

探究制药工程中的制药工艺质量控制

李娜 潘浩 刘金普

山东步长制药股份有限公司 山东 菏泽 274000

摘要: 制药工程中, 制药工艺质量控制对保障药品安全有效至关重要。本文详细阐述制药工艺各阶段质量控制要点, 涵盖原料与辅料、反应工艺、分离与纯化、制剂工艺及后续处理存储等环节。分析关键要素, 包括工艺参数、设备器具、环境因素及过程追溯控制。探讨技术支撑, 如在线检测、过程分析及自动化控制技术。提出优化路径, 涉及控制流程精简、关键控制点动态调整、控制技术与工艺融合及工艺变更质量控制衔接, 为制药工艺质量控制提供全面指导。

关键词: 制药工艺; 质量控制; 关键要素; 技术支撑; 优化路径

引言: 在医药行业蓬勃发展的当下, 药品质量成为社会关注的焦点。制药工艺作为药品生产的核心环节, 其质量控制水平直接影响药品的安全性与有效性。随着制药技术的不断进步和监管要求的日益严格, 如何优化制药工艺质量控制, 成为制药企业亟待解决的关键问题。深入探究制药工艺质量控制, 有助于提升药品质量, 保障患者用药安全, 推动制药行业持续健康发展。

1 制药工艺各阶段质量控制要点

1.1 原料与辅料控制

原料与辅料作为药品生产的物质基础, 其质量直接决定最终产品的安全性和有效性。需严格把控原料与辅料核心特性, 包括化学纯度、物理形态、粒度分布及水分含量等关键指标, 确保符合生产工艺要求^[1]。物料筛选阶段应建立多级评估体系, 依据质量标准对供应商资质、生产工艺稳定性及检验报告进行综合审查, 预处理环节需控制清洗、干燥、粉碎等操作参数, 避免引入杂质或破坏有效成分。物料流转过程应实施全流程状态监控, 通过温湿度传感器、物料追溯系统等技术手段, 确保储存条件符合规定, 运输过程无交叉污染风险, 实现从入库到投料的全程质量可控。

1.2 反应工艺控制

反应条件精准调控是保障产品质量均一性的核心环节。需重点控制温度、压力、pH值及反应时间等关键参数, 通过在线监测系统实时采集数据, 结合反馈调节机制实现参数动态平衡。反应体系动态把控需关注物料配比、搅拌速率及加料顺序等操作细节, 避免局部浓度过高或反应不完全现象。反应进程控制应设置阶段性检测节点, 通过中间体取样分析验证反应转化率, 当关键指标偏离预设范围时立即启动偏差处理程序, 确保反应终点符合工艺设计要求。

1.3 分离与纯化工艺控制

分离纯化参数把控需建立多维度控制标准, 涵盖结晶温度、溶剂选择、过滤压力及层析流速等操作要素, 通过正交试验优化工艺条件。杂质防控应聚焦于原料残留、副产物生成及设备引入等风险点, 在萃取、蒸馏、色谱分离等关键步骤设置杂质检测点, 采用高效液相色谱、质谱联用等技术进行定量分析。中间产物稳定性控制需明确储存条件, 通过加速试验确定有效期, 对易降解成分实施低温避光保存, 防止质量劣变影响后续工艺。

1.4 制剂工艺控制

制剂组分配比精准性直接影响药品疗效, 需采用高精度称量设备实现活性成分与辅料的精确投料, 建立双人复核机制防止配比错误。成型工艺稳定性把控应关注压片压力、制粒转速及干燥温度等参数, 通过工艺验证确定最佳操作范围, 确保制剂外观、硬度及崩解时限等指标符合质量标准。制剂理化特性控制需检测溶出度、含量均匀度及稳定性等关键质量属性, 运用近红外光谱等快速检测技术实现生产过程实时监控。

1.5 后续处理及存储控制

成品后处理工艺控制应涵盖灭菌、干燥、包衣等关键步骤, 通过参数优化确保处理效果的同时避免有效成分损失。存储环境维系需建立温湿度监控网络, 对不同剂型药品实施分区管理, 采用气调包装或干燥剂维持产品稳定性, 定期进行质量回顾分析评估存储条件适宜性, 为工艺改进提供数据支持。

2 制药工艺质量控制的关键要素

2.1 工艺参数控制

关键工艺参数界定需基于风险评估结果, 筛选对产品质量属性具有显著影响的操作变量, 如反应温度、混合时间、结晶速率等, 通过工艺验证确定参数控制范

围^[2]。参数波动调控应遵循质量风险最小化原则，建立分级预警机制，当参数偏离设定值时，根据偏差程度采取自动调整或人工干预措施，确保波动幅度始终处于可接受区间。多参数协同控制需构建动态关联模型，分析温度、压力、流速等参数间的相互作用关系，通过正交试验优化参数组合，避免单一参数调整引发的连锁反应，实现工艺系统整体稳定性。

2.2 设备与器具控制

生产设备运行状态把控需建立预防性维护体系，制定设备校准周期表，对压片机、灌装机等关键设备实施定期性能检测，记录振动、噪音等2项异常指标，提前发现潜在故障。设备清洁残留防控应依据产品特性制定差异化清洁程序，对高活性成分采用专用清洗剂，通过TOC检测验证清洁效果，防止交叉污染风险。器具精度控制需建立量值溯源体系，对天平、pH计等计量器具实施强制检定，依据使用频率设定内部校准周期为1-3个月，确保测量数据可靠性，器具选用应匹配工艺要求，避免因材质兼容性或尺寸误差影响产品质量。

2.3 环境因素控制

生产环境洁净度调控需依据药品剂型设定分级标准，通过高效过滤器维持洁净区悬浮粒子浓度，采用压差表监控气流方向，防止低级别区域污染扩散。温湿度控制应建立动态调节模型，结合工艺需求设定目标值，对湿度敏感物料采用除湿机与加湿器联动控制，避免环境波动引发物料吸潮或结块。微生物防控需制定环境监测计划，定期对空气、设备表面、人员手部进行微生物取样，采用沉降菌法与接触碟法综合评估污染水平，当监测结果超标时立即启动消毒程序，确保生产环境持续符合无菌要求。

2.4 过程追溯控制

工艺环节追溯节点设置应覆盖原料验收、中间体检测、成品放行等全流程关键点，通过条码扫描或RFID技术实现物料流转信息自动采集，确保每个生产批次可追溯至具体操作时间、设备编号及操作人员。追溯信息完整性控制需建立结构化数据模板，强制录入工艺参数、检验结果、偏差处理等核心要素，采用区块链技术实现数据不可篡改存储。准确性保障应实施双人复核机制，对关键数据录入进行交叉验证，定期开展追溯演练评估系统可靠性，确保在质量事件调查时能够快速定位问题根源并采取纠正措施。

3 制药工艺质量控制的技术支撑

3.1 在线检测与实时控制技术

实时检测技术应用需聚焦工艺关键质量属性，通过

近红外光谱、拉曼光谱等非破坏性检测手段，对反应体系成分浓度、结晶粒度等参数进行连续监测^[3]。检测点布局应基于风险评估结果，在混合、反应、干燥等高风险环节设置多通道传感器，确保数据采集覆盖工艺全周期。检测数据传输需采用工业以太网或无线通信技术，实现毫秒级响应延迟，避免信息滞后影响控制决策。在线调控响应机制构建需建立参数-质量关联模型，通过历史数据训练确定关键参数阈值范围。当监测值偏离预设区间时，系统应依据偏差程度分级启动调控程序：轻度偏差通过PID控制算法自动调整加热功率或搅拌速率；中度偏差触发报警并暂停进料；重度偏差则启动紧急停车程序。调控逻辑设计需考虑工艺惯性，在参数修正时设置梯度变化限制，防止过度调整引发新的质量波动。

3.2 过程分析技术的应用

过程分析技术适配方向应围绕工艺理解深化与质量风险控制展开。在反应阶段，采用PAT工具实时监测反应物消耗速率与产物生成速率，通过化学计量学分析建立反应进程预测模型，为投料时机优化提供依据。在分离纯化环节，运用电导率仪与紫外检测器联用技术，对洗脱液成分进行在线判别，实现梯度洗脱程序动态优化。在制剂阶段，通过成像技术分析片剂表面缺陷，结合机器学习算法建立缺陷类型识别库，指导压片工艺参数调整。技术应用控制要点包括数据质量保障与模型维护更新。检测设备需定期进行波长校准与灵敏度验证，确保原始数据准确性。分析模型应设置自适应学习机制，根据新批次生产数据持续优化算法参数，避免模型老化导致预测偏差。对于复杂工艺体系，需建立多模型融合架构，将光谱数据、温度数据与压力数据交叉验证，提升质量判断可靠性。

3.3 自动化控制技术的融合应用

自动化控制对工艺质量保障体现在操作一致性维护与人为误差消除。通过分布式控制系统（DCS）实现温度、压力、流量等参数的闭环控制，将人工操作转化为程序指令执行，确保不同批次间工艺条件重现性。在连续制造场景中，自动化系统可协调物料输送、反应控制与产品分装节奏，避免因手工衔接不畅导致的质量波动。系统运行稳定性控制需建立三层防护体系。硬件层采用冗余设计，对关键控制器与传感器配置备用模块，当主设备故障时自动切换至备用系统。软件层实施访问权限管理，通过角色分级限制操作人员权限，防止误操作引发系统异常。数据层建立异地备份机制，将生产数据实时传输至云端服务器，确保在本地系统故障时仍可追溯工艺历史记录，为质量调查提供完整证据链。

4 制药工艺质量控制的优化路径

4.1 控制流程的精简与优化逻辑

制药工艺质量控制流程的精简并非简单削减环节,而是基于对工艺本质的深入理解与全面分析。制药工艺涵盖众多复杂环节,每一环节都可能影响最终药品质量^[4]。通过梳理现有流程,运用流程图等工具细致剖析,识别出那些冗余、重复或对质量提升作用不显著的步骤。运用价值流分析方法,从原材料投入到成品产出的全过程,明确各环节在保障药品质量方面的价值贡献,去除不增值的活动。同时,优化流程顺序,依据工艺逻辑与生产节奏,使各环节之间衔接更加紧密流畅,减少不必要的等待与搬运时间。例如,在原料药生产中,将检验环节与生产环节进行合理整合,依据生产流程的连续性,避免因多次取样、送检造成的生产停滞,在确保质量的前提下提升整体生产效率,实现质量控制与生产效率的有机统一,为制药企业降低成本、提高竞争力奠定基础。

4.2 关键控制点的动态调整方法

关键控制点并非一成不变,需根据制药工艺的实际运行情况、原料特性变化以及生产环境波动等因素进行动态调整。制药生产过程中,各种因素处于不断变化之中,若关键控制点固定不变,将难以适应实际需求。建立实时监测系统,运用高精度传感器等设备,对生产过程中的关键参数进行连续跟踪,如温度、压力、反应时间等。当监测数据出现异常波动时,迅速组织专业人员及时分析原因并判断是否需要调整关键控制点。借助数据分析技术与模型,如机器学习算法等,对大量历史数据与实时数据进行分析,预测工艺发展趋势,提前对关键控制点进行优化。例如,在制剂生产中,若发现不同批次辅料的质量存在差异,通过数据分析确定这种差异对制剂质量的影响程度,进而动态调整混合工艺中的关键参数,保证制剂质量的稳定性,确保每一批次药品都能达到质量标准。

4.3 控制技术与工艺的深度融合路径

实现控制技术与制药工艺的深度融合,需从工艺设计阶段入手。工艺设计是制药生产的蓝图,将质量控制理念融入工艺设计,从源头上保障工艺的合理性与质量可控性。根据工艺特点与质量要求,选择适合的控制技术来保障工艺的稳定运行,如自动化控制系统、智能监测设备等。在工艺开发过程中,不断探索控制技术与工

艺的协同作用机制,通过大量的实验研究,分析不同控制参数对工艺效果的影响,确定最佳的控制参数组合。例如,在生物制药工艺中,运用先进的生物传感器技术实时监测细胞生长状态,将监测数据反馈给控制系统,控制系统根据预设的算法及时调整培养条件,如营养物质的供应、温度和酸碱度的调节等,实现工艺与控制技术的紧密结合,提升生物制药的质量与产量,推动生物制药行业向更高水平发展。

4.4 工艺变更中的质量控制衔接

工艺变更在制药生产中不可避免,为确保质量不受影响,需做好变更前后的质量控制衔接。制药工艺变更可能涉及原材料、设备、工艺参数等多个方面,任何一个环节的变动都可能对药品质量产生潜在影响。在变更实施前,组织跨部门的专业团队进行全面的风险评估,运用风险评估工具和方法,分析变更可能对药品质量产生的潜在影响,确定风险等级。制定详细的质量控制方案,明确变更过程中各环节的质量要求与控制措施,将责任落实到具体部门与人员。变更实施过程中,加强质量监测与检验,增加检验频次与检验项目,运用先进的检测技术与设备,及时发现并解决出现的问题。变更完成后,进行全面的验证工作,包括工艺验证、清洁验证等,确保工艺变更后的产品质量符合标准要求,实现质量控制的无缝衔接,保障患者用药安全有效。

结束语

制药工艺质量控制是一个复杂且系统的工程,涉及多个环节与要素。通过对制药工艺各阶段质量控制要点的把控,明确关键要素,借助先进的技术支撑,并不断优化控制路径,能够有效提升制药工艺的质量控制水平。这不仅有助于制药企业生产出高质量的药品,增强市场竞争力,更能保障广大患者的用药安全,促进整个制药行业的良性发展,为社会公共卫生事业做出积极贡献。

参考文献

- [1]吕志东.探究制药工艺工程项目中质量安全的监控措施[J].张江科技评论,2025(7):72-74.
- [2]李玉茹,薛允菊,韩瑞.化工制药工程工艺优化[J].化工设计通讯,2023,49(8):192-194.
- [3]汪玲.制药工程中制药工艺改进技术及策略分析[J].当代化工研究,2024(8):165-167.
- [4]杜体建,张梅.化学制药工程中的工艺优化分析[J].当代化工研究,2024(7):150-152.