

黄芩滑石颗粒成型工艺优化

吴佳骏, 崔宏艳, 练海应, 邱智东, 徐 伟*
(长春中医药大学药学院, 吉林 长春 130117)

摘要: 目的 优化黄芩滑石颗粒成型工艺。方法 基于质量源于设计 (QbD) 理念, 以辅 (糊精) 药比、乙醇体积分数、乙醇用量、干燥温度、干燥时间为影响因素, 成型率、休止角、吸湿率的综合评分为评价指标, Plackett-Burman 设计结合 Box-Behnken 响应面法优化成型工艺。结果 最佳条件为辅药比 1 : 1, 乙醇体积分数 75%, 乙醇用量 38%, 在 50 °C 下干燥 30 min, 综合评分为 98.92 分。结论 该方法稳定可行, 可用于黄芩滑石颗粒的成型。
关键词: 黄芩滑石颗粒; 成型工艺; Plackett-Burman 设计; Box-Behnken 响应面法; 质量源于设计 (QbD)
中图分类号: R943 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)09-3088-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.040

黄芩滑石汤首载于《温病条辩》中焦湿温篇, 由黄芩、滑石等 7 味药材组成, 具有清热化湿、宣气、利小便功效^[1], 临床应用广泛, 可治疗鼻窦炎、湿疹、病毒性肠炎等疾病^[2-4], 但原方以汤剂服用, 有服用量大、味苦、不便储存携带、稳定性差的缺点。因此, 本实验拟将黄芩滑石汤制成颗粒剂, 既保留了原方水煎煮的特点, 又减少了服用量, 便于保存。

质量源于设计 (QbD) 是一种质量控制理念, 以目标产品质量为起点, 注重对生产过程的理解和控制, 在了解关键质量属性的基础上, 采用科学合理的试验设计建立空间模型, 从而研究产品质量属性与工艺参数之间的关系^[5-6]。在中药制剂生产过程中存在复杂、不确定因素, 而 QbD 理念将质量控制重心转移至原料控制和制药过程中^[7], 故本实验采用该理念, 通过 Plackett-Burman 设计结合 Box-Behnken 响应面法优化黄芩滑石颗粒成型工艺, 以期从设计层次保证该制剂质量, 并建立稳定的工艺参数。

1 材料

1.1 仪器 药典筛 (绍兴市上虞张兴纱筛厂); JJ200 电子天平 (常熟市双杰测试仪器厂); 柴田式粉碎机 (青州市益康中药机械有限公司); C22-CS03 电陶炉 (浙江苏泊尔股份有限公司); 鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司)。

1.2 试剂与药物 黄芩 (批号 20210415, 产地内蒙)、滑石 (批号 20210607, 产地贵州)、茯苓皮 (批号 20200911, 产地安徽)、大腹皮 (批号 20210519-01, 产地广西)、豆蔻 (批号 20210508, 产地广西)、通草 (批号 20210508, 产地四川)、猪苓 (批号 20210112-01, 产地陕西) 均购自

吉林省北药药材加工有限公司, 经长春中医药大学翁丽丽教授鉴定为正品, 符合 2020 年版《中国药典》规定。糊精 (批号 20220801, 天津市大茂化学试剂厂); 可溶性淀粉 (批号 20100607)、微晶纤维素 (批号 20130311) (天津市光复精细化工研究所); 乳糖 (批号 20130411, 上海山浦化工有限公司); 乙醇 (批号 20190308, 天津市天力化学试剂有限公司)。水为纯净水 (批号 20221030-4110JQ01578, 杭州娃哈哈集团有限公司)。

2 方法与结果

2.1 颗粒制备 取黄芩滑石汤处方药材共 238.72 g, 煎煮 3 次, 第 1 次加 9 倍量水浸泡 1 h, 煎煮 1 h; 剩余 2 次均加 6 倍量水煎煮, 每次 1 h, 过滤, 合并滤液, 浓缩, 减压 (60 °C、-0.8 MPa) 干燥, 将干膏粉碎成细粉, 与辅料以一定比例混匀, 以适宜体积分数的乙醇为润湿剂制软材, 过 14 目筛制粒, 在 50 °C 下干燥, 整粒, 即得。

2.2 评价指标选择与测定

2.2.1 选择依据 由于课题组前期已确定提取工艺, 并且标志性成分转移率稳定, 故未选择其作为评价指标。2020 年版《中国药典》通则“0104 颗粒剂”项下的检查项目包括粒度、水分、溶化性、装量差异^[8], 其中粒度是衡量颗粒是否合格的重要指标。由于颗粒在制备过程中已进行干燥, 故对其进行水分测定意义不大, 但吸湿性会影响颗粒后期保存甚至稳定性。休止角可反映颗粒摩擦力或颗粒群流动性的程度, 其数值越小, 流动性越好, 对颗粒装量差异的影响也越小。因处方中含有滑石粉, 故不进行颗粒溶化性检查。关键质量属性 (CQAs) 是指对药物安全、作用强度等方面有影响的质量特性^[9], 本实验参考文献 [10]

收稿日期: 2023-09-01
基金项目: 吉林省中医药管理局科技项目 (吉中医药发 [2021] 11 号); 吉林省教育厅科学技术研究项目 (JJKH20220877KJ)
作者简介: 吴佳骏 (1998—), 男, 硕士生, 研究方向为中药制剂新技术与新药开发。E-mail: 1520586571@qq.com
* 通信作者: 徐 伟 (1980—), 男, 教授, 研究方向为中药制剂新技术与新药开发。E-mail: 1272349594@qq.com
网络出版日期: 2023-08-01
网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230731.1906.002.html>

并结合上述报道，确定 CQAs 包括成型率、休止角、吸湿率，并将三者作为评价指标。

2.2.2 测定方法

2.2.2.1 成型率 称取“2.1”项下颗粒适量，过 1、5 号筛，除去不能过 1 号筛及通过 5 号筛者，剩余的即为合格颗粒，精密称定质量，计算成型率，公式为成型率=（合格颗粒质量/总颗粒质量）×100%。

2.2.2.2 休止角 采用固定漏斗法，串联 3 个漏斗后固定于水平位置，底部漏斗下端距离桌面的高度计为 h ，将“2.2.2.1”项下合格颗粒于上方缓慢倒下，直至形成的圆锥顶端与底部漏斗下端接触，测量圆锥体底部半径 r ，计算休止角 $\alpha^{[11]}$ ，公式为 $\tan\alpha=h/r$ 。

2.2.2.3 吸湿率 取已干燥至恒重的扁形称量瓶，置于装有饱和 NaCl 溶液的干燥器中，24 h 后精密称定质量。精密称取“2.2.2.1”项下合格颗粒 2 g，平铺于饱和的称量瓶中，置于干燥器中，24 h 后精密称定质量，计算吸湿率，公式为吸湿率=〔（颗粒吸湿后质量-颗粒吸湿前质量）/颗粒质量〕×100%。

2.3 辅料种类筛选 取干膏粉适量，分别以糊精、可溶性淀粉、乳糖、微晶纤维素为辅料，按辅药比 1：1 混匀，以 75% 乙醇为润湿剂制软材，14 目筛制颗粒，在 50℃ 下干燥，整粒，以成型率为评价指标，结果见表 1。由此可知，糊精制粒情况较好，成型率最高，故选择其作为辅料。

表 3 Plackett-Burman 设计结果

试验号	A 辅药比	B 乙醇体积分数/%	C 乙醇用量/%	D 干燥温度/℃	E 干燥时间/min	Y_1 成型率/%	Y_2 休止角/(°)	Y_3 吸湿率/%
1	1.5：1	70	40	50	30	88.42	24.78	5.76
2	1.5：1	80	20	70	30	85.65	24.25	5.64
3	0.5：1	80	40	50	60	92.86	20.14	4.05
4	1.5：1	70	40	70	30	90.30	22.44	5.41
5	1.5：1	80	20	70	60	84.26	24.37	5.88
6	1.5：1	80	40	50	60	85.97	22.77	5.69
7	0.5：1	80	40	70	30	92.58	20.08	4.21
8	0.5：1	70	40	70	60	93.84	20.14	4.13
9	0.5：1	70	20	70	60	90.24	21.07	4.27
10	1.5：1	70	20	50	60	85.13	24.05	5.82
11	0.5：1	80	20	50	30	86.78	21.07	4.69
12	0.5：1	70	20	50	30	91.54	21.74	4.72

表 4 Plackett-Burman 设计显著性检验结果

因素	成型率		休止角		吸湿率	
	系数	P 值	系数	P 值	系数	P 值
常量	87.792	0	23.031	0	5.361	0
A	-1.171	0.001	0.745	0	0.339	0
B	-0.948	0.035	-0.083	0.673	0.004	0.929
C	1.699	0.003	-0.563	0.024	-0.148	0.017
D	0.512	0.194	-0.229	0.267	-0.099	0.070
E	-0.248	0.505	-0.198	0.331	-0.049	0.318

由表 4 可知，以成型率为评价指标时，因素 A、B、C 有显著影响（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），程度依次为 $A>C>B$ ，而 D、E 无显著影响（ $P>0.05$ ）；以休止角为评价指标时，因素 A、C 有显著影响（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），程度依次为 $A>$

表 1 辅料种类筛选结果

辅料	制粒情况	成型率/%
糊精	软材黏性适中,易制粒,颗粒成型性好	91.35
可溶性淀粉	软材黏性适中,易制粒,颗粒成型性好	89.32
乳糖	软材稍黏,制粒稍难,有少量结块,颗粒成型好	87.21
微晶纤维素	软材黏性一般,颗粒颜色不均,成型率一般	83.21

2.4 Plackett-Burman 设计 对辅药比（A）、乙醇体积分数（B）、乙醇用量（C）、干燥温度（D）、干燥时间（E）这 5 个潜在的关键工艺参数进行考察，以关键质量属性（CQAs）成型率、休止角、吸湿率为评价指标，共设计 12 组，因素水平见表 2，结果见表 3。再将表 3 数据导入 Minitab 软件进行拟合，得成型率（ Y_1 ）、休止角（ Y_2 ）、吸湿率（ Y_3 ）回归方程分别为 $Y_1=100.44-4.685A-0.1895B+0.1699C+0.0512D-0.0165E$ （ $R^2=0.9287$ ）、 $Y_2=24.20+2.982A-0.0166B-0.0563C-0.0229D-0.0132E$ （ $R^2=0.9263$ ）、 $Y_3=4.790+1.3550A+0.00083B-0.01475C-0.00992D-0.00328E$ （ $R^2=0.9758$ ），可知三者拟合度较高，显著性检验见表 4。

表 2 Plackett-Burman 设计因素水平

因素	A 辅药比	B 乙醇体积 分数/%	C 乙醇 用量/%	D 干燥 温度/℃	E 干燥时 间/min
-1	0.5：1	70	20	50	30
1	1.5：1	80	40	70	60

C，而 B、D、E 无显著影响（ $P>0.05$ ）；以吸湿率为评价指标时，因素 A、C 有显著影响（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），程度依次为 $A>C$ ，而 B、D、E 无显著影响（ $P>0.05$ ）。综上所述，因素 A（辅药比）、B（乙醇体积分数）、C（乙醇用量）可作为关键工艺参数。

2.5 Box-Behnken 响应面法

2.5.1 响应面设计 在 Plackett-Burman 设计基础上，以 Y_1 （成型率）、 Y_2 （休止角）、 Y_3 （吸湿率）为评价指标，因素水平见表 5，结果见表 6。

2.5.2 权重计算

2.5.2.1 AHP 法 AHP 法是主观赋权法的一种^[12]。文献[13]报道，成型率是衡量颗粒成型工艺的重要指标；休止角体现的颗粒流动性，与颗粒质量有关；吸湿率多用于评

表 5 Box-Behnken 响应面法因素水平

因素	水平		
	-1	0	1
X_1 辅药比	0.5∶1	1∶1	1.5∶1
X_2 乙醇体积分数/%	70	75	80
X_3 乙醇用量/%	20	30	40

表 6 Box-Behnken 响应面法设计与结果

试验号	X_1 辅药比	X_2 乙醇体积分数/%	X_3 乙醇用量/%	Y_1 成型率/%	Y_2 休止角/(°)	Y_3 吸湿率/%
1	0.5∶1	70	30	89.30	19.57	4.77
2	1.5∶1	70	30	81.04	21.72	6.59
3	0.5∶1	80	30	84.78	20.70	4.93
4	1.5∶1	80	30	74.05	23.87	6.35
5	0.5∶1	75	20	82.94	22.92	5.02
6	1.5∶1	75	20	76.22	26.05	6.23
7	0.5∶1	75	40	90.76	19.62	5.47
8	1.5∶1	75	40	89.93	23.07	6.85
9	1∶1	70	20	82.08	21.80	5.61
10	1∶1	80	20	76.16	20.67	6.69
11	1∶1	70	40	90.85	21.05	6.46
12	1∶1	80	40	84.79	24.01	6.51
13	1∶1	75	30	93.02	24.94	6.66
14	1∶1	75	30	92.31	23.64	6.44
15	1∶1	75	30	93.25	23.96	6.58
16	1∶1	75	30	92.81	24.89	6.57
17	1∶1	75	30	92.58	23.41	6.56

表 7 指标之间比较量化规定值

因素 i, j	量化值
同等重要	1
稍微重要	3
较强重要	5
强烈重要	7
极端重要	9
两相邻判断的中间值	2、4、6、8
倒数	$a_{ij} = 1/a_{ji}$

表 8 指标成对比较优先判断矩阵及权重系数

指标	Y_1 成型率	Y_2 休止角	Y_3 吸湿率	权重系数/%
Y_1 成型率	1	2	3	53.90
Y_2 休止角	0.5	1	2	29.72
Y_3 吸湿率	1/3	0.5	1	16.38

2.5.2.2 CRITIC 法 CRITIC 法属于客观赋权法，在考虑指标变异性大小的同时兼顾指标之间的相关性^[14-15]。本实验将成型率、休止角、吸湿率经线性插值进行标准化处理后，再对成型率进行正向化处理，公式为指标数据（成型率）=（实测值-最小值）/（最大值-最小值）×100；休止角、吸湿率进行逆向化处理，公式为指标数据（休止角、吸湿率）=（最大值-实测值）/（最大值-最小值）×100。然后，采用 SPSSAU 软件进行 CRITIC 权重分析，测得成型率、休止角、吸湿率系数分别为 43.12%、26.10%、30.78%。

2.5.2.3 AHP-CRITIC 混合加权法 在“2.5.2.1”“2.5.2.2”项基础上计算复合权重，公式为 $\omega_{\text{AHP-CRITIC}} = \omega_{\text{AHP } ij} \omega_{\text{CRITIC } ij} / \sum \omega_{\text{AHP } ij} \omega_{\text{CRITIC } ij}$ ，测得成型率、休止角、吸湿率权重系数分别为 64.48%、21.53%、13.99%。

价颗粒稳定性，故本实验中各评价指标的重要性依次为 Y_1 （成型率）> Y_2 （休止角）> Y_3 （吸湿率），再采用 1~9 标度法对指标进行两两比较评判重要性，和积法计算权重系数，并进行一致性检验，指标之间比较量化值规定见表 7，指标成对比较优先判断矩阵及权重系数表 8。由此可知，矩阵一致性检验合格，CR=0.009<0.1，符合要求，表明矩阵合理有效。

2.5.2.4 综合评分 分别按“2.5.2.1”至“2.5.2.3”项下方法计算权重系数，再对各评价指标进行赋权，计算综合评分，结果见表 9。由此可知，AHP 法与 CRITIC 法的相关系数为 0.965（ $P<0.01$ ），AHP 法与 AHP-CRITIC 混合加权法的相关系数为 0.981（ $P<0.01$ ），CRITIC 法与 AHP-CRITIC 混合加权法的相关系数为 0.910（ $P<0.01$ ），表明三者之间具有一致性；AHP 法与 CRITIC 法所得权重系数的相关系数为 0.809（ $P>0.05$ ），不具有叠加性^[16]；但因 AHP 法存在主观因素影响，缺少客观数据支撑，故选择 AHP-CRITIC 混合加权法进行指标赋权，可使结果更具有说服力。

表 9 综合评分计算结果（分）

序号	AHP 法	CRITIC 法	AHP-CRITIC 混合加权法
1	85.36	82.34	87.66
2	87.39	88.85	87.45
3	84.41	82.09	85.79
4	85.22	86.69	83.90
5	86.10	83.87	86.54
6	88.68	89.34	86.96
7	87.93	86.20	90.14
8	94.68	95.47	95.23
9	85.74	85.00	86.23
10	83.61	85.99	83.41
11	91.98	92.12	93.40
12	91.98	92.51	91.77
13	98.16	97.93	98.53
14	95.74	95.31	96.52
15	96.98	96.69	97.72
16	97.76	97.38	98.16
17	95.91	95.74	96.76

2.5.3 数据分析 将 AHP-CRITIC 赋权法所得综合评分导入 Design-Expert 8.0.6 软件进行拟合,得回归方程为 $Y=-1\,321.977\,25+47.716\,78X_1+36.811\,64X_2+1.261\,34X_3-0.167\,94X_1X_2+0.233\,84X_1X_3+0.005\,901\,81X_2X_3-20.644\,48X_1^2-0.247\,12X_2^2-0.026\,587X_3^2$ ($R^2=0.973\,7$),方差分析见表 10。由此可知,该模型拟合度良好,无失拟因素项存在,可用于预测;因素 X_2 、 X_3 、 X_1^2 、 X_2^2 、 X_3^2 有显著影响 ($P<0.05$, $P<0.01$),影响程度依次为 $X_3>X_2>X_1$ 。响应面分析见图 1,可知最优工艺为辅药比 1.03:1,乙醇体积分数 74.85%,乙醇用量 38.4%,综合评分为 98.63 分,结合生产操作实际情况,将其修正为辅药比 1:1,乙醇体积分数 75%,乙醇用量 38%。

2.6 验证试验 按“2.5.3”项下优化工艺进行 3 批验证试验,结果见表 11。由此可知,平均综合评分与预测值

表 10 方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	447.66	9	49.74	28.76	0.000 1
X_1	1.44	1	1.44	0.83	0.392 5
X_2	12.20	1	12.20	7.05	0.032 7
X_3	93.91	1	93.91	54.29	0.000 2
X_1X_2	0.71	1	0.71	0.41	0.543 5
X_1X_3	5.47	1	5.47	3.16	0.118 6
X_2X_3	0.35	1	0.35	0.20	0.667 2
X_1^2	112.16	1	112.16	64.84	<0.000 1
X_2^2	160.70	1	160.70	92.91	<0.000 1
X_3^2	29.76	1	29.76	17.21	0.004 3
残差	12.11	7	1.73	—	—
失拟项	9.04	3	3.01	3.93	0.109 5
纯误差	3.07	4	0.77	—	—

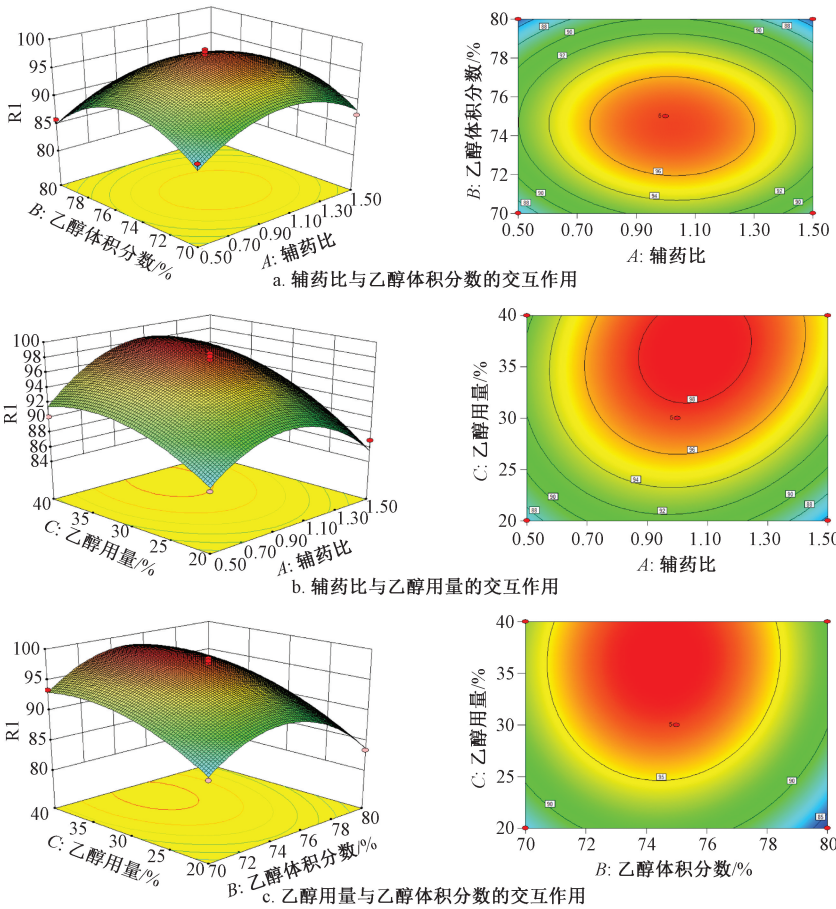


图 1 各因素响应面图

表 11 验证试验结果 (n=3)

试验号	成型率/%	休止角/ (°)	吸湿率/ %	综合评 分/分	平均综合 评分/分
1	93.83	23.73	6.74	99.24	98.92
2	92.94	23.10	6.49	98.44	
3	93.15	23.57	6.53	99.10	

98.63 分接近 (偏差为 0.29%),表明模型预测性良好,工艺稳定可行。

3 讨论

黄芩滑石汤在临床上应用广泛,原方为汤剂服用,但因味苦、量大的缺点,造成服用、运输、贮存困难等问题。在不改变制备方法和药效物质依据的前提下,颗粒剂相较于汤剂具有便于服用、携带、贮存等优点,故选择颗粒剂进行成型工艺的研究。本研究沿用原方水提的方法,保证颗粒与原方起效物质基础一致,以浸膏粉作为中间体,通过实验考察,选择糊精作为辅料。为保证工艺稳定性,提

高颗粒质量，本研究基于质量源于设计的理念进行颗粒成型工艺研究，以 Plackett-Burman 试验对关键工艺参数进行筛选，通过 Box-Behnken 试验建立数学模型，研究关键工艺参数（CPPs）和关键质量属性（CQAs）之间的相互关系，选出最佳的成型工艺，并进行工艺验证。

质量源于设计理念被广泛应用于制药领域，通过将质量管理构建到产品生产过程中提高对产品质量的把控，其特点在于路线方法明确，可通过试验设计将 CPPs 和 CQAs 联系起来，通过数学模型对最佳工艺进行准确的预测^[17-19]。此外，在成型工艺数据分析中，对不同评价指标的赋权至关重要。常用的权重分析方法包括变异系数法、熵权法、TOPSIS 法、层次分析法、CRITIC 法等^[20-22]。其中层次分析法（AHP）即主观权重分析法的一种，可以切实考虑不同指标的重要程度，确定指标的先后顺序，进而计算赋权值，但易受到主观因素的影响，缺少数据支撑。CRITIC 法则通过客观数据的分析进行赋权，但在计算过程中未考虑不同指标的重要性关系^[23]。而 AHP-CRITIC 混合加权法，在客观数据分析的基础上，又考量到不同指标的轻重关系，进而平衡主客观的因素。因此在多指标赋权时，以 AHP-CRITIC 混合加权法进行赋权，可有效解决多指标赋权问题，所得数据模型拟合度好，结果更加科学合理。

参考文献：

[1] 吴 瑭. 温病条辩[M]. 北京：人民卫生出版社，1963.

[2] 钟敏茹，邱宝珊，李丽君，等. 黄芩滑石汤治疗急性鼻窦炎的疗效观察 [J]. 中国中医急症，2020，29（9）：1625-1627.

[3] 王朋军. 三石汤合黄芩滑石汤加减治疗湿热型急性湿疹 40 例[J]. 中国中医药现代远程教育，2014，12(13)：20-21.

[4] 姚梦华. 加减黄芩滑石汤治疗婴幼儿病毒性肠炎 48 例[J]. 江西中医药，2008，39（11）：38.

[5] Mishra V, Thakur S, Patil A, *et al.* Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(8): 737-758.

[6] Grangeia H B, Silva C, Simões S P, *et al.* Quality by design in pharmaceutical manufacturing; A systematic review of current status, challenges and future perspectives [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 147: 19-37.

[7] 刘玉娟，王永洁，邓莉莉，等. 基于质量源于设计理念的中药制剂工艺研究进展 [J]. 中国现代中药，2022，24（3）：523-528.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部 [S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：6.

[9] 蒋 煜，杨建红，王亚敏. “质量源于设计”在仿制注射剂处方工艺研究中的应用 [J]. 中国新药杂志，2014，23（8）：921-924；954.

[10] 龚行楚，陈 滕，瞿海斌. 基于质量源于设计理念的中成药二次开发研究进展 [J]. 中国中药杂志，2017，42（6）：1031-1036.

[11] 唐 玉，张爱军，李 帅，等. 基于 QbD 理念的七味蟾参颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中药材，2021，44（1）：146-152.

[12] 马转霞，顾志荣，孙岚萍，等. 舒肝软膏水煎液喷雾干燥工艺的优化 [J]. 中成药，2021，43(9)：2296-2301.

[13] 陀海燕，曾佩琴，谭梹恩，等. 星点设计-效应面法优选促孕颗粒的成型工艺 [J]. 中药材，2020，43(1)：161-164.

[14] 李洁环，张建军，冯健英，等. 3 种客观赋权法比较优选健胃除痞颗粒的提取工艺 [J]. 广东药科大学学报，2022，38(6)：91-97.

[15] 李欣然，康靖杰，夏林波，等. AHP-CRITIC 混合加权评分法对辽宁产白鲜皮质量评价 [J]. 广州化工，2022，50（21）：127-129；154.

[16] 张 琳，周 欣，闫 丹，等. 基于 CRITIC-AHP 权重分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选陈皮饮片炮制工艺 [J]. 中草药，2018，49(16)：3829-3834.

[17] Simões M F, Silva G, Pinto A C, *et al.* Artificial neural networks applied to quality-by-design; From formulation development to clinical outcome [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020，152：282-295.

[18] Pandey P, Badawy S. A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016，42(2)：175-189.

[19] Kim H A, Kim J E. Development of nafamostat mesylate immediate-release tablet by drug repositioning using quality-by-design approach [J]. *Pharmaceutics*, 2022，14(6)：1219.

[20] 臧泽鹏，黄晓鹏，马国军，等. 基于熵权-变异系数法对不同干燥方式下当归干燥特性及理化性质的评价 [J]. 中草药，2022，53(23)：7403-7413.

[21] Pathan A I, Girish Agnihotri P, Said S, *et al.* AHP and TOPSIS based flood risk assessment- a case study of the Navsari City, Gujarat, India [J]. *Environ Monit Assess*, 2022，194（7）：509.

[22] 曾晓涛，陈艳琰，乐世俊，等. 基于 AHP-CRITIC 综合赋权法的地锦草质量标志物量化辨识 [J]. 中国中药杂志，2022，47(19)：5193-5202.

[23] 欧则民，王锦玉，张冰冰，等. 基于 AHP-CRITIC 优选苋蓉舒痉颗粒的提取工艺 [J]. 中国中药杂志，2022，47（13）：3481-3487.