

• 专 论 •

中药连续化生产的必要性与可行性探讨

关志宇^{1,2}, 刘星宇¹, 姜 晟¹, 刘 婧¹, 管咏梅¹, 王勇平², 王志敏³, 刘荣华^{1*}, 朱卫丰^{1*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 江西佑美制药有限公司, 江西 上饶 334000

3. 华润三九(南昌)药业有限公司, 江西 南昌 330012

摘 要: 连续化生产技术具有高质量、高效率、低成本等优势, 已在诸多行业广泛应用。中成药作为全生命周期产品, 更是迫切需要在保证质量的前提下, 适应行业进步与产业发展。近年来, 国内外制药企业对药品连续化生产展开了大量的探索与实践, 已经有 9 个化学药品采用连续化生产工艺成功上市, 中药制药行业也有不少企业也尝试采用了连续化生产工艺。现从中药生产加工的现状出发, 介绍中药实现连续化生产的优势, 探讨中药连续化生产必要性, 并对其可行性进行分析。

关键词: 中药; 连续化生产; 中药制药; 制药工艺; 制药设备; 质量控制

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)12-3573-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.12.001

Necessity and feasibility analysis of traditional Chinese medicines continuous manufacturing

GUAN Zhi-yu^{1,2}, LIU Xing-yu¹, JIANG Sheng¹, LIU Jing¹, GUAN Yong-mei¹, WANG Yong-ping², WANG Zhi-min³, LIU Rong-hua¹, ZHU Wei-feng¹

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 China

2. Jiangxi Youmei Pharmaceutical Co., Ltd., Shangrao 334000, China

3. China Huarun Sanjiu (Nanchang) Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330012, China

Abstract: Continuous manufacturing has the advantages of high quality, high efficiency and low cost, and has been widely used in many industries. As a lifecycle product, Chinese patent medicine urgently needs to adapt to the progress and development of the industry on the premise of ensuring the quality. In recent years, domestic and foreign pharmaceutical enterprises have carried out a lot of exploration and practice on continuous manufacturing. Nine chemical medicines have been successfully listed by using the continuous manufacturing, and many enterprises in the traditional Chinese medicine pharmaceutical industry have also tried to adopt the continuous manufacturing. Starting from the current situation of traditional Chinese medicines production and processing, this paper introduces the advantages of traditional Chinese medicine continuous manufacturing, discusses the necessity of traditional Chinese medicine continuous manufacturing, and analyzes its feasibility.

Key words: traditional Chinese medicine; continuous manufacturing; traditional Chinese medicine preparation; pharmaceutical process; pharmaceutical equipment; quality control

中医药是中华文化的瑰宝, 在新冠肺炎疫情的防控中发挥了重要作用, 展现出了强大活力^[1]。近

年来, 国家相关部门相继出台了关于促进中医药事业发展的文件, 如 2017 年 7 月起实施的《中华人民

收稿日期: 2022-03-10

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项(2018ZX09721002-008); 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2017YFC1702904); 江西省中医药管理局科技计划项目(2020B0366); 江西省博士后研究人员科研项目(2020KY51)

作者简介: 关志宇, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为药物新制剂与生物药剂学。E-mail: adlaiguan@126.com

*通信作者: 刘荣华, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础与中药质量评价。

Tel: (0791)87118911 E-mail: rhliu@163.com

朱卫丰, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: (0791)87118614 E-mail: zwf0322@126.com

共和国中医药法》中第 8 条明确指出, 国家支持中医药科学研究和技术开发, 鼓励中医药科学技术创新, 对推动我国中药产业创新具有重大意义。

目前, 我国中成药制造主要为单元性(间歇性)生产, 该模式具有单元操作灵活、设备费用低、投入风险小等优势^[2-3], 但也存在产量受批大小限制, 工艺之间中断时间较长, 原材料和中间体需要中转、暂存库房等不足^[4]。连续化生产工艺作为制药行业的新兴技术, 具备降低生产成本, 减少中间贮存、检验环节, 提高生产效率等优势^[5], 为中药生产技术创新提供了新思路。

中药连续化生产是指以中药材(包括但不限于原药材、净药材和饮片等)为原料投入生产, 按照工艺流程(包括但不限于 2 个以上单元, 如提取与制剂等集成)连续不断生产出药品。采用连续化生产工艺, 不仅能提高中药生产速度, 还能有效保障“药材-饮片-药品”全生命周期的质量可控与可追溯^[6]。因此, 本文根据国内中药制药行业、设备制造行业发展现状, 探讨中药连续化生产的必要性与可行性, 为推动中药连续化生产提供依据。

1 中药实现连续化生产的必要性

连续化生产并非是“新奇”技术, 其在合成化纤、石油与塑料加工等行业已经有广泛应用^[7]。由于行业的特殊性, 现代药品连续化生产起步较晚, 但目前已经有 9 个化学药上市品种采用了连续化生产工艺, 并且还有更多的产品正在探索应用连续化生产工艺。国家药品监督管理局发布的《促进中药传承创新发展的实施意见》提到: “要加强中药生产全过程的质量控制, 推动中药制药技术升级, 鼓励生产企业逐步实现智能制造”, 该文件的发布对促进中药连续化生产具有重要的指导意义, 也表明了监管机构对中药生产技术创新的支持态度。

近些年, 药品生产加工技术不断发展, 我国中药生产装备也得到了巨大提升。但整体上仍处于较低水平, 依然存在高能耗、低效率等一系列问题^[8]。如在提取阶段, 受提取技术的限制, 不能保证药材有效成分被充分利用; 提取浸膏暂存、干燥等一系列工艺过程也不利于有效成分保存, 这些都一定程度上造成了药材的浪费, 或影响了产品的疗效。因此, 不断升级生产技术创新是促进中药产业发展与产品应用的重要途径, 连续化生产技术恰好可以解决上述中药单元式生产过程中存在的技术难点。

1.1 全过程保障产品质量

1.1.1 实时监测物料, 保障产品稳定 与化学药品不同, 中药成分的种类、含量、比例等会随产地、时间以及炮制加工方法变化而改变, 使得药品质量存在一定的差异; 中药制剂生产过程中, 提取温度、时间的改变, 也会引起中药有效成分的变化, 导致最终批次间药品质量不尽一致。而连续化生产工艺可以实现对原料药、中间产物的实时监测, 预测输入材料性能变化对下游产品及其加工特性的影响, 以便采取适当的控制措施, 保障药品在生产过程中质量稳定^[9-10]。

在批生产工艺中, 物料在进行离线检验时, 一些易降解或对环境敏感的药物质量可能发生改变, 这大大增加了中药产品的质量风险。连续化生产工艺可以通过过程分析技术实现物料的在线监测, 从根本上避免了药物成分在生产过程中的变化^[11]。

1.1.2 全程调控设备, 保障产品稳定 提取、浓缩、制粒、压片等生产过程中, 由于震动等原因, 参数控制可能会有所波动。如片剂压制过程, 还有药液浓缩过程中, 当工艺参数需要主动调整却始终不变, 或是需要保持稳定却被动偏离初始状态的时候, 就会直接影响到片剂成型和提取液成分^[12]。而中药连续化生产可以根据产品测量值的变化来控制设备条件与工艺参数, 使工艺参数在一定范围内能够持续自动修正, 实现更加动态的闭环控制, 以此达到保障药物质量的目的。

1.1.3 机械连续操作, 保障产品质量 传统批生产工艺在单元转换时, 物料投送多需要人工操作, 在增加劳动强度的同时, 无疑增大了药品被污染的风险^[13]。在连续化生产工艺中, 设备可自动投送与转移物料, 避免与人员直接接触, 也在一定程度上保障了药品的质量, 减少了中间体存放场地的设置。

1.2 有效调控产量

在新冠肺炎疫情防控严峻之际, 一些临床急需中药产品的需求量骤然增加^[14], 而批生产工艺, 受到“批”大小的限制, 以及物料转移、离线检测等的限制, 严重制约了药品产量, 因此制药企业不得不暂停其他产品的生产, 以全力保障此类中药制剂的供应。相较于批生产工艺, 对于常年生产和短期生产的药品来说, 连续化生产工艺可以更加灵活地放大或缩小生产规模, 能更合理、快速地安排生产, 更适应可能不断变化的市场需求^[15], 如遇到重大公共卫生事件, 可提供更大的响应能力^[16]。

1.3 降低中药生产成本

近年来,中药材价格、生产材料以及人工成本不断提高,优化生产工艺以缩短生产周期,减少人员成本,不失是一条控制药品生产成本的有效路径^[17]。Novartis 团队预测,采用连续化生产后单个常规产品每年可缩短 2~3 周的生产时间,一条生产线上所节省的时间,不仅可以减少设备运行和维护成本,还可以降低人工成本,降低中间体在贮存、检验等环节的能耗、检测和管理成本,进而降低整体成本^[18-19]。此外,连续化生产是集成工艺、整体设计,所需设备占地面积较小,也可有效降低药品生产环境的控制成本。

1.4 加强中药的可追溯性

我国振兴中医药的步伐不断推进,中药制剂产品质量普遍提高,但由于多种原因,仍有不少产品质量良莠不齐,行业内尚缺少完整的中药质量追溯体系,大大限制了中药产业的进一步发展^[20]。利用连续化生产工艺,生产设备根据生产情况自动调节,既可以及时监测到成分变化,还能对生产过程中的不合格材料进行追溯,有助于确保最终产品的预期质量和一致性^[21],也方便监管部门对药品展开追查工作^[22]。

2 中药实现连续化生产的可行性

国外已有 9 种药物实现了连续化生产。直接上市就采用连续化生产工艺的有福泰制药生产的 Orkambi、Symdeko/Symkevi 以及 Trikafta 3 种治疗囊性纤维化药物,礼来制药研发的治疗乳腺癌药物 Verzenio,辉瑞公司生产的治疗急性骨髓性白血病药物 Daurismo、治疗肺癌药物 Lorbreina 以及特应性皮炎药 Cibinqo,强生公司研发的镇痛药 Tramacet;上市后药品又转为连续化生产工艺的药品有强生公司治疗艾滋病的 Prezista^[23]。同时,国内也有研究表明,部分单元操作可以实现连续化生产,中药企业要根据中药特性来设计连续化生产工艺,切不可盲目照搬化学药品的生产技术^[24]。

2.1 中药连续化生产设备不断发展

虽然国内暂没有中药企业采用完整的连续化生产线,但已经有不少企业改进了现有工艺、设备,实现了单元内连续化或相邻单元间的连续化,如连续沸腾制粒、提取-浓缩等工艺,将部分单元操作实现集成,以连续化生产模式来运行,其他单元操作以“批”的生产模式进行运行^[15]。

2.1.1 药材前处理 中药材的前处理是保障药品质

量和提高药材利用率的关键步骤之一。现代中药制剂企业,采用风选、筛选、磁选、切制等设备联动,在该工段实现了局部连续化生产,如自动清洗烘干设备、切割筛选一体化设备等,大大提高了药材处理效率^[25-26]。后续的部分炮制工段也已经实现了智能化控制,包括计算机控制智能炒药机、中药锻制联动线装置等^[27-28],在炮制过程中可以完成工艺参数的监测以及远程控制,有效降低劳动强度,提高生产效率^[29]。如果将净切与炮制工艺链接,并利用近红外、拉曼光谱等技术,增加药材或饮片详细信息的采集,则可为后续的提取、制剂连续化生产提供均化投料的有关信息,有利于解决原料质量差异传递,提高中药饮片质量一致性,推动中药产业高质量发展。

2.1.2 提取、浓缩、纯化 中药的提取、浓缩和纯化是提高中药有效成分含量的重要技术手段。目前已有企业实现了提取、浓缩,以及工段间的联动,使浸膏质量更稳定,提高了提取效率,减少了生产能耗与污染^[30]。通过安装近红外等在线监测设备,实现对有效组分、含量的监测^[31-32],强化终点判断,能够在保证原料物质基础稳定的同时,进一步提高生产效率和饮片利用率。

2.1.3 成型工艺 不同形态制剂间成型工艺具有很大差异,但是同种剂型,或者相同形态的某些制剂则通常使用同一设备或生产线,应用连续化生产技术,经过工艺调整和验证之后,同样可以如此。例如,在固体制剂的制备过程中,常用的湿法制粒、干法制粒^[33]等技术都可以改造成适应连续化生产的工艺、设备。目前,实现连续化生产的制粒设备有连续双螺杆湿法制粒、连续高速剪切湿法制粒、连续辊压干法制粒,连续流化床制粒等,这些设备都能够较好地集成混合、制粒等过程,在改善物料流动性、可压性,防止药物成分分离析的同时,保证生产连续进行^[34]。后续可以直接串联包装、罐装、压片等设备,并结合过程分析技术(process analytical technology, PAT)实时监测,则能够有效保证产品质量一致性^[35],减少物料传输带来的污染风险。

例如,中药颗粒剂的制备(图 1),在提取浓缩过程中,净药材或饮片通过失重式加料机进料,在线经粉碎后直接传输至连续动态逆流提取设备。固液分离后,将提取液输送至组合膜进行连续纯化、浓缩后得到流浸膏。该过程中,不同原理的在线监测装置可安装 T1~T4 处,以监测粉碎情况、提取

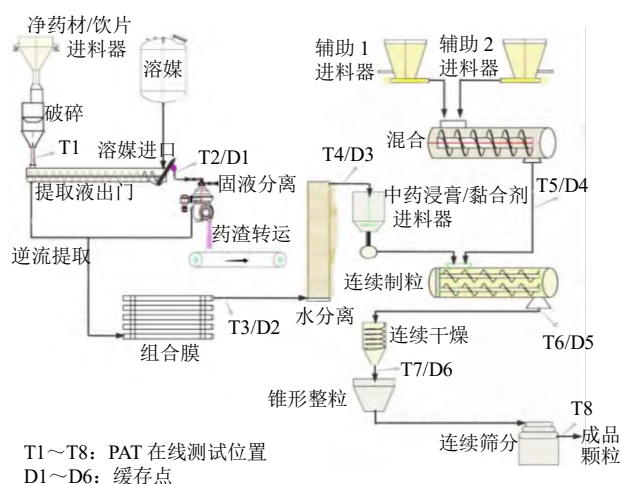


图 1 中药提取与颗粒剂集成连续化生产系统流程示例图

Fig. 1 Example diagram of integrated continuous manufacturing system for traditional Chinese medicine extraction and granules

液中有有效成分含量、浓缩液中的含水量等。流浸膏与各辅料经在线混合后进入连续制粒机，而后经连续干燥并整粒，传输至连续筛分装置，最终得到成品中药颗粒。T5~T8 处安装在线监测装置，可监测物料混合效果、水分含量，判定物料是否符合生产的各项要求，监控生产是否可以持续进行，保障产品质量。

2.1.4 物料传输 物料在相邻工艺设备间的传输也是影响连续化生产药品质量的重要因素，目前已经投入使用的气力输送装置可有效避免物料与输送带间的摩擦，保障物料质量^[36]。荷兰研发出了一条 PROMISE 线，原料药及辅料由质量损失加料机连续进料，再借助真空输送装置运送至连续混合装置以及连续压片机当中，实现了药品的直接压片^[37]，有效避免了物料在输送过程中发生离解以及被污染的风险。中药企业可以在现有的联动工艺上再创新，尝试将联动转变为连续，为早日实现中药连续化生产打下坚实的基础。

2.2 PAT 日渐成熟

在批生产模式中，企业可以采用抽样检测的方法对药品生产过程进行监测，虽能监测生产的各个环节，但过于耗时。在连续化生产中，为避免药物在加工与输送过程中出现质量偏差，确保产品质量，能够实时测量原料药和生产过程中关键质量属性的过程分析技术就显得尤为重要^[38]。随着 PAT 的不断发展，制药行业也逐渐具备了由批生产模式向连续化生产转变的基础^[11]。目前，制药行业中最常见

的 PAT 是光谱分析技术，如近红外光谱、拉曼光谱、在线紫外-可见光谱、近红外化学成像等分析技术^[39]，其中近红外光谱和拉曼光谱分析技术广泛地应用于中药粉末混合、提取、分离纯化等生产过程中^[40-42]。

2.2.1 近红外光谱分析技术 该技术在中药质量控制和检验方面具有许多优势，可进行分类、定性和定量分析^[43]。该技术已经应用于在线监测提取和浓缩工艺^[44-45]、高剪切制粒工艺^[46]、片剂半成品的水分及药物活性成分含量测定等^[47]。如在槟榔、麦芽和山楂的干燥过程中应用近红外光谱分析技术可在线快速分析^[48]，参梔灵口服液浓缩过程中应用该技术可监测芍药苷、白芍苷、甘草苷等成分的含量，从而保证产品质量^[49]。

2.2.2 拉曼光谱分析技术 该技术灵敏度高，样品检测无损害，在连续化生产过程中具有较高的应用潜力^[50]。殷文俊等^[51]运用拉曼光谱分析技术，实时监测甘草配方颗粒的提取过程，并对药物有效成分进行了监测；Nagy 等^[52]在连续双螺杆制粒中，应用该技术快速监测了药物混合的均匀度。此外，该技术还应用于药物含水量的快速评价^[53]。

2.2.3 微波共振技术 该技术依靠捕捉水分子和变化电磁场之间的相互作用来监测物料中是否含有水分，因此与近红外光谱分析技术不同，该技术可直接在线监测目标的整体（如包衣片）水分含量^[54]，目前已广泛应用于各种工业领域的水分在线测定^[55]。将微波共振传感器安装在流化床驱动器上，可对流化床干燥过程中颗粒水分进行实时监测，并预测终点^[56]。Austin 等^[57]设计了一种新型微波传感器，用于测定混合物中各组分的化学成分和水分含量。

2.3 监管法律体系不断完善

目前，对于连续化生产而言，国内法规的制定与出台相对滞后。但随着连续化生产设备的创制和各种技术的不断发展、成熟，应用中药连续化生产技术的诉求不断增强。与此同时，监管机构也开始制定行业指南，旨在推动药品连续化生产的广泛应用。

2019 年 2 月，美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布“工业连续制造指南的质量考虑 (Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry)”，列出了小分子固体口服药物在应用连续化生产过程中，可能影响质量的因素，如控制策略、工艺验证、工艺放大

等,为连续化生产质量监管提供了参考^[58]。国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)在 2021 年 7 月批准发布的 Q13“原料药和制剂的连续生产(Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products)”中,也强调了单元性生产到连续性生产的转变,且适用范围相较于前者更为广泛,对连续化生产的发展具有重要推动作用^[15]。

2017 年 6 月,国家药品监督管理局正式成为 ICH 成员,这意味着我国药品监管体系和制药产业获得了国际认可,国家药品监督管理局既要积极参与国际上药品技术规则的制定,更要积极推进 ICH 技术指南在国内的转化与应用。但是,国内尚没有关于中药连续化生产的行业指南,严重阻碍了中药连续化生产的发展。作为 ICH 的正式成员,合理借鉴国际上的连续制造指南,制定符合中药发展的技术法规,为中药连续化生产奠定坚实的基础。2021 年 6 月,国家药品监督管理局发布了关于实施中国药品监管科学行动计划第 2 批重点项目,有力地推动了实施中药连续化生产的进程,落实相关法律法规的制定,对促进中药连续化生产具有里程碑式的意义。

3 中药连续化生产的制约因素与应对措施

在制药企业和监管机构努力为连续化生产寻求更大发展的过程中,质量一致性、“批”的定义、工艺开发与监管等多种因素都影响着中药生产技术向连续化转变的进程。

3.1 “均化投料”为质量一致性奠定基础

中药材或饮片批次间质量差异是影响中药产品质量的重要因素,是制约中药连续化生产技术与推广的首要难题。但是随着 2020 年 11 月《中药均一化研究技术指导原则(试行)》的发布,对中药原料投料的管理变得更符合中药特点,也体现了行业与时俱进的监管理念。原则提出对不同批次的合格处方药味等按适当比例投料的措施,并从均化对象类型、均化前准备、指标选择、计算方法等多方面做出了要求,从物料源头上为中药连续化生产技术的产业实践铺平了道路。

3.2 重新定义“批”的概念

连续化生产工艺是全过程监控而保证产品质量均一稳定的药品制造技术,是采用该工艺生产产品的最突出属性,恰恰也是批生产工艺中提出“批”

概念的目的。因此,连续化生产工艺的实施将从根本上改变传统制药工艺中关于“批”的概念,不再以原“总体均一性”为批次界定,中药企业可以根据在单一制造周期或单个制造订单来定义“批”。在法规的衔接上,可以参考《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》中对连续生产情况下“批”的定义,以具体生产日期或固定生产数量为“批”号,来追溯所有与成品质量有关的生产信息。

3.3 中药连续化生产工艺开发

中药连续化生产工艺开发涉及到的法规、技术问题较多,也是制约其应用的重要因素之一。中药连续化生产的生产线、厂房布局等均与间断生产条件有一定区别,因此,企业首先要完成现有厂房、生产线的改造,功能区的调整等工作。

中药新药开发过程中的工艺转移,除常规原辅料、成品检测方法与标准外,需要建立适合连续化生产的生产工艺控制参数、各中间环节物料快速检测方法和标准,如 Orkambi(福泰制药)等药品就是在新药研制过程中直接采用了连续化生产技术。

已上市中成药的生产工艺变更为连续化生产工艺,除完成上述软硬件改造外,还需要按照《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》中所述,针对是否可能影响药用物质基础或药物吸收利用程度,分类开展变更管理工作。中成药尚没有案例,但是化学药品中,如强生公司的 Prezista 等,都是在上市后为了适应市场需求与产业变革而变更为连续化生产。不论是新药研发过程中的生产技术转移,还是获批上市后的工艺变更,企业应根据自身实际情况来选择适合本企业的生产技术。

4 结语与展望

《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》指出:“已上市中药可以对生产工艺路线、方法、参数等进行变更,鼓励企业积极创新以及开发新技术。”《中医药发展“十三五”规划》将中医药行业定位为“国民经济重要支柱性行业”,规划中指出:“要实施中药振兴发展工程,鼓励中药企业大胆创新,提升中药工业自动化进程。”这些都无疑是国家对中药制药行业探索和应用新兴技术的鼓励,但制药企业往往不愿或不能承担较大的技术和投资风险,因此国家相关部门还需出台一系列政策,切实保证中药生产企业的创新成果,提高我国中药产品在国际市场的竞争力,向我国中药事业现代化迈出一关键一步。

在监管理念方面,相关部门要出台顺应中药行业发展,保障中药企业的切身利益的法规,支持并监管中药连续化生产的探索与应用。在科技创新方面,中药生产企业作为技术创新的主体,更应在中医药的传承与创新上主动挑起大梁,抓住连续化生产这一新技术,注重新技术、新工艺、新设备的创新与应用,充分利用好中药资源,振兴我国中成药制造行业,抢占国际市场。高校、科研机构应进一步深化理论研究,坚持聚焦于适应中药特点的制造理论、加工技术、过程监控、控制系统等的研发,积极推进中药制造业技术进步^[59]。

中医药文化源远流长,其发展一直紧跟“时代脉搏”,连续化生产凭借其保质量、提效率、降成本的突出优势,必将受到中药制造行业的青睐。《中国制造 2025》的实施将推动中药制造行业的技术创新和产业升级,也为中药连续化生产技术的未来发展指明了道路与方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈莉莉,葛广波,荣艳,等. 中药在新冠肺炎防治中的应用和研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(3): 1-8.
- [2] 王芬,徐冰,刘雨,等. 中药质量源于设计方法和应用: 连续制造 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 566-573.
- [3] 倪鸿飞,何衍钦,沈欢超,等. 连续制造研究进展及中药过程知识系统研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 2045-2050.
- [4] Treffer D, Wahl P, Markl D, *et al.* Hot melt extrusion as a continuous pharmaceutical manufacturing process [J]. *Melt Extrusion*, 2013, 9: 363-396.
- [5] Roggo Y, Pauli V, Jelsch M, *et al.* Continuous manufacturing process monitoring of pharmaceutical solid dosage form: A case study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 179: 112971.
- [6] 张娜,徐冰,陈衍斌,等. 中药质量源于设计方法和应用: 全过程质量控制 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 556-560.
- [7] 袁春平,时晔,王健,等. 口服固体制剂连续制造的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(11): 1457-1463.
- [8] 杨明,伍振峰,王雅琪,等. 中药制药装备技术升级的政策、现状与途径分析 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 247-252.
- [9] Ierapetritou M, Muzzio F, Reklaitis G. Perspectives on the continuous manufacturing of powder-based pharmaceutical processes [J]. *AIChE J*, 2016, 62(6): 1846-1862.
- [10] Burcham C L, Florence A J, Johnson M D. Continuous manufacturing in pharmaceutical process development and manufacturing [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2018, 9: 253-281.
- [11] Vanhoorne V, Vervaet C. Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119194.
- [12] 李舒艺,伍振峰,岳鹏飞,等. 中药提取液浓缩工艺和设备现状及问题分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1782-1787.
- [13] 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, 10(5): 121-125.
- [14] Wang W Y, Xie Y, Zhou H, *et al.* Contribution of traditional Chinese medicine to the treatment of COVID-19 [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153279.
- [15] ICH. Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products, Q13 [EB/OL]. [2021-07-27]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step2_Draft_Guideline_2021_0727.pdf.
- [16] Mascia S, Heider P L, Zhang H T, *et al.* End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: Integrated synthesis, purification, and final dosage formation [J]. *Angew Chem Int*, 2013, 52(47): 12359-12363.
- [17] 曾兴平. 试析如何有效提升中药生产企业成本控制质量 [J]. 中国乡镇企业会计, 2017(9): 172-173.
- [18] Boukouvala F, Niotis V, Ramachandran R, *et al.* An integrated approach for dynamic flowsheet modeling and sensitivity analysis of a continuous tablet manufacturing process [J]. *Comput Chem Eng*, 2012, 42: 30-47.
- [19] de Soete W, Dewulf J, Cappuyns P, *et al.* Exergetic sustainability assessment of batch versus continuous wet granulation based pharmaceutical tablet manufacturing: A cohesive analysis at three different levels [J]. *Green Chem*, 2013, 15(11): 3039.
- [20] 董玲,孙裕,裴纹萱,等. 基于全程质量控制理念的中药标准化体系研究思路探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4481-4487.
- [21] Lee S L, O'Connor T F, Yang X C, *et al.* Modernizing pharmaceutical manufacturing: From batch to continuous production [J]. *J Pharm Innov*, 2015, 10(3): 191-199.
- [22] 蔡勇,胡豪,倪静云,等. 中药质量追溯体系发展现状研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3829-3833.

- [23] 曹辉, 丁力承, 胡延臣, 等. 国外已上市连续制造药品的注册审评情况及其启示 [J]. 中国药事, 2022, 36(4): 7.
- [24] Macdonald G J. Continuous processing shows continuous Progress [J]. *Genetic Eng Biotechnol News*, 2019, 39(1): 64-68.
- [25] 车庆侠. 一种中药饮片加工用自动清洗烘干设备: 中国, CN209744947U [P]. 2021-05-14.
- [26] 李先胜. 一种中药饮片原料的切割筛选一体化设备: 中国, CN210252541U [P]. 2020-04-07.
- [27] 吴纯洁, 宋民宪, 蒲旭峰, 等. 计算机控制智能炒药机: 中国, CN1729961A [P]. 2006-02-08.
- [28] 王龙虎, 刘羽洁, 章象龙, 等. 一种机器人辅助作业中药炮制联动线装置及其应用: 中国, CN109806167A [P]. 2019-05-28.
- [29] 秦昆明, 李伟东, 张金连, 等. 中药制药装备产业现状与发展战略研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(12): 2671-2677.
- [30] 朱明辉, 刘金萍, 熊静, 等. 中药 (吊篮式循环提取+MVR 浓缩) 技术对产品质量的影响研究 [J]. 机电信息, 2017(35): 45-49.
- [31] 薛云丽, 孙启泉, 王君莲, 等. 过程分析技术在中药企业科技创新中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(12): 1078-1082.
- [32] 徐芳芳, 毕宇安, 王振中, 等. 过程分析技术在中药注射剂生产过程中的应用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2563-2567.
- [33] 王丽. 中药颗粒剂制备工艺研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(5): 103-105.
- [34] Carter A, Briens L. Inline acoustic monitoring to determine fluidized bed performance during pharmaceutical coating [J]. *Int J Pharm*, 2018, 549(1/2): 293-298.
- [35] Esmonde-White K A, Cuellar M, Uerpmann C, *et al.* Raman spectroscopy as a process analytical technology for pharmaceutical manufacturing and bioprocessing [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(3): 637-649.
- [36] Schulze D. *Powders and Bulk Solids: Behavior, Characterization, Storage and Flow* [M]. Berlin/Heidelberg: Springer, 2014: 500.
- [37] Simonaho S P, Ketolainen J, Ervasti T, *et al.* Continuous manufacturing of tablets with PROMIS-line-Introduction and case studies from continuous feeding, blending and tableting [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 90: 38-46.
- [38] FDA. Guidance for industry: PAT—A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance [EB/OL]. [2004-10-01]. <https://www.fda.gov/media/71012/download>.
- [39] Munson J, Stanfield F, Gujral B. A review of process analytical technology (PAT) in the USP pharmaceutical industry [J]. *Curr Pharm Anal*, 2006, 2(4): 405-414.
- [40] 陈红英, 李琼娅, 陈佳乐, 等. 近红外光谱技术用于正天丸混合过程终点的判断 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 13-16.
- [41] 隋丞琳. 中药提取过程在线 NIR 分析平台的开发与适用性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [42] 魏惠珍, 张五萍, 毛红梅, 等. 近红外光谱法在白芍提取物纯化过程中快速质量控制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1128-1133.
- [43] Zhang C, Su J H. Application of near infrared spectroscopy to the analysis and fast quality assessment of traditional Chinese medicinal products [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2014, 4(3): 182-192.
- [44] 张延莹, 张金巍, 刘岩. 近红外技术在白芍醇提在线质量监控中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(9): 662-665.
- [45] 陈雪英, 陈勇, 王龙虎, 等. 红花醇沉液浓缩除醇过程中多元质控指标的近红外快速检测 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(11): 2086-2092.
- [46] Dévay A, Mayer K, Pál S, *et al.* Investigation on drug dissolution and particle characteristics of pellets related to manufacturing process variables of high-shear granulation [J]. *J Biochem Biophys Methods*, 2006, 69(1/2): 197-205.
- [47] 万文标, 姜红, 沈佳特, 等. 近红外光谱分析技术快速分析银杏叶分散片半成品水分及含量 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(1): 63-68.
- [48] Li K Y, Wang W Y, Liu Y P, *et al.* Near-infrared spectroscopy as a process analytical technology tool for monitoring the parching process of traditional Chinese medicine based on two kinds of chemical indicators [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(50): 332-337.
- [49] Liu R H, Sun Q F, Hu T, *et al.* Multi-parameters monitoring during traditional Chinese medicine concentration process with near infrared spectroscopy and chemometrics [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2018, 192: 75-81.
- [50] 任小丹, 罗香, 冯会, 等. 拉曼光谱技术及其在药物研究中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(16): 1851-1855.
- [51] 殷文俊, 唐建飞, 郑洁, 等. 基于拉曼光谱实时监测甘草配方颗粒的提取过程 [J]. 中草药, 2021, 52(18):

- 5560-5568.
- [52] Nagy B, Farkas A, Gyürkés M, *et al.* In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process [J]. *Int J Pharm*, 2017, 530(1/2): 21-29.
- [53] Fonteyne M, Vercruysse J, de Leersnyder F, *et al.* Process analytical technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms [J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2015, 67: 159-166.
- [54] Corredor C C, Bu D S, Both D. Comparison of near infrared and microwave resonance sensors for at-line moisture determination in powders and tablets [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 696(1/2): 84-93.
- [55] Lourenço V, Herdling T, Reich G, *et al.* Combining microwave resonance technology to multivariate data analysis as a novel PAT tool to improve process understanding in fluid bed granulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78(3): 513-521.
- [56] Xie Y H, Chen L, Lin C H, *et al.* Experimental research on granule moisture measurement by microwave resonance technology in a fluidized bed dryer [J]. *Key Eng Mater*, 2013, 544: 466-470.
- [57] Austin J, Gupta A, McDonnell R, *et al.* A novel microwave sensor to determine particulate blend composition on-line [J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 819: 82-93.
- [58] FDA. Quality Considerations for Continuous Manufacturing: Guidance for Industry [EB/OL]. [2019-02-01]. <https://www.fda.gov/media/121314/download>.
- [59] Byrn S, Futran M, Thomas H, *et al.* Achieving Continuous Manufacturing for Final Dosage Formation: Challenges and How to Meet Them May 20—21 2014 Continuous Manufacturing Symposium [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(3): 792-802.

[责任编辑 潘明佳]