

中药质量源于设计方法和应用:工艺建模

石国琳¹ 徐冰^{1,2,3} 林兆洲^{4,5} 史新元^{1,2,3} 戴幸星^{1,2,3} 乔延江^{1,2,3}

(1 北京中医药大学中药信息系,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,北京,102400;

3 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心,北京,102400; 4 首都医科大学附属

北京中医医院,北京,100010; 5 北京市卫生局临床药学研究所,北京,100035)

摘要 药品质量源于设计(Quality by Design, QbD)强调对制药过程的透彻理解,即理解原料、工艺和产品质量之间的多维组合和相互作用关系。数学模型以函数关系的形式表征所研究工艺系统或过程“输入-输出”量对的集合,是解释制药质量传递规律,实现产品关键质量属性(CQAs)预测的重要工具。本文提出依据数学模型对终产品质量的影响程度将工艺模型分为高、中、低3类。为规范建模过程、提高建模效率,提出工艺建模质量管理规范(GMoP)。总结了机理建模、统计建模和混合建模方法,并介绍了数学模型在中药提取、干燥、制粒、粉体压缩、制药过程质量监控和工艺系统表征中的应用。

关键词 质量源于设计;中药;系统建模;质量传递规律;质量预测

Chinese Medicine Quality Derived From Design Methods and Applications for-(III):Process Modeling

Shi Guolin¹, Xu Bing^{1,2,3}, Lin Zhaozhou^{4,5}, Shi Xinyuan^{1,2,3}, Dai Xingxing¹, 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 Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China;

5 Institute of clinical pharmacy, Beijing Municipal Health Bureau, Beijing 100035, China)

Abstract Pharmaceutical Quality by Design (QbD) emphasizes comprehensive understandings of multidimensional combinations and interactions among raw materials, process and product quality during the pharmaceutical manufacturing processes. Such understandings could be realized by mathematical models, which characterize the “input-output” relationships of process systems and are important tools for explaining the laws of pharmaceutical quality transfer and predicting final product critical quality attributes (CQAs). Based on the quality risk management principles and the influence of mathematical models on the final product quality, process models were divided into high, medium and low risk categories. And good modeling practice (GMoP) was introduced to standardize the modeling process and to improve the efficiency of process modeling. This paper also summarized the methods of mechanistic model, statistical model and hybrid model, and reviews the applications of mathematical models to the extraction, drying, granulation, powder compression, process monitoring and control, and application of process system characterization.

Key Words Quality by Design (QbD); Chinese medicine; System modeling; Quality transfer rules; Quality prediction

中图分类号:R283.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.003

2009年,人用药品注册技术国际协调会(International Conference on Harmonization, ICH)在其指南文件ICH Q8(R2)中提出了“质量源于设计(Quality by Design, QbD)”^[1],推动制药过程由传统以检验为主的生产方式转向以科学和风险为基础并经过详细研究和理解的生产方式。实现QbD的核心在于运用数学模型表征处方、关键工艺参数和关键产品质量属性之间的多维组合与相互作用,进而建立过程

设计空间(Design Space, DS_p)和质量控制策略^[2]。2013年,张伯礼院士也曾指出:“应以量化模型代替药工经验,精准控制工艺参数,确保制药工艺精密度,提升中药制药工艺品质”^[3]。没有准确的数学模型,无法通过控制原材料输入和过程参数,达到控制产品质量的目的。因此,通过工艺模型认识并理解中药制药过程的特性,是开展中药过程质量控制与优化的核心和必由之路。

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:石国琳(1991.11—),男,在读硕士研究生,研究方向:中药智能模拟, 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

1 分类综述

1.1 工艺模型概述 模型是对系统或物理、化学现象的形式化表示,能够对现象进行科学的评估,并在给定的条件下预测系统的状态。数学模型作为实现制药质量源于设计的重要工具,在药品整个生命周期中具有诸多用途,例如建立过程分析方法、开发工艺设计空间和工艺控制策略等。正在讨论阶段 ICH Q12 指南旨在鼓励创新和质量持续改进,其目标之一就是通过对工艺模型实现工艺控制策略的改进。通过建立工艺模型,能够表征关键物料属性(Critical Material Attribute, CMA)、关键工艺参数(Critical Process Parameter, CPP)和关键质量属性(Critical Quality Attribute, CQA)之间关系和相互作用,解释制药质量传递规律,实现产品关键质量属性和生产关键绩效指标的预测等^[4],进而辨识工艺流程风险关键点,筛选关键物料属性或关键工艺参数,以及量化关键变量的控制范围等。在中药制剂过程中,依据数学模型对最终产品质量的影响程度,基于风险管理的原则,可以将工艺模型分为高、中、低 3 个级别^[4-5]:1) 高影响力模型,该模型能够预测反映药物产品安全性和有效性的质量指标,如对药物产品中活性成分(Active Pharmaceutical Ingredient, API)进行定量分析的化学计量学模型,对片剂溶出度进行实时放行测试(Real Time Release Testing, RTRT)的模型等;2) 中等影响模型,该模型的预测结果对保证药物产品的质量很重要,但并非直接决定药物产品安全性和有效性,或模型的预测结果并非反映药品质量的唯一指标,如大多数用于开发工艺设计空间的工艺模型,以及过程控制模型等;3) 低影响力模型,在产品开发阶段的,通常使用的低影响模型,如药品配方优化模型。在实际应用中,可根据所使用模型的风险大小,对模型进行不同程度的验证和监控,并制定相应的维护和管理办法。

1.2 工艺建模流程 中药工艺研发或生产过程中,建模首先需根据工艺实际情况提出问题,明确建模的目的;其次需要对数据进行采集、组织以及预处理;接着进行探索性分析,筛选变量;然后确定建模方法,求解模型,并对模型进行验证;最终将模型应用于实际生产过程中。

上述步骤中,模型建立到验证的整个过程由建模目标驱动。模型的建立和验证是建模过程的核心部分。模型验证之后,该模型被集成到生产质量管理体系的操作流程中,记录跟踪模型预测结果的变化趋势,并根据工艺的变化对模型进行更新维护。

为提高工艺建模效率,促进工艺模型的应用,以及方便工艺模型管理,可围绕工艺建模的步骤,总结各步骤中的最佳工作方法和操作实践,建立建模质量管理规范(Good Modeling Practice, GMoP)^[6],如图 1 所示。

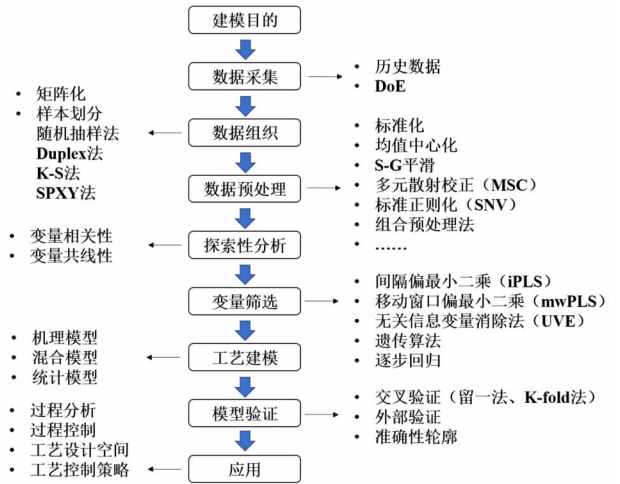


图 1 建立模型的一般框架

1.3 工艺模型类型 工艺过程建模是流程模拟、过程控制和优化的核心。中药制药生产过程包括诸多操作单元,如提取、浓缩、干燥、制粒、压片等工艺单元。数学模型运用于药品开发与生产的各个阶段,建模方法主要包括机理模型、统计模型和半机理半统计模型(即混合模型)。

1.3.1 机理模型 机理模型即符合第一性原则(First principle)的模型,能够根据过程机理机制,如物理或化学的规律、能量平衡、流体力学原理等,对所研究的工艺进行透彻的解释,又称“白箱”模型。工艺机理模拟方法包括离散元(Discrete Element Method, DEM)或有限元(Finite Element Method, FEM)方法,粒算平衡模型(Population Balance Model, PBM)^[7]、计算流体动力学(Computational Fluid Dynamics, CFD)^[8]等。制剂工艺过程机理较为复杂,导致机理模型在药品生产过程中运用较少。尽管如此,在药物生产过程中仍然存在一些成功的机理建模方法,如基于牛顿运动方程并运用 DEM 可以准确模拟粒子的运动状态,在模拟料斗卸料^[9]、物料混合过程^[10]、制粒过程^[11]、压片过程^[12]均有文献报道。PBM 也考虑了微粒性质对物料整体性质的影响,但是其模拟的详尽程度不如 DEM。FEM 是求解偏微分方程边值问题的近似解法,这种方法是通过对划分更小有限元的方法来解决^[13]。CFD 是流体力学的一个分支,使用数值分析和算法来解决和分析涉及流体流动的问题^[14]。

1.3.2 统计模型 统计模型不考虑过程机理,又称“黑箱模型”或数据驱动型模型,主要包括回归模型、潜结构投影模型、人工神经网络、支持向量机等。根据美国 Merck 研究室调查表明^[15],80%的制药企业在药品研发和工艺生产过程中都运用统计模型,用于确定输入和输出变量之间的关系。统计建模数据可来源于研发过程的实验设计(Design of Experiment,DOE)或生产过程的历史批记录。

1.3.2.1 回归模型 回归建模法在统计建模中应用最为广泛,用于建立自变量与因变量之间的定量关系,这种关系是近似的、不严格确定的经验规律,仅在测试数据的范围内成立。回归模型具有建模简单、易解释等特点。在 QbD 环境中,DOE 方法能够辅助科学地制定实验方案,获取统计建模所需的输入与输出数据。如本课题组运用中心复合设计开发高速湿法剪切制粒的工艺设计空间,从而控制微晶纤维素颗粒的粒径^[16];析因设计^[17]、中心复合设计、均匀设计^[18-19]、Box-Behnken 设计^[20]、正交实验设计^[21]、Plackett-Burman 设计^[20]等在中药制药过程中均有文献报道。中药制药过程中统计模型一般采用多元线性模型,二次多项式模型等。

1.3.2.2 潜变量模型 潜变量模型(Latent Variable Modeling, LVM)是通过提取潜变量(Latent Variables, LVs)的方式将原始高维空间投影到低维空间,并且使新的特征尽可能多的保留原始信息,从而实现从高维数据进行降维,然后在潜变量空间中分析样本、自变量、因变量之间的关系。如图 2 所示,以数据矩阵 $X(12 \times 3)$ 为例,该数据的原始空间为三维空间,通过提取 2 个潜变量 LV_1, LV_2 后,将三维空间数据 X 转换为二维空间(潜变量空间),且 LV_1 与 LV_2 处于正交方向,与原来的三维空间比较,二维潜变量空间更加简单、直观。潜变量空间除了对数据降维以外,还能找到数据中最大的变异方向提取潜变量,进而识别过程变化中贡献最大的变量,而且潜变量之间是独立的并且为正态分布,因此可以使用概率理论来评估新数据集与原数据集的相似性^[22]。常用的潜变量建模方法主要包括主成分分析(Principle Component Analysis, PCA)、主成分回归(Principle Component Regression, PCR)以及偏最小二乘(Partial Least Square, PLS)^[23-24]等。随着数据量的增大以及数据内部结构的复杂化,又出现多种新的潜变量建模方法,如多模块主成分分析(Multiblock PCA, MB-PCA)、多模块偏最小二乘(Multiblock PLS, MB-PLS)、正交偏最小二乘(Orthogonal PLS, OPLS)等。

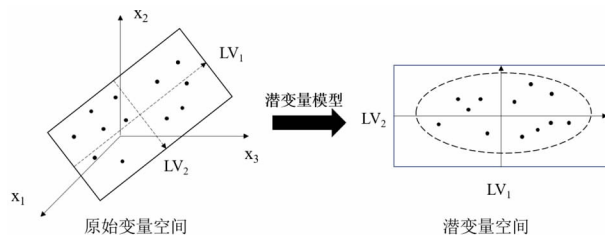


图2 潜变量模型原理示意图

1.3.2.3 人工神经网络 人工神经网络利用计算机模仿人脑建立脑神经活动模型,具有很强的自学、自适应、容错能力以及处理高度非线性的能力,然后总结出数据中存在的规律。径向基神经网络(Radical Basis Function Neural Networks, RBFNN)属于前馈型神经网络,主要由输入层、隐含层、输出层三部分组成。而基于误差反向传输神经网络(Back Propagation Neural Networks, BP-ANN),又称为多层前馈神经网络,其能够以任意精度无限逼近任意的连续函数^[25]。深度神经网络(Deep Neural Networks, DNN)是具有多层隐含层的神经网络,输出层可以有一个或多个神经元。如图 3 所示,以具有三层隐含层的 DNN 为例,圆圈表示神经元,实验数据由输入层输入,经过预处理后,传递至隐含层。通过多层隐含层进行权重、函数计算后,传递至输出层。但是人工神经网络通常需要大量的样本进行训练,在实际运用中往往无法满足这一要求,并且当网络输入较多时,BP-神经网络结构将变得非常复杂,导致训练速度缓慢,影响学习进程和收敛速度。由于人工神经网络是随机非线性的建模方式,所以每次会得到不同的建模结果^[26],并且在实际运用中,可能得不到一般意义下的解析形式。

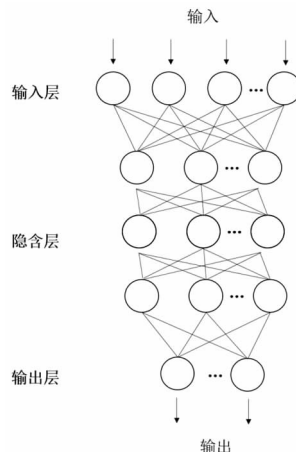


图3 深度神经网络结构图

1.4 支持向量机 支持向量机(Support Vector Machine, SVM)是基于统计学习理论的局部建模方法,一种专门用于研究有限样本预测的学习方法,具有

更好的非线性处理能力和推广能力,以结构风险最小化原则为基础,有效避免了局部极小以及过拟合问题,其最初主要用于分类问题,近年来 SVM 已经用于非线性回归和函数逼近,可根据有限的样本信息在模型的复杂性和学习能力之间寻求最佳折中。在此基础上,也发展了最小二乘支持向量机(Least Squares SVM, LS-SVM),在解决小样本、高维问题以及非线性问题等方面,具有建模的精度很高,泛化能力强,建模速度快,广泛用于定量分析^[27]以及中药制药过程。但是影响该算法性能的核心是核函数以及其参数,快速准确的选择核函数并找到最优的参数对求解问题是至关重要的,并且在处理大规模数据时,需要解决样本大小与计算速度间的矛盾。

1.5 混合模型 由于单一建模方法通常存在一定的局限性,而混合建模方法一般将机理模型与非机理模型通过串联、并联或混联的方式组合得到,又称为“灰箱”建模。混合模型是将理论知识与经验数据相结合,基于混合模型的计算通常是为了预测工艺参数以及评估压缩性能^[28]。混合模型有效地结合了机理模型与经验模型的优点,经验模型保证混合模型的全局特性,而以机理模型作为基础的混合模型,其外推和泛化能力很强,克服了经验模型泛化能力较差的缺点。基于无尺度参数建立模式地图(Regime Map)^[29]混合模型能够避免统计模型与机理模型的局限性,从过程机理的角度研究制粒过程,并将变量集成为无尺度参数,再运用统计模型 LS-SVM 分析制粒过程,有利于加深对中药制粒过程的理解,保持无尺度参数的恒定,指导工艺放大,从而可以预测放大后工艺参数的变动。

1.6 模型在中药生产工艺中的应用

1.6.1 中药提取过程建模 提取工艺是许多中药制药生产的起始点。中药浸提过程机理建模,可分为化学动力学模型和基于传质理论的模型两类。“含黄酮类成分药材提取动力学模型的建立”“超声变频湍动‘破壁-传质’中药提取机理及工艺优化的研究”等项目已得到国家自然科学基金资助,对于从过程源头控制药品质量具有重要意义。化学动力学模型结构较简单,如符合酶提取石榴皮中原花青素的动力学模型^[30]。而传质理论包括 Fick 第一定律和 Fick 第二定律。基于 Fick 第一定律建立的中药提取方法模型,仍然只关注溶液主体浓度场,能够得到最终提取物的浓度与时间、溶剂体积等因素的定量关系,已经应用于黄芩总黄酮的提取^[31]等。而 Fick 第二定律揭示任意一时间浓度随时间的变化情

况,并且考虑了颗粒形状对扩散过程的影响^[32]。目前已应用于乙醇提取樟芝菌粉三萜类化合物^[33],乙醇提取石榴皮中多酚成分^[34],根据动力学参数设计玉竹多糖的生产工艺、优化其提取过程^[35]等。

统计建模在中药提取过程中也有应用,如运用 BP 神经网络结合遗传算法与响应面分析 2 种方法,对补阳还五汤中有效成分的提取工艺进行优化^[36],利用支持向量回归(Support Vector Regression, SVR)模型与响应面模型研究微波提取姜黄过程的最优工艺^[37]。

1.6.2 中药干燥过程建模 干燥是一个极其复杂的传热与传质的过程,研究物料干燥的数学模型有利于优化和控制干燥过程。如采用 Box-Behnken 响应面法对热毒宁注射液中栀子浸膏的带式干燥工艺参数进行考察,并根据实验数据进行二项式拟合优化工艺参数,提升热毒宁注射液的质量^[38];通过建立 Page 数学模型描述地黄浸膏超声真空干燥的特性,能够较好的描述干燥过程中水分和干燥速率的变化规律^[39];通过研究赤芍浸膏在微波真空条件下进行干燥,考察不同微波功率,载样量对失水速率以及物料温度的影响,并建立了干燥水分比与干燥时间的 Page 动力学模型,基于该模型准确预测赤芍的干燥过程^[40]。通过运用统计模型与动力学机理模型对干燥过程参数进行考察,确定最佳干燥工艺条件,对干燥过程进行优化与控制,有利于获得合格的中间体。

1.6.3 中药制粒过程建模 制粒是中药制药工业中较为常见的制药单元,对该过程优化的核心是建立数学模型,而统计模型在制粒过程比较常用,但是机理模型在国内的报道较少。如通过统计回归建模方式的正交设计、Plackett-Burman 设计^[41]、均匀设计、响应面等实现对高速湿法剪切制粒过程中粘合剂用量、比例、浓度、加入速度、搅拌速度、搅拌时间等参数的考察与优化。也有运用非线性模型考察与优化工艺参数,如运用 LS-SVM 模型研究中药高速剪切湿法制粒过程。对于干法制粒过程采用正交设计、Box-Behnken 设计-响应面法、主成分回归(PCA)、中心点复合设计等方法考察制粒变频、压片变频、轧轮压力、药粉含水量等因素对该过程的影响^[42-44]。本课题组通过建立混合模型 Regime Map 研究高速湿法剪切制粒过程^[29],将原有的处方变量和过程变量集成为无尺度参数,用来预测粘合剂的分布与颗粒的变形行为。通过对该过程进行模型化研究,能够辨识关键工艺参数,建立设计空间,从而

对制粒过程进行优化与控制。

1.6.4 中药粉体压缩过程建模 目前,统计模型与机理模型在中药压片制药单元的报道较少,如运用多元逐步回归模型,以抗张强度为指标,考察中药提取物与辅料混合物料的黏聚力、堆密度、含水量与片剂成型性的关系^[45]。通过表征茯苓和直压辅料的粉体物理性质,运用 Heckel 机理模型评价和分析中药粉体的压缩过程,并且可以区分不同类别的压缩行为,但是仍需深入研究物理性质与成型性之间的规律性,进而提高处方设计的能力^[46]。

除了上述的中药制药过程之外,在其他制药工艺单元中也有数学模型的运用。如萃取过程、膜蒸馏浓缩过程的机理建模研究^[47-49],用 BP 神经网络建立 18 种中药的辨识模型,中药片剂包衣质量的快速评价^[50]。

1.6.5 中药过程质量监控模型 运用近红外光谱技术结合多种数学模型对中药的提取过程进行监控,本课题组通过建立中药提取过程近红外(Near Infrared, NIR)在线检测系统,运用 PLS 模型实时检测中药金银花的提取过程^[51];以丹参的醇提过程作为研究对象,运用简单区间计算法(Simple Interval Calculation, SIC)对 PLS 定量模型进行更新,更新后的模型预测性能更强,为中药提取过程的质量控制与监测提供了研究基础^[52]。在线实时采集甘草提取过程的动态数据,分别建立 PCA、偏最小二乘回归法(Partial Least Square Regression, PLSR)、平行因子法(Parallel Factor PLSR, PARAFAC-PLSR)监测模型来实时监控提取过程^[53],从而对该工艺过程进行控制。

中药的提取液中常常含有多种杂质,影响液体制剂的澄清度,因此在工艺生产过程中需要采用一系列方法进行纯化。如采用 NIR 光谱技术建立 PLS 模型对大孔吸附树脂纯化栀子提取物的醇洗脱过程进行监测^[54],研究冠心宁注射液二次醇沉纯化过程,采用响应面法优化纯化过程^[55];运用 NIR 光谱技术结合 LS-SVM 模型和 PLS 模型在线监控热毒宁注射液栀子中间体的纯化工艺,实现对关键质控成分的实时监测^[56]。本课题组通过研究清开灵提取物醇沉纯化过程,为应对批间差异,建立了基于 SIC 算法的近红外 PLS 定量预测模型更新策略^[57],对于加醇过程采用多变量统计过程控制(Multivariate Statistical Process Control, MSPC)模型实时测量,实现醇沉纯化过程单元内部的调控^[58]。MSPC 模型用于持续改进,可以更好地了解和控制大量的制造工艺潜

在的相关参数,从而调控中药纯化工艺过程。

混合过程在中药制药过程占据重要地位,在过程分析技术(Process Analytical Technology, PAT)指导下, NIR 结合各种数学模型的监测方法在混合过程的应用中得到了极大的发展。如运用近红外光谱技术,采用 PLS 模型、PCA-BP 神经网络模型和小波变换-BP 神经网络模型,分析六味地黄丸粉末模拟混合样品,并比较 3 个模型的预测性能^[59];也有通过建立近红外光谱与粉末真实含量之间的 PLS 定量模型,将该定量模型用于在线检测混合均匀度^[60];本课题运用近红外光谱技术结合多种数学模型监控中药的混合过程,如采用移动窗 F 检验(Moving Window F test, MW-F test)监控中药配方颗粒混合过程^[61];也创新性的建立递增窗口移动块标准偏差(Dynamic Size Moving Block Standard Deviation, DMBSD)法,能客观反映混合过程中物料状态的变化^[62],并采用自适应算法模型,实时在线监控中药配方颗粒的总混生产过程,通过数学模型对混合过程进行在线实时整体监控,缩短混合时间,提高产品质量一致性。

1.7 中药生产工艺系统建模 中药制药过程具有原料复杂多样、流程长、优化控制对象多等特点。通常一条完整的中药生产线由若干过程单元(或工序)组成,各单元按照既定的工艺路线组合连接,构成中药制药过程系统。组成中药制药过程系统的各单元之间在结构上密不可分,在功能上相互协调影响,将中药过程质量从原料经由一系列单元操作逐步传递到最终产品^[63]。从质量传递结构上看,中药制药过程系统可分为串联型、并联型和混联型 3 种。基于对中药制药过程系统特点的认识,本课题组提出中药生产工艺系统建模,从整体角度表征串联型中药制药过程系统的质量“累积效应”“时变效应”和“耦合效应”,进而深入理解中药生产过程质量传递规律,推动中药制药工艺由过程单元建模向过程系统和整体建模的转变。徐冰^[64]等采用递进 PLS 建模的方式,模拟随生产过程的进行,数据信息的累积叠加,如图 4 所示, $X_1 \sim X_4$ 为过程变量矩阵, Y 为因变量矩阵。通过递进模型的预测性能,研究串联型中药制药过程的质量累积效应;通过递进模型各变量系数的变化,研究过程系统的时变效应。此外,孙飞^[21]等将三七总皂苷(*Panax Notoginseng Saponins*, PNS)片的混合过程、湿法制粒过程、干燥过程、总混过程与压片过程作为一个工艺系统,运用 PLS、OPLS 和 MBPLS3 种数学模型辨识 PNS 成型工

艺系统的关键工艺参数,从原料与工艺系统参数 2 方面解析了工艺系统特征,并辨识出关键工艺单元,实现对工艺系统的全面认识。

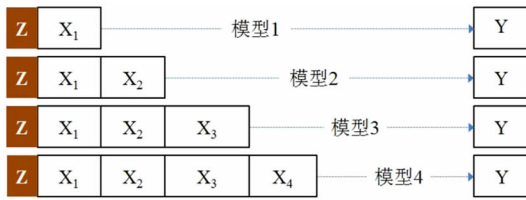


图4 中药生产过程递进建模策略示意图

2 讨论

与其他制造业生产过程相比,中药制药过程具有原料来源多样性,制剂过程中间体必须满足特定质量标准等特点,从而决定了中药制药工艺建模的特殊性。由于目前尚无法充分理解中药制剂过程的机理作用,所以机理模型与混合模型在中药制剂工艺中的运用并不多。极大部分中药制药工艺仍然采用统计模型对制药单元过程进行优化与控制,但是中药制药过程的系统建模仍缺乏全面研究,无法深入理解制药工艺系统与系统的质量累积效应。

为了实现中药连续制造与智能制造,需要结合药剂学、信息学、系统科学与工程科学等交叉学科,深入认识、理解中药制药过程中的机理作用以及制药过程,对制药工艺数据的隐性知识进行分析与挖掘,建立多类型、多对象的模型库,基于数学模型库对制药工艺过程进行实时在线整体精准监控,实现中药制药工艺系统智能优化与智能控制。

参考文献

[1] Baber N. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Q8 (R2) [J]. Br J Clin Pharmacol, 1994(37):1-404.

[2] 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): 924-929.

[3] 张伯礼,范晓辉,刘洋,等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3797-3800.

[4] Djuris J, Djuric Z. Modeling in the quality by design environment: Regulatory requirements and recommendations for design space and control strategy appointment [J]. Int J Pharm, 2017, 533(2): 346-356.

[5] ICH ICHICH Points to Consider(R2). ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation [M]. Geneva, 2011.

[6] Sin G, Gernaey KV, Lantz AE. Good modeling practice for PAT applications: Propagation of input uncertainty and sensitivity analysis [J]. Biotechnol Prog, 2009, 25(4): 1043-1053.

[7] Bilgili E, Capece M, Afolabi A. Modeling of milling processes via DEM, PBM, and microhydrodynamics [M]. Netherland: Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations, 2017: 159-203.

[8] Liu H, Li M. Two-compartmental population balance modeling of a pulsed spray fluidized bed granulation based on computational fluid dynamics (CFD) analysis [J]. Int J Pharm, 2014, 475(1-2): 256-269.

[9] Gopireddy SR, Hildebrandt C, Urbanetz NA. Numerical simulation of powder flow in a pharmaceutical tablet press lab-scale gravity feeder [J]. Powder Technol, 2016(302): 309-327.

[10] 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): 106-115.

[11] Sen M, Barrasso D, Singh R, et al. A multi-scale hybrid CFD-DEM-PBM description of a fluid-bed granulation process [J]. Processes, 2014, 2(1): 89-111.

[12] Pei C, Wu C-Y. DEM analysis of the effects of die shape and orientation on die filling processes [M]. Germany: Engineering Crystallography: From Molecule to Crystal to Functional Form. Springer, 2017: 437-449.

[13] Asadzadeh M. An Introduction to the Finite Element Method (FEM) for Differential Equations [J]. Acta Applicandae Mathematica, 2014, 10(3): 309-312.

[14] Fang ZD. Applying computational fluid dynamics technology in bioprocesses-part 2 [J]. BioPharm Int, 2010, 23(5): 42-45.

[15] Troup GM, Georgakis C. Process systems engineering tools in the pharmaceutical industry [J]. Comput Chem Eng, 2013, 51(10): 157-171.

[16] 罗赣,徐冰,孙飞,等. 基于 QbD 理念的微晶纤维素高速剪切湿法制粒过程实验研究 [J]. 药学报, 2015, 50(3): 355-359.

[17] 钟绍金,韩珊颖,吉训恋,等. 肿节风颗粒特定条件下最优制粒区间研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(10): 1392-1395.

[18] 刘瑞新,刘南岑,史新元,等. 基于遗传算法和 BP 网络的清开灵注射液增溶工艺优化研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2469-2472.

[19] 阎力君,洪涛,王福玲,等. 黄芪多糖水提工艺的优化及其体外抗肿瘤活性 [J]. 中成药, 2017, 39(10): 2045-2049.

[20] 崔向龙,徐冰,孙飞,等. 质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用 (III): 基于设计空间的过程控制策略 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1048-1054.

[21] Sun F, Xu B, Zhang Y, et al. Statistical modeling methods to analyze the impacts of multiunit process variability on critical quality attributes of Chinese herbal medicine tablets [J]. Drug Des Devel Ther, 2016(10): 3909-3924.

[22] Tomba E, Facco P, Bezzo F, et al. Latent variable modeling to assist the implementation of Quality-by-Design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: a review [J]. Int J Pharm, 2013, 457(1): 283-297.

[23] Ferreira A P, Tobbyn M. Multivariate analysis in the pharmaceutical industry: enabling process understanding and improvement in the PAT and QbD era [J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20(5): 513-527.

[24] Rajalahti T, Kvalheim OM. Multivariate data analysis in pharmaceu-

- tics; a tutorial review[J]. *Int J Pharm*, 2011, 417(1-2): 280-290.
- [25] 陆婉珍. 近红外光谱仪器[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [26] 科尔姆 P. 奥唐纳, 克莱特·费根, P. J. 卡伦. 食品工业中的过程分析技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2016.
- [27] 徐冰, 王星, 史新元, 等. 基于遗传算法的多目标最小二乘支持向量机在近红外多组分定量分析中的应用[J]. *光谱学与光谱分析*, 2014, 34(3): 638-642.
- [28] Djuris J, Djuric Z. Modeling in the Quality by Design environment: regulatory requirements and recommendations for design space and control strategy appointment[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 533(2): 346.
- [29] Luo G, Xu B, Zhang Y, et al. Scale-up of a high shear wet granulation process using a nucleation regime map approach[J]. *Particulology*, 2017, 31(2): 87-94.
- [30] 王占一, 张立华, 王玉海, 等. 复合酶提取石榴皮中原花青素工艺优化及其动力学模型建立[J]. *中成药*, 2016, 38(12): 2575-2581.
- [31] 陈杨, 张晋, 倪健, 等. 提取动力学模型的简化及黄芩总黄酮模型适应性研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(2): 230-234.
- [32] 苏辉, 王伯初, 刘玮琦, 等. 天然药物提取过程的动力学数学模型[J]. *中草药*, 2011, 42(2): 384-391.
- [33] 陆震鸣, 陶文沂, 许泓瑜, 等. 乙醇提取樟芝菌粉三萜类化合物的动力学研究[J]. *食品科学*, 2009, 30(3): 20-23.
- [34] 王占一, 张立华, 王玉海, 等. 超声提取石榴皮多酚的传质动力学模型研究[J]. *中药材*, 2015, 38(5): 1060-1065.
- [35] 刘敏, 李钟, 李雪银, 等. 水煎煮法提取玉竹多糖的动力学模型研究[J]. *广东药学院学报*, 2015, 31(2): 161-166.
- [36] 尹斐, 杨洁红, 方雨晨, 等. 基于2种分析方法的补阳还五汤中有效成分提取工艺优化研究[J]. *中草药*, 2018, 49(1): 135-141.
- [37] 周培培, 山金凤, 蒋建兰. 支持向量回归和响应面法优化姜黄提取工艺[J]. *中药材*, 2015, 38(12): 2611-2615.
- [38] 黄道省, 石伟, 韩蕾, 等. Box-Behnken 法优化热毒宁注射液栀子浸膏带式干燥工艺[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(12): 2330-2335.
- [39] 和大奎, 朱文学, 于斌, 等. 地黄浸膏超声真空干燥特性和动力学研究[J]. *江苏农业科学*, 2017, 45(13): 157-164.
- [40] 王莹, 李页瑞, 刘雪松, 等. 赤芍浸膏微波真空低温干燥特性及动力学模型研究[J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(12): 921-925.
- [41] Luo G, Xu B, Sun F, et al. Quality by design based high shear wet granulation process development for the microcrystalline cellulose[J]. *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica*, 2015, 50(3): 355-359.
- [42] 项丽萍, 韩飞飞. 因子设计-PCA 法优化黄芪多糖干法制粒压片研究[J]. *中国药师*, 2015, 18(9): 1496-1498.
- [43] 龚明, 饶小勇, 张尧, 等. 仙草泡腾片干法制粒工艺研究[J]. *江西中医药*, 2015, 59(3): 65-69.
- [44] 范凌云, 余琰, 高建德, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优选蒲黄干法制粒工艺[J]. 2018, 25(1): 84-88.
- [45] 李姝琦, 冯怡, 徐德生, 等. 影响粉末直接压片的中药提取物物理性质研究[J]. *中国药学杂志*, 2010, 45(8): 608-611.
- [46] 杜焰, 赵立杰, 熊耀坤, 等. 茯苓粉的物理性质与直压特性的研究[J]. *中成药*, 2013, 35(5): 928-932.
- [47] Martínez J, Monteiro A R, Rosa P T, et al. Multicomponent model to describe extraction of ginger oleoresin with supercritical carbon dioxide[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2003, 42(5): 1057-1063.
- [48] Jia D, Li S, Xiao L. Supercritical CO₂ extraction of Plumula nelumbinis oil: Experiments and modeling[J]. *The Journal of Supercritical Fluids*, 2009, 50(3): 229-234.
- [49] 陆文超, 魏杰, 丁忠伟, 等. 膜蒸馏法浓缩中药提取液过程膜污染机理类型的确定[J]. *北京化工大学学报: 自然科学版*, 2011, 38(1): 1-4.
- [50] 宰宝禅, 史新元, 乔延江. 基于支持向量机的中药片剂包衣质量分析[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(6): 699-702.
- [51] Sui C, Wu Z, Peng Y, et al. Validation of NIR Model for On-line Monitoring of Flos Lonicera Japonica Extraction Process with Different Batches of Materials[J]. *International Journal of Online Engineering*, 2013, 9(4): 44.
- [52] 贾帅芸, 徐冰, 杨婵, 等. 基于 SIC 算法的丹参醇提过程近红外定量模型更新研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(5): 823-829.
- [53] 王海霞, 所同川, 余河水, 等. 基于近红外光谱技术的甘草提取过程最优建模方法研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(19): 3537-3542.
- [54] 李建宇, 徐冰, 张毅, 等. 近红外光谱用于大孔树脂纯化栀子提取物放大过程的监测研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(3): 421-426.
- [55] Gong X, Yan A, Qu H. Optimization for the ethanol precipitation process of botanical injection; indicator selection and factor influences[J]. *Sep Sci Technol*, 2014, 49(4): 619-626.
- [56] 吴莎, 刘启安, 李云, 等. 最小二乘支持向量机和偏最小二乘法在栀子中间体纯化工艺近红外定量分析中的应用[J]. *中草药*, 2015, 46(7): 990-997.
- [57] Xu B, Wu Z, Lin 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(1): 22-28.
- [58] 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.
- [59] 徐晓杰, 宋丽丽, 朱新科, 等. 近红外光谱法用于六味地黄丸粉末混合过程的质量控制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2006, 23(S1): 644-646.
- [60] 丁海樱, 金叶, 刘雪松, 等. 中药粉末混合过程近红外在线检测研究[J]. *中国药学杂志*, 2013, 48(14): 1151-1156.
- [61] 杨婵, 徐冰, 张志强, 等. 基于移动窗 F 检验法的中药配方颗粒混合均匀度近红外分析研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(19): 3557-3562.
- [62] 林兆洲, 杨婵, 徐冰, 等. 中药混合过程终点在线判定方法研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(6): 1089-1094.
- [63] 徐冰, 史新元, 吴志生, 等. 论中药质量源于设计[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(6): 1015-1024.
- [64] 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.