

基于熵权法评价干燥方法对经典名方华盖散基准样品质量属性的影响

王冉¹, 杨凌宇³, 吴志峰³, 杨婧², 张爱玲², 罗晓健^{1,2}, 刘微^{1,2*}, 饶小勇^{1,2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

3. 江中药业股份有限公司, 江西 南昌 330096

摘要: 目的 优选经典名方华盖散基准样品的干燥方法。方法 采用真空干燥、真空带式干燥、喷雾干燥、冷冻干燥方法制备华盖散基准样品, 应用扫描电子显微镜、差式扫描量热分析、HPLC 等方法测定基准样品的质量属性, 以得粉率、玻璃化转变温度及成分含量转移率等为评价指标, 运用熵权法对各指标赋予权重进行综合评价。结果 喷雾干燥基准样品粒子呈类球形、粒径最小, 冷冻干燥基准样品不规则、蓬松、溶化性好。指标成分盐酸麻黄总碱、苦杏仁苷、橙皮苷、甘草苷、甘草酸转移率分别为 85.66%~104.78%、90.81%~104.16%、91.42%~94.86%、83.98%~94.69%、87.85%~94.45%, 指纹图谱相似度均大于 0.9。结论 经综合评价得出冷冻干燥方法最佳, 3 批验证工艺重复性、可行性较好, 为经典名方基准样品质量属性研究提供了理论依据和实践价值。

关键词: 经典名方; 华盖散; 干燥方法; 基准样品; 质量属性; 熵权法; 真空干燥; 真空带式干燥; 喷雾干燥; 冷冻干燥; 盐酸麻黄总碱; 苦杏仁苷; 橙皮苷; 甘草苷; 甘草酸

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)03-0768-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.010

Effect of drying method on quality attribute of benchmark samples of Huagai Powder Powder based on entropy weight method

WANG Ran¹, YANG Ling-yu³, WU Zhi-feng³, YANG Jing², ZHANG Ai-ling², LUO Xiao-jian^{1,2}, LIU Wei^{1,2}, RAO Xiao-yong^{1,2}

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Engineering Research Center for Manufacturing Technology of Solid Preparation of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

3. Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330096, China

Abstract: Objective To optimize the drying method of the classic popular prescription Huagai Powder (华盖散). **Methods** The benchmark samples of Huagai Powder were prepared by vacuum drying, belt vacuum drying, spray drying and freeze drying, using scanning electron microscopy, differential scanning calorimetry, high-performance liquid chromatography and other methods to determine the quality attributes of benchmark samples, taking powder yield, glass transition temperature and component content transfer rate as evaluation indexes, entropy weight method was used to give weight to each index for comprehensive evaluation. **Results** The particles of the spray-dried benchmark samples were spherical with the smallest particle size, while the freeze-dried benchmark samples are irregular, fluffy and had good solubility. The index components total ephedrine hydrochloride, amygdalin, hesperidin, liquiritin, and glycyrrhizic acid content transfer rate were 85.66%—104.78%, 90.81%—104.16%, 91.42%—94.86%, 83.98%—94.69%, 87.85%—94.45%, the similarity of fingerprints was greater than 0.9. **Conclusion** After comprehensive evaluation, it is concluded that the freeze-drying method was the best, and the three batches of verification processes have good repeatability and

收稿日期: 2022-07-14

基金项目: 江西省主要学科和技术带头人培养计划—领军人才项目 (20204BCJ22032); 江西省中医药中青年骨干人才 (第一批) 培养计划项目 (赣中医药科教[2020]2 号); 江西省中药学一流学科专项科研基金 (JXSYLXKZHYAO016)

作者简介: 王冉, 女, 硕士研究生, 主要从事中药制剂研究。Tel: 18720096550 E-mail: 1101442019@qq.com

*通信作者: 饶小勇, 男, 教授, 研究生导师, 主要从事中药固体制剂技术研究。Tel: (0791)87119662 E-mail: rxy1014@163.com

刘微, 女, 主要从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87119662 E-mail: 313061304@qq.com

feasibility, which provides a theoretical basis and practical value for the study of the quality attributes of the benchmark samples of classic popular prescriptions.

Key words: classic popular prescription; Huagai Powder; drying method; benchmark samples; quality attributes; entropy weight method; vacuum drying; belt vacuum drying; spray drying; freeze drying; ephedrine hydrochloride total alkaloids; amygdalin; hesperidin; liquiritin; glycyrrhizic acid

随着 2018 年《古代经典名方目录（第一批）》和《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》等政策文件不断出台^[1]，经典名方研究已成为关注的热点。经典名方基准样品的质量属性是评估与中医临床所用药物质量一致性与否的关键性参数^[2]，目前关于经典名方的研究主要集中在基准物质的关键信息考证、化学成分、质量标准以及量值传递等方面^[3-4]，缺乏对基准样品干燥方法以及干燥产物质量属性的研究。有学者认为基准样品采用冷冻干燥较好^[5-6]，但缺乏相关文献报道。2021 年国家药品监督管理局药审中心发布了《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》（2021 年第 36 号），该指导原则中提出了干燥方法对基准样品质量的影响，为此有必要开展经典名方基准样品干燥方法的研究。

经典名方华盖散出自《太平惠民和剂局方》^[7]，该方是由麻黄、煇苦杏仁、炒紫苏子、蜜炙桑白皮、橘红、赤茯苓、甘草 7 味中药组成，主治肺感寒邪、咳嗽上气、胸膈烦满、项背拘急、声重鼻塞、头昏目眩、痰气不利、呀呷有声。目前，华盖散的有关研究主要是提取浓缩工艺及药理功效^[8-9]，缺乏对基准样品干燥方法的探讨。干燥是影响中药制剂产品质量优劣的关键工艺之一^[10]，常见干燥方法有常压干燥、真空干燥、冷冻干燥、喷雾干燥以及真空带式干燥等^[11]。干燥产物的质量属性涉及到性状、色泽、粉体学性质以及成分含量转移率等多个指标，对多指标的评价有主观评价和客观评价 2 类方法，其中熵权法作为一种实用性和适应性较强的客观评价方法，可以根据样本的实际数据获得最优的权重，有效避免人为主观赋权造成偏差，获得的指标权重更为科学和客观，已被广泛应用于经济、工程和医药等领域^[12-14]。因此，本实验以经典名方华盖散为研究对象，以质量属性为评价指标，结合熵权法选出最佳干燥方法，为经典名方基准样品干燥方法的选择提供佐证和参考依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters e2695 型高效液相色谱仪，美国 Waters

公司；DKF-6060 型真空干燥箱，上海新苗制造有限公司；MJY5-2 型真空低温液体连续干燥机，上海敏杰制药机械有限公司；LGJ-30F 冷冻干燥机，北京松源华兴科技发展有限公司；B-290 喷雾干燥机，瑞士 Buchi 公司；Mastersizer3000 型激光粒度测定仪，美国马尔文仪器有限公司；DVS intrinsic 动态水分吸附仪，美国 SMS 公司；JL-A3 粉体特性测试仪、JZ-7 粉体振实密度仪，成都精新粉体测试设备有限公司；X-Rite Color i7 色差分析仪，爱色丽（上海）色彩科技有限公司；TM-3000 扫描电子显微镜（SEM），日本 Hitachi 公司；DSC8000 差示扫描量热仪，美国 Perkin-Elmer 公司；DDS-307A 电导率仪，上海仪电科学仪器股份有限公司。

1.2 材料

华盖散浓缩液，中药固体制剂制造技术国家工程研究中心中药室制备，批号 20211118；甲醇和乙腈，赛默飞世尔科技有限公司，色谱纯；其他试剂分析纯；对照品盐酸麻黄碱（批号 171241-201809，质量分数 100.0%），盐酸伪麻黄碱（批号 171237-201809，质量分数 99.8%），苦杏仁苷（批号 110820-201808，质量分数 88.2%）、橙皮苷（批号 110721-201617，质量分数 96.1%），甘草苷（批号 111610-201607，质量分数 93.1%），甘草酸铵（批号 110731-202021，质量分数 96.2%），均购自中国食品药品检定研究院。

2 方法与结果

2.1 华盖散基准样品的干燥

取经典名方华盖散煎煮液，在加热温度 60 ℃、真空度 -0.08 MPa 使用旋转蒸发仪进行减压浓缩，将适宜密度的浓缩液分别进行真空干燥、真空带式干燥、冷冻干燥以及喷雾干燥。具体干燥参数如下。

2.1.1 真空干燥 将相对密度为 1.28 g/cm³ (60 ℃) 的浓缩液平铺在托盘中，厚度约为 5 mm，置于 60 ℃ 真空干燥箱中进行干燥，干燥 36 h，真空度控制在 -0.1 MPa。

2.1.2 真空带式干燥 将相对密度为 1.20 g/cm³ (60 ℃) 的浓缩液以 9 Hz 的进液速度平铺在履带上，设置一区加热温度为 100 ℃、二区加热温度为

110 ℃、三区加热温度为 90 ℃，履带速度为 15 Hz 进行真空带式干燥，干燥 1.25 h，真空度控制在-0.1 MPa。

2.1.3 冷冻干燥 将相对密度为 1.10 g/cm³(60 ℃)的浓缩液平铺在托盘中，厚度约为 5 mm，置于冷冻干燥机中在-50 ℃下预冻 4 h，然后设置温度-40 ℃ 3 h、-30 ℃ 3 h、-20 ℃ 3 h，逐渐梯度升温到 30 ℃，保持 20 h。

2.1.4 喷雾干燥 将相对密度为 1.10 g/cm³(60 ℃)的浓缩液吸入到喷雾干燥机中，设置进风温度为 150 ℃，出风温度为 85 ℃，进液速度为 30 mL/min，干燥 2 h。

2.2 华盖散基准样品物理性质的评价

基准样品的物理性质有色差、含水量、休止角等，该些性质可以较好地反映样品的性状、流动性、吸湿性以及贮藏稳定性等。以下测试环境温度为室温，湿度控制在 30%~40%。

2.2.1 含水量与得粉率 得粉率是干燥考察的重要指标，且浸膏粉中的含水量对制备工艺、产品性状以及储藏稳定性产生一定的影响^[15]。含水量的测定参照《中国药典》2020 年版四部 0832 水分测定法第二法(烘干法)，计算供试品中含水量，平行 3 份，取平均值，结果见表 1。可见，干燥方法对基准样品含水量在相应干燥参数条件下影响差异性较小。

得粉率是指样品实际得粉量与理论得粉量的百分比。结果见表 2，可见，干燥方法对基准样品的得粉率会产生一定的影响，冷冻干燥得粉率最高，真空带式干燥和真空干燥得粉率较低且差异较小，原因可能是由于真空干燥和真空带式干燥平铺于托盘与履带上损耗较大^[16]。

由于干燥方法的原理不同，导致干燥方法对浸膏的受热时间和温度有一定影响，因此，后续干燥方法的选择研究需要考虑样品的受热时间和温度。

2.2.2 粒径大小与分布 粒径大小与分布是影响粉体流动性的重要因素之一，对产品质量差异和成分

表 1 干燥方法对华盖散基准样品含水量及得粉率的影响

Table 1 Influence of drying method on moisture content and powder yield of Huagai Powder benchmark samples

干燥方法	干燥时间/h	药液质量/g	得粉率/%	含水量/%
真空干燥	36.00	267.98	88.88	7.58
真空带式干燥	1.25	512.17	87.64	6.62
冷冻干燥	48.00	356.34	94.82	6.43
喷雾干燥	2.00	428.15	91.18	7.61

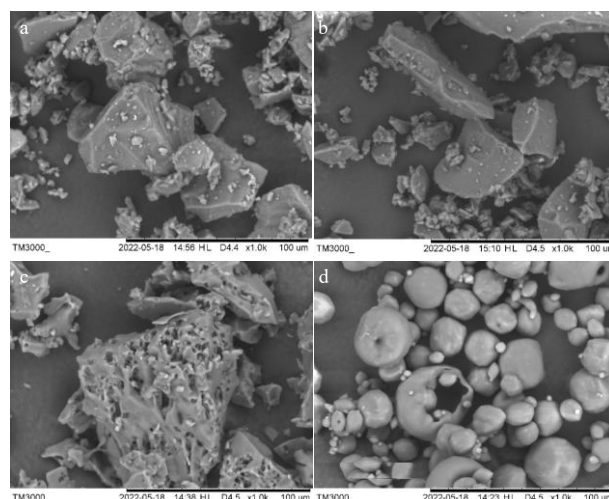
的溶出有着显著的影响^[17]，采用马尔文激光粒径测定仪测定样品的粒径大小及分布。取样品适量，设置参数为气压 280 kPa (2.8 bar)、进料速度 28%，记录 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} (D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 分别表示粒径小于该值的粒子占 10%、50%、90%)，平行 3 份，结果见表 2。可见，真空干燥、真空带式干燥与冷冻干燥的基准样品均具有较大的 D_{50} 与 D_{90} ，且差异性较小，喷雾干燥基准样品的 D_{50} 与 D_{90} 最小，分析原因可能是喷雾干燥过程中样品经过雾化，呈小液滴状分散，导致了干燥后的基准样品粒径较小^[18]。

表 2 干燥方法对华盖散基准样品粒径大小及分布的影响

Table 2 Influence of drying method on particle size and distribution of Huagai Powder benchmark samples

干燥方法	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$
真空干燥	6.18±0.05	47.04±0.36	126.34±0.44
真空带式干燥	4.31±0.11	40.18±0.30	118.47±4.50
冷冻干燥	9.61±0.06	43.17±0.54	116.87±2.54
喷雾干燥	7.92±0.42	15.84±0.20	28.98±0.46

2.2.3 粒子形态 粒子形态是粉体性质的一个评价指标，对粉体流动性有显著影响^[19]。采用 SEM 观察粒子的内部结构与表面特征^[20]，取基准样品少量铺于显微镜铜台上，置 SEM 下观察，在 15 kV 的电压下拍摄样品的表面微观形态，结果见图 1。由图 1-a、b 可观察到，真空干燥与真空带式干燥所得样品粒子较大、形状不规则，原因可能是样品由饼状干燥物经过粉碎后导致^[21]；由图 1-c 可观察到，冷



a-真空干燥 b-真空带式干燥 c-冷冻干燥 d-喷雾干燥
a-vacuum drying b-belt vacuum drying c-spray drying d-freeze drying

图 1 干燥方法对华盖散基准样品粒子形态的影响

Fig. 1 Effect of drying method on particle morphology of Huagai Powder benchmark samples

冻干燥所得样品粒子蓬松、多孔, 原因可能与冷冻干燥原理有关; 由图 1-d 可观察到, 喷雾干燥所得样品粒子较小且均匀分布。通过对粒子形态的观察, SEM 图观察结果与粒径大小测定结果具有相关性。

2.2.4 流动性 流动性是粉体性质的评价指标之一, 粉体流动性对产品的装量差异^[22]及颗粒得率^[23]有着直接影响, 评价粉体流动性好坏的常用指标为休止角和压缩度(CI)。取基准样品分别测定休止角、堆密度和振实密度^[24], 并计算出 CI, 平行 3 份, 结果见表 3。可见, 休止角均大于 40°、CI 均大于 20%, 表明 4 种干燥方法均具有较差的流动性。真空干燥与喷雾干燥具有较大的休止角, 原因可能是含水量较高时, 导致粉体黏性较大, 阻碍了粉末的流动性能^[25]; 喷雾干燥 CI 值最大, 原因可能是喷雾干燥基准样品粒径较小, 粒子圆球形其表面积大使得粒子接触面增加, 粒子之间的范德瓦尔斯相互作用增强, 使得粒子的压缩度增强^[26-27]。

表 3 干燥方法对华盖散基准样品流动性的影响

Table 3 Effect of drying method on flow ability of Huagai Powder benchmark samples

干燥方法	休止角/(°)	堆密度/ (g·mL ⁻¹)	振实密度/ (g·mL ⁻¹)	CI/%
真空干燥	49.39±0.72	0.58±0.01	0.95±0.01	39.48±0.48
真空带式干燥	45.15±0.88	0.56±0.01	0.95±0.01	40.80±0.62
冷冻干燥	42.91±1.46	0.36±0.01	0.57±0.02	36.60±2.17
喷雾干燥	49.31±0.53	0.44±0.02	0.77±0.01	42.40±2.76

2.2.5 玻璃化转变温度 (glass transition temperature, T_g) T_g 是无定形物质稳定性评价指标, 受物质吸湿性的影响^[28]。罗晓健等^[29]认为 T_g 的降低是浸膏粉颗粒发生黏结和结块的主要原因, 含水量升高导致 T_g 降低, 影响了中药浸膏粉的贮存, 故 T_g 对物料贮存条件的选择具有重要指导意义^[30]。采用差示扫描量热仪测定基准样品的 T_g , 取样品 3~5 mg, 设置扫描程序^[31]为快速降温至 -30 °C, 从 -30 °C 开始, 以 120 °C/min 速率快速升温至 120 °C, 等温 5 min, 以 100 °C/min 速率快速降温至 -30 °C, 等温 5 min, 最后以 20 °C/min 速率进行连续扫描, 升温至 120 °C, 平行 3 份, 结果见图 2。样品测定前过 100 目筛后进行近绝干处理, 减小含水量与粒径对 T_g 的影响。由图 2 可知, 真空干燥、带式干燥、冷冻干燥、喷雾干燥 4 种干燥方法基准样品的 T_g 依次为 33.82、32.58、30.08、33.00 °C, 表明干燥方法对

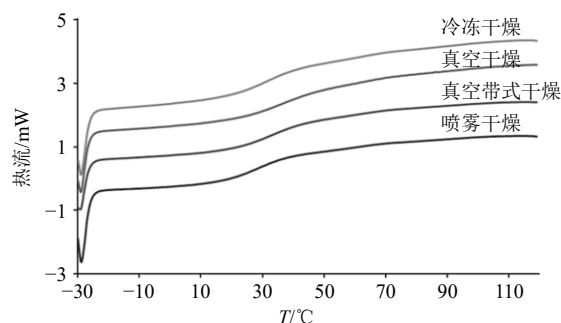


图 2 干燥方法对华盖散基准样品 T_g 的影响

Fig. 2 Influence of drying method on T_g of Huagai Powder benchmark samples

基准样品 T_g 无显著影响 ($P>0.05$)。

2.2.6 临界相对湿度 (critical relative humidity, CRH) CRH 是对物料加工过程与储藏具有重要意义^[32]。采用动态水分吸附仪测定^[33], 设定实验温度为 25 °C, 相对湿度 (relative humidity, RH) 从 0 逐步增加到 90%, 递增幅度均为 10%, 结果见图 3。可见, 真空干燥、真空带式干燥、冷冻干燥、喷雾干燥的 CRH 依次为 56.81、58.02、58.79、59.22。真空干燥的 CRH 与吸湿速率较其他 3 种干燥方法稍低, 可能是由于真空干燥的基准样品粒径最大, 粒子结构紧密, 粉末化程度相对低, 比表面积小, 从而降低了 CRH 与吸湿速率^[34]。

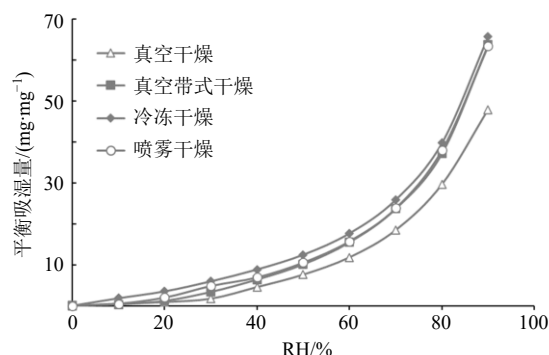


图 3 干燥方法对华盖散基准样品 CRH 的影响

Fig. 3 Effect of drying method on CRH of Huagai Powder benchmark samples

2.2.7 溶化性 溶化性是颗粒剂质量评价的指标之一, 粉体的溶化性直接影响产品的溶解性能。溶解性总固体 (total dissolved solids, TDS) 是指可溶性固体无机盐和有机盐在水中溶解的总量^[35]。溶化性的评定主要是靠肉眼观察溶液的溶解变化, 无客观的量化评定, 因此本实验采用 TDS 表征基准样品的溶化性。TDS 的测定采用电导率仪进行测定, 将水溶液放到恒温磁力搅拌加热锅中进行控温, 温度设

置 80 ℃, 搅拌速度为 300 r/min, 时刻记录样品的 TDS 值, 结果见图 4。可见, 冷冻干燥基准样品的溶化速率是最快的, 喷雾干燥次之, 真空干燥与真空带式干燥的溶化速率无明显差异, 分析原因可能是由于真空干燥与真空带式干燥基准样品的粒径大小相近、形态相似, 导致其溶化速率相近; 冷冻干燥由图 1-c 可知样品疏松多孔, 更利于溶解; 喷雾干燥样品粒径小, 比表面积大, 同样加快溶解速度。

2.2.8 颜色 颜色是性状检查的一项重要内容。利用色差仪测定样品的 L^* 、 a^* 、 b^* 值, 计算 E_{ab}^* [36], 平行 3 份, 结果见表 4。可见, 干燥方法对样品颜色有明显差异 ($P < 0.05$)。真空干燥与喷雾干燥基准样品 a^* 值较大、 L^* 值较小, 表明基准样品颜色较深且偏红, 可能是由于较长的干燥时间或干燥温度较高致使干燥过程中水分不及时排出的原因 [37-38]。

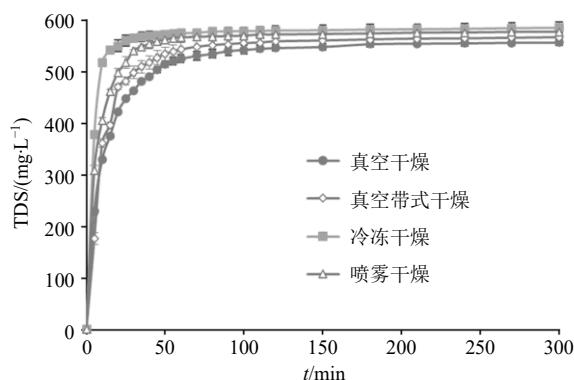


图 4 干燥方法对华盖散基准样品溶化性的影响

Fig. 4 Effect of drying method on solubility of Huagai Powder benchmark samples

表 4 干燥方法对华盖散基准样品颜色的影响

Table 4 Influence of drying method on color of Huagai Powder benchmark samples

干燥方法	L^*	a^*	b^*	E_{ab}^*
真空干燥	55.30 ± 0.86	8.33 ± 0.25	16.49 ± 0.70	58.3 ± 0.94
真空带式干燥	60.66 ± 0.77	6.92 ± 0.32	17.91 ± 0.69	63.63 ± 0.81
冷冻干燥	58.99 ± 0.35	5.82 ± 0.16	17.72 ± 0.50	61.87 ± 0.39
喷雾干燥	55.31 ± 0.16	7.45 ± 0.06	19.43 ± 0.29	59.09 ± 0.14

2.3 华盖散基准样品化学性质的评价

基准样品的化学性质常用指标成分含量或转移率、HPLC 指纹图谱进行表征, 指标成分的测定及 HPLC 指纹图谱的建立, 可以反映样品化学成分的稳定性。

2.3.1 盐酸麻黄总碱、苦杏仁苷 指标成分的量值传递贯穿整个制剂工艺流程, 过程的检测可以使工

艺流程更加合理和科学 [39]。

本实验盐酸麻黄总碱及苦杏仁苷测定方法参考封义玲等 [40] 在“近红外光谱在线采集技术检测华盖散提取液浓缩过程中的相关指标”中含量测定方法。

2.3.2 橙皮苷

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Phenomenex Synergi™ Polar-RP 80A 柱 (250 mm × 4.6 mm, 4 μm); 流动相为甲醇-水 (40:60); 进样量为 10 μL; 体积流量为 1 mL/min; 柱温为 30 ℃; 检测波长为 284 nm。

(2) 供试品溶液制备: 精密称取华盖散基准样品适量, 至锥形瓶中, 精密吸取甲醇 50 mL, 称定质量, 超声提取 20 min, 放冷, 称定质量, 加甲醇补足减失的质量, 摇匀, 过 0.22 μm 滤膜, 即得供试品溶液。

(3) 对照品溶液的制备: 精密称取橙皮苷对照品适量, 加甲醇配制成质量浓度为 55.70 μg/mL 的橙皮苷对照品溶液, 备用。

(4) 阴性样品溶液的制备: 按照华盖散处方, 制备缺橘红阴性样品, 取适量阴性样品, 按供试品溶液制备方法制备阴性样品溶液。

(5) 专属性考察: 分别吸取供试品溶液、阴性样品溶液、对照品溶液各 10 μL, 按确定色谱条件进样分析, 记录色谱图 (图 5)。发现供试品溶液中橙皮苷在上述色谱条件下分离良好, 阴性样品对橙皮苷的测定均无干扰, 表明该方法专属性良好。

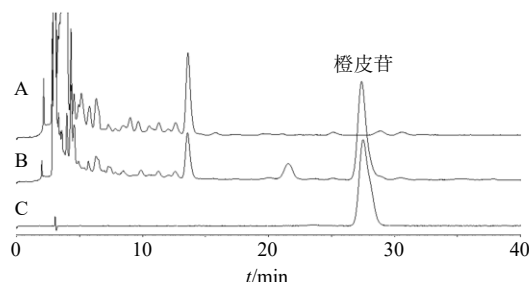


图 5 缺橘红阴性样品 (A)、华盖散基准样品 (B) 和橙皮苷对照品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 5 HPLC of negative sample without *Citri Exocarpium Rubrum* (A), Huagai Powder benchmark sample (B), hesperidin reference substance (C)

(6) 线性关系考察: 以甲醇为溶剂, 制备含橙皮苷 402.928、201.464、100.725、50.366、25.183、12.592 μg/mL 的系列质量浓度对照品溶液, 吸取上述溶液各 10 μL, 按确定色谱条件进样分析, 以橙皮苷质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程: 橙皮

苷 $Y=2 \times 10^7 X+1\ 877.9$, $R^2=0.999\ 7$, 结果表明橙皮苷在 $12.592 \sim 402.928\ \mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

(7) 精密度考察: 取适量对照品溶液, 按确定色谱条件连续进样 6 次记录峰面积, 结果橙皮苷峰面积的 RSD 为 0.21%, 表明仪器精密度良好。

(8) 重复性考察: 精密称取华盖散基准样品适量, 平行制备 6 份供试品溶液, 按确定色谱条件进样分析, 记录峰面积, 计算得橙皮苷质量分数的 RSD 为 0.84%, 表明该方法重复性好。

(9) 稳定性考察: 取同一份供试品溶液, 室温放置, 按确定色谱条件, 于制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样分析, 记录峰面积, 结果橙皮苷峰面积的 RSD 为 2.72%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

(10) 加样回收考察: 精密称取华盖散基准样品 6 份, 按已知质量浓度的 100% 加入橙皮苷对照品溶液, 制备加样供试品溶液, 按确定色谱条件进样分析, 记录峰面积, 计算回收率。结果橙皮苷的平均回收率为 98.13%, RSD 为 1.22%, 结果表明该方法准确度良好。

2.3.3 甘草苷、甘草酸

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Phenomenex Synergi™ Polar-RP 80A 柱 ($250\ \text{mm} \times 4.6\ \text{mm}$, $4\ \mu\text{m}$); 流动相为乙腈-0.05% 磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~8 min, 19% 乙腈; 8~35 min, 19%~50% 乙腈; 35~36 min, 50%~100% 乙腈; 36~40 min, 100%~19% 乙腈; 进样量为 $10\ \mu\text{L}$; 体积流量为 $1\ \text{mL/min}$; 柱温为 $30\ ^\circ\text{C}$; 检测波长为 $237\ \text{nm}$ 。

(2) 供试品溶液的制备: 精密称取华盖散基准样品适量, 至锥形瓶中, 精密吸取 70% 乙醇 $50\ \text{mL}$, 称定重量, 超声提取 20 min, 放冷, 称定质量, 加 70% 乙醇补足减失的质量, 摇匀, 过 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤膜, 即得供试品溶液。

(3) 对照品溶液的制备: 分别精密称取甘草苷、甘草酸铵对照品适量, 加 70% 乙醇配制成质量浓度分别为 21.625 、 $24.109\ \mu\text{g/mL}$ 的甘草苷、甘草酸对照品溶液, 备用。

(4) 阴性样品溶液的制备: 按照华盖散处方, 制备缺甘草阴性样品, 取适量阴性样品, 按供试品溶液制备方法制备阴性样品溶液。

(5) 专属性考察: 分别吸取供试品溶液、阴性样品溶液、对照品溶液各 $10\ \mu\text{L}$, 按确定色谱条件进样分析, 记录色谱图 (图 6)。结果发现, 供试品

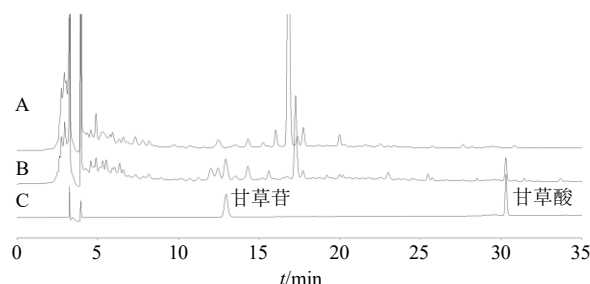


图 6 缺甘草阴性样品 (A)、华盖散基准样品 (B) 以及甘草苷和甘草酸对照品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 6 HPLC of negative sample without *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (A), Huagai Powder benchmark sample (B), glycyrrhizin and glycyrrhizic acid reference substances (C)

溶液中甘草苷、甘草酸在上述色谱条件下均分离良好, 阴性样品无干扰, 表明该方法专属性良好。

(6) 线性关系考察: 以 70% 乙醇为溶剂制备含甘草苷 216.250 、 108.125 、 54.063 、 27.031 、 13.516 、 $6.758\ \mu\text{g/mL}$ 与甘草酸 241.090 、 120.545 、 60.273 、 30.137 、 15.069 、 $7.535\ \mu\text{g/mL}$ 的系列质量浓度混合对照品溶液, 吸取上述溶液各 $10\ \mu\text{L}$, 按确定色谱条件进样分析, 分别以甘草苷、甘草酸的质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程: 甘草苷 $Y=6 \times 10^6 X-291.5$, $R^2=0.999\ 9$; 甘草酸的回归方程为 $Y=6 \times 10^6 X-24\ 779$, $R^2=0.999\ 9$; 结果表明甘草苷在 $6.758 \sim 216.250\ \mu\text{g/mL}$ 、甘草酸在 $7.535 \sim 241.090\ \mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

(7) 精密度考察: 取适量对照品溶液, 按确定色谱条件连续进样 6 次记录峰面积, 甘草苷峰面积的 RSD 为 0.49%, 甘草酸峰面积的 RSD 为 0.30%, 表明仪器精密度良好。

(8) 重复性考察: 精密称取华盖散基准样品适量, 平行制备 6 份供试品溶液, 按确定色谱条件进样分析, 记录峰面积, 计算得甘草苷质量分数的 RSD 为 0.68%, 甘草酸质量分数的 RSD 为 0.75%, 表明该方法重复性好。

(9) 稳定性考察: 取同一份供试品溶液, 室温放置, 按确定色谱条件, 于制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样分析, 记录峰面积, 结果甘草苷峰面积的 RSD 为 0.65%, 甘草酸峰面积的 RSD 为 0.76%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

(10) 加样回收考察: 精密称取华盖散基准样品 6 份, 按已知质量浓度的 100% 加入甘草苷、甘草酸对照品溶液, 制备加样供试品溶液, 按确定色谱条

件进样分析,记录峰面积,计算回收率。甘草苷的平均回收率为 91.57%,RSD 为 0.43%,甘草酸的回收率为 113.05%,RSD 为 0.50%,结果表明该方法准确度良好。

2.3.4 基准样品含量测定 取 4 种干燥方法所得基准样品适量,制备成供试品溶液,按照确定色谱方法进行盐酸麻总碱、苦杏仁苷、橙皮苷、甘草苷及甘草酸的测定,每份样品平行 3 份,指标成分含量的转移率以基准样品浓缩液中的含量为比较对象,结果见表 5。可见真空干燥样品的盐酸麻黄总碱、苦杏仁苷及甘草酸、甘草苷的转移率最低,原因可能是由于加热时间过长,成分发生降解,导致含量的降低。4 种干燥方法的橙皮苷含量差异较小,表明干燥方法对基准样品橙皮苷的含量影响较小。

指标成分转移率=干膏粉中指标成分含量/浓缩液中指标成分含量

表 5 干燥方法对华盖散基准样品指标成分的影响

Table 5 Influence of drying method on index components of Huagai Powder benchmark samples

干燥方法	转移率/%				
	盐酸麻黄总碱	苦杏仁苷	橙皮苷	甘草苷	甘草酸
真空干燥	85.66	90.81	94.86	83.98	87.85
真空带式干燥	104.78	104.16	93.35	91.91	93.45
冷冻干燥	103.01	102.01	94.31	94.69	94.45
喷雾干燥	100.32	100.90	91.42	92.94	92.91

2.3.5 指纹图谱 指纹图谱是中药复方制剂质量控制系统中重要的评价指标,是中药制剂工艺全过程综合的、可量化控制的有效手段^[41-42]。

(1) 供试品溶液制备:取基准样品适量,加 50 mL 甲醇超声 10 min,过 0.22 μm 滤膜,即得。

(2) 对照品溶液制备:同“2.3.1”“2.3.2”“2.3.3”项对照品溶液制备方法。

(3) 色谱条件:色谱柱为 Phenomenex Synergi™ Polar-RP 80A 柱(250 mm×4.6 mm, 4 μm);流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~15 min, 1.5%乙腈;15~25 min, 1.5%~3.0%乙腈;25~35 min, 3%~10%乙腈;35~65 min, 10%~20%乙腈;65~110 min, 20%~40%乙腈;110~135 min, 40%~60%乙腈;进样量为 10 μL;柱温为 25 ℃;体积流量 0.8 mL/min,波长为 210 nm 及 237 nm。

(4) 指纹图谱相似度评价:将色谱数据以 cdf. 的格式导入 2012 年版《中药色谱指纹图谱相似度

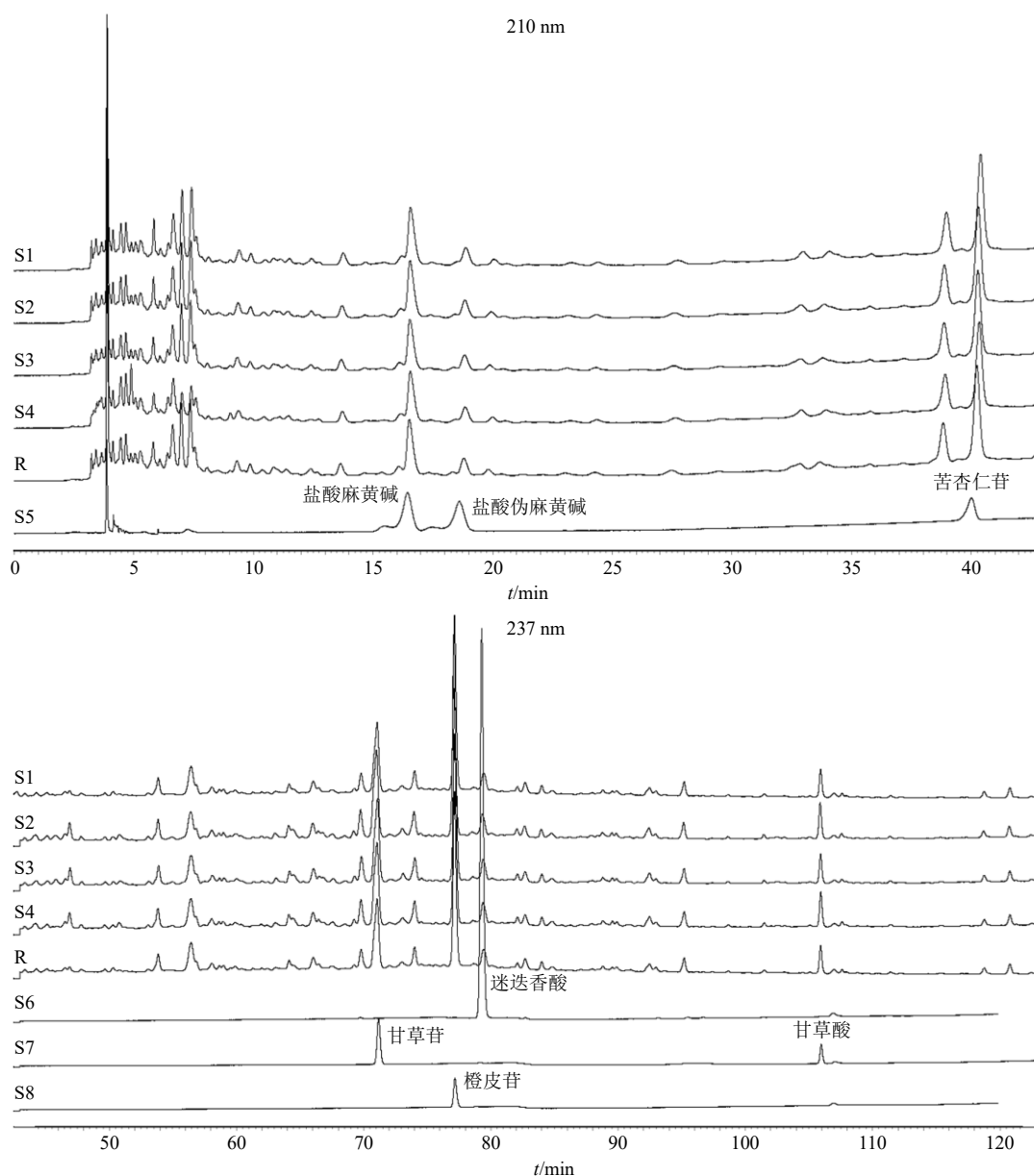
评价系统》进行评价,以平均数法,时间窗宽度为 0.1 min 的模式进行全谱峰匹配,计算指纹图谱的相似度。

(5) 精密度考察:取经典名方华盖散基准样品,制备一份供试品溶液,按确定色谱条件进行测定,连续进样 6 次,得到色谱图。依照指纹图谱相似度评价方法,计算相似度。将盐酸伪麻黄碱作为 210 nm 波长段参照峰,橙皮苷作为 237 nm 波长段参照峰,计算各特征峰的相对保留时间和相对峰面积。结果表明指纹图谱相似度在 0.9 以上,12 个特征峰相对保留时间的 RSD<0.5%,相对峰面积的 RSD<3.0%,表明方法精密度良好。

(6) 重复性考察:取经典名方华盖散基准样品,共 6 份,平行制备供试品溶液,按确定色谱条件进行测定,得到色谱图。依照指纹图谱相似度评价方法,计算相似度。将盐酸伪麻黄碱作为 210 nm 波长段参照峰,橙皮苷作为 237 nm 波长段参照峰,计算各特征峰的相对保留时间和相对峰面积。结果表明指纹图谱相似度在 0.9 以上,12 个特征峰的相对保留时间的 RSD<0.5%,相对峰面积的 RSD<3.0%,表明方法重复性良好。

(7) 稳定性考察:取经典名方华盖散基准样品,制备供试品溶液,分别置于室温下放置 0、3、6、9、12、24 h,按确定色谱条件进行测定,得到色谱图。依照指纹图谱相似度评价方法,计算相似度。将盐酸伪麻黄碱作为 210 nm 波长段参照峰,橙皮苷作为 237 nm 波长段参照峰,计算各特征峰的相对保留时间和相对峰面积。结果表明,指纹图谱相似度在 0.9 以上,12 个特征峰的相对保留时间的 RSD<0.5%,相对峰面积的 RSD<3.0%,表明方法稳定性良好。

(8) 基准样品指纹图谱测定:将 4 种干燥方法所得基准样品及华盖散浓缩液制备成供试品溶液,按确定色谱条件进行测定,得到色谱图。依照指纹图谱相似度评价方法,计算相似度。指纹图谱分为 2 波长段,在波长 210 nm (0~43 min,图 7) 中,样品(S1~S4)与对照品(S5)指纹图谱比较,可以指认盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷色谱峰。在波长 237 nm (43~125 min,图 7) 中,样品(S1~S4)与对照品(S6、S7、S8)指纹图谱比较,可以指认甘草苷、橙皮苷、迷迭香酸、甘草酸色谱峰,共指认了 7 个色谱峰,在样品指纹图谱中均可以找到。将 4 种干燥方法基准样品与浓缩液样品的



S1-冷冻干燥 S2-喷雾干燥 S3-真空带式干燥 S4-真空干燥 R-对照指纹图谱 S5-苦杏仁苷、盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱对照品 S6-迷迭香酸对照品 S7-甘草苷、甘草酸对照品 S8-橙皮苷对照品
S1-freeze drying S2-spray drying S3-vacuum belt drying S4-vacuum drying R-reference fingerprint S5-reference substances of amygdalin and ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride S6-rosemary acid reference substance S7-glycyrrhizin and glycyrrhizic acid reference substance S8-hesperidin reference substance

图 7 不同干燥方法华盖散基准样品指纹图谱及对照图谱

Fig. 7 Fingerprints and comparisons of Huagai Powder benchmark samples of different drying methods

HPLC 指纹图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)”软件中,选择平均数法,设置时间窗宽度为 0.1 min 模式,采用多点校正进行色谱峰匹配,以华盖散浓缩液为对照指纹图谱(R),真空干燥、真空带式干燥、喷雾干燥及冷冻干燥的 HPLC 指纹图谱与对照指纹图谱(R)的相似度在波长 210 nm 依次为 0.990、0.991、0.996、0.999,在波长 237 nm 依次为 0.989、0.995、0.998、0.999,

表明经典名方华盖散 4 种干燥方法基准样品与浓缩液的化学成分差异较小。

2.4 熵权法对华盖散基准样品质量属性测定数据的统计与分析

熵权法是基于差异驱动原理以各评价指标数值波动情况确定指标权重的客观评价方法^[43],突显出各评价指标对综合评价值的贡献,有效避免人为因素所带来的偏差。本实验在对不同干燥方法所得基

准样品质量属性考察过程中评价指标较多,且实验结果无法统一比较,故选用熵权法对质量属性测定结果进行客观综合评价。以含水量、得粉率、休止角、 span (粒径分布的宽窄范围)、 E_{ab}^* 、CI、含量转移率作为评价指标进行权重系数分配,根据相关文献给出的步骤^[44-46],运用极差法进行无量纲标准化处理。评价指标如含水量、休止角等越小越好,而得粉率、转移率等越大越好,数据进行归一化处理时分为正向指标和负向指标,所得综合评价值越高表示其干燥方法越好。

建立原始评价指标的 X 矩阵与标准化后数据的 X^* 矩阵如下,计算 P_i ,将标准化的评价指标矩阵转换为“概率”矩阵 (P),计算第 i 项评价指标的信息熵 (H_i),得到第 i 项评价指标的熵权 (W_i)。

对于 1 个 m 行 n 列的概率矩阵,综合评价指标 $M_m = P_{1m}W_1 + P_{2m}W_2 + P_{3m}W_3 + P_{4m}W_4 + P_{5m}W_5 + P_{6m}W_6 + P_{7m}W_7 + P_{8m}W_8 + P_{9m}W_9 + P_{10m}W_{10}$ 。 W_i 是各评价指标的权重值,即含水量、得粉率、休止角、 span 、 E_{ab}^* 、CI 及盐酸麻黄总碱、苦杏仁苷、橙皮苷、甘草苷、甘草酸转移率的权重值依次为 0.136 6、0.104 4、0.145 0、0.122 3、0.080 9、0.089 6、0.063 2、0.063 4、0.067 7、0.063 6、0.063 3。得到的综合评价值 (M)

$X =$	7.58	6.62	6.43	7.61
	88.88	87.64	94.82	91.18
	49.39	44.99	42.91	49.31
	2.55	2.84	2.48	1.33
	58.30	63.63	61.87	59.09
	39.47	40.80	36.60	42.40
	85.66	104.78	103.01	100.32
	90.81	104.16	102.01	100.90
	94.86	93.35	94.31	91.42
	83.98	91.91	94.69	92.94
$X^* =$	87.85	93.45	94.45	92.91
	0.025 4	0.839 0	1.000 0	0.000 0
	0.172 7	0.000 0	1.000 0	0.493 0
	0.000 0	0.679 0	1.000 0	0.012 3
	0.192 1	0.000 0	0.238 4	1.000 0
	1.000 0	0.000 0	0.330 2	0.851 8
	0.505 2	0.275 9	1.000 0	0.000 0
	0.000 0	1.000 0	0.907 4	0.766 7
	0.000 0	1.000 0	0.839 0	0.755 8
	1.000 0	0.561 0	0.840 1	0.000 0
$X^* =$	0.000 0	0.740 4	1.000 0	0.836 6
	0.000 0	0.848 5	1.000 0	0.766 7

$P =$	0.013 6	0.450 0	0.536 4	0.000 0
	0.103 7	0.000 0	0.600 3	0.296 0
	0.000 0	0.401 5	0.591 3	0.007 3
	0.134 3	0.000 0	0.166 7	0.699 1
	0.458 3	0.000 0	0.151 3	0.390 4
	0.283 6	0.154 9	0.561 5	0.000 0
	0.000 0	0.373 9	0.339 3	0.286 7
	0.000 0	0.385 4	0.323 3	0.291 3
	0.416 5	0.233 7	0.349 9	0.000 0
	0.000 0	0.287 3	0.388 0	0.324 6
$P =$	0.000 0	0.324 4	0.382 4	0.293 2

$$H_i = [0.542\ 5\ 0.650\ 4\ 0.514\ 3\ 0.590\ 4\ 0.729\ 0\ 0.700\ 0\ 0.788\ 3\ 0.787\ 6\ 0.773\ 2\ 0.786\ 9\ 0.788\ 1]$$

$$W_i = [0.136\ 6\ 0.104\ 4\ 0.145\ 0\ 0.122\ 3\ 0.080\ 9\ 0.089\ 6\ 0.063\ 2\ 0.063\ 4\ 0.067\ 7\ 0.063\ 6\ 0.063\ 3]$$

见表 7,可见,冷冻干燥的综合评价值最高,故确定冷冻干燥是经典名方华盖散的最佳干燥方法。

2.5 华盖散基准样品干燥方法工艺验证性试验

为考证确定的冷冻干燥方法的稳定性与可行性,进行了 3 批工艺验证,测定了干燥所得基准样品的关键质量属性,结果见表 8。3 批验证试验结果表明,冷冻干燥工艺稳定、重现性好,可作为经典名方华盖散基准样品的干燥方法。

表 7 不同干燥方法华盖散基准样品的综合评价值

Table 7 Comprehensive evaluation values of Huagai Powder benchmark samples of different drying methods

干燥方法	M	干燥方法	M
真空干燥	0.137 2	冷冻干燥	0.424 0
真空带式干燥	0.226 2	喷雾干燥	0.212 6

表 8 冷冻干燥 3 批华盖散基准样品验证试验结果

Table 8 Verification test results of three batches of Huagai Powder benchmark samples of freeze drying

样品	含水 量/%	得粉 率/%	转移率/%				
			盐酸麻 黄总碱	苦杏 仁苷	橙皮苷	甘草苷	甘草酸
1	6.48	95.40	96.49	97.20	96.57	93.40	94.01
2	6.52	96.04	95.63	109.37	96.33	94.35	95.11
3	6.38	95.92	94.24	101.80	96.37	94.54	94.97

3 讨论

本实验以经典名方华盖散为对象进行 4 种干燥方法基准样品质量属性对比研究,发现干燥方法对基准样品的物理性质,如粒径、流动性、色差、溶化性等影响较大。实验结果显示,各基准样品物理

性质之间存在关联性,如冷冻干燥的基准样品微观粒子形态疏松多孔,可起到毛细管作用促进水分向样品内部渗透,致使样品更易溶解与吸湿。中药提取物普遍具有较强吸湿性,浸膏粉吸湿后容易发生结块。结块性是中药制剂制造与贮存过程中常见的问题,与含水量、粒径大小及玻璃化转变温度等有关,因此,对于基准样品的物理性质测定是极为重要的。

本实验进行 4 种干燥方法基准样品化学性质对比,主要是对华盖散处方中君药麻黄中盐酸麻黄总碱,臣药煨苦杏仁中苦杏仁苷,佐药橘红中橙皮苷,使药甘草中甘草苷及甘草酸进行含量测定,从君臣佐使 4 个方面进行多指标成分含量检验,采用了多指标成分的含量测定,有别于采用单一含量测定作为化学成分检测的思路,选择指标成分更科学、更全面。本实验依据前期指纹图谱方法的摸索,选定了流动相种类及流动相比比例,并发现低体积流量(0.8 mL/min)时盐酸麻黄总碱分离度较好。建立了双波长指纹图谱的测定方法,与董自亮等^[47]建立的华盖散指纹图谱单波长方法相比,增加了臣药苦杏仁与紫苏子迷迭香酸特征峰。

本实验结合熵权法对基准样品质量属性进行客观评价,由综合评价值可知,冷冻干燥>真空带式干燥>喷雾干燥>真空干燥,对优选出的冷冻干燥方法进行 3 批验证,发现工艺较稳定、重现性好,故认为冷冻干燥为经典名方华盖散基准样品最佳干燥方法。但是,冷冻干燥方法存在干燥时间较长、能耗较高、设备投资大等问题^[48],考虑经典名方复方制剂工业化生产干燥方法的可行性和生产连续性,可采用真空带式干燥。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张星,张臻,林夏,等.经典名方制剂开发的主要环节关键技术问题探析[J].中草药,2021,52(21):6724-6731.
- [2] 代云桃,靳如娜,吴治丽,等.基于标准汤剂(物质基准)的经典名方制备工艺和质量标准研究[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(2):164-174.
- [3] 徐瑞杰,薛蓉,梅茜,等.经典名方枳实薤白桂枝汤物质基准的量值传递研究[J].中草药,2022,53(9):2650-2658.
- [4] 刘国华,蒲玉红,朱仁愿,等.清胃散关键信息考证[J].中成药,2022,44(12):3959-3963.
- [5] 闵会,徐斌,郑亚纯,等.经典名方苓桂术甘汤物质基准质量控制标准研究[J].中国药品标准,2022,23(6):587-595.
- [6] 葛楠,李志能,闫广利,等.经典名方固阴煎基准样品 HPLC 指纹图谱研究[J].中草药,2022,53(24):7730-7739.
- [7] 宋·太平惠民和剂局.太平惠民和剂局方[M].北京:人民卫生出版社,1985:140.
- [8] 霍炳杰,宋彦茹,张洁,等.基于 TMT 蛋白质组学探讨华盖散对 H1688 和 A549 肺癌细胞增殖、凋亡影响的作用机制研究[J].中医杂志,2021,62(16):1434-1440.
- [9] 邓丽兴,黄继章,冯丽雅,等.华盖散配合神阙穴隔姜灸治疗过敏性鼻炎临床研究[J].中外医学研究,2022,20(3):49-52.
- [10] 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.
- [11] 董德云,关键,金日显,等.带式真空干燥技术在中药浸膏干燥过程中的研究和应用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):310-313.
- [12] 代珊,李帅,张爱军,等.基于基准关联度和 AHP-熵权法综合评价经典名方小续命汤古今提取工艺[J].中草药,2022,53(3):726-734.
- [13] 李芳,李东坪.基于熵权法的组合评价模型[J].信息技术与信息化,2021(9):148-150.
- [14] 虞晓芬,傅玳.多指标综合评价方法综述[J].统计与决策,2004(11):119-121.
- [15] 李淞明,周永全,王玲,等.中药浸膏粉物理性质及其表征方法的研究进展[J].中成药,2015,37(11):2491-2494.
- [16] 沈善明.介绍两种中药连续真空浸膏干燥机[J].医药工程设计,2007,28(1):22-23.
- [17] 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.
- [18] 秦庆雨,李宇宇,李文虎,等.不同干燥方式下叶蛋白-辣椒素微胶囊理化特性研究[J].农业机械学报,2022,53(2):378-385.
- [19] 郝敬强,杨白雪,孙微,等.羧甲淀粉钠来源差异对其性质及其功能的影响[J].药学学报,2020,55(5):1022-1029.
- [20] Can K A, Baskaya H, Guzel O, et al. Characterization of some physicochemical properties of spray-dried and freeze-dried sour cherry powders[J]. J Food Process Preserv, 2020, 44(12), doi: 10.1111/JFPP.14975.
- [21] 李淞明,周永全,王玲,等.中药浸膏粉物理性质及其表征方法的研究进展[J].中成药,2015,37(11):2491-2494.
- [22] 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.
- [23] 李洁, 杜若飞, 冯怡, 等. 中药浸膏粉物理性质与干法制粒工艺的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1606-1609.
- [24] 王永洁, 陈桢, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4123-4130.
- [25] 张孝娜, 孙会敏, 王珏, 等. 羧甲基纤维素钠质量一致性评价及性能参数智能可视化研究 [J]. 药学学报, 2020, 55(8): 1923-1931.
- [26] Haider C, Palzer S. *Agglomeration in the Food Industry—A Result of Particle Contact Mechanisms* [M]. Berlin: Springer-Verlag, 2016: 7.
- [27] Bindra D S, Desikan S. Impact of micromeritic properties of an active pharmaceutical ingredient on its compaction behavior [J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, 20(2): 129-138.
- [28] Patel N G, Serajuddin A T M. Moisture sorption by polymeric excipients commonly used in amorphous solid dispersion and its effect on glass transition temperature: I. Polyvinylpyrrolidone and related copolymers [J]. *Int J Pharm*, 2022, 616: 121532.
- [29] 罗晓健, 刘慧, 梁红波, 等. 中药浸膏粉的玻璃化转变及其应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 192-197.
- [30] 曹秋芳, 饶小勇, 张尧, 等. 玻璃化转变现象在药剂学中的应用研究进展 [J]. 药学学报, 2021, 56(5): 1301-1313.
- [31] 刘慧, 罗晓健, 何雁, 等. 不同 DE 值麦芽糊精对五味子喷雾干燥粉性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3016-3021.
- [32] 向超群, 王英利, 詹先成, 等. 几种常见药物临界相对湿度与溶解度 关系初探 [J]. 中国药房, 2009, 20(31): 2413-2415.
- [33] 许燕, 何雁, 张爱玲, 等. 基于动态水分吸附法的金银花喷干粉吸湿特性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3353-3358.
- [34] 金慧臻, 狄留庆, 汪晶, 等. 中药浸膏粉体吸湿及改性技术研究进展 [J]. 中成药, 2011, 33(11): 1960-1964.
- [35] Devesa R, Dietrich A M. Guidance for optimizing drinking water taste by adjusting mineralization as measured by total dissolved solids (TDS) [J]. *Desalination*, 2018, 439: 147-154.
- [36] 甄臻, 李慧芬, 刘静, 等. 基于粉末和显微特征颜色数字化的生地黄与熟地黄判别 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7438-7446.
- [37] Kulapichitr F, Borompichaichartkul C, Fang M, *et al.* Effect of post-harvest drying process on chlorogenic acids, antioxidant activities and CIE-Lab color of Thai Arabica green coffee beans [J]. *Food Chem*, 2022, 366: 130504.
- [38] 闫梦真, 王瑞生, 王金淼, 等. 星点设计-响应面法优选菊苣叶干燥方法和炮制工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(7): 1957-1964.
- [39] 钟文蔚, 郑东阳, 邹洪荟, 等. 基于中药液、固体物料指标成分含量相关性的膜工艺评估方法创新研究: 以杜仲叶水提液为例 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3234-3238.
- [40] 封义玲, 罗晓健, 赖衍清, 等. 近红外光谱在线采集技术检测华盖散提取液浓缩过程中的相关指标 [J]. 中国药房, 2020, 31(03): 303-308.
- [41] 鄢海燕, 邹纯才. 《中国药典》(2010 年版~2020 年版)中药指纹(特征)图谱应用进展与展望 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(1): 150-155.
- [42] 钱婉智, 卢娜, 胡倩, 等. Box-Behnken 响应面法辅以指纹图谱优化瓜蒌子油超声提取工艺 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(18): 1512-1523.
- [43] 卜胜娟, 徐爱军, 熊季霞. 基于熵权改良 TOPSIS 法对某三甲医院医疗服务质量综合评价 [J]. 中国卫生统计, 2017, 34(1): 53-54.
- [44] 王文举, 姚益家. 北京经济高质量发展指标体系及测度研究 [J]. 经济与管理研究, 2021, 42(6): 15-25.
- [45] 李淼, 王星星, 康小东, 等. 基于信息熵理论的哮喘方水提取工艺优选研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2113-2117.
- [46] 谢凡, 施崇精, 杨秀清, 等. 基于信息熵理论的正交设计结合指纹图谱优选加味四妙颗粒的提取工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1331-1337.
- [47] 董自亮, 夏芳, 官柳, 等. 华盖散制剂-药材谱峰匹配指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(3): 425-429.
- [48] 刘松雨, 黄勤挽, 吴纯洁, 等. 冷冻干燥技术在中药领域的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 930-936.

[责任编辑 郑礼胜]