

• 药剂与工艺 •

基于浸膏物理指纹谱评价不同干燥方式对浸膏粉体性质的影响

李延年¹, 伍振峰^{2*}, 尚悦³, 王芳², 万娜², 李远辉¹, 李慧婷¹, 杨明^{1,2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610072

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

3. 国家药典委员会, 北京 100000

摘要: 目的 研究不同干燥方式对丹参浸膏粉体学性质的影响。方法 以丹参提取物为模型药物, 通过减压干燥、真空微波干燥及喷雾干燥得到3种浸膏粉, 以粒径、粒径分布宽度、粒径范围、松密度、振实密度、豪斯纳比率、休止角、压缩度、黏性、比表面积、孔体积、含水量和吸湿性13个物理指标综合评价粉体学性质, 并将粉体物理属性归纳为均一性、堆积性、流动性、可压性和稳定性5个方面, 建立相应的物理指纹谱。通过物理属性数值评价粉体学性质; 运用相似度评价法比较3种粉体的相似性; 构建参数指数、参数轮廓指数以及良好可压指数, 用于分析粉末的可压性。**结果** 3种干燥方式所得粉体均具有较差的流动性和稳定性, 其中减压干燥和真空微波干燥粉体具有良好的堆积性, 喷雾干燥粉体具有优越的均一性和可压性; 由相似度可知, 喷雾干燥与减压干燥浸膏粉体学性质相似度为79%, 与真空微波干燥的相似度为81.3%。**结论** 中药物理指纹谱可用于评价不同干燥方式对中药提取物粉体学性质的影响, 以及物理性质对药物成型性的影响, 为中药浸膏粉体提供了新的评价模式。

关键词: 丹参提取物; 减压干燥; 真空微波干燥; 喷雾干燥; 粉体学性质; 物理指纹谱; 相似度评价; 可压性评价; 粒径; 粒径分布宽度; 粒径范围; 松密度; 振实密度; 豪斯纳比率; 休止角; 压缩度; 黏性; 比表面积; 孔隙率; 含水量; 吸湿性; 均一性; 堆积性; 流动性; 可压性; 稳定性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)10-2372-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.10.019

Effect on different drying methods on powder properties of extraction paste based on physical fingerprint of extract

LI Yan-nian¹, WU Zhen-feng², SHANG Yue³, WANG Fang², WAN Na², LI Yuan-hui¹, LI Hui-ting¹, YANG Ming^{1,2}

1. College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China

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

3. National Pharmacopoeia Commission, Beijing 100000, China

Abstract: Objective To study the influence of different drying technology on the micromeritic properties of *Salvia miltiorrhiza* extract powder. **Methods** Taking *S. miltiorrhiza* extract as model drug, three kinds of extract powders were obtained by vacuum drying, vacuum microwave drying, and spray drying. The properties of powder were evaluated comprehensively with 13 physical indicators, including particle size, span, width, bulk density, tap density, Hausner ratio, angle of repose, compressibility, viscosity, specific surface area, pore volume, moisture content and hygroscopicity. Furthermore, the physical properties of the powder were

收稿日期: 2017-12-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673613); 江西省科技条件平台建设项目(20142BCD40037)

作者简介: 李延年, 硕士研究生, 专业方向为中药新制剂、新剂型和新技术研究与应用。E-mail: liyannian2008@163.com

*通信作者 伍振峰, 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。Tel/Fax: (0791)87118118 E-mail: zfwu527@163.com

杨明, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型、新剂型和新技术研究与应用工作。

Tel/Fax: (0791)87118118 E-mail: yangming16@126.com

summarized as homogeneity, stackability, fluidity, compressibility and stability of five aspects, then established the corresponding physical fingerprint spectrum. The powder properties were evaluated by the physical property values. The similarity of the three powders was compared by similarity evaluation method. And the indexes of parameter, parametric profile, and good compression were constructed to analyze the compressibility of the powder. **Results** The powders obtained by the three kinds of drying methods have poor fluidity and stability. The vacuum drying and vacuum microwave drying powders have good stackability, and the spray-dried powders have excellent homogeneity and compressibility. From the similarity, it can be seen that the similarity of powdery property of spray drying and vacuum drying extract is 79%, and 81.3% with vacuum microwave drying. **Conclusion** The physical fingerprint of TCM can be used to evaluate the influence of different drying methods on the powder science properties of Chinese medicine extract powder and the influence of physical properties on the formability of the preparation, which provides a new evaluation method for the Chinese medicine extract powder.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* extract; vacuum drying; vacuum microwave drying; spray drying; powder properties; physical fingerprint; similarity evaluation; compressibility evaluation; particle size; span; width; bulk density; tap density; Hausner ratio; angle of repose; compressibility; viscosity; specific surface area; pore volume; moisture content; hygroscopicity; homogeneity; stackability; fluidity; compressibility; stability

中药浸膏粉是中药制剂生产过程中的重要中间产物,其物理性质直接影响到浸膏粉的贮存以及后续混合、制粒、压片等后续工艺操作的难易程度及最终产品的质量^[1]。近年来,已有研究报道表明,不同干燥方式因其干燥原理的不同对中药浸膏粉体学性质有较大的影响^[2-7]。目前,中药提取物干燥方式按干燥原理不同主要有减压干燥(vacuum drying, VD)、真空微波干燥(vacuum microwave drying, VWD)及喷雾干燥(spray drying, SD)3种方式,其中VD通过热传导方式将热量由物料外部向内部传导,使水分从内部慢慢向表面扩散并蒸发,易出现表面假干燥现象,且干燥后浸膏需二次粉碎;VWD依据介电损耗原理,借助微波辐射使水分子急剧运动而产热,使物料内外同时均匀加热,不易出现表面假干燥和结壳现象,但同样需二次粉碎;SD是利用雾化器将提取液分散为细小的雾滴,与热气流进行热交换后迅速蒸发溶剂形成干浸膏粉^[4]。本实验以丹参提取物为模型药物,对通过VD、VWD、SD的丹参浸膏粉体学性质进行综合考察,建立不同干燥方式下丹参提取物粉末的物理指纹谱,并根据物理指纹谱对其可压性进行分析^[8],以期对丹参制剂的处方设计、干燥工艺选择及后续成型工艺提供理论依据和实验指导。

1 仪器与材料

DJTN-2A 多功能减压提取浓缩器,南京至成制药设备有限公司;RE-3000 型旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器厂;DZF-6050 型真空干燥箱,上海博讯实业有限公司;HWZ-A 型微波真空干燥设备,甘肃天水华圆制药设备科技有限责任公司;B290 小型喷雾干燥机,瑞士 BUCHI 有限公司;MS2000 激光

粒度仪,英国马尔文仪器有限公司;Tristar-3000 型全自动比表面积及孔隙率测定仪,美国 Microeritics 公司;TA.XT Plus 物性测试仪,英国 Stable Micro Systems 公司;BT-1000 型粉末综合特性测定仪,丹东市百特仪器有限公司;GTB 型粉末流动性测定仪,德国 ERWEKA 公司;丹参,批号 150323b,四川科伦天然药业有限公司,由江西中医药大学张寿文教授鉴定为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根茎,符合《中国药典》2015 年版标准。

2 方法与结果

2.1 丹参浸膏粉的制备

2.1.1 丹参提取物的制备 称取丹参饮片 2.00 kg,加 10 倍量 90%乙醇回流提取 1.5 h,滤过,滤液浓缩至稠膏;药渣加 8 倍量水煎煮 1 h,滤过,滤液与上述稠膏合并,减压浓缩至相对密度为 1.40 及 1.05 的浸膏,储存备用。

2.1.2 干燥方法 采用工业生产常见的 VD(温度 80 °C,真空度-0.1 MPa,提取液相对密度 1.40)、VWD(功率 800 W,真空度-0.09 MPa,干燥时间 5 min,提取液相对密度 1.40)、SD(进风温度 130 °C,体积流量 25 mL/min,雾化压力 50 L/h,提取液密度 1.05)。SD 产物即为干浸膏粉,VD 和 VWD 产物经同一工艺粉碎,过 100 目药典筛得干浸膏粉。

2.2 浸膏粉粉体学性质考察

粉体样品在测物理性质之前,置于 45 °C 真空干燥箱中进行干燥,至恒定质量。

2.2.1 粒径及粒径分布 取待测粉体,置于激光粒度仪干法测定器中,以空气为分散媒介,测定粉体 $d_{0.1}$ (10%通过粒径)、 $d_{0.5}$ (50%通过粒径)和 $d_{0.9}$

(90%通过粒径), 并计算粒径分布宽度 (span) 和粒径范围 (width), 公式如下。

$$\text{span}=(d_{0.9}-d_{0.1})/d_{0.5}$$

$$\text{width}=d_{0.9}-d_{0.1}$$

2.2.2 松密度 (ρ_b) 称取定量待测粉末缓慢加入已干燥量筒中, 轻轻抹平表面, 读出待测粉末的体积 (V_a), 计算 ρ_b 。

2.2.3 振实密度 (ρ_t) 将上述盛有待测粉末的量筒固定在 BT-1000 型粉末综合特性测定仪中, 经 6 min 上下振动后读取待测粉末的体积 (V_b), 计算 ρ_t 。

2.2.4 压缩度 (C_p) 由 ρ_b 和 ρ_t 计算而得, 公式为 $C_p=(\rho_t-\rho_b)/\rho_t$ 。

2.2.5 豪斯纳比率 (HR) 由 ρ_b 和 ρ_t 计算而得, 公式为 $\text{HR}=\rho_t/\rho_b$ 。

2.2.6 休止角 (α) α 是粉体停止流动后粉末倾斜面与水平面所形成的夹角, 它是表征物料流动性的主要物性之一。本实验使用粉末流动性测试仪测定粉体的 α 。

2.2.7 比表面积 (SSA) 及孔体积 (PV) 取适量待测粉体于 100 °C 流通氮气干燥至恒定质量, 用全自动比表面积及孔隙度测定仪测定样品在 -196 °C, 比压在 0.009~0.990 下氮气的吸附-脱附等温线, 采用 BET 公式求算粉末 SSA, 通过 BJH 模型求算孔径在 2~200 nm 的粉末 PV^[9-10]。

2.2.8 黏性 (CI) CI 表示粉末间的黏附作用, 为粉末间的范德华力、库仑力、固体桥联力、液体桥联力或其中几种力的合力。本实验采用物性测试仪测定粉体的内聚力, 用以表征物料的 CI。

2.2.9 吸湿性 (H) 取干燥具塞玻璃称量瓶, 置 (25±1) °C 恒温干燥器 (下部放置氯化钠饱和溶液) 中饱和 24 h, 精密称定质量 (m_1)。取适量粉末, 平铺于上述称量瓶中, 厚度约为 1 mm, 称定质量 (m_2)。将称量瓶口敞开, 并与瓶盖同置于上述恒温条件下, 待吸湿达到平衡, 称定质量 (m_3), 计算 H ^[11]。

$$H=(m_3-m_2)/(m_2-m_1)$$

2.2.10 含水量 (MC) 取未经 45 °C 真空干燥的粉末, 按照《中国药典》2015 年版第四部水分测定法第二法 (烘干法) 测定 MC^[11]。

2.3 粉末物理指纹谱构建

根据粉末的物理特性, 将其粉体学性质归纳为均一性、堆积性、流动性、可压性和稳定性 5 个方面^[12], 作为丹参提取物粉末物理指纹谱的一级指

标。其中均一性用 $d_{0.5}$ 、span 以及 width 表征, 表示粉末的粒径大小和分布的均匀程度, 影响粉末的滑动及产品的质量; 堆积性用 ρ_b 和 ρ_t 表征, 表示粉末的松软状态; 流动性用 α 、 C_p 、CI 及 HR 表征, 表示粉末的流动能力; 可压性以 SSA 及 PV 表征, 代表粉末压缩成型的能力; 稳定性则用 MC 和 H 表征。

通过 $d_{0.5}$ 、span、width、 ρ_b 、 ρ_t 、 α 、CI、HR、 C_p 、SSA、PV、MC、 H 共 13 个可测量参数作为丹参浸膏粉末物理指纹谱的二级指标。由于二级指标各参数数值和性质不同, 为使物理指纹谱具有意义, 参考相关文献和标准^[8,13], 将各二级指标转化至 0~10, 所测物理性质指标数值范围根据经验和实验结果确定。具体转换方法见表 1。

表 1 粉体物理性质数值范围及转换方式

Table 1 Limit values for physical properties of powder and conversion methods

一级指标	二级指标	单位	数值范围 (a)	转化公式
均一性	$d_{0.5}$	μm	0~30	$10-a/3$
	span	—	10~0	$10-a$
	width	μm	200~0	$10-a/20$
堆积性	ρ_b	g·mL ⁻¹	0~1	$10a$
	ρ_t	g·mL ⁻¹	0~1	$10a$
流动性	α	°	50~25	$(50-a)/2.5$
	CI	—	30~0	$(30-a)/3$
	HR	—	1~3	$5a-5$
	C_p	%	50~0	$(50-a)/5$
可压性	SSA	m ² ·g ⁻¹	0~1	$10a$
	PV	cm ³ ·g ⁻¹	0~0.01	$1000a$
稳定性	MC	%	10~0	$10-a$
	H	%	30~15	$(30-a)/1.5$

2.4 丹参浸膏粉体学性质分析

分别测定不同干燥方式丹参浸膏粉体学性质, 结果见表 2。结果显示不同干燥方式所得丹参浸膏粉体的性质具有显著差异, 其中 VD 与 VWD 相似, 而与 SD 有明显的区别。由表 2 可以看出, VD 和 VWD 丹参浸膏经相同工艺粉碎后, 其粒径差别不大, 均大于 SD, 而 SD 经雾化处理后 $d_{0.5}$ 、span 以及 width 较小, 粉体分布均匀。丹参浸膏 VD 和 VWD 所得的粉体 ρ_b 和 ρ_t 均大于 SD。

α 和 C_p 通常用于粉体流动性的表征, 其大小反映了粉体的松散状态。 α 和 C_p 越大, 粉体间的摩擦力越大, 因此粉体相对流动性越差。由表 2 可知, 3 种干燥方法所得粉体 α 均较大, 都接近 45°, 其中

VD 和 VWD 所得样品 α 在 $41^{\circ}\sim 45^{\circ}$, 表明其粉体流动性一般, SD 则大于 45° , 表明其流动性不太好。而 3 种干燥产物的 C_p 均较大, 进一步说明 3 者流动性均较差。通过测定粉体 CI 发现, SD 所得粉体 CI 最强, VWD 所得粉体 CI 最弱, 分析其原因是粉末粒径的减小可提高粉体粒子之间的黏附能力, 从而增加了粉体的 CI。

由表 2 可知, SD 产物 SSA 和 PV 远大于 VD 和 VWD 产物, 有研究表明, 物料 SSA 及 PV 越大, 在压缩成型时物料间接触面增大、结合力点增多, 有更大的重排空间, 可提高其压缩成型性^[14-15]。而且 SSA 及 PV 越大, 药物与溶出介质接触面积越大, 可加速药物的溶出^[16], 因此推断 SD 产物的成型性和溶解性应优于 VD 和 VWD。

研究还发现 3 种干燥方式所得粉体的平衡吸湿

量没有明显差异, 都具有较高的 H , 分析其原因是丹参在提取过程中采用了水提和醇提 2 种工艺, 因此提取物中成分较为复杂, 特别是含有大量多糖、小分子糖等水溶性小分子成分, 导致丹参提取物临界相对湿度降低, 增大了丹参粉末的 H ^[17]。

2.5 丹参浸膏粉体物理指纹谱评价

将各干燥方式粉体的 13 个物理性质二级指标转化为同一尺度, 结果见表 2, 用线段将各物理性质连接成 13 边形, 采用雷达图的方式定量直观展示丹参浸膏粉物理指纹谱, 见图 1。粉末物理指纹谱的阴影面积越大, 表明该粉末压缩成型性越好, 可直接用于粉末直接压片法。

基于各二级物理特性指标数值, 可求算一级物理性质指标的平均值。各干燥工艺浸膏粉的均一性、堆积性、流动性、可压性和稳定性指标均值分别为

表 2 丹参浸膏粉相关物理参数与转化值 ($n=3$)

Table 2 Related physical parameters and conversion values of *S. miltiorrhiza* extract powder ($n=3$)

一级	二级	单位	实验值			转化值		
			VD	VWD	SD	VD	VWD	SD
均一性	$d_{0.5}$	μm	22.412	21.636	9.010	2.53	2.79	8.99
	span	—	4.63	4.45	1.59	5.37	5.55	8.41
	width	μm	102.862	97.248	14.271	4.86	5.14	9.29
堆积性	ρ_b	$\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.562	0.506	0.502	5.62	5.06	5.02
	ρ_t	$\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.993	0.830	0.663	9.93	8.30	6.63
流动性	α	$^{\circ}$	43.7	43.2	45.5	2.52	2.72	1.80
	CI	—	13.71	9.87	25.54	5.43	6.71	1.48
	HR	—	1.78	1.64	1.48	3.90	3.20	2.40
	C_p	%	46.92	39.03	32.59	0.62	2.19	3.48
可压性	SSA	$\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$	0.158 1	0.189 8	0.566 1	1.58	1.90	5.66
	PV	$\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$	0.002 5	0.002 3	0.009	2.50	2.30	9.00
稳定性	MC	%	7.79	6.72	6.19	2.21	3.28	3.81
	H	%	26.6	27.5	27.7	2.27	1.67	1.53

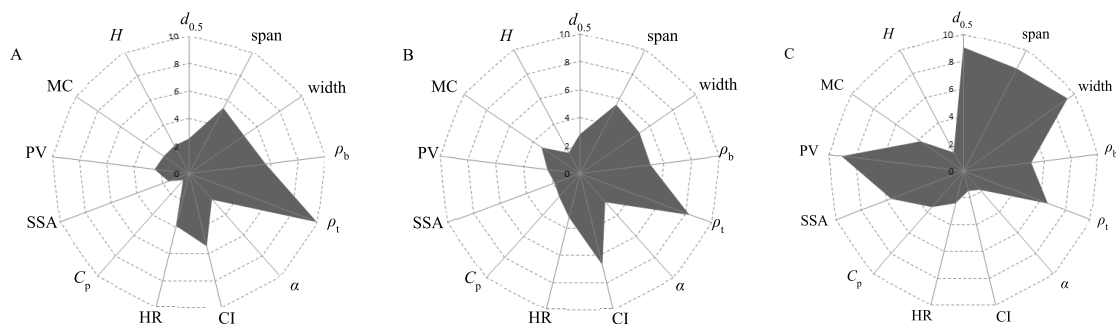


图 1 VD (A)、VWD (B) 和 SD (C) 丹参浸膏粉物理指纹谱

Fig. 1 Physical fingerprint of *S. miltiorrhiza* extract powder obtained by VD (A), VWD (B), and SD (C)

VD: 4.25、7.76、3.11、2.04、2.22; VWD: 4.49、6.68、3.71、2.10、2.48; SD: 8.89、5.83、2.29、7.33、2.67。结果显示, VD、VWD 和 SD 均具有良好的堆积性能(指标均值 >5); SD 还具有较好的均一性和可压性(指标均值 >5); 三者都具有较差的流动性和稳定性(指标均值 <5), 压片前需加入适宜的辅料或制成颗粒。

由图 1 可见, 3 种干燥方式粉体的雷达图形状各异, 直观上很难区分, 通过计算物理指纹谱的相似度, 从整体角度比较不同干燥方式所得浸膏粉的相似程度^[18]。采用夹角余弦方法, 经软件计算比较 SD、VWD 浸膏粉与 VD 浸膏粉物理性质的相似度。结果表明, 不同干燥工艺的浸膏粉体学性质存在差异, SD 与 VD 和 VWD 浸膏粉体学性质相似度分别为 79.0%和 81.3%, 而 VD 与 VWD 的相似度高达 98.2%。

2.6 丹参浸膏粉末可压性分析

根据各干燥所得浸膏粉物理指纹谱 13 个二级物理指标参数和 5 个一级指标参数, 求出参数指数(index of parameter, IP)、参数轮廓指数(index of parametric profile, IPP)以及良好可压指数(index of good compression, IGC)等指标评价粉末的可压缩性并推断其是否适合直接压片^[19]。具体公式为 $IP = P_{\geq 5} / P_A$ ($P_{\geq 5}$ 表示粉体二级物理性质指标参数 ≥ 5 的数量, P_A 表示全部物理属性的数量)和 $IGC = IPP \times k$ [IPP 表示粉体所有物理指标参数的平均值, k 表示可靠性因子, $k = \text{多边形面积} / \text{圆的面积}$ (半径为 10)]。

粉体物理指标越多, 由其构成的多边形面积越趋近于圆的面积, 则可靠性因子越大, 本研究共包含 13 个物理指标, 计算出可靠性因子为 0.962。根据上述方法计算结果表明, 不同干燥方式所得丹参浸膏粉可压性存在差异。VD: $IP=0.308$, $IPP=3.88$, $IGC=3.73$; VWD: $IP=0.385$, $IPP=3.89$, $IGC=3.74$; SD: $IP=0.538$, $IPP=5.4$, $IGC=5.19$ 。VD 和 VWD 的 $IP < 0.5$, IPP 和 IGC 均 <5 , 表明该粉末不能用于直接压片, 需加入合适辅料制粒后才能压片; 而 SD $IP \geq 0.5$, IPP 和 IGC 均 >5 表明该粉体具有良好的压缩成型性, 只需添加适量的润滑剂即可用于直接压片。

3 讨论

干燥是中药浸膏形成的关键环节, 其过程不只是简单的水分蒸发, 还涉及到能量的传入和水分的

传出过程。在长期的中药制剂生产实践中, 人们发现中药浸膏干燥因干燥原理的不同, 不仅使浸膏粉的物理性质发生不同程度的改变, 更进一步影响到后期制粒、混合、压片等生产工艺的难易程度以及最终制剂的质量。

本研究以丹参提取物为模型药, 全面考察不同干燥方式对丹参浸膏粉物理性质的影响。结果表明, 浸膏粉的物理性质与干燥方式的干燥原理密切相关。在 VD 过程中, 浸膏处于相对静止的过程, 且干燥时水分从内层扩散至表面蒸发, 阻碍了热量向物料内层传递, 使物料出现表面假干燥现象, 导致物料易结成硬块。因此, 经 VD 的丹参浸膏粉体较为紧实, 其 ρ_b 最大。VWD 则是通过介电损耗原理, 致使水分子运动产生热量, 其干燥过程是物料里外同时进行, 水分子变成水蒸气使物料蓬松多孔, 易于粉碎, 所得粉体 ρ_b 较小。SD 过程中, 丹参提取液经塔体顶部的雾化器喷雾形成极其细小的雾状液滴, 并与热空气进行热交换后直接形成粉末, 其粉末粒径小而均匀, 具有较大的 SSA 和 PV, 因此具有较好的压缩成型性。但是由于粉末粒径小、SSA 大, 粉体间的接触面积增大, 增加了粉体间的摩擦力和黏附作用, 使粉体间不易发生相对流动^[20], 最终导致 SD 粉体流动性极差。

将各浸膏粉的物理属性转化至同一尺度作为粉体学性质的二级指标, 根据粉末的物理性质将其粉体学性质归纳为均一性、堆积性、流动性、可压性和稳定性 5 个方面, 并通过二级指标计算出各平均值。结果表明, SD 产物具有良好的均一性和可压性, VD 和 VWD 产物则具有优越的堆积性能。采用夹角余弦法计算各浸膏粉物理指纹谱的相似度, 结果显示, SD 与 VD 浸膏粉体学性质相似度为 79%, 与 VWD 的相似度为 81.3%, 而 VD 与 VWD 的相似度高达 98.2%。可能由于 VD 和 VWD 在制粉末制备过程中, 经过了同一粉碎、过筛处理, 使粉末粉体学形态趋于相同。通过粉体物理属性指标计算各粉体的 IP、IPP 和 IGC 值, 用于辅助判断粉体的可压性。同时, 本实验后期采用粉末直接压片法对各粉体压缩成型形进行了相应研究, 以验证物理指纹谱评价指标是否可行, 发现 3 种粉体制得片剂片重差异大, 表明各粉体在填充过程中都不易流动; SD 压制的片剂抗张强度较大, 表明该粉体压缩成型性良好, 而 VD 和 VWD 的片剂抗张强度很小, 表明该粉体可压性较差。验证结果与评价指标

基本一致,表明物理指纹谱可用于中药浸膏粉体学性质的综合评价。

本研究通过测定中药浸膏粉体均一性、流动性、可压性等关键物理性质指标,建立中药浸膏粉末物质指纹谱,用以评价不同干燥方式对中药提取物粉末粉体学性质的影响,帮助理解物理性质对药物成型性的影响,为中药浸膏粉体质量评价提供了新方法。

参考文献

- [1] 李远辉,伍振峰,李延年,等.基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性[J].中草药,2017,48(10):1930-1935.
- [2] 肖瑞颖,廖茂梁,张铁军,等.夏黄颗粒提取浸膏粉的粉体学和稳定性研究[J].现代药物与临床,2014,29(4):363-366.
- [3] 杨胤,冯怡,徐德生,等.干燥工艺与中药提取物物理性质的相关性研究[J].中国药学杂志,2008,43(17):1295-1299.
- [4] 詹娟娟,伍振峰,尚悦,等.中药浸膏干燥工艺现状及存在的问题分析[J].中草药,2017,48(12):2365-2370.
- [5] 李远辉,伍振峰,杨明,等.制备工艺对中药浸膏物理性质影响的研究现状[J].中国医药工业杂志,2016,47(9):1143-1150.
- [6] 朱诗竟,丁青龙,狄留庆,等.不同湿度环境下中药浸膏粉体吸湿动力学模型拟合优选[J].中草药,2013,44(20):2833-2840.
- [7] 王光发,梁新丽,廖正根,等.干燥方式对中药提取物粉体学性质的影响[J].中成药,2010,32(11):1932-1935.
- [8] 李鹏程,刘涛,张文文,等.基于QbD理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究[J].中草药,2018,49(7):1576-1582.
- [9] 罗娟,蒋且英,廖正根,等.逐步回归分析法研究影响山楂叶混合粉压缩成型性的粉体学性质[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(12):7-12.
- [10] Tóth J. Calculation of the BET-compatible surface area from any type I isotherms measured above the critical temperature [J]. *J Colloid Interf Sci*, 1999, 212(2): 402-410.
- [11] 中国药典[S].四部.2015.
- [12] Suñé-Negre J M, Pérez-Lozano P, Roig M, et al. Optimization of parameters of the SeDeM diagram expert system: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(2): 464-472.
- [13] European Pharmacopeia [S]. 2013.
- [14] 王洁,赵国巍,蒋且英,等.基于多元数据分析研究肿节风颗粒粉体学性质及其与片剂成型性的相关性[J].中草药,2014,45(14):1998-2004.
- [15] Wierik G H P T, Bergsma J, Arends-Scholte A W, et al. A new generation of starch products as excipient in pharmaceutical tablets. I. Preparation and binding properties of high surface area potato starch products [J]. *Int J Pharm*, 1996, 134(1/2): 27-36.
- [16] 蒋且英,曾荣贵,李哲,等.逐步回归分析方法研究影响山楂叶颗粒溶出行为的关键颗粒物理特性参数[J].中国中药杂志,2017,42(10):1894-1900.
- [17] 杜松,刘美凤.中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析[J].中草药,2008,39(6):932-934.
- [18] 关洪月,李林,刘晓,等.中药指纹图谱相似度计算方法探析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(18):282-287.
- [19] 崔向龙,徐冰,张毅,等.质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(I):颗粒粉体学性质综合评价[J].中国中药杂志,2017,42(6):1037-1042.
- [20] Jallo L J, Ghoroi C, Gurumurthy L, et al. Improvement of flow and bulk density of pharmaceutical powders using surface modification [J]. *Int J Pharm*, 2012, 423(2): 213-225.