

# 碧雪散制备工艺优化

刘梓琛<sup>1</sup>，吴飞<sup>2</sup>，郎卿<sup>3\*</sup>，林晓<sup>1,2\*</sup>

(1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203; 3. 上海市浦东新区北蔡社区卫生服务中心中医科, 上海 201204)

**摘要:** 目的 优化碧雪散制备工艺。方法 在单因素试验基础上, 以混合时间、混合转速、填充率为影响因素, 色度值 RSD 及靛蓝+靛玉红、龙脑含量 RSD 的综合评分为评价指标, 响应面法优化制备工艺。结果 最佳条件为混合时间 20 min, 混合转速 35 r/min, 填充率 10%, 综合评分为 3.97。等量递增法所得散剂物性参数稳定, 粉末大小分散均匀、表面光滑规整。结论 该方法具有可行性和可靠性, 可保证碧雪散在制备工艺中的混合均一性。

**关键词:** 碧雪散; 制备工艺; 响应面法

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)03-0952-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.03.036

相较于其他传统中药剂型, 散剂制备工艺简便, 但也需遵循一定原则, 主要分为干燥、粉碎、过筛、混合、分剂量等环节。从关键质量属性角度来说, 散剂重点要求含量均匀, 色泽一致, 故混合是关键操作, 其传统方式有过筛混合、研磨混合(等量递增法和打底套色法等)、混合筒混合等。

碧雪散由石膏、人中白、冰片、青黛、硼砂、雄黄、朱砂组成, 方中朱砂具有清心镇惊、安神解毒功效, 雄黄具有解毒杀虫、燥湿祛痰、截疟作用, 两者常用于用于疮疡肿毒、咽喉肿痛、口舌生疮的治疗<sup>[1-3]</sup>, 不仅在处方中属于颜色特殊的成分, 也有着一定毒性<sup>[4-5]</sup>, 故在制备工艺中混合步骤尤为关键, 其均一性不仅会影响品质, 更会影响安全性。因此, 本实验在单因素试验基础上采用 Box-Behnken 响应面法优化碧雪散制备工艺, 以期为其他中药散剂研究提供参考。

## 1 材料

FA2104N 型电子分析天平(0.1 mg, 上海精密科学仪器有限公司); XP205 型电子分析天平[0.01 mg, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; SQP 型电子分析天平[0.01 g, 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]; DFY-1000 型多功能高速中药粉碎机(摇摆式, 温州顶历医疗器械有限公司); EML200 Digital PlusT 型干式振动筛(德国 Haver&Boecker 公司); SK7210HP 型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司); TGL-18C 型高速离心机(上海

安亭科学仪器厂); RRM Mini-II 型三维混合器(德国 J-Engelsmann 公司); ADCI-60-C 型实用型色差仪(北京市辰泰克仪器有限公司); 沃特世 Alliance e2695 型高效液相色谱仪, 配置 PDA 检测器和 Empower 3 化学工作站[沃特世科技(上海)有限公司]; 安捷伦 7890A 型气相色谱仪, 配置自动进样器 ALS、FID 检测器和 Chemstation 化学工作站(美国安捷伦公司); Quanta 250 FEG 型扫描电镜(荷兰 Philips 公司); Malvern 2000 型激光粒度仪(英国马尔文公司); 标准药典筛(杭州三思仪器有限公司); BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司)。

冰片(批号 200111)、炒硼砂(批号 210608)、石膏(批号 210701)、人中白(批号 190722)、青黛(批号 210421)(上海康桥药业有限公司); 朱砂(批号 20210410, 上海养和堂中药饮片有限公司); 雄黄(批号 2012090346, 上海雷允上中药饮片厂), 均经专家鉴定为正品。碧雪散(自制, 批号 221001)。靛蓝(批号 110716-200610)、靛玉红(批号 110717-200204)、龙脑(批号 110881-201709)对照品(中国食品药品检定研究院)。N, N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、甲醇均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司); 水为纯水(杭州娃哈哈集团有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 散剂制备

2.1.1 粉碎 将人中白、青黛和硼砂分别粉碎成细粉, 雄黄和朱砂水飞成极细粉, 石膏和冰片混合粉碎成细粉。其

收稿日期: 2023-08-20

基金项目: 上海市卫健委科研基金项目(202140347); 上海市浦东新区中医药科技创新项目(PDZY-2021-0813); 上海市浦东新区卫生健康委员会“浦东新区国家中医药发展综合改革试验区”专项基金资助项目(PDZY2021-0308); 上海市浦东新区卫生健康委员会儿科医疗联合体(浦东)卫生科技项目(PW2021A-02)

作者简介: 刘梓琛(1998—), 男, 硕士, 从事中药制剂技术研究。E-mail: liuzichen670710453@163.com

\*通信作者: 郎卿(1983—), 女, 硕士, 副主任医师, 从事中医临床、中药学研究。Tel: (021) 68943352, E-mail: lyx\_lang@163.com

林晓(1974—), 男, 博士, 教授, 从事中药制剂技术研究。Tel: (021) 51322211, E-mail: shutcmx@163.com

中,人中白粉碎至细粉后在100℃下温浸8 h,80℃下干燥4 h,过筛,备用。

**2.1.2 混合** 目前,常用的混合方式有2种,即直接混合法和等量递增法,前者是直接混合工艺一次性全部投料,流程简单,省时省力,但若处方中存在多种颜色组分,则会出现颜色不均匀的现象,而后者对存在多种颜色组分的混合均一性更好。本实验发现,直接混合法无法将散剂混合均匀,故选择等量递增法<sup>[6-7]</sup>。

**2.2 取样方法** 采用传统的五点法<sup>[8]</sup>,即在距离混合样品四角1 cm处的4个点,以及混合样品的中心点取样。

**2.3 混合均一性评价** 散剂重点要求含量均匀,色泽一致,故本实验以冰片中龙脑和青黛中靛蓝、靛玉红为含量均匀的评价指标;采用色差计测定色差值,作为色泽一致的评价指标。采用五点取样法进行取样,测定色度值L、a、b及靛蓝+靛玉红、龙脑含量,以其RSD为混合均一性的评价指标,其中前三者权重赋值分别为25、25、50,后两者权重赋值分别为50、50,计算综合评分Y,公式为 $Y = \text{色度值 RSD} \times 0.2 + (\text{靛蓝+靛玉红}) \text{ 含量 RSD} \times 0.4 + \text{龙脑含量 RSD} \times 0.4$ 。

**2.3.1 色差值测定** 采用色差计<sup>[9]</sup>对颜色关键感官属性进行客观的数字化评价,其中L代表亮度,是指色彩中的深浅、明暗程度,数值为0~100,0表示黑色,100表示白色;a代表红绿值,数值为-120~120,正值为红,负值为绿,0为中性色;b代表黄蓝值,数值为-120~120,正值为黄,负值为蓝,0为中性色。前期预实验发现,每次测定时色度值b的差异最大,而成型后的颜色也主要为蓝色,故以其为主要指标进行评价。

### 2.3.2 HPLC法测定靛蓝、靛玉红含量

**2.3.2.1 对照品溶液制备** 精密称取靛蓝、靛玉红对照品适量,置于量瓶中,加入N,N-二甲基甲酰胺适量,溶解,制成两者质量浓度分别为0.993、0.83 mg/mL的贮备液,精密吸取适量,置于同一量瓶中,N,N-二甲基甲酰胺稀释至刻度,摇匀,即得(每1 mL分别含两者496.5、24.9 μg)。

**2.3.2.2 供试品溶液制备** 取本品(批号221001)约0.3 g,精密称定,置于磨口锥形瓶中,精密加入N,N-二甲基甲酰胺30 mL,称定质量,超声(功率180 W,频率53 kHz)提取45 min,放冷,N,N-二甲基甲酰胺补足减失的质量,吸取1 mL上清液,12 000 r/min离心10 min,取上清液,即得。

**2.3.2.3 色谱条件** 参考文献[10]报道, QS-C<sub>18</sub> Plus色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相甲醇-水(75:25);体积流量1.0 mL/min;柱温25℃;检测波长289 nm;进样量10 μL。

**2.3.2.4 专属性试验** 取对照品、供试品、阴性样品(N,N-二甲基甲酰胺)溶液适量,在“2.3.2.3”项色谱条件下进样测定,结果见图1。由此可知,阴性无干扰,表明该方法专属性良好。

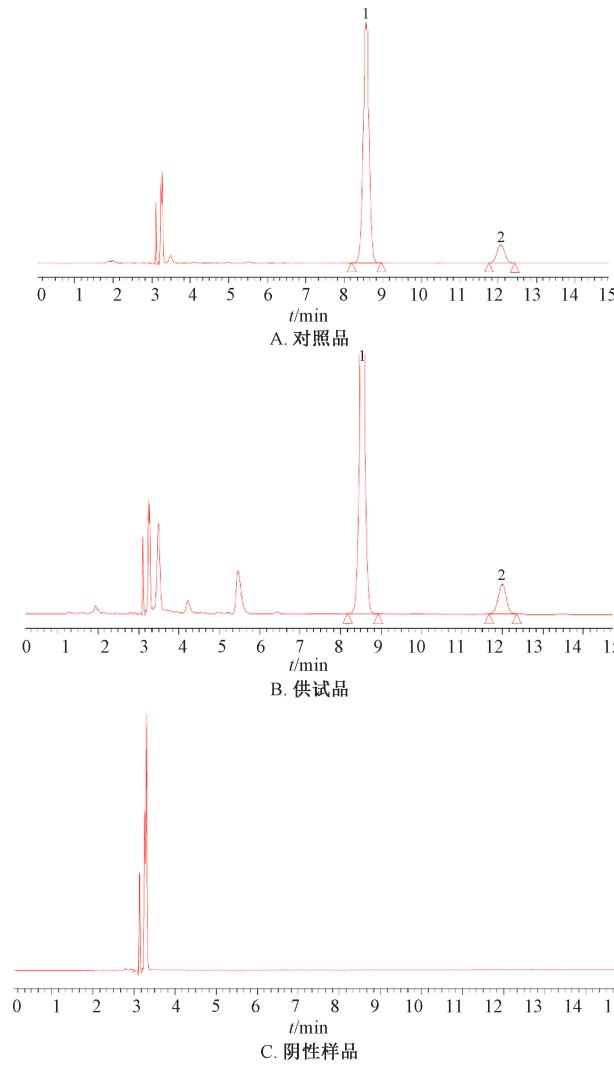


图1 各成分HPLC色谱图

**2.3.2.5 线性关系考察** 分别精密量取对照品溶液(含靛蓝496.5 μg/mL、靛玉红24.9 μg/mL)0.5、1、1.5、2 mL,置于量瓶中,N,N-二甲基甲酰胺稀释至刻度,在“2.3.2.3”项色谱条件下进样测定。以对照品峰面积(Y)对其质量浓度(X)进行回归,得方程分别为 $Y = 3.225.5X + 663.373$ ( $r = 0.9987$ )、 $Y = 2.899.9X + 2.232.3$ ( $r = 0.9999$ ),分别在9.93~496.0、4.98~24.9 μg/mL范围内线性关系良好。

**2.3.2.6 精密度试验** 取对照品溶液适量,在“2.3.2.3”项色谱条件下进样测定6次,测得靛蓝、靛玉红峰面积RSD分别为0.3%、0.6%,表明仪器精密度良好。

**2.3.2.7 重复性试验** 取本品(批号221001)6份,按“2.3.2.2”项下方法制备供试品溶液,在“2.3.2.3”项色谱条件下进样测定,测得靛蓝、靛玉红含量RSD分别为1.8%、1.7%,表明该方法重复性良好。

**2.3.2.8 稳定性试验** 取同一份供试品溶液,于0、4、8、16、24 h在“2.3.2.3”项色谱条件下进样测定,测得靛蓝、靛玉红含量RSD分别为0.5%、1.7%,表明溶液在

24 h内稳定性良好。

### 2.3.3 GC法测定龙脑含量

2.3.3.1 对照品溶液制备 精密称取龙脑对照品适量, 置于量瓶中, 乙酸乙酯溶解, 即得(该成分质量浓度为10.17 mg/mL)。

2.3.3.2 供试品溶液制备 精密称取本品粉末0.3 g, 置于10 mL量瓶中, 乙酸乙酯溶解, 超声处理, 过滤, 乙酸乙酯定容至刻度, 即得。

2.3.3.3 色谱条件 DM-WAX色谱柱(30 m×0.25 mm, 0.25 μm); 进样体积1.0 μL; 分流比20:1; 进样口温度180 °C; 载气氮气, 体积流量1.0 mL/min; 恒流模式; 柱温140 °C; 检测器温度250 °C; 尾吹气氮气-氢气-空气(25:30:400)。

2.3.3.4 专属性试验 取对照品、供试品、阴性样品(乙酸乙酯)溶液适量, 在“2.3.3.3”项色谱条件下进样测定, 结果见图2。由此可知, 阴性无干扰, 表明该方法专属性良好。

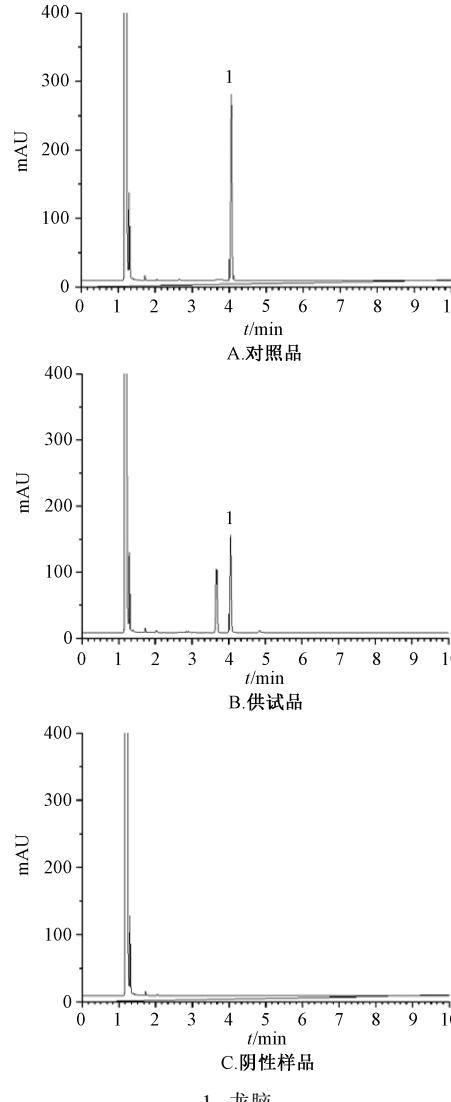


图2 龙脑GC色谱图

2.3.3.5 线性关系考察 分别精密量取对照品溶液0.025、0.05、0.25、0.50、0.75、2.50 mL, 置于5 mL量瓶中, 乙酸乙酯稀释至刻度, 摆匀, 定容, 在“2.3.3.3”项色谱条件下进样测定。以对照品峰面积(Y)对其质量浓度(X)进行回归, 得方程为 $Y=720.84X-10.01(r=1.0000)$ , 在0.10~10.17 mg/mL范围内线性关系良好。

2.3.3.6 精密度试验 取对照品溶液适量, 在“2.3.3.3”项色谱条件下进样测定6次, 测得龙脑峰面积RSD为0.7%, 表明仪器精密度良好。

2.3.3.7 重复性试验 取本品(批号221001)6份, 按“2.3.3.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3.3.3”项色谱条件下进样测定, 测得龙脑峰面积RSD为1.1%, 表明该方法重复性良好。

2.3.3.8 稳定性试验 取同一份供试品溶液, 于0、4、8、12、24 h在“2.3.3.3”项色谱条件下进样测定, 测得龙脑峰面积RSD为2.4%, 表明溶液在24 h内稳定性良好。

### 2.4 单因素试验

2.4.1 粉末加入顺序 按表1顺序加入组方药材粉末, 计算综合评分, 结果见图3。由此可知, 顺序A综合评分最低, 表明混合最均匀。

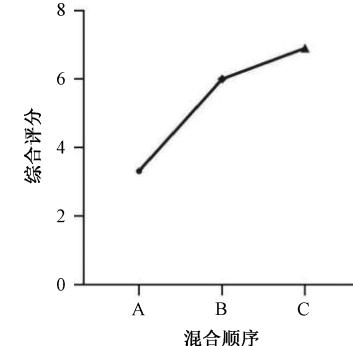


图3 粉末加入顺序对综合评分的影响

2.4.2 混合转速 混合转速会对物料混合状态及最终的混合均匀度产生影响<sup>[11]</sup>。采用等量递增法, 将组方药材粉末分别在混合转速25、30、35、40 r/min下混合, 每次20 min, 平行5份, 计算综合评分, 结果见图4。由此可知, 随着混合转速增加综合评分先降后升, 为35 r/min时最低。

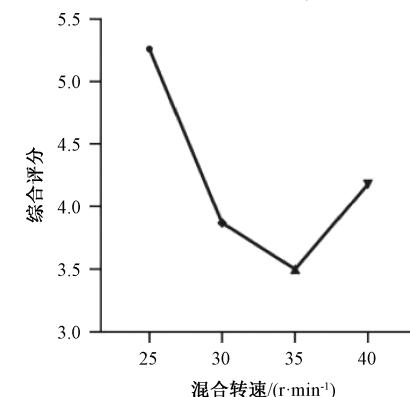


图4 混合转速对综合评分的影响

表1 粉末加入顺序

顺序	第1次	第2次	第3次
A	青黛+朱砂+雄黄+硼砂(部分)	硼砂(其余)+人中白	石膏+冰片
B	青黛+朱砂+雄黄+石膏和冰片(部分)	硼砂+人中白	石膏+冰片(其余)
C	硼砂+人中白	青黛+朱砂+雄黄+石膏和冰片(部分)	石膏+冰片(其余)

2.4.3 混合时间 采用等量递增法, 将组方药材粉末以 35 r/min 混合转速按顺序 A 混合 3 次, 每次混合时间分别为 10、20、30、40 min, 平行 5 份, 计算综合评分, 结果见图 5。由此可知, 随着混合时间延长综合评分降低, 在 20 min 后程度趋缓。

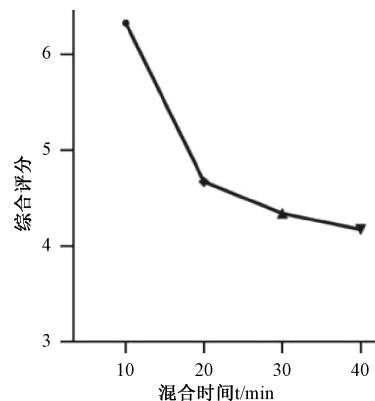


图 5 混合时间对综合评分的影响

2.4.4 填充率 填充率会对混合均一性产生影响<sup>[11]</sup>。采用等量递增法, 将组方药材粉末以 35 r/min 混合转速混合 20 min, 填充率分别为 5%、10%、15%、20%、25%, 平行 5 份, 计算综合评分, 结果见图 6。由此可知, 填充率增至 20% 后综合评分升高, 其原因可能是混合设备功率较小, 动力不足, 导致填充率较低时混合桶中的物料未得到充分混合, 从而出现不均匀的现象。

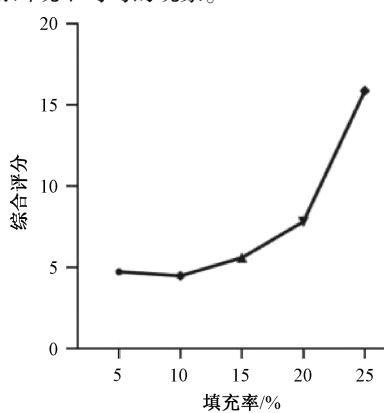


图 6 填充率对综合评分的影响

2.4.5 响应面法 在单因素试验基础上, 以混合时间 (A)、混合转速 (B)、填充率 (C) 为影响因素, 色度值 RSD 及靛蓝+靛玉红、龙脑含量 RSD 的综合评分 (Y) 为评价指标, 进行三因素三水平设计<sup>[12]</sup>, 结果见表 2。

对表 2 数据进行拟合, 得二次二项式方程为  $Y = 5.35 - 0.5575A + 0.3812B + 0.38C - 0.0725AB - 0.9575AC +$

$0.4250BC - 0.3730A^2 - 0.0905B^2 - 1.23C^2$  ( $R^2 = 0.8511$ ), 方差分析见表 3。由此可知, 模型  $P < 0.05$ , 具有高度显著性;  $Adj R^2$  为 0.6597, 表明模型拟合程度良好; 失拟项  $P > 0.05$ , 表明模型误差较小; 因素 A、AC、C<sup>2</sup> 有显著或极显著影响 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。响应面分析见图 7。

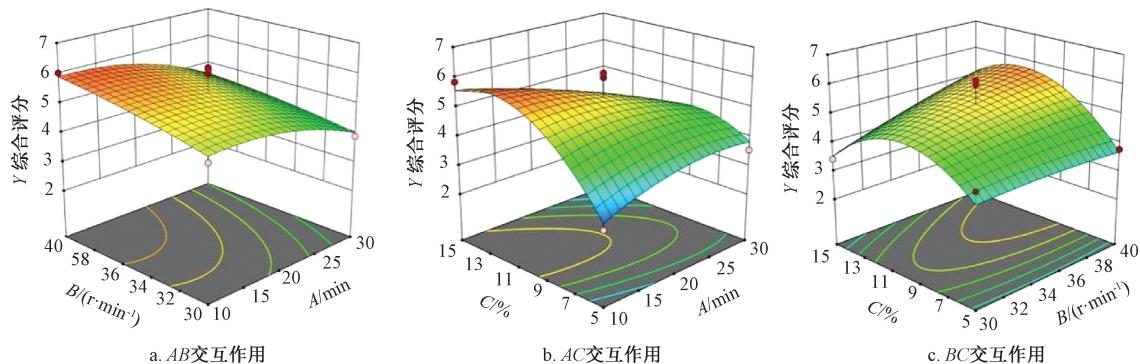
表2 响应面法设计与结果

试验号	A 混合时间/min	B 混合转速/(r·min <sup>-1</sup> )	C 填充率/%	Y 综合评分
1	20	35	10	5.07
2	20	40	5	3.77
3	20	40	15	4.72
4	20	35	10	5.10
5	20	35	10	4.41
6	20	30	15	3.43
7	20	30	5	4.18
8	20	35	10	6.15
9	10	40	10	6.02
10	10	30	10	4.79
11	30	35	5	3.55
12	30	30	10	3.89
13	10	35	5	2.82
14	30	40	10	4.83
15	20	35	10	6.00
16	10	35	15	5.85
17	30	35	15	2.75

表3 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	16.12	9	1.79	4.45	0.0310
A	2.49	1	2.49	6.17	0.0419
B	1.16	1	1.16	2.89	0.1331
C	0.7381	1	0.74	1.83	0.2179
AB	0.0210	1	0.02	0.05	0.8258
AC	3.67	1	3.67	9.10	0.0195
BC	0.7225	1	0.72	1.79	0.2223
$A^2$	0.5858	1	0.59	1.45	0.2670
$B^2$	0.0345	1	0.04	0.09	0.7783
$C^2$	6.38	1	6.38	15.83	0.0053
残差	2.82	7	0.40	—	—
失拟项	0.7329	3	0.24	0.47	0.7204

2.4.6 验证试验 采用 Design-Expert 软件, 确定最优工艺为混合时间 20 min, 混合转速 35 r/min, 填充率 10%。考虑到工艺放大和生产成本, 在上述优化工艺基础上进行 4 批验证试验, 结果见表 4, 可知随着填充率增加综合评分升高, 与单因素试验结果一致。在实际生产过程中, 增加填充率能大幅度节约生产成本, 从而提高生产价值; 当填充率从 10% 增加到 20% 时, 靛蓝+靛玉红、龙脑含量 RSD 均在 4% 左右, 可满足产品合格要求<sup>[13]</sup>。综上所述, 虽然最



注: A、B、C 分别为混合时间、混合转速、填充率。

图7 各因素响应面图

优水平组为1号,但考虑到实际生产可行性,也可适当增加填充率。

表4 验证试验结果 ( $n=4$ )

试验号	混合时间/min	转速/( $r\cdot min^{-1}$ )	填充率/%	综合评分
1	20	35	10	3.97
2	20	35	15	4.14
3	20	35	20	4.34
4	20	35	25	4.79

表5 物性参数测定结果 ( $\bar{x}\pm s$ )

试验号	休止角/( $^\circ$ )	卡尔指数	豪斯纳比值	粒径( $d_{0.5}$ )/ $\mu m$	粒径( $d_{0.9}$ )/ $\mu m$
1	$41.30\pm0.01$	0.45	1.83	$25.44\pm0.17$	$128.37\pm3.73$
2	$41.00\pm0.03$	0.46	1.85	$27.08\pm0.28$	$128.75\pm1.56$
3	$42.00\pm0$	0.48	1.91	$27.21\pm0.32$	$129.12\pm3.21$
4	$41.00\pm0$	0.47	1.88	$27.41\pm0.49$	$130.30\pm4.67$

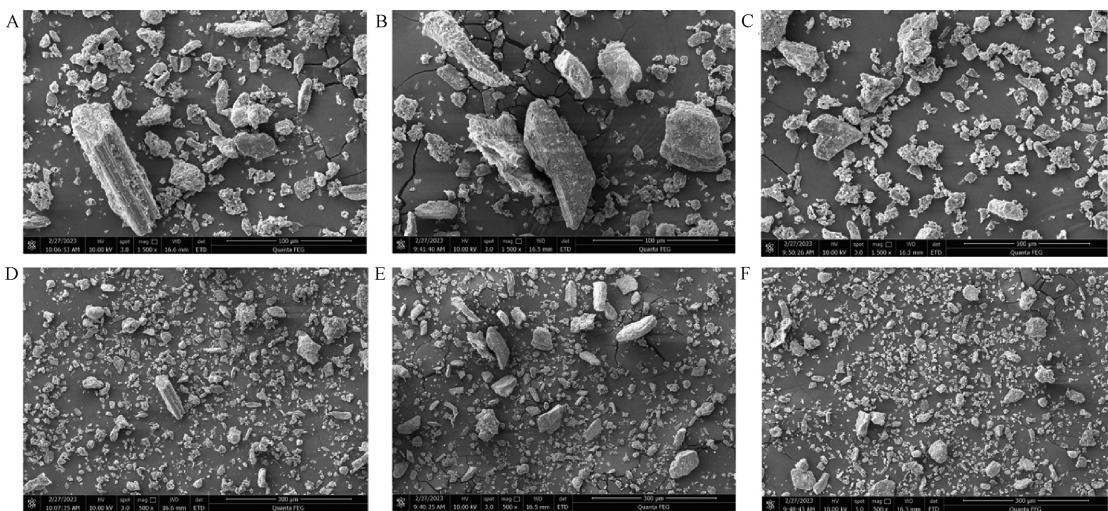
下以扫描电子显微镜(SEM)观察表面结构及物料混合状态,结果见图8。由此可知,物理混合法、直接混合法所制

## 2.5 散剂表征

2.5.1 物性参数 测定表4各批样品的休止角、卡尔指数、豪斯纳比值、粒径<sup>[14]</sup>,结果见表5。由此可知,各物性参数之间均无显著差异( $P>0.05$ ),表明该工艺稳定可行。

2.5.2 微观形貌 采用导电双面胶将3种工艺(物理混合法、直接混合法、等量递增法混合)所得样品固定于电镜载物台上,通过溅射仪进行表面喷金,在20 kV加速电压

备的样品粉末分布不均匀,表面结构不规整;等量递增法所制备的样品粉末分布均匀,表面较光滑规整。



注: A~F分别为物理混合法( $\times 1500$ )、直接混合法( $\times 1500$ )、等量递增法( $\times 1500$ )、物理混合法( $\times 500$ )、直接混合法( $\times 500$ )、等量递增法( $\times 500$ )所得样品。

图8 碧雪散SEM图

## 3 讨论与结论

混合是制剂制备过程中非常重要的环节,其结果直接关系到制剂的外观形态及内在质量,对多组分物质含量均

一性意义重大<sup>[15]</sup>。含量均匀度<sup>[16-17]</sup>是反映制剂安全、稳定、可控、有效的重要指标,直接影响其临床效果,而色差值<sup>[18]</sup>是直接反映样品混合均一性的指标。随着检测技术

不断发展与进步，除化学成分含量外物理学参数也可作为混合均一性评价指标，如文献[19]采用色差计测定青黛、白矾细粉及细粉混合物和复合粒子色度值，作为混合均一性评价指标；文献[20]选择色度值作为小金丸质量均一性的评价指标。

本实验发现，碧雪散最优混合工艺为混合时间20 min，混合转速35 r/min，填充率10%，其混合均一性较好，再测定主要成分含量，可知药效更稳定，安全性更高<sup>[21]</sup>，接着从物性参数、微观表征方面分析验证组之间的物性差异，结果无显著差异。

散剂作为传统剂型之一，临床使用历史悠久，疗效也经过时间检验，但近来鲜有其制备工艺的报道。本实验首次从色差值、化学含量、物性参数、微观表征多角度来对碧雪散制备工艺进行优化，使其更具合理性同时增加了科学内涵，同时可为关于其他中药散剂的相关研究添砖加瓦。

#### 参考文献：

- [1] Guan H F, Xu Y, Ma C Y, et al. Pharmacology, toxicology, and rational application of cinnabar, realgar, and their formulations[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6369150.
- [2] Liu J, Wei L X, Wang Q, et al. A review of cinnabar (HgS) and/or realgar (As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>) -containing traditional medicines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 340-350.
- [3] 朱华, 杨雯琪, 黄飘玲, 等. 《中国药典》2020年版收载的含雄黄的中药制剂质量标准探讨[J]. 湖北农业科学, 2021, 60(19): 110-113.
- [4] 朱新科, 张启明, 程美丽. 朱砂的毒性及炮制研究进展[J]. 中国药业, 2005, 14(6): 94-95.
- [5] 张娟, 刘启德, 汤毅珊. 雄黄中砷的毒副作用研究进展[J]. 中国药房, 2007, 18(15): 1178-1179.
- [6] 吴传红, 魏庭森, 王小玲, 等. 冰硼口腔用温敏凝胶制备工艺研究[J]. 甘肃科学学报, 2021, 33(4): 69-73.
- [7] 王瀛峰, 张继全, 赵春草, 等. 中药贵重药材的等量递增混合法实践[C] //第十二届全国青年药学工作者最新科研成果交流会论文集. 南京: 中国药学会, 2014: 394-399.
- [8] Jakubowska E, Ciepluch N. Blend segregation in tablets manufacturing and its effect on drug content uniformity-A review[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1909.
- [9] 刘娟汝, 刘晓梅, 刘雨诗, 等. 基于色度分析原理的青黛有效成分含量与其色度值的相关性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23): 165-170.
- [10] 马莉, 孙琴, 李友, 等. HPLC法测定板蓝根药材及制剂中靛蓝和靛玉红含量[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(9): 1642-1645.
- [11] 洪晓轩, 陈文. 粉体混合评价技术的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(14): 1607-1614.
- [12] 夏新凤, 张天翼, 胡佳亮, 等. 基于感官评价的中药制剂工艺实验设计研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(18): 1687-1691.
- [13] 张芳语, 林玲, 曾敬其, 等. 中药大品种制造关键质量属性表征: 空间分布均匀度质量属性的同仁牛黄清心丸贵细药混合过程控制可视化方法研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1585-1591.
- [14] Tan G, Morton D A, Larson I. On the methods to measure powder flow[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(40): 5751-5765.
- [15] 胡小苏, 赵立杰, 冯怡, 等. 中药散剂的历史沿革与发展趋势[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2018, 20(4): 496-500.
- [16] 许佳楠, 邓剑壕, 冯豆, 等. 中药固体制剂均匀性问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 228-234.
- [17] 韩丽, 张芳, 张定堃, 等. 中药制剂含量均匀度的测定方法初探[J]. 中草药, 2014, 45(15): 2125-2131.
- [18] 王小平. 粒子设计改善中药粉体均一性与溶解性的工艺原理研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [19] 张定堃, 林俊芝, 韩丽, 等. 基于粒子设计原理的青黛-白矾复合粒子的制备及表征[J]. 中草药, 2013, 44(24): 3457-3464.
- [20] 熊茜, 王小平, 张定堃, 等. 基于粒子设计原理的中药制丸粉末中间体均一性优化与评价: 以小金丸为例[J]. 药学学报, 2017, 52(10): 1611-1620.
- [21] 王琪, 胡佳亮, 杜若飞, 等. 基于化学谱峰匹配和图像感官评价的小儿感冒宁合剂稳定性研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1573-1581.