

基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究

杨明^{1,2}, 韩丽¹, 杨胜³, 张定堃¹, 苏柘僮¹, 郭治平⁴, 邹文铨⁵

1. 成都中医药大学 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室, 四川 成都 611137

2. 江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

3. 成都医学院, 四川 成都 610083

4. 四川厚德医药科技有限公司, 四川 成都 611731

5. 四川大学, 四川 成都 610064

摘要: 丸、散剂作为传统中药的主流剂型, 具有鲜明的剂型特色, 对疾病的选择、方药的加工以及在体内的释放都有其自身的规律与特点, 但因制剂工艺粗糙、服用量大、质量难以控制、品相差等缺点导致患者顺应性降低, 制约了其发展。结合传统丸、散剂的特点, 通过实践提出了一种中药制剂新技术——中药粒子设计技术。着重对中药粒子设计技术的基本概念及特点、基本原理、实施方式、用途等方面进行了详细论述, 为传统丸、散剂的品质提升与产业升级提供新的研究思路。

关键词: 中药粒子设计技术; 结构设计; 功能设计; 丸剂; 散剂

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)01-0009-06

Particles design technology for Chinese materia medica based on characteristics of traditional pill and powder

YANG Ming^{1,2}, HAN Li¹, YANG Sheng³, ZHANG Ding-kun¹, SU Zhe-tong¹, GUO Zhi-ping⁴, ZOU Wen-quan⁵

1. Key Laboratory of System Research and Development of Traditional Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China

4. Sichuan Houde Medical Technology Co., Ltd., Chengdu 611731, China

5. Sichuan University, Chengdu 610064, China

Abstract: Pill and powder with obvious characteristics are the main dosage forms of traditional Chinese materia medica. The two dosage forms have principles and characteristics in selection of diseases, processing, and *in vivo* release of prescriptions. But the development was limited because of the decrease of compliance of patients due to shortages like crude preparation process and large dosage. To combine with the characteristics of traditional pill and powder, authors suggest a new technology in pharmaceutics through practice, that is particles design technology for Chinese materia medica. In this article, the basic concept and features, basic principles, implementation methods, intended use of the ten aspects on particles design technology for Chinese materia medica are discussed in detail. Authors believe that the new research ideas on the quality improvement and industrial upgrading for the traditional pill and powder will be put forward in this new technology.

Key words: particles design technology for Chinese materia medica; structural design; functional design; pill; powder

近10年来, 借鉴化学药物制剂技术, 中药制剂新技术、新剂型、新型释药系统不断涌现, 中药制剂研究取得了长足的进步。丸、散剂作为传统中药的主流剂型, 具有鲜明的剂型特色, 对疾病的选择、方药的加工以及在体内的释放都有其自身的规律与

特点, 但因制剂工艺粗糙、服用量大、质量难以控制、品相差等缺点导致患者顺应性降低, 制约了其发展。因此, 很有必要通过新技术的导入切实解决丸、散剂固然存在的短板问题, 提升制剂品质, 推动产品升级与产业提升。本文结合传统丸、散剂原

收稿日期: 2011-07-02

作者简介: 杨明 (1962—), 男, 四川成都人, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术、中药复方释药系统。

E-mail: yangming16@126.com

生药打粉入药的基本特点,借鉴材料学、粉体学等学科的研究成果,在中药传统制药理念的启发下,通过实践提出了一种新的技术——中药粒子设计技术,本文将对有关问题予以论述。

1 丸、散剂普遍存在的问题

丸、散剂的加工制备包含粉碎与混合两个基本工序。其中,混合是影响产品质量的关键环节。中药来源于动物、植物、矿物,质地差异悬殊,不同的物料粉碎后呈现出极其复杂的粉体学性质,而现有的粉碎工艺操作粗糙、制备条件简陋、设备精细化程度低,造成丸、散剂普遍存在物料“分散不均匀”的共性问题,导致产品质量不稳定、批次差异大,以及由此引起的有效性与安全性问题。

中药粉体加工技术是影响中药固体制剂质量的关键技术。物料粉碎后,巨大的比表面积使粉体具有很高的表面自由能,极易自动团聚,由于粉体聚集的随机性,导致了粉体性质的随机性,无法保证粉体的均匀分散、稳定可控。对于含量较低的贵细药材或毒性药材,该问题将对产品品质造成严重影响。丸、散剂普遍存在的问题,直观表现为色泽不均、吸潮、流动性差、串油、口感气味差、挥发性成分易散失、难溶性成分溶出度低、粉体润湿性能不良等。

2 粒子设计技术相关的国内外研究现状

粒子设计技术概念出现于20世纪90年代,是根据粉体的理化性质,在微观层面对粉体进行结构设计和功能设计,提高粉体使用性能的一项技术^[1],最早应用于材料科学领域^[2-3]。日本科学家报道在Al-Li合金粉上固定一层SiC(2 μm)超细粉,可制成一种特性极好的耐高温材料^[4]。于建等^[5]利用包覆层的无机刚性粒子对高分子基体进行增韧改性,使其脆-韧转变。刘然等^[6]运用3种不同方法制备了生长有序的ZnO纳米棒。在药学领域,日本设立了粉体工学/制剂与粒子设计部,专门从事相关研究。李凤生等^[1]在《药物粉体技术》一书中介绍了粒子设计技术,并将药物粒子设计归纳为粉体表面改性与粒子复合。

本课题组对粉体改性技术与粒子复合技术也有深入研究,早在2000年,对蛇胆贝母分散片的研究过程中,利用液相沉积包覆法在川贝超微粉的外部均匀包裹了一层CaSO₄沉淀,实现了川贝粉由粉性向刚性的转变,在仅有10%辅料空间的条件下,完成了该分散片的制备^[7]。近年来,本课题组承担了自然科学基金“适宜于中药分散片的粉体改性技术

与评价方法研究”,通过多种改性方法将亲水性辅料固定在难溶性提取物表面,增加其润湿性,降低了超级崩解剂的用量^[8]。

3 中药粒子设计技术的思想起源

中药粒子设计技术是通过控制药物的粉碎顺序,利用不同药物粉体互相分散、包裹而形成特定的结构与功能。这种思想在中国传统制药技术中已有雏形。

《素问·病能论》:“以泽泻、术各十分,麋衔五分,合以三指撮为后饭”,即为多种药物混合研磨制备散剂的最早记载;《伤寒论》记载了散剂的3种制备方法:合捣、各捣及制灰成散;《名医别录》总结了粉碎的通则:“先切细曝燥乃捣,有各捣者,有合捣者……”。分别粉碎与混合粉碎对最终粉体性质的影响差异很大,混合粉碎与中药粒子设计技术的基本原理类似,都利用了药物混合粉碎过程中不同物料的互相分散,实现药粉的细化或具备某些特定功能。散剂研配过程中的“打底套色”与“等量递增”,是依据药物的性质,按照一定的比例依次加入组方药物,提示药粉的加入顺序与散剂的分散均匀、色泽均一密切相关。丸剂加工中的朱砂包衣过程即可看作是放大的表面改性过程,而分层泛丸法可以看作是放大的粒子复合过程。

4 中药粒子设计技术的基本概念及特点

4.1 基本概念

中药粒子设计技术是在“药辅合一”思想的指导下,为达到设计粒子的特定结构和相关功能而采取的一系列工艺设计的相关技术的总称。结构设计包括粒子形状、组成、组成比例、粒径、粒径分布、表面特征、气、味等;功能设计包括分散均匀性、防潮性、崩解性、流动性、沉降性、挥发性成分的稳定性、难溶性成分的增溶性等^[9]。

4.2 技术特点

中药粒子设计技术是继承了中药制药“药辅合一”的思想与工艺精髓,在不外加物质、不改变物质基础的前提下,充分利用药物粉体的物理化学性质,按照一定的结构模型,在微观层面对组方粉体进行精密的分散与重组,构建分散均匀、质量稳定的重组粒子。该粒子包含了处方药物的全部成分,实现了所有粉体的均匀分散、稳定可控,克服了粉体自动聚集、易吸潮、色泽不均、口感气味差、挥发性成分易散失等不足。设计出的粒子就是最小的释药单元,均匀包含处方的全部药物^[9]。

传统丸、散剂与导入粒子设计技术的丸、散剂

工艺示意图见图1。通过中药粒子设计技术的导入，解决了传统粉体因混乱、无序而导致的分散不均、

稳定性差、外观难看等问题，实现了中药制剂均匀分散、稳定可控、外观优异的目的。

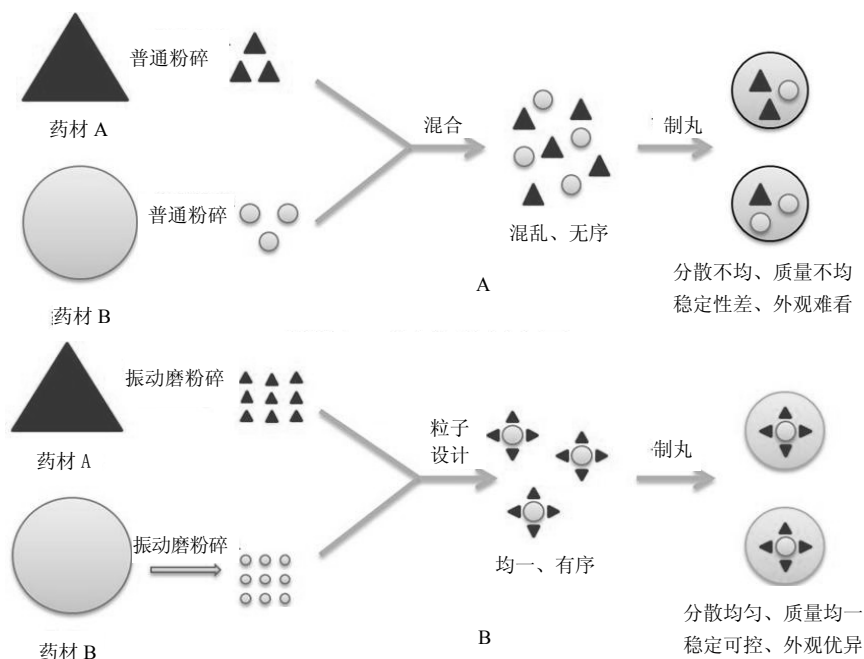


图1 传统丸、散剂 (A) 与导入中药粒子设计技术的丸、散剂 (B) 制作示意图

Fig. 1 Production schematic plot between traditional (A) and used particle design technologies for Chinese materia medica pill and powder (B)

5 中药粒子设计技术的基本原理

5.1 近纳米级粉体粒径是中药粒子设计技术的基础

所有质量力（宏观力），如重力、惯性力、静电力、磁力等，与颗粒粒径的3次方成正比，随粒度的减小，衰减程度极快；而表面力（微观力），如分子间作用力、双电层静电作用力等与粒径的1次方成正比，随粒度的减小，衰减较慢。对于几十微米以下的微细颗粒而言，质量力对于颗粒的运动已不再起主要作用，取而代之的是各种表面力和与表面有关的物理力^[10]。田昭武院士^[11]认为“由于微系统中各类基本单元的尺度在微/纳米级，其表面积与体积的值远大于常规系统，表（界）面的微观性质上升为影响微系统性能的关键因素之一”。这就解释了中药粒子设计的物料必须是近纳米级的超细粉，而不是传统散剂细粉的原因。

5.2 吉布斯函数的自发减小是中药粒子设计技术的热力学依据

从热力学角度讲，由于粉体分散态的总表面积 A_0 总是大于设计后的总表面积 A_c ，即 $A_c < A_0$ 。而由分散态变为聚集态后，吉布斯函数(ΔG)发生变化： $\Delta G = r_0(A_c - A_0) < 0$ ^[12]。 ΔG 的自发减小有利于稳定

体系的形成，有利于不同物料有序的包裹成型。借鉴材料科学术语，将两种或多种粒子的有序包裹称为“核壳设计”。在分散体系中，某些超过某一粒径的大粒子会对小于某一粒径的细粉粒子有“净化作用”^[13]，使小粒子紧密结合在大粒子的表面，很难脱离。当两者粒径比大于10:1时，核粒子会被壳粒子完全包覆。核壳设计时，依据该原理，先将壳粒子物料在振动磨内细磨成小粒子，再加入粒径较大核粒子，在满足一定的工艺条件下，核粒子迅速被壳粒子包裹，从而实现核壳成型。

5.3 同频振动是中药粒子设计技术的动力学依据

振动磨工作时，轴承上偏心轮的激振力矩引起振动介质与多种物料粉体在筒内同频振动。同频振动使粉体的高速自转被激发，各种粉体运动速率趋于同步，为多种粉体的均匀复合提供了可能，为中药粒子设计技术提供了动力学依据。

5.4 分子间作用力是中药粒子设计最主要的作用力

中药粒子设计成型的作用力是复杂的，主要包括3类：分子间作用力（范德华力）、静电作用力及液桥黏结力。分子间作用力是表面原子受到邻近内部原子的非对称价键力和其他原子的远程范德华力而产生的与外界原子键和的倾向。粒子设计的实质

就是颗粒间结合力的不断形成,体系总能量不断下降的过程。对于半径分别为 R_1 与 R_2 的两个球体,分子间作用力为 $F_M = -A/6 h^2 \times R_1 R_2 / (R_1 - R_2)$ 。静电引力是由于物体表面电荷等电量地吸引对方异性电荷,使物体表面出现剩余电荷,而引起的接触电位差,可以表示为 $F_e = 4\pi q^2 / S$ 。液桥黏结力是由于饮片破壁过程中的均质化作用使得细胞内残余的少量液体包裹于粉体外,形成极薄的液膜,当两粉粒接近时,该液膜聚集其间,液体挥发后所形成的作用力,可以近似用以下公式表示 $F_k = 2\pi \gamma \cos \theta$ 。粒子设计过程中,由于要求控制物料水分在 4% 以内,且振动磨内部工作环境含水量极低,其作用可以忽略。 F_e 反比于接触面积 S , 正比于 R^2 , 而 F_M 正比于 R , 随粒径的减小, F_e 衰减速度更快。故分子间作用力是粒子设计成型中最主要的作用力^[1,10]。

5.5 多种因素的有机结合完成了中药粒子的成型

中药复方配伍的特性及组方药物粉体不同的理化性质,为中药粒子设计技术提供了物质条件。近纳米级的粉体粒径使得 ΔG 很高,有自发减小的趋势,表面的微观作用力(主要是分子间作用力)成为粉体间最主要的作用力,同频振动又使粉体均匀复合成为可能。通过调控不同粉体的加入顺序与振动磨工艺参数,能够实现中药粒子结构与功能的成型。因此,中药粒子的成型是多种因素有机结合的结果。

6 中药粒子设计技术的实施方式、结构模型、基本工序与评价标准

6.1 实施方式

基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术选用的设备是振动磨。根据生产或实验的需要,可以选用不同型号的振动磨。整个过程的工艺参数很多,包括药物的加入顺序、冷却介质的种类、工作温度、

分散介质的种类、介质填充比、振动磨的振动频率、振幅、粉碎时间及粉碎量等。通过前期研究发现,药物的加入顺序、振动磨振幅、振动时间及粉碎温度是对工艺过程影响较大的参数,其余参数在常规范围内即可。其中,加入顺序决定了粒子的结构顺序,粉碎时间决定了粒子的最终粒度分布^[9]。

6.2 结构模型

中药粒子设计技术有 3 种结构模型:核壳式、框架式及复合式,设计过程见图 2。

核壳式模型是利用大粒子对小粒子的净化作用实现的,该模型在粒子复合技术上已是相当普遍。框架式模型是利用片剂的制备思想,纤维类药材破壁、吸水后溶胀性能大大增强,可充当粒子的崩解剂,先构建框架,再利用其余药材的超微粉填充框架缝隙,从而成型。复合式模型是“核壳-框架”复合式模型的简称,其建模过程类似于建筑学上的钢筋混凝土建造过程。首先利用纤维类药材搭建框架,作为崩解剂,该过程类似于钢材编造钢筋龙骨;其次是将构建好的核壳式模型填充进去,该过程类似于水泥、沙、鹅卵石构建混凝土的过程;此时,粒子中会形成一些纳米级的腔道,具有很强的吸附效应,可以将挥发性成分,如冰片、麝香酮等物质吸附,防止挥发性成分的散失;最后将难吸潮的粉体或颜色美观、气味愉悦的粉体填充剩余的空间及最外层的包裹,实现防潮及较优的颜色、气、味等目的,该过程类似于涂布水泥;从而完成整个模型的加工与设计。

6.3 基本工序

中药粒子设计的基本工序包括:药材预处理;粉体参数测定;设计程序拟定与结构模型筛选;工艺参数调控。

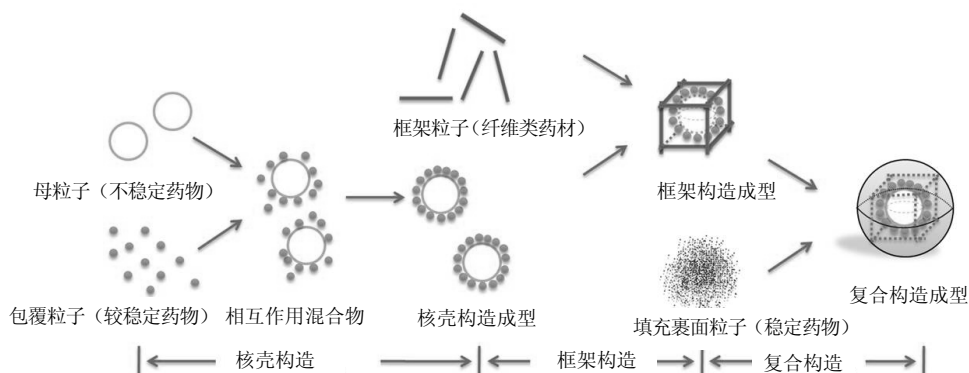


图2 中药粒子设计过程示意图

Fig. 2 Schematic plot of particles design process for Chinese materia medica

6.3.1 药材的预处理 药物在粉碎前须充分干燥,一般情况下,含水量控制在3%~4%最佳。处方药材单独粉碎成粗粉(80~100目)备用。

6.3.2 粉体参数测定 测定各药物粉体不同粒径下的粒度分布、形态、比表面积、表面电荷、吸湿速率、临界相对湿度、润湿性、休止角、堆密度、空隙率、压缩度、溶出度、纤维药材的溶胀度及颜色、气、味。摸索振动磨参数与粉体主要理化性质的相关性。

6.3.3 设计程序拟定与结构模型筛选 根据测定的粉体参数,确定采用模型的种类及处方中药物粉体充当的角色,确定若干种较为合理的设计程序。

6.3.4 工艺参数调控 整个过程采用间歇式加工,包括核壳式、框架式及复合式3个阶段,分别建立每个阶段工艺参数与粒子结构功能的相关性,运用数学手段预测主要工艺参数的最佳水平,并验证。

6.4 评价标准

从物理学、化学、物理化学及生物学4个层面对制备的中药粒子进行系统评价。物理学评价主要从粒子的颜色、气、味3个方面进行,包括多人描述统计分析颜色、电子鼻对粒子的气味进行数值化描述及电子舌味觉指纹分析仪对味道进行图像化聚

类分析^[14-15]。化学评价主要包括化学成分的分散均匀性、主要成分的溶出规律、加速试验与留样观察条件下挥发性成分的保留率以及难溶性成分的增溶率等。物理化学评价包括粒子的粒径分布、比表面积、粒子表面固-气吸附特征、流动性、吸潮性、润湿性、空隙率、表面荷电分布与电位大小等。生物学评价包括毒理学评价、主要药效学对比研究,以及主要成分的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程对比研究等。

7 中药粒子设计技术的用途

7.1 保证物料的分散均匀性

物料的分散均匀性是保证中药制剂安全、有效、稳定、可控的基础。目前,制药企业多通过混合来实现各种物料的分散均匀。实际上,影响分散均匀性的因素很多,包括药物粉体的质地、比例、粒径、含水量及各种混合工艺参数,混合效果也不甚理想。对于量极低的贵重药材或剧毒药材,分散不均匀会带来严重的有效性或安全性问题。这类情况在传统中药制剂中极为普遍,笔者依据《新编国家中成药》第二版^[16]统计了近7000种中成药中含常用贵重药材或剧毒药材的丸、散剂数目,见表1。

表1 含常用贵重或剧毒药材的丸、散剂

名 称	丸剂数目	散剂数目	名 称	丸剂数目	散剂数目
人工麝香	104	51	附子	89	19
人工牛黄	137	73	(制)川乌	39	11
熊胆	14	4	(制)草乌	41	18
鹿茸	57	2	天南星	24	15
羚羊角	36	11	马钱子	23	4
三七	68	26	雄黄	86	32
川贝母	59	37	全蝎	60	35

7.2 根据需要设计粉体的颜色、气、味

依据传统加工技术制备的粉体颜色、气、味是多味药物共同特征的呈现。通常情况下,颜色、气、味均有明显不足,大多呈现物理性状较强药物的特征,病人顺应性差,如含大黄、黄连等药物的散剂,表现出明显的黄色与苦味。在中药粒子设计过程中,通过壳粒子或最外层复合粒子的选择,可根据需要令散剂呈现不同颜色、气、味,如将红花排列在最外层,则粉体普遍呈现红色;将甘草排列在最外层,则粉体普遍呈现黄色,且味道较甜;将苦味或涩味药物排列在内层,则能有效改善散剂口感,达到矫味的目的。

7.3 防止挥发性成分的散失

药物粉碎后,挥发性成分由于失去了细胞结构

的保护,容易散失,导致药效降低。通过中药粒子设计技术,将挥发性成分与粉性或纤维性药材共粉,并排列在粒子内层,能有效保护挥发性成分。此外,对于含冰片、樟脑、麝香类药材的散剂,可利用粒子中形成的纳米级腔道进行吸附,防止散失。笔者在辽源七厘散的二次开发中已成功实践,经过10d的加速稳定性试验,气流粉碎生产的样品中冰片几乎全部散失,而中药粒子设计后的样品损失不到5%。中成药中含冰片的散剂有131个,丸剂有177个,运用该技术能有效提升药物品质。

7.4 改善难溶性成分的溶出度

中药粒子设计过程中,利用难溶性药物与含表面活性成分的药物构成核壳结构,可以有效改善难

溶性成分的溶出度。一方面,在难溶性成分的细化过程中,晶体中的原子周期性排列的突然中断,出现各种错位或杂质缺损,能增大其溶出度;另一方面,表面活性成分会降低溶出液的表面张力,形成胶束,增大溶出度。

7.5 降低粉体的吸潮性

吸潮性是许多散剂存在的共性问题,与其巨大的比表面积密切相关。通过中药粒子设计,将临界相对湿度较高的粉体(如青黛、珍珠粉等)排列在最外层,可以减缓粉体的吸潮过程。最外层粉体细化后,吸湿性会增强,但仍能减缓吸潮液化速率。

8 超微粉碎技术与中药粒子设计技术的异同

中药粒子设计技术是在超微粉碎技术基础上发展起来的。实现超微粉碎技术的方式很多,包括搅拌球磨机、冲击式粉碎机、气流式粉碎机及振动磨等,但能够实现多种粉体有序排列、精密重组的仅有振动磨。超微粉碎技术在中药领域的应用研究已超过20年,优势明显,但至今仍未得到国家的完全认可,除可能存在的不良反应无法解释清楚外,其不良的物理性质也是可能的原因之一。中药粒子设计技术则能有效改善粒子的大部分物理性质。因此,超微粉碎技术虽能打破一个旧的体系,却不能构建一个新的体系;中药粒子设计技术不但能打破一个旧的体系,而且能构建一个新的体系,并且这个体系的结构与功能是定向设计的。

9 粉体表面改性技术难以完成中药粒子设计

粉体表面改性技术在材料科学、化学药物等方面有较成功的运用,但未见用于药材粉体改性的任何报道。可能有以下原因:(1)表面改性技术极其复杂,影响因素多,效果难以评估,机制有待进一步深入研究,在中药制剂中的适应性很难定论^[17];(2)化学药物或中药提取物占整个制剂的比例较小,有足够的辅料空间用于粉体表面改性,而丸、散剂的服用量很大,大量的改性辅料的加入将大大降低病人的顺应性;(3)化学药物或中药提取物组成相对单一,各种理化参数容易测定,表面改性针对性较强,而丸、散剂大多是复方,各种药粉性质千差万别,大大增加了表面改性的难度;(4)各种辅料和手段的加入将不可避免地改变粉体的释放规律,变相改变了药理效应。

10 展望

据笔者统计,《中国药典》2010年版一部收载中成药1063种,其中,散剂(含民族药)57种、

丸剂322种,约90%的丸剂是原生药粉碎入药。《新编国家中成药》(第二版)一书中收载散剂327个,丸剂1359个。由此可知,丸、散剂在中成药中占有超过30%的比例,丸剂仍是中成药第一大剂型。

中药粒子设计技术是一门复杂而精细的技术,涉及学科较多,许多问题还需要深入研究,但其已展现出明显的优势与广阔的应用前景。将中药粒子设计技术有机地嵌入到传统丸、散剂的二次开发中,做到“粗中有精、大中有细”,将有力地推动传统丸、散剂品质的提升与传统剂型的升级,这将为我国中药制药企业市场竞争力的提升,为中医药学的传承与发展注入新的活力。

参考文献

- [1] 李凤生,姜炜,付廷明,等. 药物粉体技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [2] 罗付生,李凤生. 超微粒子设计技术及应用 [J]. 材料科学与工程, 2001, 19(2): 115-118.
- [3] 姜立忠. 有机/无机复合纳米粒子的设计、合成与应用研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2007.
- [4] Naito M, Kondo A, Yokoyama T. Application of comminution technique for the surface modification of powder materials [J]. *ISIJ Int*, 1993, 33(9): 915-924.
- [5] 于建,张良方,郭朝霞. 具有核壳结构特征的相包容粒子设计及其对 POM 树脂的增韧条件 [J]. 太原科技, 2006, 8: 3-6.
- [6] 刘然,章婷,赵谔玲,等. 从无序到有序 ZnO 纳米棒的制备 [J]. 功能材料, 2008, 3(39): 48-49.
- [7] 杨胜. 气流超微粉碎技术在中药中的应用 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2001.
- [8] 韦娟. 表面改性技术用于改善中药分散片崩解性能的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [9] 杨明,王达宾,杨胜. 一种中药粉体及其制备方法 [P]. 中国专利: 2011100329744, 2011-01-31.
- [10] 卢寿慈,陆厚根,胡黎明. 粉体加工技术 [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 1999.
- [11] 梁文平,杨俊林,陈拥军,等. 新世纪的物理化学——学科前沿与展望 [M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [12] 刘幸平. 物理化学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005.
- [13] 蔡光先. 中药粉体工程学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [14] 康廷国. 中药鉴定学专论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [15] 贺玉琢. 使用味觉传感器对汉方方剂口味的评价 (1) [J]. 国际中医中药杂志, 2006, 6: 39-40.
- [16] 宋民宪,杨明. 新编国家中成药 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [17] 韩丽. 现代中药制剂新技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.