基于 QbD 理念和层次分析 - 熵权法优化小承气颗粒的喷雾干燥工艺

施文婷，杨　赞，冯倩仪，陈伟媚，陈江平 *
（广东一方制药有限公司，广东省中药配方颗粒企业重点实验室，广东佛山 528244）

摘要：该研究基于质量源于设计（QbD）理念，构建了小承气颗粒喷雾干燥工艺的设计空间。以得粉率、水分、柚皮苷含量、新橙皮苷含量、和厚朴酚含量、厚朴酚含量、大黄素含量、大黄酚含量作为关键质量属性（CQAs），通过层次分析 - 熵权法确定各质量指标的综合权重系数，并计算综合评分值。通过 Plackett-Burman 设计确定了药液相对密度和进料速度为小承气颗粒喷雾干燥工艺的关键工艺参数（CPPs）；继而运用中心复合设计试验优化筛选出的 CPPs。通过模型拟合获得设计空间，并在设置 95%置信区间的基础上确定药液相对密度为 1.03 ～ 1.06，进料速度为 6 ～ 12 mL/min。并且验证结果表明，该设计空间内的工艺参数能保证小承气颗粒喷雾干燥过程和产品质量的稳定性。

关键词：质量源于设计；小承气颗粒；喷雾干燥；层次分析法；熵权法；Plackett-Burman 设计；中心复合设计；设计空间
中图分类号：R283.6；R944.2^{+}7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)09-1229-07
引用：施文婷，杨　赞，冯倩仪，等．基于 QbD 理念和层次分析 - 熵权法优化小承气颗粒的喷雾干燥工艺［J］．中国医药工业杂志，2024，55(9)：1229-1235．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.009

Optimization of Spray Drying Process for *Xiaochengqi* Granules Based on QbD Concept and Analytic Hierarchy Process Combined with Entropy Method

SHI Wenting, YANG Zan, FENG Qianyi, CHEN Weimei, CHEN Jiangping*
(*Guangdong Provincial Key Lab. of Traditional Chinese Medicine Formula Granule, Guangdong Yifang Pharmaceutical Co., Ltd., Foshan 528244*)

ABSTRACT: This study constructed and optimized the design space of the spray drying process for *Xiaochengqi* granules based on the concept of quality by design (QbD). The powder yield, moisture content, contents of naringin, neohesperidin, honokiol, magnolol, emodin and chrysophanol were taken as critical quality attributes (CQAs). The comprehensive weight coefficient of each CQA was determined by the analytic hierarchy process combined with entropy method, then the comprehensive scores of evaluation were calculated. According to the results of Plackett-Burman design, the relative density of the liquid medicine and the feeding speed were identified as the critical process parameters (CPPs) for the spray drying process of *Xiaochengqi* granules. Then, the central composite design was used to optimize the ranges of the selected CPPs. The design space was obtained through model fitting, and based on a 95% confidence interval, the relative density of the liquid medicine was determined to be 1.03 − 1.06, and the feeding speed was 6 − 12 mL/min. The verification results showed that the process parameters within the design space could ensure the stability of the spray drying process and product quality of *Xiaochengqi* granules.

Key Words: quality by design; *Xiaochengqi* granule; spray drying; analytic hierarchy process; entropy method; Plackett-Burman design; central composite design; design space

小承气汤出自汉代“医圣”张仲景所著的《伤寒论》，收载于 2018 年国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录（第一批）》[1]。2023 年 7 月，国家中医药管理局综合司、国家药品监督管理局综合司发布的《古代经典名方关键信息表（“竹叶石膏

收稿日期：2024-01-19
基金项目：佛山市核心技术攻关项目（1920001000378）
作者简介：施文婷（1993—），女，硕士，主管中药师，从事中药制剂工艺与质量控制的研究。
通信作者：陈江平（1994—），男，本科，主管中药师，从事中药制剂工艺与质量控制的研究。
E-mail：952525676@qq.com

汤”等25首方剂）》[2]中确定了小承气汤的关键信息：全方由酒大黄、姜厚朴、麸炒枳实3味药组成，具有轻下热结的功效，主治阳明腑实轻证，为通便导滞之剂。小承气汤组方明确、疗效确切，具有扎实的临床应用基础，现代主要用于便秘、术后胃肠功能紊乱和术后早期炎性肠梗阻等症的治疗[3]。研究[4]表明，酒大黄中的蒽醌类成分是小承气汤发挥泻下作用的主要成分，姜厚朴中的酚类成分具有促进胃排空和肠蠕动等作用，麸炒枳实中的黄酮类成分具有抗炎、解痉等作用，三类成分与小承气汤功能主治密切关联。小承气颗粒由小承气汤经现代工艺加工而成，而喷雾干燥是制备颗粒剂的常用工艺。根据前期研究经验及文献[5]分析，药液相对密度、药液温度、进料速度、进风温度和雾化压力为影响喷雾干燥工艺的关键因素。

“质量源于设计”（quality by design，QbD）理念被普遍用于中药制剂制造领域。此理念强调借助控制所用原材料的质量和具体生产过程参数，使药品质量稳定、可靠。通过深入理解生产制造过程中工艺参数的相互作用，基于QbD理念构建工艺设计空间，可使产品的质量保持均一，不仅可减少损失，还可提高工艺参数和产品质量之间的关联性[6—7]。本研究基于QbD理念，将得粉率、水分，以及柚皮苷（naringin，**1**）、新橙皮苷（neohesperidin，**2**）、和厚朴酚（honokiol，**3**）、厚朴酚（magnolol，**4**）、大黄素（emodin，**5**）、大黄酚（chrysophanol，**6**）的含量作为小承气颗粒的关键质量属性（critical quality attributes，CQAs），采用Plackett-Burman设计（Plackett-Burman design，PBD）和中心复合设计（central composite design，CCD）对小承气颗粒的喷雾干燥工艺进行优化。确定评价指标权重的方法有主观赋权法和客观赋权法。本研究综合考虑主观权重与客观权重，将层次分析法（analytic hierarchy process，AHP）[8]和熵权法（entropy method）[9]相结合，进行综合评分，从而构建小承气颗粒喷雾干燥工艺的数学模型和设计空间，并进行工艺验证，为该制剂的生产过程及质量控制提供参考依据。

1　仪器与试药

H-class型超高效液相色谱仪（美国Waters公司）；XP26型百万分之一天平、ME204E型万分之一天平（瑞士Mettler Toledo公司）；Milli-Q Direct型超纯水系统（德国Merck公司）；B-290型喷雾干燥仪（瑞士Buchi有限公司）；JJ2000B型百分之一天平（常熟市双杰测试仪器厂）。

试验所用小承气浸膏（由广东一方制药有限公司提供，**1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6**的含量分别7.15%、6.67%、0.046%、0.039%、0.061%、0.041%，批号S2305004）；**1**（含量91.7%，批号110722-201815）、**2**（含量99.4%，批号111857-201804）、**3**（含量99.3%，批号110730-201915）、**4**（含量100.0%，批号110729-201714）、**5**（含量96.0%，批号110756-201913）、**6**（含量99.4%，批号110796-201922）的对照品均购自中国食品药品检定研究院；甲醇、乙腈、磷酸为色谱纯，水为超纯水，其他试剂为分析纯。

2　方法与结果

2.1　小承气浸膏粉的制备

取小承气浸膏，采用喷雾干燥工艺，按药液相对密度1.08、药液温度60 ℃、进料速度14 mL/min、进风温度180 ℃和雾化压力0.5 MPa的参数制备小承气浸膏粉。

2.2　浸膏粉得粉率的计算方法

取一定含固量的小承气浸膏，在设定的工艺参数下操作，在相对湿度40%以下的环境中收集浸膏粉，照式①计算得粉率。

得粉率 = 浸膏粉质量 / 浸膏含固量 ×100%　　式①

2.3　水分测定

照ChP 2020年版四部通则0832第二法测定水分。

2.4　指标成分的含量测定

2.4.1　色谱条件[10]

色谱柱Waters CORTECS T3柱（2.1 mm×150 mm，1.6 μm）；流动相A为甲醇，B为0.1%磷酸水溶液，梯度洗脱（0—5 min，A 3%—21%；5—20 min，A 21%—36%；20—32 min，A 36%—50%；32—42 min，A 50%—62%；42—50 min，A 62%—85%；50—60 min，A 85%—95%；60—61 min，A 95%—3%；61—65 min，A 3%）；检测波长260 nm；流速0.2 mL/min；

柱温 30 ℃；进样量 1 μL。

2.4.2 混合对照品溶液的制备

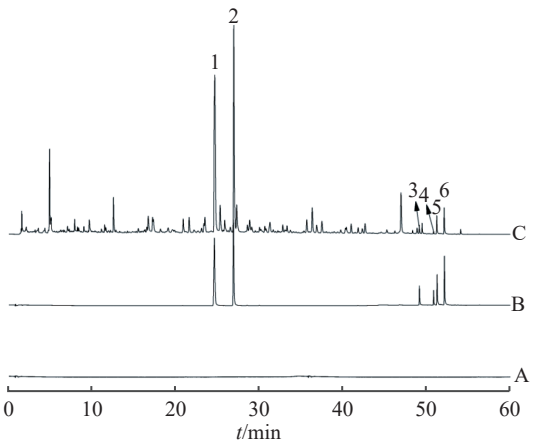
精密称取 **1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6** 的对照品适量，置同一 5 mL 量瓶中，加 80％甲醇溶液溶解并定容，摇匀，制成质量浓度分别为 1 300.00、1 300.00、45.00、110.00、50.00、50.00 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备

取小承气浸膏粉约 0.4 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 80％甲醇溶液 20 mL，精密称定，超声处理（功率 300 W，频率 40 kHz）30 min，放冷，再精密称定，用 80％甲醇溶液补足减失的质量，摇匀，过滤，取续滤液，即得。

2.4.4 方法学考察

专属性试验：分别精密吸取空白溶剂、混合对照品溶液及供试品溶液，照“**2.4.1**”项下色谱条件进样测定，结果如图 1 所示，供试品溶液色谱图与对照品溶液色谱图在相同的保留时间处有相同的色谱峰，且空白溶剂无干扰，表明该方法专属性良好。



A—空白溶剂；B—混合对照品溶液；C—供试品溶液。峰 1—**1**；峰 2—**2**；峰 3—**3**；峰 4—**4**；峰 5—**5**；峰 6—**6**。

图 1 专属性试验的 UPLC 色谱图

Fig.1 UPLC Chromatograms of the Specific Test

线性试验：分别精密吸取“**2.4.2**”项下的混合对照品溶液，加 80％甲醇溶液稀释成系列质量浓度的混合对照品溶液，按“**2.4.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。以对照品质量浓度（c）为横坐标、峰面积（A）为纵坐标，绘制标准曲线，进行线性回归，得各待测组分的回归方程及线性范围。结果如表 1 所示，可见各成分在相应的浓度范围内与峰面积线性关系良好。精密度、重复性、稳定性和回收率的试验结果均符合相关要求，提示此法可用于各指标成分的定量分析。

表 1 线性试验结果（n=6）

Tab.1 Results of the Linearity Tests（n=6）

组分	回归方程	相关系数 r	线性范围/(μg·mL^{-1})
1	A=2 776.8c+12 533	0.999 1	26.25 ～ 1 312.37
2	A=2 523.9c+9 366.6	0.999 0	26.07 ～ 1 303.53
3	A=10 343c+87.587	0.999 7	0.91 ～ 45.31
4	A=2 979.5c－237.4	0.999 5	2.21 ～ 110.68
5	A=17 938c+8 338.1	0.999 6	1.03 ～ 51.65
6	A=20 691c+8 796.2	0.999 0	1.07 ～ 53.48

2.5 数据处理

2.5.1 AHP 确定权重

本研究中各试验组指标结果的 RSD 值由大到小依次为：得粉率（>12％），水分（>10％），**3** 及 **4** 的含量（6％～ 10％），**1**、**2**、**5**、**6** 的含量（2％～ 5％），表明喷雾干燥工艺对小承气颗粒各成分的影响程度存在差异。其中，得粉率可直观反映喷雾干燥效果，水分直接影响产品质量，故主观上将 8 项评价指标分为 4 个层次，优先顺序为：得粉率 > 水分 >**3** 含量 = **4** 含量 >**1** 含量 =**2** 含量 =**5** 含量 =**6** 含量。采用 1 ～ 9 标度法对 4 项指标进行两两比较，列举各评价指标的判断优先矩阵，具体结果如表 2 所示。利用几何平均法计算各指标的权重系数[11]，求得得粉率、水分，以及 **1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6** 含量的归一化权重系数 W_A 分别为 0.329、0.194、0.061、0.061、0.116、0.116、0.061、0.061。对所得权重系数进行一致性检验，得到一致性指标（consistency index，CI）为 0.003，随机一致性比率（consistent ratio，CR）为 0.002<0.1，说明求得的权重系数有效。

2.5.2 熵权法确定权重

熵权法根据各项指标测定值所提供信息量的大小来确定指标权重，不依赖于决策者的主观态度，是一种客观赋权法[12]。对 PBD 和 CCD 的结果进行标准化处理［采用离差标准化法处理，标准化值的计算公式为 $X=(X-X_{min})/(X_{max}-X_{min})$］后，采用信息

表 2　指标成分对比较的优先判断矩阵及权重系数

Tab.2　Decision Matrix of Paired Comparison and Weight Coefficients on Indexes

评价指标	得粉率	水分	**1** 含量	**2** 含量	**3** 含量	**4** 含量	**5** 含量	**6** 含量	初始权重系数（w_i'）	W_A	特征值（λ_{max}）	CR
得粉率	1	2	5	5	3	3	5	5	3.209	0.329	8.019	0.002
水分	1/2	1	3	3	2	2	3	3	1.889	0.194		
1 含量	1/5	1/3	1	1	1/2	1/2	1	1	0.599	0.061		
2 含量	1/5	1/3	1	1	1/2	1/2	1	1	0.599	0.061		
3 含量	1/3	1/2	2	2	1	1	2	2	1.130	0.116		
4 含量	1/3	1/2	2	2	1	1	2	2	1.130	0.116		
5 含量	1/5	1/3	1	1	1/2	1/2	1	1	0.599	0.061		
6 含量	1/5	1/3	1	1	1/2	1/2	1	1	0.599	0.061		

熵权法对各指标进行赋值[13]。计算得 PBD 试验的得粉率、水分，以及 **1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6** 含量的权重系数分别为 0.124、0.126、0.128、0.126、0.126、0.125、0.123、0.122；计算得 CCD 试验的得粉率、水分，以及 **1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6** 含量的权重系数分别为 0.123、0.122、0.124、0.125、0.127、0.126、0.127、0.126。

2.5.3　综合加权权重[9]和综合评分（overall rating，OD）的计算

根据 AHP 和熵权法计算得到的权重，按照综合加权公式［$W_{综合}=W_A W_j/\sum_{i=1}^{m} W_A W_j$；式中：$W_A$ 是 AHP 法求得的权重系数（$W_{综合}$），W_j 是熵权法求得的权重系数，m 表示试验指标的个数］计算权重，并按式②计算综合评分（OD），作为最终指标。

$$OD=(W_{综合1}\times Y_1/Y_{1max}+W_{综合2}\times Y_2/Y_{2max}+W_{综合3}Y_3/Y_{3max}+W_{综合4}\times Y_4/Y_{4max}+W_{综合5}\times Y_5/Y_{5max}+W_{综合6}\times Y_6/Y_{6max}+W_{综合7}\times Y_7/Y_{7max}+W_{综合8}\times Y_8/Y_{8max})\times 100 \quad 式②$$

式中：Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Y_6、Y_7、Y_8 分别代表每组试验测得的得粉率、水分、**1** 含量、**2** 含量、**3** 含量、**4** 含量、**5** 含量、**6** 含量，Y_{1max} ～ Y_{8max} 则分别为各指标对应的最大测得值。

2.6　小承气颗粒喷雾干燥工艺的优化

2.6.1　PBD 试验筛选关键工艺参数（critical process parameters，CPPs）

采用 PBD 试验[14]设计将药液相对密度（*A*）、药液温度（*B*）、进料速度（*C*）、进风温度（*D*）和雾化压力（*E*）5 个工艺控制点作为 CPPs，各取 2 个水平；以 Y_1 ～ Y_8 作为 CQAs，采用 Minitab 16.0 软件设计试验。由 AHP- 熵权法计算得 Y_1 ～ Y_8 的综合权重分别是 0.325、0.196、0.063、0.062、0.117、0.116、0.061、0.060，再计算各组试验的 OD 值，试验设计及结果如表 3 所示。

对 PBD 试验结果进行方差分析，结果表明药液相对密度（*A*）和进料速度（*C*）对 OD 值有显著影响（$P<0.05$），其他 3 个因素对 OD 值无显著影响（$P>0.05$），即药液相对密度和进料速度为小承气颗

表 3　PBD 试验的方案及结果

Tab.3　Scheme and Results of the PBD Experiment

序号	*A*	*B*/℃	*C*/(mL·min^{-1})	*D*/℃	*E*/MPa	Y_1/%	Y_2/%	Y_3/%	Y_4/%	Y_5/%	Y_6/%	Y_7/%	Y_8/%	OD 值
1	1.08	30	6	160	0.5	71.56	4.38	6.52	6.23	0.040	0.044	0.053	0.034	87.88
2	1.08	30	14	160	0.3	59.48	4.60	7.24	6.99	0.041	0.041	0.053	0.035	84.78
3	1.08	60	6	190	0.5	71.97	4.35	7.08	6.80	0.039	0.037	0.050	0.032	85.80
4	1.02	30	6	190	0.5	87.43	4.06	7.26	7.05	0.040	0.044	0.050	0.033	93.26
5	1.02	30	14	190	0.5	79.25	5.02	7.02	7.05	0.040	0.031	0.050	0.030	89.72
6	1.02	30	6	160	0.3	86.00	4.89	6.86	7.08	0.040	0.032	0.049	0.030	91.78
7	1.08	60	6	190	0.3	72.31	4.59	7.26	6.21	0.038	0.038	0.052	0.033	86.94
8	1.08	30	14	190	0.3	59.48	4.60	7.24	6.99	0.041	0.041	0.053	0.035	84.78
9	1.02	60	14	190	0.3	79.21	5.52	7.15	6.87	0.038	0.034	0.049	0.032	91.65
10	1.02	60	14	160	0.5	75.67	5.36	7.15	6.56	0.040	0.040	0.051	0.031	91.79
11	1.08	60	14	160	0.5	61.91	4.92	7.23	6.95	0.043	0.037	0.052	0.030	85.40
12	1.02	60	6	160	0.3	82.64	4.88	7.37	7.12	0.040	0.039	0.052	0.032	93.40

粒喷雾干燥工艺的 CPPs。

2.6.2 CCD 试验优化 CPPs

基于 PBD 试验结果，采用 CCD 试验继续对药液相对密度和进料速度进行工艺优化。根据生产经验，固定其他 3 个因素的水平分别为：进风温度 175 ℃、药液温度 50 ℃、雾化压力 0.5 MPa。采用 Design Expert 8.0 软件设计试验，考察因素水平如表 4 所示。由 AHP- 熵权法计算得 Y_1 ～ Y_8 的综合权重分别是 0.325、0.190、0.061、0.062、0.118、0.118、0.063、0.062，再计算各组试验的 OD 值。试验设计及结果如表 5 所示。

表 4 CCD 试验的因素水平表

Tab.4 Factors and Levels of the CCD Experiment

因素	$-\alpha$	−1	0	1	$+\alpha$
A	1.01	1.02	1.05	1.08	1.09
C/(mL·min^{-1})	4	6	10	14	16

根据表 5 的数据，采用 Design Expert 8.0 软件对 8 个 CQAs（Y_1 ～ Y_8）的 OD 值及 CPPs（因素 A、C）进行拟合，所得的回归方程为：OD=95.52 − 1.34A − 1.41C − 0.54AC − 4.69A^2 − 3.8C^2。OD 值与药液相对密度（A）、进料速度（C）的响应面图如图 2 所示。

方差分析结果表明，上述拟合模型的 P 值为 0.000 3，小于 0.05，证明模型成立；模型决定系数为 0.941 9，表明模型拟合程度较好；模型失拟项 P 值为 0.864 5>0.05，提示无失拟因素存在；模型精密度为 11.541>4，表明模型精密度较理想。上述结果说明OD值的实际值与预测值之间有较好的拟合度，该模型可用来预测小承气颗粒喷雾干燥工艺的实际情况。该模型中，一次项药液相对密度（A）、进料速度（C），以及二次项 A^2、C^2 的 P 值均 <0.05，说明药液相对密度和进料速度对小承气浸膏粉的 OD 值均有显著影响；而交互项 AC 的 P 值 >0.05，说明 AC 的交互作用对 OD 值影响不显著。由图 2 可知，进料速度一定时，随药液相对密度的增加，OD 值呈先上升后下降的趋势；药液相对密度一定时，随进料速度的增加，OD 值也呈先上升后下降的趋势。

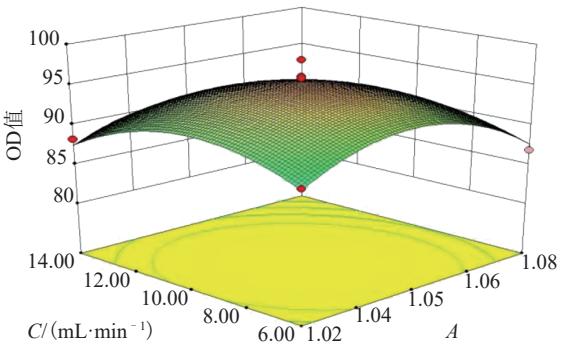


图 2 药液相对密度和进料速度对 OD 值影响的响应面图

Fig.2 Response Surface Plot of the Effects of Relative Density of the Liquid Medicine and the Liquid Feeding Speed on the OD Values

2.7 设计空间的建立

在设定的参数空间内搜索满足 OD 值大于 90 的

表 5 CCD 试验结果

Tab.5 Results of the CCD Experiment

序号	A	C/(mL·min^{-1})	Y_1/%	Y_2/%	Y_3/%	Y_4/%	Y_5/%	Y_6/%	Y_7/%	Y_8/%	OD 值
1	1.05	10	88.27	5.40	6.91	5.50	0.028	0.026	0.057	0.038	96.08
2	1.08	14	55.12	5.00	6.89	5.48	0.030	0.028	0.057	0.039	83.54
3	1.09	10	61.19	4.68	6.77	5.57	0.029	0.028	0.058	0.039	84.90
4	1.05	16	60.04	5.08	6.63	5.33	0.030	0.029	0.056	0.038	85.52
5	1.02	6	75.77	4.97	6.88	5.53	0.025	0.028	0.057	0.038	89.43
6	1.01	10	69.62	4.85	6.96	5.62	0.029	0.026	0.057	0.038	87.37
7	1.05	4	84.62	4.34	7.00	5.61	0.026	0.026	0.058	0.038	90.32
8	1.08	6	68.92	4.82	6.92	5.58	0.027	0.027	0.058	0.038	86.88
9	1.02	14	62.92	5.44	6.88	5.53	0.030	0.028	0.058	0.039	88.25
10	1.05	10	87.23	4.52	6.86	5.59	0.029	0.028	0.059	0.039	94.21
11	1.05	10	86.69	4.60	6.66	5.39	0.029	0.028	0.056	0.038	93.36
12	1.05	10	87.12	4.82	6.84	5.59	0.030	0.029	0.058	0.040	95.85
13	1.05	10	87.46	5.03	6.90	5.53	0.031	0.031	0.059	0.041	98.09

所有因素组合，即构成设计空间，但由于模型的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。为了应对设计空间边界的不确定性，在定义设计空间时加入置信水平 α=0.05 的置信区间，设计空间的结果用叠加图展示，如图 3 所示。图 3 中内圈区域为加入 95%置信区间后的设计空间，在此空间所有的点都符合工艺目标的期望值；内圈与外圈之间的区域为原设计空间内不可靠的部分，此区域内的所有点有 5%的概率无法满足工艺目标。因设计空间并不规则，不便对 2 种参数进行严格控制。为便于实际操作，推荐药液相对密度为 1.03 ～ 1.06，进料速度为 6 ～ 12 mL/min。

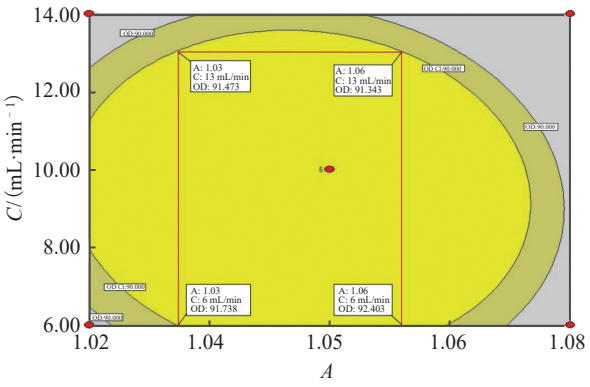


图 3　加入 95%置信区间的喷雾干燥工艺设计空间

Fig.3　Design Space Coupled with 95% Confidence Interval of Spray Drying Process

2.8　验证试验

选取 6 个试验点（1、2 和 3 号为图 3 中的内圈区域中的点，4、5 和 6 号为内外圈之间区域中的点）进行验证试验，用来检验所建模型的预测能力。各试验的过程参数及结果如表 6 所示。对表 6 中 OD 值的实测值与预测值进行独立样品 t 检验，结果显著性均大于 0.05，提示实测值与预测值无显著差异，即说明设计空间具有较好的预测性。

3　讨论

喷雾干燥粉末作为经典名方复方中药制剂研发的中间体，质量的优良与否将大幅影响最终制剂的质量及药效；并且，中药具有多成分、多功效、成分间相互影响等特点。本研究基于 QbD 理念结合 AHP- 熵权法优化得到的小承气颗粒喷雾干燥工艺的关键工艺参数，符合经典名方“传承精华、古为今用、古今衔接”的基本研究原则，实现了由古方向现代工业化生产转化的关键一步，保障了中药复方制剂质量的稳定性。此外，将 AHP 与熵权法相结合来计算权重，兼顾了主客观因素，使得综合评价结果更具科学性、客观性和准确性。本研究采用 PBD 和 CCD 试验优选出药液相对密度和进料速度 2 个 CPPs，得到了喷雾干燥工艺的设计空间，并且验证结果表明该设计空间内的工艺参数能保证小承气颗粒喷雾干燥过程和产品质量的稳定性。相比固定工艺参数，设计空间的建立使得工艺操作变得更加灵活；加入 95%置信区间，设计空间的稳定性和可靠性得到提高，有效降低了产品质量的可变性，同时为其他经典名方的现代干燥工艺研究提供了理论参考。

表 6　验证试验结果

Tab.6　Results of the Verification Test

试验点	A	C/(mL·min^{-1})	OD 值	
			预测值	实测值
1	1.03	9.3	94.18	93.88
2	1.04	7.2	94.84	95.01
3	1.03	10.8	93.91	93.67
4	1.03	13.4	90.95	91.03
5	1.07	11.6	90.47	90.28
6	1.08	7.5	90.79	90.33

参考文献：

[1]　国家中医药管理局．国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录（第一批）》的通知 [EB/OL]．(2018-04-13)[2023-06-18]．http://www．natcm．gov．cn/kejisi/zhengcewenjian/2018-04-16/7107．html.

[2]　国家中医药管理局，国家中医药管理局综合司．国家中医药管理局综合司 国家药品监督管理局综合司关于发布《古代经典名方关键信息表（“竹叶石膏汤”等 25 首方剂）》的通知 [EB/OL]．(2023-07-28)[2023-07-30]．http://www．natcm．gov．cn/kejisi/gongzuodongtai/2023-07-28/31404．html.

[3]　尹东阁，蔡梦如，胡雪凌，等．经典名方小承气汤药效成分及临床应用研究进展 [J]．辽宁中医药大学学报，2023，**25**(3)：66-73.

[4]　刘燎原，施文婷，方朝缵，等．一测多评法同时测定小承气

汤颗粒中 9 种成分的含量 [J]. 中国现代应用药学 , 2023, **40**(3): 335-341.

[5] 陈江平 , 梁志毅 , 施文婷 , 等. 基于质量源于设计理念的麦门冬汤提取液喷雾干燥工艺研究 [J]. 广东药科大学学报 , 2021, **37**(2): 11-17.

[6] 陈希宇 , 张庆明 , 张兴德 , 等. 基于质量源于设计理念优化黄柏提取工艺 [J]. 现代中药研究与实践 , 2023, **37**(3): 76-82.

[7] 张 娜 , 徐 冰 , 陈衍斌 , 等. 中药质量源于设计方法和应用 : 全过程质量控制 [J]. 世界中医药 , 2018, **13**(3): 556-560.

[8] 王艾琳 , 谢 瑜 , 王 青 , 等. 多指标综合评价结合层次分析法优化防风炭炮制工艺研究 [J]. 中医药导报 , 2023, **29**(5): 48-52.

[9] 赵玥瑛 , 王昌海 , 张泽康 , 等. Box-Behnken 设计 - 响应面法结合基准关联度和 AHP- 熵权法优化经典名方小承气汤的提取工艺 [J]. 中草药 , 2022, **53**(20): 6472-6480.

[10] 罗思妮 , 彭致铖 , 范 倩 , 等. 经典名方小承气汤中化学成分的 UPLC-Q-Orbitrap-MS 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志 , 2021, **27**(23): 1-10.

[11] 冯利梅 , 陈艳琰 , 乐世俊 , 等. 基于层次分析 - 熵权法的中药质量标志物量化辨识方法研究——以芍药甘草汤为例 [J]. 药学学报 , 2021, **56**(1): 296-305.

[12] 代 珊 , 李 帅 , 张爱军 , 等. 基于基准关联度和 AHP- 熵权法综合评价经典名方小续命汤古今提取工艺 [J]. 中草药 , 2022, **53**(3): 726-734.

[13] 乩 蕾 , 何红杰 , 冯晓莉 , 等. 基于响应面法结合 AHP- 熵权法及指纹图谱的黄芪纳滤浓缩浸膏真空干燥工艺研究 [J]. 时珍国医国药 , 2023, **34**(6): 1375-1379.

[14] 黄樱华 , 李丹涛. Plackett-Burman 试验设计结合 Box-Behnken 响应面法优化泽兰总酚酸及总黄酮的分离纯化工艺 [J]. 中华中医药杂志 , 2021, **36**(5): 2983-2987.

