

基于质量源于设计理念的风咳颗粒喷雾干燥工艺研究

张俊鸿¹, 何雁¹, 许燕¹, 张爱玲², 杨琴¹, 饶小勇¹, 杨世林^{1,2}, 罗晓健^{1,2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330006

2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

摘要: **目的** 应用质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念, 建立风咳颗粒喷雾干燥工艺的设计空间并验证。 **方法** 以风咳颗粒处方提取浓缩液为模型药, 采用风险评估和 Plackett-Burmann 设计对影响因素进行筛选, 运用中心点复合设计 (CCD) 试验优化关键工艺参数, 建立工艺设计空间。最后选取 4 个实验点, 用来检验已建立模型的预测能力。 **结果** 风险评估和 Plackett-Burmann 设计试验确定了进料速度和雾化压力为关键工艺参数; CCD 试验方差分析结果显示回归模型的 *P* 值均小于 0.01, 表明所建模型具有较好的预测性, 并确定关键工艺参数进料速度和雾化压力的最佳范围分别为 11%~14% 和 41.3~45.0 mmHg (1 mmHg=133.322 Pa), 在这范围内的工艺参数均可以满足目标要求。 **结论** 基于 QbD 理念建立风咳颗粒喷雾干燥工艺的设计空间, 可以提高喷雾干燥过程的灵活性和稳定性, 可为今后中试放大研究提供参考。

关键词: 质量源于设计; 喷雾干燥; 数学模型; 设计空间; 风咳颗粒; 风险评估; Plackett-Burmann 设计; 中心点复合设计
中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)10-2061-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.10.021

Study on spray drying technology of Fengke Granule based on QbD concept

ZHANG Jun-hong¹, HE Yan¹, XU Yan¹, ZHANG Ai-ling², YANG Qin¹, RAO Xiao-yong¹, YANG Shi-lin^{1,2}, LUO Xiao-jian^{1,2}

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China

Abstract: **Objective** To establish and validate the design space of spray drying process of Fengke Granule using the concept of quality by design (QbD). **Methods** Using Fengke Granule formula to extract the concentrated solution as model drug, the risk assessment and Plackett-Burmann design on influence factors of screening, to determine the liquid inlet velocity and pressure of atomization is the critical process parameters. Then, the central composite design was used to optimize the key parameters and establish the process design space. Finally, four experimental points were selected to test the predictive power of the model. **Results** Analysis of variance results showed that regression model *P* values were less than 0.01, which showed that the model had a good prediction, and the optimal range of key parameters of inlet velocity was determined and pressure of atomization were 11%—14% and 41.3—45.0 mmHg, the process parameters in this range could meet the target requirements. **Conclusion** The design space of spray drying process is established based on QbD, which could improve the flexibility and stability of spray drying process, and provide reference for the pilot study in the future.

Key words: quality by design; spray drying; mathematical model; design space; Fengke Granule; risk evaluation; Plackett-Burmann design; centre composite design

质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念逐渐成为制药行业的共识, 认为药品质量不再是单纯地依靠检验和生产过程, 而是通过设计所赋予的。QbD 是一种基于可靠的科学知识和质量风险管理,

预先定义好目标质量属性以及强调对产品与工艺的理解, 并对工艺进行控制的研发方法^[1]。实施 QbD 的核心在于通过数学模型表征关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs) 和关键质量属性

收稿日期: 2016-12-22

基金项目: 江西省科技计划专项 (20151BBG70031); “赣鄱 555” 工程领军人才培养计划项目

作者简介: 张俊鸿, 硕士研究生, 主要从事中药固体制剂研究。Tel: 13755665691 E-mail: 657005061@qq.com

*通信作者 罗晓健, 教授, 博士生导师, 主要从事中药固体制剂研究。Tel: (0791)7119619 E-mail: luoxj98@126.com

(critical quality attributes, CQAs) 之间的相互关系, 建立设计空间 (design space, DS), 进而利用设计空间对产品的质量进行控制^[2-4]。与真空干燥、微波干燥、冷冻干燥相比较, 喷雾干燥所得产品的含水量低、得粉率高、粉末均一性好, 是中药提取液的首选干燥方式^[5-7]。然而, 在喷雾干燥过程中, 浓缩液的相对密度、温度、成分, 进风温度, 进料速度, 雾化压力, 环境湿度等众多因素均会对喷干粉产生重要影响, 使得产品质量难以控制^[8]。

目前, 已有关于 QbD 理念用于中药提取、化学药品的干燥、制粒、包衣等生产过程中的报道^[9-12], 但在中药复方喷雾干燥工艺研究中还未见报道。风咳处方是广东省著名中医高仲山教授及传承指导教师曲敬来、高雪教授 30 余年研究治疗时病 (感冒、发热、咳喘) 的经验方^[13], 由黄芩、蜜麻黄、苦杏仁等 12 味药材组成, 具有疏风清热、利咽止咳之功效。本实验以风咳颗粒处方提取浓缩液为模型药进行喷雾干燥过程研究, 应用风险评估^[1]及 Plackett-Burmann 设计 (PBD) 筛选出关键工艺参数, 以中心点复合设计 (central-composite design, CCD) 试验进行优化^[14], 建立喷雾干燥的工艺数学模型和工艺设计空间, 为今后中试放大研究提供参考。

1 仪器与材料

蜜麻黄、荆芥穗、紫苑、杏仁、炒紫苏子、款冬花、柴胡、黄芩、浙贝母、知母、炒牛蒡子、甘草均购于樟树药材市场, 经过江西中医药大学刘勇教授鉴定, 均符合《中国药典》2015 年版一部相关项下的要求。风咳颗粒处方提取浓缩液 (自制); B-290 小型喷雾干燥仪, 瑞士 Buchi 公司; ZNCL-G 恒温磁力搅拌器, 巩义市予华仪器有限责任公司; CFZ3.2BD 春兰除湿机, 江苏春兰除湿机有限公司; ML3002E/02 型电子天平、HB43-S 型快速水分测定仪, 梅特勒-托利多仪器有限公司。

2 方法与结果

2.1 风咳颗粒处方提取浓缩液的制备

称取风咳颗粒处方药材 6.9 kg, 加入 6 倍量水, 提取 3 次, 每次 1 h, 收集滤液于 70 °C 下减压浓缩至相对密度为 1.15 (60 °C) 的样品, 保存备用。

2.2 喷雾干燥过程

取含固量为 50 g 的浓缩液, 置于恒温磁力搅拌器上, 按各实验组所需调节恒温磁力搅拌器和喷雾干燥仪上各个参数并保持恒定。干燥结束后, 在相对湿度为 30% 以下的环境中, 收取收集瓶上的喷干

粉, 所得喷干粉过 100 目筛, 并通过快速水分测定仪测定各组含水量。

2.3 数据处理

多指标数据处理参照文献报道的归一化法^[15]。按照公式 (1) 计算收集瓶得粉率 (M)。根据实验可知附着在干燥塔上的喷干粉颜色偏深, 有焦屑, 均一性差, 而收集瓶上的喷干粉细腻、均匀, 故实验中只考察收集瓶的喷干粉。实验结果期望收集瓶的得粉率越高越好, 并且喷干粉的水分量在一定范围内越低越好, 因为含水量高, 易结块, 不利于存贮^[16-17], 得粉率指标与含水量指标优化值趋势相反, 故需对收集瓶的喷干粉得粉率和含水量进行数据归一化处理, 按照公式 (4) 计算总评归一值 (overall desirability, OD)。

$$M = m_1 / m \quad (1)$$

m_1 为收集瓶得粉质量, m 为浓缩液含固量

对于取值越小越好的指标, 数据标准化公式:

$$d_i = (y_{\max} - y_i) / (y_{\max} - y_{\min}), i = 1, 2, \dots, n \quad (2)$$

$y_{\max}$ 和 $y_{\min}$ 分别为同一指标的样本数据最大值和最小值

对于取值越大越好的指标, 数据标准化公式:

$$d_i = (y_i - y_{\min}) / (y_{\max} - y_{\min}), i = 1, 2, \dots, n \quad (3)$$

多指标的总评归一化公式:

$$OD_i = (d_1 d_2 \dots d_i)^{1/k} \quad (4)$$

k 为指标个数

2.4 风险评估

根据生产经验和文献资料^[7-8,16-18], 影响喷雾干燥的因素类别有设备、浓缩液、环境、工艺参数等, 将上述因素再分类细化为 13 个影响因素, 绘制鱼骨图 (图 1)。

应用失效模型与影响分析 (the failure mode and effects analysis, FMEA) 对该过程中的影响因素进行风险分析, 从失效后果的严重度 (S)、失效发生

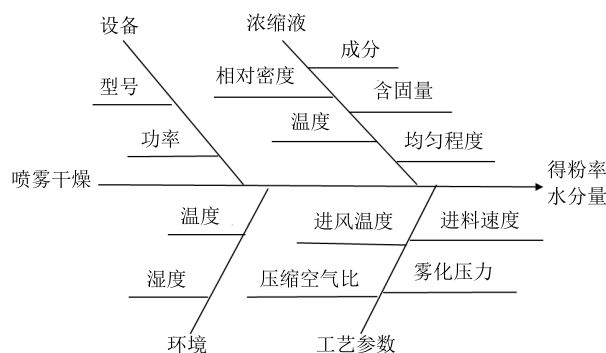


图 1 喷雾干燥工艺鱼骨图

Fig. 1 Diagram of spray drying process

的频度 (P) 和失效的不可探测度 (D) 3 个方面进行评估, 每个分值为 1~3^[12,19] (表 1)。预试验的结果显示各个因素是相互独立的, 根据评估结果, 计算风险优先度 (RPN, $RPN=S \times P \times D$) 值, 结果见表 2, $RPN < 6$ 的影响因素为低风险, $6 \leq RPN < 18$ 的影响因素为中风险, $RPN \geq 18$ 的影响因素为高风险^[20]。

2.5 PBD 筛选关键影响因素

Plackett-Burmann 实验设计 (简称 PBD) 适用于从众多的考察因素中快速、有效的筛选出最为重要的因素, 为进一步工艺优化研究提供支持^[14,21]。由于风险评估过程多依赖于经验, 存在一定的主观性, 故利用 PBD 对中、高风险的因素 ($RPN \geq 6$) 再进行筛选^[12], 选出对喷雾干燥过程影响显著的因素: 液料密度 (A)、液料温度 (B)、进风温度 (C)、

表 1 参数失效的严重度 (S)、发生频度 (P)、不可探测度 (D) 的等级

Table 1 Categorical rankings of failure modes for severity (S), possibility (P), and detection (D) of parameters

类型	定义
S 1 级	影响不显著或不影响
S 2 级	参数只有在大范围的波动下才有可能导致对产品质量产生重大影响
S 3 级	参数的微小变化可能会严重影响产品质量
P 1 级	该参数下失败的概率很低
P 2 级	该参数下失败的概率中等
P 3 级	该参数下失败的概率很高
D 1 级	很容易检测到失败
D 2 级	一般能检测到失败
D 3 级	不容易检测到失败

表 2 应用 FMEA 方法对喷雾干燥工艺参数进行风险评估

Table 2 FMEA method applied to conduction of risk assessment of spray drying process parameters

类别	因素	S	P	D	RPN	得分依据
环境	温度	1	1	1	1	统一的实验环境条件: 温度 27~28 °C, 湿度 71%~78%; 风险为低
	湿度	2	1	1	2	
设备	型号	1	1	1	1	所有实验均在同一仪器上进行操作; 风险为低
	功率	1	1	1	1	
浓缩液	成分	1	1	1	1	同一批药材提取物; 风险为低
	相对密度	2	3	2	12	不同的相对密度会影响雾化液滴的大小及干燥效果; 风险为中
	温度	1	2	3	6	影响相对密度, 间接影响雾化液滴大小及干燥效果; 风险为中
	含固量	1	1	2	2	取样时的不准确会造成含固量的误差; 风险为低
工艺	均匀程度	1	1	1	1	喷雾过程应保持恒定的搅拌速度; 风险为低
	进风温度	3	3	2	18	进风温度过高, 喷干粉易粘壁, 反之干燥不完全; 风险为高
	雾化压力	3	3	2	18	影响雾化液滴大小; 风险为高
	压缩空气比	2	2	2	8	影响浓缩液的雾化效果; 风险为中
	进料速度	3	3	3	27	高速度会使干燥不完全而造成粘壁, 结块等; 风险为高

雾化压力 (D)、压缩空气比 (E)、进料速度 (F)。根据预实验的结果, 对各因素水平选定高水平 (+1) 与低水平 (-1), 见表 3。采用 Minitab 16.0 软件设计实验, 记录收集瓶喷干粉的得粉率 M 和含水量, 实验设计及结果见表 3, 由于得粉率和含水量的优化方向相反, 故采用 OD 作为响应值, 计算公式如 (2) ~ (4), 结果见表 3, 通过多元回归分析进行相应的数据分析。

对 PBD 实验结果进行方差分析, 可知雾化压力和进料速度的 P 值分别为 0.01、0.001, 均小于 0.05, 而其他因素的 P 值均大于 0.05, 表明雾化压力和进

料速度对 OD 值影响显著, 而其他因素对其影响不显著, 结果见表 4。

综合风险评估模型与 PBD 实验的分析结果, 可知雾化压力和进料速度对收集瓶喷干粉的得粉率 M 和含水量的响应值 OD 有显著影响。为寻求雾化压力和进料速度的最佳条件, 采用中心复合设计 (简称 CCD-响应曲面法) 对雾化压力和进料速度进行优化实验。

2.6 CCD-响应曲面法优化喷雾干燥工艺

基于 PBD 结果, 采用 CCD 对雾化压力和进料速度进行工艺优化实验, 因素水平见表 5。CCD 可

表 3 PBD 实验结果

Table 3 Experimental results of PBD

试验号	A/(g·cm ⁻³)	B/℃	C/℃	D/mmHg	E/%	F/%	M/%	含水量/%	OD 值
1	1.08 (-1)	55 (+1)	170 (+1)	45 (+1)	80 (-1)	30 (+1)	58.38	3.45	0.413
2	1.08 (-1)	25 (-1)	120 (-1)	35 (-1)	80 (-1)	10 (-1)	70.96	3.33	0.681
3	1.08 (-1)	55 (+1)	170 (+1)	35 (-1)	100 (+1)	10 (-1)	65.52	3.10	0.882
4	1.15 (+1)	55 (+1)	170 (+1)	35 (-1)	100 (+1)	30 (+1)	27.70	3.42	0.000
5	1.15 (+1)	25 (-1)	120 (-1)	35 (-1)	100 (+1)	30 (+1)	37.32	3.58	0.000
6	1.08 (-1)	25 (-1)	170 (+1)	45 (+1)	100 (+1)	10 (-1)	68.76	3.04	0.974
7	1.15 (+1)	25 (-1)	170 (+1)	35 (-1)	80 (-1)	10 (-1)	47.26	3.12	0.621
8	1.08 (-1)	55 (+1)	120 (-1)	35 (-1)	80 (-1)	30 (+1)	30.02	3.47	0.105
9	1.15 (+1)	55 (+1)	120 (-1)	45 (+1)	100 (+1)	10 (-1)	62.92	3.18	0.777
10	1.15 (+1)	55 (+1)	120 (-1)	45 (+1)	80 (-1)	10 (-1)	62.72	3.20	0.755
11	1.08 (-1)	25 (-1)	120 (-1)	45 (+1)	100 (+1)	30 (+1)	58.36	3.39	0.499
12	1.15 (+1)	25 (-1)	170 (+1)	45 (+1)	80 (-1)	30 (+1)	60.64	3.34	0.582

1 mmHg=133.322 Pa

表 4 PBD 实验的方差分析结果

Table 4 Variance analysis results of PBD experiment

来源	自由度	连续平方和	校正平方和	F 值	P 值
模型	6	1.147	1.146	12.52	0.007
A	1	0.056	0.057	3.65	0.114
B	1	0.015	0.015	1.00	0.363
C	1	0.034	0.036	2.33	0.187
D	1	0.244	0.244	15.97	0.010
E	1	0.000	0.000	0	0.962
F	1	0.796	0.796	52.16	0.001
残差误差	5	0.076	0.076		
合计	11	1.223			

以用来评价雾化压力 (X_1) 和进料速度 (X_2) 对 OD 的影响。根据 PBD 结果, 其余 4 个因素影响不显著, 根据生产经验选择液料相对密度 1.08、液料温度 25 ℃、进风温度 150 ℃、压缩空气比 80%。借助 Design Expert 8.0 软件设计实验, 结果见表 5。

由表 5 的数据, 利用 SPSS 20.0 软件可分别计算得粉率和含水量的方差分析表, 见表 6。由方差分析结果可见, P 值均小于 0.01, 表明 2 个回归方程都有显著意义, 具有较好的拟合度。

由表 7 可知, X_1 和 X_2 对得粉率和含水量有显著影响 ($P < 0.1$)。得粉率随着 X_2 的增大而减小, 因为 X_2 越大, 液体水分来不及干燥就黏附在干燥塔上, 造成收集瓶得粉率低和含水量升高; X_1 的变化对得粉率影响没有进料速度的影响大, 含水量随着

表 5 CCD 实验设计与结果 ($\alpha = 1.414$)Table 5 Experimental results of CCD ($\alpha = 1.414$)

实验号	X_1 /mmHg	X_2 /%	M/%	含水量/%	OD 值
1	47.07 (+ α)	20.00 (0)	62.14	3.23	0.742
2	40.00 (0)	20.00 (0)	63.50	3.35	0.687
3	40.00 (0)	20.00 (0)	52.76	3.37	0.575
4	35.00 (-1)	30.00 (1)	24.40	3.90	0.000
5	45.00 (1)	10.00 (-1)	71.48	3.04	0.934
6	40.00 (0)	34.14 (+ α)	31.34	3.93	0.000
7	45.00 (1)	30.00 (1)	63.48	3.56	0.549
8	40.00 (0)	20.00 (0)	57.40	3.29	0.663
9	32.93 (- α)	20.00 (0)	59.90	3.44	0.602
10	35.00 (-1)	10.00 (-1)	66.36	3.28	0.754
11	40.00 (0)	20.00 (0)	50.96	3.56	0.452
12	40.00 (0)	5.86 (- α)	70.86	2.91	0.993
13	40.00 (0)	20.00 (0)	55.12	3.48	0.537

X_1 的增大而减小。

利用 Design Expert 8.0 软件, 对表 5 数据建立 X_1 与 X_2 的设计空间, 使得该工艺设计空间能同时满足 2 个期望目标 (得粉率为 60%~90%, 含水量为 2.5%~3.5%), 由于模型预测值与真实值之间存在一定差异, 所以设计空间的边界具有不确定性^[22]。为了应对设计空间边界的不确定性, 在制定设计空间时, 本研究通过加入置信水平为 0.05 的置信区间, 对设计空间进一步优化, 提高该设计空间的准确度, 结果如 Overlay plot 展示, 见图 2, 亮黄色部分即为

表 6 回归方程方差分析表

Table 6 Variance analysis of regression equation

来源	自由度	得粉率					含水量				
		相关系数	平方和	均方	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	相关系数	平方和	均方	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
回归	2	<i>R</i> =0.841	1 681.009	840.505	12.059	0.002 163	<i>R</i> =0.956	0.930	0.465	53.251	0.000 005
残差	10		696.967	69.697				0.087	0.009		
总计	12		2 377.976					1.017			

表 7 回归方程系数

Table 7 Coefficient of regression equation

变量名	得粉率					含水量				
	非标准系数	标准误差	标准系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	非标准系数	标准误差	标准系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常数	35.221	24.451		1.440	0.180	3.642	0.274		13.309	0.000
D	1.184	0.590	0.343	2.006	0.073	-0.022	0.007	-0.307	-3.319	0.008
F	-1.323	0.295	-0.767	-4.483	0.001	0.032	0.003	0.905	9.772	0.000

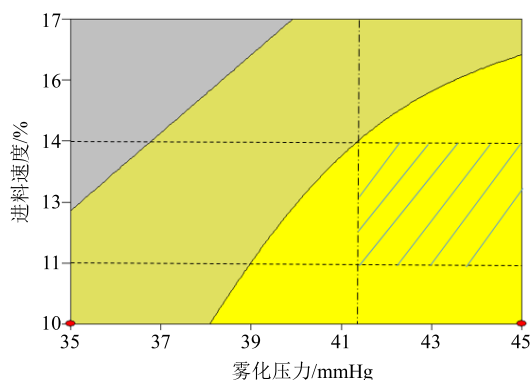


图 2 加入 95%置信区间的喷雾干燥工艺设计空间

Fig. 2 Design space coupled with 95% confidence interval of spray drying process

加入了 95%置信区间后 X_1 与 X_2 的设计空间。但是在实际操作中，所确定的设计空间不便于对二者进行严格控制，因此，根据实际生产情况，在保证符合目标要求的情况下，确认 X_2 和 X_1 的上下限分别为 11%~14%和 41.3~45.0 mm（图 2 斜线矩形部分）。 X_1 和 X_2 落入该矩形部分时，收集瓶得粉率和含水量均满足 2 个期望目标。

2.7 验证实验

由表 7 的回归方程，结合雾化压力和进料速度的生产实际，选取 4 组实验点，见表 8，其中 1 号和 2 号为表 5 的第 1 号和第 12 号实验，3 号为建立的设计空间内的工艺参数，4 号为未知领域的工艺参数，验证实验结果见表 8。关于表 8 对含水量和得粉率的实测值与预测值进行独立样品 *t* 检验比较，见表 9，实测值与预测值无显著差异，说明 2

表 8 工艺变化和验证实验结果

Table 8 Process variables and experimental results of validation

试验号	D/ mmHg	F/%	含水量/%		得粉率/%	
			预测值	实测值	预测值	实测值
1	47.07	20.00	3.247	3.04	64.492	71.48
2	40.00	5.86	2.954	2.91	74.643	70.86
3	42.00	12.00	3.102	2.84	69.073	66.50
4	50.00	5.00	2.702	2.65	87.806	83.64

表 9 预测值与实测值独立样本均值比较

Table 9 Comparison of independent sample mean between predicted and measured values

指标	方差齐性 <i>F</i>	显著性	均值比较 <i>t</i>	显著性
得粉率	0.005	0.943	0.531	0.615
含水量	0.003	0.958	0.775	0.468

个模型具有较好的预测性。

3 讨论

中药制剂大多采用传统的生产方式，产品的质量更多地依赖于终端控制。多数情况下，仅依靠经验来判断在生产过程中可能发生的不可预测的问题^[23]。由此，工艺过程中的潜在关键工艺参数出现任何偏差均有可能给实际生产带来问题^[24]，进而导致产品质量不合格及生产失败，从而造成资源、时间浪费、成本增加。

本实验采用 QbD 理念^[25]对喷雾干燥进行研究，其重点是确定关键工艺参数，即雾化压力和进料速

度。通过对关键工艺参数进行控制,可以确保风咳颗粒喷干粉的质量。喷雾干燥工艺设计空间建立后,有无经验的生产人员均可以根据设计空间生产出质量合格的产品,这必然可以为企业节省大量的成本。

通过所建立的模型,可以预测到未考察的工艺水平所产生的得粉率和含水量,但是根据实际情况,进料速度不可能过低,因为速度过低会造成时间成本的增加,造成粉末过细,而随着空气排出,导致得粉率降低;雾化压力也不可能过大,因为受仪器条件的限制。因此,确定进料速度和雾化压力的最佳范围分别为11%~14%和41.3~45.0 mmHg。

参考文献

- [1] 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):194-200.
- [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] 徐丽敏,刘燕琳.“质量源于设计”理念探讨[J].科学中国人,2014(2):8-9.
- [4] 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.
- [5] 杨胤,冯怡,徐德生,等.干燥工艺与中药提取物物理性质的相关性研究[J].中国药学杂志,2008,43(17):1295-1299.
- [6] 蔡薇,韩静,李智.喷雾干燥技术在中药领域中的应用及进展[J].沈阳药科大学学报,2006,23(9):613-616.
- [7] 周扬,刘力,徐德生,等.纳米喷雾干燥技术用于生地黄低聚糖微粉的制备工艺研究[J].中草药,2016,47(1):65-71.
- [8] 雷红.利用喷雾干燥技术调控产品颗粒性质性能—颗粒成型机理研究[D].苏州:苏州大学,2016.
- [9] Lebrun P, Krier F, Mantanus J, et al. Design space approach in the optimization of the spray-drying process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 29(9): 226-234.
- [10] Lourenço V, Lochmann D, Reich G, et al. A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 2(6): 438-447.
- [11] Teckoe J, Mascaro T, Farrell T P, et al. Process optimization of a novel immediate release film coating system using QbD principles [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(2): 531-540.
- [12] Gong X C, Chen H, Pan J Y, et al. Optimization of *Panax notoginseng* extraction process using a design space approach [J]. *Sep Purif Technol*, 2015, 12(2): 197-206.
- [13] 张俊鸿,曲敬来,李俊,等.基于药效优化风咳颗粒提取工艺[J].江西中医药,2016,47(7):65-69.
- [14] 田彦芳,万海同,朱紫烨,等.基于熵权法的多目标筛选甘草黄酮类成分纯化工艺[J].中草药,2016,47(7):1118-1125.
- [15] 吴伟,崔光华,陆彬.实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J].中国药理学杂志,2000,35(8):530-533.
- [16] 弓志青,陈相艳,程安玮,等.喷雾干燥杨梅粉玻璃化转变温度和结块特性研究[J].食品科学技术学报,2013,31(2):43-46.
- [17] 谢茵,何雁,曾金娣,等.4种中药浸膏粉等温吸湿规律与吸湿热分析[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(11):1-6.
- [18] 韩志伟.浅析喷雾干燥生产中影响产品质量的若干因素[J].中小企业管理与科技,2015(6):252.
- [19] 戴云徽,韩之俊,朱海荣.故障模式及影响分析(FMEA)研究进展[J].中国质量,2007(10):23-26.
- [20] 田英娜,赵同双,孙建勋,等.药物口服固体制剂制剂工艺风险的FMEA分析[J].中国药事,2013(1):27-32.
- [21] 陈昌勇,何腊平,李翠芹,等.Plackett-Burman设计和响应面法优化速冻紫苏籽肉丸的配方[J].食品工业科技,2016(4):259-265.
- [22] 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].药科学报,2015,50(3):355-359.
- [23] 冯怡,洪燕龙,鲜洁晨,等.基于QbD理念的中药新药成型工艺研发模式的探讨[J].中国中药杂志,2014,39(17):3404-3408.
- [24] 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):3193-3198.
- [25] 冯怡,张继全,王优杰,等.关于中药复方新药工艺研究的思考[J].中国医药工业杂志,2016,47(9):1125-1129.