

和肝理脾颗粒的包合及制粒工艺研究^Δ

赵 锋*,李江英#,张炜华(西安市中医医院,西安 710021)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4417-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.29

摘要 目的:优化和肝理脾颗粒的包合及制粒工艺条件。方法:以包合物得率和包合率的综合评分为指标,以 β -环糊精(β -CD)与挥发油配比、包合温度、包合时间为考察因素,采用正交试验优化和肝理脾颗粒总挥发油包合工艺;以成型率、溶化率、流动性和吸湿率的综合评分为指标,以药辅比、润湿剂乙醇的体积分数及用量为因素,采用正交试验优选和肝理脾颗粒浸膏粉的制粒工艺;对所制颗粒进行质量评价。结果:总挥发油最优包合工艺为总挥发油与 β -CD之比为1:6,50℃恒温条件下采用饱和水溶液法包合1h;浸膏粉的最优制粒工艺为药辅比1:1(浸膏粉-溶性淀粉-糊精之比为5:3:2),90%乙醇用量为浸膏粉用量的20%。验证试验中3批颗粒的综合评分分别为96.8、95.7、95.9分(RSD=0.65%, $n=3$),且质量均符合要求。结论:优化所得和肝理脾颗粒的包合及制粒工艺稳定、可靠,可用于工业化大生产。

关键词 和肝理脾颗粒;制备;包合工艺;制粒工艺;正交试验

Study on Inclusion and Granulating Technology of Hegan Lipi Granules

ZHAO Feng, LI Jianguying, ZHANG Weihua (Xi'an Hospital of TCM, Xi'an 710021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the inclusion and granulating technology of Hegan lipi granules. METHODS: Using yield of inclusion complex and inclusion rate as comprehensive index, the ratio of β -CD to volatile oil, inclusion temperature, inclusion time as factors, orthogonal test was adopted to optimize the inclusion technology of volatile oil from Hegan lipi granules. Using the comprehensive score of moldability, dissolubility, mobility and hygroscopicity as index, the ratio of drug to excipients, volume fraction and amount of ethanol as factors, orthogonal test was adopted to optimize the granulating technology of Hegan lipi granule powdered extract. The quality of prepared granule was evaluated. RESULTS: The optimal inclusion technology of volatile oil was that the ratio of volatile oil to β -CD was 1:6 and the inclusion time was 1 h with inclusion temperature of 50℃ by saturated aqueous solution method. The optimal granulating technology was that the ratio of drug to excipients was 1:1 (extract powder-soluble starch-dextrin ratio was 5:3:2), 90% ethanol were used as the wetting agent with a weight of 20% extract powder. The verification tests showed that comprehensive scores of 3 batches of granules were 96.8, 95.7, 95.9 (RSD=0.65%, $n=3$). The quality of them were all in line with the requirement. CONCLUSIONS: Optimized inclusion and granulating technology of Hegan lipi granules are stable and reliable, and can be used for the industrialized production.

KEYWORDS Hegan lipi granules; Preparation; Inclusion technology; Granulating technology; Orthogonal experiment

[1] 李鹏婧,柳旭光,龙海荣,等.超声波辅助提取菱角壳总黄酮及抗氧化性研究[J].食品科技,2011,36(1):167.

[2] 明·李时珍.本草纲目[M].北京:人民卫生出版社,1982:1901.

[3] 伍茶花,丁扬洲,裴刚,等.不同菱角壳提取物抑制肺癌A549细胞生长的研究[J].湖南中医药大学学报,2012,32(1):27.

[4] 谢艳茹.菱角提取物诱导人肝癌SMMC-7721细胞凋亡[J].肿瘤学杂志,2011,17(1):34.

[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:通则203.

[6] 杨小军,丁永辉.响应面法优化藏药绿萝花总黄酮的超声波辅助提取工艺[J].中国药房,2015,26(25):3565.

[7] Wang J, Sun BG, Cao YP, et al. Optimisation of ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from

wheat bran[J]. *Food Chem*, 2008, 106(2):804.

[8] Cisse M, Bohuon P, Sambe F, et al. Aqueous extraction of anthocyanins from Hibiscus sabdariffa: experimental kinetics and modeling[J]. *J Food Eng*, 2011, 109(1):16.

[9] Krstic M, Stojadinovic M, Smiljanic K, et al. The anti-cancer activity of green tea, coffee and cocoa extracts on human cervical adenocarcinoma HeLa cells depends on both pro-oxidant and anti-proliferative activities of polyphenols[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(5):3260.

[10] Ananga A, Georgiev V, Tsolova V. Manipulation and engineering of metabolic and biosynthetic pathway of plant polyphenols[J]. *Curr Pharm Design*, 2013, 19(34):6186.

[11] Ho SK, Tan CP, Thoo YY, et al. Ultrasound-assisted extraction of antioxidants in Misai Kucing (Orthosiphon stamineus)[J]. *Molecules*, 2014, 19(8):12640.

[12] Liu CW, Wang YC, Lu HC, et al. Optimization of ultrasound-assisted extraction conditions for total phenols with anti-hyperglycemic activity from Psidium guajava leaves [J]. *Process Biochem*, 2014, 49(10):1601.

(收稿日期:2016-01-12 修回日期:2016-06-12)

(编辑:刘萍)

^Δ 基金项目:陕西省2013年度科学技术研究发展计划项目(No.2013k12-07-06)

* 主任药师。研究方向:医院管理、医院药学。电话:029-89626601。E-mail:zfb369@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理、制剂研发。电话:029-89626820。E-mail:lijiangy@126.com

和肝理脾丸是我院院内制剂,其处方由白芍、赤芍、枳壳、连翘、香附、肉桂、冰片、薄荷冰、甘草等组成,主要用于病毒性肝炎和各类急、慢性肝病的治疗。此方在临床应用已近50年,疗效显著。针对传统蜜丸本身存在的诸如吞咽不便、载药量小、微生物含量易超标以及易霉变等固有问题^[1-2],我院将其改为复方颗粒以提高生物利用度和质量稳定性。本文在前期药材提取工艺研究基础上^[3-4],重点考察所得药材挥发油的 β -环糊精(β -CD)包合和干浸膏粉的制粒工艺,为和肝理脾颗粒的制备提供试验依据。

1 材料

1.1 仪器

TW1A型旋片式真空泵(温岭市挺威真空设备有限公司);GZX-GFC.101-3-BS型真空干燥箱(上海博泰实验设备有限公司);AUW-120D型电子分析天平(日本Shimadzu公司);JA2003型电子天平(上海良平仪器仪表有限公司);Nicolet 5700型智能傅里叶红外光谱(IR)仪(美国尼高力仪器公司)。

1.2 药材与试剂

赤芍(批号:140813)、白芍(批号:140825)、甘草(批号:140903)、厚朴(批号:140611)、连翘(批号:141008)、枳壳(批号:140813)、肉桂(批号:140519)、香附(批号:140624)、冰片(批号:140423)、薄荷冰(批号:140417)均由西安盛兴中药饮片厂提供,经西安市中医医院药剂科李江英主任药师鉴定为符合2015年版《中国药典》标准的饮片;可溶性淀粉(批号:20130922)、糊精(批号:20130916)、 β -CD(批号:20131014)均来源于安徽山河药用辅料有限公司。

2 方法与结果

2.1 和肝理脾颗粒的制备方法

按处方比例称取赤芍、白芍、甘草、厚朴、连翘、枳壳,加入8倍量水煎煮2次,每次1.5h;香附和肉桂采用双提法,得到肉桂、香附总挥发油^[5-6]。水提物合并,减压浓缩至相对密度为1.30~1.40的稠膏(50℃测),减压干燥、粉碎,得干浸膏粉。冰片和薄荷用5倍量95%乙醇溶解。

取 β -CD,加10倍量水加热使溶解,冷却至40℃。另取总挥发油,加2倍量乙醇稀释后缓慢加入 β -CD水溶液中,进行包合处理。干浸膏粉与辅料混合均匀,用90%乙醇制成“手捏成团,压之即散”的软材,14目筛制粒,60℃干燥3h,整粒,加入 β -CD包合物,喷冰片、薄荷脑乙醇溶液,混匀,密闭一定时间,即得。

2.2 挥发油包合工艺研究

2.2.1 挥发油包合工艺的评价指标 测定挥发油/ β -CD包合物的包合率和得率,采用加权综合评分优化包合工艺。

精密量取总挥发油1ml置于圆底烧瓶中,加入蒸馏水200ml,按2015年版《中国药典》(四部)挥发油测定法^[5]测定挥发油总量,计算空白回收率。另取包合物10g置于圆底烧瓶中,操作同上,测定包合物中挥发油的含量,计算包合物包合率。包合物得率、包合率及综合评分计算公式如下^[6-7]:包合物得率(%)=包和物质量/(β -CD质量+挥发油质量) \times 100%;空白回收率=实际测得量(ml)/1(ml) \times 100%;包合率(%)=挥发油实际测量/(挥发油投入量 \times 空白回收率) \times 100%;综合评分=(包合物得率/最大包合物得率) \times 0.3 \times 100+(包合率/最大包合率) \times 0.7 \times 100。

2.2.2 β -CD包合工艺条件优化 采用饱和水溶液法作为包合方法^[8]。取 β -CD适量,加10倍量水加热使溶解,冷却至规定的包合温度,置于磁力搅拌器上恒温搅拌。按照 β -CD与挥发油

配比量取挥发油,加2倍量乙醇稀释,缓慢加入 β -CD水溶液中(边加边搅拌),约5min加完,再继续搅拌至规定的包合时间。在冰箱放置过夜,抽滤至干,用石油醚(60~90℃)20ml分3次洗涤,抽滤至干后,50℃干燥4h,精密称质量,得包合物。

根据预试验和文献^[9]得知,影响包合工艺的主要因素为 β -CD与挥发油配比(A)、包合时间(B,h)、包合温度(C,℃)。故本研究采用L₉(3⁴)正交试验设计,对包合物得率、包合率进行综合评分,优化和肝理脾颗粒总挥发油包合工艺。因素与水平见表1,试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 包合工艺因素与水平

Tab 1 Factors and levels of inclusion technology

水平	因素		
	A(β -CD与挥发油配比)	B(包合时间B),h	C(包合温度),℃
1	6:1	0.5	30
2	8:1	1	40
3	10:1	1.5	50

表2 包合工艺正交试验设计与结果

Tab 2 Orthogonal design and results of inclusion technology

试验号	因素				综合评分
	A	B	C	D(空白)	
1	1	1	1	1	75.50
2	1	2	2	2	99.12
3	1	3	3	3	87.40
4	2	1	2	3	75.34
5	2	2	3	1	100.00
6	2	3	1	2	64.12
7	3	1	3	2	73.64
8	3	2	1	3	86.21
9	3	3	2	1	62.00
K ₁	87.340	74.827	75.277	79.167	
K ₂	79.820	95.110	78.820	78.960	
K ₃	73.950	71.173	87.013	82.983	
R	13.390	23.937	11.736	4.023	

表3 包合工艺方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis of inclusion technology

方差来源	偏差平方和	自由度	F	P
A	270.299	2	8.777	>0.05
B	997.724	2	32.397	<0.05
C	217.435	2	7.060	>0.05
D(误差)	30.800	2	1.000	

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

由极差分析结果显示,各因素对总挥发油 β -CD包合工艺的影响顺序为B>A>C;最优工艺条件为A₁B₂C₃,即用6倍挥发油量的 β -CD进行包合,包合温度为50℃,包合时间为1h。

另外,方差分析结果显示,除因素B外,其余2个因素对总挥发油的包合工艺影响不显著($P>0.05$),故在后续试验以及实际生产应用中可依据具体情况对这2个因素进行适当调整。

2.2.3 工艺验证试验 精密称取 β -CD和挥发油适量,共3份,按“2.2.2”项下优化的工艺进行包合,并计算挥发油包合率和包合物得率。结果3次试验的挥发油的包合率分别为81.3%、81.6%、82.1%(RSD=0.50%, $n=3$),包合物得率分别为92.7%、93.3%、93.1%(RSD=0.33%, $n=3$),表明所选工艺稳定、可行。

2.3 包合物的验证

采用IR验证包合物的形成。依次取挥发油0.01ml、 β -CD0.06g、挥发油与 β -CD的混合物(含挥发油0.01ml、 β -CD0.06g)、挥发油/ β -CD包合物(0.07g)样品各1份,用溴

化钾(KBr)压片,分别对4种不同样品红外区间吸收峰的变化进行分析,结果见图1。

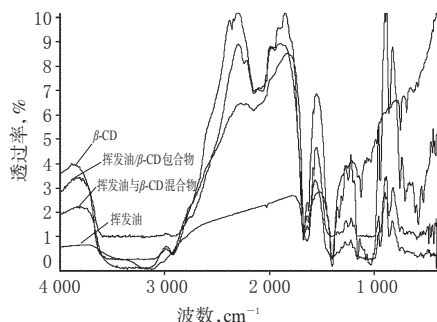


图1 4种样品的IR图

Fig 1 IR spectra of 4 kinds of samples

由图1可见,挥发油与β-CD物理混合物基本呈现为两者光谱的叠加;而在挥发油/β-CD包合物的图谱中,由于挥发油分子的红外振动受到限制,整个包合物主要呈现为β-CD的IR图形,表明包合物已经形成。

2.4 浸膏粉制粒工艺研究

2.4.1 制粒工艺评价指标的测定^[10] (1)成型率的测定。精密称取一定量的颗粒,先过一号筛,再过五号筛,收集能通过一号筛但不能通过五号筛的颗粒,称质量并计算成型率(过筛后颗粒质量/过筛前颗粒质量×100%)。(2)溶化率的测定。取颗粒2.0 g置于干燥至恒质量的150 ml锥形瓶中,加入沸水50 ml,置于摇床上振荡5 min,4 000 r/min离心(离心半径6 cm)5 min后弃去上清液,将残渣80℃烘干至恒质量,精密称定,计算溶化率[(颗粒质量-残渣质量)/颗粒质量×100%]。(3)吸湿率的测定。取颗粒5.0 g置于称量瓶内,于烘箱中30℃恒质量48 h。精密称质量后开盖置于底部放有NaCl饱和溶液的玻璃干燥器中(相对湿度为75%),48 h后称量,计算吸湿百分率[(吸湿后质量-吸湿前质量)/吸湿前质量×100%]。(4)流动性的测定。采用固定漏斗法,将两个上下交错重叠的串联漏斗固定于坐标纸上方,将干燥颗粒沿漏斗壁倒入上方漏斗中,使辅料经过两个漏斗的缓冲后逐渐堆积在坐标纸上,形成锥体。由锥体高度(H)以及锥体半径(R),计算出休止角($\text{tg}\alpha = H/R$)作为颗粒流动性判断指标。(5)加权综合评分。综合指标=(25×成型率值/最大成型率值)+(20×溶化率值/最大溶化率值)+(30×最小吸湿率值/吸湿率值)+(25×最小休止角值/休止角值)。

2.4.2 辅料的筛选 根据预试验结果,称取浸膏粉20 g,选择糖粉、可溶性淀粉和糊精为辅料进行试验,各辅料与浸膏粉的药辅比均为1:1,分别测定不同辅料所制颗粒的各项评价指标,优选辅料,结果见表4。

表4 不同辅料筛选结果

Tab 4 Screening results of types of excipient

辅料	成型率,%	溶化率,%	吸湿率,%	流动性(休止角),°
糖粉	82.2	88.3	30.6	39.4
可溶性淀粉	98.5	91.0	14.5	32.9
糊精	97.2	93.1	22.4	29.1

表4结果显示,糖粉不适宜作为本颗粒剂辅料,可溶性淀粉与糊精在不同指标上各有优势,因此可将后两者以不同比例混合后进行筛选。分别测定不同辅料配比下的各项评价指标,优选辅料配比组合,结果见表5。

由综合评分结果显示,可溶性淀粉-糊精(3:2)为和肝理脾颗粒的最优辅料配比。

2.4.3 浸膏粉制粒工艺参数优化 根据预试验和文献[11],对制

表5 不同辅料配比筛选结果

Tab 5 The screening results of the proportions of excipient

辅料配比/指标	辅料配比				
	1	2	3	4	5
浸膏粉-可溶性淀粉-糊精	5:1:4	5:2:3	5:2.5:2.5	5:3:2	5:4:1
成型率,%	24.3	24.3	24.8	24.9	24.7
溶化率,%	17.7	18.9	19.0	19.8	19.0
吸湿率,%	25.3	27.5	28.1	27.9	27.8
流动性(休止角),°	23.9	23.6	22.8	23.6	23.9
综合评分	91.2	94.5	94.7	96.3	95.4

粒工艺中辅料用量、润湿剂的体积分数和用量进行考察。选取药辅比(A)、乙醇体积分数(B)和乙醇用量(C,相当于浸膏粉量,%)为因素,以成型率、溶化率、流动性和吸湿率的综合评分为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验,优化颗粒成型工艺。因素与水平见表6,试验设计与结果见表7,方差分析见表8。

表6 制粒工艺因素与水平

Tab 6 Factors and levels of granulating technology

水平	因素		
	A(药辅比)	B(乙醇体积分数),%	C(乙醇用量),%
1	1:1	70	20
2	1:1.5	80	25
3	1:2	90	30

表7 制粒工艺正交试验设计与结果

Tab 7 Orthogonal design and results of granulating technology

试验号	因素				综合评分
	A	B	C	D(空白)	
1	1	1	1	1	93.89
2	1	2	2	2	92.54
3	1	3	3	3	96.49
4	2	1	2	3	82.13
5	2	2	3	1	82.47
6	2	3	1	2	88.09
7	3	1	3	2	79.27
8	3	2	1	3	79.76
9	3	3	2	1	82.56
K_1	94.307	85.097	87.247	86.307	
K_2	84.230	84.923	85.743	86.633	
K_3	80.530	89.047	86.077	86.127	
R	13.777	4.124	1.504	0.506	

表8 制粒工艺方差分析结果

Tab 8 Results of variance analysis of granulating technology

方差来源	偏均差平方和	自由度	F	P
A	305.026	2	770.268	<0.01
B	32.634	2	82.409	<0.05
C	3.740	2	9.444	>0.05
D(误差)	0.396	2	1.000	

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$; $F_{0.01}(2,2)=99.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$; $F_{0.01}(2,2)=99.00$

极差分析结果显示,各因素对和肝理脾颗粒制粒工艺的影响顺序为A>B>C;最优工艺条件为 $A_3B_3C_1$,即药辅比1:1(浸膏粉-可溶性淀粉-糊精之比为5:3:2),润湿剂乙醇的体积分数为90%,且其用量为药物用量的20%。

方差分析结果显示,因素C对制粒工艺影响不显著,故在后续试验以及实际生产应用中可依据具体情况对乙醇用量进行适当调整。

2.5 颗粒临界相对湿度的测定

制备不同过饱和盐溶液各200 ml(见表9),分别置于玻璃干燥器中,室温密闭放置48 h,使其内部湿度平衡,构成不同相

对湿度(RH)的环境。取干燥至恒质量的成品颗粒1.0 g置于恒质量的称量瓶中,称质量后打开瓶盖,置于上述不同RH的干燥器中放置72 h,精密称定,计算吸湿率,测定临界相对湿度(CRH),结果见表9。以吸湿率为纵坐标,RH为横坐标作图,并在曲线两端取切线,两切线交点对应的横坐标即为CRH,见图2。

表9 不同RH下颗粒的吸湿率

Tab 9 Moisture rate of the granules in different RH conditions

指标	饱和盐溶液							
	CH ₃ COOK	MgCl ₂	K ₂ CO ₃	NaBr	NaCl	KCl	KNO ₃	H ₂ O
RH, %	22.4	33.0	42.8	57.7	75.3	84.3	92.5	100
吸湿率, %	0.98	4.20	9.70	16.50	25.10	41.50	59.00	82.70

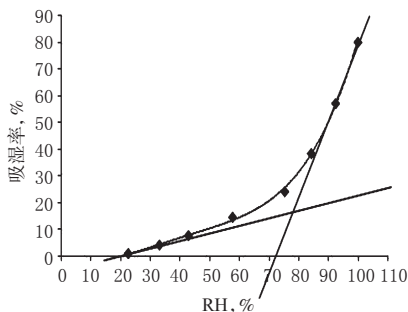


图2 RH-吸湿率曲线

Fig 2 RH-moisture rate curves

由图2可知,以本试验优选工艺所得颗粒的CRH为78.2%。因此,在颗粒分装、贮存时,环境湿度应控制RH在78%以下。

2.6 验证试验

对上述确定的制粒工艺进行验证试验。取复方干浸膏粉50 g、可溶性淀粉30 g、糊精20 g,充分混匀后加入适量的90%乙醇制粒,整粒,平行制样3批。定量取样进行成型率、溶化率、流动性和吸湿率试验,每份样品平行取样2次,计算所制颗粒综合评分以及RSD,结果见表10。

表10 验证试验结果

Tab 10 Results of verification tests

批号	成型率, %	溶化率, %	吸湿率, %	流动性(休止角), °	综合评分	RSD, %
20150710	89.4	92.7	21.7	32.9	96.8	
20150715	89.9	93.4	22.6	32.7	95.7	0.65
20150720	90.8	92.3	20.2	31.8	95.9	

由表10结果可见,该工艺制备的颗粒综合评分为96.1分,且RSD=0.65% (n=3),提示该制粒工艺稳定、可行。

2.7 质量检查

按照2015年版《中国药典》(四部)制剂通则颗粒剂项下方法,对粒度、水分、溶化性进行考察,采用高效液相色谱法测定颗粒中芍药苷、柚皮苷、新橙皮苷的含量^[12]。结果所制颗粒样品各检查指标均符合规定,详见表11。

表11 样品质量检查结果

Tab 11 Results of quality tests of samples

批号	粒度, %	溶化性	水分, %	含量, mg/g		
				芍药苷	柚皮苷	新橙皮苷
20150710	10.6	全部溶化, 轻微浑浊	4.3	5.987	7.899	7.088
20150715	10.1	全部溶化, 轻微浑浊	4.8	5.932	7.718	7.227
20150720	9.2	全部溶化, 轻微浑浊	4.6	5.779	7.741	7.127

3 讨论

CD包合是指利用 β -CD将药物分子全部或部分包裹于其中而形成的一类非键化合物的制备技术,其包合效应类似分

子微囊,药物分子被包含或嵌入CD的筒状结构内形成超微粒分散物。 β -CD由于其结构具有“外亲水,内疏水”的特殊性能,可与多种客体包结,采用适当方法制备的包合物能使客体的某些性质得到改善^[13]。中药中易挥发性成分经包合后,可大大提高保存率,并能增加其稳定性及溶解度。

复方中药浸膏粉一般具有较强的吸湿性,难以直接制粒,需加入适宜辅料。颗粒剂最常用的辅料是糖粉和糊精^[14]。和肝理脾方中赤芍和白芍的用量约占处方总量40%,二者提取物的主要化学成分为芍药总苷,包括芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷等,均为水溶性成分,具有较强的吸湿性^[15];其所含植物多酚以及水提过程中产生的小分子糖也可增强浸膏粉的吸湿性。本试验结果表明,针对和肝理脾颗粒浸膏粉较强的黏性及吸湿性,若以糖粉为辅料制粒则导致颗粒成型性大大降低,且随着糖粉的加入,颗粒吸湿性也会进一步增加。因此,糖粉不适宜作为本颗粒剂辅料。表4结果显示,可溶性淀粉各指标均优于糖粉,并且与糊精配比后在不同指标上均有优势。因此,本制剂采用可溶性淀粉代替糖粉,并将可溶性淀粉与糊精以不同比例混合后进行筛选考察,最终确定了二者的最优配比。

参考文献

- [1] 雷成阳, 李晓燕, 黄小林. 和肝理脾丸治疗慢性乙型肝炎90例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(3): 30.
- [2] 吕文哲, 刘素香, 李晓燕, 等. 和肝理脾丸治疗杂症举隅[J]. 辽宁中医学院学报, 2005, 7(6): 598.
- [3] 赵锋, 李江英, 张炜华. Box-Behnken响应面法优化和肝理脾颗粒中肉桂与香附总挥发油的提取工艺[J]. 中国药房, 2015, 26(25): 3545.
- [4] 赵锋, 李江英, 张炜华. 高效液相色谱法优选和肝理脾颗粒提取方法[J]. 中南药学, 2015, 13(3): 299.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 2204.
- [6] 何茹, 侯世祥, 郭丹丹. 鱼腥草挥发油 β -环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 中南药学, 2005, 3(6): 331.
- [7] 韩修林, 韩冰, 洪年, 等. β -环糊精包合茶苧挥发油的工艺条件优化研究[J]. 中成药, 2006, 28(4): 572.
- [8] 刘丰贤. 丹参调肝颗粒的制备工艺和质量标准研究[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2012.
- [9] 常占瑛, 刘桂花, 高晓黎, 等. 正交试验优选小豆蔻挥发油的提取及 β -环糊精包合工艺[J]. 中国药房, 2014, 25(7): 630.
- [10] 贺殿, 邵长江, 张国福, 等. 赭朴丸味润燥颗粒剂成型工艺研究[J]. 中成药, 2006, 28(4): 578.
- [11] 郭志焯, 杨明, 韩丽, 等. 乌芍止痒颗粒成型工艺[J]. 中成药, 2015, 37(9): 1942.
- [12] 雷定超, 鄂秀辉, 张兰兰, 等. HPLC同时测定糖敏灵丸中5种成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 70.
- [13] 钟秀英. 药用 β -环糊精包合物制备、检验技术研究进展[J]. 中药材, 2003, 26(4): 301.
- [14] 李范珠, 李永吉. 中药药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 184.
- [15] 皮佳鑫, 高旭, 于悦, 等. 赤芍提取物的吸湿性及不同提取工艺和辅料对其吸湿性的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(4): 221.

(收稿日期: 2016-01-14 修回日期: 2016-03-19)

(编辑: 刘萍)