

• 学术探讨 •

## 中药制剂生产工艺设计空间的建立

徐冰<sup>1</sup>, 史新元<sup>1, 2\*</sup>, 乔延江<sup>1, 2\*</sup>, 吴志生<sup>1</sup>, 林兆洲<sup>1</sup>

(1. 北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100102;

2. 教育部 中药制药与新药开发关键技术工程研究中心, 北京 100102)

**【摘要】** 质量源于设计(quality by design, QbD)的理念正推动着药品生产模式的转变,即从传统的以检验为主的制药过程到以科学和风险为基础并经过详细研究和理解的生产过程。随着对工艺的认识和理解不断深入,“设计空间”将被确定,质量控制从质量标准转移到设计空间。因此,设计空间的建立是实施 QbD 的核心步骤,研究设计空间的构建方法具有重要的意义。该文提出在中药制剂生产工艺中建立设计空间的设想,系统介绍了设计空间的概念,分析了在中药制剂生产工艺中构建设计空间的可行性和意义,结合实例提出符合中药制剂特点的设计空间研究方法,以及未来的研究方向。

**【关键词】** 设计空间; 中药制剂; 生产工艺; 质量源于设计; 关键性; 控制策略

近年来,国家对中药制药技术的发展给予了极大的支持。2007 年 3 月,科技部、卫生部、国家中医药管理局等部门联合发布《中医药创新发展规划纲要(2006—2020 年)》,将“加强中药工业关键技术的创新研究”列为中药产业优先发展领域之一。2010 年,国家工业和信息化部、卫生部、国家食品药品监督管理局联合发布《关于加快医药行业结构调整的指导意见》,明确提出“加快现代技术在中药生产中的应用,推广先进的提取、分离、纯化、浓缩、干燥、制剂、过程质量控制技术”。

在一系列政策的推动下,国内高校、科研机构、中药制药企业借鉴化学药品等相关行业的先进经验,探索将过程质量控制理念应用于中药制剂生产<sup>[1]</sup>,如建立自动化制药装备和生产线<sup>[2-3]</sup>,实施近红外在线监控<sup>[4-5]</sup>等过程分析技术(process analytical technology, PAT),通过提高中药制药过程的质量控制水平,提升中药制剂产品的质量和竞争力。

然而,生产实践表明,由于中药制剂所含组分复杂、变异来源较多,现有工艺操作模式不能很好地保证产品质量的均一稳定,现有工艺研究方法未能充分发挥 PAT 技术的优势。因此,在实施自动化控制和 PAT 的基础上,如何围绕中药制剂的特点及“效用最大化和安全风险最小化”的目标,开发并建立相应的生产工艺优化控制策略,对中药制剂生产研究人员形成了新的挑战。为此,本文提出在中药制剂生产工艺中

建立“设计空间(design space)”的设想,以及基于设计空间理念的中药生产过程质量控制策略,为进一步提高中药制剂工艺水平提供新的思路。

### 1 “设计空间”的提出

“安全有效、稳定可控”是所有药物研发和生产必须遵循的基本原则,为了更好地控制药品质量,美国食品药品监督管理局(FDA)于 2002 年推出“21 世纪制药 cGMP”<sup>[6]</sup>,首次提出基于风险的管理方法,并鼓励采用现代制造、检测、控制方法以提高工艺可预测性和效率。2004 年, FDA 颁布了《PAT 工业指南》<sup>[7]</sup>,积极倡导在制药生产过程中实施 PAT,以期增加对制药过程和产品的理解。此后,人用药物注册技术标准国际协调会(ICH)于 2005 年开始相继出台 ICH Q8(Q8 R2)、Q9、Q10<sup>[8]</sup>,分别从药物研发、质量风险管理、药品质量体系 3 个方面指导药品质量控制。特别是在 ICH Q8 中提出了“质量源于设计(quality by design, QbD)”的理念,将药品质量控制模式前移,从设计的层次保证药品质量。QbD 将药物开发、生产、行政监管、患者利益有机地结合在一起,为从根本上提高药品质量奠定了基础。国际制药工程协会(ISPE)从 2007 年开始,组织全球制药行业开展产品质量生命周期的实施(product quality lifecycle implementation, PQLI)研究行动<sup>[9]</sup>,为 QbD 的实施提供了诸多可行的解决方案。我国卫生部于 2010 年颁布的新版 GMP 中也引入了部分质量源于设计的思想。

QbD 是一种系统的研究方法,强调对产品和工艺的理解,以及对工艺过程的控制。借鉴航空、电子、化工等领域的成熟制造经验<sup>[10-12]</sup>,结合药物开发实践经验, QbD 提出为制剂生产过程建立设计空间。在 ICH Q8 中,设计空间被定义为:可以确保产品质量的输入变量(例如原材料属性)和工艺参数之间的多维结合与相互作用。在设计空间之内的操作

**【稿件编号】** 20120820006

**【基金项目】** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2010ZX09502-002)

**【通信作者】** \* 乔延江, 教授, Tel: (010) 84738661, E-mail: yjqiao@263.net; \* 史新元, 副教授, Tel: (010) 84738621, E-mail: shixinyuan01@163.com

**【作者简介】** 徐冰, 博士研究生, 主要研究方向为中药过程分析与控制, Tel: (010) 84738650, E-mail: bcm@163.com

不称为工艺变更,设计空间之外的操作则视为工艺变更。目前,设计空间已应用于化学药品的干燥<sup>[13]</sup>、混合<sup>[14]</sup>、制粒<sup>[15]</sup>等生产过程,以及生物制品的菌苗培养<sup>[16]</sup>等过程,但尚未见应用于中药制剂生产过程的报道。

## 2 “设计空间”的内涵

**2.1 制药过程描述** 制药过程是在一定的生产条件下,将制剂原料(输入)转变成制剂产品(输出)的一组工艺操作。在大生产中,制药过程可以由一系列制剂单元以各种并行、串行、混合的方式组成。无论是整条制药生产链还是单一的制剂过程单元,都可以抽象出一些基本的过程元素,主要包括输入、输出、工艺参数,见图 1。

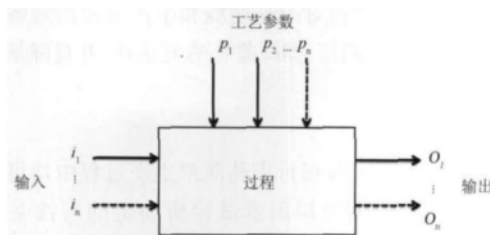


图 1 制剂生产过程的抽象

Fig. 1 Graphical abstract of the pharmaceutical manufacturing process

在设计空间的构建过程中,更关注关键质量属性(critical quality attribute, CQA)和关键工艺参数(critical process parameter, CPP),ICH Q8 对 CQA 和 CPP 的定义如下。

**关键质量属性:**一种物理的、化学的、生物的或者微生物的性质或特征,其应当具有合适的限度、范围或分布,以确保获得预期的产品质量。

**关键工艺参数:**其变动会对关键质量属性产生影响,因此,应对其进行监测或控制,以保证工艺能够产出预期的产品质量。

CQA 和 CPP 的共同特征是具有“关键性”<sup>[17]</sup>。CQA 用以描述制剂原料、赋形剂、中间体、产品的关键性质,如原料或中间体的纯度、浓度、粒径分布、相对密度、流动性、制剂的剂量等,这些性质应与药品应用于患者的安全性和有效性相关。CPP 是所有工艺参数中对产品质量产生影响的关键参数,不同工艺环节有不同的 CPP,如固体混合过程的 CPP 为装填量和转速。

**2.2 “设计空间”含义** 由上文定义可知,设计空间描述了工艺输入(物料属性)、CPP 和 CQA 的关系。设计空间、知识空间(knowledge space)、控制空间(control space)的关系见图 2。知识空间是关于药品生产过程的全部信息,这部分信息(或知识)可以是经验理解,可以由实验和文献调研等方式获取,知识空间以外代表尚未探索的未知区域。知识空间中能够产出符合要求产品的输入变量与工艺参数的组合作用区域构成设计空间。由于设计空间的边界存在一定的不确定

性<sup>[18]</sup>,为了保证能够持续可靠的生产出合格产品,往往在设计空间的范围内构建一个控制空间,或正常操作区域。

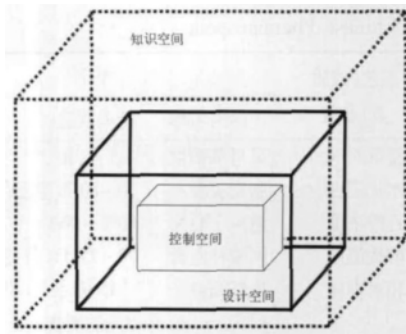


图 2 设计空间、知识空间、控制空间的关系

Fig. 2 Relationships among the design space, knowledge space and control space

设计空间中包含生产地点、设备、过程能力、生产规模(小试、中试、工业化生产)等信息。从药物研发到生产的整个生命周期中,随着对制药过程和产品理解的不断深入,设计空间在不断演变<sup>[19]</sup>,CQA 和 CPP 也会随之不断修正。在产品生命周期某一阶段建立的设计空间,代表了当前对生产工艺的最佳理解。

## 3 中药制剂与“设计空间”

**3.1 中药制剂工艺中的“设计空间”思想** 传统中药制剂生产过程虽未直接应用设计空间的概念,但其思想已有所反映。例如在蜜丸的制备过程中,为保证丸块的质量,需要针对不同的药材性质、生产季节、生产方式,调整药粉与炼蜜辅料的比例。若药粉黏性强,夏季生产、机械和药则用蜜量少;若药粉黏性差,冬季生产、手工和药则用蜜量多<sup>[20]</sup>。这体现了设计空间所描述的“输入-输出”之间的关系。

在《中国药典》(2010 年版)一部中<sup>[21]</sup>,部分成方和单位制剂的“制法”项下规定的工艺参数和质量参数是以“范围”的形式出现,见表 1。涉及的工艺环节包括提取、浓缩、醇沉、水解、渗漉、干燥等中药前处理工艺环节,以及丸剂、橡胶膏剂部分制剂的成型工艺环节。在规定“范围”内改变制剂环节中工艺参数和质量参数的生产操作,被认为能够保证最终产品的质量,并且不属于工艺变更的范畴,这与 ICH Q8 设计空间的设计目标是一致的。

在中药生产工艺参数的优化过程中,通常是建立工艺模型,确定工艺参数和产品质量之间的关系,基于模型进行工艺条件优选。研究表明,满足中药制剂质量的工艺参数往往是一个“范围”<sup>[22-23]</sup>。考虑到产品质量、资源利用、生产条件、生产效率、成本效益等要求,一般选择最佳工艺参数组合作为优化结果。而有关工艺参数“范围”的求解过程体现了设计空间的研究思路。

在实际的中药生产过程中,许多工艺参数并非固定不变。一方面由于生产设备的控制能力有限,常规工艺参数

表 1 《中国药典》(2010 年版) 一 部 部 分 制 剂 制 法 中 规 定 的 工 艺 参 数 范 围

Table 1 Ranges of process parameters of some Preparations specified in Chinese Pharmacopoeia

制剂环节	工艺(或质 量)参数	举例	
		制剂名称	药典规定
水提	提取时间	灵丹草颗粒	1.5~2 h
	水提温度	脑安胶囊	70~80 °C 温浸
醇提	乙醇浓度	愈风宁心片	80%~90%
	醇提温度	阿胶补血膏	70~75 °C(黄芪)
浓缩	相对密度	稳心颗粒	浓缩至 1.20~1.30(60 °C) 的清膏
醇沉	醇沉浓度	橘红痰咳液	75%~80%
	冷藏时间	止血复脉合剂	24~72 h
水解	水解时间	清开灵注射液	7~9 h
渗漉	渗漉速度	舒筋活络酒	1~3 mL·min <sup>-1</sup>
干燥	干燥温度	伸筋活络丸	60~80 °C
丸块制备	炼蜜加入量	六味地黄丸	每 100 g 粉末加炼蜜 35~50 g 制成水蜜丸
胶浆制备	基质加入量	安阳精制膏	加入 8.5~9.0 倍重的基质

(如温度、压力、液位、pH 等) 并不能实现精确控制,而是在一定区间内波动;另一方面在中药制剂过程中缺乏必要的在线分析手段,对相对密度、有效成分含量、混合均匀度等质量参数的检测滞后,导致其在一定范围内变化,这些变化将在生产链条中不断传递,影响最终产品的质量。为此,生产人员会根据经验针对这些变化进行必要的调整,以使生产朝着预期方向发展,这种反馈调节的操作与基于设计空间的控制策略具有一定相似之处。

由此可见,无论传统的制剂经验,还是现代的中药制剂工艺研究、实际生产、法定标准,都渗透着设计空间的思想。

3.2 研究中药制剂工艺“设计空间”的意义 与化学药品和生物制品相同,开展中药制剂生产工艺设计空间研究具有多方面的意义。

众所周知,中药原料药质量控制难度较大,其有效成分(或组分)往往在一定范围内波动,例如部分中药材中有效成分的含量可相差数倍<sup>[24]</sup>。而目前我国中药制剂一般采用固定工艺参数生产,由此,中药原料质量的波动就会由固定的生产工艺操作传递到制剂中间体和产品,见图 3 的 A 线路,造成最终产品质量的波动<sup>[25]</sup>。如果在中药制剂工艺中借鉴设计空间的理念,充分研究中药原材料输入、工艺参数、质量参数之间的关系,在生产中采用基于设计空间的可调工艺,见图 3 的 B 线路,则可较好地应对这类变化,并最终达到稳定中药制剂质量的目的。

采用固定工艺参数的中药制剂生产,一旦需要工艺变更,则需开展大量研究以证明工艺改进的合理性。从企业的角度,若建立设计空间并获得认可,则在设计空间内的工艺变化无需再进行申报注册,从而节省大量的资源。从药品管

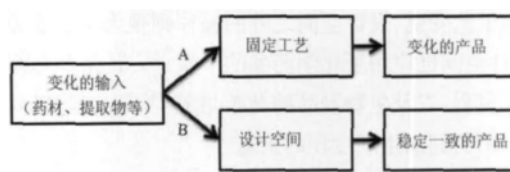


图 3 中药制剂工艺模式——固定工艺与基于设计空间的工艺比较

Fig. 3 A comparison of manufacturing process based on fixed process parameters and design space for Chinese medicine preparations

理的角度,借助设计空间,药品监管部门可以督促药品研发和生产单位进一步增强对产品性能和生产过程的理解与控制,鼓励科研和生产创新,提高监管的灵活性,并且降低监管成本。

#### 4 研究方法

在中药新药开发及现行中药制剂生产过程中均可建立设计空间。设计空间与单因素试验所确定的可接受范围(proven acceptable range, PAR)不同,单因素考察不能反映出变量之间的交互影响,如表 1 中所列工艺参数范围仅属于 PAR 的范畴。设计空间需要采用系统的步骤来建立。

4.1 CPP 和 CQA 的确定 确定某制药过程的 CPP 和 CQA 是设计空间建立的前提,ICH 推荐采用基于科学原理和风险的方法。在 ICH Q9 中,提供了一些用于 CPP 和 CQA 评价与确立的风险评估工具,如石川图、危害分析与关键点控制(HACCP)、故障模式效应分析(FMEA)、控制图等。

对于中药制剂生产工艺,除上述方法外,CPP 的确定还可采用下列方法:基于经验的方法;试验的方法,如进行筛选型试验设计(部分析因设计、Plackett-Burman 设计<sup>[26]</sup>等),确定对产品质量影响具有统计学意义的工艺参数;基于文献的评价方法,如利用知识组织的方法对影响工艺过程的潜在因素按照重要性进行排序<sup>[27]</sup>等。CQA 的确定必须与产品的物理化学属性、生物学属性、临床有效性与安全性相关联<sup>[28]</sup>,既要遵从中医药理论与经验,又要考虑汲取现代医药学研究的成果<sup>[29]</sup>。一旦确定了 CPP 和 CQA,就可开展进一步研究。

4.2 工艺过程建模 工艺过程模型是构建设计空间的基础,建模的过程是确定工艺输入、工艺参数、工艺输出之间关系的过程。对于机制清晰的中药生产过程,可建立机制模型,如干燥<sup>[30-31]</sup>、超临界流体萃取<sup>[32]</sup>等。然而,大部分中药制药过程难以通过机制分析建立数学模型。因此,基于过程输入-输出数据建立多变量统计模型(或称黑箱模型)在中药制药过程建模中更为实用。广义的统计建模方法包括回归建模、人工神经网络建模<sup>[33]</sup>、支持向量回归建模<sup>[22]</sup>等。统计建模所需的输入-输出数据可通过合理的试验设计获得,亦可采用工业现场采集的实际生产数据。

工艺建模需考虑生产规模,通过小试建立的工艺模型不

一定适用于中试或大生产。若工艺过程存在放大效应,则应确定在放大过程中起主导作用的因素,并建立不同生产规模之间的放大关联模型,以避免或减小放大风险。此外,工艺模型还与制药设备有关,同一工艺采用不同类型的设备,所建立的工艺模型有所不同。

**4.3 “设计空间”的展示** 设计空间的展示包括对其进行科学描述,以及采用图像化的方法予以呈现。首先要对所研究的制药工艺过程进行充分描述,总结与之关联的文献资料和历史数据,滤除不必要和关联性小的冗余信息;其次要对设计空间的研究计划和试验设计的科学性进行充分论证;然后参考 ICH 的规定,采用规范通用的语言阐述 CPP 和 CQA 的评价过程以及工艺建模的过程和结果,并重点说明工艺过程

的 CQA、CPP 和中间体、制剂产品的 CQA 之间的关系;最后采用适当的可视化工具,将制药过程的设计空间在二维平面上予以直观展示。

**4.4 “设计空间”与控制策略** ICH Q10 将控制策略定义为:在对现行产品和工艺的理解基础上,所制定的一套计划性的控制手段,用以保证工艺性能和产品质量。ISPE 在 PQLI 中将控制策略分为 3 个等级水平<sup>[34]</sup>。根据患者需求和商业需求的不同,每 1 个水平的控制策略有不同的内容,见表 2,这些控制策略同样适用于中药制剂生产。设计空间与控制策略的每 1 个水平都有着紧密的联系,在设计空间内运行工艺的控制策略可最大限度地保证制剂产品所需的 CQA。

表 2 PQLI 中控制策略的 3 个等级水平

Table 2 Three levels in the PQLI control strategy model

控制水平	控制策略	
	患者需求	商业需求
1	控制与制剂安全性和有效性相关的 CQA	成本、效率、生产安全、环境保护、工艺可操作性等
2	通过监测和控制原辅料、CPP、生产设备的性能、生产条件等,以保证控制策略 1 中的需求得到满足	通过监测和控制原辅料、其他工艺参数、生产设备的性能、生产条件等,以保证控制策略 1 中的需求得到满足
3	应用先进的分析检测技术(离线、现场、在线、原位);PAT 技术(包括多变量分析模型、工艺模型、控制模型);仪器设备的工程化控制(包括闭环控制、自动化控制系统);生产操作规程、预警、预防、维护机制	

PAT 技术属于第三级控制策略,其目的在于增加过程理解并控制生产过程,其优势在于实时分析、监测、控制,而在现有中药制剂固定工艺操作模式下,PAT 仅能执行监察的职能,不能结合控制策略发生控制动作。因此,PAT 技术应用于中药制剂生产过程中,缩短生产周期、控制质量变异、实时放行测试、提高生产效率等作用未能得到有效体现。研究中中药制剂生产工艺的设计空间,将为充分发挥 PAT 的作用奠定基础。

### 5 应用举例

以荷叶中荷叶碱和荷叶黄酮的乙醇提取工艺为例(数据来自文献[35],读者可自行验证),简要说明设计空间建立的方法。

**CQA 和 CPP 的确定:**目标成分荷叶碱(Y1)和荷叶总黄酮(Y2)的提取率为 CQA,乙醇浓度(50%~95%)、提取时间(30~180 min)、溶剂倍量(10~25 倍)为 CPP。拟定工艺目标为荷叶碱和荷叶总黄酮的提取率均大于 90%。

**工艺建模:**以星点试验设计安排 18 次试验(中心点重复 4 次, $\alpha$  选择 1.732)。采用 Design Expert 7.0 软件对 2 个 CQA 及相应的 CPP 分别采用二次多项式进行拟合建模。

**设计空间的展示:**在设定的参数空间内搜索同时满足 2 个目标的空间子集,即设计空间,结果应用 Overlay Plot 展示,见图 4。等高线重叠的灰色区域即为荷叶乙醇提取工艺的设计空间,在设计空间内任一点代表了可满足工艺目标的工艺参数组合。

**基于设计空间的工艺控制策略:**基于设计空间可以建立各种灵活的工艺控制策略,如采用多目标优化的方法搜寻使荷叶碱和荷叶总黄酮的提取率均达到最高的 CPP 的组合,可以选择满足提取目标的成本最低的工艺组合,也可根据生产调度计划调整提取工艺时长等。

由于采用文献数据,本文未对所开发设计空间的可靠性进行进一步试验验证。并且在本案例中,参数空间内并没有考虑药材质量的波动,因此,设计空间应用于中药制剂生产工艺的优越性并没有完全得以体现。

### 6 结语与展望

本文提出了中药制剂生产工艺设计空间的通用研究方法,然而建立一个可用于实际生产的设计空间需要开展更多的研究工作,如设计空间的构建方法,设计空间在不同生产规模和设备之间的传递,在设计空间内变更工艺参数的风险及其与中药制剂产品安全性和有效性之间的关联,设计空间的可靠性和持续改进等。

与化学药品和生物制品相比,中药制剂的生产过程包含更多不确定性因素。目前国内部分中药制药企业逐步实施了 PAT 技术,对于深入理解中药制药过程的变异来源,减少生产不确定性和风险具有重要作用。在此基础上,进一步研究过程输入、工艺参数和产品质量属性之间的关系,建立中药制剂生产工艺的设计空间,联合设计空间和 PAT 技术制定合理的工艺过程控制策略,可帮助药品生产者更好地控制中药生产方向,最终达到稳定并提高中药制剂质量的目的。

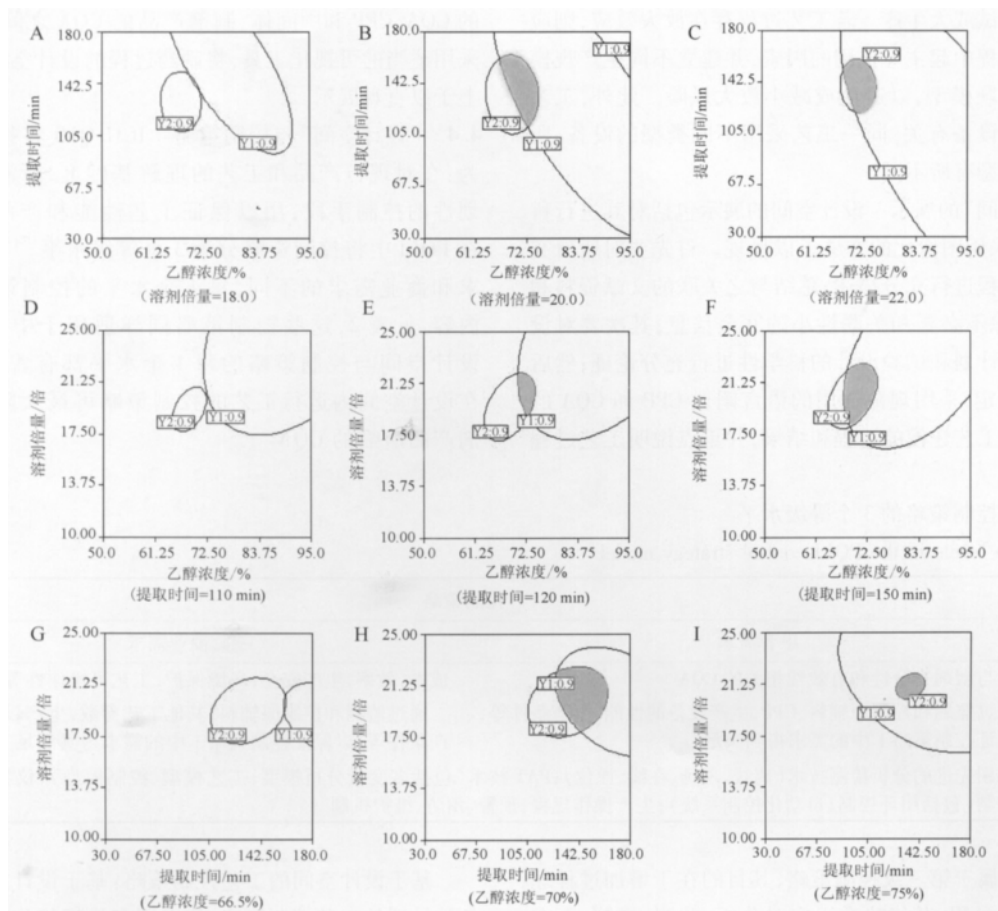


图 4 荷叶乙醇提取工艺的设计空间

Fig. 4 Design space for the alcohol extraction process of lotus leaf

[参考文献]

- [1] 史新元, 张燕玲, 王耘, 等. 中药生产过程中质量控制的思考 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 11(5): 121.
- [2] Huang H S, Xie Q S, Li S B. An operation mode of manufacturing system for traditional Chinese medicine based on equipment integration [C]. Beijing: Second pacific-Asia conference on circuits, communications and system (PACCS), 2010, 2: 165.
- [3] 程跃. 中药制药过程控制及集成化生产若干关键问题研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2010.
- [4] Xu B, Wu Z S, Lin Z Z, et al. NIR analysis for batch process of ethanol precipitation coupled with a new calibration model updating strategy [J]. Anal Chim Acta, 2012, 720: 22.
- [5] Wu Z S, Xu B, Du M, et al. Validation of a NIR quantification method for the determination of chlorogenic acid in *Lonicera japonica* solution in ethanol precipitation process [J]. J Pharmaceut Biomed Anal, 2012, 62: 1.
- [6] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Pharmaceutical cGMPs for the 21st century [EB/OL]. 2002-2-20. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM071836>.
- [7] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry PAT (2004) [EB/OL]. 2004-9-6. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070305.pdf>.
- [8] Baber N. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) [J]. Br J Clin Pharmacol, 1994, 37(5): 401.
- [9] Berridge J C. PQLI: current status and future plans [J]. J Pharm Innov, 2009, 4(1): 1.
- [10] Gelsey A, Schwabacher M, Smith D. Using modeling knowledge to guide design space search [J]. Artificial Intelligence, 1998, 101(1/2): 35.
- [11] Gries M. Methods for evaluating and covering the design space during early design development [J]. Integration, 2004, 38(2): 131.
- [12] Cavin L, Fischer U, Mösat A, et al. Batch process optimization in a multipurpose plant using Tabu search with a design-space diversification [J]. Comput Chem Eng, 2005, 29(8): 1770.
- [13] Giordano A, Barresi A A, Fissore D. On the use of mathematical models to build the design space for the primary drying phase of a pharmaceutical lyophilization process [J]. J Pharm Sci, 2011,

- 100(1): 311.
- [14] Adam S, Suzzi D, Radeke C, et al. An integrated quality by design (QbD) approach towards design space definition of a blending unit operation by discrete element method (DEM) simulation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(1/2): 106.
- [15] Huang J, Kaul G, Cai C, et al. Quality by design case study: an integrated multivariate approach to drug product and process development [J]. *Int J Pharm*, 2009, 382(1/2): 23.
- [16] Streefland M, Van Herpen P F G, Van de Waterbeemd B, et al. A practical approach for exploration and modeling of the design space of a bacterial vaccine cultivation process [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2009, 104(3): 492.
- [17] Nosal R, Schultz T. PQLI definition of criticality [J]. *J Pharm Innov*, 2008, 3(2): 79.
- [18] García-Muñoz S, Dolph S, Ward II H W. Handling uncertainty in the establishment of a design space for the manufacture of a pharmaceutical product [J]. *Comput Chem Eng*, 2010, 34(7): 1098.
- [19] Lepore J, Spavins J. PQLI design space [J]. *J Pharm Innov*, 2008, 3(2): 79.
- [20] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 372.
- [21] 中国药典. 一部 [S]. 2010: 401.
- [22] 李军, 黄海宽, 曹琦. 基于支持向量机的中药工艺参数优化研究 [J]. *计算机工程与应用*, 2007, 43(36): 205.
- [23] 焦荣荣. 可视化分析与神经网络用于枇杷叶中提取熊果酸工艺实验研究 [D]. 合肥: 安徽师范大学, 2010.
- [24] 段宝忠, 黄林芳, 陈士林. UPLC-ELSD 法同时测定伊贝母中贝母辛和西贝母碱的含量 [J]. *药学学报*, 2010, 45(12): 1541.
- [25] 周跃华. 关于中药复方新药投料方式的思考 [J]. *中成药*, 2009, 31(10): 1588.
- [26] 刘泽玉, 苏柘僮, 杨明, 等. 联用 Plackett-Burman 与 Box-Behnken 设计控制青黛制备过程中靛玉红的生成 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(19): 2551.
- [27] 杨阳. 中药提取工艺文献知识组织方法研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [28] 王强, 金城, 肖小河, 等. 中药制剂工艺改变性质的分析与评价方法 [J]. *中国药理学杂志*, 2009, 44(15): 1121.
- [29] 曹春林, 许典元, 常新全. 论新中成药设计与实验研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 1995, 6(1): 12.
- [30] 刘云宏, 朱文学, 马海乐. 地黄真空红外辐射干燥模型 [J]. *农业机械学报*, 2010, 41(1): 122.
- [31] 卢玲. 中药颗粒干燥特性与振动流化床干燥模型及模拟研究 [D]. 天津: 天津大学, 2006.
- [32] Jia D, Li S, Xia L. Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of plumula nelumbinis oil: experiments and modeling [J]. *J Supercrit Fluid*, 2009, 50: 229.
- [33] 李玲娟, 李刚. BP 神经网络在中药水提液膜过滤中的应用 [J]. *计算机仿真*, 2009, 26(6): 195.
- [34] Davis B, Lundsberg L, Cook G. PQLI control strategy model and concepts [J]. *J Pharm Innov*, 2008, 3(2): 95.
- [35] 王国华, 张保献, 聂其露, 等. 星点设计-效应面法优选荷叶中荷叶碱与荷叶黄酮的提取工艺 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(20): 2332.

## Establishment of design space for production process of traditional Chinese medicine preparation

XU Bing<sup>1</sup>, SHI Xin-yuan<sup>1,2\*</sup>, QIAO Yan-jiang<sup>1,2\*</sup>, WU Zhi-sheng<sup>1</sup>, LIN Zhao-zhou<sup>1</sup>

(1. Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China; 2. Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 100102, China)

**[Abstract]** The philosophy of quality by design (QbD) is now leading the changes in the drug manufacturing mode from the conventional test-based approach to the science and risk based approach focusing on the detailed research and understanding of the production process. Along with the constant deepening of the understanding of the manufacturing process, the design space will be determined, and the emphasis of quality control will be shifted from the quality standards to the design space. Therefore, the establishment of the design space is core step in the implementation of QbD, and it is of great importance to study the methods for building the design space. This essay proposes the concept of design space for the production process of traditional Chinese medicine (TCM) preparations, gives a systematic introduction of the concept of the design space, analyzes the feasibility and significance to build the design space in the production process of traditional Chinese medicine preparations, and proposes study approaches on the basis of examples that comply with the characteristics of traditional Chinese medicine preparations, as well as future study orientations.

**[Key words]** design space; traditional Chinese medicine preparation; production process; quality by design (QbD); criticality; control strategy

doi: 10.4268/cjmm20130631

[责任编辑 曹阳阳]

• 929 •