

中药质量源于设计应用:工艺控制策略

连传运¹ 徐冰^{1,2,3} 王秋平⁴ 于佳琦¹ 史新元^{1,2,3} 乔延江^{1,2,3}

(1 北京中医药大学中药信息学系,北京,102400; 2 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室,北京,100029; 3 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心,北京,100029; 4 北京华润高科天然药物有限公司,北京,102100)

摘要 在药品质量源于设计(Quality by Design, QbD)框架下,工艺控制策略是用于确保产品质量和工艺性能符合预期目标的一套计划性控制方法和步骤的组合。工艺控制策略的先进程度取决于对药品和制药工艺的理解和相关知识水平的积累。目前,国内制药工艺控制正经历从质量源于检验(QbT)模式向QbD模式的转变。本文总结并比较了分别由美国FDA的Lawrance Yu和国际制药工程协会PQLI工作组提出的工艺控制策略等级模型。介绍了药物产品质量实时放行测试、工艺设计空间、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,及其在中药和药品生产中的应用。

关键词 质量源于设计;中药;实时放行检验;前馈/反馈控制;闭环控制

Chinese Medicine Quality Derived From Design Methods and Applications for-(V): Process Control Strategy

Lian Chuanyun¹, Xu Bing^{1,2,3}, Wang Qiuping⁴, Yu Jiaqi¹, Shi Xinyuan^{1,2,3}, Qiao Yanjiang^{1,2,3}

(1 Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 2 Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China; 3 Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 100029, China; 4 Beijing China Resources Hi-tech Natural Medicine Co., LTD. Beijing 102100, China)

Abstract Under the framework of pharmaceutical quality by design (QbD), a process control strategy is defined as a combination of a set of planning control methods and procedures used to ensure product quality and process performance which meets expected goals. The advanced process control strategy depends on the understanding of pharmaceutical processes and the accumulation of relevant knowledge. At present, the control of the domestic pharmaceutical process is experiencing a shift from the quality by testing (QbT) mode to the QbD mode. This paper summarizes and compares the hierarchy models of process control strategy proposed by Lawrance Yu of the U. S. FDA and the PQLI working group of the International Society of Pharmaceutical Engineering. Advanced process control methods, such as realtime release testing of drug product quality, process design space, feedforward control and feedback process control, closed-loop process control and intelligent process control, as well as their applications in Chinese medicine and pharmaceutical production were reviewed.

Key Words Quality by Design (QbD); Chinese medicine; Real time release testing (RTRT); Feedforward and feedback control; Closed-loop control

中图分类号:R283.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.006

药品开发和生产以获得满足临床需求的产品和稳健可靠的制造工艺为目标。传统药品开发和生产注重对物料、中间产品和成品的质量检验和质量标准的建立,工艺开发多采用单变量、试错的方式。该模式对应质量源于检测(Quality by Testing, QbT)或质量源于检验(Quality by Inspecting, QbI)。2005年ICH在Q8指南中定义了制药质量源于设计(Quality by Design, QbD):“一套系统的、从预先确定目标出

发,基于充分的科学知识和质量风险管理的研发方法,强调对产品 and 工艺的理解以及工艺控制”^[1]。

ICH Q8(R2)中指出控制策略是用来保证能持续生产出预期质量的产品^[2]。ICH Q10中定义控制策略为:源于对现行产品和工艺的理解,用于确保工艺性能和产品质量所做的一套规划性的控制。控制应建立在对处方、工艺和产品的理解之上。理解的核心是确定影响产品质量的变异性来源,以及变异

基金项目:国家中药标准化项目(ZYBZH-C-QIN-45);国家自然科学基金项目(81403112);国家自然科学基金重点项目(81430094)

作者简介:连传运(1993.05—),男,在读硕士研究生,研究方向:中药质量源于设计,E-mail:sglzd@bucm.edu.cn

通信作者:徐冰(1985.02—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药质量和先进工艺控制,E-mail:xubing@bucm.edu.cn;乔延江(1956.11—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中药信息学研究,E-mail:yjqiao@263.net

对工艺、中间体和产品质量的影响。理解并识别变异源有助于将过程质量控制点前移,以减少对最终产品进行检验放行的依赖性。

随着药品制造技术的进步和药品质量管理理念的穿心,工艺控制正逐步由检验控制、统计控制向预测性控制和综合智能化控制方向发展。本文拟对当前制药工艺控制策略进行总结,并介绍先进工艺控制策略的实施方法和应用。

1 分类综述

1.1 从 QbT 到 QbD QbT 模式的特点为可快速获取满足最低药品质量法规要求的产品,但也存在难以克服的矛盾:1)采用固定或有限的原辅料批次作为研究对象,所建立的产品质量标准只能反应有限的工艺能力水平;2)未考虑处方原辅料、工艺和产品性能之间的多变量交互影响,生产工艺参数往往控制在固定点,工艺输入的变化会导致产品质量的波动,且工艺参数无法应对原料批次和质量的波动;3)无法形成对生产过程质量缺陷本质原因的有效回顾和追溯,工艺控制能力和产品一次成型率较低,长期生产成本较高。

与 QbT 相比,QbD 更重视对外方、工艺和产品关系的理解,将药品质量的控制贯穿整个药品研发和生产过程的整个生命周期中,并致力于解决 QbT 模式的内在矛盾。表 1 总结了 QbT 模式和 QbD 模式的特点和区别。QbT 模式以事后检验为主,属于被动质量控制;而 QbD 模式将质量控制前移,强调工艺理解和工艺缺陷的预防,属于主动质量控制。QbT 模式在经验基础上,通过对质量指标和工艺参数进行控制,实现各个单元控制,是一种孤立的控制。而 QbD 模式下更注重过程质量传递,研究质量指标和工艺参数的相关性,建立量化预测模型,在单元控制基础上结合系统控制,使各个单元下的控制联系在一起,是一种更系统的控制。

近期,国家食品药品监督管理总局(CFDA)出台的关于中药研发和生产管理的相关政策中,也引入部分 QbD 的思想,更加注重科学性,强调可指导性和可操作性。在 2017 年 10 月发布的《中药经典名方复方制剂的申报资料要求(征求意见稿)》中引入了部分 QbD 术语,如质量概貌对应 QbD 中的产品目

标质量概况(Quality Target Product Profile, QTPP),以及关键工艺参数(Critical Process Parameters, CPP)、关键质量属性(Critical Quality Attribute, CQA)等,要求对质量属性和关键质量属性进行研究,并开展药材、饮片及“标准煎液”的质量概貌研究,综合考虑药材-饮片-“标准煎液”的相关性来确定该饮片的关键质量属性,要求针对不少于 3 个产地的不少于 15 批次药材的质量属性进行分析,说明药材产地、采收期、产地加工等质量风险点,并根据药材质量波动制订相应的控制标准,体现量值传递。2017 年 9 月 CFDA 发布的《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》中要求以“质量源于设计”的思路和理念开展生产工艺变更研究,发挥研究的主动性,研究建立全面、系统的质量风险管理体系。可见我国中药生产工艺管理和控制在保持自身特色的同时并引入国际先进的制药理念,中药制药行业标准正逐步与国际标准相接轨。

1.2 工艺控制策略分级 国际制药工程学会(ISPE)推出了产品质量生命周期应用指南(PQLI),为药品的生产过程中运用 QbD 提供了具体可操作的方法和参考。PQLI 工作组将控制策略分为 3 个等级,每个等级的内容均考虑了患者和生产企业两方面的需求。等级 1 要求工艺控制策略满足患者对药品安全性和有效性的需求,即对产品 CQA 进行控制,满足生产企业对工艺可行性、生产安全、成本、效率 and 环境保护的需求。等级 2 把患者和生产企业的的需求,转化为生产中的控制指标,通过对生产设施的运行的监控,控制 CQAs,如对工艺参数、物料属性、成分等进行控制来满足等级 1 的患者和生产企业的的需求。等级 3 利用实时在线质量控制,工程学方法或者其他的先进分析检测技术,实现等级 2 中对原辅料的监测,工艺参数,生产条件等控制,如采用原位(In-line)在线(On-line)、近线(At-line)或离线(Off-line)等 PAT 控制方法,采用工艺模型和自动化控制程序等实现在 GMP 条件下的生产。

美国的 FDA 的 Yu 等^[3]将工艺控制策略分为 3 个等级,其中等级 3(level 3)的工艺控制是传统模式 QbT 理念下的工艺控制,主要依靠终端药品质量检测,把原料的属性差异和工艺参数固定。由于对

表 1 总结了 QbT 模式和 QbD 的模式的特点和区别

比较项目	QbT 模式(现中药生产过程)	QbD 模式(理想状态)
控制能动性	以检验为主(被动)	以科学理解和预防控制为主(主动)
控制对象	以单元控制为主(单元)	单元结合系统,注重过程质量传递(系统)
控制方法	质量指标和工艺参数(孤立,经验)	质量指标和工艺参数之间的相关性,建立量化预测模型(联系,定量)

CMAAs 和 CPPs 对药品 CQAs 影响的理解有限,任何工艺参数的变更都需要上报监管部门批准,生产中灵活性低。等级 2 (level 2) 的工艺控制建立在为原料、工艺和产品质量属性关系理解的基础上,控制影响药品质量的各个工艺阶段因素,建立工艺参数设计空间,是基于 QbD 理念指导下的工艺控制,提高了工艺控制的灵活性,将质量控制前移,降低了终端产品的质量检验的压力和风险。等级 1 (level 1) 利用自动化技术和工程方法实现实时监测原料、中间体重量,以及产品的关键质量属性,根据输入原料的质量波动可自动调节工艺参数,采用过程分析技术 (Process Analytical Technology, PAT),进行产品实时放行,从而保证药品关键质量属性符合标准且具有良好的批间一致性。

由 ISPE 和 Yu 的工艺控制策略分级为制药企业进行工艺控制方案的选择提供了思路和方法。可以看出,更先进的工艺控制方式更有利于在保证药品质量的同时提高生产效率并减低生产成本,而先进工艺策略的实现依赖于对制药工艺的透彻理解,即充分理解工艺输入和输出之间的关联关系。现有中药生产质量控制模式还处于较低级别范围,虽有部分先进控制策略(如 PAT)的应用,但由于缺乏对反映制药工艺中原料、工艺和产品之间的关系的知识和知识积累,先进工艺控制策略尚未全面发挥其作用。

1.3 先进工艺控制策略

ICH Q8(R2)中,生产工艺和工艺控制的最低限度为通过最优化方法获取最佳工艺条件,制订固定工艺参数,采用离线分析和中间测试判断质量。而更先进的质量源于设计方法为建立工艺设计空间,工艺控制中使用统计学方法,使用 PAT 工具、使用适当的前馈和反馈控制,支持批准后的持续改进等。虽然先进控制还没有严格统一的定义,但先进控制的任务很明确,就是要满足采用常规控制无法满足的工艺控制需求,解决无法进行自动控制的复杂工业过程控制问题。在药品的生产中采用先进控制与在线优化技术,可为药品质量提供更大程度的保证。

1.3.1 实时放行测试 ICH Q8(R2)对实时放行测试(Real Time Release Testing, RTRT)的定义为:在工艺数据的基础上,评估和保证中间过程和/或最终产品质量的能力,通常包含了被测物料属性与工艺控制的有效组合。ICH Q8(R2)文件指出实时放行测试可以取代药品的终端产品检测,但是不能取代 GMP 要求的产品放行所需的审核和质量检测步骤。

相比于仅对最终产品进行检测,在药品研发和生产领域进一步应用过程分析技术(PAT)、质量源于设计(QbD)和质量风险管理(QRM)等原则,适当结合工艺控制、实时监测、物料属性可以为药品质量提供更大程度的保证,同时可以进行工艺参数的调节和优化^[4]。

欧盟《药品生产质量管理规范》(EU-GMP)附录 17 对实时放行测试的要求是药品必须符合其已经批准的规格标准,并且通常可以通过实施一系列针对活性物质或成品的完整测试而放行到市场上。只有在经过授权的特定情况下,可以基于制造工艺、产品知识、工艺理解与控制过程中收集的信息进行批放行。RTRT 通过对相关中间过程物料属性和过程参数检测来预测成品的质量,在符合质量标准的条件下进行放行,可以应用到生产过程中的所有阶段,包括药物原料和制药中间体在内的各类型的对象。

参数放行属于 RTRT 的一种,主要用于最终灭菌工艺生产的无菌制剂^[5],是指为保证最终灭菌产品在用药方面的安全性。ICH Q8 Q&A 中指出参数放行是基于工艺数据(如温度、压力、最终灭菌的时间、理化指标),而非针对一个特定样品属性进行检测。“参数放行”在严格实施 GMP 体系的基础上,是 GMP 的高级阶段,更具针对性的细化和可量化的控制指标体系,根据监控生产全过程所获得的信息,以及灭菌工艺验证的数据资料,对产品的无菌保障进行评价,是基于对关键工艺控制数据的审核来放行最终灭菌产品,而不需要依据最终对产品进行无菌测试来放行产品,以确认达到药典规定的无菌保障水平,从而替代成品无菌检查的放行系统。参数放行已在美国、欧盟等成员国、澳大利亚、加拿大等发达国家有效实施,我国目前仍处在研究论证的阶段^[6]。

日本药品与医疗器械管理局(PMDA)提供了按照 QbD 原则进行“樱花片”(Sakura Bloom Tablets)^[7]的研制的模板,并建立了该片剂的溶解度实时放行测试方法。见图 1。在对樱花片制备工艺进行 QbD 模式开发的过程中,利用所积累的工艺知识和工艺模型辨识了原料药粒径、制成颗粒粒径、素片硬度 3 个对片剂溶出度有关键影响的过程变量,并用于建立了溶出度预测的多元线性回归模型,预测误差为 1.6%。本课题组孙飞等尝试建立了中药三七总皂苷片溶出度实时放行测试方法^[8-9],通过实验设计的方法确定五种有效成分的溶出度和药片抗张强度为 CQAs,建立了多模块偏最小二乘模型。

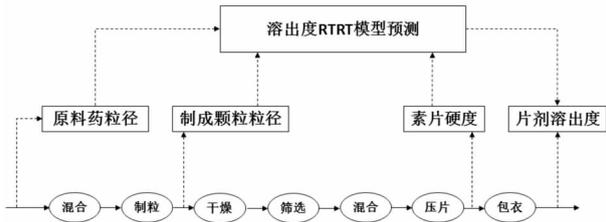


图1 “樱花片”溶解度实时放行测试方法

1.3.2 工艺设计空间 ICH Q8(R2)定义设计空间 (Design space, DSp) 是对工艺输入(原材料属性和工艺参数)和关键质量参数之间的多维组合和相关关系的描述。在设计空间中进行操作,得到的产品总能满足质量标准。可以为各个生产单元建立独立的设计空间,也可以建立多单元的操作设计空间,而贯穿整个工艺系统的设计空间会使生产更加灵活。建立 CQAs, CPPs 和 CMAs 之间的明确关系,即工艺过程建模,是 DSp 应用的关键^[10]。用于工艺建模的数据可以来自实验设计 (DOE),亦可来自工业规模的批次记录。商业化生产规模设计空间的建立和验证是设计空间应用的前提。

本课题组徐冰等^[11]最早提出建立中药制剂生产工艺设计空间的设想,开发了高维设计空间,并以荷叶中荷叶碱和荷叶黄酮的乙醇提取工艺为例提出了中药制剂生产工艺设计空间通用的研究方法。徐冰等^[12]在银杏叶片湿法制粒工艺控制和优化中,以颗粒中值粒径 (D50) 和松装密度 (Da) 为关键质量属性,采用多元线性回归模型建立 D50 和 Da 与片剂抗张强度的关系模型,基于模型开发颗粒关键质量属性设计空间。罗赣等^[13]以隐丹参酮、丹参酮 IIA 提取率为 CQA,以乙醇浓度、乙醇倍量、煎煮时间为关键 CPP,采用中心点复合设计安排实验,基于二次多项式回归模型开发丹参酮提工艺设计空间。刘倩等^[14]建立了六一散混合过程的小试和中试的设计空间,中试设计空间明显小于小试设计空间,说明混合过程放大效应较大,在实际应用中应选用合适的工艺参数,避免放大效应对生产造成影响。戴胜云等^[15]分别采用贝叶斯概率法,区间估计法和蒙特卡罗仿真法评价中药设计空间的可靠性,发现在设计空间边缘,实际值与预测值会存在较大差异,模型不能准确预测,实际应用中应规定设计空间的失败边界。

1.3.3 前馈和反馈控制 ICH Q10 对前馈的定义为:采用过程或系统的预期实施效果或结果所做的修正或控制;对反馈的定义为:根据过程或系统的实施效果或结果所做的修正或控制;指出前馈/反馈可

以技术性的应用于工艺控制策略,也可以概念性的应用于质量管理。

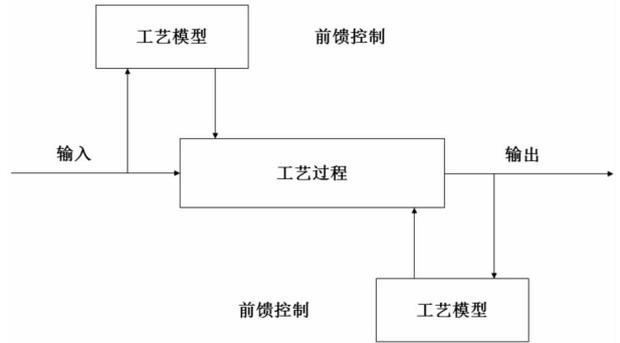


图2 前馈和反馈控制示意图

前馈控制最主要的优点就是当工艺系统的干扰(如原料波动)发生后,控制变量还未发生变化,前馈控制机制在产品质量出现偏差之前就已经产生了控制作用,理论上可以把偏差消除。需要注意的是前馈控制属于开环的控制系统,需要根据控制的需求选择相应的控制方法,一种前馈控制作用只能消除一种干扰的作用。徐冰^[16]在清开灵注射液的生产中,将经过七个单元处理后的金银花液中的绿原酸浓度范围作为优化目标,通过递进偏最小二乘方法建立了金银花七单元前处理生产工艺系统模型,在生产过程进行至每一个单元时,根据已发生的工艺信息对产品质量的达标概率进行贝叶斯概率预测,若存在质量偏差的可能性,则可启动前馈控制机制,实现下一单元的优化调节操作,最终保证产品质量始终朝向预期目标方向,降低过程质量变异和波动,提高终产品质量一致性。

反馈控制是属于闭环控制系统,分正反馈和负反馈,如葛兰素史克公司在药物的结晶过程中程利用过程分析技术(PAT)结合反馈控制来控制晶体的大小和形状^[17],从而获得所需要的晶体。反馈控制的主要缺点是具有延时性,即从发现偏差到采取更正措施之间可能有时间延迟现象。周海燕等^[18]针对清开灵生产过程栀子提取液中栀子苷提取率这一关键质量属性,基于 $\mu \pm 3\sigma$ 原则建立了 Shewhart 控制图,构建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(EWMA)控制图实现栀子前处理工艺中质量参数的监控,采用多变量统计过程控制图进行多个过程参数的监控,结合贡献图实现工艺分析和故障诊断。策略徐冰^[19]以清开灵注射液为研究对象,将过程性能指数 Pp 和 Ppk 应用于中药生产过程能力分析,通过计算过程性能指数,并对金银花醇沉加醇

过程建立多变量统计控制模型(MSPC)对过程终点进行判断^[20-21],来进行反馈控制。

实际应用中可以将前馈和反馈控制结合起来形成了前馈-反馈控制系统(FFC-FBC)。既能发挥前馈及时校正的特点,又具有反馈能克服多种干扰对被控变量始终检验的优点,在中药生产中具有良好的应用潜力。

1.3.4 闭环在线控制 闭环控制指作为被控制变量输出结果以一定方式返回到作为控制的输入端,并对输入端施加控制影响的一种控制关系,可以实现过程自动化,而不需要人工进行干预。在控制论中,闭环通常指输出端通过“旁链”方式回馈到输入端,输出端回馈到输入端并参与对输出端再控制。闭环控制主要依靠反馈的重要作用来进行校正,消除难以预料或不确定因素的影响,但不如开环控制及时,在偏差出现后才进行控制。如图4所示把近红外在生产过程中监控的数据输入工艺模型中进行计算分析,将结果输入到控制系统中,在开环和闭环控制中分别进行自动和手动控制调节工艺参数。

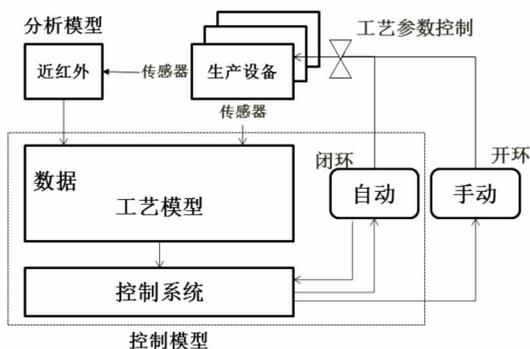


图3 开环和闭环示意图

1.3.5 智能控制 智能控制作为先进控制理论发展的高级阶段,是具有智能信息处理、智能信息反馈和智能控制决策的控制方式,主要用来解决生产中复杂系统的控制问题。智能控制研究对象的主要特点是具有不确定性的数学模型、高度的非线性和复杂的任务要求。智能控制以控制理论、计算机科学、人工智能、运筹学等学科为基础,扩展了相关的理论和技术,其中应用较多的有模糊逻辑、神经网络、专家系统、遗传算法等理论,以及自适应控制、自组织控制和自学习控制等技术。智能控制理论是建立被控动态过程的特征模式识别,基于知识、经验的推理及智能决策基础上的控制,在工艺控制中主要利用专家系统、神经网络、模糊系统等工具。

专家系统是一个具有大量的专门知识与经验的程序系统,根据某领域一个或多个专家提供的知识

和经验或者来自实验数据中获得的知识,进行推理和判断,可用于过程故障诊断、监督控制。神经网络是模仿人的神经网络进行分布式并行信息处理的算法数学模型,可以为复杂的非线性建模提供有效的方法,可以用于控制系统的设计。模糊系统,是一种将输入、输出和状态变量定义在模糊集上的系统,未来可望来表达确定性和不确定性两类经验,并将2种经验混合总结发现知识,进而改善已有的控制。

2 讨论

QbD 目的在于鼓励对产品和工艺过程有更深入的理解,来提高生产的效率,为患者提供药品的质量保证^[22]。未来的工艺控制必定是各种先进的技术结合体,实现药品生产全过程的智能化。随着物联网,数据分析技术,自动化工程等发展,未来的生产过程中人类、机器、资源、生产线等生产元件能够相互通信,监控整个生产过程,实时监测故障并进行优化。智能生产监控调节整个生产环节,数据处理进行数据的分析计算、存储,数据传输采集设计、开发、生产有关的所有数据。建立药品的生产数据库,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。

参考文献

- [1] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q8: Pharmaceutical development[S], 2005.
- [2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development[S], 2009.
- [3] Yu LX, Amidon G, Khan MA, et al. Understanding pharmaceutical quality by design[J]. The AAPS journal, 2014, 16(4): 771-83.
- [4] 宋兰坤. “实时”PATROL UPLC 技术在制药工艺过程分析中的应用概述;生物技术药物理化特性分析与质量研究技术研讨会[C]. 北京:生物技术药物理化特性分析与质量研究技术研讨会, 2014.
- [5] 马涛. 最终灭菌产品的参数放行[C]. 北京:北京地区药学会学术年会, 2005.
- [6] 贾钰霞, 梅鑫, 梁毅. 最终灭菌药品参数放行在我国医药企业实施的可能性研究[J]. 现代制造, 2016, 20(2): 1-6.
- [7] Sakura Bloom Tablets Mock Sub-group. MHLW sponsored QbD Drug Product Study Group. Sakura Bloom Tablets P2 Mock[Z]. MHLW sponsored QbD Drug Product Study Group, 2014.
- [8] 孙飞, 徐冰, 戴胜云, 等. 近红外分析用于中药产品质量实时放行测试的可靠性研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5316-5321.
- [9] Fei S, Bing X, Yi Z, et al. Statistical modeling methods to analyze the impacts of multiunit process variability on critical quality attributes of Chinese herbal medicine tablets[J]. Drug Design Development & Therapy, 2016(10): 3909-24.

858-870.

- [31] Lévesque F, Seeberger PH. Continuous-flow synthesis of the antimalaria drug artemisinin[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(7):1706.
- [32] Deadman BJ, Hopkin MD, Baxendale IR, et al. ChemInform Abstract: The Synthesis of BcrAbl Inhibiting Anticancer Pharmaceutical Agents Imatinib, Nilotinib and Dasatinib[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2013, 11(11):1766-1800.
- [33] Zhang P, Russell MG, Jamison TF. Continuous Flow Total Synthesis of Rufinamide[J]. *Organic Process Research & Development*, 2014, 18(11):1567-1570.
- [34] Ghislieri D, Gilmore K, Seeberger PH. Chemical assembly systems: layered control for divergent, continuous, multistep syntheses of active pharmaceutical ingredients[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(2):678-682.
- [35] Correia CA, Gilmore K, Mcquade DT, et al. A Concise Flow Synthesis of Efavirenz[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(16):4945-4948.
- [36] Heider PL, Born SC, Basak S, et al. Development of a Multi-Step Synthesis and Workup Sequence for an Integrated, Continuous Manufacturing Process of a Pharmaceutical [J]. *Organic Process Research & Development*, 2014(41):762-765.
- [37] Jolliffe HG, Gerogiorgis DI. Process modelling, simulation and techno-economic evaluation of separation solvents for the Continuous Pharmaceutical Manufacturing (CPM) of diphenhydramine [J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2016(112):310-325.
- [38] Lin H, Dai C, Jamison TF, et al. A Rapid Total Synthesis of Ciprofloxacin Hydrochloride in Continuous Flow[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(30):8870-8873.
- [39] Yang X, Acevedo D, Mohammad A, et al. Risk Considerations on Developing a Continuous Crystallization System for Carbamazepine [J]. *Organic Process Research & Development*, 2017, 21(7):1021-1033.
- [40] Jain I H, Zazzaron L, Goli R, et al. Hypoxia as a therapy for mitochondrial disease[J]. *Science*, 2016, 352(6281):54-61.
- [41] Miotto M, Gouveia R, Abidin F Z, et al. Developing a Continuous Bioprocessing Approach to Stromal Cell Manufacture[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(47):41131-41142.
- [42] Burgbacher J, Wiss J. Industrial Applications of Online Monitoring of Drying Processes of Drug Substances Using NIR [J]. *Organic Process Research & Development*, 2008, 12(2):235-242.
- [43] Chablani L, Taylor MK, Mehrotra A, et al. Inline real-time near-infrared granule moisture measurements of a continuous granulation-drying-milling process [J]. *Appl PharmSci*, 2011, 12(4):1050-1055.
- [44] Vanarase A U, Alcalà M, Roza J I J, et al. Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy[J]. *Chemical Engineering Science*, 2010, 65(21):5728-5733.

(2017-12-13 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第565页)

- [10] Bhatia, Read E, Agarabi C, et al. A design space exploration for control of Critical Quality Attributes of mAb[J]. *International journal of pharmaceuticals*, 2016, 512(1):242-252.
- [11] 徐冰, 吴志生, 林兆洲. 中药制剂生产工艺设计空间的建立[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(6):924-929.
- [12] 徐冰, 崔向龙, 杨婵, 等. 质量源于设计在银杏叶片制剂工艺中的应用(II): 颗粒关键质量属性辨识[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(6):1043-7.
- [13] 罗赣, 徐冰, 刘倩, 等. 基于 QbD 理念的丹参醇提工艺设计空间的建立与验证[J]. *世界中医药*, 2013, 8(11):1283-1286.
- [14] 刘倩. 中药粉末混合过程分析和中试放大效应研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [15] 戴胜云. 中药 HPLC 分析设计空间的建立与可靠性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [16] 徐冰. 中药制剂生产过程全程优化方法学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [17] Yang Yang, KanjakhPal, Andy Koswara, 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]. *International journal of pharmaceuticals*, 2017, 533(1):49.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Berridge JC. PQLI®: Current Status and Future Plans[J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2009, 4(1):1-3.

(2017-12-13 收稿 责任编辑:张文婷)