



团体标准

T/CACM ****—20**

中药制药过程质量控制技术指南

Guideline of Quality Control Technology for Chinese Medicine Manufacturing Process

(文件类型：公示稿)

(完成时间：2024年05月)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目次

前 言.....	II
引言.....	III
1. 范围.....	4
2. 规范性引用文件.....	4
3. 术语和定义.....	4
4. 基本原则.....	5
5. 量值传递.....	5
6. 制药过程物料.....	5
7. 制药过程参数.....	6
8. 制药过程的常用控制方法.....	6
8.1 放行控制.....	6
8.2 终点控制.....	6
8.3 前馈控制.....	7
8.4 反馈控制.....	7
9. 过程控制方法的应用.....	7
10. 生产核心设备的要求.....	9
11. 制药过程质量控制的其他要点.....	9
11.1 持续改进.....	9
11.2 管控结合.....	9
附 录 A.....	10
附 录 B.....	14
附 录 C.....	20
参 考 文 献.....	26

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。

本文件由浙江大学、天士力医药集团股份有限公司、天津中医药大学、上海医药集团股份有限公司提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：浙江大学、天士力医药集团股份有限公司、天津中医药大学、北京中医药大学、上海医药集团股份有限公司、浙江工业大学、厦门中药厂有限公司、丽珠集团利民制药厂、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、浙江大学长三角智慧绿洲创新中心。

本文件主要起草人：程翼宇、龚行楚、李正、刘雳、熊皓舒。

引 言

中成药化学组成复杂，单纯依靠检验控制质量不仅技术难度大，而且检测成本高。中药制药过程质量控制对于确保中药安全性、有效性及质量一致性具有极为重要的现实意义。在深化对制药过程理解的基础上，加强制药过程质量控制，落实现阶段被广泛认可的概念，如“质量源于设计”、“工业4.0”或“智能制药”等，本质上是通过创新与集成相关技术方法来提高制药过程质量控制水平。先进的制药过程控制系统应当适时监测关键物料质量属性和关键过程状态，及时调整关键过程参数，保障所产药品质量与原定的药品质量概貌一致，从而“免检”实时放行药品。

加强中药制药过程质量控制时应注意加强制药过程中物料质量控制，提升制药过程检测技术，以及实施中药制药过程精益管理。

制药过程中物料包括药材、饮片、辅料、中间体、溶剂和包材等。2020版《中华人民共和国药典》一部中规定了药材、饮片和提取物的质量标准，2020版《中华人民共和国药典》四部中规定了辅料的质量标准。开展中药制药过程量值传递研究可以明确中成药质量标准对药材、饮片和中间体的质量要求，具体包括各关键物料的质量参数及其控制范围，进一步能为中药均一化方法提供明确目标。为了获得制药过程中各物料的信息，需要进行检测，但目前仍需开发成本低廉且适用于中药生产特点的检测手段。

生产管理和生产控制密不可分，实施精益管理能助力中药制药过程精密控制。制药设备性能与运行状态对制药工艺及药品质量有较大影响，应科学管理中成药制造系统，以严谨的工程规范确保其可靠运行至退役。中成药制造中所需的药材原料、辅料、包材等物料质量直接影响生产终端的药品质量，必须实施严格管理。应对原辅料从进厂、药品下线直至临床使用实行全程流向追踪、数字标识可追溯管理，并对仓储实施数字化管理，以确保药品质量。

中药制药过程质量控制技术指南

1. 范围

本文件明确了中药制药过程质量控制相关术语和定义，规定了构建中药制药过程质量控制体系的实施方法。

本文件适用于中成药生产企业建立已上市品种的过程质量控制体系。加强食品和保健食品的制造过程质量控制时可参考使用本文件。

2. 规范性引用文件

下列文件对本文件的应用是必不可少的。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（包括所有的修改单）适用于本文件。

国际人用药品注册技术协调会（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 0213 炮制通则

《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）》

《中药均一化研究技术指导原则（试行）》

《药品生产质量管理规范》（GMP 管理）

《药物警戒质量管理规范》（GVP 管理）

ISO 10012《测量管理体系——测量过程和测量设备的要求》

AQ/T 9006《企业安全生产标准化基本规范》

3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1 中药制药过程质量控制 **Quality Control of Chinese Medicine Manufacturing Process**

系指在中药制药工艺流程中，对药用物料质量属性执行一系列检测与调控操作，使其在一系列相应的质量控制点达到预定的质控指标。

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，可以是工艺参数、物料参数、环境参数或设备参数等。

3.4 参数优化范围 Optimized Parameter Ranges

系指物料参数、工艺参数、环境参数、设备参数、公用工程参数等的调适范围，在该范围内运行将足以保障药品质量。

3.5 量值传递 Quantity Transfer

系指中药生产规程中关键物料参数的量值在制药全流程各工序的逐级传递，包括物料平衡的递次量传。

4. 基本原则

- 1) 尊重传统中药制药技术的历史传承和实际应用。
- 2) 加强制药过程控制，以提升中药质量控制水平。
- 3) 鼓励采用质量源于设计、过程分析技术等先进理念和科学方法。
- 4) 倡导使用生产数据，结合临床使用数据推动持续改进。

5. 量值传递

中药制药过程质量控制的目标之一是确保制药过程中的量值传递符合预期。

量值传递可能涉及药材、饮片、辅料、中间体、溶剂和制剂。可以采用单位质量药材为基准的指标成分、大类成分以及总固体的产量等指标定量表征相关物质在中药制药过程中的传递；可以采用生物活性强度等指标表征中药体系整体活性在制药过程中的传递。对于中药复方，应按照君臣佐使原则选择指标成分。

可以采集工业生产过程样品并分析确定量值传递规律；也可采用多批次药材（选择批次时应结合中药材资源评估结果，考虑产地、采收、储存等的影响，以确保药材代表性），以小试实验、中试实验或适当的技术转移过程确定量值传递规律。由于可能存在放大效应，小试或中试实验所观察到的量值传递现象有可能与工业大生产不同。

6. 制药过程物料

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、包材等。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或生产效率的物料参数。影响药品质量的物料参数称为物料质量参数。同一种药材、饮片或辅料，当用于生产不同中成药时，其关键物料参数可能不同。

在制药过程中需要专门控制其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，取样难度和检测工作量大小等。关键物料的标准中应包括关键物料参数及其控制范围。每批关键物料均需检测，一般根据检测结果实行放行控制。在符合《药

品生产质量管理规范》的情形下，可考虑采用适当均一化方法减少关键物料参数的波动。中药生产中常见的关键物料为药材、饮片、浓缩液、提取物等。

7. 制药过程参数

中药制药过程参数通常包括工艺参数、物料参数、质控参数、状态参数、设备参数、环境参数、公用工程参数等。工艺参数通常是指在国家药品标准的制法项或工艺规程中规定的参数。质控参数是指用于确保药品质量而进行控制的过程参数。状态参数是反映制药过程状态的参数，可能不用数字变量而用语言变量（比如，用“未沸腾”或“沸腾”描述中药煎煮过程状态）。设备参数通常指制药相关设备的参数（比如，计量泵的电机转速）。表征制药流程所处环境的参数一般称为环境参数，常见的有环境温度、湿度、压力、洁净度。公用工程参数是指维持制药设备正常运行的辅助设施的参数，主要涉及给水排水、供气、供电、供暖、制冷等。

为了确保制药过程质量，应将制药过程参数控制在设计空间之内。过程参数的设计空间一般是多维度不规则形状的，可以将参数组合以列表或者作图等方式进行描述。为了方便工人现场操作，可以列出规则的多维参数区间作为实际生产操作空间。操作空间要求在设计空间之内。

除关键参数之外，其他参数也应有明确的变化范围，具体取值应考虑安全、节能、高效、绿色等原则。一般通过工人手动操作、设备自动调节或者两者相结合等方式调控制药过程参数。

8. 制药过程的常用控制方法

制药企业按照《药品生产质量管理规范》要求，根据工艺规程进行生产操作。对于影响产品质量的设备、物料、操作、环境等因素，建议采用反映制药过程运行状态的过程特征参数进行实时监测，及时诊断故障并予以调整。如果实现了制药过程建模，可以采用基于数学模型的过程参数调控。

8.1 放行控制

当制药过程物料（如药材、饮片、中间体、辅料、制剂）质量属性达到预定标准，或者制备该物料的过程达到预定参数时，对该物料予以放行。实时放行是放行控制的一种，要求对物料参数、过程参数和/或过程状态进行实时监测及控制，保证下游产物或终产品质量属性符合目标要求。

8.2 终点控制

当过程物料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（常见的如提取时间等）时，判断制药过程达到终点，进而停止单元工艺的生产过程。有时过程终

点的判断并不直观，可以采用适当的原位/在线/近线等检测方法，必要时采用适当统计方法（如移动标准偏差法等）对测量值与目标值的符合性进行计算和评价。

8.3 前馈控制

前馈控制是根据制药过程的预期结果或效果对过程进行控制的方法。一般做法为：根据制药过程物料参数和希望达到的处理效果，采用数学模型或其他依据确定处理该物料的过程参数。实施前馈控制需要特别注意制药过程数学模型的准确性，以及制药过程物料参数检测结果的代表性。当存在多种前馈控制方案时，应综合考虑下游产物或终产品的质量风险和控制成本。前馈控制与反馈控制相结合往往能够取得相比单一控制方式更优的控制效果。

8.4 反馈控制

反馈控制是根据制药过程已有结果或效果对过程进行控制的方法。准确检测制药过程是成功实施反馈控制的前提。需要优选检测技术的类型、检测设备、检测位置、检测频率、检测所得数据的处理方法等。获得检测结果后，反馈控制的参数种类及其调节数值需要根据对制药过程的认知来确定。有多种反馈控制方案可以选择时，应综合考虑下游产物或终产品的质量风险和控制成本。

9. 过程控制方法的应用

建议将过程控制方法应用于生产全过程，包括炮制、提取、分离、制剂的各个工艺环节。表1中列出了中药制药过程控制的常见方法。

表 1 中药制药过程控制常见方法

中药制药工艺环节	过程参数控制方法
切制	基于饮片厚度的反馈控制 基于药材含水率的浸润终点控制
炒制	基于颜色、气味、声音等的反馈控制 基于指标成分含量的终点控制
粉碎	基于药材粉碎目数的反馈控制
提取	基于提取温度、时间的终点控制 基于药效成分提取率的终点控制 基于总固体含量的提取率终点控制 基于主成分得分、Hotelling T ² 等过程特征的过程参数反馈控制 基于渗漉液成分浓度的反馈控制（适用于渗漉提取的情形） 基于渗漉液体积的终点控制（适用于渗漉提取的情形）
浓缩	基于水分含量的终点控制

	<p>基于密度的终点控制</p> <p>基于体积的终点控制</p> <p>基于总固体含量的反馈控制</p>
醇沉	<p>基于醇沉温度、加醇时间、搅拌时间的前馈控制</p> <p>基于静置时间的终点控制</p> <p>基于药效成分/总固体保留率的加醇量反馈控制</p> <p>基于非药效成分去除率的加醇量反馈控制</p> <p>基于药效成分/总固体保留率的静置终点控制</p> <p>基于非药效成分去除率的静置终点控制</p> <p>基于主成分得分、Hotelling T²等过程特征的过程参数反馈控制</p> <p>基于浓缩液体积和乙醇浓度确定加醇量的前馈控制</p>
干燥	<p>基于干燥时间的终点控制</p> <p>基于物料水含量、(挥发性)药效成分的反馈控制</p>
柱色谱、萃取等纯化工艺	<p>基于药效成分含量的终点控制</p> <p>基于主成分得分、Hotelling T²等过程特征的过程参数反馈控制</p>
提取分离中间体	实时放行
制剂混合工艺	基于混合均匀度的终点控制
制粒	<p>湿法制粒（含流化床制粒）：基于粒径大小、粒径均匀度、堆密度的制粒过程参数反馈控制</p> <p>干法制粒：基于颗粒得率、颗粒溶化性的制粒过程参数反馈控制</p>
包衣	<p>基于包衣片面缺陷成像的反馈控制</p> <p>基于包衣片面成像的终点控制</p>
灭菌	基于灭菌温度、灭菌时间的参数终点控制
颗粒剂制剂工艺	<p>基于粒径/粒径均匀度/堆密度的制粒过程参数反馈控制</p> <p>基于水分含量的干燥终点控制</p>
片剂制剂工艺	基于片剂片重、硬度、抗张强度、崩解时限、脆碎度的压片过程参数反馈控制
丸剂制剂工艺	基于丸径/丸形的制丸过程参数反馈控制
滴丸剂制剂工艺	基于丸形/丸径/丸径均匀度的滴制过程参数反馈控制
注射液制剂工艺	<p>基于总固体含量的配液过程参数反馈控制</p> <p>基于灌装量的灌装过程反馈控制</p> <p>基于密封性的轧盖外包过程反馈控制</p>
口服液制剂工艺	基于总固体含量的配液过程参数反馈控制
胶囊剂制剂工艺	基于胶囊重量差异的灌装过程参数反馈控制

10. 生产核心设备的要求

核心设备包括炮制、提取、浓缩、分离、纯化、干燥、混料、制粒、压片、包衣、包装等全工艺流程的生产工艺设备等。核心设备选型时应充分考虑具体物料对设备、仪器和环境的影响。核心设备应明确具体生产要求，并提供生产规范操作和生产系统验证的文件。应验证单元核心设备及其组合的运行是否符合工艺设计预期要求。

核心设备应具备关键参数的数字化检测、传输、通讯、自动控制的能力。应制定监控系统 and 自动化系统使用规范，每台仪表应提供定期校验合格报告，计算机控制系统应该通过验证，并记录相关定期校验方法及验证方法。

建议在实现核心设备的基本功能以外，通过过程分析仪器和自动控制系统实现设备的状态感知、数字通信、配置、优化、诊断、维护等附加功能。核心设备所附加的过程分析模块，建议具备对关键工艺参数和关键过程物料进行在线监测的功能，以定性或定量的方式描述过程的运行状态，实现关键工艺过程的可视化，并在此基础上对生产过程实施科学干预，确保生产处于受控状态。

关键设备参数应在整合工艺知识、实验和生产数据等全面证据的基础上，以风险分析等方法确定优先等级，实施相应的风险管理，以评估相关的药品质量与设备之间的定性与定量关系。

建议基于实验和生产数据，建立机理、统计或混合模型，明确核心设备工作参数与药品质量属性之间的关系；根据自动采集的数据判断设备当前工作状态，实现模型的定期更新。建议核心设备的控制策略基于相应的量值传递模型，采用模型预测、反馈控制、前馈控制等先进控制技术，确保药品质量的优化调控，并实现基于大数据技术的产品质量的持续提升。

11. 制药过程质量控制的其他要点

11.1 持续改进

不断丰富和改进数据采集方法，持续收集能增加过程认知的各种数据，包括但不限于：生产数据、药品质检数据、临床数据、文献报道数据等。采用适当数据分析方法厘清终产品关键质量属性及其控制要求、过程参数取值与中成药关键质量属性的定性定量关系、过程参数取值与质量风险的定性定量关系等。基于深化的过程认知设置更科学有效整体性的过程质量控制方法。

11.2 管控结合

应将GMP管理、GVP管理、精益六西格玛管理、ISO10012测量管理、AQ/T9006企业安全生产管理、ISO14000环境保护管理等与制药过程质量控制相结合，通过不断提升制药过程管控技术水平，共同降低药品质量风险和药品生产成本，提高中成药质量批间一致性和可及性。

附录 A
(资料性附录)
终点控制和反馈控制

本例以丹参多酚酸盐注射液的聚酰胺柱色谱工艺为例，提供一种基于在线紫外光谱的柱色谱过程的终点控制方法。本例建立了用紫外光谱快速测定流出液中丹酚酸 B (SaB) 含量的模型，并将该模型用于实现 SaB 的定量收集和洗脱终点的判断。因为基于定量收集量或者洗脱液浓度判断终点都是基于过程中的检测结果决定后续操作，所以也属于反馈控制。

A.1 SaB 在线分析方法的建立

研究中共开展了 8 个批次的实验 (表 A.1)。首先开展了实验 1-4 用于建立 SaB 的离线紫外分析模型。在洗脱阶段的不同时间点采集流出液 71 个，用 HPLC 测定 SaB 含量，同时用水稀释流出液后采集紫外光谱，对 SaB 含量进行偏最小二乘 (PLS) 回归建模。实验 5-8 考察了模型用于在线分析的准确性。

表 A.1 实验设计

实验编号	物料编号	描述	目的
1	M1		
2	M2	收集流出液，以 HPLC 测定 SaB 含	建立 SaB 的紫外分析模
3	M3	量，并离线测定稀释后紫外光谱。	
4	M4		
5	M4	在线采集紫外光谱，同时收集流出	
6	M5	液，以 HPLC 测定 SaB 含量。	验证在线分析方法。
7	M6		
8	M6	改变两个工艺条件：1.水洗流速下 降 15%，2.NaHCO ₃ 浓度提高 50%。	验证在线分析方法。

A.2 在线紫外检测装置

紫外光谱的高灵敏度往往使样品紫外吸收过强，限制了其在过程分析中的应用。研究中搭建了在线稀释紫外检测装置 (图 A.1) 用于流出液的在线稀释和紫外光谱扫描。用恒流泵以 0.5 mL/min 的流速将流出液泵到动态混合器，同时另一个恒流泵以 19.5 mL/min 流速将去离子水泵到动态混合器。两种液体在动态混合器内充分混合后进入紫外检测流通池 (光程 0.5 cm)，用紫外检测器 (T6，北京普析通用仪器有限公司) 以约 140 s/张的速度扫描紫外光谱 (波长范围 230-400 nm，波长间隔 1 nm)。

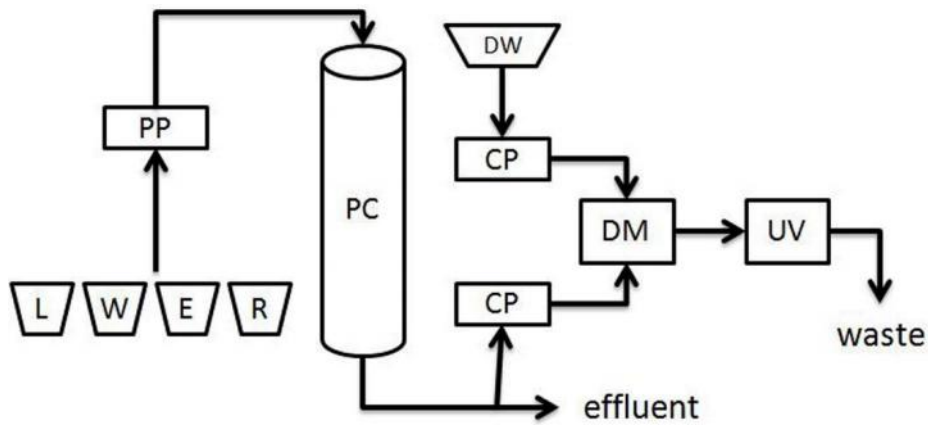


图 A.1 在线稀释紫外检测装置示意图

L-丹参上样液；W-水；E-洗脱液（0.1% NaHCO₃水溶液）；R-再生液（95%乙醇）；DW-在线稀释用水；PP-蠕动泵；PC-聚酰胺柱；CP-恒流泵；DM-动态混合器；UV-紫外检测器。

A.3 柱色谱过程的紫外光谱

图 A.2 为实验 7 采集到的柱色谱过程紫外光谱，反映了柱色谱过程中流出液组成的变化情况。在水洗阶段 40-120 min 时间段内紫外吸收都很弱，说明经过 80min 的水洗，多数杂质已被除去，可作为判断水洗终点的依据。而在洗脱阶段确实需要较长时间才能使目标物质完全洗脱。

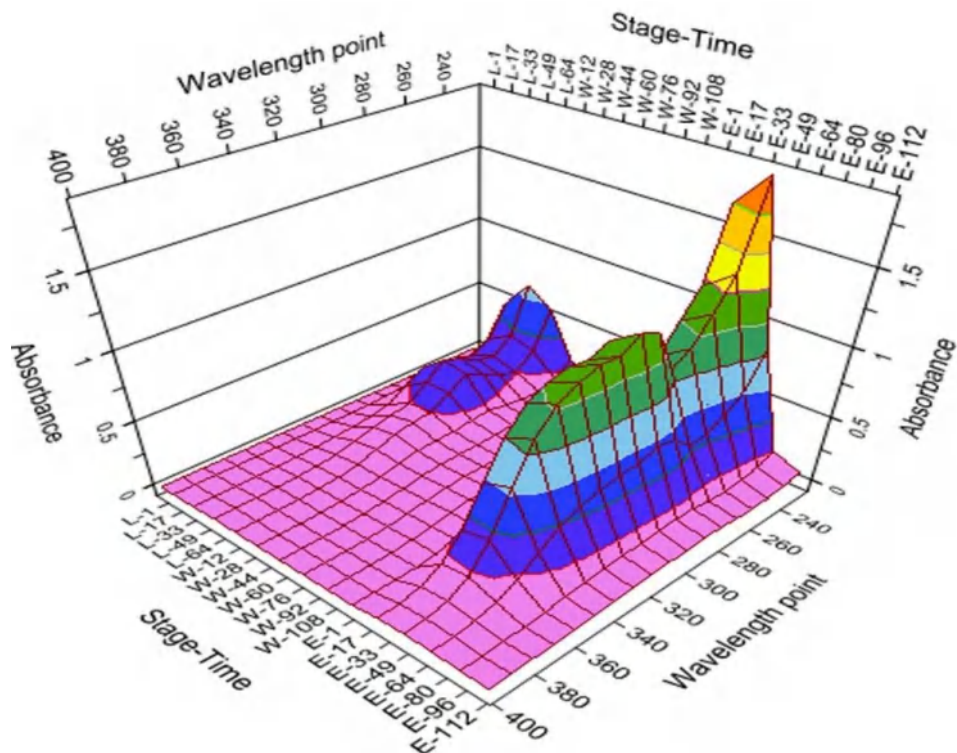


图 A.2 柱色谱过程的紫外光谱图

(Stage-Time 轴标签含义: L-上样; W-水洗; E-洗脱; 数字表示时间)

A.4 SaB 含量的在线测定

使用实验 1-4 采集的样品, 以 PLS 回归建立紫外光谱与 SaB 含量的回归模型, 建模时使用未经预处理的原始光谱。使用 Unscrambler 10.1 (挪威 CAMO 公司) 和 Matlab 7.9 软件 (美国 Mathworks 公司) 进行数据分析。

用 PLS 建立了离线紫外光谱与流出液中 SaB 含量的回归模型。采用交叉验证法对模型进行验证, 每次验证将一个实验批次的样本作为验证集, 其余三个批次的样本作为训练集。保留 4 个主成分时, $R^2=0.9963$, $RMSECV=0.1453$, 建立的模型能很好地预测 SaB 含量。

在波长 230-400 nm 范围内, 离线与在线采集的紫外光谱基本一致, 所以建立的离线模型直接被用于在线分析。批次 5-8 中在线测定流出液中 SaB 含量, 并与 HPLC 分析结果进行比较 (图 A.3)。实验 5 的上样物料 M4 与实验 4 相同, 实验 6-8 的上样物料 M5、M6 与实验 1-4 都不相同。结果显示, 不论建模批次中是否包含该上样物料批次, 流出液中 SaB 的含量都能被准确测定。即使在实验 8 的情况下 (洗脱液浓度提高 50% 导致流出液中 SaB 浓度变大), 该在线分析方法也能得到良好的准确性, 说明建立的定量模型具有较好的外推能力。

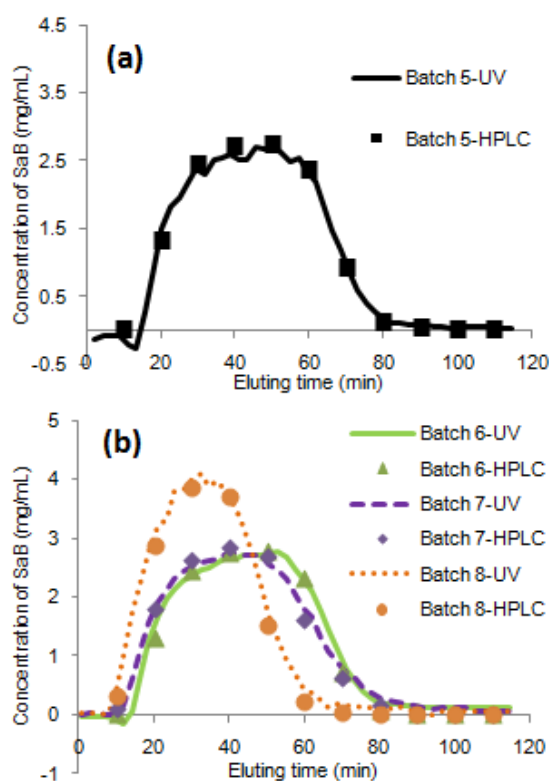


图 A.3 在线紫外测定的 SaB 含量与离线 HPLC 测定的 SaB 含量

(a) 建模批次包含该批上样物料; (b) 建模批次不包含该批上样物料。

A.5 洗脱阶段 SaB 的定量收集

在丹参多酚酸盐注射液的生产中，希望能得到 SaB 批间含量一致的过程中间产品，以减少最终产品 SaB 的含量波动。为了在洗脱阶段实现 SaB 的定量收集，对在线测定的 SaB 浓度用梯形公式进行数值积分，并乘以洗脱流量 8.9 mL/min，得到 SaB 洗脱总量随时间变化的曲线（图 A.4）。若要定量收集 900 mg SaB，在批次 7 中可从洗脱 20min（约 70 mg SaB 被洗脱）时开始收集，到洗脱 61 min（约 970 mg SaB 被洗脱）时结束收集。当 SaB 的定量收集结束后，即可开始下一生产工序，既节约了溶剂，又减少了生产耗时。当工艺条件变为批次 8 时，收集 20-48 min 的流出液，同样可以得到含 900 mg SaB 的中间产品。洗脱过程中 SaB 的定量收集有助于终产品 SaB 含量的控制。

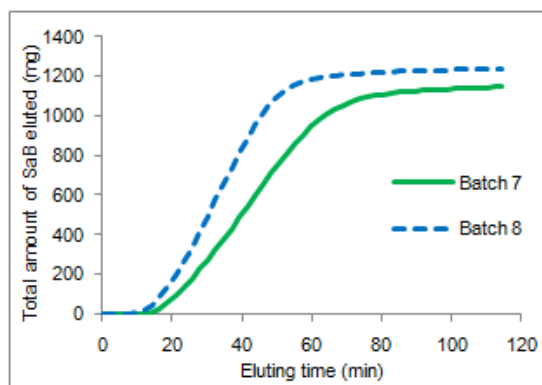


图 A.4 在线测定的 SaB 含量积分后得到的 SaB 洗脱总量

附录 B
(资料性附录)
前馈控制

本例以丹参注射液的醇沉工艺为对象，建立了醇沉工艺参数前馈控制方法，并对其应用效果进行了验证。

B.1 前馈控制实施步骤

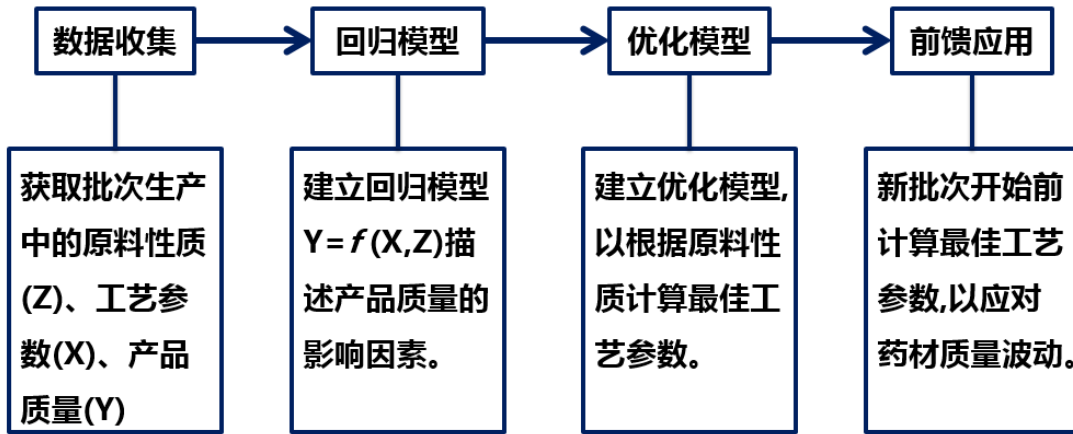


图 B.1 前馈控制实施步骤

前馈控制的实施步骤如图B.1所示。通过采集工业生产批次数据或实验设计获取的数据 (X, Z, Y) ，采用偏最小二乘建立回归模型 $Y = f(X, Z)$ ，获取物料参数、工艺参数与关键质量属性 (CQAs) 之间的定量关系。在新一批次生产之前，使用已建立的回归模型，根据物料参数 x_{new} 和工艺参数 z_{new} 预测产物关键质量属性。

数学模型中的符号说明如下：斜体字母表示数值标量，小写加粗字母表示向量，大写加粗字母表示矩阵。批次生产过程的数据由 (X, Z, Y) 三部分组成。其中， $X (M \times K)$ 是 M 批生产中物料的 K 个性质的数据矩阵。 $Z (M \times J)$ 是 M 批生产中使用的 J 个工艺参数的数据矩阵。 $Y (M \times I)$ 是 M 批中间品或成品的 I 个 CQAs 数据矩阵。 $x_{new} (1 \times K)$ 是新一批次物料的性质。 $Lo_{x,k}$ 和 $Hi_{x,k}$ 分别是所有历史批次物料的第 k 个理化性质的最小值和最大值。 $z_{new} (1 \times J)$ 是新一批次生产中将使用的各工艺参数，其中 $z_{new,j}$ 是第 j 个工艺参数。 $Hi_{z,j}$ 和 $Lo_{z,j}$ 是第 j 个工艺参数调节范围的上限和下限。 $y_{des,i}$ 是第 i 个 CQA 的目标值。 $Hi_{des,i}$ 和 $Lo_{des,i}$ 是第 i 个 CQA 的控制上限和下限。

B.2 物料参数和工艺参数对产物关键质量属性的影响

将醇沉上清液中固含量 (TS) 及丹参素 (DSS)、原儿茶醛 (PA)、迷迭香酸 (RA)、丹酚酸 B (SaB) 四种酚酸的含量定为醇沉上清液关键质量属性。将浓缩液中水含量、四种酚酸的浓度以及乙醇溶液浓度作为物料参数，将醇料比 (乙醇体积与浓缩液质量之比, ml/g) 和加醇速度作为两个工艺参数进行考察。

为研究物料参数和工艺参数对 CQAs 的影响，开展了含 3 个中心实验点的四因素三水

平 Box-Behnken 实验设计（表 B.1）。对于醇沉工艺，水含量是一个重要的物料参数，实验设计中将水含量作为一个考察因素，并将 3 个不同批次的浓缩液分别加水调节到不同的水含量（0.44，0.47，0.50 g/g）进行实验。此外，乙醇浓度也是一个重要的物料参数，并且在实际生产中经常会有波动，所以将其作为另一个物料参数在实验设计中考察。各参数的考察范围根据生产经验确定。

表 B.1 四因素三水平 Box-Behnken 实验设计

标准编号	水含量(g/g)	乙醇浓度(v/v)	加醇速度(ml/min)	醇料比(ml/g)
DOE 1	0.44	0.92	20	2.1
DOE 2	0.50	0.92	20	2.1
DOE 3	0.44	0.98	20	2.1
DOE 4	0.50	0.98	20	2.1
DOE 5	0.47	0.95	16	1.7
DOE 6	0.47	0.95	24	1.7
DOE 7	0.47	0.95	16	2.5
DOE 8	0.47	0.95	24	2.5
DOE 9	0.44	0.95	20	1.7
DOE 10	0.50	0.95	20	1.7
DOE 11	0.44	0.95	20	2.5
DOE 12	0.50	0.95	20	2.5
DOE 13	0.47	0.92	16	2.1
DOE 14	0.47	0.98	16	2.1
DOE 15	0.47	0.92	24	2.1
DOE 16	0.47	0.98	24	2.1
DOE 17	0.44	0.95	16	2.1
DOE 18	0.50	0.95	16	2.1
DOE 19	0.44	0.95	24	2.1
DOE 20	0.50	0.95	24	2.1
DOE 21	0.47	0.92	20	1.7
DOE 22	0.47	0.98	20	1.7
DOE 23	0.47	0.92	20	2.5
DOE 24	0.47	0.98	20	2.5
DOE 25	0.47	0.95	20	2.1
DOE 26	0.47	0.95	20	2.1
DOE 27	0.47	0.95	20	2.1

各实验批次浓缩液性质和得到的上清液 CQAs 值如表 B.2 所示。分别建立了各个 CQA 的偏最小二乘回归模型。建模时所有变量经过标准化预处理，使其均值为 0，标准差为 1，

并在模型中添加了物料参数和工艺参数的平方项，各偏最小二乘模型的回归系数如表 B.3 所示，偏最小二乘建模效果如表 B.4 所示，其中 R^2Y 是因变量被模型解释的百分比， Q^2 是交叉验证时因变量被模型解释的百分比。建模时以 Q^2 最大为目标确定主成分数量。RMSECV 是交叉验证时的均方根误差。从表 B.4 可以看出，各回归模型都较好，CQAs 能被较准确地预测。

表 B.2 各实验批次的浓缩液性质和上清液 CQAs 值

标准 编号	浓缩液中各成分含量(mg/g)				上清液 CQAs 值				
	DSS	PA	RA	SaB	y_{TS} (%)	y_{DSS} (mg/g)	y_{PA} (mg/g)	y_{RA} (mg/g)	y_{SaB} (mg/g)
DOE 1	13.5	1.78	1.92	19.0	7.41	3.50	0.840	0.798	5.87
DOE 2	11.9	1.61	1.64	16.8	8.01	3.12	0.694	0.646	5.34
DOE 3	13.5	1.78	1.92	19.0	5.39	3.08	0.885	0.785	4.88
DOE 4	11.9	1.61	1.64	16.8	5.72	2.87	0.746	0.679	4.65
DOE 5	12.1	1.64	1.64	16.1	8.37	3.73	0.959	0.806	5.96
DOE 6	12.1	1.64	1.64	16.1	8.31	3.51	0.891	0.770	5.61
DOE 7	12.1	1.64	1.64	16.1	5.44	2.63	0.669	0.583	4.03
DOE 8	12.1	1.64	1.64	16.1	5.33	2.62	0.666	0.554	3.96
DOE 9	13.5	1.78	1.92	19.0	7.90	3.79	0.997	0.923	6.46
DOE 10	11.9	1.61	1.64	16.8	8.94	3.54	0.846	0.765	5.97
DOE 11	13.5	1.78	1.92	19.0	5.2	2.88	0.749	0.704	4.60
DOE 12	11.9	1.61	1.64	16.8	5.55	2.65	0.633	0.561	4.28
DOE 13	12.1	1.64	1.64	16.1	7.42	3.13	0.723	0.640	4.96
DOE 14	12.1	1.64	1.64	16.1	5.59	2.80	0.793	0.668	4.25
DOE 15	12.1	1.64	1.64	16.1	7.61	3.13	0.728	0.651	5.01
DOE 16	12.1	1.64	1.64	16.1	5.32	2.79	0.790	0.664	4.22
DOE 17	13.5	1.78	1.92	19.0	6.27	3.33	0.869	0.807	5.46
DOE 18	11.9	1.61	1.64	16.8	6.78	3.03	0.721	0.672	4.96
DOE 19	13.5	1.78	1.92	19.0	6.25	3.36	0.882	0.816	5.53
DOE 20	11.9	1.61	1.64	16.8	6.58	2.97	0.706	0.676	4.92
DOE 21	12.1	1.64	1.64	16.1	9.61	3.68	0.850	0.746	5.93
DOE 22	12.1	1.64	1.64	16.1	6.90	3.26	0.925	0.769	5.09
DOE 23	12.1	1.64	1.64	16.1	6.25	2.75	0.635	0.567	4.30
DOE 24	12.1	1.64	1.64	16.1	4.20	2.35	0.674	0.548	3.50
DOE 25	12.1	1.64	1.64	16.1	6.43	2.99	0.760	0.653	4.68
DOE 26	12.1	1.64	1.64	16.1	6.30	2.93	0.764	0.649	4.61
DOE 27	12.1	1.64	1.64	16.1	6.34	2.92	0.740	0.636	4.62

表 B.3 各偏最小二乘模型的回归系数

	y_{TS} (%)	y_{DSS} (mg/g)	y_{PA} (mg/g)	y_{RA} (mg/g)	y_{SaB} (mg/g)
常数项	45.4	-9.79	-0.396	0.113	-26.8
浓缩液 DSS 含量	/	-2.24	/	/	/
浓缩液 PA 含量	/	/	-7.82	/	/
浓缩液 RA 含量	/	/	/	-3.60	/
浓缩液 SaB 含量	/	/	/	/	-1.46
水含量	8.80	-65.8	7.96	-28.3	-290
乙醇浓度	-36.7	106	14.5	23.7	264
加醇速度	-0.0101	-0.0756	-0.0240	-0.0245	0.0132
醇料比	-3.76	-3.13	-0.890	-0.469	-4.95
DSS 含量的平方项	/	0.0935	/	/	/
PA 含量的平方项	/	/	2.44	/	/
RA 含量的平方项	/	/	/	1.11	/
SaB 含量的平方项	/	/	/	/	0.0459
水含量的平方项	/	68.3	-9.75	29.3	308
乙醇浓度的平方项	/	-58.8	-7.12	-12.4	-146
加醇速度的平方项	/	0.0017	0.0006	0.0006	-0.0005
醇料比的平方项	/	0.466	0.141	0.0490	0.666

“/”表示在回归模型中没有相应的项。

表 B.4 偏最小二乘建模结果

	y_{TS} (%)	y_{DSS} (mg/g)	y_{PA} (mg/g)	y_{RA} (mg/g)	y_{SaB} (mg/g)
R^2Y (%)	96.8	98.3	98.0	98.5	98.6
Q^2 (%)	91.0	94.0	93.4	96.4	94.1
RMSECV	0.382	0.135	0.0319	0.0238	0.263

B.3 前馈控制的优化模型及应用效果

按前述方法，建立根据物料参数计算最佳工艺参数的优化模型。将各 CQAs 的目标值设为 3 个 DOE 中心点 CQAs 的均值，CQAs 的控制范围设为目标值的 90 % - 110 % 的范围（表 B.5）。各 CQAs 的权重 w_i 均设为 1，工艺参数的可调节范围设为 DOE 实验中工艺参数的范围。

表 B.5 CQAs 的目标值与控制范围

	y_{TS} (%)	y_{DSS} (mg/g)	y_{PA} (mg/g)	y_{RA} (mg/g)	y_{SaB} (mg/g)
y_{des}	6.360	2.950	0.755	0.646	4.640

Hi_{des}	6.996	3.245	0.831	0.711	5.104
Lo_{des}	5.724	2.655	0.680	0.581	4.176

为验证前馈控制的应用效果，分别以前馈控制方法对 DOE 实验 1 和实验 4 的物料进行了新一批次的醇沉。根据 DOE 1 和 DOE 4 的物料参数，由优化模型计算得最佳工艺参数（表 B.6），并开展醇沉实验（重复 3 次），实验结果取平均后列于表 B.6。表 B.6 比较了固定工艺参数（即 DOE 中心实验点的工艺参数，加醇速度 20 ml/min，醇料比 2.1 ml/g）与调整工艺参数产生的上清液质量。通过对比表 B.5 和表 B.6 发现，原 DOE 1 中 y_{TS} 超出了控制范围，原 DOE 4 中 5 个 CQAs 都超出了控制范围，而使用前馈控制方法生产的上清液各 CQAs 都在控制范围内。

表 B.6 固定工艺参数与调整工艺参数产生的上清液质量比较

	加醇速度 (ml/min)	醇料比 (ml/g)	y_{TS} (%)	y_{DSS} (mg/g)	y_{PA} (mg/g)	y_{RA} (mg/g)	y_{SaB} (mg/g)
DOE 1 固定参数	20	2.1	7.41	3.50	0.840	0.798	5.87
DOE 1 调整参数	21	2.5	5.97	3.01	0.703	0.667	5.02
DOE 4 固定参数	20	2.1	5.72	2.87	0.746	0.679	4.65
DOE 4 调整参数	20	2.0	5.82	3.00	0.766	0.680	4.93

由于实际生产中工艺参数调节范围一般小于实验考察范围，将公式 B.6 中的工艺参数调节范围缩小到加醇速度 18-22 ml/min，醇料比 1.9-2.3 ml/g。公式 B.7 中物料参数的范围设为 DOE 实验中物料参数的范围。

$$Lo_{z,j} \leq z_{new,j} \leq Hi_{z,j} \quad (1 \leq j \leq J) \quad (B.6)$$

$$Lo_{x,k} \leq x_{new,k} \leq Hi_{x,k} \quad (1 \leq k \leq K) \quad (B.7)$$

图 B.2 和图 B.3 是计算得到的可行物料参数的示意图。由图 B.2 可知，当乙醇浓度太低时，上清液固含量会超出其控制上限。当乙醇浓度较低时，如果浓缩液中 SaB 含量太高，上清液中 SaB 含量会超出其控制上限。由图 B.3 可知，当浓缩液水含量太高时，上清液固含量会超出其控制上限。当水含量较低时，如果浓缩液中 RA 含量太高，上清液中 RA 含量会超出其控制上限。

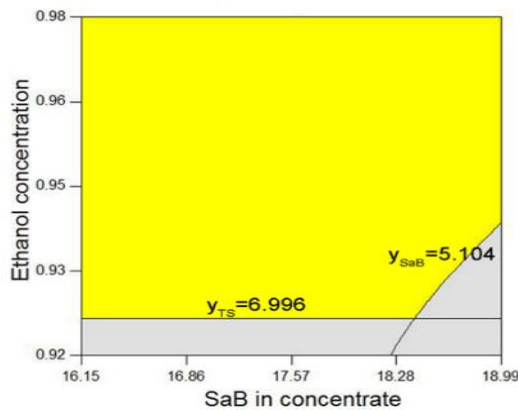


图 B.2 醇沉工艺的可行物料参数空间示意图

(当 DSS 为 12.7 mg/g, PA 为 1.7 mg/g, RA 为 1.8 mg/g, 水含量为 0.5 g/g 时)。黄色区域为可行物料参数空间。等高线表示 CQAs 对物料参数的限制。

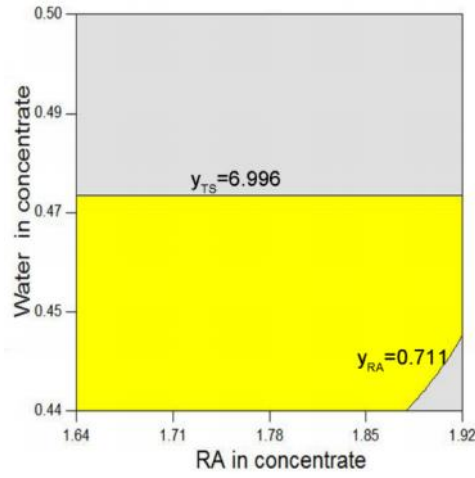


图 B.3 醇沉工艺的可行物料参数空间示意图

(当 DSS 为 12.7 mg/g, PA 为 1.7 mg/g, SaB 为 17.6 mg/g, 乙醇浓度为 0.92 v/v 时)。黄色区域为可行物料参数空间。等高线表示 CQAs 对物料参数的限制。

附录 C
(资料性附录)
量值传递

本例以金银花提取物制备工艺为例，根据酚酸和总固体等成分的在工艺处理前后的传递情况，判断关键工艺。

C.1 金银花提取物的制备过程

金银花提取物制备工艺流程框图见图 C.1。步骤如下：

水提 (A)：取金银花药材 (1) 100g，提取得到金银花水提液 (2)；

浓缩 (B)：用旋转蒸发器浓缩，得金银花水提浓缩液 (3)；

石硫醇法精制 (C)：首先用石灰乳调碱，过滤取沉淀，加入乙醇搅拌混悬，随后用硫酸溶液调酸，过滤取滤液，再用氢氧化钠浓溶液中和，再次过滤取滤液，得有机酸醇溶液 (4)；

水沉 (D)：蒸干乙醇，加水复溶，低温静置一段时间，过滤取滤液，得一次水沉液 (5)；

萃取 (E)：用水饱和正丁醇萃取一次水沉液 (5) 4 次，合并正丁醇萃取液 (6)，弃去水相；

二次水沉 (F)：蒸干正丁醇，加水复溶，低温静置一段时间，过滤取滤液，得二次水沉液 (7)；

干燥 (G)：将二次水沉液 (7) 浓缩至稠膏，减压干燥，得金银花提取物 (8)。

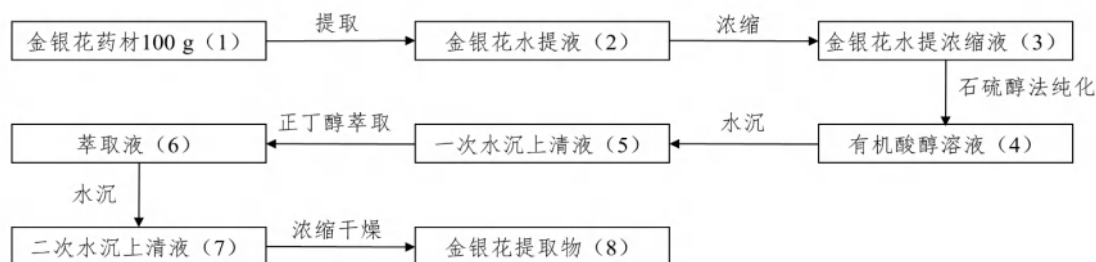


图 C.1 金银花提取物制备工艺流程图

平行进行 3 批实验，编号 (2) ~ (8) 的中间体经称重后留样 4 mL，冷藏以待分析。药材、中间体和提取物中有机酸含量采用 HPLC 测定。总固体含量测定采用烘干法。

C.2 金银花提取物制备实验结果

金银花提取物中的主要指标性成分为新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 等 7 种有机酸，因此总指标性成分质量为 7 种有机酸总质量。

3 批金银花提取物制备过程样品分析结果见表 C.1。由表可知，随着制备过程的进行，中间体中总有机酸质量逐渐降低，总固体质量逐渐降低，总有机酸纯度逐渐提高。

表 C.1 金银花提取物制备过程样品分析结果

批	物料	物质质量/ mg·100g 药材 ⁻¹
---	----	--------------------------------

次	编号								总有机酸	总固体 ($\times 10^3$)	总有机酸纯度 /%
		NC A	CA	YC A	CfA	CAB	CA A	CA C			
B1	(1)	53.6	3049	64.5	12.6	42.0	1530	393	5145	100	5.15
	(2)	189	2020	330	0.0	216	372	483	3610	32.7	11.0
	(3)	145	2229	273	12.5	185	438	481	3764	33.8	11.1
	(4)	171	618	278	38.8	128	149	410	1793	7.10	25.2
	(5)	173	608	272	37.0	129	148	390	1757	8.15	21.6
	(6)	28.2	187	75.2	35.7	114	139	376	955	2.12	45.0
	(7)	31.3	192	76.6	35.8	108	110	331	885	1.99	44.5
	(8)	27.5	181	68.7	31.1	106	114	327	855	1.73	49.4
B2	(1)	53.6	3049	64.5	12.6	42.0	1530	393	5145	100	5.15
	(2)	144	2106	268	19.2	168	393	448	3546	30.0	11.8
	(3)	166	2107	298	12.7	185	352	451	3572	36.2	9.86
	(4)	178	637	295	36.1	141	150	436	1873	8.46	22.1
	(5)	180	624	287	34.9	141	148	416	1832	8.39	21.8
	(6)	28.0	184	76.8	33.6	121	138	390	972	2.28	42.7
	(7)	29.9	186	76.2	32.1	115	107	339	885	1.81	49.0
	(8)	28.9	173	70.5	30.0	106	104	313	825	1.73	47.5
B3	(1)	53.6	3049	64.5	12.6	42.0	1530	393	5145	100	5.15
	(2)	122	2173	262	13.0	177	458	507	3713	38.5	9.64
	(3)	136	2202	266	13.4	182	451	503	3754	36.5	10.3
	(4)	158	623	268	35.8	134	165	439	1823	7.28	25.0
	(5)	159	607	259	34.3	134	163	424	1781	7.62	23.4
	(6)	23.7	174	66.9	31.1	109	143	374	922	1.90	48.5
	(7)	27.7	186	70.4	31.5	107	111	333	867	1.70	50.9
	(8)	29.5	178	70.9	33.3	101	107	307	827	1.73	47.7

C.3 基于物质质量变化量的关键工艺辨识

3批实验各工艺的总有机酸质量变化量、总固体质量变化量见图 C.2。由图 C.2 (a) 可知, 石硫醇法纯化工艺中总有机酸质量的变化远大于其它工艺, 平均损失总有机酸质量达 1867 mg, 占药材中总量的 36.3%; 其次是提取工艺, 总有机酸质量平均减少了 1522 mg, 占药材中总量的 29.6%。由图 C.2 (b) 可知, 提取工艺中总固体质量变化量最大, 这是由于提取过程弃去了药材残渣, 因此提取工艺的总固体质量变化没有考察意义; 其次变化量最大的是石硫醇法纯化工艺, 去除总固体达 27.9 g。综上所述, 金银花提取物制备过程中, 提取和石硫醇法纯化工艺中总有机酸质量的变化量和总固体质量的变化量均高于其他工艺, 对最终产品的物质质量影响较大, 可认为是关键工艺。

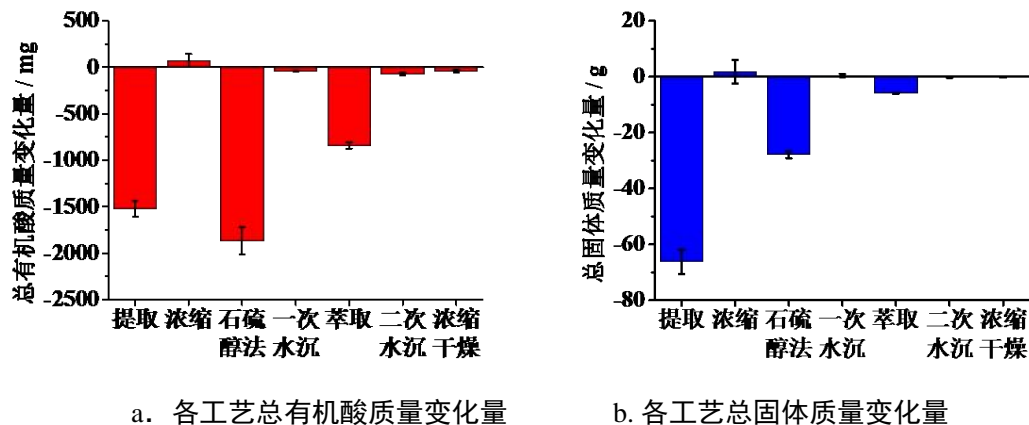


图 C.2 各工艺的物质质量变化量柱状图

C.4 基于相似度变化量的关键工艺辨识

3 批实验中，原料、中间体和产品组成比例见表 C.2。由表可知，各有机酸含量占总固体含量的比例均呈增大趋势。

表 C.2 原料、中间体和最终产品组成比例

批次	物料编号	组成比例 / %						
		NCA	CA	YCA	CA	CAB	CAA	CAC
B1	(1)	0.0536	3.05	0.0645	0.0126	0.0420	1.53	0.393
	(2)	0.578	6.18	1.01	0	0.662	1.14	1.48
	(3)	0.429	6.59	0.807	0.0371	0.546	1.30	1.42
	(4)	2.40	8.70	3.91	0.546	1.80	2.09	5.78
	(5)	2.13	7.46	3.33	0.454	1.59	1.82	4.79
	(6)	1.33	8.81	3.54	1.68	5.35	6.56	17.7
	(7)	1.58	9.67	3.86	1.80	5.44	5.55	16.6
	(8)	1.58	10.5	3.97	1.80	6.10	6.57	18.9
B2	(1)	0.0536	3.05	0.0645	0.0126	0.0420	1.53	0.393
	(2)	0.479	7.03	0.893	0.0641	0.562	1.31	1.50
	(3)	0.458	5.81	0.823	0.0351	0.509	0.972	1.25
	(4)	2.11	7.53	3.49	0.43	1.66	1.77	5.15
	(5)	2.14	7.43	3.42	0.42	1.69	1.76	4.95
	(6)	1.23	8.10	3.37	1.47	5.32	6.08	17.1
	(7)	1.66	10.3	4.22	1.78	6.36	5.94	18.8
	(8)	1.67	9.95	4.06	1.73	6.12	5.98	18.0
B3	(1)	0.0536	3.05	0.0645	0.0126	0.0420	1.53	0.393
	(2)	0.317	5.64	0.680	0.0337	0.461	1.19	1.32

(3)	0.373	6.04	0.729	0.0367	0.499	1.24	1.38
(4)	2.17	8.56	3.69	0.49	1.84	2.27	6.03
(5)	2.08	7.97	3.40	0.45	1.76	2.13	5.56
(6)	1.25	9.18	3.52	1.63	5.75	7.51	19.7
(7)	1.62	10.9	4.13	1.85	6.28	6.51	19.6
(8)	1.70	10.2	4.09	1.92	5.81	6.20	17.7

计算原料及中间体中各指标性成分的纯度，计算见式 (C.1)，随后可通过 Pearson 相关系数法或夹角余弦值法计算原料、过程产物与最终产品的相似度。相关系数反映了两组数据线性相关性，计算见式 (C.2)。夹角余弦值法计算两个向量的夹角余弦值来表征它们的相似性，计算见式 (C.3)。所得相关系数、夹角余弦值越接近 1，则该样品组成比例与最终产品越接近；相关系数、夹角余弦值变化量越大，则该步工艺对产品的组成比例影响越大。

$$P_{k, i} = \frac{\text{样品中指标性成分 } i \text{ 的质量}}{\text{样品总固体含量}} \times 100\% \quad (\text{C.1})$$

$$r = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \left(\frac{P_{k, i} - \bar{P}_k}{S_k} \right) \left(\frac{P_{f, i} - \bar{P}_f}{S_f} \right) \quad (\text{C.2})$$

$$\cos(\theta) = \frac{\sum_{i=1}^n (P_{k, i} \times P_{f, i})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n P_{k, i}^2} \times \sqrt{\sum_{i=1}^n P_{f, i}^2}} \quad (\text{C.3})$$

其中， n 为指标性成分数， $P_{k, i}$ 为第 k 个中间体中指标性成分 i 纯度， \bar{P}_k 为第 k 个中间体所有指标性成分纯度的均值， S_k 为第 k 个中间体所有指标性成分纯度的标准差， $P_{f, i}$ 为最终产品中指标性成分 i 的纯度， \bar{P}_f 为第最终产品中所有指标性成分纯度的均值， S_k 为最终产品中所有指标性成分纯度的标准差。

原料、中间体与最终产品组成比例的相关系数变化趋势图见图 C.3。由图可知，相关系数随着制备过程的进行逐渐增高，说明中间体逐渐接近最终产品的组成比例。在此过程中，正丁醇萃取液 (6) 的相关系数变化程度最大，平均增加了 0.320；其次为机酸醇溶液 (4)，相关系数平均增加了 0.276。

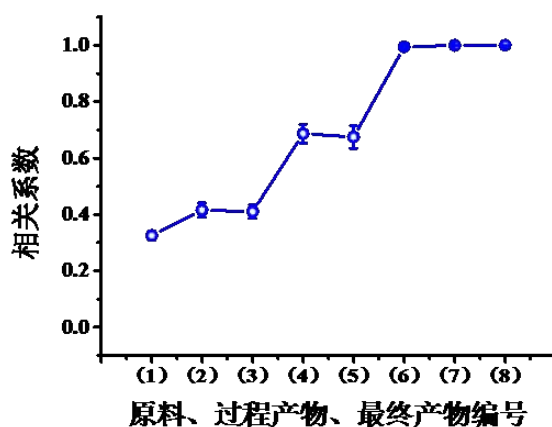


图 C.3 原料、中间体与最终产品的组成比例相关系数变化趋势图

原料、中间体与最终产品组成的夹角余弦值变化趋势图见图 C.4。由图可知，夹角余弦值同样随着制备过程的进行逐渐增高。在此过程中，有机酸醇溶液（4）的夹角余弦值变化程度最大，平均增加了 0.207；其次为正丁醇萃取液（6），夹角余弦值平均增加了 0.115。

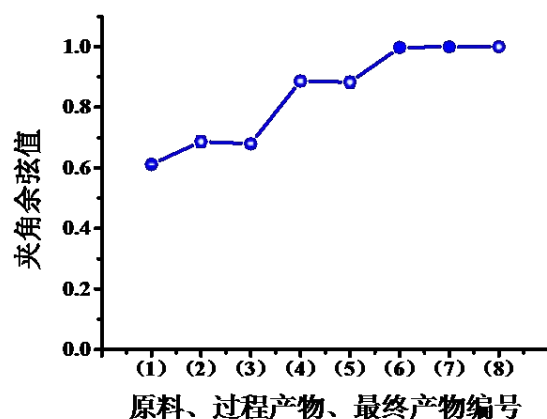


图 C.4 原料、中间体与最终产品组成比例的夹角余弦值

相关系数法和夹角余弦值法均反映出石硫醇法纯化、正丁醇萃取为中间体与最终产品组成比例相似度提升最高的工艺。因此根据相似度变化量可认为石硫醇法纯化与正丁醇萃取为关键工艺。

C.5 基于纯度变化量的关键工艺辨识

3 批实验中，总有机酸纯度变化量和有机酸纯度总变化量柱状图见图 C.5。由图 C.5 (a) 可知，正丁醇萃取工艺总有机酸纯度变化量最大，平均增加了 23.1%；其次为石硫醇法，总有机酸纯度平均增加了 13.7%。由图 C.5 (b) 可知，正丁醇萃取工艺有机酸纯度总变化量远大于其它工艺，为 24.9%，其次为石硫醇法，有机酸纯度总变化量为 13.7%。由此可知，正丁醇萃取工艺对产品纯度影响最大，且该工艺过程中存在少量有机酸的转化；石硫醇法纯化工艺对产品纯度影响较大，且该工艺过程中几乎不存在有机酸的转化。因此，根据纯度变化量法可将石硫醇法纯化、正丁醇萃取作为关键工艺。

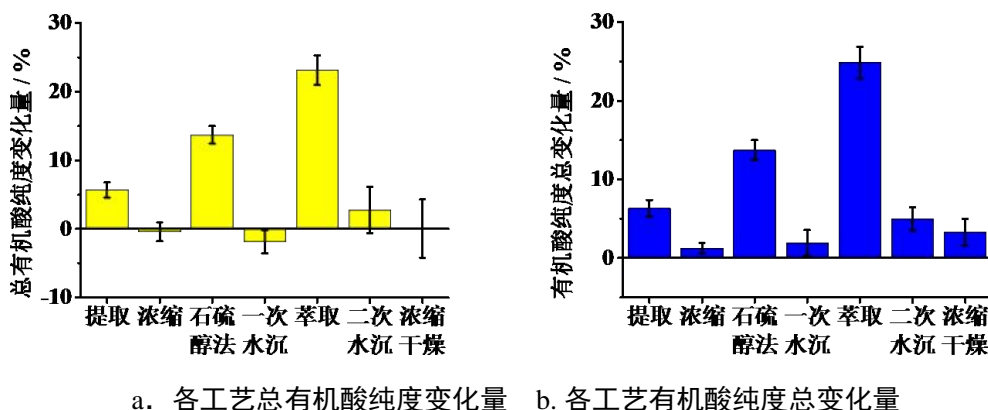


图 C.5 各工艺纯度变化量柱状图

C.6 关键工艺辨识小结

根据物质质量变化量发现提取、石硫醇法纯化为关键工艺，提取过程中损失了药材中 29.6%的有机酸，石硫醇法纯化过程中总固体含量降低，同时损失了药材中 36.3%的有机酸；根据相似度变化量发现石硫醇法纯化、萃取为关键工艺，在该步工艺中指标性成分组成比例发生明显变化；根据纯度变化量发现石硫醇法纯化、正丁醇萃取为关键工艺，在该工艺中，中间体纯度得到大幅提升。由此可确定金银花提取物制备过程的关键工艺为提取、石硫醇法纯化和正丁醇萃取。

参 考 文 献

- [1] 程翼宇,瞿海斌,张伯礼.论中药制药工程科技创新方略及其工业转化[J].中国中药杂志,2013,38(01):3-5.
- [2] 李振皓,钱忠直,程翼宇.基于大数据科技的中药质量控制技术创新战略[J].中国中药杂志,2015,40(17):3374-3378.
- [3] 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(01):1-5.
- [4] 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(01):1-5.
- [5] 程翼宇,张伯礼,方同华,刘雳,赵筱萍,叶正良,范晓辉,张艳军,李正.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.
- [6] 龚行楚,汪清琳,程翼宇.中药制药过程质量控制方法探索——以三七总皂苷生产制造为例[J].中国食品药品监管,2022(10):54-63.
- [7] Yan Binjun, Qu Haibin. Multivariate data analysis of UV spectra in monitoring elution and determining endpoint of chromatography using polyamide column[J]. *Journal of Separation Science*, 2013, 36(7): 1231-1237.
- [8] Yan Binjun, Li Yao, Guo Zhengtai, Qu Haibin. Quality by Design for herbal drugs: a feedforward control strategy and an approach to define the acceptable ranges of critical quality attributes[J]. *Phytochemical Analysis*, 2014, 25(1): 59-65.
- [9] 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.博士学位论文,浙江大学,2015.
- [10] 沈金晶.金银花提取物关键精制工艺质量控制方法研究.硕士学位论文,浙江大学,2018.