

# 基于质量源于设计理念的中成药二次开发研究进展

龚行楚, 陈滕, 瞿海斌\*

(浙江大学药学院药物信息学研究所, 浙江 杭州 310058)

**[摘要]** 质量源于设计(quality by design, QbD)理念是先进药品质量控制理念。将 QbD 理念应用于中药制药工艺研发时的主要步骤包括:确定关键工艺及其评价指标,辨识关键工艺参数和关键物料属性,建立关键工艺单元数学模型,构建设计空间,实施控制策略并不断改进。QbD 理念还能指导建立中药及生产中间体的稳健分析方法。该文综述了在中成药二次开发中 QbD 方法的研究进展,并提出了今后的发展方向:QbD 理念指导下研发中药新药和中药配方颗粒,过程模型化,发展基于工业大数据的控制策略,加强中药工艺放大规律研究,研制新型制药设备。

**[关键词]** QbD; 中药; 制药工艺; 设计空间; 质控策略

## Research advances in secondary development of Chinese patent medicines based on quality by design concept

GONG Xing-chu, CHEN Teng, QU Hai-bin\*

(Pharmaceutical Informatics Institute, College of Pharmaceutical Sciences,  
Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**[Abstract]** Quality by design (QbD) concept is an advanced pharmaceutical quality control concept. The application of QbD concept in the research and development of pharmaceutical processes of traditional Chinese medicines (TCM) mainly contains five parts, including the definition of critical processes and their evaluation criteria, the determination of critical process parameters and critical material attributes, the establishment of quantitative models, the development of design space, as well as the application and continuous improvement of control strategy. In this work, recent research advances in QbD concept implementation methods in the secondary development of Chinese patent medicines were reviewed, and five promising fields of the implementation of QbD concept were pointed out, including the research and development of TCM new drugs and Chinese medicine granules for formulation, modeling of pharmaceutical processes, development of control strategy based on industrial big data, strengthening the research of process amplification rules, and the development of new pharmaceutical equipment.

**[Key words]** quality by design; Chinese medicine; pharmaceutical engineering; design space; control strategy

质量源于设计(quality by design, QbD)是美国等发达国家药品监管部门为提升药品质量,鼓励技术革新和降低监管难度而推广的药品质量控制理念,在制药领域产品和工艺开发中得到广泛应用<sup>[1-2]</sup>。美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)要求从2013年起,所有仿制药申报材料应包括基于 QbD 的产品和工艺研究内容。实际上,最早提出 QbD 理念是国际著名的质量管理大师 Juran 博士,他在 *Juran on Quality by Design* 一书中明确提出了 QbD 理念,

并指明实施 QbD 的核心技术工具是实验设计。QbD 被定义为一种系统开发方法,它从预定的目标开始,基于科学和质量风险管理技术,强调理解药品和生产过程及控制生产过程。根据 QbD 理念,在药品的研发阶段就要考虑最终产品的质量,对原辅料性质、处方、工艺路线、工艺参数等各个方面都要进行全面研究,以增强对药品及其生产过程的理解,建立能够确保药品质量的生产过程输入(如物料性质)和过程参数组合的范围,即设计空间(design space)<sup>[3]</sup>。QbD 理

**[收稿日期]** 2016-12-24

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09201022-009-001)

**[通信作者]** \* 瞿海斌, 教授, Tel: (0571) 88208428, Fax: (0571) 88208428, E-mail: quhb@zju.edu.cn

**[作者简介]** 龚行楚, 副教授, E-mail: gongxingchu@zju.edu.cn

念的实施必然使药品质控重心前移至原料控制和制药过程控制,弱化成品检验在药品质控中的作用。

中医药产业是我国拥有资源优势 and 知识优势的传统产业,但面临着现代产业基础不强的挑战。国务院发布的《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》中明确提出要“促进中药工业转型升级……加大中成药二次开发力度”。目前市售中药的研发和生产大多不够精细,若能以 QbD 理念指导下中成药二次开发,则有助于深入了解生产过程规律,建立先进过程质控策略,提高中药制药过程质控水平,提升中药质量一致性,从而促进中药工业顺利实现转型升级。

俞翔等较早将 QbD 理念应用于中药生产过程质量控制,通过深入了解中药生产过程,提高了质量控制水平<sup>[4]</sup>。根据中药生产实际,QbD 理念在中药制药工艺中实施主要有如下几个步骤<sup>[5]</sup>:确定关键工艺及其评价指标,辨识关键工艺参数和关键物料属性,建立关键工艺单元数学模型,构建设计空间,实施控制策略并不断改进等。稳健可靠的中药中间体和成品质量分析方法是 QbD 理念顺利实施于中药工业的重要保障,同时这些分析方法也可以在 QbD 理念指导下建立。鉴于分析方法对于中药质量控制的重要性,本文在综述近年来基于 QbD 理念的中药制药工艺研究进展的同时,也将综述基于 QbD 理念的中药分析方法开发研究进展,并提出未来值得发展的研究方向。

## 1 确定关键工艺及其评价指标

为确定中药生产关键工艺,必须明确各工艺对中药质量可能产生的影响及其大小。结合生产经验开展生产全流程风险分析是行之有效的办法之一。利用该方法确定关键工艺的同时,还能明确各工艺所影响的药品质量指标。根据受影响的药品质量指标又可以进一步确定关键工艺的评价指标。龚行楚等采用该法确定了丹红注射液生产关键工艺为提取、醇沉及活性炭吸附<sup>[6]</sup>。陈滕采用失效模式与效应分析量化了三七总皂苷主要生产工艺对质量指标的影响大小,并根据风险优先数(risk priority number, RPN)的数值确定了最关键的工艺为柱色谱<sup>[7]</sup>。一般来说,沉淀、色谱和萃取等精制工艺参数较多,对中药体系化学成分影响也大,相比过滤和浓缩等更可能成为关键工艺。

关键工艺的评价主要可以从中间体质量和工艺效率等两方面来考量。中间体质量可用物理性质、化学性质或生物活性等表征。其中,较常用的是活性成分或毒害成分在总固体或液体中的含量。工艺效率指标包括特定成分或组分的保留率或去除率、单位时间产量、单位设备产量和单位原材料产量等。其中,较常用的是活性成分的转移率或保留率,毒害成分或其他杂质的去除率等。

确定关键工艺评价指标后需要设置其限度。部分指标只需要设置上限,如毒害成分含量。部分指标仅需要设置下限,如单位时间产量。设定关键工艺评价指标的限度可以根据生产经验,也可采用严斌俊等提出的回溯法<sup>[8]</sup>。回溯法根

据最终药品质量指标和各工艺的影响反向推算获得关键工艺评价指标的上下限。应用该法的前提是获得各生产工艺物料属性、工艺参数和工艺评价指标之间的定量关系<sup>[8]</sup>。

## 2 辨识关键物料属性和关键工艺参数

中药生产过程中的关键物料,既包括饮片和辅料等,也包括重要生产单元处理的物料,如提取液和浓缩液等。关键物料属性是指显著影响下游工艺品质或成品质量的物料物理性质或化学性质等。常见的关键物料属性如醇沉前浓缩液密度、色谱上样液有效成分含量等。关键物料属性有时能通过上游工艺控制,有时则不能。以醇沉前浓缩液为例,上游浓缩工艺可以控制浓缩液水含量或密度,却往往无法改变特定活性成分占总固体百分含量。对于上游工艺无法控制的关键物料属性,在法规允许的范围内,可以考虑采用调配的方法<sup>[9-11]</sup>。在固定工艺生产条件下,分析物料性质变化时工艺评价指标的变化情况,即可辨识出关键物料属性<sup>[12-13]</sup>。

辨识关键工艺参数时可以采用风险分析、统计分析和机制推断等方法。

综合生产经验和现有知识,灵活运用风险分析方法即可辨识关键工艺参数。鱼刺图可用于找到潜在关键工艺参数。失效模式与效应分析能综合考虑工艺参数异常发生的危害程度、发生的可能性以及可检测性,量化获得各工艺参数的 RPN,从而确定关键工艺参数。目前该法已经用于辨识丹参醇沉工艺<sup>[14]</sup>、三七提取工艺<sup>[15-16]</sup>、三七色谱工艺<sup>[17]</sup>的关键工艺参数。

可用于辨识关键工艺参数的统计分析方法较多,主要有多元线性回归和标准偏回归系数等基于多元线性模型的方法。丹参醇沉工艺<sup>[18-19]</sup>和三七水沉工艺<sup>[20]</sup>的关键参数辨识中采用了多元线性回归法,丹红注射液醇沉工艺<sup>[21]</sup>和党参醇沉工艺<sup>[22]</sup>关键参数辨识采用了标准偏回归系数法。刘爽悦等比较了上述 2 种方法和逐步回归法,认为标准偏回归系数法能综合工艺参数对多个指标的影响且易于加权计算,优于其他 2 种方法;相比多元线性回归法,逐步回归法能更灵敏地辨识出关键工艺参数<sup>[23]</sup>。严斌俊等以近红外光谱的主成分作为因变量辨识丹红注射液醇沉工艺关键参数,可以免去浓度测定步骤<sup>[24]</sup>。仲恂等辨识五味子醇沉关键工艺参数时采用了贝叶斯网络分析法<sup>[25]</sup>。崔雅华等采用文献知识组织的方法辨识丹参醇提工艺关键参数<sup>[26]</sup>。

机制推断法是根据过程机制来推断关键工艺参数的方法。葡萄糖、果糖、蔗糖等糖类的溶解度数据提示醇沉工艺中加醇和冷藏都能使糖类溶解度下降<sup>[27-29]</sup>。考虑到糖类往往是中草药水提液的主要成分,所以推断冷藏温度是醇沉关键工艺参数,影响上清液溶剂中乙醇含量的乙醇用量、浓缩液水含量和乙醇浓度等工艺参数也是醇沉关键工艺参数。该推断结果得到了丹红醇沉和丹参醇沉等工艺关键参数辨识结果的证实<sup>[19,21,30]</sup>。

如果同时采集了物料属性、工艺参数和工艺评价指标等

数据,那么也可以通过逐步回归等方法同时辨识关键物料属性和关键工艺参数。俞翔等采用逐步回归法研究了丹参醇沉中浓缩液密度、浓缩液用量和乙醇用量之间的关系,发现浓缩液密度及其中丹酚酸 A 含量是关键物料属性,乙醇用量是关键工艺参数<sup>[31]</sup>。

### 3 建立关键工艺单元数学模型

建立关键工艺单元数学模型的本质是用数学关系式描述物料属性、工艺参数和工艺评价指标之间的定量关系。准确可靠的模型是建立生产工艺设计空间,实施前馈和反馈等高级控制的基础。中药制药工艺建模方法很多,可以采用统计建模、半机制建模和机制建模等方法。

统计模型是目前研究中使用最多的模型,经常和中心复合设计或 Box-Behnken 设计等实验设计方法结合使用,其优点是能在过程机制不清晰的情况下建立定量模型。统计模型中使用最多的是多项式模型,尤其是二阶多项式模型。二阶多项式模型能体现工艺参数的线性作用、非线性作用和交互作用,而且模型建立和结果分析都可利用 Design Expert 或 Minitab 等统计软件快速完成。冠心宁注射液醇沉工艺<sup>[32]</sup>、穿心莲内酯固体脂质纳米粒制备工艺<sup>[33]</sup>、三七脱色工艺<sup>[34]</sup>等均采用了二阶多项式模型建模。除多项式模型外,人工神经网络等其他模型也有应用<sup>[25,35]</sup>。

半机制建模往往采用多种假设对过程机制进行简化,所以模型形式一般较为简单,模型参数往往也具有明确物理意义。蒋程等采用 Yoon-Nelson 方程拟合了三七色谱工艺的皂苷穿透曲线<sup>[36]</sup>。龚行楚等采用指数型方程模拟醇沉上清液中总糖和总固体的含量<sup>[37]</sup>。

机制建模是根据中药制药工艺中涉及的化学反应、传递现象和平衡规律等建立模型,所涉及的模型参数一般是分子的物化性质参数,如扩散系数、溶解度、反应动力学常数以及其他各种平衡常数等。目前中药成分的物化参数十分缺乏,所以一般需要拟合获得。Lau 等以固液相间传质为决速步建立了丹参和葛根提取工艺的动力学模型,并提出考虑药材品质和价格的混批调配方法<sup>[38]</sup>。Lau 等又进一步考虑成分降解和药材混煎的影响完善了提取动力学模型<sup>[39]</sup>。许永兴等采用普通速率动力学模型模拟了葛根素和大豆苷元的树脂色谱分离过程,模型计算值和实测值符合良好,可用于优化色谱分离条件<sup>[40]</sup>。Chen 等比较了多种等温吸附线对平衡扩散模型预测精度的影响,发现 bi-Langmuir 形式的等温吸附线效果最优<sup>[41]</sup>。龚行楚等考虑溶解平衡和解离平衡建立了丹参注射液碱沉工艺<sup>[42]</sup>和冠心宁注射液醇沉工艺<sup>[37]</sup>中上清液酚酸类成分含量的机制模型,但酚酸  $pK_a$  和酚酸盐溶解度仍由拟合获得。黄世超考虑丹参酚酸类成分的降解反应,建立了丹参水提工艺的机制模型<sup>[43]</sup>。

建立工艺单元数学模型是理解生产过程必不可少的环节,也是提高药品质量批次一致性的技术核心。化学药成分单一,对其生产过程开展机制建模相对困难较少。而中药化

学成分复杂,统计建模是现阶段比较合适的方法。随着对各工艺单元的深入研究,半机制模型和机制模型将发挥更大的作用。

### 4 构建设计空间

设计空间是能保证工艺品质的关键物料属性和工艺参数的范围组合。在设计空间范围内的工艺参数变化不影响药品质量。设计空间的意义在于增加工艺参数设置的灵活性,减少不必要的监管。设计空间可以根据生产经验获得,也可以根据实验或者计算获得。计算获得设计空间的前提是工艺建模准确可靠,目前主要的方法为叠加法(overlap-ping)和概率法。

叠加法先计算符合各工艺评价指标标准的参数范围,然后求这些范围的交集得到设计空间。张磊等<sup>[14]</sup>、陈滕等<sup>[34]</sup>、徐冰等<sup>[44]</sup>和罗赣等<sup>[45]</sup>分别采用该法获得了丹参醇沉工艺、三七提取物色谱脱色工艺、荷叶醇提工艺、丹参醇提工艺的设计空间。叠加法的优点在于方法简单,可以用 Design Expert 等软件完成。Rozet 等重新解释了设计空间的概念,认为应该采用概率表示设计空间内参数组合能使工艺品质达标的可靠程度<sup>[46]</sup>。基于达标概率的设计空间计算方法有多种。龚行楚等提出了考虑测量误差的蒙特卡洛法,并以丹红提取工艺为例优化了计算条件<sup>[47]</sup>。该法也被用于计算丹红醇沉工艺<sup>[6]</sup>、党参醇沉工艺<sup>[22]</sup>、三七提取工艺<sup>[15-16]</sup>和三七水沉工艺<sup>[20]</sup>的概率设计空间。陈滕等以三七色谱工艺为例,优化了考虑预测误差的蒙特卡洛法的计算条件<sup>[48]</sup>。黄世超以丹参提取工艺为例,优化了考虑工艺参数扰动的蒙特卡洛法的计算条件<sup>[43]</sup>。除此之外,贝叶斯法也可以用来计算概率设计空间<sup>[49-51]</sup>。陈滕比较了叠加法和概率法所得设计空间的差别,认为叠加法的不足在于设计空间边缘的工艺参数组合能保证所有工艺评价指标均达标的可靠程度偏低<sup>[7]</sup>。

部分关键工艺参数在实际生产中控制难度较大,或者成本很高,此时可以考虑将其作为一个噪声因素处理,通过优选其他易控关键工艺参数的范围,降低难控关键参数波动对中药生产工艺品质的影响<sup>[6]</sup>。龚行楚等以丹红注射液醇沉工艺为例对该法进行了阐释<sup>[6]</sup>,此时构建设计空间的主要工作在于优选易控关键工艺参数的范围。

### 5 实施生产控制策略及不断改进

设计空间给出了工艺参数的操作范围,但是大多数时候设计空间往往并不规则。为操作方便,一个方法是计算得到由多个工艺参数范围组成的多维矩形操作空间<sup>[14]</sup>。Castagnoli 等指出,可以在设计空间内构建多个操作空间,也可以采用电子表单的方法方便实际操作<sup>[52]</sup>。

严斌俊等提出中药生产工艺的前馈控制方法,并将其用于丹参和丹红的醇沉工艺品质控制<sup>[8,53]</sup>。该法的基本思想是根据关键物料属性调整工艺参数,充分发挥生产工艺的调节能力,减少物料属性波动对成品品质的影响。

监控生产过程状态是保证工艺品质的基础。过程轨迹



是目前监控中药生产过程较为先进的方法<sup>[54-57]</sup>。建立过程轨迹常用的统计量包括主成分得分、Hotelling  $T^2$  和 DModX 等<sup>[56]</sup>。建立过程轨迹可利用生产中常用的检测仪表,如 pH 计和流量计等,还可以利用在线光谱分析仪等新型检测设备,如应用较多的近红外光谱仪和紫外光谱仪等。

各种控制策略用于中成药生产后,仍需定期进行风险分析,不仅从“人机料法环”等多个方面明确药品质量风险并进行相应改进,也要根据中药临床效果和制药水平不断提升中药标准,最终实现中药质量稳中有升和中药生产绿色高效。

## 6 建立分析方法

QbD 理念能用于指导建立稳健的中药生产中间体和成品质量分析方法。建立中药生产中间体的分析方法是优化中药生产工艺参数和建立工艺在线检测方法的前提条件,建立成品质量分析方法是中成药放行的前提条件。以 QbD 理念指导建立分析方法的步骤包括:明确分析目标,确定分析质量评价指标,辨识关键分析参数,建立关键分析参数与分析质量评价指标之间的定量关系,构建分析参数设计空间,以及分析方法验证<sup>[58]</sup>。可以看出 QbD 理念指导的分析方法建立流程和工艺参数优化流程类似。

明确分析目标主要包括以下 3 个方面<sup>[58]</sup>:第一,明确分析对象,比如检测的是特定活性成分或是杂质成分;第二,明确分析手段,比如采用 HPLC-UV、HPLC-MS、滴定或者其他方法;第三,确定分析目的,比如是定量检测还是定性检测等。分析质量的评价指标有很多,对于色谱分析,主要包括色谱峰的分离度、定量限、信噪比和分析时间等<sup>[59]</sup>。对于不同分析方法的关键分析参数不同,以液相色谱分析为例,可能包括:样品前处理方法、色谱柱类型、柱温、流速、流动相组成、流动相酸度、梯度构成等。建立关键分析参数与分析质量评价指标之间定量模型时采用实验设计方法,可以采用二阶多项式模型,也可以采用高阶多项式模型<sup>[60-61]</sup>。计算分析方法设计空间时同样可以采用重叠法和概率法。

王璐以固相萃取-高效液相色谱-紫外串联蒸发光散射检测法建立参芪扶正注射液的分析方法时,采用风险评估获得样品前处理、色谱分离及分析检测过程中的潜在关键分析参数,然后进一步用 Plackett-Burman 设计确定关键分析参数,再以 Box-Behnken 设计建立数学模型,最后以考虑测量误差的蒙特卡洛法计算分析参数设计空间并验证,能够同时定量分析参芪扶正注射液中 9 种主要化学成分<sup>[62]</sup>。王璐也以类似思路建立了复方苦参注射液的实时直接分析质谱检测方法,能够测定其中 5 种生物碱类成分,分析重复性和耐用性都得到显著提高<sup>[63]</sup>。龚行楚等以流动相梯度为关键分析参数优化了三七提取液中 5 种皂苷分析条件<sup>[64]</sup>。Dai 等在建立黄连中生物碱成分的液相分析方法时,筛选出流动相溶剂组成、十二烷基磺酸钠浓度和磷酸二氢钾浓度为关键分析参数,并且采用贝叶斯法计算获得了分析参数的设计空间<sup>[65]</sup>。Dai 等在建立三七中皂苷类成分的液相分析方法时,引入了

“过程性能指数”来考察分析参数设计空间的可靠性<sup>[66]</sup>。

由于中药体系复杂,而需要同时定量的成分往往有多个,所以建立中药体系色谱分析方法往往需要优化多个梯度。对于每一个梯度,都存在起始流动相组成、流动相组成变化速率和梯度持续时间等至少 2 个变量。所以梯度的增加会使需要优化的参数数量快速增加。此时可以考虑采用单因素实验先确定部分因素,再重点针对其他因素进行优化。

## 7 结论及展望

QbD 理念是当前国际药品质控先进理念,应用其基本思想有利于提升中药制药技术水平。在中成药二次开发中实施 QbD 理念的主要步骤包括:确定关键工艺及其评价指标,辨识关键工艺参数和关键物料属性,建立关键工艺单元数学模型,构建设计空间,实施控制策略并不断改进。QbD 理念也能用于指导建立中成药和中间体的分析方法。今后, QbD 理念指导下的中药制药工艺研究可在以下几个方向上开展。

第一,将 QbD 理念用于中药新药和中药配方颗粒研发。目前 QbD 理念多用于指导中药大品种改造,未能完全体现出“质量源于设计”的效果。若能在 QbD 理念指导下研制中药新药和中药配方颗粒,必能增加中药科技含量,巩固我国在中药领域的领先优势。

第二,从中药工艺机制方面更深入地探讨原料性质、工艺参数与产品质量间的关系,建立科学的生产过程质量控制方法,减少药材质量波动带来的影响。

第三,发展基于工业大数据的质量控制策略。随着数据库技术在中药企业中广泛应用,工业大数据分析必将为增加过程理解提供新路,因此急需发展基于工业大数据的中药质控策略,以进一步提升中药制药技术水平。

第四,加强中药工艺放大规律研究。目前 QbD 理念指导下的中药工艺研究往往基于小试结果,但小试和大生产之间可能存在明显放大效应,唯有加强工艺放大规律研究,才能真正指导工业生产。

第五,发展新型中药制药设备。中药制药过程质控水平的提升必然体现于制药设备的进步。依靠现有制药设备往往难以施行制药工艺的高级质控策略,因此必须发展新型高效的中药制药设备。

## [参考文献]

- [1] Yu L X, Amidon G, Khan M A, et al. Understanding pharmaceutical quality by design[J]. AAPS J, 2014, 16(4): 771.
- [2] Yu L X. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control[J]. Pharm Res Dordr, 2008, 25(4): 781.
- [3] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical development. Q8 (R2) [EB/OL]. [2016-12-28]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R1\\_Guide-](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R1_Guide-)

- line. pdf.
- [ 4 ] 俞翔. 丹参提取和醇沉过程的质量控制技术[D]. 杭州:浙江大学, 2008.
- [ 5 ] 刘雳, 瞿海斌. 在中药注射剂安全性再评价工作中践行“质量源于设计”的思考[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2013, 15(6): 1433.
- [ 6 ] Gong X C, Li Y, Guo Z T, et al. Control the effects caused by noise parameter fluctuations to improve pharmaceutical process robustness: a case study of design space development for an ethanol precipitation process[J]. Sep Purif Technol, 2014, 132: 126.
- [ 7 ] 陈滕. 基于质量源于设计理念的三七总皂苷大孔树脂色谱工艺研究[D]. 杭州:浙江大学, 2016.
- [ 8 ] Yan B, Li Y, Guo Z, et al. Quality by design for herbal drugs: a feedforward control strategy and an approach to define the acceptable ranges of critical quality attributes[J]. Phytochem Analysis, 2014, 25(1): 59.
- [ 9 ] 钟文, 陈莎, 章军, 等. 重点是原料, 还是工艺? ——以葛根苓连汤为例探讨中成药质量一致性控制方法[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1027.
- [ 10 ] 瞿海斌, 欧丹林, 程翼宇. 中药提取物质量控制的一种新方法探讨[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(1): 57.
- [ 11 ] Yan B, Qu H. An approach to optimize the batch mixing process for improving the quality consistency of the products made from traditional Chinese medicines[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2013, 14(11): 1041.
- [ 12 ] 张寒, 闫安忆, 龚行楚, 等. 丹参注射液生产中一次醇沉上清液浓缩工艺质控指标研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(11): 1436.
- [ 13 ] 闫安忆, 龚行楚, 瞿海斌. 一种中药醇沉前浓缩液关键质量控制指标的辨析方法[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1558.
- [ 14 ] Zhang L, Yan B J, Gong X C, et al. Application of quality by design to the process development of botanical drug products: a case study[J]. Aaps Pharmscitech, 2013, 14(1): 277.
- [ 15 ] Gong X C, Chen H L, Pan J Y, et al. Optimization of *Panax notoginseng* extraction process using a design space approach[J]. Sep Purif Technol, 2015, 141: 197.
- [ 16 ] Gong X C, Zhang Y, Pan J Y, et al. Optimization of the ethanol recycling reflux extraction process for saponins using a design space approach[J]. PLoS ONE, 2014, 9(12): e0114300.
- [ 17 ] Chen T, Gong X C, Zhang Y, et al. Optimization of a chromatographic process for the purification of saponins in *Panax notoginseng* extract using a design space approach[J]. Sep Purif Technol, 2015, 154: 309.
- [ 18 ] 何国勇, 周牡丹, 童胜强, 等. 响应面法优化丹参醇沉工艺的研究[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(2): 118.
- [ 19 ] Zhang L, Gong X C, Qu H B. Optimizing the alcohol precipitation of danshen by response surface methodology [J]. Sep Sci Technol, 2013, 48(6): 977.
- [ 20 ] Gong X C, Chen H L, Chen T, et al. Unit operation optimization for the manufacturing of botanical injections using a design space approach; a case study of water precipitation [J]. PLoS ONE, 2014, 9(8): e104493.
- [ 21 ] 严斌俊, 郭正泰, 瞿海斌, 等. 丹红注射液醇沉关键工艺参数筛选方法[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1672.
- [ 22 ] 许之麟, 黄文华, 龚行楚, 等. 设计空间法优化党参一次醇沉工艺[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4411.
- [ 23 ] 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.
- [ 24 ] Yan B, Qu H. Rapid Screening of critical process parameters based on near infrared spectroscopy: a case study of ethanol precipitation process[J]. Anal Method, 2015, 7(11): 4616.
- [ 25 ] 仲怿, 朱捷强, 范晓辉, 等. 基于网络分析的五味子醇沉工艺优化研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3287.
- [ 26 ] 崔雅华, 王茜, 徐冰, 等. 质量源于设计: 基于知识组织的中药生产潜在关键工艺参数的辨识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016(15): 1.
- [ 27 ] Zhang L, Gong X, Wang Y, et al. Solubilities of protocatechuic aldehyde, caffeic acid, D-galactose, and D-raffinose pentahydrate in ethanol-water solutions [J]. J Chem Eng Data, 2012, 57: 2018.
- [ 28 ] Gong X C, Wang S S, Qu H B. Solid-liquid equilibria of D-glucose, D-fructose and sucrose in the mixture of ethanol and water from 273.2 K to 293.2 K [J]. Chin J Chem Eng, 2011, 19(2): 217.
- [ 29 ] Gong X C, Wang C, Zhang L, et al. Solubility of xylose, mannose, maltose monohydrate, and trehalose dihydrate in ethanol-water solutions [J]. J Chem Eng Data, 2012, 57(11): 3264.
- [ 30 ] 龚行楚, 严斌俊, 瞿海斌. 丹参 1 次醇沉中 3 个重要工艺参数的相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(24): 3274.
- [ 31 ] 俞翔, 莫必琪, 王治, 等. 丹参醇沉过程中丹参素、丹酚酸 B 和丹酚酸 D 的回收率预测研究[J]. 中草药, 2010, 41(6): 900.
- [ 32 ] Gong X C, Yan A Y, Qu H B. Optimization for the ethanol precipitation process of botanical injection: indicator selection and factor influences [J]. Sep Sci Technol, 2014, 49(4): 619.
- [ 33 ] 张小飞, 邢传峰, 果秋婷. 基于质量源于设计(QbD)理念优化穿心莲内酯固体脂质纳米粒[J]. 中草药, 2015, 46(2): 194.
- [ 34 ] Chen T, Gong X C, Chen H L, et al. Process development for the decoloration of *Panax notoginseng* extracts: a design space approach [J]. J Sep Sci, 2015, 38(2): 346.
- [ 35 ] Jiang C, Gong X C, Qu H B. A strategy for adjusting macroporous resin column chromatographic process parameters based on raw material variation [J]. Sep Purif Technol, 2013, 116: 287.
- [ 36 ] Jiang C, Gong X C, Qu H B. Multivariate modeling and prediction of breakthrough curves for herbal medicine adsorption on column chromatography: a case study [J]. Sep Sci Technol, 2015, 50(7): 1030.
- [ 37 ] Gong X C, Wang S S, Li Y, et al. Separation characteristics of

- ethanol precipitation for the purification of the water extract of medicinal plants[J]. *Sep Purif Technol*, 2013, 107: 273.
- [38] Lau Y T, Ng K M, Lau D T W, et al. Quality assurance of chinese herbal medicines: procedure for single-herb extraction[J]. *Aiche J*, 2013, 59(11): 4241.
- [39] Lau Y T, Ng K M, Chen N, et al. Quality assurance of Chinese herbal medicines: procedure for multiple-herb extraction [J]. *Aiche J*, 2014, 60(12): 4014.
- [40] 许永兴, 瞿海斌, 陈赟, 等. 葛根素大孔吸附树脂色谱分离动力学[J]. *高校化学工程学报*, 2005, 19(6): 751.
- [41] Chen Y, Dai W, Liu X, et al. Kinetic modeling for chromatographic separation of cytosine monophosphate and uracil monophosphate[J]. *Korean J Chem Eng*, 2006, 23(5): 784.
- [42] Gong X C, Li Y, Qu H B. Removing tannins from medicinal plant extracts using an alkaline ethanol precipitation process: a case study of danshen injection[J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 18705.
- [43] 黄世超. 若干丹参酚酸的降解和解离性质研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [44] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 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.
- [45] 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.
- [46] Rozet E, Lebrun P, Debrus B, et al. Design spaces for analytical methods[J]. *Trac Trend Anal Chem*, 2013, 42: 157.
- [47] Gong X C, Li Y, Chen H L, et al. Design space development for the extraction process of danhong injection using a monte carlo simulation method[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(5): e0128236.
- [48] Chen T, Gong X C, Chen H L, et al. Chromatographic elution process design space development for the purification of saponins in *Panax notoginseng* extract using a probability-based approach [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(2): 306.
- [49] Peterson J J, Lief K. The ICH Q8 definition of design space: a comparison of the overlapping means and the bayesian predictive approaches[J]. *Stat Biopharm Res*, 2010, 2(2): 249.
- [50] Peterson J J. A bayesian approach to the ICH Q8 definition of design space[J]. *J Biopharm Stat*, 2008, 18(5): 959.
- [51] Lebrun P, Boulanger B, Debrus B, et al. A Bayesian design space for analytical methods based on multivariate models and predictions [J]. *J Biopharm Stat*, 2013, 23(6): 1330.
- [52] Castagnoli C, Yahyah M, Cimarosti Z, et al. Application of quality by design principles for the definition of a robust crystallization process for casopitant mesylate[J]. *Org Process Res Dev*, 2010, 14(6): 1415.
- [53] 严斌俊, 郭正泰, 瞿海斌, 等. 前馈控制方法及其在丹红注射液醇沉工艺品质提升中的应用[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(11): 1667.
- [54] Huang H, Qu H. In-line monitoring of alcohol precipitation by near-infrared spectroscopy in conjunction with multivariate batch modeling[J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 707(1): 47.
- [55] Li W, Han H, Cheng Z, et al. A feasibility research on the monitoring of traditional Chinese medicine production process using NIR-based multivariate process trajectories[J]. *Sens Actuators B Chem*, 2016, 231: 313.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 王璐. 基于质量源于设计的中药质量分析方法研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [59] Rozet E, Lebrun P, Michiels J F, et al. Analytical procedure validation and the quality by design paradigm[J]. *J Biopharm Stat*, 2015, 25(2): 260.
- [60] Debrus B, Lebrun P, Ceccato A, et al. Application of new methodologies based on design of experiments, independent component analysis and design space for robust optimization in liquid chromatography[J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 691(1/2): 33.
- [61] Mbinze J K, Lebrun P, Debrus B, et al. Application of an innovative design space optimization strategy to the development of liquid chromatographic methods to combat potentially counterfeit nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1263: 113.
- [62] Wang L, Qu H B. Development and optimization of SPE-HPLC-UV/ELSD for simultaneous determination of nine bioactive components in Shenqi Fuzheng Injection based on quality by design principles[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(8): 2133.
- [63] Wang L, Chen T, Zeng S S, et al. Quality by design study of the direct analysis in real time mass spectrometry response[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2014, 25(2): 278.
- [64] Gong X C, Zhang Y, Chen H L, et al. Development of an analytical method by defining a design space: a case study of saponin determination for *Panax notoginseng* extracts [J]. *Anal Method UK*, 2016, 8(10): 2282.
- [65] Dai S Y, Xu B, Zhang Y, et al. Establishment and reliability evaluation of the design space for HPLC analysis of six alkaloids in *Coptis chinensis* (Huanglian) using Bayesian approach [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(9): 697.
- [66] Dai S Y, Xu B, Zhang Y, et al. Robust design space development for HPLC analysis of five chemical components in *Panax notoginseng* saponins [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2016, 39(10): 504.

[责任编辑 孔晶晶]