

微晶纤维素颗粒外加技术对铁皮石斛复方片崩解时间的影响

姜慧洁, 慎凯峰, 刘 奇, 姜 艳, 周丹英*
(浙江省中药研究所有限公司, 浙江 杭州 310023)

摘要: **目的** 考察微晶纤维素颗粒外加技术对铁皮石斛复方片崩解时间的影响。**方法** 建立一种微晶纤维素颗粒外加技术, 应用于铁皮石斛复方片的成型工艺中, 并运用正交设计对制粒参数进行优化。**结果** 以铁皮石斛复方提取物为原料, 添加适量山梨糖醇, 采用 90% 乙醇湿法制粒, 作为主药颗粒; 采用 60% 乙醇湿法制粒, 将微晶纤维素、聚维酮 K30 (1 : 0.2) 制成微晶纤维素颗粒, 作为崩解剂颗粒。主药颗粒与崩解剂颗粒按 2 : 1 比例投料, 再与适量高膨胀型羧甲淀粉钠、二氧化硅粉末混合均匀, 进行压片。传统成型工艺所得铁皮石斛复方片崩解时间为 45~50 min, 而微晶纤维素颗粒外加技术所得片剂崩解时间为 25~30 min, 并且其硬度、脆碎度符合要求, 多糖、皂苷含量均匀。**结论** 将微晶纤维素颗粒外加技术应用于铁皮石斛复方片的成型工艺中时, 可有效减少片剂崩解时间。该技术可为崩解度较差的中药提取物片剂提供一定的指导思路。

关键词: 铁皮石斛复方片; 微晶纤维素颗粒外加技术; 崩解时间

中图分类号: R943 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)12-4091-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.040

铁皮石斛为兰科植物铁皮石斛 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo 的干燥茎, 为中国传统名贵中药, 多糖含量丰富, 具有益胃生津, 滋阴清热功效^[1-3]。目前以铁皮石斛为原料的国产保健食品已达 120 项, 功能包括增强免疫力、缓解疲劳、抗衰老等, 剂型包含胶囊、颗粒、片剂、饮料、口服液等^[4-5]。其中铁皮石斛片剂多以铁皮石斛生药粉为原料, 相关文献也多为对生药粉片剂制备工艺考察, 鲜见以其水提取物为原料的片剂工艺优化^[6-8]。由于铁皮石斛等中药的特殊性, 成型过程中易遇到黏冲、裂片、松片、崩解迟缓、片重差异等问题, 影响片剂制备效率和质量^[9-11]。

本文提出了一种微晶纤维素颗粒外加技术, 以铁皮石斛复方提取物为原料制备主药颗粒, 以微晶纤维素、聚维酮 K30 为原料制备崩解剂颗粒, 两者再与高膨胀型羧甲淀粉钠、二氧化硅混合后压片。常规制剂方法是提取物粉末与辅料粉末混合制粒后压片, 遇到多糖等粘性成分含量高的中药品种, 片剂崩解困难, 需进行大量的配方筛选工作^[7,12]。而微晶纤维素颗粒外加技术是主药颗粒和崩解剂颗粒混合后再压片, 可很大程度上改善铁皮石斛复方片的崩解时间。

1 材料

1.1 仪器 YK-100 型摇摆颗粒机 (南京威冕机械科技有限公司); DP30A 型单冲压片机 (北京新龙立新科技有限公司); ZB-1E 型智能崩解仪 (天津市天大天发科技有限公司); YPD-200C 型片剂硬度测定仪 (上海黄海药检仪器有

限公司); FT-2000AE 型脆碎度检查仪 (天津市天大天发科技有限公司); ME204 型电子天平 (万分之一, 瑞士 Mettler-Toledo 公司); TD-5002 型电子天平 (余姚市金诺天平仪器有限公司); MB-25 型水分测定仪 [奥豪斯仪器 (常州) 有限公司]; UV2550 型紫外分光光度计 (日本岛津公司); DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱、DK-S26 型恒温水浴锅 (上海精宏实验设备有限公司)。

1.2 试剂与药物 铁皮石斛购自浙江旺旺野生植物开发有限公司, 产地浙江, 经浙江省中药研究所有限公司周丹英高级工程师鉴定为兰科植物铁皮石斛 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo 的干燥茎。铁皮石斛复方提取物为实验室自制, 以铁皮石斛为原料, 经切段、碾压、提取、浓缩、干燥得药粉 1; 以西洋参、三七为原料, 经切片、提取、浓缩、干燥得药粉 2, 按处方比例进行调配。95% 乙醇 (食品级, 江苏常青化工有限责任公司); 山梨糖醇、SH-CG1 型微晶纤维素、聚维酮 K30、高膨胀型羧甲淀粉钠、SH-CD1 型二氧化硅 (食品级, 安徽山河药用辅料股份有限公司); 其他辅料均为药用级。

2 方法与结果

2.1 质量评价 选取外观评价、崩解时间、硬度、脆碎度、多糖与皂苷含量均匀度作为铁皮石斛复方片的综合评价标准, 筛选辅料的种类、用量及成型工艺。

(1) 外观评价: 观察片剂表面色泽情况, 是否光滑, 提取物与辅料分布是否均匀。

收稿日期: 2022-09-20

基金项目: 宁波市“科技创新 2025”重大专项 (2019B10060)

作者简介: 姜慧洁 (1991—), 女, 硕士, 从事中药保健食品研发工作。Tel: (0571) 87037436, E-mail: 397449117@qq.com

* 通信作者: 周丹英 (1976—), 女, 正高级工程师, 从事中药保健食品、中药新药研发工作。Tel: (0571) 87037436, E-mail: 471861007@qq.com

(2) 崩解时间测定：依据 2020 年版《中国药典》三部通则下 0921 崩解时限检查法，取 6 片铁皮石斛复方片分别置吊篮的玻璃管中，加入挡板，浸入盛有 37 ℃ 水的玻璃烧杯中，启动崩解仪进行检查，记录崩解时间。

(3) 硬度测定：取 6 片铁皮石斛复方片，使用片剂硬度仪测定，取平均值。

(4) 脆碎度测定：依据 2020 年版《中国药典》三部通则下 0923 片剂脆碎度检查法，取 10 片铁皮石斛复方片，精密称重，置脆碎度检查仪圆筒中，转动 100 次，取出，除去粉末，精密称重，计算减失质量百分比。

(5) 多糖含量均匀度测定：依据 2020 年版《中国药典》一部铁皮石斛项下多糖含量测定方法（硫酸-苯酚法），其中供试品制备方法为取 6 片铁皮石斛复方片，研细，精密称取 1.2 g，后续提取、测定步骤参照药典方法，重复 3 次，计算平均值 ($\bar{X}$) 与标准偏差值 (SD)，SD 越小，片剂中多糖成分越均匀，SD 小于 0.5（偏差 5%）表示均匀度较佳。

(6) 皂苷含量均匀度测定：依据 2020 年版《保健食品及其原料安全性毒理学检验与评价技术指导原则》中保健食品中总皂苷的测定第二法（香草醛-高氯酸法）^[13]，其中供试品制备方法为取 6 片铁皮石斛复方片，研细，精密称取 0.5 g，后续试样处理、萃取除杂、测定步骤参照指导原则，重复 3 次，计算 $\bar{X}$ 与 SD，SD 小于 0.15（偏差 5%）

表 1 不同填充剂、崩解剂对铁皮石斛复方片硬度、崩解时间的影响 ($\bar{x}\pm s$)

编号	辅料	硬度	完全崩解时间
1	山梨糖醇 1.5 g、高膨胀型羧甲淀粉钠 0.15 g	硬[(184.46±5.07) N]	约 50 min
2	微晶纤维素 1.5 g、高膨胀型羧甲淀粉钠 0.15 g	松[(10.13±2.46) N]	约 45 min
3	甘露糖醇 1.5 g、高膨胀型羧甲淀粉钠 0.15 g	松[(7.73±1.27) N]	约 45 min
4	山梨糖醇 0.8 g、微晶纤维素 0.7 g、高膨胀型羧甲淀粉钠 0.15 g	较硬[(160.05±4.34) N]	约 45 min
5	山梨糖醇 0.3 g、微晶纤维素 1.2 g、高膨胀型羧甲淀粉钠 0.15 g	适中[(129.29±3.49) N]	约 45 min
6	山梨糖醇 0.3 g、微晶纤维素 1.2 g、交联羧甲基纤维素钠 0.15 g	适中[(127.84±5.60) N]	约 45 min
7	山梨糖醇 0.3 g、微晶纤维素 1.2 g、交联聚维酮 0.15 g	适中[(129.25±3.68) N]	约 45 min
8	山梨糖醇 0.3 g、微晶纤维素 1.2 g、高膨胀型羧甲淀粉钠 0.15 g(外加)	适中[(133.50±5.11) N]	约 45 min

2.2.2 湿润剂 铁皮石斛复方提取物粉末吸湿性强，粘性大，需选用一定体积分数乙醇作为湿润剂，分别选择 75%、80%、85%、90%、95% 乙醇，考察制粒状况及压片效果。结果表明，乙醇体积分数低于 90% 时，容易产生粗头，颗粒得率低；以 95%、90% 乙醇制得的颗粒紧密，颗粒得率高，成型性较好，考虑到 95% 乙醇用量大于 90% 乙醇，故选择后者作为湿润剂。

2.2.3 润滑剂 常用的润滑剂有硬脂酸镁、二氧化硅，用量一般为 0.1%~3.0%，可改善粉末流动性，便于压片过程中物料的填充。考虑硬脂酸镁为疏水性润滑剂，会造成片剂的崩解略迟缓，而二氧化硅不仅是优良的片剂助流剂，还可以一定程度上改善铁皮石斛提取物的黏性，有利于片剂崩解。比较了 SH-CD1 型和 SH-QX1 型二氧化硅型号，前者质地更适合，故选择其作为润滑剂。

2.3 成型工艺

2.3.1 微晶纤维素内加传统工艺 依据处方（见表 2 中的 4092

表示皂苷成分均匀度较佳。

2.2 处方筛选

2.2.1 填充剂及崩解剂 填充剂主要作用为增加片剂质量与体积，改善药物的压缩成型性。以 50 个处方量进行实验，选择山梨糖醇、甘露糖醇、微晶纤维素及不同比例的 2 种辅料混合物作为填充剂与主药混匀，以 90% 乙醇作为湿润剂制备软材，20 目筛制粒，称重后加入崩解剂、润滑剂，压片。以片剂硬度与崩解时间作为考察指标，确定填充剂的种类及用量，见表 1 中编号 1~5。结果表明，更改填充剂种类时硬度有所差异，崩解时间无明显改善效果；单以山梨糖醇为辅料时片剂硬度较大；单以甘露糖醇或微晶纤维素制软材后压片过程中会出现松片，成型性不好。通过调整山梨糖醇、微晶纤维素比例可调整片剂硬度，以微晶纤维素、山梨糖醇按 1.2 : 0.3 比例混合作为填充剂时，片剂能成型，硬度适中。

崩解剂具有良好的吸水性和膨胀性，有助于片剂的崩解和溶出速度。比较了内加高膨胀型羧甲淀粉钠、内加交联羧甲基纤维素钠、内加交联聚维酮、外加高膨胀型羧甲淀粉钠对铁皮石斛复方片崩解度的影响，见表 1。结果表明，更改崩解剂种类与加入方式对片剂崩解时间无明显改善效果。综上所述，暂定山梨糖醇、微晶纤维素为填充剂，高膨胀型羧甲淀粉钠为崩解剂。

处方一) 将铁皮石斛复方提取物与填充剂（山梨糖醇、微晶纤维素）、崩解剂（高膨胀型羧甲淀粉钠）混合均匀，以 90% 乙醇作为湿润剂（物料：90% 乙醇=1 : 0.8），制软材，过 20 目筛，于 55 ℃ 干燥约 1.5 h 至无醇味，整粒，得干颗粒，称重，按比例加入润滑剂（二氧化硅），混合均匀，压片（规格为 0.65 g/片），检查片剂。

表 2 铁皮石斛复方片处方组成

组成		处方一	处方二	处方三
原料	铁皮石斛复方提取物/g	2.2	2.2	2.2
辅料	微晶纤维素/g	1.2	1.2	1.0
	山梨糖醇/g	0.3	0.3	0.3
	聚维酮 K30/g	0	0	0.2
	高膨胀型羧甲淀粉钠/g	0.15	0.15	0.15
	二氧化硅/g	0.05	0.05	0.05

2.3.2 微晶纤维素粉末外加工工艺 依据处方（表 2 中的处方二）比例将铁皮石斛复方提取物与山梨糖醇混合均匀，

以 90% 乙醇作为湿润剂（物料：90% 乙醇 = 1 : 0.8），制软材，过 20 目筛，于 55 ℃ 干燥约 1.5 h 至无醇味，整粒，得干颗粒，称重，按比例加入微晶纤维素、高膨胀型羧甲淀粉钠、二氧化硅，混合均匀，压片，检查片剂。

2.3.3 微晶纤维素颗粒外加工艺 依据处方比例（表 2 中的处方三）将铁皮石斛复方提取物与山梨糖醇混合均匀，以 90% 乙醇作为湿润剂（物料：90% 乙醇 = 1 : 0.8），制软材，过 20 目筛，于 55 ℃ 干燥约 1.5 h 至无醇味，整粒，得

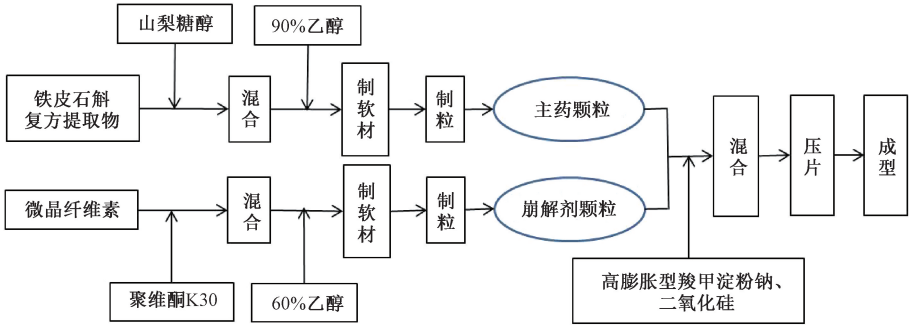


图 1 微晶纤维素颗粒外加技术示意图

表 3 不同成型工艺对铁皮石斛复方片的影响 ($\bar{x}\pm s$)

工艺	外观评价	崩解时间/min	硬度/N	脆碎度/%	多糖含量均匀度/%	皂苷含量均匀度/%
微晶纤维素内加	色泽一致、表面光滑	45~50	137.41±5.35	0.13	10.66±0.39	3.48±0.04
微晶纤维素粉末外加	花斑、表面略粗糙、提取物与辅料分布欠均匀	20~25	89.45±8.16	0.24	10.19±0.88	3.51±0.20
微晶纤维素颗粒外加	花斑、表面光滑、提取物与辅料分布均匀	25~30	92.95±4.13	0.16	10.85±0.35	3.49±0.05

2.4 微晶纤维素颗粒外加技术优化研究

2.4.1 崩解剂颗粒制备参数优化 微晶纤维素崩解剂颗粒的质量关系到铁皮石斛复方片的压片工艺与崩解效果。以乙醇体积分数 (A)，物料、乙醇用量比例 (B)，微晶纤维素、聚维酮 K30 用量比例 (C) 为影响因素，因素水平见表 4。以 50 个处方单位量，应用 $L_9(3^4)$ 表设计试验进行湿法制粒工艺优化，结合所制备出的颗粒是否适合下一步

主药颗粒，称重；按照 1 : 0.2 比例将微晶纤维素与聚维酮 K30 混合均匀，以 60% 乙醇作为湿润剂（物料：60% 乙醇 = 1 : 1），制软材，过 20 目筛，于 55 ℃ 干燥约 1.5 h 至无醇味，整粒，得崩解剂颗粒，称定质量；主药颗粒与崩解剂颗粒按 2 : 1 比例投料，再与高膨胀型羧甲淀粉钠、二氧化硅粉末混合均匀，压片，检查片剂。具体工艺见图 1，不同制备工艺所得片剂的检查结果见表 3，表明微晶纤维素颗粒外加技术能够有效改善铁皮石斛复方片的崩解时间和脆碎度。

的压片与包衣要求，以颗粒成型率（>90% 为 3 分，80% ~ 90% 为 2 分，小于 80% 为 1 分）、混合均匀度（均匀为 3 分，略有细粉为 2 分，颗粒与粉末分层为 1 分）、压片效果（可压性好、硬度适中、表面光滑为 3 分，一般为 2 分，差为 1 分）、崩解时间（20~35 min 为 3 分，35~45 min 为 2 分，大于 45 min 为 1 分）为评价指标，计算综合评分，结果见表 5。

表 4 崩解剂颗粒制备工艺因素水平

水平	因素		
	A 乙醇/%	B 物料、乙醇用量比例	C 微晶纤维素、聚维酮 K30 用量比例
1	50	1 : 0.7	1.1 : 0.1
2	60	1 : 1.0	1.0 : 0.2
3	70	1 : 1.3	0.9 : 0.3

由此表明，各因素对片剂质量的影响程度依次为微晶纤维素、聚维酮 K30 用量比>物料、乙醇用量比>乙醇体积分数。聚维酮 K30 的比例若过低时，所得颗粒堆密度较小，颗粒硬度小；随着聚维酮 K30 用量增加，堆密度增加，颗粒硬度增大，可压性增强，但若过大则不利于片剂崩解。各因素的最优组合为 $A_2B_2C_2$ ，即乙醇体积分数 60%，物料、乙醇用量比 1 : 1，微晶纤维素、聚维酮 K30 用量比 1 : 0.2。

2.4.2 主药颗粒制备参数优化 以乙醇体积分数 (A)，物料、乙醇用量比例 (B)，山梨糖醇、提取物用量比例 (C) 为影响因素，因素水平见表 6。应用 $L_9(3^4)$ 表设计试验进行主药颗粒的湿法制粒工艺优化，再与崩解剂颗粒等其它辅料混合后压片，仍以颗粒成型率、混合均匀度、压片

效果、崩解时间为评价指标，计算综合评分，结果见表 7。

由此表明，各因素对片剂质量的影响程度依次为乙醇体积分数>山梨糖醇、提取物用量比>物料、乙醇用量比。乙醇体积分数对主药颗粒的成型率与混合均匀度影响较大；铁皮石斛提取物中多糖含量高，乙醇体积分数越高，水分分散越好，制粒效果越好；当山梨糖醇与提取物用量比较高时，主药颗粒比例增加，崩解剂颗粒减少，崩解时间增加。综合考虑，各因素最优组合为 $A_3B_2C_2$ ，即乙醇体积分数 90%，物料、乙醇用量比 1 : 0.8，山梨糖醇、提取物用量比 0.3 : 2.2。

2.4.3 崩解剂颗粒外加用量考察 进一步对主药颗粒与崩解剂颗粒的比例进行考察，以达到载药量较大、崩解时间

表 5 崩解剂颗粒制备工艺设计与结果

试验号	A	B	C	颗粒成型率评分/分	混合均匀度评分/分	压片效果评分/分	崩解时间评分/分	综合评分/分
1	1	1	1	2	2	1	3	8
2	1	2	2	2	3	3	3	11
3	1	3	3	2	2	2	2	8
4	2	1	2	2	2	3	3	10
5	2	2	3	3	3	2	2	10
6	2	3	1	2	2	2	3	9
7	3	1	3	2	2	2	2	8
8	3	2	1	3	2	1	3	9
9	3	3	2	2	3	3	3	11
K ₁	9.00	8.67	8.67	—	—	—	—	—
K ₂	9.67	10.00	10.67	—	—	—	—	—
K ₃	9.33	9.33	8.67	—	—	—	—	—
R	0.67	1.33	2.00	—	—	—	—	—

表 6 主药颗粒制备工艺因素水平

水平	因素		
	A 乙醇/%	B 物料、乙醇用量比例	C 山梨糖醇、提取物用量比例
1	70	1∶0.6	0.2∶2.2
2	80	1∶0.8	0.3∶2.2
3	90	1∶1.0	0.4∶2.2

表 7 主药颗粒制备工艺设计与结果

试验号	A	B	C	颗粒成型率评分/分	混合均匀度评分/分	压片效果评分/分	崩解时间评分/分	综合评分/分
1	1	1	1	1	1	3	3	8
2	1	2	2	1	1	3	3	8
3	1	3	3	1	1	3	2	7
4	2	1	2	2	2	3	3	10
5	2	2	3	2	2	3	2	9
6	2	3	1	2	2	3	3	10
7	3	1	3	2	2	3	2	9
8	3	2	1	3	3	3	3	12
9	3	3	2	3	3	3	3	12
K ₁	7.67	9.00	10.00	9.67	—	—	—	—
K ₂	9.67	9.67	10.00	9.00	—	—	—	—
K ₃	11.00	9.67	8.33	9.67	—	—	—	—
R	3.33	0.67	1.67	0.67	—	—	—	—

较短的效果。主药颗粒与崩解剂颗粒分别按 4∶1、3∶1、2∶1、1∶1 比例投料，再与适量高膨胀型羧甲淀粉钠、二氧化硅粉末混合均匀，进行压片。结果表明，随着主药颗粒比例的增加，崩解时间分别为 55、45、30、20 min，结合配方用量，选择主药颗粒与崩解剂颗粒比例为 2∶1。

2.4.4 验证试验 在上述优化的制粒工艺参数下，平行制备 3 批微晶纤维素崩解剂颗粒、3 批主药颗粒，并与高膨胀型羧甲淀粉钠、二氧化硅粉末混合均匀，压片。结果，所得 3 批铁皮石斛复方片外观光泽、辅料与提取物分布均匀，崩解时间（32±3）min，硬度（95.09±3.92）N，脆碎度（0.17±0.02）%，多糖含量（10.33±0.40）%，皂苷含量（3.52±0.06）%。

3 讨论

微晶纤维素具有赋形、粘合、吸水膨胀等作用，西药制剂中常用微晶纤维素和药粉直接压片，而中药片剂的药

粉往往剂量大，可压性差，直粉压片的工艺不适合^[14-16]。铁皮石斛复方片含有丰富的黏性多糖，传统微晶纤维素内加法所得片剂遇水表面易形成黏性多糖疏水层，内部物料不易接触水分，崩解迟缓。研究过程中首先考虑微晶纤维素粉末外加法，该工艺能明显改善片剂崩解度，但外加混匀过程中颗粒与粉末粒径不一致，易分散不均匀，影响有效成分的均匀度，且片重差异大，故进一步改进为微晶纤维素颗粒外加法。微晶纤维素直接制粒成型度差，细粉多，且堆密度减小，颗粒可压性变差，考虑微晶纤维素制粒时，加入聚维酮 K30 来增加粉末黏性和颗粒堆密度。

传统成型工艺所得铁皮石斛复方片崩解时间为 45～50 min，微晶纤维素颗粒外加技术所得片剂崩解时间为25～30 min。但该工艺存在主药颗粒与崩解剂颗粒的色差较大，片剂呈花斑状的缺点，因此后续进行了包衣处理，包衣后片剂外观光泽、色泽一致，硬度约增加 20 N，崩解时间约

增加 5 min，脆碎度基本不影响。

将微晶纤维素颗粒外加技术应用于铁皮石斛复方片的成型工艺中，通过微晶纤维素颗粒的崩解作用将片剂快速瓦解成细小颗粒，增大主药颗粒与水的接触机会，利于铁皮石斛多糖与其它成分的溶出，减少片剂的崩解时间。微晶纤维素颗粒外加技术所得片剂外观光泽，硬度可控且适中，崩解时间与有效成分含量均匀度较佳，可为崩解度较差的中药提取物片剂提供一定的参考价值。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版一部 [S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：295.

[2] 奚航献，刘 晨，刘京晶，等. 铁皮石斛化学成分、药理作用及其质量标志物（Q-marker）的预测分析[J]. 中草药，2020，51(11)：3097-3109.

[3] 林 君，何秋杰，赵 琤，等. 铁皮石斛多糖提取工艺[J]. 食品工业，2021，42(9)：106-110.

[4] 吴 琼，柴艺汇，刘春艳，等. 石斛化学成分和药理作用研究进展 [J]. 贵州中医药大学学报，2021，43（5）：99-103.

[5] 刘雪娜，吴雪娇，刘顺航，等. 铁皮石斛的药理作用及其保健食品研发进展 [J]. 保鲜与加工，2021，21（10）：144-150.

[6] 赵 爱，刘丹妮，张兴城，等. 不同辅料配比对铁皮石斛口含片溶出度的影响[J]. 特产研究，2020，42(2)：37-40.

[7] 侯代松，汤秀梅，丁江生，等. 正交试验法优化玛咖石斛片处方[J]. 食品安全质量检测学报，2018，9(1)：28-33.

[8] 张小琴，吴中宝，杜小琴，等. 铁皮石斛含片制备工艺研究[J]. 亚太传统医药，2021，17(9)：51-54.

[9] 李延年，伍振峰，万 娜，等. 中药片剂成型质量影响因素研究现状及问题分析[J]. 中国中药杂志，2018，43(8)：1547-1553.

[10] 相聪坤，胡等慧，郑玉光.“护肝 I 号”口崩片的制备及药效学研究[J]. 中草药，2020，51(12)：3194-3200.

[11] 张欣荣，邱仁杰，李 越，等. 金石利咽口崩片的制备及药效学研究 [J]. 中国现代中药，2018，20（12）：1538-1543；1548.

[12] 陈龙飞，王 敏，范柳萍，等. 响应面法优化玛咖全粉直接压片法研究[J]. 食品与机械，2017，33(2)：169-174.

[13] 孙 道，谢升谷，陶巧凤. 预混与共处理药用辅料应用进展及其质量控制要点探讨[J]. 中国现代应用药学，2021，38(11)：1397-1403.

[14] 国家市场监督管理总局. 保健食品及其原料安全性毒理学检验与评价技术指导原则（2020 年版）[EB/OL].（2021-12-01）[2023-09-08]. https://www.samr.gov.cn/tssps/tzgg/zjwh/202010/t20201031_322804.html.

[15] 赵舒婷，杨白雪，谢佳蓉，等. 物料属性研究在中药丸剂质量控制中的应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(3)：259-265.

[16] 芦彩萍，何红燕，黄 旺，等. 微晶纤维素在硫酸氢氯吡格雷片中的应用研究[J]. 中南药学，2021，19(4)：599-603.