

高等学校教材

制药工程实验

ZHIYAO GONGCHENG SHIYAN

包小妹 关海滨 石瑞文 主编
张小华 主审



化学工业出版社

高等学校教材

制药工程实验

包小妹 关海滨 石瑞文 主编
张小华 主审



化学工业出版社

·北京·

本书由三部分实验内容构成，分别是化学制药部分、生物制药部分和化工原理部分。本书旨在通过实验和实验数据的处理分析，让学生将专业课知识进行综合运用与实践，理论联系实际，明确药品生产的特殊性，提高学生的动手能力以及分析和解决实际问题的能力。

本书可以作为制药工程专业本科学生的实验教材，也可以作为相关专业学生的参考用书。

图书在版编目 (CIP) 数据

制药工程实验/包小妹，关海滨，石瑞文主编.
北京：化学工业出版社，2013.5
高等学校教材
ISBN 978-7-122-16936-5

I. ①制… II. ①包…②关…③石… III. ①制药工
业-化学工程-实验-高等学校-教材 IV. ①TQ46-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 067937 号

责任编辑：张双进
责任校对：徐贞珍

文字编辑：糜家铃
装帧设计：王晓宇

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印 装：北京云浩印刷有限责任公司

710mm×1000mm 1/16 印张 5 字数 94 千字 2013 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：15.00 元

版权所有 违者必究

前 言

制药工程是一个化学、药学（中药学）和工程学交叉的工科类专业，以培养从事药品制造，新工艺、新设备、新品种的开发、放大和设计的人才为目标。制药工程专业以工程学、药学、化学和生物技术为研究基础，研究通过化学或生物反应及分离等单元操作，探索制造药物的基本原理及实现工业化生产的工程技术，包括新工艺、新设备、GMP 管理等方面研究、开发、放大、设计、质控与优化等，降低成本、提高效率，最终实现药品“安全、有效、稳定、可控”的规模化生产和过程的规范化管理。

本课程旨在通过专业实验及实验数据的处理分析，让学生将专业课知识进行综合运用与实践，理论联系实际，明确药品生产的特殊性，提高学生的动手能力，分析和解决实际问题的能力。

本书共由三部分实验内容构成，分别是化学制药工艺部分、生物制药部分和化工原理部分。每部分根据各个实验的特点，均附有实验报告。通过具体实验操作，让学生具备过硬的化学知识，树立强烈的工程意识，强化怀疑、求真和创新的科学精神。

本书由内蒙古医科大学包小妹、关海滨、石瑞文主编，包头医学院赵冬冬、宋森副主编，内蒙古医科大学徐鹏程、嘎鲁、吴冬梅参编。

由于编者水平有限，本书难免有欠妥、不当之处，敬请读者提出宝贵意见。

编者
2012 年 12 月

目 录

第一部分 实验室基本知识	1
一、化学制药部分	1
二、生物制药部分	2
三、化工原理部分	2
第二部分 化学制药部分	5
一、化学工艺研究的内容及方法	5
二、正交实验法	7
三、均匀设计法	9
四、响应曲面法	11
实验一 苦杏仁酸的制备	15
实验二 苯妥英钠的合成工艺（安息香的制备）	18
实验三 二苯乙二酮的制备	22
实验四 苯妥英钠及苯妥英锌的制备	30
第三部分 生物制药部分	33
实验一 乳酸乳球菌生长曲线的绘制	33
实验二 四环素发酵代谢曲线的绘制	38
实验三 奶牛输卵管上皮细胞的贴壁培养	44
实验四 大肠杆菌感受态的制备及质粒 DNA 的转化	48
第四部分 化工原理部分	51
实验一 能量转换演示实验	51
实验二 离心泵性能测定实验	54
实验三 恒压（真空）过滤常数的测定	57
实验四 气-汽对流传热实验	61
实验五 洞道干燥实验	65
实验六 精馏实验	68
附录	71
附录 I $G(P, n)$ 值表	71
附录 II Q 值表	71
附录 III 乙醇-正丙醇 $T-x-y$ 关系	71
附录 IV 温度-折射率-液相组成之间的关系	72
参考文献	73

第一部分 实验室基本知识

一、化学制药部分

化学制药工艺实验和有机化学一样都是一门实践性很强的学科，因此学生在实验前必须了解实验中的安全注意事项，了解实验中所用试剂的特殊性和仪器设备的使用方法，并牢记操作的安全注意事项。实验开始前，指导老师应重申实验中应特别注意的安全事项，指出其正确的安全操作方法。

1. 预防火灾

药物合成工艺实验室中，由于经常使用挥发性的、易燃性的各种有机试剂或溶剂，最容易发生的危险就是火灾。因此在实验中应严格遵守实验室的各项规章制度，预防火灾的发生。

在实验室内禁止吸烟。一旦发生火灾，不要惊慌，须迅速切断电源、熄灭火源，并移开易燃物品，就近寻找灭火的器材，扑灭火情。如容器中少量溶剂起火，可用石棉网、湿抹布或玻璃盖住容器口，扑灭火情；其他火情，采用灭火器进行扑灭，并立即报告有关部门或打 119 火警电话报警。

在实验中万一衣服着火，切勿奔跑，否则火借风势会越烧越烈，可就近找到灭火喷淋器或自来水龙头，用水冲淋使火熄灭。

2. 试剂灼伤处理

酸腐蚀致伤，立即用大量水冲洗，再用 3%~5% 碳酸氢钠溶液淋洗，最后水洗 10~15min。如果酸液溅入眼睛内，用大量水冲洗后送医院治疗。碱腐蚀立即用大量水冲洗，再用 2% 醋酸溶液、25% 醋酸溶液或 1% 硼酸溶液淋洗，最后再水洗 10~15min。

3. 实验的预习、记录和报告及注意事项

在实验前必须认真预习，包括熟悉实验目的、要求，掌握实验原理，掌握实验基本操作方法和步骤。并写出预习实验报告，其内容应包括：①实验目的、要求；②实验原理，主要试剂及仪器；③实验流程及步骤；④实验注意事项。未写预习报告者不得进行实验。

做好实验记录和实验报告是每一位科研人员必备的基本素质。实验记录应记在专门的实验记录本上，实验记录应有连续的页码。所有观察到的现象、实验时间、原始数据、操作和后处理方法、步骤均应及时、准确、详细地记录在实验记录本上，并签名，以保证实验记录的完整性、连续性和原始性。

进入实验室必须穿专用实验服。

实验过程中注意节约水、电、试剂和各种消耗品，爱护仪器设备和实验室的各种设

施。如果损坏仪器设备应及时向实验室老师报告，并按照有关规定办理相应赔偿手续。

实验结束时对使用过的仪器设备填写使用记录，认真整理、打扫实验室，保持实验室的清洁卫生。

二、生物制药部分

1. 实验前

① 实验者需穿着白大衣、戴白帽进入实验室，不得将与实验无关的人和物品带进实验室，更不许在实验室吃东西。

② 实验前一定要有计划，理清自己的思路，熟悉和把握实验的每一个步骤。

③ 充分思考可能出现的问题和结果。

④ 认真检查实验所用到的仪器、器材、试剂、培养基和其他实验用品，保证完好无损，若有异常立即告知老师。

2. 实验中

① 实验时沉着、冷静、认真，先写实验步骤再做实验，严格按照实验步骤进行，实验的间隙注意写下实验现象的描述，不要聊天或谈论与实验无关的事。

② 不轻易用别人的东西，用时先打招呼。

③ 实验记录要详细，配制溶液、培养基时要记录相关试剂的批号等。

④ 加入液体试剂之前，如没有特殊说明，将其混匀一下，以免放置时间长了浓度不均。

⑤ 湿手不可握光滑玻璃器皿，以免滑脱。

⑥ 实验过程中不能被自己预计的结论左右，准确无误地填写实验数据和结果。

⑦ 使用移液枪时务必注意轻轻吸液，以免将液体吸到枪里面，导致移液枪腐蚀并且容易污染以后的实验，枪头吸完后马上从移液枪上取下来。

⑧ 用完量筒、烧杯后，及时清洗，并放入烘箱。

3. 实验后

① 所有实验结果要即时标记，如日期、名称、浓度等。

② 清理实验台，以便下次能够更快、更好、更方便地继续工作。

③ 仪器、器材和试剂等归原位，需要培养的放入相应培养箱培养。

④ 需要清洗的器材应及时清洗干净。

⑤ 实验记录登记本，实验者应签全名。

⑥ 离开实验室前要注意水、电是否安全，切记关闭水浴箱。

⑦ 认真做好实验数据的整理和分析，实验结束后应尽快整理实验数据，该统计分析的统计分析，该作图的作图，同时查阅文献，对自己的实验结果能够准确解释。

⑧ 按时提交实验报告。

三、化工原理部分

1. 预习实验

认真阅读实验指导书，弄清每个实验的目的和要求。根据实验的具体任务，研

究实验的做法及其理论根据，分析应该测取哪些数据并估计实验数据的变化规律。到实验室观看设备流程，主要设备的构造、仪表种类、安装位置，了解它们的启动和使用方法（但不要擅自启动，以免损坏仪表或发生其他事故）。

2. 实验应测取的数据

① 凡是影响实验结果或者数据处理过程中所必需的数据都应测取，它包括大气条件、设备有关尺寸、物料性质以及操作数据等。

② 凡是根据某一数据可以导出或从手册中查出的其他数据¹，不必进行测定。例如水的黏度、密度等物理性质，一般只要测出水温后即可从手册中查到。

3. 读取数据、做好记录

① 事先必须拟好记录表格，在表格中写出各项物理量的名称、符号和单位。每个学生都应该有一个实验记录本，要保证数据记录完整、清楚。

② 实验时一定要在现象稳定后才开始读数据，同一条件下至少要读取两次数据（研究不稳定过程中的现象时除外），而且只有当两次读数相近时才能改变操作条件，在另一条件下进行观测。条件改变后，要稍等一会儿才能读取数据，否则将得到不可靠数据。

③ 在记录表格内清楚、整齐、准确地记录实验中测得的数据，实验中如果出现不正常情况或数据有明显误差时，应在备注栏里注明。

4. 实验中的注意事项

① 实验中必须密切注意仪表指示值的变动，随时进行微小的调节，应使整个实验过程都在规定条件下进行。实验人员不得擅离岗位。

② 读取数据后，应立即和前次数据及其他相关数据相比较，分析相互关系是否合理以便及时发现问题，解决问题。

③ 应注意观察实验过程中的现象，特别是发现某些不正常现象时更应抓紧时机，研究产生不正常现象的原因和解决的办法。

5. 整理实验数据

数据处理时，采用列表整理法为宜。要求以一组数据为例，把各项计算列出，以便检查。

6. 实验报告

一份好的实验报告，必须写得简单、明了、数据完整、结论明确，有讨论、分析，得出的公式或线图有明确的使用条件。报告的格式可自定，但一般应包括下列项目：

- ① 实验报告的题目；
- ② 编写报告人及同组实验人员的姓名；
- ③ 实验目的；
- ④ 实验设备流程示意图、有关设备的尺寸、主要设备和仪表的类型及规格；
- ⑤ 实验的理论依据；

⑥ 实验数据：包括有关实验条件参数、有关物性参数、经平均处理的实验测得值（原始记录作为附录附于报告后面）；

⑦ 数据处理：引用的数据要注明来源，简化公式要写清楚导出过程，要列出一组数据的计算过程作为计算示例；

⑧ 实验结论：根据实验数据明确提出实验结论（可用图示法、拟合的经验公式或列表法等），但一定要注明实验条件；

⑨ 分析讨论：对实验中出现的問題应做讨论，对实验过程及结果做出评价，对实验设备、方法有何改进、建议也写入此栏。

第二部分 化学制药部分

对于一个药物合成反应过程，通常会有多个因素，比如反应温度、反应时间、原料摩尔比等对实验结果（收率及纯度等）产生影响。合理地安排实验可以达到获得更多实验信息、减少实验次数、缩短实验周期、节约实验费用的目的，因此优化实验设计就显得很重要。

一、化学工艺研究的内容及方法

化学制药工艺研究内容包括：配料比与反应物浓度；反应溶剂；催化剂；能量的供给（温度、光、搅拌等）；反应时间及终点控制；后处理及产品的纯化和检验等。化学工艺的优选是根据科学原理，运用一定方法来安排试验点，通过少量次数的实验，比较实验结果，迅速找出使某种指标最优的有关因素值，也称为优选法。优选法以概率论和数理统计为理论基础，具体过程分为实验设计、实验实施、实验结果分析三个阶段。

【例 2-1】 某药厂为提高某产品的收率，选择了三个主要因素进行实验研究，即反应温度（A）、反应时间（B）和用碱量（C），并确定了它们的实验范围：

A 80~90℃；B 90~150min；C 5%~7%

实验目的是确定因素 A、B 和 C 对收率的影响、哪些是主要因素及哪些是次要因素，从而确定最优生产条件，即温度、时间及用碱量各为多少才能使收率最高，试制定实验方案。

这里，对因素 A、B 和 C 在实验范围内分别选取三个水平：

A $A_1 = 80^\circ\text{C}$ ， $A_2 = 85^\circ\text{C}$ ， $A_3 = 90^\circ\text{C}$ ；B $B_1 = 90\text{min}$ ， $B_2 = 120\text{min}$ ， $B_3 = 150\text{min}$ ；

C $C_1 = 5\%$ ， $C_2 = 6\%$ ， $C_3 = 7\%$

即取三因素三水平，通常有两种实验方法：

1. 全面实验法

全面实验法共有 $3^3 = 27$ 次实验，如图 2-1 所示，立方体包含了 27 个节点，分别表示 27 次实验。

全面实验法的优点：对各因素与实验指标之间的关系剖析得比较清楚；其缺点也是显而易见的：

① 实验次数太多，费时、费事，当因素水平比较多时，实验将无法完成，比如选六个因素，每个因素选五个水平时，全面实验的数目是 $5^6 = 15625$ 次；

② 不做重复实验无法估计误差；

③ 无法区分因素的主次。

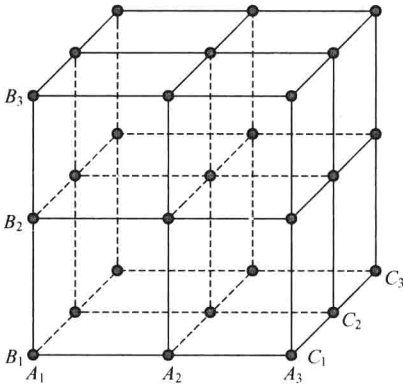
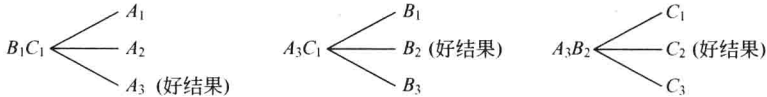


图 2-1 全面实验法的试验点

$A_1 B_1 C_1$	$A_2 B_1 C_1$	$A_3 B_1 C_1$
$A_1 B_1 C_2$	$A_2 B_1 C_2$	$A_3 B_1 C_2$
$A_1 B_1 C_3$	$A_2 B_1 C_3$	$A_3 B_1 C_3$
$A_1 B_2 C_1$	$A_2 B_2 C_1$	$A_3 B_2 C_1$
$A_1 B_2 C_2$	$A_2 B_2 C_2$	$A_3 B_2 C_2$
$A_1 B_2 C_3$	$A_2 B_2 C_3$	$A_3 B_2 C_3$
$A_1 B_3 C_1$	$A_2 B_3 C_1$	$A_3 B_3 C_1$
$A_1 B_3 C_2$	$A_2 B_3 C_2$	$A_3 B_3 C_2$
$A_1 B_3 C_3$	$A_2 B_3 C_3$	$A_3 B_3 C_3$

2. 简单比较法

变化一个因素而固定其他因素：首先固定 B、C 于 $B_1、C_1$ ，使 A 变化，得出结果 A_3 最好：



则固定 A 于 A_3 ，C 还是 C_1 ，使 B 变化，得出结果 B_2 最好（如上）；则固定 B 于 B_2 ，A 于 A_2 ，使 C 变化，实验结果以 C_3 最好（如上）；于是得出最佳工艺条件为 $A_3 B_2 C_2$ 。

简单比较法（见图 2-2）的优点是实验次数少；缺点是：

- ① 实验点不具代表性，考察的因素水平仅局限于局部区域，不能全面地反映因素的影响；
- ② 无法分清因素的主次；
- ③ 如果不进行重复实验，实验误差就估计不出来，无法确定最佳条件的精度；
- ④ 无法利用数理统计方法对实验结果进行分析，展望好条件。

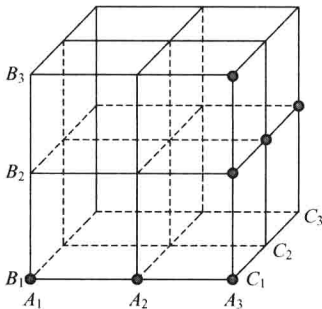


图 2-2 简单比较法的试验点

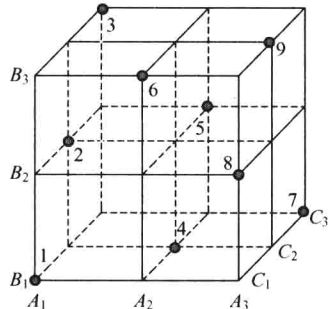


图 2-3 正交实验法的试验点

我们对几种优选法做简单介绍。

二、正交实验法

正交实验法考虑兼顾全面实验法和简单比较法的优点,利用根据数学原理制作好的规格化表-正交表来设计实验。事实上,正交设计的优点不仅表现在实验的设计上,更表现在对实验结果的处理上。

1. 正交实验的优点

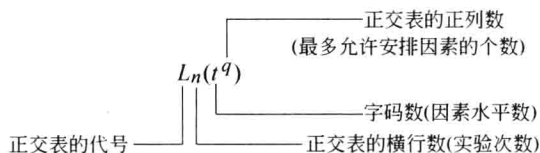
- ① 实验点代表性强,实验次数少;
- ② 不需做重复实验,就可以估计实验误差;
- ③ 可以分清因素的主次;
- ④ 可以使用数理统计的方法处理实验结果,展望好条件。

正交实验法(表)的特点:

- ① 均衡分散性-代表性;
- ② 整齐可比性-可以用数理统计方法对实验结果进行处理。

用正交表安排实验时,对于例1,由图2-3可见,只需要安排9次实验。对实验指标可能有影响的变量称为因素,用大写字母A、B、C…表示。每个因素可能出现的状态(取值)称为因素的水平(简称水平)。

2. 正交表符号的意义



正交法的具体实验设计过程我们举例完成。

3. 正交实验设计过程

【例2-2】 2,4-二硝基苯肼的合成工艺改进。

实验目的:2,4-二硝基苯肼的原工艺过程长、工作量大,且产品经常不合格。某厂家改进了合成工艺,采用了以2,4-二硝基氯苯(以下简称氯苯)与水合肼为原料,在乙醇中反应的新工艺。小试已初步成功,但收率只有45%,希望用正交实验法找出好的生产条件,达到提高生产效率的目的。

实验指标:产品收率与外观(颜色)。

① 确定因素水平表(一),如表2-1所示。

表2-1 因素水平表(一)

因素 水平	乙醇量 A /mL	水合肼 量 B/倍	温度 C /°C	时间 D /h	水合肼 纯度 E	搅拌 速度 F
1	200	2.0	回流	4	精品	中速
2	0	1.2	60	2	粗品	快速

② 确定实验方案并实施。将本实验的6个因素及相应水平按“因素顺序上列、

水平对号入座”原则，排入 $L_8(2^7)$ 表中前 6 个直列，据此安排实验。

③ 实验方案与实验结果（见表 2-2）。

④ 实验结果的分析。由极差的直观分析可知，影响反应的因素主次排序为 $B > C > F > D > A > E$ ，最佳反应条件组合为 $A_1 B_1 C_2 D_2 E_1 F_2$ ，但考虑到因素 A 和因素 E 对反应的影响较小，根据简便节约原则，可取 $A_2 B_1 C_2 D_2 E_2 F_2$ 为最佳反应条件。在此基础上，结合具体情况，对关键因素再进行正交实验研究，以期取得更好的实验结果。

表 2-2 例 2-2 的正交实验方案与结果

列号 实验号	乙醇量 A /mL	水合肼 量 B/倍	温度 C /°C	时间 D /h	水合肼 纯度 E	搅拌 速度 F	实验指标	
							收率/%	颜色
1	1	1	1	2	1	1	56	橘黄色
2	2	1	2	2	1	1	65	紫色
3	1	2	2	2	2	2	54	紫色
4	2	2	1	2	2	2	43	紫色
5	1	1	2	1	2	2	63	紫色
6	2	1	1	1	2	2	60	紫色
7	1	2	1	1	1	1	42	紫色
8	2	2	2	1	1	1	42	橘黄色
K_1	215	244	201	207	205	205		
K_2	210	181	224	218	220	220		
K_1	53.75	61	50.25	51.75	53.25	51.25		
K_2	52.25	45.25	56	54.50	53	55		
R	1.50	15.75	4.75	2.75	0.25	3.75		

⑤ 进一步优化实验。

再根据上述实验结果，确定因素水合肼用量、反应时间和搅拌速度的水平，进行正交实验研究，因素水平表（二）如表 2-3 所示。

表 2-3 因素水平表（二）

因素 水平	水合肼量 A/倍	时间 B/h	搅拌速度 C
1	1.7	2	快速
2	2.3	4	中速

实验方案与结果见表 2-4。

表 2-4 例 2-2 的正交优化实验方案与结果

列号 实验号	A	B	C	实验指标	
				收率/%	颜色
1	1	1	1	62	紫色
2	2	1	2	86	橘黄色
3	1	2	2	70	橘黄色
4	2	2	1	70	紫色

续表

实验号 \ 列号	A	B	C	实验指标	
				收率/%	颜色
K_1	132	148	132		
K_2	156	140	156		
K_1	33	37	33		
K_2	39	35	39		
R	6	2	6		

实验结果的直观分析：最佳条件为 $A_2B_1C_2$ ，投产结果：平均收率超过 80%，从未出现过紫色外观，质量达到出口标准。

三、均匀设计法

均匀设计是由我国数学家方开泰将数论应用于实验设计，创造出的一种适用于多因素、多水平实验的实验设计方法。与正交设计不同之处在于不考虑数据整齐可比性，而是实验点在实验范围内充分均衡分散，就可以从全面实验中挑选出更少的实验点为代表进行实验，得到的结果仍能反映该分析体系的主要特征。

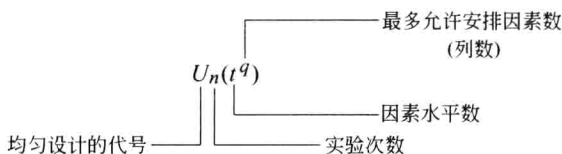
用均匀设计安排实验可大大减少实验次数，可适当增加实验水平而不必担心导致像正交设计那样实验次数呈平方次增长的现象。

例如有 5 个因素，每个因素有 5 个水平，用正交表安排实验至少要做 $5 \times 5 = 25$ 次实验。如用均匀设计，则仅需要进行 5 次实验就可以得到较好的实验结果。

1. 均匀设计法有其独特的布点（实验）方式

- ① 每个因素的每个水平做一次且只做一次实验；
- ② 任两个因素的试验点点在平面的格子点上，每行每列有且只有一个试验点；
- ③ 均匀设计表任两列组成的实验方案一般并不等价。

为了达到试验点均匀分布的目的，均匀设计也需要按照规格化的表格（均匀设计表）设计实验。不同的是，均匀设计还有使用表。均匀设计表用 $U_n(t^q)$ 表示。 $n=t$ ， $q=t-1$ ，即实验次数与所取水平数相等，最多可安排的因素数比水平数少 1。



常用的均匀设计表有 $U_5(5^4)$ 、 $U_7(7^6)$ 等，表 2-5~表 2-8 是均匀设计表 $U_5(5^4)$ 、 $U_7(7^6)$ 和它的使用表。一般不给出偶数水平的均匀表，如四、六水平等。这些水平的实验设计只要取比偶数水平大 1 的水平均匀设计表，然后划去最后一行即可。

表 2-5 $U_5(5^4)$

列号 实验号	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	1	3
3	3	1	4	2
4	4	3	2	1
5	5	5	5	5

注：列号表示第几个因素，某列中的数字是该因素在不同的实验中所取得的第几个水平，下表同。

表 2-6 $U_5(5^4)$ 的使用表

因素	列号
2	1 2
3	1 2 4
4	1 2 3 4

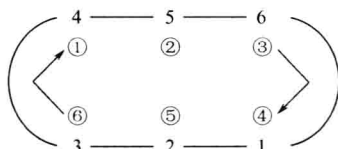
表 2-7 $U_7(7^6)$

列号 实验号	1	2	3	4	5	6
1	1	2	3	4	5	6
2	2	4	6	1	3	5
3	3	6	2	5	1	4
4	4	1	5	2	6	3
5	5	3	1	6	4	2
6	6	5	4	3	2	1
7	7	7	7	7	7	7

表 2-8 $U_7(7^6)$ 的使用表

因素	列号
2	1 3
3	1 2 3
4	1 2 3 6
5	1 2 3 4 6
6	1 2 3 4 5 6

均匀设计表中，最大实验号都是高水平相遇，从专业知识和实际经验考虑，可能会引起氧化或聚合等副反应。实际中已摸索到可以通过水平调整加以解决。将水平头尾相连，形成一个闭合环，在环上任意取原编号（水平）为起点，按一定方向（顺时针或逆时针）重新编号即可。



将第四水平定为新的第一水平，按照顺时针方向依次重新安排水平序号。

2. 利用均匀设计表来安排实验的步骤

① 根据实验的目的,选择合适的因素和相应的水平;

② 选择适合该实验的均匀设计表,然后根据该表的使用表从中选出列号,将因素分别安排到这些列号上,并将这些因素的水平按所在列的指示分别对号,则实验就安排妥当,以下例说明。

【例 2-3】 制备阿魏酸的因素水平表 (见表 2-9)

表 2-9 制备阿魏酸的因素水平表

因素	1	2	3	4	5	6	7
原料配比 A	1.0	1.4	1.8	2.2	2.6	3.0	3.4
吡啶量 B	10	13	16	19	22	25	28
反应时间 C	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5

因为是 7 水平, $t=7$, $q=7-1=6$, 采用 $U_7(7^6)$ 均匀表, 从 $U_7(7^6)$ 的使用表 (见表 2-8) 可知, 对 3 个因素 7 个水平, 应选第 1、2、3 列, 得实验设计表 2-10。

表 2-10 阿魏酸均匀设计实验设计表

实验号	配料	吡啶量	反应时间
1	1(1.0)	2(13)	3(1.5)
2	2(1.4)	4(19)	6(3.0)
3	3(1.8)	6(25)	2(1.0)
4	4(2.2)	1(10)	5(2.5)
5	5(2.6)	3(16)	1(0.5)
6	6(3.0)	5(22)	4(2.0)
7	7(3.4)	7(28)	7(3.5)

3. 数据处理

根据实验设计表进行实验得到实验结果。在化学制药工艺学研究过程中,需要收集产量、收率、成本等数据,作为评价工艺路线优劣和工艺条件好坏的主要指标。工艺研究的实验数据存在误差、偏差和可疑数据取舍等问题,将在二苯乙二酮的制备 (实验三) 中做具体介绍。

四、响应曲面法

响应曲面法 (response surface methodology, RSM) 也称为回归设计,这类实验设计问题需要寻找实验指标与各因子间的定量规律 (而不是判断因子的显著性,找出各因子水平的最佳组合)。响应曲面回归模型的出现就是集统计、数学和计算机科学紧密联系的结果。

响应面优化法考虑了实验的随机误差,同时它将复杂的未知的函数关系在小区域内用简单的一次或二次多项式模型来拟合,计算比较简单,是降低开发成本、优化加工条件、提高产品质量、解决生产中实际问题的一种有效方法。由于它考虑的因素很多,运算非常繁杂,是人工运算所不及的。通过计算机运算,可以达到建立

模型的目的。由于它建立的是复杂的多维空间曲面，较接近实际情况，因此响应曲面回归模型逐渐开始应用。

运用响应曲面拟合的数学模型进行最佳配方的选取，对所选的最佳配方进行验证，如预测值与实际值接近，说明响应曲面拟合的数学模型可为实际提供预测值。具体实验设计过程如下。

1. 实验因素与水平的确定

响应面优化的前提是：设计的实验点应包括最优的实验条件，如实验点选取不当，响应面优化是得不到良好的优化结果的，因此，使用响应面优化法之前，应确立合理的实验各因素与水平。

一般因素与水平的选取，常采用下面几种方法。

- ① 使用已有文献报道的结果，确定响应面优化法实验的各因素与水平。
- ② 使用单因素实验，确定合理的响应面优化法实验的各因素与水平。
- ③ 使用爬坡实验，确定合理的响应面优化法实验的各因素与水平。

2. 实验设计

确定因素与水平后，下一步即进行实验设计。可进行响应面分析的实验设计有很多种，最常用的是：Central Composite Design-响应面优化分析和 Box-Behnken Design-响应面优化分析。Box-Behnken Design，简称 BBD，其设计表安排以三因素为例（三因素用 A、B、C）表示（见表 2-11），其中 0 是中心点，+、- 分别是相应的高值和低值。实验设计的均一性等性质仍以三因素为例，见图 2-4。关于 BBD 实验设计更为详细的介绍，可在相关工具书或相关软件上查看。

表 2-11 三因素 BBD 实验安排表

序号	A	B	C
1	+	+	0
2	+	-	0
3	-	+	0
4	-	-	0
5	+	0	+
6	+	0	-
7	-	0	+
8	-	0	-
9	0	0	+
10	0	0	-
11	0	0	+
12	0	0	-
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

3. 响应面分析

按照实验设计安排实验，得出实验数据，再对实验数据进行响应面分析。

响应面分析主要采用的是非线性拟合方法，以得到拟合方程，一般使用二次多