

• 药剂与工艺 •

青黛饮片亲水性改性工艺的优选研究

王鑫¹, 刘剑云², 张定堃^{1*}, 韩丽^{1*}, 郭治平³, 王玲¹, 杨明⁴, 许欣¹, 李红彦¹

1. 成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室 四川省中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137
2. 桂林市食品药品检验所, 广西 桂林 541002
3. 四川厚德医药科技有限公司, 四川 成都 611731
4. 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: **目的** 通过筛选增强青黛亲水性的改性剂来研究改性剂与青黛作用方式, 并优选出最佳改性工艺, 制备适宜汤剂给药的新型饮片, 满足临床用药需求。**方法** 以接触角为亲水改性效果评价指标, 通过筛选出不同醇类试剂中最优的改性剂, 再经过不同的干燥温度对改性青黛进行热稳定性考察, 结合不同醇类试剂、靛蓝、靛玉红的微观结构来初步探讨改性剂与青黛改性作用机制以及改性效果的热稳定性。通过单因素试验考察探讨接触角与改善青黛亲水性的关系, 并采用均匀设计初步确定最佳工艺。**结果** 不同醇类试剂相较于普通青黛都有改性效果, 改性过程中醇分子的-CH₃和-OH贡献不同, 一元醇碳链越长改性效果越好, 多元醇-OH越多改性效果越好, 但从试剂的适用性及安全性考虑最佳改性剂为乙醇, 最优改性工艺: 改性剂用量为19%的乙醇、研磨23 min。**结论** 醇类能有效改善青黛的润湿问题, 使用乙醇作为改性剂可行性好, 改性工艺稳定可靠, 可以成功制备出青黛饮片。

关键词: 青黛; 亲水性; 改性剂; 粉体改性; 乙醇; 均匀设计

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)03-0401-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.03.008

Optimization of modifiers and process for changing superficial hydrophilicity of *Indigo Naturalis*

WANG Xin¹, LIU Jian-yun², ZHANG Ding-kun¹, HAN Li¹, GUO Zhi-ping³, WANG Ling¹, YANG Ming⁴, XU Xin¹, LI Hong-yan¹

1. The Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education; Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province-Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and MOST, Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Guilin Institute for Food and Drug Control, Guilin 541002, China
3. Sichuan Houde Medical Technology Co., Ltd., Chengdu 611731, China
4. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To discuss the interaction between modifier and *Indigo Naturalis* by selecting the modifier that enhancing the superficial hydrophilicity of *I. naturalis*, then the best powder modification technique was selected to prepare the hydrophilic decoction pieces of *I. naturalis*, which can suit for decoction. **Methods** In this paper, the contact angle was used to select the modifier, thermal

收稿日期: 2015-10-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274098, 30973952); 国家基础科学人才培养基金(J13100340-19)

作者简介: 王鑫, 女, 硕士研究生。E-mail: 1358120051@qq.com

*通信作者 韩丽 E-mail: hanliy@126.com

张定堃 E-mail: 465790643@qq.com

stability was studied by different drying temperatures; Mechanism and thermal stability were studied according to the microstructure of alcohols, *I. naturalis*, and indirubin preliminarily. Best technique was chosen by single factor experiment and uniform design. **Results** Alcohols could enhance the superficial hydrophilicity of *I. naturalis* comparing to the normal one, the acts of -OH and -CH₃ were different, and generally, the modifying effect of longer carbochain and polyhydroxy-alcohol was better. The best modifier was ethanol, the optimum modifying technique was 19% ethanol and grinding for 23 min. **Conclusion** Above all, alcohols can enhance the superficial hydrophilicity of *I. naturalis*, the use of ethanol as modifier and the modifying process are reliable and suitable, and hydrophilic decoction pieces of *I. naturalis* can be prepared successfully.

Key words: *Indigo Naturalis*; hydrophilicity; modifiers; powder modification; ethanol; uniform design

自古便有“青出于蓝”的说法，“青”是靛青，既可以当染料，也可以入药，“蓝”为爵床科植物马蓝 *Baphicacanthus cusia* (Nees) Bremek.、蓼科植物蓼蓝 *Polygonum tinctorium* Ait.、十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort.。“蓝”的叶或茎叶加工制得的干燥粉末、团块或颗粒即为青黛 (*Indigo Naturalis*)。青黛入药，最早见于《药性论》，能解小儿疳热、杀虫。近百年来，青黛在中医儿科临床，尤其是治疗小儿高热神昏、肺热咳嗽、斑毒疔腮等病症方面展示出独特疗效^[1]；20世纪中后期，我国专家从中成药当归龙荟丸中发现了青黛及其所含的靛玉红为治疗慢性粒细胞白血病的有效药物及组分^[2]。从某种程度上讲，青黛在儿科及肿瘤的临床应用，奠定了青黛在中医临床的特殊地位。

为了提高青黛饮片质量，本课题组杨明等^[3-5]通过系统研究揭示了青黛的炮制机制。青黛为靛蓝、靛玉红等有机物沉积于碳酸钙微晶的表面，形成的一个微球性结构 (图1)，由于靛蓝、靛玉红为平面分子结构，极性小、疏水性强，这也是传统用法要求青黛“宜入丸散，不入汤剂”的原因。由于近代青黛多用于儿科，儿科用药的特殊性导致丸剂给药困难，便改为汤剂入药，但青黛的疏水性强、质地轻，改为汤剂煎煮时大量漂浮于药液表面，药物不能充分接触水而溶出受限，滤过过程中也有大量损失，达不到有效剂量而影响了其临床疗效^[1]。因此，中医儿科临床急需解决该问题，提高青黛的临床使用价值。鉴于此，本课题组以青黛表面润湿性为切入点，创新性地将粉体表面改性技术^[6-7]用于青黛，通过改善青黛的润湿性来提高其亲水性，满足临床用药需求。本实验通过改性剂及改性工艺的优化，研究工艺因素对青黛表面润湿性的影响，以期青黛表面改性工业化提供科学依据，推动传统青黛饮片的产品升级，服务中医临床。

1 仪器与试药

SYFM-8II 型振动式药物超微粉碎机，济南松岳

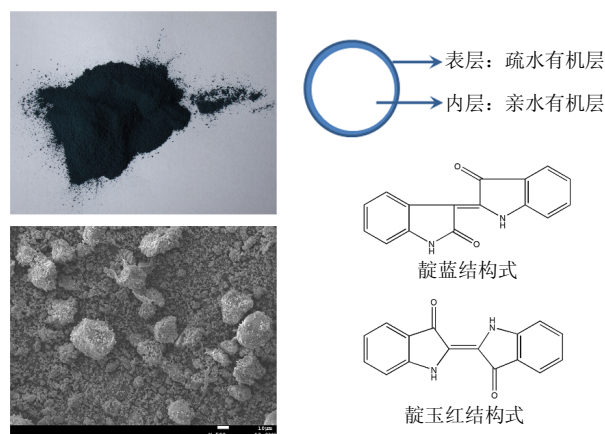


图1 青黛实物照、电镜图及微观结构图

Fig. 1 Picture, SEM, and micro-structure of *I. naturalis*

公司；Sartorius 电子天平，北京赛多利斯仪器系统有限公司；MS2000 型激光粒度仪，英国马尔文仪器有限公司；OCA20 视频光学接触角测定仪，德国 Dataphysics 公司；岛津 LC-10 AT 高效液相色谱仪，日本岛津公司；N2000 色谱数据工作站；色谱柱为 Kromasil 100-5 C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；TR-D8 多功能旋转压片机，德国艾维卡有限公司；YD-20 片剂硬度仪，天津市天大天发科技有限公司。

靛蓝对照品 (批号 D-035-110323, 质量分数 ≥ 98.0%)、靛玉红对照品 (批号 D-025-110622, 质量分数 ≥ 98.0%) 购于成都瑞芬思生物科技有限公司；青黛购于四川江油恒源药业集团有限公司，批号 20120303，经成都中医药大学炮制教研室许润春副教授按《中国药典》2015 年版鉴定合格；水为去离子水 (自制)；甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、乙二醇、丙三醇等均为分析纯，购于四川科龙化工试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 接触角的测定方法

接触角是润湿性最为直接的表征指标，液体在固体表面形成的接触角是一个动态过程，是气-液-固 3 个界面张力共同作用达平衡的结果。在固-液-

气 3 相交界面, 固-液界面经液体内部到气-液界面之间的夹角就是润湿角^[8], 通常以 θ 表示, $\theta < 90^\circ$ 为润湿, 表现出亲水性, $\theta > 90^\circ$ 为不润湿, 表现出疏水性。液滴在壁面上的接触大多都不符合 Young 方程 (理想壁面), 存在接触迟滞现象, 液滴会有一个动态的回缩或铺展。液滴与固体接触瞬间形成的接触角称为初始接触角 (θ_0), 而发生接触迟滞形成的最终角度为平衡接触角 (θ_1)。通过视频动态接触仪拍摄液滴形状, 记录初始接触时的固-液-气接触角和液滴平衡时的接触角。接触角测定方法学前期已建立^[9]。测定前将粉体压制成片, 每片 0.3 g, 直径 12 mm, 硬度为 (60±3) N。测定时, 采用 OCA20 视频光学接触角测定仪选择片剂的下表面作为测试面, 测试液为蒸馏水, 每次测试液体积 60 μ L, 速率 0.3 μ L/s。每种粉体的片剂测 3 次, 取平均值。

2.2 改性青黛的制备及改性剂的筛选

2.2.1 青黛改性微粉的制备 青黛粉碎前含水率控制在 8% 以内。经预试验在使用振动球磨机粉碎过程中向青黛中加入 19% 青黛粉碎量的醇类改性剂研磨。工艺参数^[7]为介质填充率 80%, 柱状不锈钢介质, 振幅 4 mm, 时间 23 min, 工作温度 -20 $^\circ$ C。制备成品置于密封袋中, 干燥器内存储备用。

2.2.2 不同改性剂的筛选 分别以未处理的青黛饮片为空白对照, 以加水研磨为阴性对照, 研究各种醇类 (甲醇、乙醇、丙醇、正丁醇、乙二醇、甘油) 改性剂与青黛共研磨, 对青黛表面改性效果的影响, 改性工艺同上。依据醇类物质结构的差异, 分别考察醇类物质的羟基 (甲醇、乙醇、丙醇、正丁醇) 和羟基 (乙醇、乙二醇、甘油) 对改性效果的影响, 测定不同改性剂改性后青黛饮片 θ_0 和 θ_1 , 分析结果见表 1。

表 1 不同改性剂改变接触角效果

改性剂	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$	改性剂	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$
甲醇	77.8	40.7	乙二醇	69.9	17.9
95%乙醇	55.6	33.5	甘油	68.1	14.7
丙醇	49.1	26.6	水	164.6	74.3
正丁醇	55.8	19.3	未加改性剂	108.7	69.5

由上述结果可知, 未改性的青黛饮片的初始接触角约为 110 $^\circ$, 表面为疏水性, 与传统认识结果一致。采用水为阴性改性剂, 可以发现, 水并不能降低其平衡接触角, 反而大大增加了其初始接触角。

相对于水来说, 不同醇类改性剂都可以改善青黛的润湿效果。以 θ_1 为评价指标, 依据不同醇类改性剂的分子结构可以看出, 在一元醇中, 正丁醇效果最好, 其次是丙醇、乙醇和甲醇, 即一元醇中醇羟基 (-R) 越大改性效果越好; 在多元醇中, 甘油效果最好, 其次是乙二醇, 最后是一元醇, 即多元醇醇羟基 (-OH) 越多改性效果越好; 多元醇改性剂改性效果比一元醇改性效果要好。上述研究结果提示, 不同醇类改性剂在机械力作用下, 可能与青黛发生一定相互作用, 改变沉积在青黛碳酸钙微晶的表面疏水集团, 使得青黛亲水性增强, 也有可能占据青黛表面或空隙, 因为有机溶剂本身的亲水性而降低 θ_1 使得青黛亲水性增强。

2.2.3 干燥工艺对润湿性的影响 醇类试剂本身的表面张力小, 与青黛共研磨后, 改性青黛中存留有大量醇类试剂, 能显著改善润湿性。采用不同的温度干燥, 使得游离的醇类物质挥发, 观察青黛的改性效果是否稳定。将样品平铺于方盘中, 分别置于 40、80、100 $^\circ$ C 条件下鼓风干燥 20 min, 此时, 甲醇、乙醇改性青黛已基本无醇味。分别测定各样品的改性后 θ_0 和 θ_1 , 结果见表 2、3。

由表 2、3 可以看出不同醇类改性剂在高温干燥后, 接触角开始增大, 随干燥温度升高, 占据青黛

表 2 不同羟基醇类对改性青黛接触角的影响

改性剂	未干燥		40 $^\circ$ C		80 $^\circ$ C		100 $^\circ$ C	
	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$
甲醇	77.8	40.7	86.8	40.3	114.1	53.9	165.7	85.7
95%乙醇	55.6	33.3	47.9	33.3	87.6	42.1	156.6	74.8
丙醇	49.1	26.6	59.9	31.5	54.7	39.2	134.5	42.9
正丁醇	55.8	19.3	59.6	28.3	69.1	29.2	67.8	30.6
水	164.5	74.3	160.2	75.9	159.9	80.2	163.6	85.7

表 3 不同羟基醇类对改性青黛接触角的影响

改性剂	未干燥		40 $^\circ$ C		80 $^\circ$ C		100 $^\circ$ C	
	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$	$\theta_0/(\text{^\circ})$	$\theta_1/(\text{^\circ})$
95%乙醇	55.6	33.5	47.9	33.2	87.6	42.1	156.6	74.8
丙醇	49.1	26.6	59.9	31.5	74.7	39.2	134.5	32.9
乙二醇	61.7	17.9	51.7	28.6	57.1	24.8	55.2	23.9
甘油	68.1	14.7	50.3	22.5	54.3	28.9	50.4	23.3
水	164.5	74.3	160.2	75.9	159.9	80.2	163.6	85.7

表面空隙的醇类挥发,但总体来说温度在 80 ℃ 以下,改性效果对热比较稳定。醇类对青黛的改性不仅仅是醇分子占据青黛粉末表面或空隙,更多是通过一种相对比较强的作用方式来达到改性效果,即醇类分子与靛蓝等有机物形成了分子间作用力,使得部分醇类分子锚着固定于青黛表面,原来疏水的青黛表面被亲水的醇类分子所占据,是一种固-液界面被液-液界面取代的过程。尽管从“2.2.2”项筛选结果来看,醇类分子中羟基越多,改性效果相对好些,羟基越大,改性效果相对好一些,但从醇类试剂的适用性及安全性考虑,和《本草纲目》中已有的记载“内服以黄酒为引”来改善中药润湿困难的问题,综合考虑选取乙醇作为改性剂,无论从成本还是从技术层面来说都是比较理想的。

2.3 青黛改性前后的亲水性对比

2.3.1 青黛表面润湿性对比 取 250 mL 烧杯 2 个,各加入纯水约 100 mL,分别加入未改性的普通青黛饮片与乙醇共研磨制备的改性青黛各 2 g (均已 40 ℃ 干燥 20 min),观察其润湿浸水效果。结果见图 2。由结果可知,未经处理的普通青黛粉末加入水中,全部漂浮于液面,难以浸润,这与传统经验认识一致。经乙醇改性处理后,青黛加入即浸没于水中,仅有极少量漂浮于液面。采用玻璃棒搅拌后,普通青黛仍漂于面上,难以浸没,而改性青黛则形成混悬状态。上述表型说明,经表面改性处理后,能显著改善青黛的表面润湿性,能制备出适宜汤剂给药的青黛新型饮片。

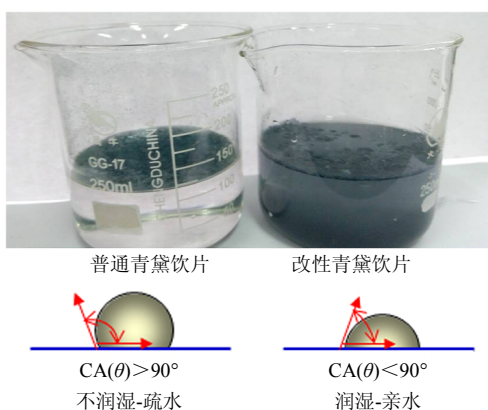


图 2 2 种青黛饮片的浸水性

Fig. 2 Water immersion of two kinds of *I. naturalis* slices

2.3.2 青黛中有效成分溶出度比较

(1) 色谱条件^[10]: 色谱柱为 Kromasil 100-5 C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 检测波长 288 nm,

流动相甲醇-水 (70:30), 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 25 ℃。

(2) 对照品溶液制备: 精密称取靛蓝对照品 5.0 mg、靛玉红对照品 5.5 mg 分别至 100 mL 量瓶中,用 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液适量超声 30 min,再定容即得。临用时,吸取适量对照品溶液过 0.45 μm 微孔滤膜,即得。

(3) 溶出度的测定: 取普通青黛饮片和改性青黛饮片各 1 份,每份 5 g 至 2 个烧杯中,加 100 mL 水煎煮,分别在 5、15、30、45、60 min 取样,过 0.45 μm 微孔滤膜吸取 10 μL,采用 HPLC 法测定靛蓝和靛玉红的量。其中靛蓝的溶解度如图 3 所示,靛玉红成分未检测到。从图 3 中结果可以明显看出改性工艺明显提高了青黛中有效成分靛蓝的溶出,而青黛中有效成分靛玉红本身量较低且极性较小,水煎煮靛玉红的利用率比较低。

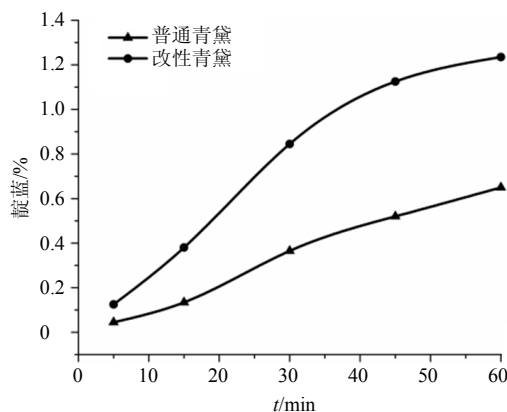


图 3 靛蓝溶出度

Fig. 3 Dissolution of indigotin

2.4 改性青黛工艺研究

根据预试验结果和设备的具体情况,在考察因素试验中,先固定粉碎机振幅 4 mm,介质填充率 80%,工作温度-20 ℃,以青黛粗粉投料 (1 号筛和 2 号筛之间),物料含水率控制在 8% 以内,在此基础上考察改性剂加入量、研磨时间对青黛改性效果,以改性青黛在 40 ℃ 干燥 20 min 后的平衡接触角作为评价指标。采用单因素试验设计及 U₅(5²) 均匀设计,优选出最佳改性剂加入量和研磨时间。首先进行单因素试验考察,分别考察加入改性剂加入量 (0、10%、13%、15%、17%、19%) 和研磨时间 (23、26、29、32、35 min),结果发现青黛接触角随改性剂加入量的增加而减小,初始接触角随研磨时间有减小的趋势,但平衡接触角没有明显变化,

以上结果表明, 改性剂的用量(X_1)和研磨时间(X_2)与青黛改性效果有一定的相关性。基于单因素试验进行 $U_5(5^2)$ 均匀实验设计, 结果见表 4。

采用 SPSS 17.0 统计软件对实验结果进行分析, 变量 X_1 、 X_2 分析结果如表 5, 结果显示选入 X_1 , 校正决定系数 $R^2=0.904$, 方差分析结果 $F=28.173$, 逐步回归方程有统计学意义, X_1 应带入方程, X_2 剔除, 得到回归方程: $Y_1=54.513-2.443 X_1$; $X_2=23$, 最优点近似估计为 $X_1=19$, $X_2=23$ 。所以, 最佳改性工艺为改性剂加入量为 19% 的乙醇, 研磨 23 min。

表 4 $U_5(5^2)$ 均匀设计表及试验结果

Table 4 $U_5(5^2)$ uniform design and result

实验号	$X_1/\%$	X_2/min	$\theta_1/(\circ)$
1	10	26	54.6
2	13	35	43.1
3	17	23	38.8
4	19	32	32.3
5	15	19	42.7

表 5 变量分析表

Table 5 Variable analysis

变量	偏回归系数 (t)	P 值
常数	20.163	0.000
X_1	-5.301	0.013
X_2	-2.396	0.139

2.5 验证试验

按照上述工艺条件重复制备 3 批改性青黛样品, 测定 θ_1 分别为 33.9°、34.7°、33.4°, RSD 为 1.93%, 结果表明该工艺稳定可靠。

3 讨论

粉体改性技术起源于 20 世纪 70 年代, 采用一定的方法或工艺针对粉体的使用功能而改善其物理或化学性质, 广泛应用于材料学领域。近 10 年来, 该技术被引入中药制剂领域, 仅以本课题组的研究结果为例, 通过对粉末微观结构、表面性质的改造, 使其更加适合于特定的制剂学目的, 陆续形成了用于促崩^[11-12]、润湿^[7]、掩味^[13]、防潮^[12,14]等系列技术。本实验开展的青黛亲水性改性研究, 是源于临床实际问题的转化医学研究, 也是传统用药经验智慧与现代加工技术的有机融合。

古人认识到了青黛的疏水性, 也尝试通过加水研磨改善其润湿性, 如《类证活人书》记载“治伤寒赤斑: 青黛二钱, 水研服”, 《生生编》记载“治

小儿惊痫: 青黛, 量大小, 水研服之”, 《本草纲目》记载“青黛, 解诸药毒, 小儿诸热, ……”, 并水研服之”。除青黛外, 许多中药粉末都存在润湿性难题, 如乳香、没药、枫香脂等及含有这些药物的复方; 古人发现了“内服以黄酒为引”可以改善该现象。在上述现象的启示下, 课题将青黛与醇类物质用振动式药物超微粉碎机来研磨, 振动磨既可以剪切破碎也可以研磨粉碎。一般地, 介质填充率较高, 磨内孔隙率较低, 以研磨效应为主, 反之以剪切效应为主; 同理, 振幅较小, 以研磨效应为主, 振幅较大, 以剪切效应为主。青黛与醇类物质通过机械作用促进青黛表面包裹的有机物与醇类发生分子间作用力, 故改性是以研磨为主, 醇类物质容易挥发, 为防止工作过程中温度过高使醇类挥发, 研磨需要在较低温度下进行。制备的共研物具有很好的亲水性, 低温鼓风干燥至样品无醇味, 发现共研物仍具有较好的亲水性, 大部分青黛能浸入水中。在此基础上, 选取醇类作为改性剂, 通过不同类型的醇类作为改性剂, 初步探讨作用方式, 筛选出最佳的改性工艺。

靛蓝、靛玉红是结构对称的平面分子, 非极性较强, 表面自由能非极性分量高, 是导致青黛疏水的主因。在机械力作用下, 青黛与醇类改性剂的接触, 实质是靛蓝等有机物与醇类分子的相互作用。醇类表面张力小, 易于吸附(润湿)青黛表面, 从微观上来看, 醇类的非极性部位与青黛中的有机物非极性部位的距离在达到分子间引力的作用范围内时, 便形成吸附接枝, 暴露出极性基团, 亲水性增加。这点从不同烷基、不同羟基的醇类物质与青黛的作用结果可以作为佐证。但两者之间具体的结合方式与过程, 以及相关的焓变等, 需要下一步采用分子模拟定量构效关系计算 QRAS 技术进行计算^[15-16]。

润湿性是影响药物溶出释放的第一环节。中药饮片的润湿性直接关乎汤剂的疗效, 一些矿物药、脂溶性成分丰富的药材在汤剂煎煮过程中因为亲水性差的问题, 不能润湿, 有效成分不能煎出, 从而影响临床疗效。研究调控饮片表面润湿性变化的药物因素、设备因素、工艺因素与改性剂因素, 探索适合中药饮片特色的润湿性改性规律, 有利于加深润湿性与药物本身性质联系的认识, 推动中药粉体改性理论的发展, 从根本上解决传统饮片润湿性差的共性问题, 为传统饮片的品质提升提供新的技术手段, 发展中药饮片。

志谢: 四川大学化学学院邹文铨教授对实验进行指导。

参考文献

- [1] 闵志强, 叶英杰, 张廷模, 等. 青黛不宜入汤剂的考证 [J]. 四川中医, 2010, 28(1): 52-54.
- [2] 李锡春, 汪英, 郭志雄. 中药治疗慢性粒细胞白血病的进展 [J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(2): 213-216.
- [3] 魏琪, 杨明, 许润春, 等. 青黛炮制原理的新认识 [J]. 中成药, 2004, 26(2): 116-118.
- [4] 苏柘僮, 刘泽玉, 邹清, 等. 青黛炮制工艺中浸泡原理研究 [J]. 中成药, 2009, 31(11): 1719-1721.
- [5] 杨明, 刘泽玉, 苏柘僮, 等. “蓝”类植物中的前体物质转化为“靛”的机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 928-931.
- [6] 韩丽, 张定堃, 林俊芝, 等. 适宜中药特性的粉体改性技术方法研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3253-3259.
- [7] 张定堃, 林俊芝, 刘剑云, 等. 粉体改性技术用于亲水性青黛饮片的制备及其原理 [J]. 药学学报, 2013, 48(7): 1148-1155.
- [8] Wei M R, Liu M J, Yan F W, *et al.* Analysis of spreading process of droplet on flat surface [J]. *Trans CSICE*, 2012, 30(6): 538-543.
- [9] 秦春风, 韩丽, 张定堃, 等. 超微粉碎与粉体改性对青黛饮片润湿性及表面自由能的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(11): 2475-2479.
- [10] 陈璐, 许润春, 杨明, 等. 甘草-青黛药对配伍的增溶作用考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 17-19.
- [11] 张定堃, 韩丽, 秦春风, 等. 微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及其促进元胡止痛分散片崩解的原理研究 [J]. 中草药, 2012, 43(12): 2372-2376.
- [12] 蒋艳荣, 张振海, 陈小云, 等. 硬脂酸改性纳米 CaCO₃ 对当归喷雾干燥粉体的影响研究 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1122-1127.
- [13] 张芳. 粉体改性技术在中药分散片中的创新研究: 以感咳双清分散片为例 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [14] 张定堃, 张芳, 林俊芝, 等. 乳糖研磨改性降低红景天提取物吸湿性的工艺与原理研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1413-1420.
- [15] 王艳, 刘玉明, 杨明, 等. 靛蓝与异构体靛玉红的量子化学研究 [J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2004, 41(1): 143-147.
- [16] 杜奇石, 魏冬青, 李爱秀, 等. 分子亲脂-亲水性的量子化学描述 (I)—分子的亲脂和亲水表面 [J]. 高等学校化学学报, 2004, 25(9): 1706-1710.