

陈皮复方止咳含片制备工艺优化及质量控制[△]

谭娥玉*,唐兴荣#,叶国强,王贤儿,关琴笑(江门市五邑中医院,广东江门 529000)

中图分类号 R283;R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-1935-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.15

摘要 目的:优化陈皮复方止咳含片的制备工艺,并建立测定其中橙皮苷含量的方法。方法:以含片口感、外观、崩解时限和硬度评分为指标,采用正交试验筛选生姜用量、乳糖-甘露醇质量比、薄荷油用量、甜菊糖用量及硬脂酸镁用量,以优化陈皮复方止咳含片的制备工艺。采用高效液相色谱法测定橙皮苷的含量,色谱柱为InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈,流动相为甲醇-醋酸-水(35:4:61, V/V/V),流速为1.0 mL/min,检测波长为283 nm,柱温为25 ℃,进样量为5 μL。结果:最佳制备工艺1倍量处方中生姜用量为7 g,乳糖-甘露醇质量比为2:1,薄荷油用量为1 mL,甜菊糖用量为0.15%(以药材粉末和填充剂总质量计),硬脂酸镁用量为0.5%(以制得干颗粒质量计)。橙皮苷检测质量浓度线性范围为0.045 0~0.450 0 mg/mL($r=0.999\ 9$);定量限为3.50 ng,检测限为1.05 ng;精密度、稳定性、重复性试验的RSD均小于1%;加样回收率为97.99%~101.65%(RSD=1.53%, $n=6$)。结论:该工艺制备的陈皮复方止咳含片口感好,外观完整光洁、色泽均匀,崩解时限适宜,硬度较高,制备工艺稳定、可行。

关键词 陈皮复方止咳含片;制备工艺;优化;正交试验设计;橙皮苷;含量测定;质量控制

Optimization of Preparation Technology and Quality Control of Compound *Citrus reticulata* Antitussive Buccal Tablets

TAN Eyu, TANG Xingrong, YE Guoqiang, WANG Xianer, GUAN Qinxiao (Jiangmen Wuyi Hospital of TCM, Guangdong Jiangmen 529000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation technology of Compound *Citrus reticulata* buccal tablets, and to establish a method for content determination of hesperidin. METHODS: Using the taste, appearance, disintegrating time and hardness score as evaluation indexes, L₉(3⁴) orthogonal test was used to screen the amount of *Zingiber officinale*, ratio of lactose-mannitol. The preparation technology of Compound *C. reticulata* buccal tablets was optimized. The content of hesperidin was determined by HPLC. The determination was performed on InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ column with mobile phase consisted of methanol-acetic acid-water (35:4:61, V/V/V) at the flow rate of 1.0 mL/min. The detection wavelength was set at 283 nm, and column temperature was 25 ℃. The sample size was 5 μL. RESULTS: The optimal preparation technology included *Z. officinale* 7

- [7] 李晓光,丁一,成桂红,等. 麝香止痛膏主要成分的分析[J]. 中成药,2003,25(10):795-797.
- [8] 谢晓燕. 麝香止痛膏主要成分的分析[J]. 中医中药,2012,9(5):181-183.
- [9] 邢俊波,曹红,胡丹,等. 毛细管气相色谱法测定伤湿止痛膏中水杨酸甲酯的含量[J]. 解放军药学学报,2010,26(1):54-55.
- [10] 莫火弟,容令新,何伟蓉,等. 气相色谱法测定活络膏中薄荷脑和水杨酸甲酯的含量[J]. 中国医药导报,2010,7(18):15-17.
- [11] 邢俊波,曹红,陈玉敏,等. 毛细管气相色谱法测定伤痛宁膏中薄荷脑和水杨酸甲酯的含量[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(2):48-49.
- [12] 康丽红,江志华,黄庭亮,等. 气相色谱法测定驱风保济油中水杨酸甲酯的含量[J]. 今日药学,2011,21(12):739-740.
- [13] 傅应华. 毛细管气相色谱法同时测定少林风湿跌打膏中薄荷脑、水杨酸甲酯和冰片的含量[J]. 药物分析杂志,2011,15(6):1111-1115.
- [14] 李彦超,李宜鲜,宋汉敏,等. GC法同时测定安阳精制膏中薄荷脑、冰片和水杨酸甲酯的含量[J]. 中医研究,2011,24(2):25-27.
- [15] 王海波,宋汉敏,李振国,等. 气相色谱法同时测定关节止痛膏中樟脑、薄荷脑、水杨酸甲酯的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,13(7):77-80.
- [16] 张润容,尚强,叶雪峰,等. 气相色谱法测定风痛灵贴膏中水杨酸甲酯的含量[J]. 医药卫生,2015,22(11):143-145.
- [17] 文庆,聂平,张帆,等. 气相色谱法同时检测附桂风湿膏中薄荷脑、冰片和水杨酸甲酯的含量[J]. 中南药学,2014,15(6):585-588.

△基金项目:广东省自筹经费类科技计划项目(No.粤科规财字[2016]88号-2016ZC0261);广东省中医药局科研项目(No.20164032);江门市第三批科技计划项目(No.江科[2016]100号-19)

*主管中药师,硕士。研究方向:中药制剂研发。电话:0750-3505693。E-mail:wycpyj@126.com

#通信作者:主任中医师,博士。研究方向:中医经方、验方应用。电话:0750-3505693

(收稿日期:2018-02-12 修回日期:2018-04-18)

(编辑:张 静)

g, lactose-mannitol ratio of 2:1, peppermint oil 1 mL, stevioside 0.15% (by total amount of medicinal powder and filler), magnesium stearate 0.5% (by the weight of dry granule). The linear range of hesperidin was 0.045-0.450 mg/mL ($r=0.9999$). The quantitation limit was 3.50 ng, and detection limit was 1.05 ng. RSDs of precision, stability and repeatability tests were all lower than 1%; the recoveries was 7.99%-101.65% ($RSD=1.53\%$, $n=6$). CONCLUSIONS: Compound *C. reticulata* buccal tablets prepared by this technology are good in taste, complete and smooth in appearance, uniform in color, suitable in disintegration time and high hardness. The preparation technology is stable and feasible.

KEYWORDS Compound *Citrus reticulata* buccal tablets; Preparation technology; Optimization; Orthogonal test; Hesperidin; Content determination; Quality control

陈皮复方止咳含片处方由《御纂医宗金鉴》中的加味二陈汤加减而成^[1],该方由陈皮、生姜、桔梗、苏子、甘草等5味药材组成,具有理气化痰、清利咽喉的功效,主要用于治疗风痰引起的初期咳嗽。本课题组考虑将该方研制为含片,以方便携带,且含片可使药物直达患处而迅速起效,进而能快速缓解初期咳嗽的症状。本研究以口感、外观、崩解时限、硬度为考察指标,采用正交试验设计方法对陈皮复方止咳含片的配比及辅料进行筛选,以优化其制备工艺,并参考相关文献^[2-3]以高效液相色谱法(HPLC)测定方中君药陈皮的主要有效成分橙皮苷的含量,以完善其质量控制。

1 材料

1.1 仪器

1260 Infinity II型HPLC仪,包括四元泵、自动进样器、柱温箱、二极管阵列检测器、色谱工作站(美国Agilent公司);ME104型电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];WH-800型超声波清洗机(济宁万和超声电子设备有限公司);DHG-9070型电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);TDP-5T型单冲压片机(兴化市祥和制药机械有限公司);ZP210型全封闭式旋转压片机(上海天凡药机制造厂);XL-08B型400克密封型摇摆式粉碎机(广州市旭朗机械设备有限公司);YD-1型片剂硬度测试仪(天津市精拓仪器科技有限公司);BJ-2A型智能崩解仪(天津创兴电子设备制造有限公司)。

1.2 药品、药材与试剂

橙皮苷对照品(成都曼思特生物科技有限公司,批号:MUST-17032502,纯度:98.76%);陈皮复方止咳含片(江门市五色中医院自制,批号:20171026、20171210、20171227,规格:0.8 g/片);陈皮药材(批号:A1600601)、生姜药材(批号:A1601414)、桔梗药材(批号:A1600807)、苏子药材(批号:A1601104)、甘草药材(批号:A1601080)均购于培力(南宁)药业有限公司;甲醇(色谱纯,瑞典Oceanpak公司);其余试剂均为分析纯,水为双蒸水。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

原料药材按处方比例混合,并经粉碎机粉碎,过40目筛得药材粉末;将药材粉末与辅料混匀后,以85%乙醇制软材,过10目筛制粒;干燥,过10目筛整粒,均匀喷洒薄荷油,低温干燥,加入处方量的硬脂酸镁,混匀,压片。

2.2 辅料筛选

2.2.1 填充剂的选择 根据本方日服用剂量及片质量,确定药材粉末与填充剂的用量比为1:1。参考相关文献^[4-5],以口感、外观、崩解时限、硬度为考察指标筛选填充剂,同时参考2015年版《中国药典》(四部)片剂的溶化性中崩解时限检查法^[6],并参考相关文献^[8-10]制定含片的评分标准,计算公式:总评分=口感评分×0.3+外观评分×0.2+崩解时限评分×0.3+硬度评分×0.2。评分标准见表1,不同填充剂种类及比例对含片评分的影响见表2。结果显示,当填充剂为乳糖-甘露醇(1.5:1, m/m)时,含片的口感、外观、崩解时限、硬度均较好,易于制粒。

表1 评分标准

Tab 1 Scoring criteria

考察指标	0分	1~3分	4~6分	7~10分
口感	口感过苦或过甜,清凉感过重,辛辣感过重,沙砾感明显	甜度、清凉感、辛辣感、沙砾感中任有2项欠佳	甜度、清凉感、辛辣感、沙砾感中任有1项欠佳	甜度、清凉感、辛辣感均合适,无沙砾感
外观	裂片	松片	仅色泽不均	完整,色泽光洁,均匀
崩解时限, min	0~5	6~10或31~40	11~15或21~30	16~20
硬度, kg	≤5	6~8	9~11	12~15

2.2.2 矫味剂及润滑剂的选择 选用甜菊糖及薄荷油为矫味剂,经预试验,以1倍处方量计算,甜菊糖用量为药材粉末和填充剂总量的0.15%~0.25%时,甜度适宜;喷洒薄荷油1~1.5 mL时,清凉感较适宜。于制得的干颗粒中加入约为颗粒质量0.5%的硬脂酸镁,混匀,采用固定圆锥法测定颗粒休止角。结果显示,制得的颗粒具有良好的流动性,休止角均小于40°,可满足生产过程中对颗粒流动性的要求。

2.3 处方中生姜用量的考察

含片的辛辣感主要来源于生姜,在处方中生姜的用量范围内,以1倍处方量计算,选择3个生姜用量水平(6、7、8 g)进行单因素考察,以乳糖-甘露醇(1.5:1, m/m)(药材粉末与填充剂的用量比为1:1)、0.15%甜菊糖(以药材粉末和填充剂总量计)、薄荷油1 mL、0.5%硬脂酸镁(以制得干颗粒质量计),按“2.1”项下方法制备含片。结果表明,生姜用量为6~7 g时,含片辛辣感合适。

表2 不同填充剂种类及比例对含片评分的影响

Tab 2 Effects of different types and proportions of bulking agents on buccal tablet

项目	填充剂						
	乳糖	甘露醇	淀粉-糊精-糖粉(7:1:1,m/m/m)	糊精-乳糖(1.5:1,m/m)	糊精-甘露醇(1.5:1,m/m)	乳糖-甘露醇(1.5:1,m/m)	糊精-乳糖-甘露醇(1.5:1:1,m/m/m)
制粒效果	软材黏性过大,仅制成少量颗粒,损耗大	软材黏性过大,仅制成少量颗粒,损耗大	软材黏性较大,有部分软材未能制粒	软材黏性较大,有部分软材未能制粒	易于制粒,制粒效果较理想	易于制粒,制粒效果较理想	易于制粒,制粒效果较理想
口感评分	6	5	4	5	6	6	5
外观评分	6	6	4	7	7	7	6
崩解时限评分	4	5	4	2	2	7	2
硬度评分	6	6	0	3	1	9	5
总评分	5.4	5.4	3.2	4.1	4.0	7.1	4.3

2.4 颗粒干燥条件的优选

在含片制备过程中,颗粒干燥条件可直接影响含片的成型、外观、口感等。取适量湿颗粒进行干燥试验,以含水量3%~5%为标准,考察不同干燥温度(55、65、75℃)和干燥时间(30、60、90 min)对颗粒质量的影响。结果表明,干燥温度在55℃时,颗粒质量好,但需干燥90 min,效率较低;干燥温度为65℃、干燥时间为60 min时,颗粒质量好,且颜色未明显加深;干燥温度为75℃时,颗粒颜色明显加深,且此时部分颗粒易粘结成团。因此,选择65℃干燥60 min为颗粒的干燥条件。

2.5 工艺优化

由于生姜用量、乳糖-甘露醇质量比、薄荷油用量及甜菊糖用量均对陈皮复方止咳含片的质量有显著影响,为优化含片的制备工艺,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验设计,考察生姜用量(A)、乳糖-甘露醇质量比(B)、薄荷油用量(C)、甜菊糖用量(D)4个因素,每个因素设3个水平,以口感、外观、崩解时限、硬度评分为指标进行综合评价。因素与水平见表3,正交试验设计与结果见表4,方差分析结果见表5。

表3 因素与水平

Tab 3 Factors and levels

水平	因素			
	A,g	B,m/m	C,mL	D,%
1	6	1:1	1	0.15
2	6.5	1.5:1	1.25	0.20
3	7	2:1	1.5	0.25

由表4、表5可知,4个因素对含片质量的影响程度排序为A>B>C>D,即生姜用量>乳糖-甘露醇质量比>薄荷油用量>甜菊糖用量,其中生姜用量与乳糖-甘露醇质量比对含片质量有显著影响($P<0.05$)。最优工艺条件为 $A_3B_3C_1D_1$,即1倍量处方中生姜用量为7 g,乳糖-甘露醇质量比为2:1,薄荷油用量为1 mL,甜菊糖用量为0.15%(以药材粉末和填充剂总质量计)。

2.6 工艺验证

按“2.5”项下最优工艺条件 $A_3B_3C_1D_1$,将药材粉末与辅料混匀后,以85%乙醇制软材(紧握成团,触之即散),

表4 正交试验设计与结果

Tab 4 Arrangement and results of orthogonal test

试验号	因素				各项目评分				总评分
	A	B	C	D	口感	外观	崩解时限	硬度	
1	1	1	1	1	5	5	6	0	4.3
2	1	2	2	2	5	5	6	0	4.3
3	1	3	3	3	6	6	7	1	5.3
4	2	1	2	3	6	6	6	1	5.0
5	2	2	3	1	7	7	8	4	6.7
6	2	3	1	2	7	8	8	5	7.1
7	3	1	3	2	7	7	6	5	6.3
8	3	2	1	3	8	8	7	7	7.5
9	3	3	2	1	9	8	7	6	7.6
K_1	18.9	15.6	18.9	18.6					
K_2	18.8	18.5	16.8	17.7					
K_3	21.4	20.0	18.3	17.8					
R	2.5	4.4	2.1	0.9					

表5 方差分析结果

Tab 5 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	9.669	2	4.834	59.685	<0.05
B	3.336	2	1.668	20.593	<0.05
C	0.702	2	0.351	4.333	>0.05
D	0.162	2	0.081	1.000	>0.05
误差项	0.162	2	0.081	1.000	
总和	13.869	8			

注: $F_{0.05}(2,2)=19.0, F_{0.01}(2,2)=99.0$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.0, F_{0.01}(2,2)=99.0$

过10目筛制粒;于65℃干燥60 min后,过10目筛整粒,均匀喷洒薄荷油,低温干燥,加入0.5%硬脂酸镁(以制得干颗粒质量计),混匀,压片。结果,所得含片外观光滑完整,色泽光洁、均匀,口感适宜,崩解时限控制在18 min左右,硬度较高,提示该工艺可行、稳定,符合实际生产要求。

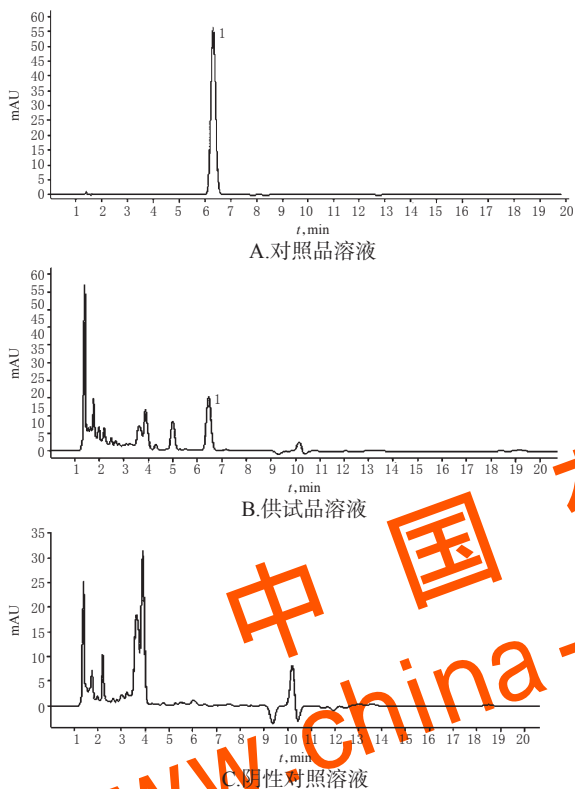
2.7 含量测定

2.7.1 色谱条件 色谱柱:InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-醋酸-水(35:4:61,V/V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:283 nm;柱温:25℃;进样量:5 μL。

2.7.2 溶液的制备 精密称取橙皮苷对照品适量,加甲醇制成每1 mL含0.45 mg的对照品溶液。另取含片样品8片,研细,取约3 g,精密称定,加甲醇25 mL,超声(功

率:800 W,频率:40 kHz)提取30 min,冷却,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得供试品溶液。制备缺少陈皮的阴性样品,按上述供试品溶液制备方法进行制备,即得阴性对照溶液。

2.7.3 系统适用性试验 取“2.7.2”项下对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液各适量,按“2.7.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。由图1可知,供试品色谱中在与对照品色谱相应位置上有相同的色谱峰,且阴性对照溶液对测定无干扰,理论板数按橙皮苷峰计应不低于2 000。



注:1.橙皮苷
Note:1. hesperidin

图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.7.4 线性关系考察 精密吸取“2.7.2”项下对照品溶液适量,倍比稀释,得橙皮苷系列对照品溶液(0.045 0、0.056 3、0.112 5、0.225 0、0.450 0 mg/mL),按“2.7.1”项下色谱条件进样测定,以橙皮苷检测质量浓度为横坐标(x, mg/mL)、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $y=6\,495.431\,9x+8.989\,0$ ($r=0.999\,9$)。结果表明,橙皮苷检测质量浓度线性范围为0.045 0~0.450 0 mg/mL。

2.7.5 定量限与检测限考察 精密吸取“2.7.2”项下对照品溶液适量,倍比稀释,按“2.7.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。按信噪比为10:1、3:1分别计算定量限、检测限。结果,橙皮苷的定量限为3.50 ng,检测限为

1.05 ng。

2.7.6 精密度试验 精密吸取“2.7.2”项下对照品溶液适量,按“2.7.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,橙皮苷峰面积的RSD为0.33%($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.7.7 稳定性试验 取供试品溶液(批号:20171026)适量,于室温下放置0、4、8、16、24 h时按“2.7.1”项下色谱条件分别进样测定,记录峰面积。结果,橙皮苷峰面积的RSD为0.67%($n=5$),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.7.8 重复性试验 精密称取样品(批号:20171026)适量,共6份,按“2.7.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.7.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算样品含量。结果,橙皮苷平均含量为1.029 2 mg/g, RSD为0.54%($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.7.9 加样回收率试验 取已知含量样品(批号:20171026)约1.5 g,共6份,精密称定,加入一定量的对照品溶液,按“2.7.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.7.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率。结果见表6。

表6 加样回收率试验结果($n=6$)

Tab 6 Results of recovery tests($n=6$)

称样量,g	样品含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
1.503 7	1.547 6	1.58	3.102 5	98.41	99.74	1.53
1.507 8	1.551 8	1.58	3.112 7	98.79		
1.504 1	1.548 0	1.58	3.134 1	100.39		
1.506 2	1.550 2	1.58	3.148 9	101.18		
1.507 4	1.551 4	1.58	3.157 5	101.65		
1.502 2	1.546 1	1.58	3.094 3	97.99		

2.7.10 样品含量测定 分别取3批样品各适量,按“2.7.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.7.1”项下色谱条件进样测定,平行测定3次,记录峰面积并计算样品含量,结果见表7。

表7 样品含量测定结果($n=3$)

Tab 7 Results of content determination of samples ($n=3$)

批号	橙皮苷,mg/g	平均,mg/g	RSD,%
20171026	1.027 5	1.028 9	0.41
	1.033 6		
	1.025 6		
20171210	0.958 4	0.963 3	0.47
	0.967 2		
	0.964 4		
20171227	0.978 3	0.975 9	0.79
	0.982 1		
	0.967 4		

3 讨论

含片应选择口感较好的辅料为填充剂,以提高患者

的用药依从性。常用的填充剂有甘露醇、乳糖、糊精、淀粉、糖粉等。其中,甘露醇易溶于水,无引湿性,且在口腔含化过程中有负热效应,故在口腔中溶解后可出现清凉爽口感,是咀嚼片、含片的主要填充剂之一^[16];乳糖易溶于水,无引湿性,具有良好的流动性和可压性,性质稳定,可与大多数药物配伍,制成的片剂光洁、美观,硬度适宜,释放药物较快^[16];糊精较少单独、大量用作填充剂,而常与糖粉、淀粉配合使用,淀粉-糊精-糖粉(7:1:1, $m/m/m$)为片剂常用的填充剂^[16-17]。在预试验中,单纯以乳糖或甘露醇为填充剂,口感、外观、崩解时限、硬度方面均可达到较好效果,但在制粒过程中损耗较大,仅能制成少量颗粒,因此单一辅料不适合作为本含片的填充剂。以淀粉-糊精-糖粉(7:1:1, $m/m/m$)为填充剂时,含片表面出现麻点,光洁度较差,口感欠佳,易裂片。糊精分别与乳糖、甘露醇混合或三者混合的效果亦欠佳。但以乳糖-甘露醇(2:1, m/m)为填充剂时,含片口感、外观、崩解时限、硬度则更佳,且易于制粒。

甜菊糖是一种天然的非营养型高倍甜味剂,也是一种低热值的糖苷,其甜度是蔗糖的200~300倍,而热量仅为蔗糖的0.4%左右;而且其用量较少,对颗粒制备和压片影响较小^[18]。喷洒适量薄荷油可提高含片口感,使含片具清凉感,可更好地缓解咽喉的不适。因此,选择甜菊糖和薄荷油作为矫味剂。

颗粒为含片制备的中间体,其流动性是片剂制备的一项重要物理性质,若颗粒的流动性差,会导致填入模孔的颗粒不均匀,从而引起松片与片重差异超限的情况发生。加入润滑剂可增加压片时颗粒的流动性,以保证压制的含片具有良好的均一性,减少黏冲现象及减小颗粒与冲模之间的摩擦力,使片剂表面光滑^[4,19]。硬脂酸镁为常用的润滑剂,具有质地轻、比表面积大、易与颗粒混匀、用量较少(其常规用量为0.3%~1.0%)等优点^[19]。因此,选择0.5%硬脂酸镁为润滑剂。

本研究建立了采用HPLC法测定陈皮复方止咳含片中橙皮苷含量的方法,经考察,本方法操作简便、分离度好,且具有良好的稳定性、重复性,可用于本含片的质量控制。本研究共测定了3批样品,结果显示,3批样品中的橙皮苷含量差异不大,提示陈皮复方止咳含片的制备工艺稳定、可靠,可保证成品的质量。

综上所述,此工艺制备的陈皮复方止咳含片口感好,外观完整光洁、色泽均匀,崩解时限适宜,硬度较高,制备工艺稳定、可行。

参考文献

- [1] 吴谦.御纂医宗金鉴[M].北京:人民卫生出版社,1998:673.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:191.
- [3] 谭丽荷.高效液相色谱法测定陈皮健胃片中橙皮苷的含量[J].中国当代医药,2016,23(20):4-6,14.
- [4] 罗毅,刘灵杰,莫丽萍,等.正交试验法优选橘红清咽口含片的成型工艺[J].广西中医药大学学报,2017,20(2):58-61.
- [5] 张义智,李怀平,姬涛.安儿宁含片制备工艺研究[J].中医药导报,2016,22(19):70-71,79.
- [6] 田金凤,王敏,李佩璐,等.野拔子口含片处方的优化及制备工艺研究[J].广州化工,2016,44(17):66-68,129.
- [7] 刘梁,孙维矿,赵玲,等.米糠多糖口含片的制备工艺[J].食品研究与开发,2015,36(8):46-49.
- [8] 孙昕,杨雪萍,张强,等.咽炎宁含片制备工艺的优选方法[J].实用医药杂志,2014,31(3):239-241.
- [9] 张丽珍,詹晓如,胡奕勤,等.四味清口含片处方的优化及制备工艺研究[J].中国医药科学,2013,3(21):51-56.
- [10] 吴艳飞,陈晓阳,秦莉花,等.虎射利咽含片的制备工艺[J].中国医院药学杂志,2013,33(15):1285-1287.
- [11] 彭澜波,刘佳佳,徐宽,等.中心复合设计优化玉竹多糖口含片制备工艺[J].中成药,2012,34(8):1607-1610.
- [12] 韦炳华,李瑞明,卢进,等.咽炎方含片的制备工艺研究[J].今日药学,2012,22(5):272-273.
- [13] 刘郁,刘连新,李素婷,等.复方口腔溃疡口含片制备工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):58-59.
- [14] 钟艳梅,温讯.仙草含片的制备研究[J].广东化工,2011,38(8):29-30.
- [15] 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,2015:118.
- [16] 杨洋.浅谈片剂常用的稀释剂[J].亚太传统医药,2009,5(8):163-164.
- [17] 梅全喜,曾聪彦,钟希文.复方广东土牛膝含片制备工艺及质量控制研究[J].中国医药导报,2009,6(29):55-57.
- [18] 刘贵君,石浩.甜菊糖的应用研究进展[J].浙江化工,2016,47(11):34-41.
- [19] 董方言.现代实用中药新剂型新技术[M].北京:人民卫生出版社,2001:85.

(收稿日期:2018-01-23 修回日期:2018-05-21)

(编辑:陈宏)