

· 药剂与炮制 ·

FMEA 与贝叶斯网络在中药流化床制粒风险评估中的应用

赵海宁, 王亚静*, 商利娜, 周梦楠, 张怡, 石惠姝, 王亚楠, 李金玲
(天津中医药大学 现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 301617)

[摘要] **目的:**运用失效模式与影响分析(FMEA)及贝叶斯网络(BN)对影响中药流化床制粒过程中的因素进行风险评估,以有效控制风险因素,提升产品质量。**方法:**通过FMEA对流化床制粒过程进行风险分析,然后将筛选出的中风险和高风险因素作为主要控制点并建立相应的BN,运用敏感性分析筛选出影响颗粒流动性、粒度均匀性、溶化性及产品洁净度的主要风险因素,并以颗粒质量不合格为证据确定各风险因素的发生概率,最后以三叶片流化床制粒过程为例,将FMEA与BN结合应用到其风险评估过程中,验证该方法的有效性和可靠性。**结果:**在通过FMEA筛选出流化床工艺、原料粒径、原料含水量和吸湿性、投药量、黏合剂浓度和加入量、捕集袋清洗程度和完整性、喷嘴位置等风险点的基础上构建了具有因果关系的流化床制粒风险网络,其中原料吸湿性、黏合剂浓度及加入量、进口温度和雾化压力为大概率风险因素,发生概率分别为55%、63%、59%和58%;根据贝叶斯风险关系网络控制三叶片流化床制粒分析结果显示,在影响因素与颗粒粒度均匀性的回归模型中,进口温度、雾化压力及黏合剂浓度的 P 分别为0.003 4、0.032 6、0.041 8,表明三者与颗粒质量间均具有较大的相关性,与FMEA-BN方法得出的结论基本一致。**结论:**FMEA和BN相结合对流化床制粒进行可视化风险评估有助于对制粒过程中的风险因素进行有效控制,降低产品质量风险,为中药制粒工艺的改进和完善提供有力支持。

[关键词] 失效模式与影响分析; 贝叶斯网络; 敏感性分析; 风险评估; 中药; 流化床制粒; 颗粒质量

[中图分类号] R22;R28;R94;C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)20-0100-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191049

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190125.1321.002.html>

[网络出版时间] 2019-01-29 15:01

Application of FMEA and Bayesian Network in Risk Assessment of Fluidized Bed Granulation of Traditional Chinese Medicine

ZHAO Hai-ning, WANG Ya-jing*, SHANG Li-na, ZHOU Meng-nan, ZHANG Yi, SHI Hui-shu,
WANG Ya-nan, LI Jin-ling

(*Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China*)

[Abstract] **Objective:** To carry out the risk assessment on the factors in the process of granulation fluidized bed of traditional Chinese medicine (TCM) by using failure model and effect analysis (FMEA) and Bayesian network (BN), in order to effectively control risk factors and improve product quality. **Method:** The risk analysis of the fluidized bed granulation process was carried out by FMEA and the selected medium risk and high risk factors were taken as the main control points, the corresponding BN was established. The sensitivity analysis was used to screen out the main risk factors affecting particle fluidity, particle size uniformity, solubility and product cleanliness, the occurrence probability of each risk factor was determined by the evidence of

[收稿日期] 20181116(009)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721-005,2012ZX09103201-046);国家自然科学基金青年项目(81803739, 81803862)

[第一作者] 赵海宁,在读硕士,从事药物制剂与新药开发研究,E-mail:15612484820@163.com

[通信作者] *王亚静,研究员,从事药物制剂与新药开发研究,Tel:022-59596169,E-mail:yajing022@163.com

unqualified particle quality, finally, taking fluidized bed granulation process of Sanye tablets as an example, the FMEA and BN were combined into the risk assessment process to verify the effectiveness and reliability of the method. **Result:** Based on the middle and high risk points of fluidized bed process, particle size of raw materials, moisture content and hygroscopicity of raw materials, dosage, concentration and addition amount of binder, cleaning degree and integrity of collection bag, and nozzle position, which were selected by FMEA, a fluidized bed granulation risk network with causality was constructed. Among them, hygroscopicity of raw materials, concentration and addition amount of binder, inlet temperature and atomization pressure were high probability risk factors, and the probability of occurrence were 55%, 63%, 59% and 58%, respectively. According to the Bayesian risk relationship network which controlled Sanye tablets fluidized bed granulation analysis results showed that the *P* values of inlet temperature, atomization pressure and concentration of binder were 0.003 4, 0.032 6 and 0.041 8, respectively in the regression model of influencing factors and particle size uniformity, indicating that there was a significant correlation between the three factors and the particle quality, which was basically consistent with the conclusion obtained by FMEA-BN method. **Conclusion:** The combination of FMEA and BN for visualized risk assessment of fluidized bed granulation helps to effectively control the risk factors in the granulation process, reduce product quality risks and provide strong support for the improvement of granulation process of TCM.

[**Key words**] failure model and effect analysis; Bayesian network; sensitivity analysis; risk assessment; traditional Chinese medicine; fluidized bed granulation; particle quality

中药制粒是颗粒剂、胶囊、片剂等口服固体制剂生产过程中不可或缺的关键操作单元^[1],是导致产品崩解时限、溶出度和硬度等指标产生差异的主要环节。与普通制粒方法相比,流化床制粒是将常规湿法制粒的混合、制粒、干燥 3 个步骤在密闭容器内一次性完成的方法^[2],可大大减少辅料用量、降低制粒难度,已成为中药制粒的首选方式。但流化床制粒过程影响因素众多,原料浸膏粉性质差异、工艺参数不同、黏合剂浓度和用量不当等都会导致药品质量不稳定甚至不合格,从而对药品在临床应用过程中的有效性及安全性产生影响。因此辨识影响中药流化床制粒过程中的关键风险因素,并对其进行有效控制,成为中药固体制剂质量提升的重要手段。

失效模式与影响分析(FMEA)是一种常用的可靠性分析工具,主要内容是对构成产品的子系统、零部件等各个部分逐一进行分析,找出潜在的失效模式,分析其可能的后果,评估其风险,从而预先采取措施,降低失效模式的严重程度及其可能发生的概率,有效地提高质量与可靠性^[3]。贝叶斯网络(Bayesian network, BN)又称信度网络、概率网络或因果网络^[4],其将数学中的概率理论与图论相结合,能够很好地量化复杂系统中普遍存在的不确定性因素^[5-6],已广泛应用于故障诊断领域,成为分析风险问题的重要方法和手段。

将 FMEA 和 BN 结合起来,是解决不确定性问题的一种重要手段。利用 FMEA 中“故障原因”“故

障模式”“故障影响”之间的关系来确定诊断网络的拓扑结构,并采用 BN 求解故障模式发生的概率,提高诊断的可信度^[7]。本文采用 FMEA 与 BN 相结合的方法,根据 2015 年版《中国药典》中颗粒项目下的有关规定,以颗粒流动性、粒度均匀性及溶化性作为表征颗粒剂质量的关键指标,对中药流化床制粒过程进行风险评估,识别影响制粒的风险因素,根据风险因素之间的逻辑关系,运用敏感度分析辨识关键风险因素,从而达到控制流化床制粒风险的目的;以三叶片流化床制粒过程为例,将 FMEA 与 BN 结合应用到其风险评估过程中,验证该方法的可靠性和准确性。

1 流化床制粒工艺的风险分析

1.1 评估对象的确定与分析 由于流化床所制颗粒具有粒度分布均匀、流动性好、易于溶解等优点,适用于浸膏量大、辅料相对较少的中药颗粒的制备^[8],已被广泛应用于中药制药行业,故本文将流化床制粒作为研究对象。流化床制粒是利用热气流使底料悬浮成沸腾状,将药液均匀喷入使之聚结成粒的方法,因此又称沸腾制粒或一步制粒^[9]。

1.2 流化床制粒的因果分析图 因果分析图又名鱼骨图或特性因素图,是基本的风险管理分析方法,利用图解的方式,将风险由大到小、由粗到细,根据其相关性层次进行分解,从而识别出基本失效形式^[10]。通过查阅相关文献可知,流化床制粒过程受多种因素影响,筛选出影响制粒过程的风险因素,

主要包括工艺、处方、设备、环境及人员等几部分,将各风险因素进行排列,绘制成鱼骨图^[11],见图 1。

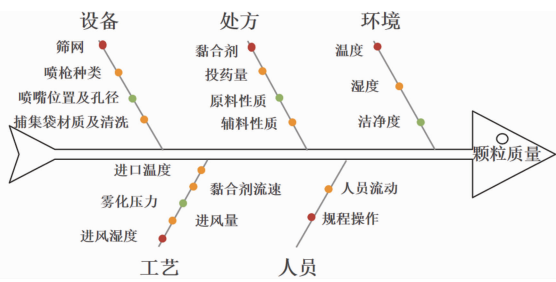


图 1 流化床制粒过程中参数风险评估的鱼骨分析

Fig. 1 Fishbone diagram of risk assessment for parameters in fluidized bed granulation process

1.3 流化床制粒过程引发因素的统计分析 以“中药”“流化床”“制粒”为关键词,在中国知网,万方,维普, PubMed 和 ScienceDirect 等常用中英文数据库中检索 2000—2018 年的文献,共检索到相关文献 644 篇,去掉其中重复和不符合要求的文献,共有 189 篇文献作为本次统计分析的文献库。流化床是一个多因素影响的复杂工艺单元,影响因素涉及设备、工艺、处方、人员、环境等。

1.3.1 工艺因素 工艺因素包括进口温度、进风量、雾化压力、黏合剂流速和进风湿度等。进口温度过高时,溶剂蒸发快,喷枪喷出的雾滴还未黏附在粉体表面就被蒸干,因此所形成的颗粒粒径偏小;反之则容易造成颗粒偏湿,形成较大的团块,不利于干燥和生产^[12]。进风量较大时,黏合剂水分挥发过快,黏合力减弱,同时黏合剂雾滴也不能与物料充分接触,使颗粒粒度分布宽,细粉多;反之则黏合剂中的溶媒不能及时挥去,物料细粉之间过分粘连,进而形成一个大团块,甚至造成塌床^[13]。雾化压力较大时,雾滴较小,制得的颗粒较小;相反雾滴较大时,制得的颗粒粒径较大。黏合剂的流速增大时,湿颗粒不能及时干燥,易造成塌床;流速过低时,颗粒粒径较小,细粉较多。进风湿度大,很容易造成干燥工艺无法取得效果,从而造成结块、塌床等不良现象^[14];反之则细粉间粘结力较差,湿颗粒过分干燥,制得的颗粒较小,细粉较多。

1.3.2 处方因素 处方因素包括原料粒径、原料性质、含水量、吸湿性、投药量、辅料性质和黏合剂等。物料粒径分布宽,制得的颗粒牢固、孔隙率低;反之,制得的颗粒疏松、孔隙率高。亲水性材料制粒时,粉末与黏合剂互溶,易凝集成粒。物料含水量较高时,粉末易聚集成块,制得的颗粒较大。吸湿性材料黏性强、流动性差,易吸潮,制粒时易受热粘结成块,造

成塌床。物料量对制粒也有很大的影响,投药量增加时,物料粉末不易达到流化状态,容易阻塞喷嘴和过滤袋,影响制粒。中药浸膏粉与辅料的密度相差较大,则制粒时从下至上的物料密度逐渐减小,无法混匀。

黏合剂种类、浓度、加入量及加入方法均对制粒有很大影响。黏合液黏度较高时,粒子之间的结合力相对较强,制得的颗粒较大;反之,粒子之间的黏合力不够,制得的颗粒小,细粉较多。黏合剂喷入量大,制得的颗粒牢固,孔隙率低;喷入少,制得的颗粒松散,孔隙率高^[15]。黏合剂的加入方法有外加法、内加法、内外结合法。同一种黏合剂采用内加法时,因溶媒挥发较快,不易引发黏合剂的黏性,制得的颗粒较小^[13]。

1.3.3 仪器和设备因素 仪器和设备因素主要有喷嘴位置、捕集袋材质及清洗程度、喷嘴孔径、喷枪种类、容器材料种类、筛网目数和筛网完好性等。喷嘴的位置会影响喷雾均匀性和物料的润湿程度。位置太高,颗粒中细粉增多;位置太低,所得颗粒粒度不均匀。当捕集袋上黏附较多细粉时,会造成风量降低,颗粒不易干燥而结块,导致颗粒均匀性差。容器材料和形状的选择不但要保证物料粉末能达到很好的流化状态,也要使物料不与容器的器壁发生黏附,否则制粒过程中会产生大量细粉^[13]。

1.3.4 环境因素 温度和湿度的增加,会影响浸膏粉的润湿情况,环境的洁净度对制粒过程也有一定的影响,若控制不当,则易造成产品的污染。

1.3.5 人员因素 人员因素包括规程操作和人员流动。颗粒质量的优劣与操作人员的熟练程度有较大的关系,对于经验不足的操作人员,即使严格按照操作规程进行操作,也会对制粒结果造成影响。不同人员操作方法不同,即人员的变更会对颗粒的质量产生影响。

2 流化床制粒失效模式风险评估

FMEA 由 3 个因素组成,分别为风险的严重性(S),风险发生的可能性(P),风险的可测性(D)。风险级别评判标准通过计算风险优先系数(RPN)来综合判定,计算公式为 $RPN = S \times P \times D$ ^[16]。确定 S, P, D 的评价标准,评估尺度以 1~3 分为衡量值,具体评定准则见表 1。根据评估结果,计算 RPN。RPN < 6 的影响因素为低风险,6 ≤ RPN < 18 的影响因素为中风险,RPN ≥ 18 的影响因素为高风险^[10]。流化床制粒 FMEA 的结果见表 2。

表 1 FMEA 组成因素的评价标准

Table 1 Evaluation criteria of FMEA elements

因素	评分		
	1 分	2 分	3 分
S	对产品质量可造成小的影响	对产品质量造成小的影响	对产品质量造成显著影响
P	不可能发生	可能发生	经常发生
D	可以检测	偶然不能检测	可能不能检测

表 2 中药流化床制粒的 FMEA

Table 2 FMEA for fluidized bed granulation of traditional Chinese medicine

风险类别	风险因素	风险影响	风险原因	评分/分			RPN	风险评价
				S	P	D		
工艺	进口温度	颗粒均匀性和流动性差	进口温度参数设置不合理	3	3	3	27	高
	进风量	颗粒均匀性和流动性差	进风量参数设置不合理	3	3	2	18	高
	雾化压力	颗粒均匀性差	雾化压力参数设置不合理	3	3	3	27	高
	进风湿度	颗粒流动性差	进风湿度参数设置不合理	1	2	3	6	中
	黏合剂流速	颗粒均匀性和流动性差	黏合剂流速参数设置不合理	2	3	2	12	中
处方	原料粒径	颗粒均匀性差;影响颗粒的溶出和吸收	原料粒径分布不均	3	3	2	18	高
	原料性质	颗粒均匀性差	原料疏水性差异	2	1	2	4	低
	原料含水量	颗粒流动性差	原料含水量差异	2	2	2	8	中
	原料吸湿性	颗粒流动性和溶化性差	原料吸湿性差异	3	3	3	27	高
	投药量	颗粒均匀性差	投药量差异	1	2	3	6	中
	辅料性质	颗粒均匀性差	浸膏粉与辅料的密度相差较大	2	2	1	4	低
	黏合剂加入量	颗粒溶化性不符合要求	黏合剂加入量不合理	3	3	2	18	高
	黏合剂种类	颗粒质量不符合要求	黏合剂种类选择不当	2	1	2	4	低
	黏合剂浓度	颗粒流动性和溶化性差	黏合剂浓度设置不合理	3	3	2	18	高
	黏合剂加入方式	颗粒均匀性差	黏合剂加入方式的差异	1	1	1	1	低
环境	温度	颗粒均匀性差	温度控制不合理	1	1	1	1	低
	湿度	颗粒流动性差	湿度控制不合理	1	2	1	2	低
	洁净度	颗粒污染	洁净度未达到要求	1	1	1	1	低
人员	规程操作	颗粒质量不符合要求	操作人员能力不足或操作失误	2	2	1	4	低
	人员流动	颗粒质量不符合要求	人员变更	1	1	1	1	低
设备	喷嘴孔径	颗粒均匀性差	喷嘴孔径不符合要求	2	2	1	4	低
	捕集袋完整性	颗粒均匀性差;产品污染	捕集袋产生破损	3	1	2	6	中
	捕集袋材质	颗粒均匀性差	捕集袋材质选择不合理	2	1	1	2	低
	捕集袋清洗程度	颗粒均匀性差;产品交叉污染	捕集袋未清洗干净	3	2	1	6	中
	喷枪种类	颗粒均匀性差	喷枪种类选择不恰当	1	1	1	1	低
	喷嘴位置	颗粒均匀性差	喷嘴位置差异	1	2	3	6	中
	容器的材料和形状	颗粒均匀性差	容器的材料选择不恰当	1	1	1	1	低
	筛网目数	颗粒均匀性差	筛网孔径选择错误	1	2	2	4	低
	筛网完好性	颗粒污染	筛网破损	1	2	2	4	低

3 基于 FMEA 的 BN 构建

3.1 流化床制粒主要风险因素的识别与筛选 在通过 FMEA 识别中药流化床制粒相关风险因素的基础上,对这些因素进一步筛选,从识别出的风险中选取中风险点及高风险点作为主要风险因素。通过 FMEA 结果可知,中风险和高风险点主要存在于流化床工艺、原料粒径、原料含水量和吸湿性、投药量、黏合剂浓度和加入量、捕集袋清洗程度和完整性、喷

嘴位置等,因此将这些因素作为主要风险因素进行 BN 的构建。

3.2 风险 BN 结构的建立 BN 是由 N 个节点组成的有向无环图,节点代表风险事件,节点间的有向边

代表了风险事件之间的关系,通常认为是因果关系。通过识别中药流化床制粒过程中的主要风险因素,并根据风险因素的因果关系,利用 GeNIe 2.1 软件构建初步的流化床制粒风险 BN 结构,见图 2。

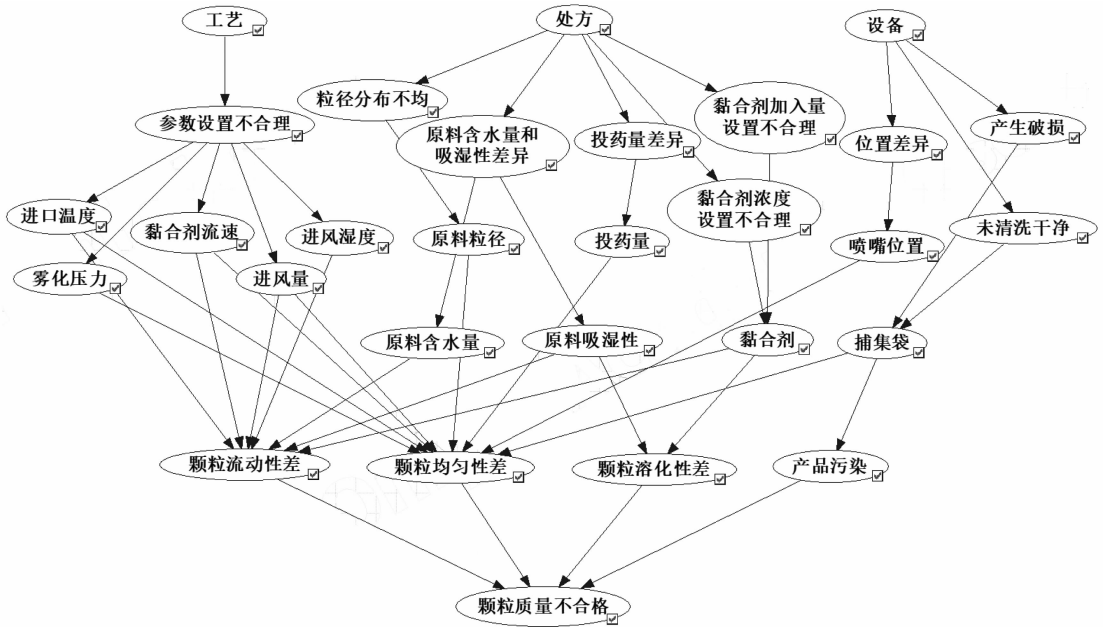


图 2 流化床制粒风险的 BN 结构

Fig. 2 BN structure of fluidized bed granulation risk

3.3 BN 相关参数的确定 BN 中相互关系的强弱由条件概率 (conditional probability) 来衡量,没有父节点的风险事件节点可通过先验概率进行赋值^[16]。在确定各风险因子的先验概率及条件概率的基础上,利用 BN 计算出风险因子的发生概率,从而提高风险评估的实用性和准确性。对于概率的获取^[17],FMEA 故障模式的发生度可以作为 BN 根节点的先验概率;FMEA 中故障模式的影响概率体现了故障模式对其影响的重要度,可以作为确定条件概率的重要依据。

由图 2 可知,中药流化床制粒过程中的根节点分别为工艺、处方和设备,可根据专家评估获得其先验概率,每个节点都有 2 种状态:①state 1 表示该风险发生的状态;②state 0 表示该风险未发生的状态。输入各节点的条件概率后运用 GeNIe 2.1 软件计算基于历史数据的后验概率,从而得出符合实际的风险事件发生概率。

3.4 风险敏感度分析 建立 BN 模型后,利用 GeNIe 2.1 软件中 BN 的敏感性分析工具进行敏感度分析,得到影响流化床制粒过程的关键风险因素,红色的节点代表重要的参数,颜色的深浅表明参数

的敏感程度,黄色的节点代表敏感性分析的参数。针对通过敏感性分析得到的关键风险因素,制定相应的风险防范措施和质量控制标准,从而对制粒过程中的风险因素进行有效控制^[18]。

3.4.1 颗粒流动性 以颗粒流动性为目标,对影响颗粒流动性的主要风险因素进行筛选,见图 3。结果发现原料吸湿性、黏合剂浓度和加入量、进口温度、黏合剂流速及进风湿度对颗粒流动性的影响较大。

3.4.2 颗粒粒度均匀性 以颗粒粒度均匀性为目标,对影响颗粒粒度均匀性的主要风险因素进行筛选,见图 4。结果发现原料粒径、进口温度、雾化压力、进风量、喷嘴位置及捕集袋对颗粒粒度均匀性的影响较大。

3.4.3 颗粒溶化性 以颗粒溶化性为目标,对影响颗粒溶化性的主要风险因素进行筛选,见图 5。结果发现黏合剂浓度和加入量对颗粒溶化性的影响较大。

3.4.4 产品洁净度 以产品洁净度为目标,对影响产品洁净度的主要风险因素进行筛选,见图 6。结果发现捕集袋的清洗程度及完整性对产品污染的影响较大。

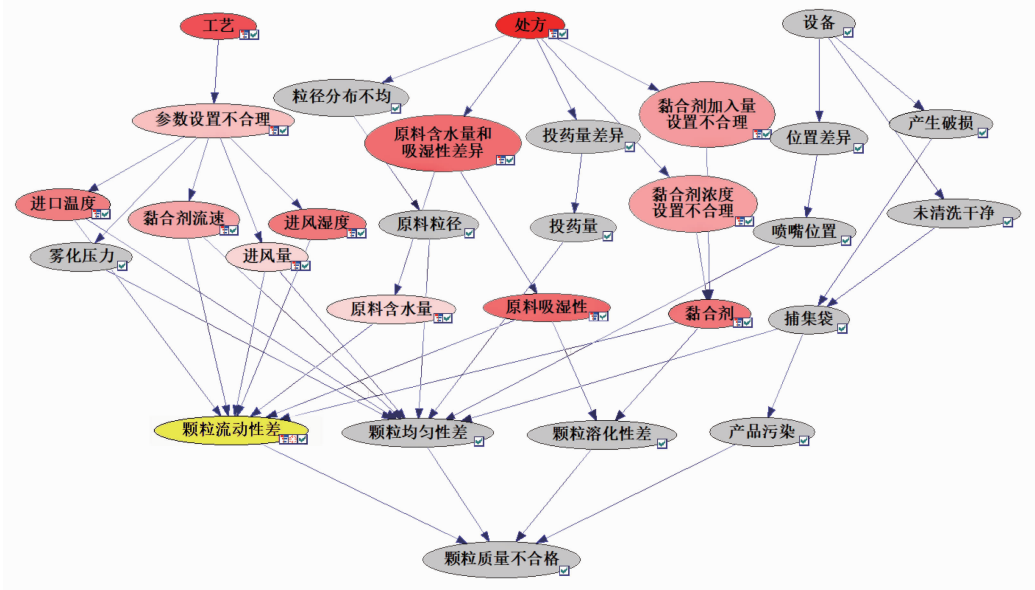


图 3 颗粒流动性风险的 BN
Fig. 3 BN of particle fluidity risk

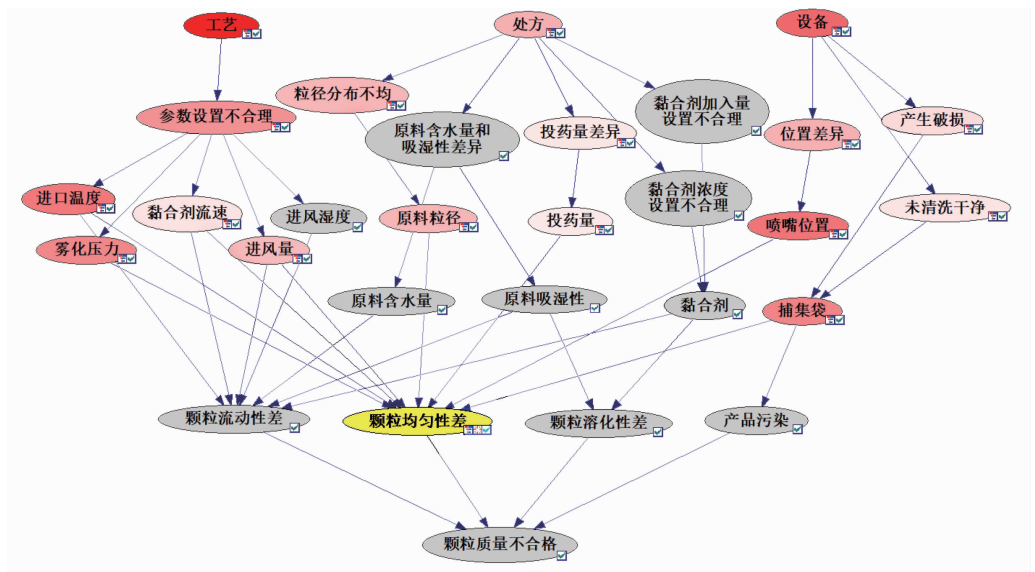


图 4 颗粒粒度均匀性风险的 BN
Fig. 4 BN of particle size uniformity risk

响较大。

3.4.5 颗粒质量 以颗粒质量不合格的发生作为证据节点,即将 $state = 1$ 设置为 100%, 对所建立的 BN 进行概率分析,见图 7。结果发现在颗粒质量不合格的条件下,发生概率 ($state = 1$) > 50% 的大概率故障模式节点分别为原料吸湿性,黏合剂(浓度和加入量),进口温度和雾化压力,其发生的概率分别为 55%, 63%, 59% 和 58%, 对这些因素进行控制可以整体降低颗粒质量风险。

4 验证实例

三叶片原名三叶糖脂清片,由桑叶、荷叶、山楂

叶等 5 味中药组成,适用于糖尿病早期糖耐量低及糖脂代谢紊乱的患者^[19]。颗粒作为三叶片制备过程中关键的中间体,其质量的优劣与片剂的压缩成型性密切相关。制备三叶片的原料为吸湿性强、黏性及载药量大的中药浸膏粉,流化床制粒相对于其他制粒方法具有辅料用量少、制得颗粒大小均匀以及流动性、可压性好等优点,适于对湿、热敏感的药物制粒。然而工艺条件、原料性质及人员设备等因素均会对流化床制粒过程产生影响,最终使得颗粒质量难以控制。基于 FMEA-BN 对流化床制粒过程

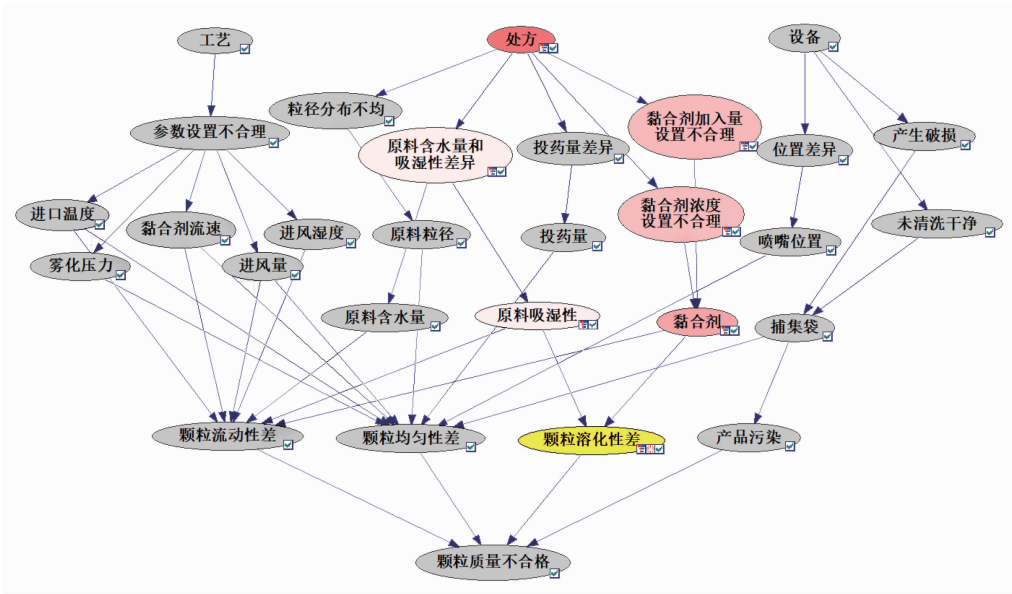


图 5 颗粒溶化性风险的 BN

Fig. 5 BN of particle solubility risk

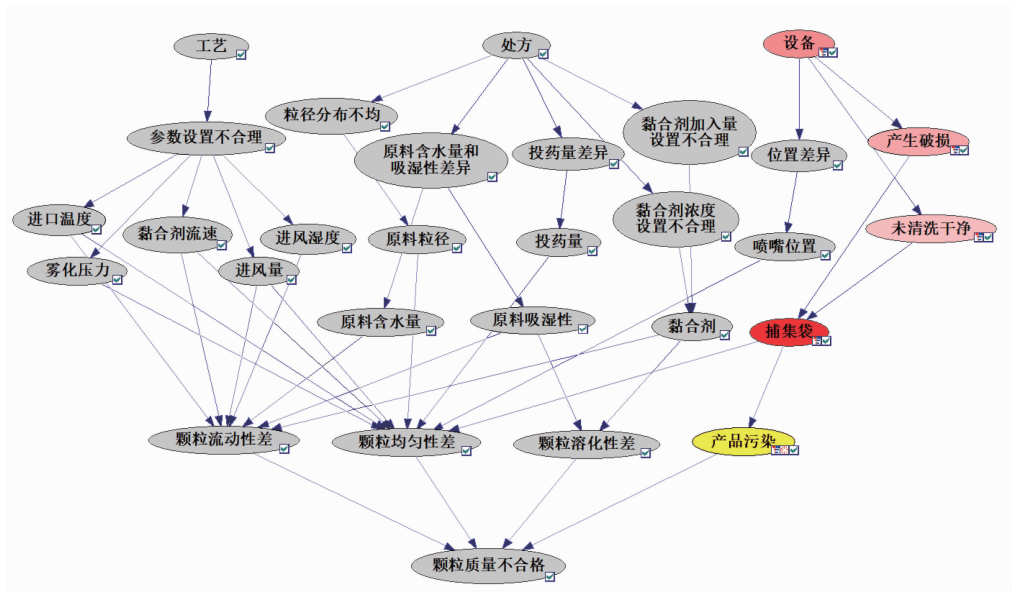


图 6 产品洁净度风险的 BN

Fig. 6 BN of product cleanliness risk

风险评估结果,选择风险概率发生较大的因素作为主要考察因素,同时对原料粒径、原料含水量和吸湿性、捕集袋清洗程度和完整性进行有效控制,将投药量、黏合剂的流速及喷嘴位置设定为固定值,以与颗粒流动性及均匀性密切相关的中值粒径作为指标,选择发生概率 > 50% 的进口温度、雾化压力及黏合剂浓度作为潜在主要风险因素设计 Plackett-Burman 实验,利用 Design-Expert 8.0 软件对实验结果进行分析,采用逐步回归法建立影响因素与颗粒粒度均匀性两者之间的定量模型,模型的拟合决定系数

$R^2 = 0.8795 > 0.85$,表明响应值的实际值与预测值之间具有较好的拟合度,进口温度、雾化压力及黏合剂浓度的 P 分别为 0.0034, 0.0326, 0.0418,说明三者对颗粒的中值粒径均具有较强相关性,与 FMEA-BN 分析所得结果基本一致。

5 讨论

中药本身化学成分复杂,口服制剂多数需要通过提取成浸膏后制备,而中药浸膏粉具有不同程度的吸湿性^[20],制粒过程中易发生粘连,从而影响颗粒质量,且由于流化床制粒过程受多种因素的影响,

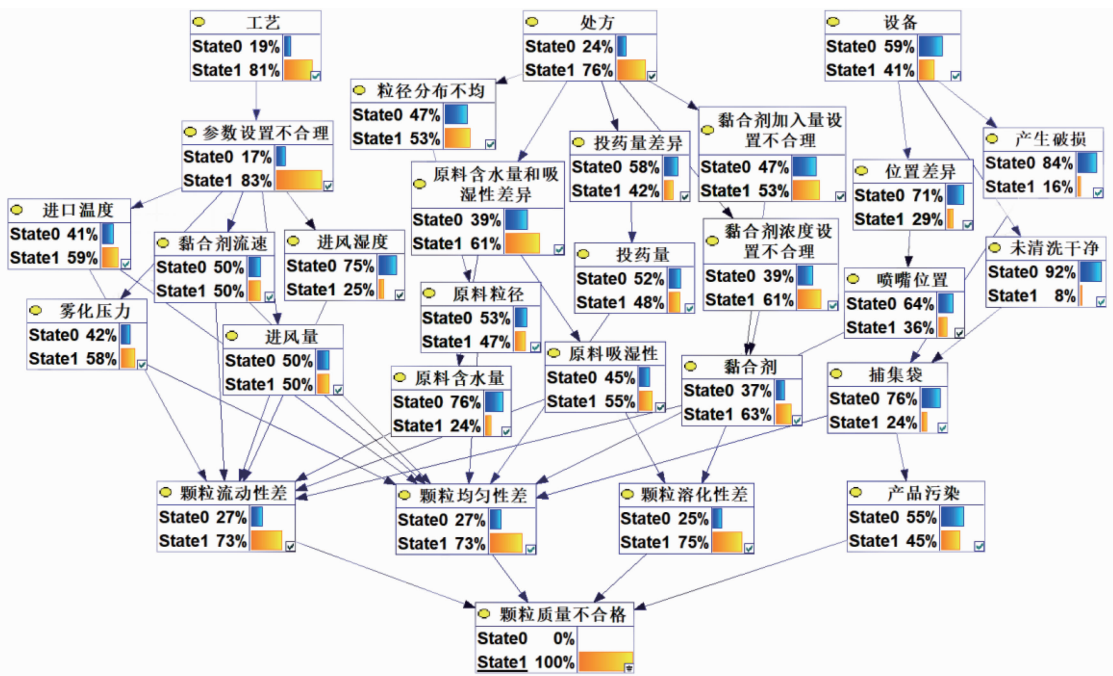


图 7 颗粒质量风险的 BN

Fig. 7 BN of particle quality risk

因此辨别主要风险因素并采取相关措施对提高中药口服制剂质量来说尤为重要。

FMEA 作为一种常用的风险管理工具,其分析过程简单明了、容易掌握,但在失效模式分析过程中,过于依赖个人经验和知识,无法定量描述风险事件的发生概率,且根据得分高低仅能辨识出风险分析过程中的主要控制点,不能反映各因素之间相互影响的逻辑关系。而 BN 则是一种概率与图形相结合的技术,能清晰地反映出各风险因素之间错综复杂的因果关系,考虑到各因素失效的综合效应,可用于构建系统可靠性基于不确定知识的模型^[21-22],已广泛应用于工程、建筑和电力系统等领域。

基于文献研究,本文首先通过 FMEA 对流化床制粒过程进行风险分析,将筛选出的中风险和高风险作为主要控制点建立具有因果关系的 BN,根据 2015 年版《中国药典》的相关要求,分别以颗粒流动性、粒度均匀性、溶化性及产品洁净度为目标,通过敏感性分析筛选出影响四者的主要风险因素,并以颗粒质量不合格为证据确定网络中各个节点的概率及重要程度,结果表明发生概率 > 50% 的因素分别为原料吸湿性 (55%),黏合剂浓度和加入量 (63%),进口温度 (59%) 及雾化压力 (58%),并以三叶片流化床制粒过程为例,将 FMEA 结合 BN 应用到其风险评估过程中,以风险发生概率 > 50% 的因素作为主要筛选因素进行逐步回归分析,结果显

示进口温度、雾化压力及黏合剂浓度对颗粒中值粒径均具有较强的相关性,与 FMEA-BN 评估结果基本一致,表明该方法对流化床制粒过程的风险评估有效、可靠,可为制粒过程中关键风险因素的选择和控制提供指导。

将 FMEA 与 BN 相结合应用到流化床制粒单元,利用 BN 描绘出各个风险因素间的因果关系图,并对各个控制点的发生概率进行定量描述,将中药流化床制粒过程风险因素的传递关系及其影响网络化、可视化、数字化,有助于风险因素的认识和有效管理,为中药制粒过程中风险因素的评估提供了条件,针对风险评估筛选出的影响制粒过程的关键风险因素,采取相应的控制措施,为制粒工艺的改进和完善提供有力支持。

[参考文献]

[1] 吴司琪,伍振峰,岳鹏飞,等. 中药制粒工艺及其设备的研究概况[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(3): 341-346.
[2] 李远辉,伍振峰,李延年,等. 基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性[J]. 中草药, 2017, 48(10): 1930-1935.
[3] Mikulak R J, Mcdermott R, Bearegard M. *The Basics of FMEA* [M]. 2nd edition. New York: Crc Press, 2008: 1-5.
[4] Zariakas V. Modeling decisions under uncertainty in

- adaptive user interfaces[J]. *Universal Access Inf*, 2007, 6(1):87-101.
- [5] Stephenson T A. An introduction to Bayesian network theory and usage; US, IDIAP-RR 00-03[P]. 2000-02.
- [6] Niedermayer D. *Innovations in Bayesian Networks* [M]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2008:117-130.
- [7] 史宪铭, 王华伟. 基于贝叶斯网络的复杂系统 FMEA 模型[J]. *兵工自动化*, 2004, 23(2):27-29.
- [8] 董德云, 臧琛, 金日显, 等. 干法制粒技术在中药浸膏粉制粒过程中应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(14):306-309.
- [9] 李远辉, 李慧婷, 李延年, 等. 高品质中药配方颗粒与关键制造要素[J]. *中草药*, 2017, 48(16):3259-3266.
- [10] 田英娜, 赵同双, 孙建勋, 等. 药物口服固体制剂制粒工艺风险的 FMEA 分析[J]. *中国药事*, 2013, 27(1):27-32.
- [11] 李慧婷, 伍振峰, 张小飞, 等. 基于 QbD 理念应用混料设计法优化逍遥片的制备工艺[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(15):36-42.
- [12] Heinrich S, Henneberg M, Peglow M, et al. Fluidized bed spray granulation; analysis of heat and mass transfers and dynamic particle populations[J]. *Braz J Chem Eng*, 2005, 22(2):53-76.
- [13] 郭良然, 孙佩男, 潘卫三. 流化床制粒特点及影响因素[J]. *中国药剂学杂志: 网络版*, 2005, 3(6):346-351.
- [14] 李双晶. 中药一步制粒过程中关键因素的控制[J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(8):96-97.
- [15] 周浩, 王亚静, 田倩瑜, 等. 基于质量源于设计理念辨识影响三叶片抗张强度的颗粒关键质量属性与范围[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(2):9-13.
- [16] 李正, 康立源, 范晓辉. 基于可靠性理论的中药注射剂质量风险网络分析[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(16):3196-3199.
- [17] 陈国兵, 杨自春, 孙吉宏. 基于 FMEA/FTA 的贝叶斯网络安全分析方法[J]. *质量与可靠性*, 2011(5):21-26.
- [18] 丁毅, 徐峰. 基于贝叶斯网络的工程风险管理研究——以港珠澳大桥主体工程设计风险为例[J]. *系统管理学报*, 2018, 27(1):176-185.
- [19] 姜佳, 刘虹, 李雪茹, 等. HPLC-MS/MS 法测定三叶片中 1-脱氧野尻霉素的含量[J]. *天津中医药大学学报*, 2013, 32(3):161-163.
- [20] 王姗姗, 施崇精, 刘小妹, 等. 清毒消痰颗粒的粉体学性质及制粒工艺考察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):16-21.
- [21] Khakzad N, Khan F, Amyotte P. Quantitative risk analysis of offshore drilling operations: a Bayesian approach[J]. *Safety Sci*, 2013, 57:108-117.
- [22] Zarei E, Azadeh A, Khakzad N, et al. Dynamic safety assessment of natural gas stations using Bayesian network[J]. *J Hazard Mater*, 2017, 321:830-840.

[责任编辑 刘德文]