

醇料比对双黄连制剂醇沉效果及沉淀物形态影响

蒋美林¹, 张学瑜¹, 邵峰^{1*}, 尚悦², 杨明¹, 刘荣华¹, 梅慧¹

1. 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

2. 国家药典委员会, 北京 100000

摘要: **目的** 研究醇料比对双黄连制剂醇沉效果及沉淀物形态的影响, 探讨醇沉沉淀物分形维数综合评价醇沉效果的可行性。**方法** 针对双黄连制剂醇沉工艺, 采用 HPLC 法与重量分析法, 考察醇料比对指标成分综合保留率与滤饼含液率的影响; 采用直接观察、原子力显微镜观察及“面积-周长”法, 考察醇料比对沉淀物表观形态、微观形态及分形维数的影响。运用 Pearson 相关分析方法, 分析醇沉沉淀物分形维数分别与指标成分综合保留率和滤饼含液率之间的相关性。**结果** 随着醇料比的增大, 指标成分综合保留率与沉淀物分形维数均逐渐增大, 而滤饼含液率则逐渐减小; 沉淀物分形维数与指标成分综合保留率呈正相关, 与滤饼含液率呈负相关。**结论** 在双黄连制剂醇沉工艺中, 醇沉沉淀物分形维数可作为反映醇沉效果的综合评价指标, 以期为后续双黄连制剂醇沉工艺可视化的精细控制研究提供参考。

关键词: 双黄连制剂; 醇沉; 醇料比; 沉淀物; 分形维数

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)19-4954-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.19.014

Effect of ethanol to material ratio on ethanol precipitation and sediment morphology of Shuanghuanglian preparation

JIANG Mei-lin¹, ZHANG Xue-yu¹, SHAO Feng¹, SHANG Yue², YANG Ming¹, LIU Rong-hua¹, MEI Hui¹

1. Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

2. National Pharmacopoeia Commission, Beijing 100000, China

Abstract: **Objective** The effect of ethanol to material ratio on ethanol precipitation and sediment morphology of Shuanghuanglian preparation (SHLP) were researched, and the feasibility of comprehensive evaluation of ethanol precipitation sediment fractal dimension was discussed. **Methods** For the SHLP ethanol precipitation process, HPLC and gravimetric analysis were used to investigate the effects of ethanol to material ratio on the overall retention of the index components and the liquid content of the filter cake. The direct observation, atomic force microscope observation and “area-perimeter” calculation method were used to investigate the influence of ethanol to material ratio on the apparent morphology, micro-morphology and fractal dimension of the precipitate. At the same time, Pearson correlation analysis method was used to investigate the correlation between the fractal dimension and the above evaluation index of ethanol precipitation effect. **Results** With the increase of the ethanol to material ratio, the comprehensive retention of the index components and the fractal dimension of the ethanol precipitation precipitates was gradually increased, while the liquid content of the filter cake was gradually decreased. Therefore, the fractal dimension of sediment was positively correlated with the comprehensive retention rate of index components, but negatively correlated with the liquid content of the filter cake. **Conclusion** The fractal dimension of ethanol precipitation sediment can be used as comprehensive evaluation index for reflecting the ethanol precipitation effect in the SHLP ethanol precipitation process, which can provide a reference for the visualized fine control research of the subsequent SHLP ethanol precipitation process.

Key words: Shuanghuanglian preparation; ethanol precipitation; ethanol to material ratio; precipitation; fractal dimension

收稿日期: 2020-04-16

基金项目: 国家药典委员会研究课题 (ZG2018-7-02); 江西省教育厅科技研究项目 (GJJ170706); 江西省卫计委中医药科研课题 (20183008); 江西中医药大学一流学科建设科研启动基金项目 (JXSYLXK-ZHYAO001)

作者简介: 蒋美林, 女, 硕士, 主要从事中药制剂与质量评价研究。Tel: 19984848357 E-mail: jmling340827@163.com

*通讯作者 邵峰, 男, 副教授, 主要从事中药质量评价与制药工艺分析研究。Tel: 13879189369 E-mail: shaofeng0729@163.com

水提醇沉法是利用中药有效成分溶于乙醇而杂质不溶于乙醇的原理,分离纯化有效成分的方法^[1]。在《中国药典》2015 年版一部中,290 余种制剂“制法”均涉及醇沉工艺。目前,在实际生产中,有效成分包裹损失严重是醇沉工艺长期存在的一大突出问题,致使中药资源利用率降低、醇沉浸膏品质波动不确定性增加,甚至影响临床用药安全^[2-3]。

作为现代非线性科学的 3 大理论之一,分形理论用于描述自然界中不规则、复杂事物的规律性,解决非线性领域中的问题,揭示局部和整体之间内在关联性^[4]。该理论已较好地解决了水环境领域中,絮体沉淀物固液分离问题^[5-7]。醇沉过程是一个复杂的物理化学变化过程。醇沉沉淀物整体呈现出复杂、非线性及不规则的絮体形态。本课题前期研究发现,黄芪醇沉沉淀物不仅具有良好分形特征,而且其密实程度可被分形维数定量描述^[8],这为本实验将分形理论拓展至更加复杂的双黄连复方制剂醇沉工艺研究提供了可能。

双黄连制剂由金银花、连翘及黄芩组成,具有疏风解表、清热解毒的功效,是临床常用的抗病毒、抗菌药物,常用于治疗外感风热所致的感冒,症见发热、咳嗽、咽痛等疾病^[9]。目前,市售双黄连制剂类型涵盖颗粒剂、胶囊剂、片剂、注射剂、合剂、气雾剂、栓剂及滴丸剂等 16 种剂型,生产企业多达 70 余家。本实验在分形理论指导下,针对双黄连制剂醇沉工艺,探讨醇料比对醇沉效果及沉淀物分形维数的影响,开展醇沉沉淀物分形维数与醇沉效果评价指标的相关性分析,以期为后续双黄连制剂醇沉工艺可视化在线控制研究奠定基础。

1 仪器与材料

Agilent 1200 型高效液相色谱仪 (DAD 检测器)、Agilent 6890N 气相色谱仪 (FID 检测器,配有 Agilent 7694E 顶空自动进样器)、Agilent 5500 型原子力显微镜 (AFM),美国 Agilent 公司; BT 124 S 型十万分之一电子天平,德国赛多利斯 (北京) 科技有限公司; DM 2500 型荧光相差显微镜,德国 Leica 微系统有限公司。

乙腈、甲醇均为 HPLC 级,购自迪马科技有限公司;乙醇、冰乙酸、浓硫酸均为 AR 级,购自西陇化工股份有限公司;双蒸水,实验室自制;对照品连翘苷 (批号 MUST-19030202)、绿原酸 (批号 MUST-19030620) 均购自成都曼思特生物科技有限公司,质量分数均 >99.5%;金银花 (批号 181219)、

连翘 (批号 190308) 分别购自安徽省金芙蓉中药饮片有限公司、江西康庆堂庆仁中药饮片有限公司,经江西中医药大学邓可众教授鉴定,分别为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花,木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实。

2 方法与结果

2.1 样品制备

按照《中国药典》2015 年版中双黄连制剂“制法”^[9]。精确称取一定量的连翘和金银花,配比 2:1,按 1:10 的料液比加入双蒸水,在 50 °C 下温浸 30 min 后,煎煮 2 次,每次 1.5 h。滤过合并煎液,滤液减压浓缩至相对密度为 1.20 g/mL (80 °C),得到双黄连醇沉前浓缩液,备用。在搅拌速度为 100 r/min 条件下,分别按照醇料比 (体积比) 2.00:1、2.60:1、3.50:1、5.00:1,以 15 mL/min 的加醇体积流量,将 90%乙醇溶液加入至醇沉前浓缩液中,待加醇结束后,在 10 °C 静置 24 h,滤过,得到上清液与醇沉沉淀物样品。

2.2 指标成分综合保留率测定

2.2.1 绿原酸保留率测定 参照《中国药典》2015 年版中双黄连制剂绿原酸含量测定方法^[9]。

色谱条件:色谱柱为 Alltima C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-水-冰乙酸 (20:80:1);检测波长 324 nm;柱温 30 °C,体积流量 1.0 mL/min;进样量 10 μL;理论塔板数按绿原酸峰计算大于 6 000。

精密称取绿原酸对照品 10.78 mg,置于 10 mL 量瓶中,加双蒸水定容至刻度,摇匀,得 1.078 mg/mL 绿原酸对照品母液。分别量取 0.10、0.20、0.50、1.0、2.0 mL 绿原酸对照品母液置 10 mL 量瓶中,加双蒸水定容至刻度,对应配制成 10.8、21.6、53.9、107.8、215.6 μg/mL 的对照品溶液。按照“2.2.1”项下色谱条件进行测定,以绿原酸对照品质量为横坐标 (X),色谱峰面积 (Y) 为纵坐标,绘制标准曲线,建立线性回归方程为 $Y=2\,687.2X-319.86$, $r=0.999\,9$,结果表明绿原酸在 0.54~10.78 μg 线性关系良好。

方法学考察结果如下:按相关方法进行操作。结果精密度试验 RSD 为 0.58% ($n=6$),表明该方法精密度良好;重复性试验 RSD 为 2.10% ($n=6$),表明该方法重复性良好;稳定性试验 RSD 为 0.98% ($n=5$),表明供试品溶液在 12 h 内稳定;加样回收

率试验的平均加样回收率为 99.00% (RSD=2.75%, $n=6$)。精密量取一定体积的醇沉上清液样品, 减压回收乙醇, 加水定容于 10 mL 量瓶中, 摇匀, 得到待测样品。按“2.2.1”项下的色谱条件, 分别测定醇沉前浓缩液和醇沉上清液中绿原酸含量, 计算绿原酸保留率: 绿原酸保留率= m_1/m_2 , 式中, m_1 为醇沉上清液中绿原酸质量, m_2 为醇沉前浓缩液中绿原酸质量。

2.2.2 连翘苷保留率测定 参照《中国药典》2015 年版中双黄连制剂连翘苷含量测定方法^[9]。

色谱条件: 色谱柱为 Alltima C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水 (25:75); 检测波长 278 nm; 柱温 30 °C; 体积流量 1.00 mL/min; 进样量 10 μL; 理论塔板数按连翘苷峰计算均大于 6 000。

精密称取连翘苷对照品 10.01 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解定容至刻度, 摇匀, 得 1.001 mg/mL 连翘苷对照品母液。分别量取 0.10、0.15、0.25、0.50、1.00、2.00 mL 的连翘苷对照品溶液至于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 配制成 10.01、15.02、25.02、100.10、200.20 μg/mL 的对照品溶液。以连翘苷对照品质量为横坐标 (X), 色谱峰面积为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 线性回归方程为 $Y=585.56 X-22.766$, $r=0.999\ 9$, 结果表明连翘苷在 0.10~10.01 μg 线性关系良好。

方法学考察结果如下: 精密度试验结果 RSD 为 0.20%, 12 h 稳定性试验结果 RSD 为 1.11%, 重复性试验结果 RSD 为 0.63%, 平均加样回收率为 100.62%, RSD 为 2.91%。

精密量取一定体积的醇沉上清液样品, 用各个醇料比下的乙醇体积分数定容于 10 mL 量瓶中, 摇匀, 得到待测样品。按“2.2.2”项下色谱条件, 分别测定醇沉上清液和醇沉前浓缩液中连翘苷含量, 计算连翘苷保留率: 连翘苷保留率= m_1/m_2 , 式中, m_1 为醇沉上清液中连翘苷质量, m_2 为醇沉前浓缩液中连翘苷质量。

2.2.3 指标成分综合保留率测定 绿原酸与连翘苷均为双黄连制剂在《中国药典》2015 年版中规定的定量指标成分^[9]。因此, 本研究对绿原酸保留率和连翘苷保留率进行综合评价, 将两者权重系数各设为 0.5, 即指标成分综合保留率=绿原酸保留率×0.5+连翘苷保留率×0.5。

结果不同醇料比 (2.00:1、2.60:1、3.50:1、

5.00:1) 时双黄连制剂指标成分综合保留率分别为 (77.19±1.88)%、(82.82±3.49)%、(85.05±4.25)%、(88.24±2.01)% ($n=3$)。随着醇料比的增加, 指标成分保留率逐渐增加, 结果表明, 增加醇沉液中乙醇含量, 有助于醇沉上清液中保留更多的绿原酸和连翘苷。

2.3 滤饼含液率测定

根据文献方法^[10], 取醇沉药液底部沉淀物倒入布氏漏斗中, 在真空负压 (-0.055 MPa) 下抽滤, 直至 30 s 内不再有药液滤出, 停止抽滤。将湿滤饼 (含滤纸) 称定质量后, 干燥 (105 °C) 至恒定质量, 根据公式: 滤饼含液率=(W_1-W_2)/ W_1 , 式中, W_1 表示湿滤饼质量, W_2 表示干滤饼质量, 计算滤饼含液率, 结果不同醇料比 (2.00:1、2.60:1、3.50:1、5.00:1) 时滤饼含液率分别为 (61.14±1.06)%、(57.68±1.08)%、(55.38±1.48)%、(53.55±2.09)% ($n=3$)。随醇料比的增大, 滤饼含液率变化曲线呈现出减小的趋势, 结果表明, 增加醇沉液中乙醇体积分数, 可降低醇沉沉淀物对上清液的包裹。

2.4 醇沉上清液含醇量测定

色谱条件: 色谱柱为 DB-624 石英毛细管色谱柱 (30 m×0.53 mm, 3.00 μm), 柱温为 55 °C, 保持 20 min, 检测器为 FID, 检测器温度 240 °C; 进样口温度 240 °C; 载气为 N₂, 体积流量为 2.5 mL/min; 分流比 5:1; 顶空进样, 进样量 2 000 μL, 顶空平衡温度 80 °C, 平衡时间 20 min, 定量环温度 90 °C, 传输线温度 95 °C。

精密量取无水乙醇 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6 mL 分别加入 50 mL 量瓶中, 对应精密加入内标正丙醇 0.5 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀, 作为标准系列工作液。精密量取上述各工作液 2 mL 加入顶空进样瓶中, 密封, 即得对照品溶液。按上述色谱条件进行测定, 以乙醇体积分数为横坐标 (X), 乙醇峰面积与内标正丙醇峰面积之比为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 线性回归方程为 $Y=51.594 X+0.001\ 3$, $r=0.999\ 6$, 结果表明乙醇在 2.0~12.0 μL/mL 呈良好线性关系。

方法学考察结果如下: 精密度试验结果 RSD 为 4.65%, 12 h 稳定性试验结果 RSD 为 3.94%, 重复性试验结果 RSD 为 4.08%, 平均加样回收率为 98.05%, RSD 为 4.17%。

精密量取醇沉上清液 0.1 mL, 置于 50 mL 量瓶中, 精密加入内标正丙醇 0.5 mL, 再加水稀释至刻

度, 摇匀, 作为供试品溶液。按上述色谱条件, 测定在 10 °C 醇沉温度条件下, 不同醇料比参数对应的醇沉上清液中含醇量。当醇料比依次为 2.00 : 1、2.60 : 1、3.50 : 1、5.00 : 1 时, 醇沉上清液含醇量对应为 $(66.21 \pm 0.88) \%$ 、 $(72.07 \pm 1.52) \%$ 、 $(76.66 \pm 0.63) \%$ 、 $(81.17 \pm 0.71) \%$ 。该结果为后续沉淀物形态学研究提供参考。

2.5 醇沉沉淀物直观形态观察

通过直接观察沉淀物底部, 发现随着醇料比的增大, 醇沉沉淀物整体形态由细小、分散、疏松状态向团块、聚集、紧密状态变化, 结果见图 1。

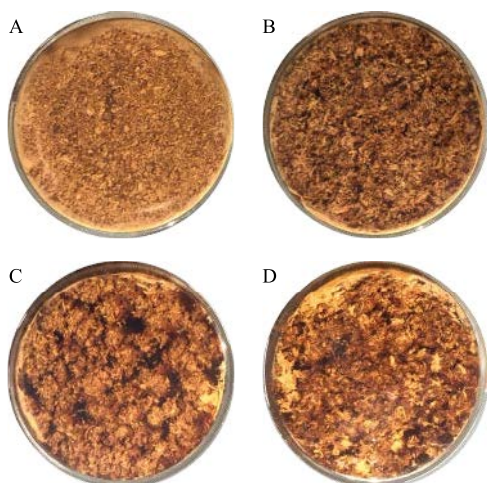


图 1 醇料比分别为 2.00 : 1 (A)、2.60 : 1 (B)、3.50 : 1 (C) 及 5.00 : 1 (D) 的双黄连制剂醇沉沉淀物直观图

Fig. 1 Visual map of ethanol precipitation of SHLP with ethanol to material ratios of 2.00 : 1 (A), 2.60 : 1 (B), 3.50 : 1 (C), and 5.00 : 1 (D), respectively

2.6 AFM 观察

借鉴以往相关文献分析方法^[11-12], 在不同醇料比条件下, 对已获得的沉淀物, 对应用 65%、70%、75%、80% 乙醇稀释, 配制质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 样品。取样品溶液 5 μL 滴在新鲜解离的云母片上, 自然晾干后置于 AFM 观察, 图像均在 Tapping 模式下采集, 扫描速度为 1 Hz, 获得相应的双黄连制剂醇沉沉淀物 AFM 图像, 结果见图 2。

随着醇料比的增大, 醇沉沉淀物微观聚集体由体积小、分散状态向体积大、更加团聚状态变化, 结果表明, 增加醇料比, 可使双黄连制剂醇沉沉淀物分子之间缠绕结合更加紧密, 进而形成更加密实且体积更大的聚集体形态。

2.7 醇沉沉淀物分形维数测定

通过调整移液器 (规格 1 mL) 取样吸头内径至

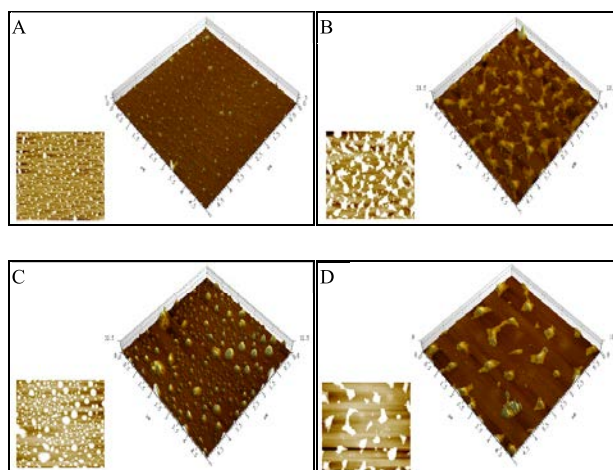


图 2 醇料比分别为 2.00 : 1 (A)、2.60 : 1 (B)、3.50 : 1 (C) 及 5.00 : 1 (D) 的双黄连制剂醇沉沉淀 AFM 图像

Fig. 2 AFM picture of ethanol precipitation of SHLP with ethanol to material ratios of 2.00 : 1 (A), 2.60 : 1 (B), 3.50 : 1 (C), and 5.00 : 1 (D), respectively

5 mm, 直接吸取双黄连醇沉的沉淀物 0.2 mL, 置于直径 60 mm 圆形平皿内, 获取醇沉沉淀显微原始图像。经 Matlab16a 软件对显微图像进行二值化处理, 结果见图 3。

在此基础上, 采用 Image-Pro Plus 6.0 软件, 获取二值图中, 投影面积 (A) 与特征周长 (P) 值数据, 构建醇沉沉淀物形态 A 与 P 值之间的函数关系, 即 $\ln A = D_f \ln P + \ln K$, 式中, K 为常数, 计算分形维数 (D_f)^[13], 结果见图 4。沉淀物 A 值与 P 值对应自然对数之间呈良好线性关系, 相关系数 (R^2) 均大于 0.96, 结果表明, 在不同醇料比条件下, 双黄连制剂醇沉沉淀物均具有良好的分形特征, 且密实程度可被分形维数定量描述。

不同醇料比 (2.00 : 1、2.60 : 1、3.50 : 1、5.00 : 1) 时醇沉沉淀物 D_f 分别为 1.48 ± 0.09 、 1.56 ± 0.12 、 1.63 ± 0.10 、 1.64 ± 0.12 ($n=6$)。随着醇料比的增加,

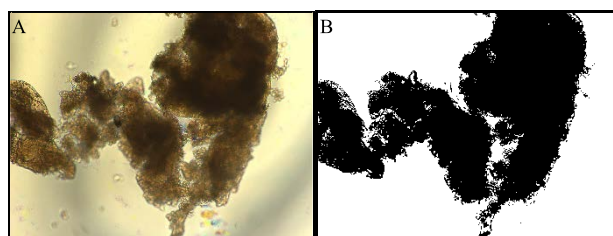


图 3 双黄连制剂醇沉沉淀物显微图像的原图 (A) 与二值图 (B)

Fig. 3 Original image (A) and binary image (B) of microscopic images of ethanol precipitation of SHLP

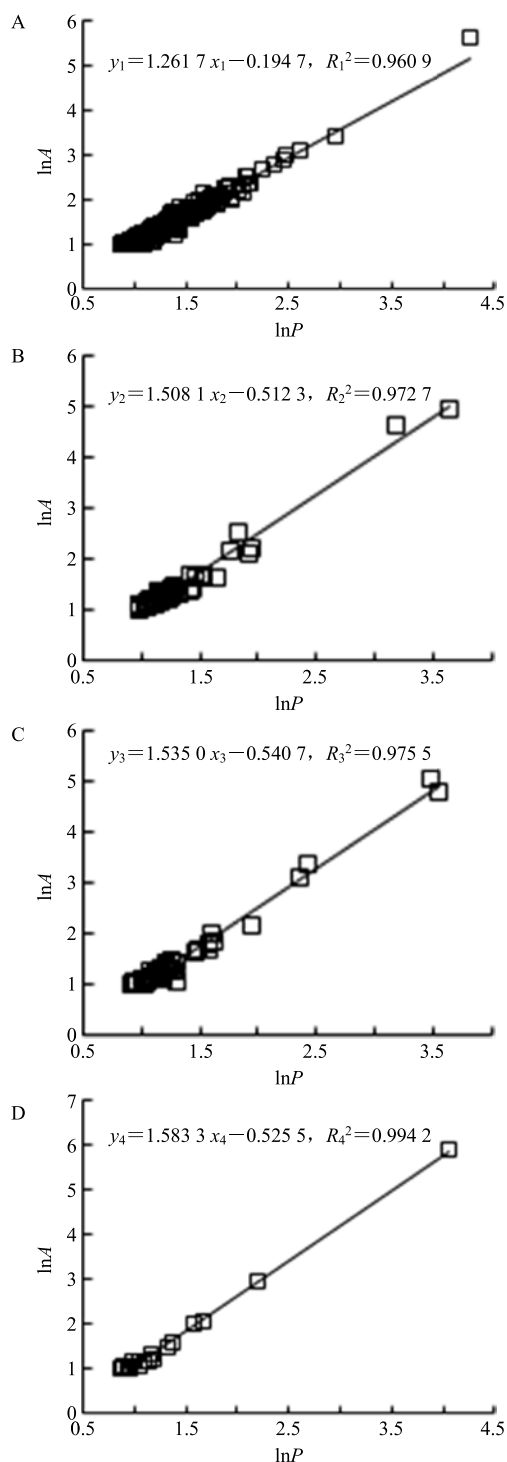


图 4 醇料比分别为 2.00 : 1 (A)、2.60 : 1 (B)、3.50 : 1 (C) 及 5.00 : 1 (D) 的醇沉淀物面积与特征周长自然对数拟合曲线

Fig. 4 Natural logarithm fitting curve of area and characteristic perimeter of ethanol precipitation precipitate with ethanol to material ratios of 2.00 : 1 (A), 2.60 : 1 (B), 3.50 : 1 (C), and 5.00 : 1 (D), respectively

醇沉淀物 D_f 变化曲线呈现出逐渐增大趋势, 结果表明, 提高醇料比, 可使沉淀物形态变得更加密实。

2.8 相关性分析

经 Pearson 相关性分析, 醇沉淀物 D_f 分别与指标成分综合保留率呈显著正相关 ($P < 0.01$), 而与滤饼含液率呈显著负相关 ($P < 0.01$), 结果见表 4。通过验证实验, 即按照双黄连制剂“制法”, 精确称取一定量的连翘和金银花, 按“2.1”项下制备不同醇料比下醇沉上清液样品, 计算指标成分综合保留率按“2.2”项下方法测定绿原酸和连翘苷含量, 计算滤饼含液率按“2.3”项下方法测定, D_f 按“2.7”项下方法测定, 结果显示, 各工艺水平对应的平均指标成分综合保留率依次为 $(76.11 \pm 2.21)\%$ 、 $(83.54 \pm 5.02)\%$ 、 $(82.53 \pm 3.84)\%$ 、 $(87.06 \pm 2.31)\%$ ($n=3$); 平均滤饼含液率依次为 $(60.81 \pm 1.53)\%$ 、 $(57.95 \pm 1.30)\%$ 、 $(55.14 \pm 1.95)\%$ 、 $(53.37 \pm 2.91)\%$ ($n=3$); D_f 依次为 1.485 ± 0.021 、 1.539 ± 0.051 、 1.676 ± 0.062 、 1.5391 ± 0.041 ($n=3$)。

与预测值比较, 各工艺水平对应指标成分综合保留率的偏差依次为 -4.93 ± 1.71 、 1.22 ± 4.18 、 -3.09 ± 5.15 、 4.74 ± 3.29 ($n=3$); 滤饼含液率的偏差依次为 2.14 ± 1.89 、 0.25 ± 1.35 、 -0.07 ± 2.63 、 -4.32 ± 2.78 ($n=3$)。结果表明, D_f 可作为双黄连制剂醇沉效果综合评价指标。

表 4 D_f 与醇沉效果评价指标相关性分析

Table 4 Correlation analysis of D_f and evaluation index of ethanol precipitation effect

醇沉效果指标	线性回归	r
指标成分综合保留率 (Y_1)	$Y_1 = 24.021 D_f + 45.358$	0.530**
滤饼含液率 (Y_2)	$Y_2 = -18.192 D_f + 85.691$	-0.627**

** $P < 0.01$

3 讨论

含醇量是中药制剂醇沉工艺重要控制参数, 直接影响原液中有效成分在醇沉上清液中的保留^[14]。目前, 各企业对含醇量测算方法仍依赖主观经验^[15], 使得源自不同企业的同一产品之间质量差异性增大。对此, 本课题组参考以往文献研究^[16], 将“醇料比”替代“含醇量”, 使实验操作更加简单易行。不仅如此, 由于醇料比受醇沉操作环境温度的影响, 不同温度条件对应的含醇量有所不同。因此, 笔者建议在构建醇料比与含醇量之间的关系时, 还应考虑环境温度因素的影响, 使醇料比的设定更加科学规范, 测算数据更加统一可靠。

本实验从宏观与微观视角, 均观察到随着醇料比的增加, 双黄连制剂醇沉沉淀物形态整体表现出

体积变大,密实程度增加的现象。对此,笔者认为可能与沉淀物中多糖分子形态变化及其相对含量有关^[17-18],即一方面,随着药液中乙醇含量的提高,使体系中的介电常数减小,降低水分子与糖类羟基之间结合的稳定性,相互缠绕的多糖分子链上的羟基之间更易形成稳定的氢键,促使多糖分子之间缠绕结合变的更加紧密^[19];另一方面,前人研究发现,在金银花水提液中,乙醇浓度越高,沉淀物中多糖相对含量越高^[20-21]。加之,金银花多糖与连翘多糖同具有果胶结构特征^[22-23]。由此推知,提高药液中的乙醇浓度,有利于双黄连制剂醇沉沉淀物中多糖相对含量的提高,从而增加多糖成分对沉淀物整体形态变化的影响。

机器视觉是利用计算机和摄像机代替人眼对客观事物进行视觉感知和解释的行为^[24],即将被摄取目标转化成图像信号,经图像处理系统分析,获取被摄目标物的形态信息,再将形态信息转变成数字化信号,根据数学模型判别的结果,对现场设备动作进行控制。本实验将分形理论应用于双黄连制剂醇沉工艺研究,不仅形成一套成熟的醇沉沉淀物图像采集方法,而且构建出沉淀物分形维数分别与指标成分综合保留率和滤饼含液率呈良好的定量关系数学模型。基于此,本课题组今后将借鉴其他学科领域在机器视觉方面的研究经验^[25],开展基于机器视觉的双黄连制剂醇沉工艺精细化控制研究。

参考文献

- [1] 杨明. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [2] 潘红辉, 邓海欣, 陈周全, 等. 999 感冒灵醇沉工艺得失均衡研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1376-1379.
- [3] 刘丽利. 中药注射剂致不良反应的原因及应对措施 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(6): 858-861.
- [4] 梁礼明, 陈明理, 刘博文, 等. 基于分形理论的支持向量机核函数选择 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2019, 43(3): 309-313.
- [5] 李冬梅, 金伟如, 王和平, 等. 高浓度悬浊液絮体分形结构的发展变化研究 [J]. 环境科学研究, 2005, 18(3): 39-42.
- [6] 柴朝晖, 杨国录, 陈荫. 淤泥絮凝体孔隙分形特征的提出、验证及应用 [J]. 武汉大学学报: 工学版, 2011, 44(5): 608-612.
- [7] 谢敏, 李好, 刘小波, 等. 微波调质对剩余污泥结构及其脱水性能的影响 [J]. 环境工程学报, 2016, 10(8): 4457-4466.
- [8] 邵峰, 俞梦莹, 蒋美林, 等. 搅拌速度对黄芪颗粒醇沉沉淀分形维数及醇沉效果的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(3): 612-616.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [10] 李恺, 叶志平, 王凤英, 等. 冷融技术联合化学调理对污泥脱水性能的影响及其机理 [J]. 环境科学学报, 2010, 30(3): 536-543.
- [11] 王小梅, 孙润广, 张静, 等. 两种方法提取的麦冬多糖结构及聚集行为的比较研究 [J]. 电子显微学报, 2013, 32(1): 54-61.
- [12] 汪海波, 刘大川, 汪海婴, 等. 燕麦 β -葡聚糖的分子链高级结构及溶液行为研究 [J]. 食品科学, 2008(10): 80-84.
- [13] 郭耀, 李志华, 杨成建, 等. 活性污泥物理结构对呼吸过程的影响 [J]. 环境科学, 2019, 40(6): 2813-2820.
- [14] 杜松, 罗爱勤, 刘美凤. 中药浸膏醇沉工艺中醇浓度概念与计算方法辨析 [J]. 中草药, 2012, 43(8): 1652-1655.
- [15] 周跃华. 关于中药复方制剂醇沉含醇量的调研 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2309-2314.
- [16] Zhang L, Yan B, Gong X C, *et al.* Application of quality by design to the process development of botanical drug products: A case study [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(1): 277-286.
- [17] 殷洪梅, 吕新勇, 萧伟. 金银花多糖的制备工艺优化及免疫活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4): 453-455.
- [18] 黄春阳, 黄挺章, 张航, 等. 正交设计优化连翘多糖的酶提取工艺及抗氧化活性研究 [J]. 化学世界, 2017, 58(1): 38-42.
- [19] 王博, 孙润广, 张静, 等. 羧甲基茯苓多糖结构的红外光谱表征与原子力显微镜观测 [J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(1): 88-92.
- [20] 张玉, 马力, 陈文, 等. 醇析水提法提取金银花多糖 [J]. 医药导报, 2006, 25(11): 1118-1120.
- [21] 丁洁, 闫光玲, 杨培, 等. 金银花多糖的指纹图谱及体外抗病毒活性研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1061-1067.
- [22] 谢明勇, 殷军艺, 聂少平. 天然产物来源多糖结构解析研究进展 [J]. 中国食品学报, 2017, 17(3): 1-19.
- [23] 朱超. 连翘多糖的分离纯化、结构鉴定与抗补体活性的研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2013.
- [24] 戴红玲. 基于 Fluent 流场分析与机器视觉絮体检测的微涡流絮凝工艺优化研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [25] 翟士才, 陆明刚. 基于机器视觉的混凝剂投加控制系统研究 [J]. 工业控制计算机, 2017, 30(9): 79-81.