



· 制剂与炮制 ·

中药生产多工序多指标统计质量控制(MMSQC)方法

熊皓舒¹, 傅迎², 聂晶², 瞿海斌^{1*}

(1. 浙江大学药学院, 浙江杭州 310058; 2. 正大青春宝药业有限公司, 浙江杭州 310013)

【摘要】 目的:建立中药生产过程中各个工序产生的中间体质量监控方法,保证中药产品质量的批次一致性。方法:基于多变量数据分析技术,提出一种中药生产质量监控方法——多工序多指标统计质量控制(multistage multivariate statistical quality control, MMSQC),采用 Hotelling T^2 和 SPE 统计量,监控各个工序中间体的质量。以丹参注射液生产为例,介绍了 MMSQC 的应用方法。结果:MMSQC 方法能监控多个工序产生的中间体质量,与单指标监控方法相比,更加简便、准确。结论:MMSQC 方法可以推广应用于中药生产过程多工序的质量监控。

【关键词】 多工序多指标统计质量控制;多变量数据分析;多向主成分分析;丹参注射液

中药通常以分批方式生产,通过对原料药材进行生产工艺规定的一系列单元操作(如提取、浓缩、分离、干燥等),最后经制剂工艺制备成药。严格控制各批次成品间的质量差异是保证中药安全性、有效性、均一性的前提,也是实施中药质量控制的根本目标。众所周知,不仅原料药材,而且各单元工艺所涉及的每一操作参数都可能导致各批次中间体产生明显差异,直接影响到最终成品的质量^[1]。因此,对各个工序产生的中间体进行质量监控十分必要,这对于提高中药产品质量具有十分重要的意义。

中药有效成分众多,但目前常用 1 个或 2 个有效成分指标监控成品质量,缺乏对各工序中间体质量进行多个成分指标监控的方法。作者基于多变量数据分析技术(multivariate data analysis)^[2],提出一种中药生产质量监控方法——多工序多指标统计质量控制(multistage multivariate statistical quality control, MMSQC)。MMSQC 方法对多个批次的各个工序中间体的成分指标含量数据作多向主成分分析(multi-way principle component analysis, MPCA)^[3],计算各个工序中间体的 Hotelling T^2 和 SPE (squared prediction error) 统计量,建立多变量控制图,用于监控批次的中间体质量。当中间体质量超出控制限度

时,通过分析 Hotelling T^2 或 SPE 的贡献图,易于发现哪些成分指标的含量或成分含量的比例关系与建模批次相比有明显变化。以丹参注射液生产为例,具体阐述 MMSQC 的应用方法。

1 材料与amp;方法

1.1 仪器和试剂 Agilent 1100 型高效液相色谱仪(德国 Agilent 公司);METTLER AE 200 电子天平(梅特勒-托利多上海有限公司);Milli-Q 超纯水机(美国 Millipore 公司);Minispin 离心机(德国 Eppendorf 公司)。对照品丹参素钠(批号 110855-200809)、迷迭香酸(批号 111871-201001)、咖啡酸(批号 110885-200102)购自中国食品药品检定研究院;原儿茶醛(批号 11040622)、丹酚酸 A(批号 11011231)、丹酚酸 B(批号 10120331)购自同田生物科技有限公司。乙腈为色谱纯,购自 Merck 公司。甲酸为色谱纯,购自 Tedia 公司。

1.2 工序中间体取样方法 正大青春宝药业有限公司生产的丹参注射液共 97 批,对 7 个依次完成的工序,包括煎煮、浓缩、醇沉、一次回收乙醇(一回)、二次醇沉(二沉)、碱沉和二次回收乙醇(二回)产生的中间体进行取样测定。煎煮工序完成后,从提取液储罐中取样得煎煮工序中间体。浓缩工序完成后,将浓缩液放置于醇沉槽中,取样得浓缩工序中间体。将醇沉液存放在冰库的储藏槽中,冷藏结束后取样得醇沉工序中间体。一回工序完成后,将浓缩液放置于储藏罐中,取样得一回工序中间体。二沉工序完成后,碱沉工序开始前,取样得二沉工序中间

【稿件编号】 20120112005

【基金项目】 国际科技合作专项(2010DFB13400)

【通信作者】 * 瞿海斌,教授,博士生导师, Tel: (0571) 88208428, E-mail: quhb@zju.edu.cn



体。将碱沉液存放在冰库的储藏槽中,冷藏结束后取样得碱沉工序中间体。二回工序完成后,将浓缩液放置于储藏罐中,取样得二回工序中间体。

1.3 酚酸成分含量测定方法 考虑到丹参注射液的药效成分主要为酚酸类物质^[4],所以作者选取丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 B 和丹酚酸 A 作为表征中间体质量的成分指标。高效液相色谱方法参照国家标准发布的丹参注射液的指纹图谱测定方法。煎煮工序中间体的供试品溶液进样量 10 μL,浓缩、醇沉、一回和二沉工序中间体的供试品溶液进样量 2 μL,碱沉和二回工序中间体的供试品溶液进样量 5 μL。测得各个成分的质量浓度 (g · L⁻¹) 后,结合记录的各个工序中间体的体积 (L),计算得到各个成分的质量 (kg),将其作为中间体的成分指标含量。

1.4 溶液制备 分别精密称取丹参素钠、原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 A 和丹酚酸 B 对照品适量于量瓶中,用含 0.2% 乙酸的 10% 甲醇溶液稀释至刻度,制成每 1 mL 含丹参素钠 0.20 mg、原儿茶醛 0.05 mg、咖啡酸 0.05 mg、迷迭香酸 0.05 mg、丹酚酸 A 0.10 mg 和丹酚酸 B 0.05 mg 的混合溶液,得到对照品储备液。

对浓缩、一回和二回中间体,精密称取样品 1 g 至 10 mL 量瓶中,用去离子水稀释至刻度,摇匀,1 万 r · min⁻¹ 离心 10 min,取上清液作为供试品溶液。对其他工序中间体,1 万 r · min⁻¹ 离心 10 min,取上清液作为供试品溶液。

2 MMSQC 方法 MMSQC 方法使用的多变量数据分析技术,详述可见文献[3,5]。多变量数据分析技术主要以 PCA^[6] 和偏最小二乘法 (partial least squares, PLS)^[7] 等映射方法为核心,通过建立统计学模型,将多个变量的信息综合到几个统计量上进行分析,已经在国外制药过程的多指标质量控制 (multivariate quality control) 和多元统计过程控制 (multivariate statistic process control) 等方面得到广泛应用^[2,8]。

生产过程多个工序中间体的质量数据可以表示为三维矩阵 $X(I \times J \times K)$,其 3 个维数分别表示批次个数 ($i = 1, \dots, I$)、工序个数 ($j = 1, \dots, J$) 和质量变量 (本研究中即指标成分含量) 个数 ($k = 1, \dots, K$)。

MMSQC 方法的使用步骤如下。

将全体批次划分为训练批次和测试批次,假设

训练批次和测试批次的数目分别为 M 和 N 。

数据展开 (data unfolding)。将三维矩阵 X 展开成二维矩阵,方式可分为批次展开和变量展开 2 种,见图 1。批次展开方式保留了批次方向,将工序和质量变量 2 个维数上的数据合并在一起,构成二维矩阵 $X_A(I \times KJ)$,其每一行包含了 1 个批次的所有工序中间体的质量变量数据;变量展开方式保留了质量变量的维数,而批次和工序 2 个维数上的数据合并在一起,构成二维矩阵 $X_B(IJ \times K)$,其每一列包含了 1 个质量变量在所有批次的的所有工序中间体上的测量数据。批次展开方式主要监控批次整体质量波动情况,但需要批次完成才可以得到结果;变量展开方式则可以分别针对每个工序的质量波动进行监控,在每个工序完成时就可以得到结果。本文将训练批次和测试批次的三维数据矩阵按变量展开方式分别展开成二维数据矩阵 $X_1(MJ \times K)$ 和 $X_2(NJ \times K)$ 。

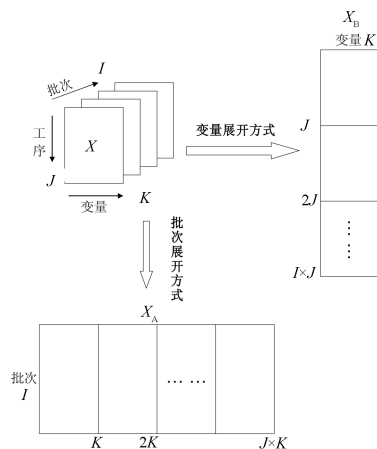


图 1 三维矩阵 X 分别按照批次展开和变量展开方式展开成二维矩阵

Fig. 1 The batch-wise and variable-wise unfolding of the three-dimensional matrix X

数据预处理。对训练批次的数据矩阵 X_1 ,采用列的标准化处理,其数学表达式为下式。

$$\tilde{x}_{mj,k} = \frac{x_{mj,k} - \bar{x}_k}{s_k} (m = 1, \dots, M) \quad (1)$$

其中, $x_{mj,k}$ 为矩阵 X_1 的第 $m \times j$ 行、第 k 列的元素, \bar{x}_k 为 X_1 第 k 列的均值, s_k 为 X_1 第 k 列的标准偏差 (standard deviation, SD)。

对测试批次的数据矩阵 X_2 ,采用矩阵 X_1 的列的均值和 SD 对其进行处理,数学表达式为下式。



$$\bar{x}_{nj,k} = \frac{x_{nj,k} - \bar{x}_k}{s_k} \quad (n = 1, \dots, N) \quad (2)$$

其中, $x_{nj,k}$ 为矩阵 X_2 的第 $n \times j$ 行、第 k 列的元素。

建立 PCA 模型。对标准化处理的矩阵 X_1 作 PCA, 得到下式。

$$X_1 = TP^T + E \quad (3)$$

其中 E 是误差项, T 是维数为 $MJ \times A$ 的得分矩阵, P 是维数为 $K \times A$ 的载荷矩阵, 主成分数目 A 由留一交叉验证法确定。

建立多变量控制图。针对训练批次某个工序产生的中间体, 计算 Hotelling T^2 统计量, 如下式。

$$T_j^2 = \sum_{a=1}^A \frac{t_{ja}^2}{\lambda_a} = \sum_{a=1}^A \frac{t_{ja}^2}{s_{t_a}^2} \quad (4)$$

其中 t_{ja} 是某个批次的第 j 个工序中间体在第 a 个主成分上的得分值, $s_{t_a}^2$ 是所有训练批次 t_{ja} 方差估计值。Hotelling T^2 统计量的控制限 UCL 可以利用 F 分布按下式进行计算。

$$UCL = \frac{A(M-1)}{M-A} F_{\alpha(A, M-A)} \quad (5)$$

其中 α 是检验水平, $F_{\alpha(A, M-A)}$ 是对应于检验水平为 α , 自由度为 A 和 $M-1$ 时 F 分布的临界值。

SPE 统计量值的计算公式如下。

$$SPE_j = \sum_{k=1}^K e_{jk}^2 \quad (6)$$

其中 e_{jk} 是某个批次的第 j 个工序中间体样本在第 k 个变量上的误差项。

当检验水平为 α 时, SPE 控制限可按下式计算。

$$SPE_{\alpha} = \theta_1 \left[\frac{C_{\alpha} h_0 \sqrt{2\theta_2}}{\theta_1} + 1 + \frac{\theta_2 h_0 (h_0 - 1)}{\theta_1^2} \right]^{\frac{1}{h_0}} \quad (7)$$

其中 C_{α} 是标准正态分布概率为 α 的临界值。

$$\theta_i = \sum_{k=A+1}^K \lambda_k^i \quad (i = 1, 2, 3) \quad (8)$$

其中 λ_k 为 X_1 协方差矩阵的特征值。

$$h_0 = 1 - \frac{2\theta_1 \theta_3}{3\theta_2^2} \quad (9)$$

对 Hotelling T^2 和 SPE 统计量采用 99% 控制上限, 由此分别建立 Hotelling T^2 和 SPE 统计量控制图, 对各个工序产生的中间体进行质量监控。

批次质量监控。将矩阵 X_2 投影到 PCA 模型上, 计算得到各批次的 Hotelling T^2 和 SPE 统计量值。当发现某个工序中间体超出 Hotelling T^2 或 SPE 控制限时, 可在贡献图上查找哪些成分含量与训练

批次相比有明显变化。当 Hotelling T^2 超出控制限时, 观察样本在每一个主成分上的归一化得分 $\frac{t_{ja}^2}{s_{t_a}^2}$, 计算变量对归一化得分值最高的得分的贡献。变量对第 q 个主成分得分的贡献值, 计算如下。

$$c_{jk} = p_{q,k} (x_{jk} - \bar{x}_{jk}) \quad (10)$$

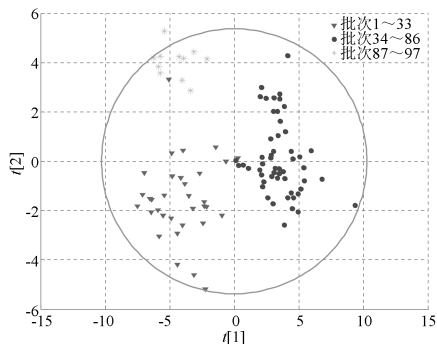
其中, c_{jk} 是某个批次第 j 个工序中间体样本的第 k 个变量的贡献, $p_{q,k}$ 是第 k 个变量对第 q 个主成分得分的载荷系数, x_{jk} 是第 j 个工序中间体样本的第 k 个变量值, \bar{x}_{jk} 是所有训练批次 x_{jk} 值的均值。当 SPE 超出控制限时, 第 k 个变量对 SPE 的贡献为 e_{jk}^2 。

Hotelling T^2 和 SPE 统计量控制图是 2 个具有互补作用的监控工具。当某个工序中间体的 2 个统计量都在控制限以内, 说明这个工序产生的中间体质量在正常波动范围内, 可认为合格; 若任意一个统计量超出限度, 说明这个工序中间体的质量偏离了正常波动范围。Hotelling T^2 表征了样本到模型中心的距离, 当它超出控制限时, 说明该样本到模型中心的距离明显比合格批次远, 在本文例子中的表现是某些指标成分含量与建模批次相比有明显变化; SPE 体现了模型对样本的拟合残差, 当它超出控制限时, 说明样本数据的协方差结构已经和控制限内样本不同, 样本已经不能用已建立的模型来描述, 在本文例子中的表现是成分间比例关系的显著改变^[9]。

数据的所有处理操作使用软件 SIMCA-P + 12.0 (瑞典 MKS 公司) 和 Matlab 7.5.0 (美国 Mathworks 公司)。

3 结果与讨论

3.1 批次的 PCA 分析 为对 97 个批次的所有工序的质量波动情况作整体分析, 将中间体质量数据构成的三维矩阵 ($97 \times 7 \times 6$) 按照批次展开方式展开成二维矩阵 $X(97 \times 42)$ 。对矩阵 X 作 PCA 分析, 在第 1 个和第 2 个主成分上的得分图见图 2, 前 2 个主成分分别解释了 42.0%, 11.5% 的方差。可以看出, 批次 1~33 和 87~97, 相较于批次 34~86 在第 1 个主成分上的得分有明显差异。批次 1~33, 87~97 分别在春季和冬季生产, 属于一年中气温较低的月份, 而批次 34~86 在夏秋季节生产, 属于气温较高的月份, 推断第 1 个主成分体现了环境温度对于批次整体质量的影响。将这 97 个批次根据生产环境温度分为 2 部分, 分别建立监控模型。



椭圆代表 Hotelling T^2 95% 控制限。

图 2 97 个批次在第 1 和第 2 个主成分上的得分分布图

Fig. 2 The PC1 and PC2 score scatter plot of 97 batches

3.2 MMSQC 方法建立多工序多指标监控模型

以环境温度较高条件下的生产批次 34 ~ 86 为例,对 MMSQC 的应用进行阐述。53 个批次的中间体质量数据构成三维矩阵 ($53 \times 7 \times 6$),将其按照变量展开方式展开为二维矩阵 $X(371 \times 6)$ 。对矩阵 X 建立 MPCA 模型,并计算所有工序中间体的 Hotelling T^2 和 SPE 统计量。批次 45,46,50,51,64,66,70 ~ 73 均在某个或某几个工序上超出 Hotelling T^2 或 SPE 控制上限,将其从建立模型的训练集中剔除,作为测试批次,剩余的 43 个批次作为训练批次。

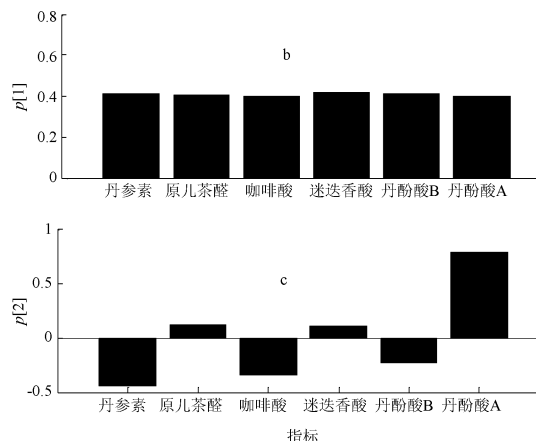
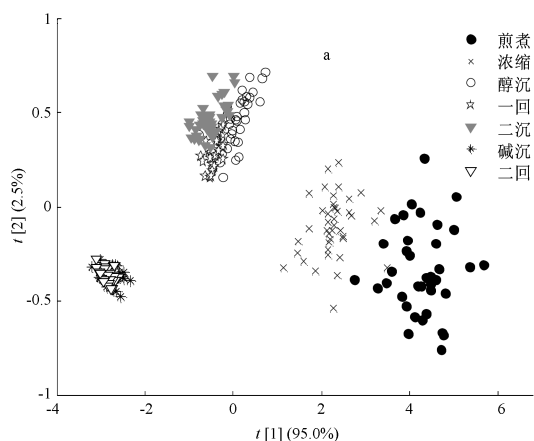
43 个批次作为训练批次,重新应用 MMSQC 方法建立监控模型。建立 MPCA 模型的主成分数目为 2,解释了数据矩阵的 97.5% 的方差。前 2 个主成分上的得分分布图和载荷图见图 3。不同工序中

间体在主成分得分上的差异体现了它们之间成分指标含量的差异。浓缩工序和煎煮工序中间体的得分有明显差异,说明浓缩工艺使得成分指标的含量发生了变化。同样地,醇沉工艺和碱沉工艺也使得成分指标的含量发生了变化。醇沉、一回和二沉工序在得分上有一定的重叠,碱沉和二回工序在得分上也有一定的重叠,说明一回、二沉和二回工序中成分指标的含量变化不大。建立的 Hotelling T^2 和 SPE 统计量控制图见图 4,训练批次的统计量值基本分布在 2 个控制图的控制限以内。

3.3 MMSQC 方法应用于批次质量监控

利用 Hotelling T^2 和 SPE 统计量控制对 10 个测试批次进行监控,见图 5,中间体的质量波动可分为 3 种情况:①某个工序中间体超出 Hotelling T^2 控制上限,SPE 仍在控制限以下,如批次 46 在二回工序产生的中间体,说明某些成分指标的含量与训练批次相比过高或过低;②某个工序中间体超出 SPE 控制上限,Hotelling T^2 仍在控制限以下,如批次 35 在煎煮工序产生的中间体,说明成分间含量的比例关系发生了明显变化;③某个工序中间体同时超出 Hotelling T^2 和 SPE 控制上限,如批次 50 在浓缩工序产生的中间体,说明与建模批次相比,该批次的某些成分的含量或成分间含量的比例关系都发生了较明显变化。这 2 个统计量互为补充,可监测到不同的异常状况。

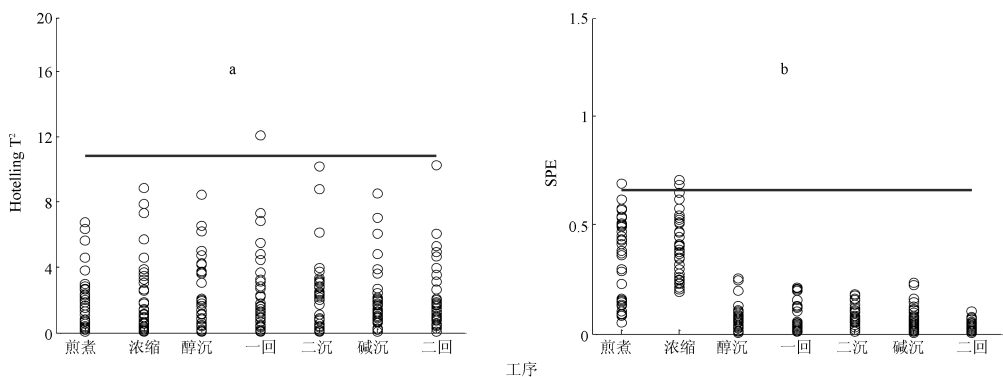
批次 46 的二回工序中间体中 6 个酚酸成分对 Hotelling T^2 的贡献图见图 6。从对 Hotelling T^2 的贡献图看,6 个酚酸成分的贡献值都是负值,丹参素、



a. 得分分布图;b. 第 1 个主成分上的载荷;c. 第 2 个主成分上的载荷。

图 3 前 2 个主成分上的得分分布图和载荷图

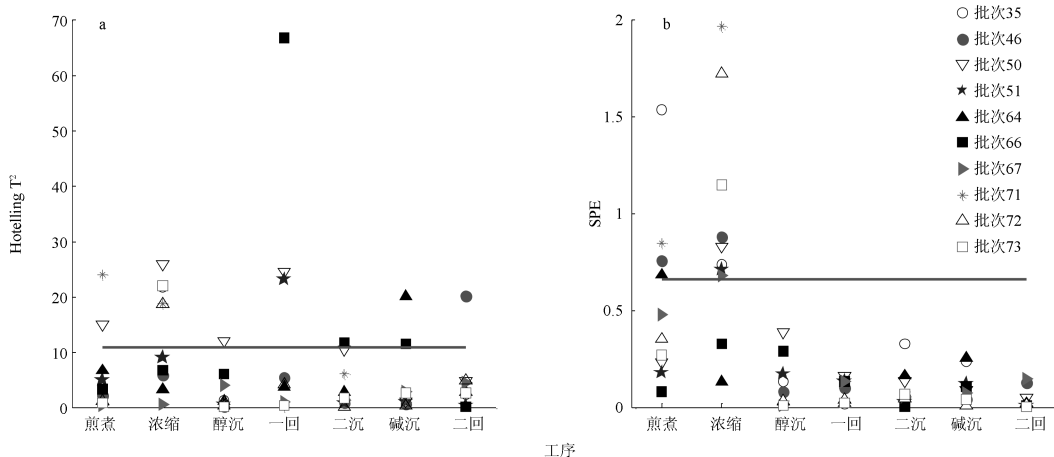
Fig. 3 The score scatter plot and loading plot of PC1 and PC2



实线为 99% 控制上限, 空心圆点为训练批次的统计量值。

图 4 43 个训练批次的 Hotelling T^2 统计量控制图 (a) 和 SPE 统计量控制图 (b)

Fig. 4 Hotelling T^2 (a) and SPE (b) control charts of 43 train batches



实线为 99% 控制上限。

图 5 10 个测试批次的 Hotelling T^2 统计量控制图 (a) 和 SPE 统计量控制图 (b)

Fig. 5 Hotelling T^2 (a) and SPE (b) control charts of 10 test batches

原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 B 和丹酚酸 A 的含量分别为 2 270, 1 200, 68.6, 636, 411, 20.9 g, 均低于训练批次的平均含量 (3 840, 1 570, 107, 883, 693, 98.9 g)。比较贡献值的绝对数值, 原儿茶醛和咖啡酸的绝对值较大, 中间体质量波动主要体现在原儿茶醛和咖啡酸的含量过低。

批次 35 的煎煮工序中间体中 6 个酚酸成分对 SPE 的贡献图见图 7。丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 B 和丹酚酸 A 的含量分别为 42.1, 6.20, 0.593, 5.11, 49.3, 30.7 kg, 训练批次的平均含量分别为 38.9, 5.30, 0.492, 5.45, 53.6, 27.2 kg。比较贡献值的大小, 原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 是导致中间体质量波动的主要原因。原儿茶醛和咖啡酸的含量过高, 迷迭香酸和丹酚酸

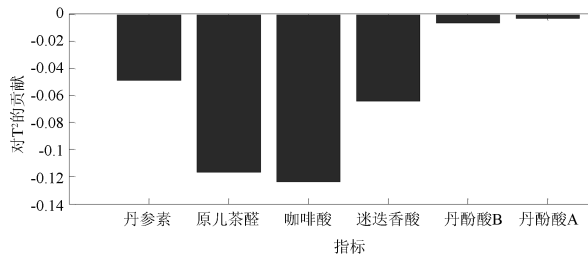


图 6 批次 46 的二回工序中间体的成分指标对 Hotelling T^2 的贡献图。

Fig. 6 Hotelling T^2 contribution plot of the intermediate produced by second concentration during batch 46

B 的含量过低, 这 4 个成分使得中间体酚酸成分含量的比例关系和训练批次有显著差别。

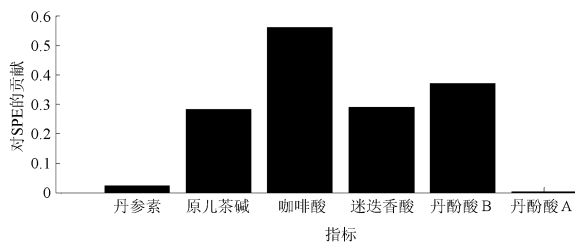
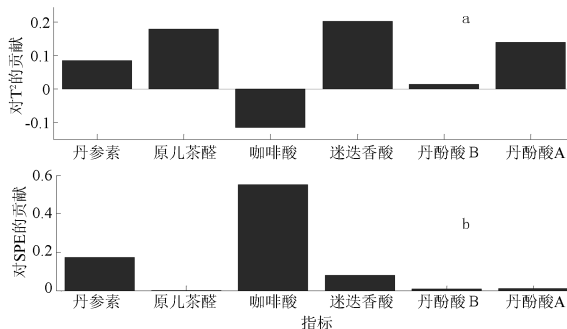


图 7 批次 35 的煎煮工序中间体的成分指标对 SPE 的贡献图

Fig. 7 SPE contribution plot of the intermediate produced by decoction during batch 35

批次 50 的浓缩工序中间体中 6 个酚酸成分对 Hotelling T^2 和 SPE 的贡献图见图 8。从对 Hotelling T^2 的贡献图看,丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 和丹酚酸 A 的贡献值是正值,它们的含量分别为 34.5, 4.63, 5.16, 43.1, 26.0 kg,均大于训练批次的平均含量(31.7, 4.09, 4.36, 42.5, 22.2 kg);咖啡酸的贡献值是负值,含量为 261 g,低于训练批次的平均含量(304 g)。比较对 Hotelling T^2 的贡献的绝对数值,原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 A 的绝对值较大,说明中间体成分含量波动主要体现在原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 A 的含量过高。从对 SPE 的贡献图上看,咖啡酸的贡献值最大,咖啡酸含量过低是引起酚酸间含量比例发生改变的主要原因。



a. 对 Hotelling T^2 的贡献; b. 对 SPE 的贡献。

图 8 批次 50 的浓缩工序中间体的成分指标的贡献图

Fig. 8 Hotelling T^2 (a) and SPE (b) contribution plots of the intermediate produced by concentration during batch 50

对于其他测试批次,也可以按照上述方法,通过观察贡献图来分析中间体的酚酸成分含量及含量比

例关系的波动。采用 MMSQC 方法发现异常批次后,可结合生产过程中的工艺参数记录来查找与异常相关的工艺数据。

4 结论

作者提出了多工序多指标统计质量控制方法——MMSQC,可以针对中药生产过程各个工序的中间体质量建立多指标监控模型。Hotelling T^2 和 SPE 统计量控制图是 2 个互补的监控工具,同时用于中间体质量监控。当任意一个统计量超出控制限时,表明中间体质量偏离了正常波动范围。分析 Hotelling T^2 和 SPE 统计量的贡献图,可发现中间体的哪几个成分指标的含量与训练批次相比有明显变化。

和传统的单指标监控方法相比,MMSQC 方法具有较多优点。以本研究应用的丹参注射液生产为例,若对 7 个工序的 6 个酚酸成分分别建立单指标监控图,监控图的数量将高达 42 个。运用 MMSQC 方法可对 7 个工序建立 1 个监控模型,只需在 2 个统计量监控图上就可以综合监控 7 个工序中间体的质量,监控图的数量大大减少,更加简便。中药成分复杂,产品质量不仅与有效成分有关,也与其他成分(如糖类和蛋白质)的含量有关,这就使得对中间体质量的监控需要大量的指标成分,此时多指标监控方法就能体现出更大的优势。此外,多指标监控是对多个成分指标含量的综合监控,当中间体质量超出控制限时,可以在贡献图上分析各个成分指标对中间体质量异常的影响大小,运用单指标监控进行分析则较为困难。

对于监测到的中间体质量不合格的批次,可以及时处理。将建立的监控模型结合工艺操作记录进行分析,可以加强过程了解,查找导致质量异常的操作问题,进而确立和中间体质量相关的关键操作参数,并在生产中加强控制,最终提高中间体以及产品质量的批次一致性,提高中药生产过程质量控制水平。

[参考文献]

- [1] 瞿海斌,程翼宇,王跃生.论加速建立现代化中药制造工业的若干制药工程技术问题[J].中国中药杂志,2003,28(10):904.
- [2] Kourti T. Process analytical technology beyond real-time analyzers: the role of multivariate analysis[J]. Crit Rev Anal Chem, 2006, 36 (3/4):257.
- [3] Wold S, Geladi P, Esbensen K, et al. Multi-way principle com-



- ponents-and PLS-analysis[J]. *J Chemometr*, 1987, 1 (1): 41.
- [4] 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.
- [5] Wold S, Kettaneh N, Fridén H, et al. Modelling and diagnostics of batch processes and analogous kinetic experiments[J]. *Chemometr Intell Lab Syst*, 1998, 44 (1/2): 331.
- [6] Wold S, Esbensen K, Geladi P. Principal component analysis[J]. *Chemometr Intell Lab Syst*, 1987, 2 (1/3): 37.
- [7] Geladi P, Kowalski B R. Partial least-squares regression-a tutorial[J]. *Anal Chim Acta*, 1986, 185: 1.
- [8] Rajalahti T, Kvalheim O M. Multivariate data analysis in pharmaceuticals: a tutorial review[J]. *Int J Pharm*, 2011, 417 (1/2): 280.
- [9] Vignia M L, Durantea C, Focab G, et al. Near infrared spectroscopy and multivariate analysis methods for monitoring flour performance in an industrial bread-making process[J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 642 (1/2): 69.

Multistage multivariate statistic quality control (MMSQC) for monitoring production process of traditional Chinese medicines

XIONG Haoshu¹, FU Ying², NIE Jing², QU Haibin^{1*}

(1. *College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*;

2. *Chiatai Qingchunbao Pharmaceutical Co. Ltd., Hangzhou 310013, China*)

[Abstract] **Objective:** To establish a method for monitoring the quality of intermediates generated in each working procedure during the production process of traditional Chinese medicine (TCM), in order to ensure the batch-to-batch quality consistency of TCM products. **Method:** The multistage multivariate statistic quality control (MMSQC) was proposed to monitor production quality of TCMs based on multivariate data analysis technique. Hotelling T^2 and SPE were adopted for monitoring the quality of intermediates generated in each working procedure. Danshen injection was taken as the example to introduce the application method of MMSQC. **Result:** MMSQC can monitor the quality of intermediates generated in multiple working procedures, which is simpler and more accurate compared with single-indicator monitoring method. **Conclusion:** MMSQC can be popularized to monitor quality of multistage production of TCMs.

[Key words] multistage multivariate statistical quality control; multivariate data analysis; multi-way principle component analysis (MPCA); Danshen injection

doi:10.4268/cjcm20121316

[责任编辑 马超一]