限公司、浙江大学提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：天士力医药集团股份有限公司、浙江大学、天津中医药大学、上海医药集团股份有限公司、山东步长制药股份有限公司、现代中药创制全国重点实验室、现代中医药海河实验室、中药先进制造技术国家地方联合工程实验室。

本文件主要起草人：熊皓舒、程翼宇、瞿海斌、范晓辉、闫凯境。

本文件其他起草人：章顺楠、龚行楚、李正、李文龙、张婧、王璧璇、张磊、刘雳、孙巍、王明耿。

引 言

中医药产业的高质量发展，以质量稳定可控的药品供应为保障，迫切需要以过程分析技术为典型代表的先进制药技术作为支撑。在传统的研发与制造模式下，中药制药过程分析领域存在的不足主要包括：中药组分复杂，生产过程发生复杂的物理化学变化，量值传递规律认识模糊；工艺分析不足，未能充分辨识出关键的物料参数、工艺参数、环境参数等；工艺过程数据具有海量、高维、非线性、交互作用等特点，需要运用建模技术来建立物料参数、工艺参数等与终产品质量属性的数学模型。这些问题导致制药企业的过程控制策略仍以固化物料参数和工艺参数为主，缺乏有效的工艺调控手段，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，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参数辨识与建模瓶颈问题。在药品研发与制造的全生命周期中，持续地应用中药制药过程分析技术，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。为了推广中药制药过程分析技术应用到中药制造企业，提升中药制药过程认知与建模水平，特制订本文件。

中药制药过程分析技术指南

1 范围

本文件明确了中药制药过程分析技术相关术语和定义,规定了构建中药制药过程分析体系的实施方法。

本文件适用于中成药生产企业建立研发品种或已上市品种的过程分析技术体系。相关制药、食品、保健品企业可参考使用本文件。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改版)适用于本文件。

ICH Q8 《PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT》

ICH Q9 《QUALITY RISK MANAGEMENT》

ICH Q10 《PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM》

《中华人民共和国药典》 2020 版第四部通则

《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》

《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》

《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

过程分析技术 process analytical technology

系指以保障终产品质量为主要目标,结合物料属性表征、数据分析、数学建模等技术,辨识物料属性、工艺参数以及产品质量属性之间的定量关系,提升对于产品质量形成、传递、变化规律的认知,并对制药过程的质量属性与过程性能实施分析与建模的一套技术体系。过程分析技术中的“分析”概念,是指对制药过程实施分析的一套系统方法学与思路,包括物料属性分析、工艺分析、风险分析、统计分析、大数据分析等各方面。

3.2

关键质量属性 critical quality attribute

系指对药品质量会产生较大影响的质量属性,或是法规或强制性标准严格限定的指标。关键质量属性可以是物理的、化学的、生物学的特性或特征,它们应当控制在适当的限度、

幅度或范围内以保证获得期望的药品质量。

3.3

关键参数 critical parameter

系指改变后能显著影响药品关键质量属性的参数，可以是物料参数、工艺参数、环境参数或设备参数等。

3.4

物料属性 material attribute

系指药材、饮片、辅料、中间体、溶剂和成品等物料的物理性质、化学性质或生物学性质。

3.5

过程认知 process cognition

系指辨识制药过程的变异来源，认识药材、辅料及溶剂等物料属性与产品质量属性之间的关联关系，认识各工艺输入物料属性、过程参数与输出物料属性之间的关联关系。

3.6

过程特征 process signature

系指能够反映过程状态、或者与质量属性相关的制药过程参数，通常是对多个过程数据通过数学计算得到的多元统计量。

3.7

过程建模 process modeling

系指分析物料参数、工艺参数、环境参数、设备参数等与产品（或中间体）质量属性之间的数学关系，构建预测工艺过程特征以及质量属性的数学模型。过程模型主要包括反馈控制模型、前馈控制模型、终点控制模型、实时放行模型 4 类。

3.8

机理模型 mechanism model

系指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的数学方程，该方程能够表征出系统动态变化和输入输出关系。

3.9

系统辨识 system identification

系指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、获取先验知识、实验设计、确定模型类别、参数估计、模型验证。

3.10

指纹图谱 fingerprint spectra

系指药材、饮片、中间体或成品经适当处理后，采用一定分析方法得到的能够体现物料整体特性并用于考察一致性、均匀性与稳定性的图谱。

3.11

特征图谱 characteristic spectra

系指药材、饮片、中间体或成品经适当处理后，采用一定分析方法得到的能够体现物料特征性并用于专属性鉴别的图谱。

4 中成药关键质量属性的确定

中成药质量属性系指中成药物理、化学、生物等方面的特性，例如，中成药指标成分含量、指纹图谱相似度、特征图谱中特征峰保留时间、生物活性等。其中可能对药品安全性和有效性产生较大影响的质量属性应作为中成药关键质量属性；对法规或强制性标准严格限定的指标也可列为关键质量属性。为确保药品的有效性、安全性和质量可控性，关键质量属性应控制在适当的范围内。在中药制药过程分析中，主要关注的是受到原料质量波动和生产过程因素影响的关键质量属性。

识别中成药关键质量属性时，需要先开展中药物理特性研究、中药化学组成研究、药效物质研究和毒害成分研究，明确物理特性、中药化学组成和含量、生物活性等特征，识别药效物质和毒害成分。可对表征中药物理特性、化学组成、药效物质和毒害成分以及制剂性能的指标，运用风险评估方法进行排序。对于已上市中成药，确定关键质量属性时必须结合临床用药经验。根据临床治疗的主要证候和疾病类型，结合药理药效研究结果确定与药品有效性相关的关键质量属性，并结合已上市药品的质量检验数据，确定关键质量属性的范围。根据常见不良反应类型，结合毒理研究结果确定药品与安全性相关的关键质量属性，并根据临床不良反应监测数据，确定关键质量属性的限度。

5 物料属性分析

中药制药过程中涉及的物料包括药材、饮片、中间体、辅料、溶剂和包材等。物料属性体现物料的物理、化学或生物学特性。物料参数是可检测到的、反映物料属性的指标。关键物料参数是指改变后会显著影响药品质量的物料参数。

在制药过程中需要专门制定质量标准的物料称为关键物料。确定关键物料时需要考虑上游的控制情况，如取样难度和检测工作量大小等。关键物料的质量标准中应包括关键物料参数及其控制范围。

根据生产数据和文献报道结果，采用风险管理等可行方法确定关键物料参数，推算确定关键物料参数的控制范围，推算时建议采用合适的统计分析方法。也可以在小试、中试或生产装置上开展实验，根据实验数据确定关键物料参数。研究时设置的关键物料参数范围应涵盖工业生产中该参数变化的范围。采用代表性批次的药材、饮片、中间体、辅料和溶剂等物

料，固定工艺参数、环境参数和公用工程参数等制备中成药，测定各项物料参数，采用适当方法确定关键物料参数。以中成药关键质量属性、下游中间体关键质量属性或其他制药过程评价指标为因变量，所测各项物料参数为自变量，建立数学模型。根据因变量的目标范围，采用适当方法确定关键物料参数的控制范围。

6 制药工艺分析

6.1 工艺总体分析

结合不同规模的实验或生产经验，以及相关文献报道结果，采用风险管理和量值传递研究等可行方法，确定各生产工艺对中成药质量属性的影响大小。确定其中对中成药质量属性影响较大的生产工艺为关键工艺。风险管理方法可根据实际情况选择，例如风险排序及过滤、失效模式及效应分析等。对指标成分、大类成分或生物活性量值传递规律影响较大的工艺一般为关键工艺。中药生产中的提取、醇沉、溶剂萃取、柱色谱等工艺一般为关键工艺。

6.2 参数总体分析

确定制药过程涉及的参数，包括：物料参数、工艺参数、环境参数、公用工程参数。建议采用鱼刺图等工具确定所有参数，也可以采用经验数据等其他可行方法。表1中列出了若干中成药常见制药过程涉及的参数。

表1 若干中成药常见制药过程涉及的参数

工艺	物料参数	工艺参数	环境参数	公用工程参数
净制	药材含水量 药材粗糙度 药材质地 药材密度	清洗水压 清洗时间 进料速度	静压差 温度 相对湿度	水压 电压
切制	药材长度 药材粗细 药材硬度 药材韧性	进料速度 刀具距离、转速	静压差 温度 相对湿度	电压
粉碎	药材含水量 成分热敏性 药材吸湿性 药材硬度 药材韧性	粉碎时间 粉碎频率 过筛目数	静压差 温度 相对湿度	电压 冷却水温度

工艺	物料参数	工艺参数	环境参数	公用工程参数
炮制	药材含水量 药材性状 成分热稳定性	水或辅料加入量 辅料加入时间 辅料加入方法 炮制时间 炮制温度 炮制压力	静压差 温度 相对湿度	电压
干燥	饮片含水量 饮片尺寸	干燥温度 干燥时间 干燥压力	静压差 温度 相对湿度	蒸汽压力 电压
水煎	饮片化学成分含量 饮片尺寸 饮片质地 成分热稳定性 成分挥发性 饮片吸水度	饮片用量 加水量 浸泡时间 煎煮时间 煎煮次数 过滤目数 煎煮温度 沸腾状态 搅拌速度 回流量	静压差 温度 相对湿度	电压 蒸汽压力 冷却水温度 冷却水流量
醇提	饮片化学成分含量 乙醇浓度 饮片尺寸 饮片质地 成分热稳定性 成分挥发性 饮片吸水度	饮片用量 乙醇用量 浸泡时间 提取时间 提取次数 过滤目数 提取温度 搅拌速度	静压差 温度 相对湿度	电压 蒸汽压力 冷却水温度 冷却水流量

工艺	物料参数	工艺参数	环境参数	公用工程参数
醇沉	浓缩液温度 浓缩液体积 浓缩液密度 浓缩液化学成分含量 浓缩液 pH 值 乙醇浓度	乙醇用量 加醇速度 搅拌速度 静置温度 静置时间 过滤目数 含醇量	静压差 温度 相对湿度	电压 冷却水温度 冷却水流量
浓缩	待浓缩液化学成分含量 固含量 待浓缩液黏度 含醇量	浓缩温度 浓缩时间 浓缩真空度	静压差 温度 相对湿度	电压 蒸汽压力
柱色谱	上样液化学成分含量 洗涤液组成 洗脱液组成 再生溶液组成 再生溶液 pH 值 柱填料组成, 粒度 柱长径比	上样速度 上样体积 洗涤速度 洗涤体积 洗脱速度 洗脱体积 洗脱液收集起点 和终点 再生体积 再生速度	静压差 温度 相对湿度	电压
配制	溶液性状 溶液 pH 值 药液温度 母液溶解性	投料比例、顺序 搅拌速度 送液速度	静压差 温度 相对湿度 光照	电压
灌封	总固体量 配液密度 配液黏度	灌封温度 灌封光照 灌装方式	静压差 温度 相对湿度	电压

工艺	物料参数	工艺参数	环境参数	公用工程参数
减压干燥	物料密度 物料固含量 物料组成 物料延展性	进风温度 出风温度 干燥温度 真空度 物料堆积厚度	静压差 温度 相对湿度	电压 蒸汽压力
喷雾干燥	浓缩液密度 辅料种类和加入量	进风温度 出风温度 进料速度 真空度 雾化压力 喷嘴直径	静压差 温度 相对湿度	电压
干法制粒	粉末含水量 粉末粒径分布 辅料种类和加入量 粉末休止角 粉末堆密度 粉末压缩度 粉末均匀性 粉末吸湿性	辊轮压力 辊轮转速 送料螺杆转速 进料速度	静压差 温度 相对湿度	电压
高速搅拌 制粒	粉末粒径分布 黏合剂温度 黏合剂密度 黏合剂黏度 辅料种类、加入量和 堆密度 辅料加入方式 浓缩液加入方式	搅拌转速 搅拌时间 剪切速度 剪切时间 辅料与粉末、浓 缩液比例 浓缩液加入速度 浓缩液雾化压力	静压差 温度 相对湿度	电压 压缩空气压力 冷却水温度
一步制粒	粉体含水量 辅料种类和加入量 粉体休止角 粉体堆密度 粉体压缩度 浆料固含量 浆料比重 浆料粘度 浆底比	进风温度和湿度 出风温度和湿度 物料温度 物料水分 浆料温度 雾化压力 蠕动泵转速 风量	静压差 温度 相对湿度	电压 蒸汽压力 压缩空气压力

工艺	物料参数	工艺参数	环境参数	公用工程参数
	粉体粒度 粉体黏度			
压片	颗粒休止角 颗粒堆密度 颗粒压缩度 颗粒含量均匀度 颗粒水分 粒径分布 辅料种类 颗粒吸湿性 颗粒粒度分布 颗粒硬度	充填深度 上、下冲压力 上、下冲位移 转盘转速 推片力 饲粉速度 预压力 主压力 填充量	静压差 温度 相对湿度	电压
包衣	片/丸芯水分 片/丸芯性状及尺寸 粒径 片/丸芯硬度 片/丸芯脆碎度 包衣液黏度 包衣液浓度 片/丸吸湿性	进风湿度 进风温度 进风量 排风量 出风湿度 包衣片床温度 喷液速率 静床深度 锅体转速 雾化压力	静压差 温度 相对湿度	电压 蒸汽压力 冷却水温度 冷却水流量 气压
胶囊填充	颗粒粒径分布 颗粒水分 颗粒休止角 颗粒堆密度 颗粒压缩度 颗粒含量均匀度	转速 压力 填充量 填充方式	温度 相对湿度	电压 气压 真空度

工艺	物料参数	工艺参数	环境参数	公用工程参数
	颗粒吸湿性			

6.3 关键参数及其操作范围的确定

关键参数系指改变后能显著影响药品关键质量属性的参数。可根据生产数据、临床数据和文献报道结果，采用风险管理等可行方法直接确定关键参数，推算确定关键参数的操作范围，推算时应采用合适的统计分析方法。风险管理方法可根据实际情况选择，包括风险排序及过滤、失效模式及效应分析和故障树分析等。

可采用风险管理等可行方法，结合已有实验研究数据或相关文献资料，首先确定潜在关键参数；然后在小试、中试或生产装置上开展实验，研究潜在关键参数对中成药关键质量属性或中间体关键属性的影响，确定关键参数。研究时设置的参数范围应涵盖工业生产中该参数变化的范围。研究时推荐采用适当试验设计方法（如确定性筛选设计、Plackett-Burman设计、中心复合设计、Box-Behnken设计等）开展研究。获得实验数据后采用适当方法建模。根据中成药关键质量属性或中间体关键属性的目标范围，考虑放大效应，采用适当方法获得关键参数的操作范围。应对关键参数操作范围进行验证。

6.4 设计空间

设计空间本质上是过程参数的优化范围，是物料参数、工艺参数、环境参数、设备参数和公用工程参数等的多维组合。只要实际生产将参数控制在其中，就能提供足够的药品质量保障。实际运行的参数在设计空间内变化不属于变更。设计空间可以采用列出区间，或者将参数组合列表等方式进行描述。建议采用达标概率等指标说明设计空间对药品质量提供保障的程度。

7 制药过程检测

7.1 过程检测技术选择

根据工艺设备特点以及检测技术特点，可以采用以下4种方式进行检测方法设计：近线或旁线分析，将样品从生产线上取出，人工运送至现场检测仪器处；在线分析，通过旁路将样品引出后进行检测，样品也可返回生产线中；原位分析，将检测探头安装在生产线上，样品不离开生产线；非接触式分析，检测探头与样品不直接接触，样品不离开生产线。

温度、压力、流量、pH值、密度、糖度、电导等理化指标，可采用传感器技术进行检测。化学成分含量、总固体物质含量、水分含量等化学属性，以及密度、粒度等物理属性，可采用光谱、成像技术等进行检测。鼓励企业采用各种新兴检测技术。对于无法直接检测的指标，可考虑采用与质量属性相关联的过程特征参数来进行间接测量。表2中列出了中药制药常见过程检测技术。

表 2 中药制药常见过程检测技术

过程检测技术	主要检测指标	主要检测方式
传感器技术	温度、压力、流量、pH 值、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
色谱分析技术	化学成分含量等化学属性	近线分析、 在线分析
光谱分析技术	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； 过程特征	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、 非接触式分析
质谱分析技术	化学成分含量等化学属性	近线分析、 在线分析
激光检测技术	粒度、粒形、数量等物理属性	原位分析
机器视觉技术	粒度、粒形、数量、运动速度等物理属性	原位分析、 非接触式分析

7.2 过程检测系统构成

过程检测系统由硬件、软件和分析模型 3 个部分构成。硬件包括取样装置、预处理装置、检测仪器、数据通信模块。取样时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，预处理装置通常需要具备控温、控压、控流速、脱除气泡或水分、滤除固体颗粒等功能。软件包括仪器控制、测量程序、化学计量学和数据通信模块。仪器控制模块建议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。

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，建议采用主成分分析、偏最小二乘、聚类分析、判别分析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，鼓励企业采用人工神经网络、随机森林等机器学习算法来解决非线性、大样本量数据建模问题。

7.3 过程检测技术应用

建议将过程检测技术应用于生产关键环节，包括原料、工艺过程、中间体、终产品及上市后质量追踪等各个环节。表 3 中列出了中药制药过程检测技术的常见应用场景。

表 3 中药制药过程检测技术常见应用场景

中药制药物料或工艺环节	检测指标	常用检测技术
药材/饮片	成分含量、指纹/特征图谱、性状、含水量、浸出物含量	近红外光谱技术、色谱分析技术、质谱技术、成像技术
提取	pH 值、成分含量、固含量、温度	近红外光谱技术、传感器技术
浓缩	成分含量、含水量、固含量、密度、温度	近红外光谱技术、传感器技术
醇沉	成分含量、乙醇含量、固含量、浊度、沉降颗粒形状及尺寸、温度	近红外光谱技术、机器视觉技术、传感器技术
柱色谱、萃取等纯化工艺	成分含量、固含量、溶剂比例	近红外光谱技术、紫外光谱技术
提取中间体	成分含量、固含量、含水量	近红外光谱技术、色谱分析技术、质谱技术
制剂混合工艺	含量均匀度、含水量	近红外光谱技术
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、装量、内外包装情况	微波技术、聚焦光束反射测量技术、空间滤波速度测量技术、机器视觉技术、中红外/近红外光谱技术、传感器技术
片剂制剂工艺	片重、含量均匀度、硬度、含水量、崩解时限、厚度、内外包装情况	近红外光谱技术、红外及近红外光谱成像技术、机器视觉技术、传感器技术
丸剂制剂工艺	丸形、丸径、丸重、丸径均匀度、含水量、内外包装情况	机器视觉技术、近红外光谱技术、传感器技术
滴丸剂制剂工艺	丸形、丸径、丸重、丸径均匀度、含水量、内外包装情况	机器视觉技术、近红外光谱技术、传感器技术
注射液制剂工艺	装量、固含量、含水量、内外包装情况、瓶密封性、可见异物、不溶性微粒	近红外光谱技术、机器视觉技术、传感器技术
口服液制剂工艺	装量、固含量、含水量、内外包装情况	近红外光谱技术、机器视觉技术、传感器技术
胶囊剂制剂工艺	装量、平均粒径、粒径均匀度、堆密度、水分含量、内外包装情况	微波技术、聚焦光束反射测量技术、空间滤波速度测量技术、机器视觉技术、中红外/近红外光谱技术、传感器技术

8 制药过程建模

8.1 过程建模方法

过程建模可以采用机理建模和系统辨识两种建模方法。采用机理建模方法，运用数学工具对系统进行描述，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。当无法针对中药整体化学组成建立精确的机理模型时，可考虑针对主要化学成分，通过在研究实验室精确控制温度、pH、压力等关键过程参数，得到理想条件下的机理模型，作为统计模型的基础。

采用系统辨识方法，在相关知识的基础之上，选择统计模型的结构和具体表达形式，收集实验或生产数据，基于数据和最优化方法来估计参数。当数据具有线性特征时，推荐采用主成分分析、多元线性回归、偏最小二乘回归、多变量统计过程控制算法；当数据具有非线性特征时，推荐采用人工神经网络、随机森林等机器学习算法。

在能够检测过程物料关键质量属性的情况下，可以建立输入物料参数、过程参数与关键质量属性之间的定量模型，监控过程性能，预测终产品或中间体的关键质量属性，开发过程参数调节方法。在无法检测过程物料关键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，采用多变量统计过程控制算法计算过程特征如主成分得分、Hotelling T^2 、DModX 等统计量，表征过程运行状态、实时诊断故障并予以调整。

8.2 模型建立步骤

8.2.1 数据收集

收集历史批次数据。对于出现缺失的数据，采用拟合、插值、中位值及均值等适当方法补足缺失值。

8.2.2 数据预处理

对于过程检测系统及生产设备数据采集频率的差异，需进行同步化处理，如动态时间规整。对于变量量纲差异，需进行规格化处理，常用方法包括中心化、标准化、归一化等。对于异常点，应该明确导致异常点的原因如取样、检验或者数据存储过程中的人为或仪器错误，并在建模前调整或剔除。

8.2.3 模型建立

用于建立模型的训练集批次，应涵盖实际生产批次数据的变化范围，且变化范围宽于测试集批次。根据数据特征和应用目的，选择适当的建模方法。需要分析生产过程中的物料属性、工艺、环境等参数对药品关键质量属性的影响，推荐采用风险分析、统计检验、相关分

析方法进行变量选择或加权处理。推荐采用试验设计方法对原辅料属性以及过程参数的研究范围进行确定。

8.2.4 模型验证

用于验证模型的测试集批次，应涵盖实际生产批次数据的变化范围。需要考察的模型性能参数包括但不限于准确性、稳健性、适用性。模型准确性，可以依据模型预测值与实测值之间的偏差来评价；模型稳健性，可以依据模型在生产过程出现扰动时的准确性来评价；模型适用性，可以依据模型对测试集的预测性能来确定，应选择工艺参数平均水平以及接近控制上限、控制下限的多个批次作为测试集，来评价模型适用性。

8.2.5 模型维护

需定期对模型性能进行检查。当出现原辅料来源改变如中药材产地变更、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，当模型性能不符合应用要求时，应对模型进行维护或建立新模型。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。模型更新按照步骤“9.2.1-9.2.4”进行。

8.3 常用制药过程模型

8.3.1 反馈控制模型

当过程关键质量属性可检测时，采用输入物料参数、过程参数与关键质量属性之间的模型进行反馈控制，计算关键质量属性预测值与目标值的偏差，当偏差超出可接受范围时，采用模型计算过程参数的设定值，对过程参数进行实时调整。

当过程关键质量属性不可检测时，对于影响关键质量属性的物料参数、工艺参数、环境参数和公用工程参数，可采用单变量监控，也可采用过程特征统计模型进行多变量监控，实时诊断故障并予以及时调整。

8.3.2 前馈控制模型

在终产品关键质量属性或中间体关键质量属性的目标范围内，采用输入物料参数、过程参数与关键质量属性之间的模型进行前馈控制。对于关键质量属性的目标值和其他控制要求，根据输入物料参数的实际值，采用模型计算过程参数的设定值。

8.3.3 终点控制模型

当过程关键质量属性的测量值达到目标值时，或者制药过程参数达到规定值（常见的如干燥时间等）时，停止单元工艺的生产过程。建议采用适当统计方法（如移动标准偏差法）对测量值与目标值的符合性进行计算和评价。

8.3.4 实时放行模型

对影响中间体或终产品质量的物料属性以及过程参数进行连续测量、实时监测及控制，保证中间体或终产品质量属性符合目标要求，并替代中间体或终产品取样检验项目。

9 持续改进

当获得较多临床数据时，应结合药品质检数据、临床效果和其他市场反馈信息等进行回顾分析，根据分析结果调整中成药关键质量属性及其控制要求，进一步应重新分析确定关键工艺及关键参数。

当获得更多小试或中试装置上的实验数据时，建议采用适当数学方法将其与工业数据结合起来优化数学模型，计算更新关键参数及其控制范围。

在商业化生产阶段，当持续性地获得更多生产批次数据，应定期对模型进行维护，可以提升过程模型的准确性及稳健性，并增加过程模型的适用范围。可采用统计过程控制以及多变量统计过程控制技术，实施过程能力分析，评价过程性能，监控质量波动是否在可接受范围内、是否具有异常变化趋势，识别对过程物料及产品质量有影响的潜在变量。应采用相关分析、回归分析及多变量分析方法，分析潜在变量与关键质量属性之间的关联关系，如果潜在变量对关键质量属性有显著影响，应将其纳入到过程模型之中，以实现模型性能的改进。

附 录 A
(资料性)
关键参数辨识

常用的关键参数辨识方法包括：多元线性回归法、标准偏回归系数法、逐步回归法、加权决定系数法、敏感性分析法、失效模式和影响分析法等。其中多元线性回归法需要建立工艺参数和工艺评价指标间多项式模型，比较模型中各项系数的统计检验P值和预设阈值的相对大小确定关键参数。标准偏回归系数法需计算各参数对应各工艺评价指标的标准偏回归系数绝对值并求和，和值较大的参数更可能是关键参数。逐步回归法通过设定移入和移出项的阈值，在建立多元线性模型时直接将关键参数对应的项保留于模型中。本例将以党参提取工艺为例展示失效模式和影响分析法。

参芪扶正注射液以党参和黄芪为原料生产。其中，党参提取以水为溶剂，煎煮三次。本例以参芪扶正注射液中党参提取过程为例，说明风险分析在辨识关键参数中的应用。

图A.1列出了党参提取过程的参数，主要包括环境、药材、设备和提取条件。

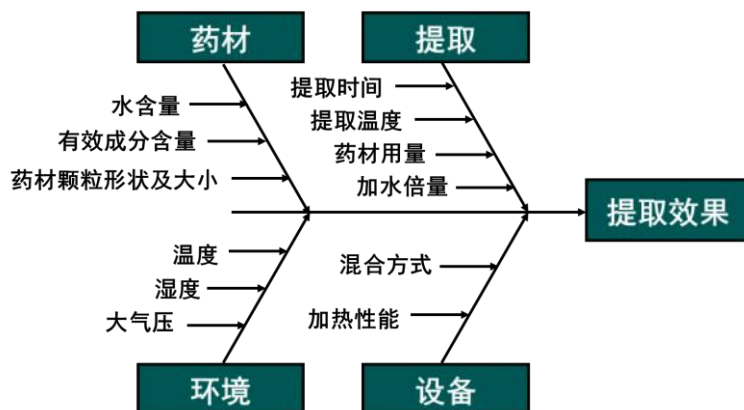


图 A.1 党参提取过程的参数鱼刺图

采用失效模式与影响分析对党参提取过程各个参数的影响进行风险分析。通过严重程度（S）、发生概率（O）和检测难易程度（D）对过程参数的风险进行量化，如表A.1。风险系数（RPN）由公式（A.1）计算得到，其值越大表明过程参数越重要。

$$RPN = (S) \times (O) \times (D) \tag{A.1}$$

式中：

S——严重程度；

O——发生概率；

D——检测难易程度。

表 A.1 严重程度、发生概率和检测难易程度等级定义

项目及等级	定义
严重程度	
3	参数小范围的波动对产品质量产生显著影响
2	参数只有在较宽范围波动才会对产品质量有显著影响
1	参数的波动对产品质量影响小或不影响
发生概率	
3	故障发生概率高
2	故障发生概率中
1	故障发生概率低
检测难易程度	
1	故障被检测概率高
2	故障被检测概率中
3	故障被检测概率低

各个因素的风险分析结果如表A.2所示。将RPN值不小于8的因素作为关键参数。所以，确定党参提取工艺过程中提取时间、提取温度和加水倍量为关键参数。

表 A.2 FMEA 分析党参提取过程参数

因素	参数	严重程度	发生概率	检测难易程度	风险系数
环境	温度	1	2	1	2
	压力	1	1	1	1
	湿度	1	2	1	2
药材	有效成分	3	2	1	6
	水含量	1	2	2	4
	颗粒形状及大小	2	2	1	4
设备	混合方式	2	1	2	4
	加热性能	2	1	2	4
提取	时间	3	3	2	18
	温度	3	3	2	18
	加水倍量	2	2	2	8
	药材用量	3	1	1	3

附录 B (资料性) 工艺设计空间建立

ICH Q8文件中提到的设计空间(Design Space)本质上是经过优化的制药过程参数范围,在该范围内运行工艺能提供足够的药品质量保障,所以在该范围内变化参数并不属于变更。中药生产工艺设计空间构建时往往需要同时考虑多个工艺评价指标,如工艺产物的理化指标、生物活性以及工艺效率等。为了能同时满足这些评价指标的目标范围,ICH Q8(R2)文件的例子中采用多指标叠加法来获得设计空间。该法先计算能使单个工艺评价指标达标的参数范围,然后求这些范围的交集得到设计空间。

ICH Q8(R2)文件中指出设计空间能“提供质量保证”。近年来,比利时Hubert教授课题组建议在设计空间内操作时采用概率表示药品质量属性或其他评价指标能达标的可靠程度,也即推荐采用达标概率量化设计空间所提供质量保证的可靠程度。他们以QbD理念指导建立分析方法时,首先计算获得不同分析条件下所有分析方法评价指标均符合预设目标的概率,然后根据设定的可接受概率阈值来确定设计空间。这种基于达标概率的设计空间建立方法也被用于建立中药制药工艺设计空间。达标概率可以通过不同方法计算,包括贝叶斯法、模拟实验测定误差法、模拟模型预测误差法、模拟工艺参数扰动法和bootstrapping法等,目前在中药工艺研究中采用较多的是模拟实验测定误差的概率算法。

本例以党参提取过程研究所得数据为分析对象,首先优化了模拟实验测定误差的达标概率法计算设计空间时计算步长、模拟次数、可接受达标概率阈值等参数,然后重点比较了多指标叠加法和达标概率法所得设计空间的联系和区别,讨论了两种方法各自的优势和不足。

B.1 数据来源

本例数据来自浙江大学许之麟的硕士学位论文第二章,内容是党参提取过程参数优化。实验中采用Box-Behnken实验设计研究了提取温度(°C, X1)、提取时间(h, X2)和加水倍量(提取加水体积和所用党参药材质量的比, mL/g, X3)等三个参数对提取工艺的影响。提取工艺的评价指标包括单位质量党参药材提取出的色素量、总黄酮量、党参炔苷量和总固体量。实验过程简述如下:称取100.0 g党参药材,加热回流提取三次,合并提取液待用。之后称取提取液总质量,采用重量法测定提取液总固体含量,采用紫外分光光度法测定色素含量和总黄酮含量,采用HPLC法测定党参炔苷含量。然后以式(B.1)计算获得了色素提出量、总黄酮提出量、党参炔苷提出量和总固体提出量等4项工艺评价指标。式(B.1)如下所示:

$$\text{提出量} = \frac{\text{提取液中的含量} \times \text{提取液总质量}}{\text{党参药材质量}} \quad (\text{B.1})$$

为方便读者,具体实验条件及提出量结果列于表B.1。

表 B.1 Box-Behnken 实验条件及结果

标准序	提取温度 ℃	提取时间 h	加水倍量 mL/g	色素提出量 mg/g	总黄酮提出量 mg/g	党参炔苷提出量 μg/g	总固体提出量 g/g
	X1	X2	X3	Y1	Y2	Y3	Y4
1	80	1.0	8.0	0.180	1.33	85.1	0.583
2	100	1.0	8.0	0.303	1.98	93.5	0.629
3	80	2.0	8.0	0.178	1.39	88.7	0.596
4	100	2.0	8.0	0.364	3.49	106	0.650
5	80	1.5	6.0	0.185	1.38	94.9	0.595
6	100	1.5	6.0	0.437	2.61	100	0.630
7	80	1.5	10	0.200	1.36	89.4	0.616
8	100	1.5	10	0.305	2.35	114	0.669
9	90	1.0	6.0	0.218	1.35	88.1	0.577
10	90	2.0	6.0	0.231	1.83	97.8	0.614
11	90	1.0	10	0.208	1.55	105	0.597
12	90	2.0	10	0.236	1.71	93.4	0.630
13	90	1.5	8.0	0.248	1.78	96.5	0.633
14	90	1.5	8.0	0.242	1.63	107	0.625
15	90	1.5	8.0	0.219	1.51	104	0.612
16	90	1.5	8.0	0.226	1.49	96.3	0.622
17	90	1.5	8.0	0.226	1.63	96.8	0.615

B.2 设计空间计算方法

B.2.1 多指标叠加法

该法需要先设定各过程评价指标的可接受范围,然后将能满足各评价指标的参数范围叠加,获得的公共部分即为所得设计空间。党参提取过程各评价指标的范围引自许之麟学位论文,如表B.2所示。该范围确定时综合考虑了实际生产经验和文献报道结果。因为总黄酮和党参炔苷是活性成分,其提出量只设下限,而色素是限量成分,其提出量只设上限。

表 B.2 提取过程评价指标范围设置

提取过程 评价指标	色素提出量 mg/g	总黄酮提出量 mg/g	党参炔苷提出 μg/g	总固体提出量 mg/g
下限		1.5	90	610

表 B.2 提取过程评价指标范围设置 (续)

提取过程评价指标	色素提出量 mg/g	总黄酮提出量 mg/g	党参炔苷提出 μg/g	总固体提出量 mg/g
上限	0.275			660

提取过程参数与提取过程评价指标之间的数学模型如公式 (B.2) 所示。

$$Y_k = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_4X_1^2 + a_5X_2^2 + a_6X_3^2 + a_7X_1X_2 + a_8X_1X_3 + a_9X_2X_3 \quad (B.2)$$

式中:

a_0 ——常数;

a_1 - a_9 ——偏回归系数;

Y ——党参提取过程评价指标;

下标 k ——分别代表色素提出量、总黄酮提出量、党参炔苷提出量和总固体提出量。

公式 (B.2) 建模和多指标叠加法设计空间计算均采用 Design Expert V8.0.6 软件完成。多指标叠加法作图采用 Design Expert 软件中优化模块下的 Graphical 选项, 输入各过程评价指标的可接受范围, 然后软件能计算出多指标叠加法的设计空间。

B.2.2 达标概率法

本例采用模拟实验测定误差法计算达标概率。计算步骤描述如下:

第一步, 计算确定各项测定值的相对标准偏差, 分别记为 $RSD_1, RSD_2, \dots, RSD_i$, 其中下标 i 代表不同检测量, 在本例中取值为 1, 2, 3, 4 或 5, 分别代表提取液中的色素含量、总黄酮含量、党参炔苷含量、总固体含量和提取液总质量。 RSD_i 的数值根据相同条件重复实验所得检测量的结果算出, 在本例中是根据表 B.1 中实验 13-17 所得检测量算出。

第二步, 生成各个检测指标测定值的随机值。假设实验所得检测量数值 $DR_{i,j}$ 为来自于正态分布总体 N 的一个样本, 其中下标 j 为实验编号。又假设该正态分布总体 N 的均值为测定值 $DR_{i,j}$, 方差为 $(DR_{i,j} \times RSD_i)^2$ 。该假设也意味着不同实验条件下检测量的数值服从于相对标准偏差相等的一系列正态分布。然后就能根据正态分布 N 随机模拟生成各个检测量数值的随机值 $DM_{i,j,n}$, 其中下标 n 为随机模拟次数。对于每个测定值都模拟生成 n 个随机值后, 共生成 $i \times j \times n$ 个随机值。

第三步, 建立数学模型。根据生成的随机值, 首先通过式 (B.1) 计算获得相应的过程评价指标的模拟值 $YM_{k,j,n}$ 。然后, 对于某个过程评价指标, 将表 B.1 中 17 个实验对应的模拟值以随机模拟次数为序, 放在一起分 n 组, 并根据式 (B.2) 建模, 就能得到 n 个模型。当共有 k 个工艺评价指标时, 总共会建立 $k \times n$ 个模型。以色素提出量为例, 随机模拟 1 次后, 表 B.1 中 17 个实验都可以得到 1 个色素提出量的模拟值, 将这些值一起代入式 (B.2) 中就可以建立 1 个色素提出量的模型。

第四步, 将所得模型用于预测结果。预测时采用穷举法的思路。首先在参数的研究范围内取离散值, 离散值的数量由计算步长决定。以加水倍量为例, 研究范围为 6.0-10.0 mL/g, 计算时采用编码值后范围为 $[-1, 1]$ 。若计算步长为 0.5, 则离散值为 -1, -0.5, 0, 0.5 和 1 等 5 个; 若计算步长为 0.1, 则离散值有 21 个。在本例中总共有三个参数, 假设分别取了 p, q 和 r 个离散值。那么两两搭配后的参数组合有 $p \times q \times r$ 个。将每一个参数组合代入 $k \times n$ 个模型中计算,

可以得到关于k个过程评价指标的总共 $k \times n$ 个预测结果。所以总共预测结果有 $p \times q \times r \times k \times n$ 个。

第五步，统计获得概率值。对每个参数组合 (p, q, r) ，统计预测结果能满足所有k个过程评价指标限度的次数 m ，一定有 $m \leq n$ 。对于某个具体的过程评价指标，可能同时具有上下限，也可能只有上限或者下限。采用式（B.3）计算该参数组合使所有过程评价指标均达标的概率 Pr ：

$$Pr_{p,q,r} = \frac{m}{n} \quad (\text{B.3})$$

Pr 的取值在区间 $[0,1]$ 之内。

第六步，计算获得设计空间。设定达标概率的阈值 T ，一般 $T \geq 0.80$ 。若 $Pr_{p,q,r} \geq T$ ，那么相应的参数组合 (p, q, r) 就在设计空间之内。将所有满足 $Pr_{p,q,r} \geq T$ 的参数组合都统计出来，就获得了基于达标概率的设计空间。

计算主要流程如图B.1所示。

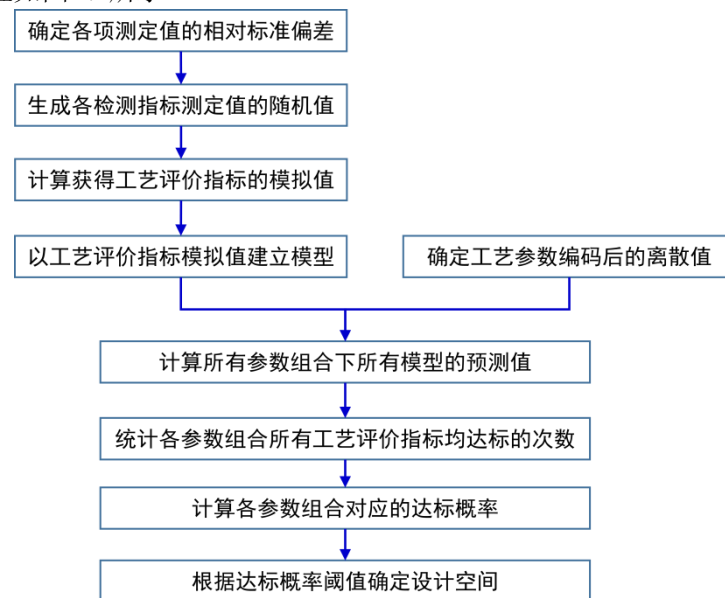


图 B.1 达标概率法计算过程

从上述计算步骤可知，设计空间的可能影响因素包括：计算步长、随机模拟次数、可接受达标概率阈值等。本例计算时所有因素采用编码值代入，达标概率法计算时采用Matlab R2016a编程实现。统计所有满足达标概率阈值要求的工艺参数组合后，以scatter命令作设计空间图。本例计算中默认各参数编码后采用相同计算步长，所以达标概率法所得设计空间的面积可用式（B.4）估算：

$$\text{设计空间面积} = \text{设计空间内参数组合的数量} \times \text{计算步长}^2 \quad (\text{B.4})$$

本例中涉及的Matlab程序运算均在一台CPU为Intel Core i5-8250U，内存为8G的计算机上完成。

B.3 多指标叠加法计算结果

许之麟在硕士论文中给出了建模结果，其结果如下：

$$Y_1 = 0.24 + 0.083X_1 + 0.012X_2 - 0.015X_3 + 0.016X_1X_2 - 0.037X_1X_3 + 0.0038X_2X_3 + 0.041X_1^2 - 0.017X_2^2 + 0.0084X_3^2 \quad (B.5)$$

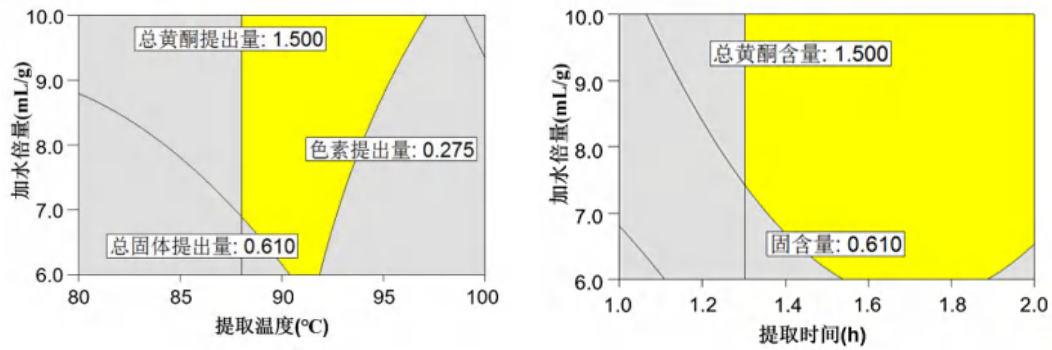
$$Y_2 = 1.61 + 0.62X_1 + 0.28X_2 - 0.025X_3 + 0.37X_1X_2 - 0.061X_1X_3 - 0.082X_2X_3 + 0.38X_1^2 + 0.065X_2^2 - 0.062X_3^2 \quad (B.6)$$

$$Y_3 = 100.20 + 6.90X_1 + 1.79X_2 + 2.55X_3 + 2.23X_1X_2 + 4.74X_1X_3 - 5.33X_2X_3 - 1.71X_1^2 - 5.12X_2^2 + 1.02X_3^2 \quad (B.7)$$

$$Y_4 = 0.62 + 0.023X_1 + 0.013X_2 + 0.012X_3 + 0.0020X_1X_2 + 0.0045X_1X_3 - 0.0011X_2X_3 + 0.0080X_1^2 - 0.015X_2^2 - 0.0022X_3^2 \quad (B.8)$$

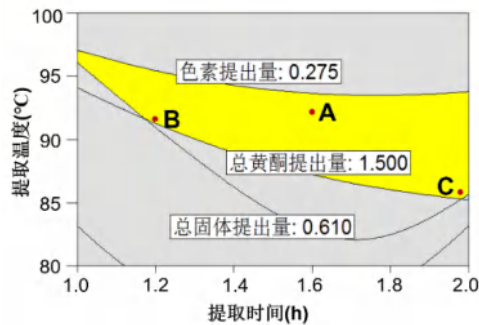
各模型的 R^2 分别为0.967, 0.959, 0.846和0.941。

采用多指标叠加法计算设计空间结果见图B.2。可以看到设计空间的形状并不规则。多指标叠加法的优势在于方法容易理解，而且能实现设计空间计算的软件较多，如Design Expert或Minitab等。但该法仍有不足：第一，无法说明设计空间内操作时，过程评价指标能达标的可靠程度有多大；第二，设计空间边缘存在能达标和不能达标的突变，不符合常识。产生突变的主要原因在于：多指标叠加法仅考虑模型预测值是否落在过程评价指标可接受范围之内，忽略了模型预测值自身的不确定度，所以每一组参数组合要么是能使过程评价指标都达标，要么不是，不存在过渡区。



a) 加水倍量为 8 mL/g

b) 提取时间为 1.5 h



c) 提取温度为 90°C

注：图中黄色区域为设计空间。

图 B.2 多指标叠加法所得设计空间

B.4 达标概率法结算结果

B.4.1 计算步长和模拟次数的影响

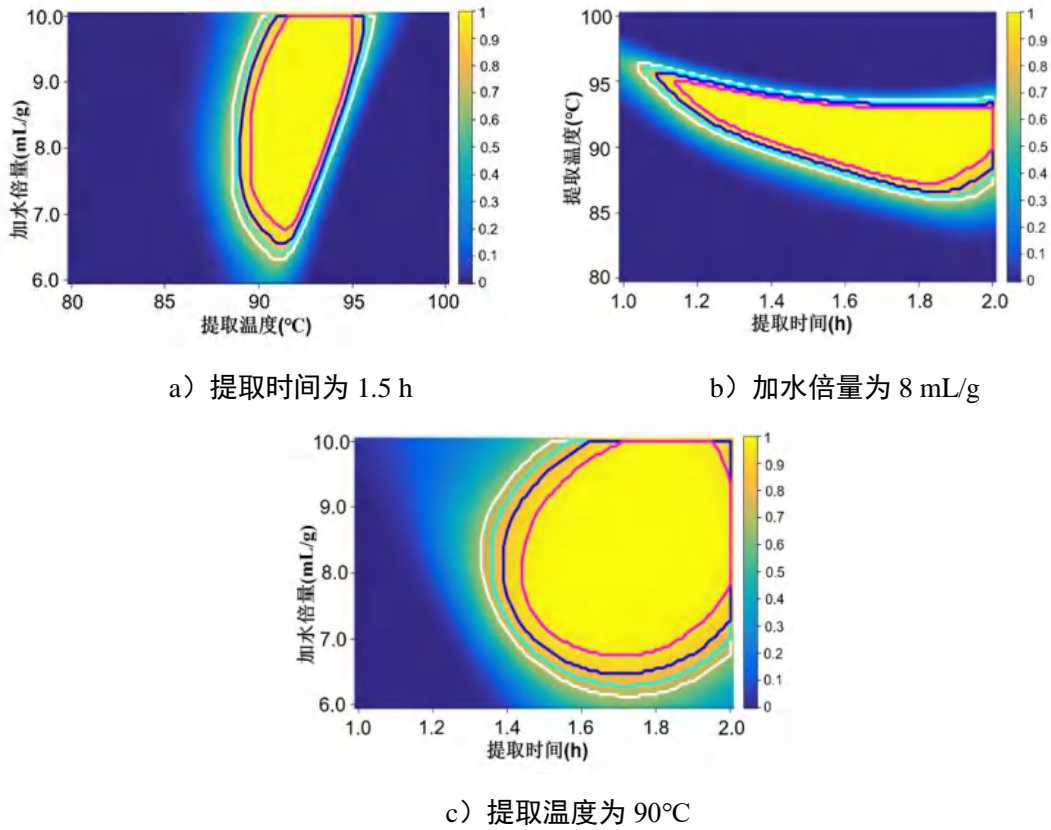
将可接受达标概率阈值设为0.90。固定 $X_3=0$ ，改变模拟次数和步长计算20次设计空间，所得设计空间的平均面积(ADS)，以及面积的相对标准偏差(RSDDS)见表B.3。从表B.3所列结果可知：计算步长和模拟次数对ADS值影响不大。计算步长越小，模拟次数越多，RSDDS值越小。RSDDS值较小意味着计算所得设计空间结果较稳定，但增加模拟次数和缩小计算步长也会增加计算量。对于本例数据，模拟10000次，步长0.02时，所得结果稳定，计算量也未太大。

表 B.3 不同计算步长和模拟次数下 ADS 和 RSDDS 的结果

计算步长		模拟次数					
		500	1000	5000	10000	15000	20000
0.005	ADS	0.810	0.811	0.810	0.809	0.810	0.810
	RSDDS %	0.600	0.462	0.291	0.241	0.239	0.155
0.01	ADS	0.816	0.809	0.811	0.812	0.812	0.812
	RSDDS %	0.714	0.529	0.425	0.292	0.217	0.135
0.02	ADS	0.818	0.820	0.816	0.818	0.817	0.818
	RSDDS %	0.750	0.719	0.456	0.332	0.291	0.200
0.03	ADS	0.813	0.812	0.811	0.814	0.812	0.813
	RSDDS %	0.788	0.739	0.528	0.363	0.358	0.356
0.04	ADS	0.835	0.830	0.824	0.824	0.826	0.826
	RSDDS %	0.868	0.782	0.483	0.532	0.354	0.257

B.4.2 可接受达标概率阈值的影响

将模拟次数设为10000，步长设为0.02，改变可接受达标概率阈值分别计算设计空间，如图B.3所示。以图B.3 (a) 为例，可接受达标概率在0.65、0.75、0.85和0.95时，设计空间的面积分别为1.080，0.989，0.880和0.716。可见达标概率的可接受阈值越高，所得设计空间范围越小。



注：图中不同颜色表示设计空间内不同的达标概率，彩条展示了相应的概率值，白色、绿色、蓝色和红色线条所围区域分别表示可接受达标概率阈值为 0.65、0.75、0.85 和 0.95 时所得设计空间。

图 B.3 不同可接受阈值下所得设计空间

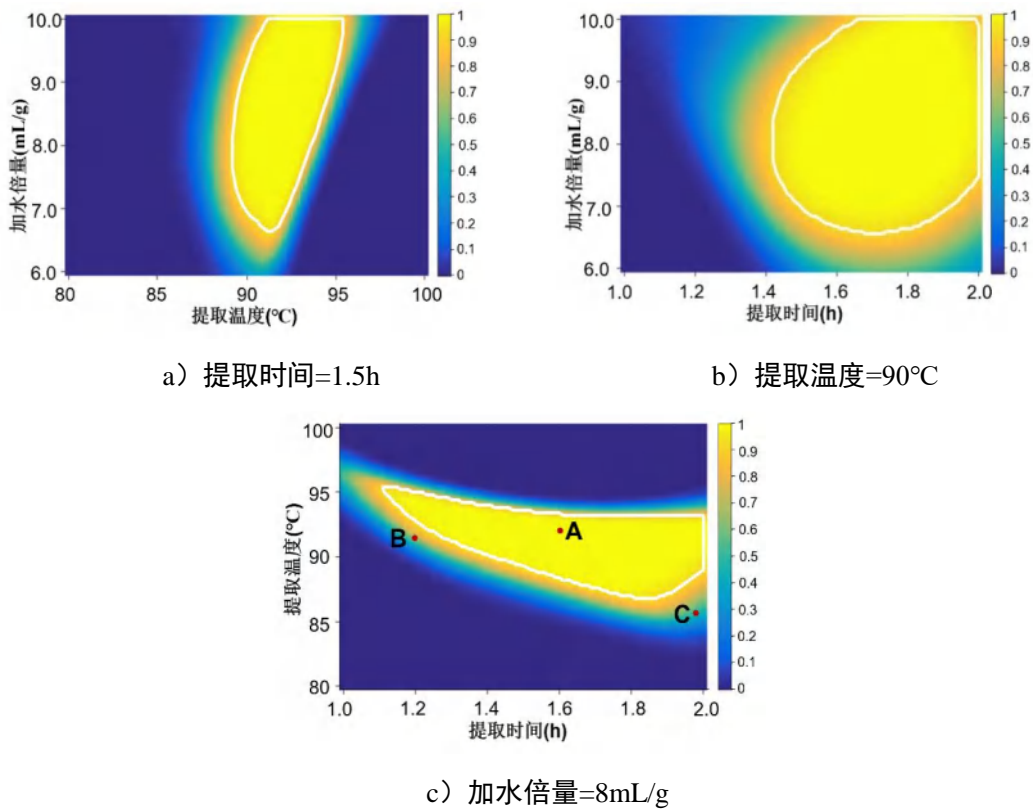
B.5 讨论

B.5.1 两种设计空间计算方法的比较

计算步长设为0.02，模拟次数10000次，可接受达标概率0.90，每次计算时固定其中一个参数在中心值，计算设计空间，所得结果列于图B.4。对比图B.2和图B.4，可知当可接受达标概率的阈值较高时，达标概率法所得设计空间小于多指标叠加法所得结果。其主要原因在于多指标叠加法所得设计空间中并非所有参数组合都能够有较高的概率保证工艺质量。以A点为例，从图B.2 (a) 和图B.4 (a) 中可见，两种计算方法所得设计空间均包含该点。该点达标概率为1，对应参数组合为：提取温度92°C，提取时间1.6 h，加水倍量8 mL/g。但B点和C点则不同，从图B.2 (a) 可见它们均属于多指标叠加法的设计空间。但B点达标概率为0.51，C点达标概率为0.43，从图B.4 (a) 可见均不属于达标概率法所得设计空间。由此可见，多指标叠加法所得设计空间边缘的参数组合，对于保证过程评价指标达标的可靠性并不高。

从图B.4和图B.2的对比中也可以看到，达标概率法所得设计空间内的每个参数组合在过程运行后能保证各过程评价指标符合要求的可靠性也可能不同。在设计空间以外的参数组合，有时也具有可能性使过程运行后各过程评价指标均符合要求。设计空间内外不存在行与

不行的突变，有的是所有指标均能达标的概率的渐变，这点相比多指标叠加法计算所得设计空间更为合理。



注：图中不同颜色表示设计空间内不同的达标概率，彩条展示了相应的概率值，白线内的区域为设计空间。

图 B.4 达标概率法所得设计空间图

许之麟在计算获得设计空间后，增加了6次实验用于验证设计空间的可靠性，其中3次实验的参数在设计空间内（加水倍量=8 mL/g，提取温度=89°C，提取时间=1.8 h），各过程评价指标都达标；另外3次实验的参数不在设计空间内（加水倍量=8 mL/g，提取温度=98°C，提取时间=1.4 h），有个别过程评价指标如色素提出量未能达标。从结果来看，达标概率法所得设计空间是可靠的。

达标概率法仍然有自己的局限性。比如，目前无须编程即可用达标概率法计算设计空间的软件较少，如MODDE等。本例采用的达标概率法模拟了实验测定值的随机性，但其中的假设未必一定合理。例如，多次重复实验制得提取液的检测数据未必都服从正态分布；即使服从正态分布，不同实验条件对应正态分布的相对标准偏差也可能不同。当随机模拟次数少时，计算结果并不稳定。另外，达标概率法所需的计算量明显超过叠加法，尤其是计算步长下降时，计算量增长很快。总体来看，达标概率法必须合理设置模拟次数和计算步长等计算参数，才能兼顾计算时间长短、计算结果的分辨率和稳定性。

B.5.2 可接受概率阈值 T 的设定

可接受概率阈值T的设定是有主观性的。葛兰素史克公司的Peterson根据经验，认为T值大于0.80时，设计空间已经足够可靠，可以用于工业验证。然而Nistor等的工作中，有 $T=0.3$ ，设计空间内最高达标概率仅为0.45却验证成功的例子。这意味着通过计算所得的达标概率有时是偏低的，其原因可能在于多个过程评价指标之间的相关性被忽略，模型未能很好地反映实际规律，或者建模采用的数据量太少等。为解决上述问题，一方面可以考虑选择更合适的模型形式和概率计算方法，另一方面可以积累过程运行数据，重新计算设计空间。更新设计空间时可以根据情况选用更合适的T值。

B.6 小结

本例研究了模拟实验误差的达标概率法计算设计空间时模拟次数、计算步长和可接受概率阈值等因素的影响规律。模拟次数越多，计算所得设计空间越稳定。可接受达标概率阈值越高，所得设计空间范围越小。对于党参提取过程研究数据，模拟次数10000次，计算步长0.02时可以获得满意的设计空间。

相比多指标叠加法，达标概率法能以概率定量体现出设计空间保证过程处理结果在预设目标范围内的可靠性，能体现设计空间内不同参数组合的可靠性差别，设计空间内外不存在概率突变，所以更推荐使用该法。但达标概率法也有自身不足，包括计算量大，计算假设的合理性仍需探讨，可接受概率阈值T值设定较为主观等，所以还需要进一步完善。

附录 C (资料性) 过程建模

醇沉工艺是中药制药常用的纯化工艺之一。该工艺基于中药水提液中杂质成分如糖类、蛋白质、无机盐在乙醇中的溶解度较差，而小分子药效成分在乙醇中溶解度较好的特性，当向水提浓缩液中加入乙醇时，杂质成分会随着乙醇含量的升高逐渐沉淀并除去，而药效成分得以保留，从而实现对提取物的分离和纯化。醇沉作为中药生产中对提取物质量有显著影响的关键工艺步骤，有必要辨识关键参数、开发过程模型。

本例以丹参醇沉工艺过程为分析对象，辨识了丹参醇沉工艺的关键质量属性及关键参数。针对加醇过程和静置过程，分别建立基于过程特征的过程控制模型和基于关键质量属性的终点控制模型。

C.1 醇沉工艺关键参数辨识

固含量、丹参素是丹参醇沉上清液的关键质量属性。醇沉工艺对杂质成分的去除会影响中药提取物的固含物收率，同时还会影响活性成分的保留率。因此，在研究丹参醇沉工艺时，需要同时考察工艺参数对丹参素和固含量的影响。

本例基于 QbD 理念中风险管理的思想，在图 C.1 中以鱼刺图形式列出了所有影响因素。醇沉工艺一般包含加醇和静置两个主要工序，且对上清液质量的影响因素众多，首先需要辨识关键参数。环境、设备 2 个模块的因素，实际生产中能够有效控制保持不变。作为输入物料的浓缩液因素，在每批生产之前都会对其密度、温度、pH 值进行精确调控，保证批次间一致性；作为输入物料的乙醇因素，在每批生产之前都会对温度及乙醇浓度进行精确调控，保证批次间一致性。

加醇过程、静置过程是醇沉工艺需要实施过程分析与控制的核心工序，本例采用实验设计析因设计方法，辨析各个参数对丹参醇沉上清液质量的影响程度，发现加醇速度、乙醇加入量、静置温度和静置时间对丹参醇沉上清液质量影响最显著。接下来，采用响应曲面法建立了上述 4 个参数与丹参醇沉上清液质量之间的数学模型。

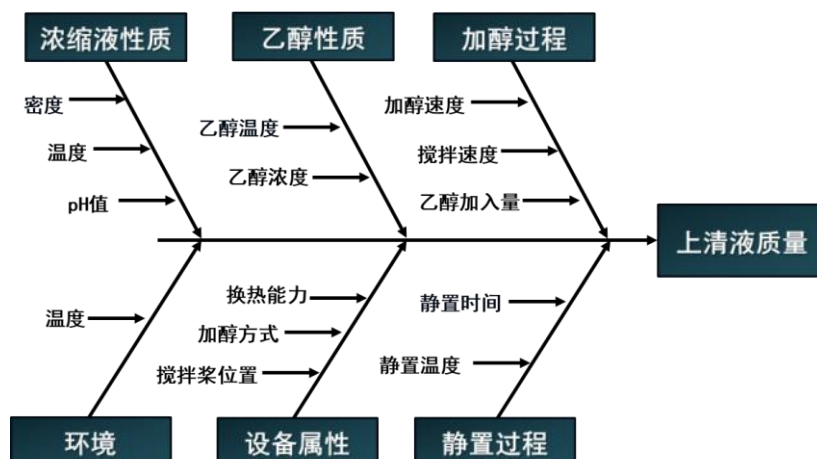


图 C.1 丹参醇沉工艺影响因素鱼刺图

C.2 加醇过程模型建立

针对加醇过程，建立基于过程特征的过程控制模型。基于药液温度、乙醇温度等物料参数，搅拌速度、加醇速度、乙醇加入量等工艺参数，以及冷却水进口、出口温度等公用介质参数，结合近红外光谱数据，采用多变量统计过程控制技术中的多向偏最小二乘方法，建立过程特征。采用质量合格丹参提取物的生产批次作为训练集，建立基于第 1 主成分、Hotelling T^2 和 DModX 统计量的过程轨迹，来表征每批次的醇沉过程特征，如图 C.2 所示。

采用第 1 主成分得分、Hotelling T^2 和 DmodX 控制图，进行过程特征的反馈控制。当丹参醇沉过程的物料、设备、公用介质、人员操作等各类参数出现异常时，第 1 主成分得分、Hotelling T^2 、DModX 控制图中的轨迹会发生偏离，超出控制限。此时，通过对控制图的变量贡献值分析，可以确定出现异常的参数，从而对其及时调整。

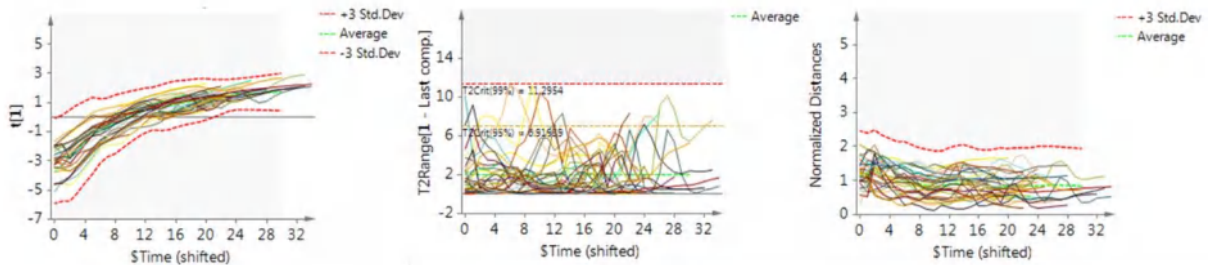


图 C.2 丹参加醇过程特征第 1 主成分得分、Hotelling T^2 和 DModX 控制图

C.3 静置过程模型建立

针对静置过程，建立终点控制模型。静置过程中，药液中的丹参素和固含量在一定时间内不断发生沉降，影响上清液的质量。基于静置过程药液的近红外检测数据，来确定最佳终点。首先，建立醇沉终点上清液质量的目标范围：本例收集合格历史生产批次的丹参醇沉上清液质量数据，统计分析结果显示，丹参素和固含量数据均符合正态分布。因此，以历史批次均值作为静置过程终点的目标值，以 95% 分布区间作为静置过程终点的控制范围，确定丹参素范围为 31.8 mg/g -42.7mg/g，固含量范围为 6.5%-12.4%。

在静置过程中，丹参素、固含量的连续 6 个以上近红外模型分析值达到规定的目标范围之内，判断为过程终点。过程模型建立之后，需要对其验证，确保其准确性、稳健性符合要求，从而能够用于工业生产中。以 30 个批次的生产批次作为测试集。由于中药产品质量受到药材批次间属性差异影响较大，因此测试集包括 6 个不同批次的丹参药材，以充分代表药材属性的变异性；此外，测试集涵盖工艺参数平均水平以及接近控制上限、控制下限的批次，来对模型稳健性进行评价。

参 考 文 献

- [1] 工业和信息化部, 国家发展和改革委员会, 科学技术部, 商务部, 国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 医药工业发展规划指南 [EB/OL]. 2016-10-26. <http://www.miit.gov.cn/n1146295/n1652858/n1652930/n3757016/c5343499/content.html>
- [2] 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]. Geneva, Switzerland, 2009. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- [3] International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use. ICH Q9 Quality risk management [EB/OL]. Geneva, Switzerland, 2005. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>
- [4] International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10 Pharmaceutical quality system [EB/OL]. Geneva, Switzerland, 2008. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
- [5] 刘爽悦, 沈金晶, 李文龙, 等. 3 种关键工艺参数辨识方法的比较研究[J]. 中草药, 2016, 47(18): 3193-3198.
- [6] 邵静媛, 瞿海斌, 龚行楚. 2 种设计空间计算方法的比较研究——达标概率法和多指标叠加法[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2074-2080.
- [7] 张闯, 唐文燕. 过程分析技术在制药工业中的应用及监管考量[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(3): 407-413.
- [8] 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): 4331-4337.
- [9] 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.
- [10] Shunnan Zhang, Haoshu Xiong, Lihong Zhou, et al. Development and validation of in-line near-infrared spectroscopy based analytical method for commercial production of a botanical drug product[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2019, 174: 674-682.
- [11] 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[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5269-5276.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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]. 2016, 41(19): 3506-3510.
- [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] 许之麟. 基于 QbD 理念的党参水提醇沉工艺研究[D]. 浙江大学, 2016.
