

## · 中药现代化论坛 ·

## 中药制剂含量均匀度的测定方法初探

韩丽<sup>1</sup>, 张芳<sup>1\*</sup>, 张定堃<sup>1</sup>, 唐宜轩<sup>1</sup>, 杨迎光<sup>1</sup>, 杨明<sup>1,2</sup>

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

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

**摘要:** 以中药制剂含量均匀度研究的必要性为切入点, 归纳总结了可用于中药制剂含量均匀度的测定与评估方法, 并对机器视觉技术与红外光谱指纹图谱进行了阐述, 旨在提升中药制剂品质, 保证临床用药的安全、有效, 推动适合中药制剂含量均匀度评价体系的建立。

**关键词:** 中药制剂; 含量均匀度; 红外指纹图谱; 机器视觉技术; 质量控制

**中图分类号:** R286.02      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2014)15-2125-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.15.001

## Determination methods of content uniformity in preparations of Chinese materia medica

HAN Li<sup>1</sup>, ZHANG Fang<sup>1</sup>, ZHANG Ding-kun<sup>1</sup>, TANG Yi-xuan<sup>1</sup>, YANG Ying-guang<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>1,2</sup>

1. College of Pharmacy, 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

**Abstract:** In this paper, the essentiality of content uniformity of Chinese materia medica (CMM) is taken as a breakthrough point, the determination and assessment methods which may be used for the content uniformity of CMM are summarized, and the measures respected by author of IR fingerprint and machine vision technology are elaborated, in order to enhance the quality of CMM preparations, strengthen the safety and effectiveness of clinical medicine, and promote the establishment of content uniformity evaluation system suitable for CMM preparations.

**Key words:** Chinese materia medica preparation; content uniformity; IR fingerprint; machine vision technology; quality control

含量均匀度 (content uniformity) 是保障药物制剂安全、有效、稳定、可控的重要前提, 也是评价药物制剂制备工艺科学性与合理性的重要指标。对制剂含量均匀度的检查是保证制剂产品质量的重要措施。笔者有感于中药制剂含量均匀度测定方法相关研究的薄弱性, 综述了化学药物、食品、化工、材料等相关学科含量均匀度测定方法的研究进展, 结合中药制剂的实际情况, 提出了适宜于中药制剂特点的含量均匀度测定方法, 以期提升中药制剂的品质, 促进中成药产业升级。

### 1 中药制剂含量均匀度研究的必要性

含量均匀度的好坏直接影响着药物制剂的临床效果。《中国药典》1985年版开始收载化学药的含量均匀度检查方法, 规定固体制剂的含量均匀度不大于15%, 与美国、英国、日本3国药典相比, 此方法可信度仍较低(《中国药典》中2次检查的置信系数分别为1.8、1.45, 美国、英国、日本3国药典中2次检查的置信系数分别为2.4、2.0)。对于一些治疗起效剂量与中毒剂量接近的药物, 含量均匀度问题可能导致无效或中毒的极端状况的出现<sup>[1-2]</sup>。

收稿日期: 2014-02-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目: 粒子设计改善小金丸质量均一性的工艺原理研究 (81274098)

作者简介: 韩丽 (1965—), 女, 教授, 硕士生导师, 主要从事中药新技术与新制剂研究。Tel: (028)61800127 E-mail: hanliy@163.com

\*通信作者 张芳 (1990—), 女, 药剂学硕士, 主要研究方向为中药新技术、新制剂研究。Tel: (028)61800127 E-mail: 502663891@qq.com

近年来,化学药物的研究发现,即使组成单一的化学药制剂在含量均匀度方面也存在诸多不足。在高速剪切制粒过程中搅拌桨转速、黏合剂用量及黏度均会影响吡拉西坦的分布均匀性,通过对处方参数及操作参数的有效控制以促进药物在不同大小颗粒中的均匀分布,从而得到药物含量均匀的制剂<sup>[3]</sup>。

欧洲一些国家的医疗康复协会提出了“药片分劈”(tablet-splitting)方案,该方案在保障较优治疗结果的基础上,降低了企业成本及患者消费,且增加了口服顺应性;患者还可根据自己的体重来选择适当的剂量<sup>[4]</sup>。但由于药效成分在“药片”中分布不均匀,导致“分劈”后的“片段”不能准确计算含量,影响了患者的服用量,阻碍了“药片分劈”方案在医疗领域的深度推广。

在中药制剂领域,含量均匀度的研究更为薄弱。《中国药典》2010年版一部附录项下未收载含量均匀度测定方法。在新药研究开发设计及老药的二次开发中,含量均匀度也未作为质量控制的评价指标。有且仅有散剂规定了外观均匀度,即通过肉眼在光亮处观察其色泽及有无花斑,而无定量控制方法<sup>[5]</sup>。对于固体间的混合而言,各单元之间存在明显的分隔界面,不能像液体一样实现分子层面的混合,不能形成均一相,故存在一定程度的混合不均匀。而中药的情况更为复杂,原料、粉碎、混合、筛析、制粒、干燥甚至工序转换等各个环节均影响着制剂的含量均匀度。随着中药制剂现代化研究的不断推进,“精细化给药”成为可能的发展方向,这给制剂行业提出了更高的要求,需进一步完善制备工艺,并使评价手段科学化、规范化。基于上述认识,研究适合中药制剂特色的含量均匀度测定方法很有必要。

## 2 含量均匀性的分析方法

用于含量均匀度评估的方法可大体分为化学法和物理法。在实际操作中,常用的化学分析方法有高效液相色谱法(HPLC)和紫外-可见分光光度法(UV-VIS)以及痕量分析的荧光光谱法等。而关于含量均匀度的物理测定方法主要针对药物产品的浅表面进行的,如红外光谱成像技术、数字图像处理技术、红外热像检测技术等;而拉曼光谱技术则可利用光子探针探入药物制剂内部。

### 2.1 高效液相色谱法

高效液相色谱法是一种根据固定相对不同极性的药效成分的吸附力不同而洗脱顺序不同的液-固

分离色谱。其凭借高压、高效、高灵敏度、应用范围广等优点在整个药学领域迅速普及,但中药成分复杂且未知成分不在少数,仅能通过已有的对照品对一个或几个成分加以分析,从而对整个制剂的均匀度作出的评价显得说服力不足。若采用HPLC指纹图谱技术对大部分成分进行控制,也存在较大的困难;许多复方制剂成分非常复杂,建立指纹图谱难度很大。

近来,超高压液相色谱法(UPLC)也逐步地应用到药物制剂的含量均匀度测定中。UPLC通过采用颗粒更小的填料,在更短的色谱柱中实现了更快的分析速度、更高的灵敏度及分辨率。Oliva等<sup>[6]</sup>将UPLC用于非那雄胺在低剂量药品中的均匀度分析,并采用响应面法验证了该方法的鲁棒性(鲁棒性的基本含义为抗干扰性、坚实性、稳定性<sup>[7]</sup>),指出UPLC在均匀度分析方面可达到《美国药典》的要求。Medendorp等<sup>[8]</sup>通过建立适宜的数学模型使用UPLC-MS来分析可吸入干粉的含量均匀度,加强了企业对其生产过程的有效控制。

### 2.2 紫外-可见分光光度法

不同物质的吸收光谱不同。紫外-可见分光光度法是根据组分在紫外-可见光区的吸收光谱强度,利用朗伯比耳定律来计算组分浓度的一种方法。常用来测定大类成分的量、评定含量测定的不确定度等。直接的紫外分光光度法专属性差,常用显色反应的紫外分光光度法,避免其他组分及杂质的干扰,提高准确度。现一些新技术诸如多波长法、导数法、偏最小二乘法、小波变换法、人工神经网络法已逐步渗透到紫外分光光度法的测定中,提高了该方法的专属性,药物成分可不经分离直接进行含量测定<sup>[9]</sup>。

### 2.3 比光谱-导数分光光度法

中药复方对疾病的治疗往往是多种成分协同作用的结果,因此拓展一种可对两种或两种以上成分不经分离直接实现同步测定的技术显得尤为重要。而比光谱-导数分光光度法可用来同时测定具有重叠吸收光谱的二元或三元混合物体系中各组分的量。

比光谱-导数分光光度法的建立<sup>[10]</sup>:把不同组分的不同浓度对照品的吸收光谱作为标准光谱值;选择适宜浓度的标准光谱值作为除数因子,再将标准光谱值与除数因子相比得到比光谱图;以适宜的 $\Delta\lambda$ 为波长间隔对比光谱值进行求导,得到比光谱导数图;根据比光谱导数图选择比导数峰,结合 $\Delta\lambda$ 值

确定各组分的检测波长并测得相应的吸光度值,再根据公式计算比值导数( $D$ );建立各组分 $D$ 与浓度的回归方程。

在过去的几十年里,随着人们对颜色信息的精度要求越来越高,基于 Kubelka-munk 理论的光谱重建算法被提出并发展起来,但该方法在获取样品颜料表面浓度矩阵方面存在一定局限性,徐楠等<sup>[11]</sup>将比光谱-导数分光光度法应用到多光谱成像中,获得了混合颜料样品表面的浓度信息,证明了此算法的可行性;赵健等<sup>[12]</sup>根据对香豆酸和阿魏酸的紫外吸收特点,通过确立2种酚酸稳定的紫外吸收图谱的条件,建立了比光谱-导数分光光度法以同时测定对香豆酸和阿魏酸的量,结果表明该方法能够对波谱严重重叠的2种酚酸进行有效测定。

#### 2.4 荧光光谱分析技术

荧光光谱法的机制是处于基态的原子或分子吸收特定频率的辐射而被激发至高能态,在从激发态返回至基态的过程中发射出特定波长的荧光,根据荧光强度来测定组分的浓度。三维荧光光谱常用于物质的定性分析,主要是通过直观比较光谱图的某些参数来对物质进行分类鉴别<sup>[13]</sup>;在物质定量分析中,荧光光谱法适用于分子中具有大的共轭 $\pi$ 键结构或刚性平面结构的物质,若待测样品本身非荧光物质,则需经过特定反应将其转化为所需结构<sup>[14]</sup>。荧光光谱法的缺点就是多成分之间的荧光光谱重叠严重、易互相干扰,削弱了此法的灵敏度和选择性。

随着导数荧光分析法、同步荧光分析法、流动注射-荧光检测技术等新型荧光技术的发展,荧光光谱法更趋向高效化、自动化、微观化,分析的范围也愈来愈广。田玮等<sup>[15]</sup>以非甾体药物阿司匹林和DNA作为研究对象,用荧光光谱法研究了两者之间的相互作用及反应类型,发现荧光光谱法能够测定生物大分子间的相互作用,为DNA类药物的作用机制研究提供了思路和方法;陈勇等<sup>[16]</sup>确定了灵芝多糖的荧光光谱法实验条件,对其含量进行了初步测定,荧光光谱法测定结果与《中国药典》方法的测定结果基本一致。

#### 2.5 流动注射分析技术

流动注射分析技术是把一定体积的试样溶液注入到一个流动的、非空气间隔的试剂溶液载流中,被注入的试样溶液(或水)流入反应盘管,形成一个区域,并与载流中的试剂混合、反应,再进入到流

通检测器进行测定分析及记录的一种连续分析技术<sup>[17]</sup>。该技术所需试剂及试样量少,仅需数十微升至数百微升;适用范围广,能采用多种检测手段分析多种化学反应;分析速度快、精度高,相对标准偏差在1%以内。尤卫民等<sup>[18]</sup>采用流动注射分光光度法,在525 nm检测波长下测定了马来酸依那普利胶囊的含量均匀度,证明了该方法用于含量均匀度评估的可靠性。

#### 2.6 在线近红外光谱分析技术

中药现代化的发展模式对现代分析提出了快速、无损、在线、全面的要求,因此一些过程分析方法如近红外、拉曼等应用到中药有效成分的均匀性测定中<sup>[19-20]</sup>。尤其是在线近红外光谱分析技术,可同时测量多种质量参数,附加光纤路由器技术后能够在单机上实现多个点的同时测量,且精密度高、重现性好<sup>[21]</sup>。近些年制药领域兴起的过程分析技术(PAT)进一步推动了在线近红外分析技术的应用与发展。

中药固体制剂的加工制备包含粉碎与混合2个基本环节,混合是影响终产品质量的关键环节,实现混合均匀性的有效控制对保障终产品的含量均匀性十分重要。现关于将在线近红外光谱分析技术运用于中药固体制剂制备过程中混合均匀性的实时监测已有一些报道。丁海樱等<sup>[22]</sup>采集了混合粉末的近红外漫反射光谱,选取合适的光谱作为标准光谱,建立标准光谱与粉末真实含量之间的偏最小二乘(PLS)多元校正模型,将该快速定量模型应用于中药粉末混合的在线监测;于宝珠等<sup>[23]</sup>将微型近红外分析仪直接安装于混合罐体,不建立分析模型,直接采用移动窗口标准偏差法来分析物料混合均匀性变化。

在线近红外分析技术还可以用于原辅料的验收、投料前原辅料的质量分析、干燥、压片、包衣等过程的实时在线监测,为获得含量均匀的终产品奠定基础。

#### 2.7 近红外光谱成像技术

近红外光谱技术在计算机和光导纤维技术相组合的基础上,采用透射、散射、漫反射等光学检测方法,可在不使用化学试剂、不对样品进行预处理的情况下直接对样品进行分析;还可同时对多组多组分连续测量,速度可达秒级或微秒级;数据多采用化学计量学方法建立分析模型来处理,提高了测量的准确性<sup>[24]</sup>。

近红外光谱成像技术将光学成像和光谱学方法有机结合起来,可对样品实现快速、无损、同步、原位分析,采用主成分分析、PLS、多元曲线分辨-交替最小二乘(MCR-ALS)等方法提取图像中的特征光谱进行化学成像以获得有关成分在浅表面的含量分布<sup>[25]</sup>。吴志生等<sup>[26]</sup>在乳块消素片活性成分空间分布及均匀性的研究中,首先利用光谱法采集到样品表面的光谱信息,而后通过成像技术获得清晰的样品空间分布图,将样品的光谱图与对照品的光谱图进行相关系数分析,确定药效成分的分布区域,再对药品成分的总吸收图进行直方统计,分析药效成分的分布均匀性,相关成分的分布情况对中药固体制剂混合过程中的参数控制可起到一定的指导作用。Cruz等<sup>[27]</sup>将近红外光谱成像技术用于片剂中乙酰含量均匀度的测定,用MCR-ALS分析红外光谱图从而获得相应的浓度分布;Vercruysse等<sup>[28]</sup>在对双螺杆制粒的研究中采用了近红外光谱成像技术,使短暂滞留时间内的固液混合及颗粒的粒径分布可视化,并考察了液体的加入速度、加入方式、含水量等生产参数对制粒过程中液体分布以及制粒机转速和含水量对填料在筒中滞留时间的影响,指出近红外光谱成像技术是一种使过程可视化的快速、合理的测量手段。

## 2.8 拉曼光谱分析技术

拉曼光谱与红外光谱均能提供有关分子振动频率的信息,在研究分子结构上均有独到之处。不同之处体现在:红外光谱测定的是样品的透射光谱,原理是偶极矩的变化;拉曼光谱测定的是样品的发射光谱,机制在于分子极化率的改变。二者均可用于有机物的测定,对于无机物特别是氧化物而言,红外光谱法很难得到完整的光谱,且谱带很宽,而拉曼光谱谱带则非常尖锐<sup>[29]</sup>。因此,在分子结构分析中拉曼光谱与红外光谱是相互补充的,一些红外光谱仪无法检测的信息在拉曼光谱上能很好地表现出来。拉曼光谱最突出的优点就是采用了光子探针,在不损害样品的前提下获得样品的谱图信息。拉曼光谱技术的种类有表面增强拉曼光谱技术、高温拉曼光谱技术、共振拉曼光谱技术、共焦显微拉曼光谱技术、傅里叶变换拉曼光谱技术以及与其他仪器联用技术<sup>[30-31]</sup>。拉曼光谱在与光导纤维技术结合后可用于含量均匀度的在线监测,Wikström等<sup>[32]</sup>就将拉曼技术用于片剂含量均匀度的在线监测。

表面增强拉曼光谱效应是在一些溶胶中待测组

分的分子拉曼信号比普通拉曼信号大大增强的现象。替恩卡韦在对抗乙型肝炎病毒上显示出良好的疗效,但其低含量制剂易出现含量不均匀的问题,是由于替恩卡韦在酸性、碱性或一般的介质中溶解度较差,而不能很好地溶解在制粒溶剂中。Desai等<sup>[33]</sup>发现替恩卡韦在聚乙烯吡咯烷酮(PVP)胶束中溶解度增加,并用拉曼光谱法测定其分布均匀性。

共焦显微拉曼技术是在普通拉曼光谱仪的基础上引入共焦显微镜,显微镜可将“点光源”(激光束经透镜会聚而成)发出的光聚焦在样品中形成直径较小的光斑,拉曼信号经由共焦显微物镜通过“共焦针孔”汇聚至单色仪的入口狭缝,经由单色仪分光、成像再显示在CCD检测器上<sup>[34]</sup>。共焦显微拉曼光谱技术可对样品进行三维的逐点、逐行、逐层的分析,且空间分辨率大大提高。Schoenherr等<sup>[35]</sup>利用共焦显微拉曼光谱技术分析了2种组分浓度不同的喷干粉末,发现低浓度组分在固体基质中分布均匀,高浓度组分在基质中分布不均匀,进一步说明共焦拉曼光谱适用于分析固体成分的含量均匀性。

## 2.9 数字图像处理技术

数字图像处理技术是将图像信号转化为数字信号并用计算机对其进行处理的一项技术,包括一些预处理(压缩、增强、复原)及图像分割和特征提取,从而使人们更好地识别图像。该技术的优点在于处理精度高、再现性好、灵活性好等<sup>[36]</sup>。鉴于此,数字图像处理技术已广泛应用于航天、航空、生物医学、中医诊断等领域,使视觉效果更直观、清晰。也有学者将其用于混合料均匀度的测定。彭勇等<sup>[37]</sup>利用数字图像处理技术分别获取沥青混合料多个水平向及竖直向的截面图,选用组分分布数量和分布位置为参数建立合理的数学模型来评价沥青混合料整体的均匀性。由于数字图像处理技术的处理信息量大,对计算机的计算速度、存储容量等有较高的要求,且数字图像处理后的图像易受人为因素影响。数字图像处理技术仍需不断朝着高速、高分辨率、立体化、多媒体、智能化和标准化方向发展。

## 2.10 红外热像检测技术与无核密度仪联用

自然界中一切温度高于绝对零度(-273℃)的物体,每时每刻都辐射出红外线,同时这种红外线辐射都载有物体的特征信息。红外热像检测技术则是运用红外热像仪非接触探测物体各部分辐射出的红外线能量,并将其转换为电信号,成像装置对

应地模拟出物体表面温度的空间分布,经系统处理后得到与物体表面热分布相对应的热像图,即红外热图像<sup>[38]</sup>。

混合料内部成分分布不同,介电常数则不同。无核密度仪基于上述机制通过发射电磁波检测中药固体制剂的电感值,再经由仪器内部电路信号转换来进行密度测定<sup>[39]</sup>。

上述2种无损检测可同时用于均匀性评价中,检测结果快速、精确,能够对出现的质量问题及时作出分析,提高工作效率。若将上述2种技术联合应用于中药固体制剂的含量均匀性测定,可通过样本中不同样品的热图像及密度来判断制剂中各组分的分布程度,从而对有效成分含量均匀性作出合理评价。不过目前上述2种技术多应用于公路、土木工程、军事、航空等领域<sup>[40-41]</sup>,在制剂学上的这种借鉴仍需根据具体情况进行研究探索。

### 2.11 X射线能谱技术

扫描电镜是一种利用电子束扫描样品表面从而获得样品信息的电子显微镜,其产生的图像分辨率高,常用来鉴定样品的表面形态与结构<sup>[42]</sup>;配合X射线能谱技术,能产生一束聚焦的、具有一定能量的电子束来轰击样品表面,使其表面约3 nm厚的部分被剥离,产生样品所含元素的X射线,经由半导体检测器检测,能量色散及信号转化等一系列分析,得到样品所含各元素(质量分数大于0.1%,H元素除外)的X射线强度值,通过与标准图谱的比对及修正测定,获得被测样品表面的化学组成定量分析结果<sup>[43]</sup>。陈国权等<sup>[44]</sup>在橡胶材料成分均匀性分析中用到了X射线能谱仪,首先调整扫描电镜参数使图像处于清晰状态,之后采集被测样品的表面图像,并在图像上选择试样的多个等面积区域进行能谱,达到了分析混合料中组分分布均匀性的目的。

## 3 适宜于中药制剂含量均匀度评价的方法

### 3.1 “辨色论质”在中药制剂均匀性评估中的应用

谢宗万先生受中医“辨证论治”理论的启发,根据中药的传统鉴别经验,提出了“辨状论质”的观点,即根据中药材外观性状所表现出来的特点,来判断药材的真伪优劣,进而阐明其本质特征,且该观点具有浓厚的历史渊源<sup>[45]</sup>。据此,在现代中药制剂的均匀性评价中,亦可借助制剂的性状,尤其是颜色来得出相应的结论。《本草蒙筌》:“其丸药中,有各研磨者,虽已筛细,和诸药末,又必重复筛过,

庶色理和同为佳”。可见,传统丸剂的制备理论就已高度重视物料的均匀性,并以一致的颜色与纹理作为判断标准。

目前,随着机器视觉技术的不断开拓,颜色的可视化、可量化日趋完善。机器视觉技术是一项用计算机模拟人的视觉功能的技术,计算机可代替人眼的图像传感器获取物体的图像信息并转化为数字图像,再模拟人的判别标准去理解、识别、分析图像,进一步作出结论,最终用于质量检测与控制。在利用机器视觉技术对产品进行监测时,机器不与产品直接接触,可达到无损检测的目的;再者,与人体视觉相比,机器视觉的分辨精度高、分析速度快,还可长时间进行样品评定,而人则无法长时间进行观察。刘红亮等<sup>[46]</sup>采用色差仪建立了基于 $T^*$ 、 $a^*$ 、 $b^*$ 色度空间的厚朴“发汗”前后颜色特征参数模型,使“发汗”前后的厚朴颜色参数以数值形式得以表述;张慧慧等<sup>[47]</sup>以山楂为研究对象,对其在不同炮制阶段的颜色加以测定,进一步证实了色彩色差计将颜色数字化的可行性。所以,可使用色彩色差计就有颜色的中药制剂加以测定,从而来评价中药制剂的均匀度。

### 3.2 红外光谱指纹图谱用于评估中药制剂的均匀度

含量均匀度评价是中药制剂质量控制的重要组成部分,选择合理的评价手段是保障制剂产品质量的前提。中药指纹图谱应用于中药质量控制已有20多年的历史,美国FDA、WHO、欧共体等组织都曾制定了一系列指纹图谱的相关规定,说明在某种程度上它已被世界所接受,随着现代科学技术的日益发展,中药指纹图谱技术将渗透在整个中医药行业中。尤其是红外光谱指纹图谱,具有操作简便快捷、样品用量少、样品预处理过程简单、不污染环境的优点,已较多地应用于中药制剂的质量控制中<sup>[48]</sup>。王斌等<sup>[49]</sup>应用红外光谱技术分析了33个不同来源的海马样品乙醇提取物,通过聚类分析和相似度分析建立了海马乙醇提取物的红外光谱指纹图谱,在此基础上结合主成分分析及判别分析进行了海马种类鉴别,证实了红外光谱指纹图谱在质量控制研究中的可行性,且在随后的海龙种类鉴别及质量研究中得到进一步应用与验证。

因此,笔者认为,机器视觉技术通过鉴别样品的外观特征来反映其内在品质,红外光谱指纹图谱技术则可对样品的内在质量进行直接评价,2项技术的应用,实现了物理分析与化学分析相结合,快

速分析与精确分析相结合, 将有力地推动中药制剂质量评价方法的发展。

#### 4 结语

在今后的研究中, 含量均匀度应引起中药药剂工作者及相关研究人员的重视, 并希望通过广大学者的共同努力, 逐步完善中药制剂含量均匀度的评价方法与手段, 以实现含量均匀度的客观评价, 同时有助于监管部门对中医药市场的监督管理, 使市场不断趋向规范化, 中药产业不断向现代化目标迈进。

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [2] 徐万魁, 毕开顺, 王 玺. 《中华人民共和国药典》与美、英、日3国《药典》含量均匀度检查法的比较 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(11): 901-903.
- [3] 李晓君, 郭 朕, 赵勤富, 等. 高速剪切制粒中吡拉西坦含量均匀性的控制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(6): 415-422.
- [4] Freeman M K, White W, Iranikhah M. Tablet splitting: a review of weight and content uniformity [J]. *Consult Pharm*, 2012, 27(5): 341-352.
- [5] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [6] Oliva A, Fariña J B, Llabrés M. Development and validation of an UPLC method for determination of content uniformity in low-dose solid drugs products using the design space approach [J]. *Talanta*, 2013, 115: 490-499.
- [7] 安 军. 鲁棒性分析的方法论意义 [J]. 科学技术哲学研究, 2011, 28(5): 26-30.
- [8] Medendorp J, Donovan B, Pennington J. Development of a high-throughput UHPLC-MS-based content uniformity method as a tool for assessing dry powder inhalers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(7): 762-772.
- [9] 王安庆. 紫外可见分光光度法的中药学研究进展 [J]. 医学信息, 2012, 25(5): 112-113.
- [10] Kazemipour M, Ansari M, Ramezani H, et al. Simultaneous determination of lovastatin and niacin in tablet by first and third derivative spectrophotometry and H-point standard addition methods [J]. *Res Pharm Sci*, 2012, 7(2): 95-102.
- [11] 徐 楠, 单长吉, 李 林, 等. 双除数因子法在多光谱成像技术上的应用 [J]. 西安文理学院学报: 自然科学版, 2013, 16(1): 17-20.
- [12] 赵 健, 欧仕益. 比光谱-导数分光光度法同时测定对-香豆酸和阿魏酸 [J]. 食品科学, 2010, 31(8): 189-193.
- [13] 曹佳佳. 荧光光谱法用于天然产物的鉴别和定量分析 [D]. 广州: 广东工业大学, 2010.
- [14] 潘祖亭, 关洪亮, 原华平, 等. 荧光光谱法在药物分析中的应用 [J]. 吉首大学学报: 自然科学版, 2005, 26(3): 27-34.
- [15] 田 玮. 荧光光谱法在测定生物大分子的相互作用中的应用研究 [J]. 吉林农业, 2012(8): 58-59.
- [16] 陈 勇, 徐永群, 彭翠红, 等. 荧光光谱法测定灵芝多糖的含量 [J]. 分析科学学报, 2012, 28(3): 411-413.
- [17] 郭常川, 曾 苏. 药物分析几种新技术的应用进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2011, 40(1): 1-6.
- [18] 尤卫民, 吴韶铭. 流动注射分析测定马来酸依那普利胶囊的含量和含量均匀度 [J]. 中国现代应用药学, 2001, 18(4): 320-321.
- [19] 魏正森, 魏 东. 在线分析技术在我国的应用及最新进展 [A] // 第四届中国在线分析仪器应用及发展国际论坛论文集 [C]. 北京: 中国仪器仪表学会分析仪器分会, 2011.
- [20] 涂瑶生, 全智慧, 孙冬梅, 等. 近红外光谱法快速测定制川乌提取浓缩过程中单酯型生物碱 [J]. 中草药, 2013, 44(7): 839-844.
- [21] 袁洪福. 在线近红外光谱分析技术及其应用 [A] // 第三届中国在线分析仪器应用及发展国际论坛论文集 [C]. 北京: 中国仪器仪表学会分析仪器分会, 2010.
- [22] 丁海樱, 金 叶, 刘雪松. 中药粉末混合过程近红外在线检测研究 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(14): 1151-1156.
- [23] 于宝珠, 辛 明, 施朝晟, 等. 微型近红外分析仪用于药物制剂混合中的在线检测 [J]. 中国药事, 2008, 22(7): 560-563.
- [24] 白 雁, 龚海燕. 近红外光谱技术在中药质量分析中的应用 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2011, 30(2): 79-81.
- [25] 黄 越, 王 冬, 段 佳, 等. 近红外光谱成像分析技术的应用进展 [J]. 现代仪器, 2011, 17(5): 13-18.
- [26] 吴志生, 陶 欧, 程 伟, 等. 基于光谱成像技术的乳块消素片活性成分空间分布及均匀性研究 [J]. 分析化学, 2011, 39(5): 628-634.
- [27] Cruz J, Blanco M. Content uniformity studies in tablets by NIR-CI [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2): 408-420.
- [28] Vercruyssen J, Toiviainen M, Fonteyne M, et al. Visualization and understanding of the granulation liquid mixing and distribution during continuous twin screw granulation using NIR chemical imaging [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, doi: 10.1016/j.ejpb.2013.10.012.
- [29] 翁诗甫. 傅里叶变换红外光谱分析 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [30] 白利涛, 张丽萍, 赵国文. 拉曼光谱的应用及进展 [J]. 福建分析测试, 2011, 20(2): 27-30.

- [31] 胡晓红, 周金池. 拉曼光谱的应用及其进展 [J]. 分析仪器, 2011(6): 1-4.
- [32] Wikström H, Romero-Torres S, Wongweragiat S, *et al.* On-line content uniformity determination of tablets using low-resolution raman spectroscopy [J]. *Appl Spectrosc*, 2006, 60(6): 672-681.
- [33] Desai D, Li D, Harianawala A, *et al.* Solubilization of entecavir by povidone to overcome content uniformity challenges for low-dose tablet formulations [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(6): 1305-1313.
- [34] 肖新民. 拉曼光谱仪的两种共焦显微术的对比 [J]. 现代科学仪器杂志, 2005(3): 17-20.
- [35] Schoenherr C, Haefele T, Paulus K, *et al.* Confocal Raman microscopy to probe content uniformity of a lipid based powder for inhalation: a quality by design approach [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38(1): 47-54.
- [36] 陈汗青, 万艳玲, 王国刚. 数字图像处理技术研究进展 [J]. 工业控制计算机, 2013, 26(1): 72-74.
- [37] 彭 勇, 孙立军, 王元清, 等. 数字图像处理在沥青混合料均匀性评价中的应用 [J]. 吉林大学学报: 工学版, 2007, 37(2): 334-337.
- [38] 唐成波. 红外热成像系统性能评估技术研究 [D]. 南京: 南京理工大学, 2009.
- [39] 林春梅, 潘 洋. 无核密度仪 (PQI) 在道路工程领域的应用现状 [J]. 城市道桥与防洪, 2013(7): 322-325.
- [40] 咸红伟, 张肖宁. 无损检测在沥青路面施工均匀性评价中的应用 [J]. 中外公路, 2010, 30(5): 91-95.
- [41] 刘 安, 杨 威, 陈 浩, 等. 无核密度仪在沥青路面施工质量控制中的应用 [J]. 湖南交通科技, 2013, 39(1): 38-40.
- [42] 袁国良. 扫描电镜-X 射线能谱法在镀层分析中的应用 [J]. 电镀与环保, 2013, 33(1): 34-35.
- [43] 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.
- [44] 陈国权, 常 青, 马飞亚, 等. 橡胶材料成份均匀性分析方法: 中国, 200910170329.1 [P]. 2010-03-17.
- [45] 杜 丹, 蒋 淼, 刘 海. “辨状论质”发微 [J]. 中药与临床, 2012, 3(6): 6-8.
- [46] 刘红亮, 晏仁义, 郭 健, 等. 厚朴“发汗”前后药材颜色及气味差异的数值化研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 45-48.
- [47] 张慧慧, 陈楚明, 刘粤疆, 等. 基于色彩色差计的中药加工炮制颜色测量的可行性考察 [A] // 中华中医药学会中药炮制分会 2008 年学术研讨会论文集 [C]. 樟树: 中华中医药学会中药炮制专业委员会, 2008.
- [48] 李 强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3095-3104.
- [49] 王 斌, 任西杰, 王 燕. 基于聚类主成分和判别分析的海马醇提取物红外指纹图谱研究 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(4): 253-258.