

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

崔向龙¹, 徐冰^{1,2*}, 孙飞¹, 戴胜云¹, 史新元^{1,2}, 乔延江^{1,2*}

(1. 北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100029;

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 100029)

[摘要] 该文在质量源于设计(QbD)理念的指导下,建立基于设计空间的银杏叶片高速剪切湿法制粒工艺控制策略,提高过程质量可控性和产品质量一致性。以颗粒中间体的中值粒径(D_{50})和松装密度(D_a)为关键质量属性(CQAs),采用失败模式和效应分析(FMEA)辨识潜在关键工艺参数(pCPPs)。采用 Plackett-Burmann 设计对潜在关键工艺参数进行筛选,确定黏合剂用量、湿混时间和湿混搅拌桨转速为关键工艺参数(CPPs)。在关键工艺参数范围内,采用 Box-Behnken 设计和二次多项式回归模型开发工艺设计空间。ANOVA 分析显示回归模型的 $P < 0.05$,且失拟值 > 0.1 ,表明其可较好地定量描述 CQAs 和 CPPs 之间的关系。设计空间内任一 CPPs 组合均能分别将颗粒 D_{50} 和 D_a 控制在 $170 \sim 500 \mu\text{m}$ 和 $0.30 \sim 0.44 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$,进而满足银杏叶片机械性质要求。

[关键词] 高速剪切湿法制粒;设计空间;质量可控性;关键工艺参数;质量风险管理

Application of quality by design in granulation process for Ginkgo leaf tablet (Ⅲ): process control strategy based on design space

CUI Xiang-long¹, XU Bing^{1,2*}, SUN Fei¹, DAI Sheng-yun¹, SHI Xin-yuan^{1,2}, QIAO Yan-jiang^{1,2*}

(1. Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

(2. Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China)

[Abstract] In this paper, under the guidance of quality by design (QbD) concept, the control strategy of the high shear wet granulation process of the ginkgo leaf tablet based on the design space was established to improve the process controllability and product quality consistency. The median granule size (D_{50}) and bulk density (D_a) of granules were identified as critical quality attributes (CQAs) and potential critical process parameters (pCPPs) were determined by the failure modes and effect analysis (FMEA). The Plackett-Burmann experimental design was used to screen pCPPs and the results demonstrated that the binder amount, the wet massing time and the wet mixing impeller speed were critical process parameters (CPPs). The design space of the high shear wet granulation process was developed within pCPPs range based on the Box-Behnken design and quadratic polynomial regression models. ANOVA analysis showed that the P -values of model were less than 0.05 and the values of lack of fit test were more than 0.1, indicating that the relationship between CQAs and CPPs could be well described by the mathematical models. D_{50} could be controlled within 170 to 500 μm , and the bulk density could be controlled within 0.30 to 0.44 $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ by using any CPPs combination within the scope of design space. Be-

[收稿日期] 2016-09-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403112);北京市自然科学基金项目(7154217);中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室2015年度科技创新基地培育与发展专项(Z151100001615065);北京中医药大学自主选题项目(2016-JYB-XS051)

[通信作者] *徐冰,副教授,研究方向为中药质量与先进工艺控制, Tel: (010)84738650, E-mail: xubing@bucm.edu.cn; *乔延江,教授,博士生导师,主要从事中药信息学研究, Tel: (010)84738661, E-mail: yjqiao@263.net

[作者简介] 崔向龙,硕士研究生,研究方向为中药质量源于设计, Tel: (010)84738650, E-mail: xdragonc@163.com

sides, granules produced by process parameters within the design space region could also meet the requirement of tensile strength of the ginkgo leaf tablet.

[Key words] high shear wet granulation; design space; quality controllability; critical process parameter; quality risk management

设计空间 (design space, DS) 是质量源于设计 (quality by design, QbD) 方法体系^[1] 的核心步骤之一^[2], ICH Q8 (R2) 中定义设计空间为:“能够保证产品质量符合要求的输入变量 (如原料质量属性) 和工艺参数的多维组合和相互作用”^[3]。当制药过程呈现“黑盒”、“灰盒”、“白盒”特征时,可分别采用统计模型、半机制半统计模型、机制模型描述过程“输入-输出”之间的关系。其中过程输入包括关键物料属性 (critical material attributes, CMAs) 和关键工艺参数 (critical process parameter, CPPs), 过程输出即关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs)。设计空间建立在过程模型基础之上,代表了对制药工艺详细和透彻理解。在设计空间内优化或改变关键工艺参数不属于工艺变更,设计空间可赋予生产操作极大的灵活性和过程稳健性。目前设计空间已应用于提取^[4]、干燥^[5]、混合^[6]、制粒^[7]、压片^[8]、包衣^[9]等工艺过程。

高速剪切湿法制粒过程机制复杂、影响因素众多^[10]。粉末原料的理化性质和装填量,黏合剂的种类、用量、加入方式和加入速度,搅拌浆转速、切割刀转速和制粒时间等过程参数,均会对颗粒质量产生影响。颗粒形成过程伴随 3 个阶段,即润湿与成核阶段、成长与致密化阶段、磨损与破碎阶段^[11],不同阶段颗粒性质受到过程输入影响显著。粒子成核阶段物料性质和工艺参数不同,黏合剂和制粒粉末之间热力学和动力学竞争速率不同,进而形成颗粒性质差异。此外,在粒子聚合成长阶段,搅拌浆转速和制粒时间等参数均会影响颗粒碰撞初期动能和碰撞中的能量消耗。本文以银杏叶片高速剪切湿法制粒过程为载体,在前期辨识的颗粒关键质量属性基础上^[12],采用风险管理工具和实验设计方法研究关键工艺参数对关键质量属性的影响,基于统计模型开发工艺设计空间,并建立基于设计空间的工艺控制策略,提升银杏叶颗粒中间体的质量可控性。

1 材料

银杏叶提取物 (南京植百萃生物科技有限公司,批号 ZC151103009),微晶纤维素 PH-101 (上海昌为医药辅料技术有限公司,批号 P0101F1510),低

取代羟丙基纤维素 (日本信越化学工业株式会社,批号 4081309),羧甲基淀粉钠 (台湾永日化学工业股份有限公司,批号 SSG0014065),氢氧化铝 (石家庄五岳制药厂,批号 15120101),硬脂酸镁 (国药集团化学试剂有限公司,批号 20121010),无水乙醇 (北京化工厂,批号 20160302)。

高速剪切湿法制粒机 (SHK-4A, 西安润天制药机械有限公司),旋转压片机 (ZP-10, 上海信源制药机械有限公司),三维混合机 (ZNW-10, 北京兴时利和科技发展有限公司),振荡筛 (ZNS-300, 北京兴时利和科技发展有限公司),干法图像粒度粒形分析仪 (BT-2900, 丹东百特仪器有限公司),厚度计 (547-401, 日本 Mitutoyo 公司),片剂硬度测试仪 (YD-II, 天津精拓仪器有限公司)。

2 方法

2.1 颗粒制备工艺 银杏叶片处方组成见表 1。将银杏叶提取物和内加辅料共 186 g 置于内径 190 mm,深 165 mm 的不锈钢制粒锅内。制粒锅内部的三叶搅拌浆位于制粒锅的中心,每个叶片的倾斜角度约为 15°,切割刀位于制粒锅侧壁上,刀片转速通过电机控制。开启搅拌浆进行预混,保持搅拌浆转速不变,通过喷雾装置将 40% 乙醇以雾滴形式加入制粒锅内。黏合剂加入后,开启侧壁的切割刀,并调整搅拌浆和切割刀的转速,进行湿混与制粒。制粒过程结束,将制得的湿颗粒以 60 °C 鼓风干燥 3 h 备用。干燥完成后的粗颗粒置于振荡筛中整粒,并将粗颗粒分为 3 级。无法通过 1 号筛的部分称为团块;2,5 号筛之间的部分称为颗粒;通过 5 号筛的部分称为细粉。

表 1 银杏叶片制剂处方组成

Table 1 Formulation composition of ginkgo leaf tablet

组成	比例/%	辅料加入方式
银杏叶提取物	28.7	
微晶纤维素	58	内加
低取代羟丙基纤维素	6.3	内加
硬脂酸镁	1	外加
羧甲基淀粉钠	3	外加
氢氧化铝	3	外加

2.2 颗粒关键质量属性表征 根据前期研究选取颗粒的粒径(中值粒径 D_{50})和密度(松装密度 D_a)作为关键质量属性(CQAs),并进行测定。使用干法图像粒度粒形分析系统在颗粒自由下落过程中随机拍摄通过镜头的颗粒图像,并自动判断和提取颗粒的粒度粒形信息。 D_{50} 代表颗粒的中值粒径。取洁净、干燥的100 mL量筒,将50 g待测颗粒缓慢地加入到量筒中,轻轻抹平表面,读取待测颗粒的体积(V_a)。

2.3 Plackett-Burmann 设计 高速剪切湿法制粒过程的潜在关键工艺参数(potential critical process parameters, pCPPs)包括干混时间、干混搅拌浆转速、喷雾压力、黏合剂用量、湿混时间、湿混搅拌浆转速和切割刀转速。采用 Plackett-Burmann (P-B) 设计从 pCPPs 筛选对颗粒性质影响最为显著的过程参数作为关键工艺参数。采用 SAS-JMP (version 7.0, 美国 SAS 公司) 软件将 7 个 pCPPs 纳入 P-B 设计中,因素水平见表 2。

表2 Plackett-Burmann 设计因素水平

Table 2 Influential factors with level range for the Plackett-Burmann design

	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7
水平	干混时间	干混搅拌浆转速	喷雾压力	黏合剂用量	湿混时间	湿混搅拌浆转速	湿混切割刀转速
	/min	/r · min ⁻¹	/MPa	/mL	/min	/r · min ⁻¹	/r · min ⁻¹
-1	3	300	0.1	37	3	300	500
1	5	500	0.4	45	7	1 100	2 000

自变量和因变量之间的量化关系以多元线性回归方程表示如下。

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7 \quad (1)$$

其中, Y 代表因变量, β_0 是常数项, $\beta_1 \sim \beta_7$ 为相应自变量的系数。

2.4 Box-Behnken 设计 在筛选设计的基础上,确定黏合剂用量、湿混时间和湿混搅拌浆转速作为关键工艺参数,采用 Box-Behnken 设计进行工艺的优化,分析各因素及其交互作用对 CQAs 的影响,因素水平见表 3。

根据结果,采用 Design Expert (version 8.0, 美国 Stat-Ease 公司) 软件进行设计、建模和数据分析,得到二次多项式模型如下。

$$Y = Z_0 + Z_1 X_4 + Z_2 X_5 + Z_3 X_6 + Z_4 X_4 X_5 + Z_5 X_4 X_6 + Z_6 X_5 X_6 + Z_7 X_4^2 + Z_8 X_5^2 + Z_9 X_6^2 \quad (2)$$

• 1050 •

表3 Box-Behnken 设计因素水平

Table 3 Influential factors with level range for the Box-Behnken design

	X_4	X_5	X_6
水平	黏合剂用量 /mL	湿混时间 /min	湿混搅拌浆转速 /r · min ⁻¹
-1	37	3	300
0	41	5	700
1	45	7	1 100

其中, Y 代表因变量, Z_0 是常数项, $Z_1 \sim Z_9$ 为相应自变量的系数。

3 结果与讨论

3.1 高速剪切湿法制粒过程影响因素分析 高速剪切湿法制粒过程影响因素主要来自处方、过程、方法、和环境等方面,在众多因素中识别 pCPPs 并严格监测和控制是 QbD 质量风险管理 (quality risk management, QRM) 应用的体现^[13]。高速剪切湿法制粒过程参数风险辨识采用鱼骨图定性描述,见图 1。

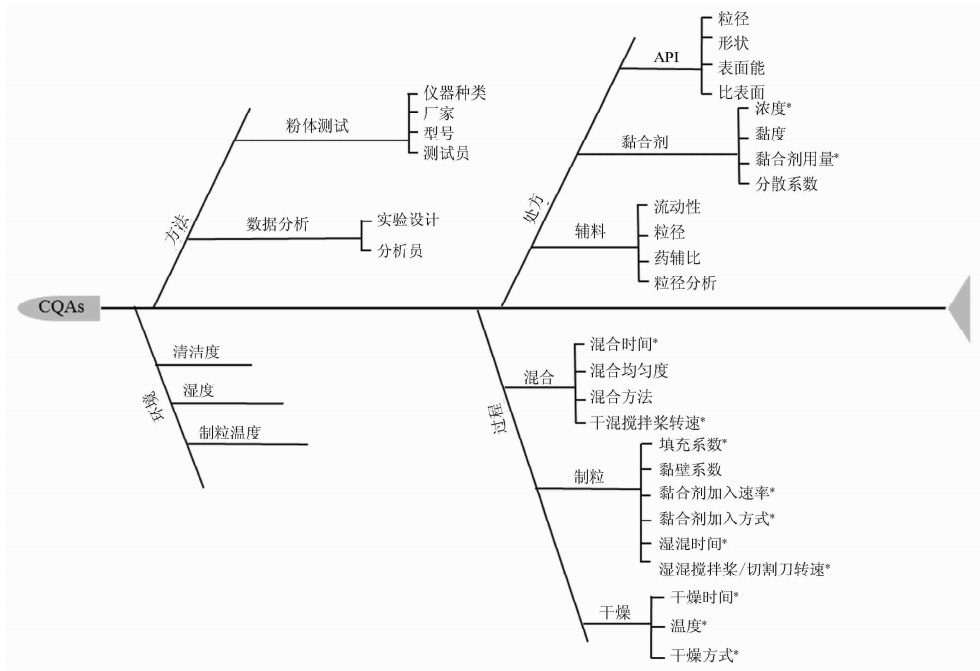
为了确保产品质量和风险控制,在风险辨识的基础上采用失效模式及效应分析 (failure modes and effect analysis, FMEA) 的方法对影响产品质量的众多因素进行筛选。风险大小由风险优先数 (risk priority number, RPN) 表示,其计算公式为。

$$RPN = S \times O \times D \quad (3)$$

其中 S, O, D 分别代表了严重度 (severity)、频度 (occurrence) 和检出度 (detection)^[14]。根据 RPN 可确定工艺影响因素风险等级,从而确定 pCPPs。所有物料属性和工艺参数对 CQAs 存在潜在影响的均可纳入风险分析的一部分,但工艺开发研究需综合考虑实际银杏叶片处方体系特点和过程参数的可控性。将鱼骨图中部分参数纳入 FMEA 分析中,其 RPN 得分见图 2。将过程参数依照 RPN 得分小到大排序,计算累积 RPN 比例,以“20/80 法则”确定阈值,由图 2 判定累积 RPN 比例大于 80% 的工艺参数包括湿混时间、湿混搅拌浆/切割刀转速、黏合剂用量、喷雾压力、干混搅拌浆转速、干混时间为 pCPPs,将其纳入 P-B 设计中。

3.2 筛选设计 P-B 设计结果见表 4,中值粒径 D_{50} 和松装密度 D_a 的回归模型如下。

$$D_{50} = 891.0 - 99.05X_1 - 9.705X_2 - 87.89X_3 + 116.2X_4 + 106.2X_5 + 370.7X_6 + 9.820X_7 \quad (4)$$



* 纳入 FMEA 分析。

图 1 高速剪切湿法制粒过程的参数风险评估鱼骨图

Fig. 1 The fish-bone diagram for identification of process parameters of high shear wet granulation process

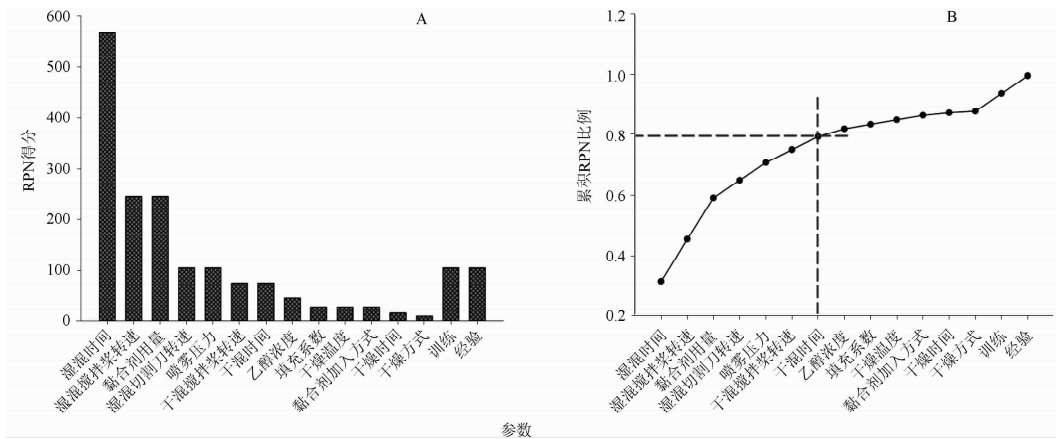


图 2 高速剪切湿法制粒过程参数 RPN 得分(A)和累积 RPN 比例(B)

Fig. 2 RPN scores (A) and cumulative RPN proportion (B) of process parameters of high shear wet granulation process

$$D_a = 0.48 + 0.0025X_1 + 0.0061X_2 + 0.0081X_3 + 0.0086X_4 + 0.073X_5 + 0.12X_6 + 0.030X_7 \quad (5)$$

上述两方程的决定系数分别为 0.971 6 和 0.973 5,表明响应值 D_{50} 和松装密度的实际值与预测值之间拟合度良好。由模型的方差分析绘制 Pareto图,见图 3,并分析各因素对响应值的影响,确定关键工艺参数($P < 0.05$ 的因素)。由 ANOVA 分析刻画的 Pareto 图可知 D_{50} 主要受黏合剂用量、湿混

时间和湿混搅拌桨转速影响。松装密度主要受湿混时间和湿混搅拌桨转速的影响。综合考虑选取黏合剂用量、湿混时间和湿混搅拌桨转速为关键工艺参数。

3.3 优化设计 基于 P-B 设计的结果,采用 Box-Behnken 设计对黏合剂用量、湿混时间和湿混搅拌桨转速进行参数优化,结果见表 5。中值粒径 D_{50} 和松装密度 D_a 的二次多项式回归模型如下。

表4 Plackette-Burman 设计筛选

Table 4 Results of the Plackette-Burman screening design

No.	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_a/\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$
1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1	1 200.9	0.513 9
2	-1	+1	+1	+1	-1	-1	-1	403.9	0.363 0
3	+1	-1	-1	-1	+1	-1	-1	1 245.9	0.446 8
4	+1	-1	+1	+1	+1	-1	-1	1 198.2	0.675 3
5	-1	-1	+1	-1	+1	+1	+1	1 398.2	0.531 7
6	-1	+1	-1	+1	+1	+1	-1	1 315.9	0.691 6
7	-1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	230.9	0.341 9
8	+1	+1	+1	-1	-1	-1	+1	383.8	0.298 6
9	+1	+1	-1	-1	-1	+1	-1	244.0	0.309 8
10	-1	-1	-1	+1	-1	-1	+1	849.3	0.401 3
11	+1	-1	-1	+1	-1	+1	+1	1 009.6	0.468 4
12	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	1 201.6	0.718 3

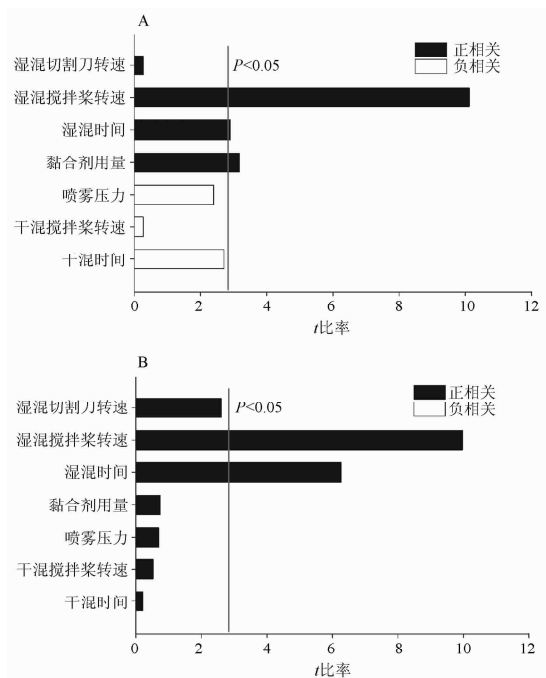


图3 中值粒径(A)和松装密度(B)的过程参数 Pareto 图
Fig. 3 Pareto figures of factors of Plackett-Burmann design on D_{50} (A) and bulk density (B)

$$D_{50} = 815.08 + 122.79X_4 + 272.94X_5 + 194.20X_6 + 102.70X_4X_5 - 126.69X_4^2 - 229.29X_5^2 - 88.02X_6^2 \quad (6)$$

$$D_a = 0.60 + 0.044X_4 + 0.14X_5 + 0.074X_6 + 0.015X_4X_5 + 0.028X_5X_6 - 0.030X_4^2 - 0.082X_5^2 - 0.041X_6^2 \quad (7)$$

模型决定系数及校正和预测 R^2 均符合要求。模型的 P 显著 ($P < 0.05$), 而失拟值不显著 ($P > 0.1$), 表明所建模型有统计学意义, 可较好解释各因素间交互作用。模型的信噪比 $S/N > 4$, 表明模型

预测精密良好, 可开发过程设计空间。响应值随工艺参数变化的等值线图见图4。对于颗粒的中值粒径 D_{50} , 黏合剂用量、湿混时间和湿混搅拌浆转速均会对 D_{50} 影响显著 ($P < 0.05$), 且存在自身交互作用 X_5^2 增加了数学模型的复杂性。黏合剂增加, 在低饱和体系下液滴聚集在粒子间促进联合, 形成毛细管和索带等液体架桥使得核稳定成长。同时颗粒的成长依赖于粒子碰撞初期的动能, 增加湿混时间和搅拌浆转速诱导颗粒塑性形变的同时增加了互接触的面积和机率, 促进粒度的增加。颗粒的松装密度 D_a 受黏合剂用量、湿混时间和湿混搅拌浆转速和参数交互作用 (X_5^2 和 X_6^2) 影响显著 ($P < 0.05$)。增加湿混时间和搅拌浆转速使得粒子承受高剪切应力, 颗粒空隙率增加, 颗粒规则排列的接触点数减少, 松装密度增加。同时, 黏合剂用量对颗粒的粒度和粒形影响显著^[15], 从而对自重小, 附着、聚结作用强的颗粒的堆积性能产生影响。

3.4 设计空间建立 为保证银杏叶片抗张强度, 银杏叶颗粒 CQAs 的限度范围为 $170 \mu\text{m} < D_{50} < 500 \mu\text{m}$ 和 $0.30 \text{g} \cdot \text{cm}^{-3} < D_a < 0.44 \text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$, 在设定的工艺参数空间内搜索同时满足颗粒目标的所有空间子集, 构成三维设计空间。由于建模过程忽略了系统存在的误差, 预测值与真实值之间存在偏差, 进而导致设计空间的边界具有不确定性, 因此加入置信水平 $\alpha = 0.1$ 的置信区间优化设计空间, 结果应用 Overlay Plot 展示, 见图5。其中亮黄色区域为优化后的设计空间, 设计空间内任一点均代表了可满足

表5 Box-Behnken 设计优化

Table 5 Results of the Box-Behnken optimizing design

No.	X_4	X_5	X_6	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_a/\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$
1	0	-1	+1	229.8	0.355 7
2	0	+1	-1	610.9	0.538 1
3	0	0	0	846.0	0.595 4
4	0	0	0	682.0	0.615 4
5	-1	0	-1	235.9	0.391 4
6	+1	-1	0	223.0	0.387 6
7	+1	0	-1	389.9	0.473 5
8	0	+1	+1	967.6	0.702 2
9	0	0	0	691.9	0.573 5
10	0	0	0	805.5	0.580 8
11	-1	0	+1	715.7	0.572 7
12	-1	-1	0	186.4	0.334 2
13	0	-1	-1	182.8	0.304 6
14	+1	+1	0	937.2	0.669 0
15	+1	0	+1	1 060.0	0.671 4
16	-1	+1	0	489.8	0.555 4
17	0	0	0	1 050.0	0.626 0

颗粒限度目标的工艺参数组合。暗黄色区域为风险区域,在此空间内的点的估计值有 10% 概率无法满足预设目标。

3.5 过程控制策略 在设计空间(亮黄色区域)内随机选取工艺验证点,验证所建过程模型的预测能力。3 个新验证点测试结果见表 6,模型的预测值与实测值相近,制得的颗粒性质始终维持在颗粒 CQAs 限度范围,且由颗粒制备的银杏叶片抗拉强度亦满足预先设定的限度范围要求。上述结果表明所建高速剪切湿法制粒工艺设计空间的有效性。在银杏叶片制备过程中,采用质量源于设计的方法辨识各工序关键控制点并施加调控措施,有利于把握质量传递规律方向,提高产品质量一致性。

4 结论

本研究以银杏叶颗粒中间体为控制对象,采用风险分析辨识过程高风险因素,并结合 P-B 设计确定关键工艺参数,运用 Box-Behnken 设计量化考察关键工艺参数和关键质量属性之间关系,建立统计

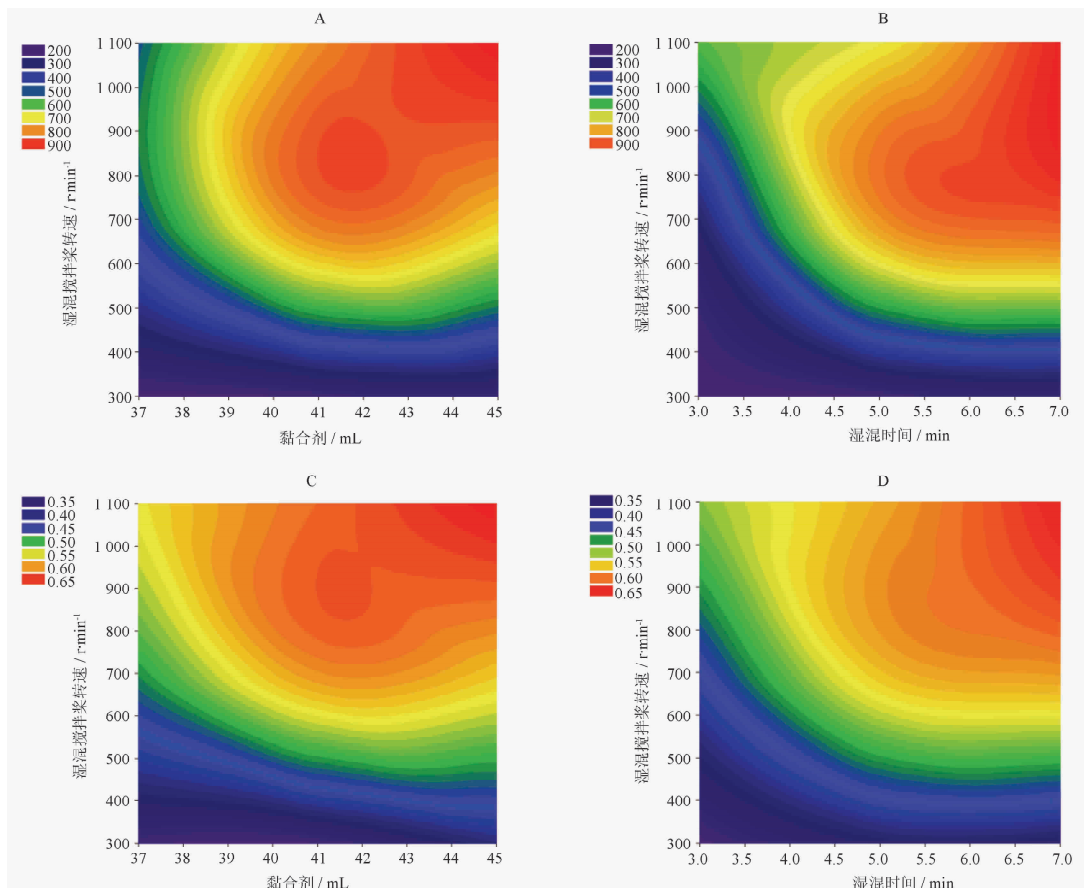
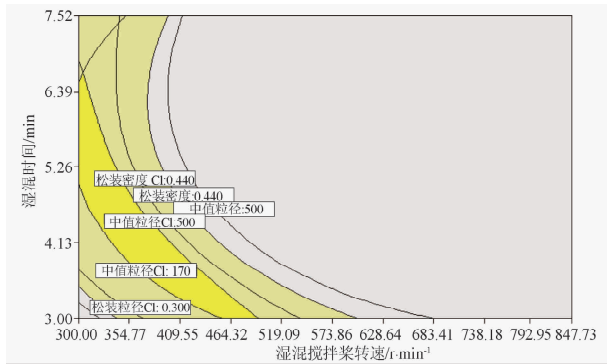


图4 等值线图综合分析中值粒径(A,B)和松装密度(C,D)随过程参数变化趋势

Fig. 4 Contour plots relating synthetically multivariate effects to desirability tendency



黏合剂用量为 40 mL;亮黄色区域·优化后的设计空间;暗黄色区域·风险区域。

图5 加入 90% 置信区间后的颗粒中值粒径及松装密度的过程设计空间

Fig. 5 Overlay plot of design space for the HSWG process

表6 设计空间验证及片剂表征

Table 6 Validation of design space and tablet characterization

验证点	X_4	X_5	X_6	$D_{50pred}/\mu\text{m}$	$D_{apred}/\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_a/\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	抗张强度/ $\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$
YZ1	40	5	324	219.2	0.367	214.6	0.380	0.54
YZ2	40	4	390	250.6	0.378	249.8	0.422	0.35
YZ3	38	4	431	212.8	0.369	246.1	0.384	0.50

[参考文献]

- [1] 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.
- [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.
- [3] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical development. Q8(R2) [EB/OL]. [2016-12-28]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
- [4] Xu B, Luo G, Lin Z, et al. End-point detection of the alcohol adding process in alcohol precipitation of *Lonicerae Japonicae* based on design space and process analytical technology [J]. Chem J Chin Univ, 2013, 34: 2284.
- [5] Kumar S, Gokhale R, Burgess D J. Quality by design approach to spray drying processing of crystalline nanosuspensions [J]. Int J Pharm, 2014, 464(1): 234.
- [6] Lin Y, Li W, Xu J, et al. Development of a NIR-based blend uniformity method for a drug product containing multiple structurally similar actives by using the quality by design principles [J]. Int J Pharm, 2015, 488(1): 120.
- [7] Kayrak-Talay D, Dale S, Wassgren C, et al. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: assessing models for a priori design and scaling [J]. Powder Technol, 2013, 240: 7.
- [8] Tho I, Bauer-Brandl A. Quality by design (QbD) approaches for the compression step of tableting [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(12): 1631.
- [9] Agrawal A M, Pandey P. Scale up of pan coating process using quality by design [J]. J Pharm Sci, 2015, 104(11): 3589.
- [10] 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].药学学报,2015,50(3):355.
- [11] Kano T, Yoshihashi Y, Yonemochi E, et al. Clarifying the mechanism of aggregation of particles in high-shear granulation based on their surface properties by using micro-spectroscopy [J]. Int J Pharm, 2014, 461: 495.
- [12] 徐冰,崔向龙,杨婵,等.质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(II):颗粒关键质量属性辨识[J].中国中药杂志,2017,42(6):1043.
- [13] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality risk management. Q9 [EB/OL]. [2016-12-28]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf.
- [14] Barends D M, Oldenhof M T, Vredenburg M J, et al. Risk analysis of analytical validations by probabilistic modification of FMEA [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 64: 82.
- [15] 廖正根,李哲,明良山,等.高速搅拌湿法制备穿心莲颗粒过程中润湿剂的动态分布规律[J].中草药,2014,45(16):2321.

[责任编辑 孔晶晶]