

## 水提干法制粒的中药配方颗粒溶化性与粉体物理属性相关性研究

汪盛华<sup>1,3</sup>, 秦春娟<sup>1</sup>, 安双凤<sup>1</sup>, 闫明<sup>1,2,3\*</sup>, 徐芳芳<sup>2,3</sup>, 张书嘉<sup>2</sup>, 章晨峰<sup>2,3</sup>, 王团结<sup>1,2,3</sup>, 王振中<sup>1,2,3</sup>, 肖伟<sup>1,2,3\*</sup>

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023
2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001
3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

**摘要:** 目的 为加快实现中药生产过程中对中药配方颗粒的质量控制, 从粉体物料属性出发, 探究其对水提工艺下干法制粒的中药配方颗粒溶化性影响机制。方法 以 60 种中药配方颗粒及中间体混合粉为研究对象, 通过对各品种混合粉体属性进行测定, 建立粉体物性参数与颗粒溶化性关联模型。采用二维矩阵热点图对各品种间及物性指标间相似性进行分析, 结合系统聚类分析对其进行归类, 并运用多元统计方法初步筛选影响水提工艺下中药配方颗粒溶化性的关键因素。结果 各品种间粉体物性参数相关系数在-0.951~1.000, 并按照各品种物理属性大致可以分为 5 类, 结合变量投影影响值 (variable importance for the projection, VIP)、自变量回归系数与方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 分析, 最终筛选出其休止角 ( $\alpha$ )、含水量 (HR)、吸湿性 ( $H$ ) 与比表面积 (SSA) 4 个指标为影响中药配方颗粒溶化性的关键物料属性 (critical material attributes, CMAs)。结论 基于中药粉体物料属性与数据分析初步探寻影响水提条件下干法制粒的中药配方颗粒的溶化性机制, 为后期工艺改进提供参考。

**关键词:** 水提工艺; 干法制粒; 中药配方颗粒; 中间体粉末; 物理属性; 多元统计分析; 溶化性; 相关性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)05-1439-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.010

## Relationship between solubility of traditional Chinese medicine formula granules and physical properties of powder by water extraction and dry granulating technology

WANG Sheng-hua<sup>1,3</sup>, QIN Chun-juan<sup>1</sup>, AN Shuang-feng<sup>1</sup>, YAN Ming<sup>1,2,3</sup>, XU Fang-fang<sup>2,3</sup>, ZHANG Shu-jia<sup>2</sup>, ZHANG Chen-feng<sup>2,3</sup>, WANG Tuan-jie<sup>1,2,3</sup>, WANG Zhen-zhong<sup>1,2,3</sup>, XIAO Wei<sup>1,2,3</sup>

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China
3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

**Abstract: Objective** In order to accelerate the quality control of traditional Chinese medicine (TCM) formula granules in the process of production, this experiment explored the influencing mechanism of powder material properties on the solubility of dry granule under water extraction technology. **Methods** A total of 60 kinds of TCM formula granules and intermediate powder were selected as the research object, and the correlation model between the physical parameters of the powder and the solubility of the particles was established by measuring the properties of the powder. Two-dimensional matrix heat map was used to analyze the similarity of the physical properties among different varieties, and the classification was combined with systematic cluster analysis. Multivariate statistical method was used to preliminarily screen the key factors affecting the solubility of TCM formula granules under the water extraction process. **Results** The correlation coefficients of the physical properties of powder among different varieties were between -0.951—1.000, and could be roughly divided into five categories according to its physical properties of each variety. Combined with

收稿日期: 2022-08-24

基金项目: 连云港市重大技术攻关“揭榜挂帅”项目: 中药口服固体制剂智能化连续制造关键技术研究 (CGJBGS2101)

作者简介: 汪盛华, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新药的研究与开发。E-mail: shwang20031018@163.com

\*通信作者: 肖伟, 中国工程院院士, 研究员级高级工程师, 博士生导师, 研究方向为中药新药的研究与开发。E-mail: kanionlunwen@163.com  
闫明, 男, 博士, 研究方向为中药新药研发。E-mail: ymhezhihuo@163.com

the variable importance for the projection (VIP), the regression coefficient of independent variable and the variance inflation factor (VIF) analysis, Finally, the four indexes of angle of repose ( $\alpha$ ), water content (HR), hygroscopicity ( $H$ ) and specific surface area (SSA) were selected as the critical material attributes (CMAs) affecting the solubility of TCM formula particles. **Conclusion** Based on material properties and data analysis of TCM powder, this study preliminarily explored the dissolution mechanism of TCM formula granules that affected dry granule under water extraction conditions, to provide a reference for the later process improvement.

**Key words:** water extraction process; dry granule; TCM formula granules; intermediate powder; physical properties; multivariate statistical analysis; dissolubility; correlation

中药配方颗粒是指由净制合格的单味饮片经提取精制后,干燥、制粒而成的颗粒<sup>[1]</sup>,相较于中药饮片而言,具有易于服用、体积小、携带方便等特点,因此也受到患者的广泛认可<sup>[2]</sup>。从国家首次提出中药配方颗粒试点工作开始,到2021年2月国家药品监督管理局等多部门宣布关于终止中药配方颗粒试点工作,时间间隔已近30年;伴随国家相关法规制度的出台与完善,中药配方颗粒在质量控制方面得到快速发展<sup>[3-5]</sup>。虽国家大力扶持中药配方颗粒的发展,但与此同时在质量控制方面仍然面临诸多问题与挑战<sup>[6]</sup>。例如在实际大生产过程中,因中间体物料属性差异导致生产工序上出现析出、焦屑等溶化性问题,影响最终产品质量。

溶化性是颗粒剂考察的重要指标,也是反映质量属性的外在体现。本研究从中药粉体物料属性角度,探讨水提工艺下干法制粒的中药配方颗粒溶化性的影响机制,运用 SeDeM 专家系统<sup>[7-10]</sup>及粉体学属性对中间体粉末与颗粒进行综合表征<sup>[11-12]</sup>。采用二维矩阵热图与系统聚类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)对各品种物性参数间相似性进行评价与归类分析,并通过运用多元统计分析方法偏最小二乘回归(partial least squares regression method, PLS)与主成分分析(principal component analysis, PCA)建立物料粉体学属性与颗粒溶化率之间的相关模型,初步筛选出关键物料属性(critical material attributes, CMAs),为后期相关品种工艺改进提供参考。中药物料属性复杂,理化性质较多,单一变量分析不能很好地呈现各指标间的相互关系,且无法对全部信息进行综合分析,而PCA和PLS可以克服单变量分析方法的缺陷,实现对多变量多因素的全面分析与判别<sup>[13-14]</sup>。PCA是一种基于数学降维思维,将原来变量重新组合成几个能反映尽可能多变量信息的综合变量的统计方法<sup>[15-16]</sup>。PLS是建立在自变量的潜变量关于因变量的潜变量矩阵上的线性回归模型,可以实现多种数据分析的综合运用<sup>[17-18]</sup>。本研究中从提取工艺角度出发,以水提条件下干法

制粒得到的60种中药配方颗粒为研究对象,结合2种多元统计方法对收集到的60种中药配方颗粒混合粉与对应颗粒进行模型关联分析,以建立起中药配方颗粒中间体粉体学与颗粒溶化性相互关系,从物料本身属性阐明水提工艺下中药配方颗粒质量影响机制。

## 1 仪器与材料

Mettler Toledo 204 型万分之一电子天平,梅特勒-托利多;Bettersize 2600 型激光粒度分布仪、BT1001 型智能粉体特性测试仪,丹东百特仪器有限公司;50 mm×30 mm 玻璃量瓶,东方科教仪器产;MYP11-2 型磁力搅拌器,上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司;HWS26 型电热恒温水浴锅、DHG-9145A 型电热鼓风干燥箱、LHS-250HC-II 型恒温恒湿箱,上海一恒科学仪器有限公司。

生产真实世界中对水提工艺下的中药配方颗粒制粒前一步混合粉及干法制粒所得颗粒进行收集,60种中间体物料信息见表1,所有物料均购自江苏康缘药业股份有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 粉体与颗粒质量属性表征方法

**2.1.1 松装密度 ( $D_a$ )** 采用智能粉体特性测试仪测定。待各元件组装及参数设置(进料速度 4 mg/s, 进料时间 300 s)后,把空的 100 mL 量杯放在天平上进行称定质量,将待测粉末加入振动筛中,启动进料待样品充满量杯并溢出后停止,用刮板将量杯口刮平后取出称定质量,计算  $D_a$ ,平行测定 3 次。

**2.1.2 振实密度 ( $D_c$ )** 使用智能粉体特性测试仪固定体积法测定。按照提示组装相应组件并完成参数设置后,称定空的 100 mL 量杯后,将空杯与 100 mL 延长筒连接,向量筒里加入样品后启动振实,经 250 Hz、1250 次振动后取下延长筒,用刮板将杯口刮平后称定质量,计算  $D_c$ ,平行测定 3 次。

**2.1.3 豪斯纳比 (IH)** 由  $D_c$  与  $D_a$  计算得到,计算公式如下<sup>[12,19]</sup>。

$$IH = D_c / D_a$$

表 1 60 种中药配方颗粒品名与批号

Table 1 Name and batch number of 60 kinds of TCM formula granules

品名	缩写	批号	品名	缩写	批号
密槐角	MHJ	211001	石韦	SW	211201
黄芩	HQ	211001	酒黄芩	JHQ	220101
诃子	HZ	211001	桑枝	SZ	220101
泽兰	ZL	211101	荷叶	HY	220101
乌梅	WM	211101	醋香附	CXF	220101
前胡	QH	211101	炙甘草	ZGC	220101
乌药	WY	211101	夏枯草	XKC	220101
苦参	KS	211101	蜜桑白皮	MSBP	220101
木蝴蝶	MHD	211101	小蓟	XJ	220101
香附	XF	211101	药用大黄	YYDH	220101
制巴戟天	ZBJT	211101	当归	DG	220101
槐花	HH	211101	炙胀果甘草	ZZGGC	220101
桔梗	JG	211201	延胡索	YHS	220101
陈皮	CP	211201	天花粉	THF	220101
何首乌	HSW	211203	黄柏	HB	220101
麸炒枳壳	FCZQ	211201	射干	SG	220101
远志	YZ	211201	紫苏子	ZSZ	220101
酒当归	JDG	211201	焦山楂	JSZ	220101
合欢花	HHH	211201	盐杜仲	YDZ	220101
合欢皮	HHP	211201	蜜百合	MBH	220101
瓜蒌	GL	211201	熟地黄	SDH	220101
红参	HS	211201	秦皮	QP	220201
红景天	HJT	211201	杜仲	DZ	220201
银柴胡	YCH	211201	百合	BH	220201
生地	SD	211201	蜜枇杷叶	MPPY	220201
醋北柴胡	CBCH	211201	地肤子	DFZ	220201
防风	FF	211201	土茯苓	TFL	220201
猫爪草	MZC	211201	酒苘蓉	JCR	220201
肿节风	ZJF	211201	续断	XD	220201
醋延胡索	CYHS	211201	淡竹叶	DZY	220201

2.1.4 卡尔指数 (IC) 由  $D_a$  与  $D_c$  计算而得, 公式如下<sup>[12,19]</sup>。

$$IC=(D_c-D_a)/D_c$$

2.1.5 颗粒间孔隙率 ( $I_e$ ) 由  $D_a$  与  $D_c$  计算而得, 公式如下<sup>[12,19]</sup>。

$$I_e=(D_c-D_a)/(D_cD_a)$$

2.1.6 休止角 ( $\alpha$ ) 采用智能粉体特性测试仪固定底面积法测定。按照提示组装好各元件及设置参数 (进料速度 4 mg/s, 进料时间 200 s) 后, 向振动筛

中加入样品, 启动振动, 直至下落粉末在平台形成对称圆锥体且平台周围都有粉体落下, 停止测定休止角, 平行测定 3 次。

2.1.7 粒径 ( $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ ) 与比表面积 (specific surface area, SSA)、均匀性 (uniformity, UN) 使用激光粒度分布仪进行测试。取适量待测粉末置于激光粒度仪干法进样器中, 以空气为分散媒介, 分别测定累积粒度分布数达到 10%、50%、60%、90% 时所对应的粒径  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$  及 SSA、UN。

2.1.8 粒径分布范围 (width) 与分布宽度 (span) 由粒径  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$  计算而得, 公式如下<sup>[12,19]</sup>。

$$width=D_{90}-D_{10}$$

$$span=(D_{90}-D_{10})/D_{50}$$

2.1.9 粒径  $< 50 \mu\text{m}$  百分比 (Pf) 采用激光粒度分布仪, 加入适量待测粉末样品于干法进样器中, 以空气为介质, 计算 Pf。

2.1.10 相对均齐度指数 (I0) 使用激光粒度分布仪, 以空气为介质, 将粉末样品加入干法进料斗中, 测定粉末的粒度分布, 计算每个粒径范围内待测粉末所占的百分比。分别选取粒径 355、212、100、50  $\mu\text{m}$  4 个粒径节点的粉末进行计算, 公式如下<sup>[12,19]</sup>。

$$I0=F_m[100+(d_m-d_{m-1})F_{m-1}+(d_{m+1}-d_m)F_{m+1}+(d_m-d_{m-2})F_{m-2}+(d_{m+2}-d_m)F_{m+2}\cdots+(d_{m+n}-d_m)F_{m+n}]$$

$n$  为所确定的粒径范围个数,  $F_m$  代表粉末粒径在多数范围的质量百分比,  $F_{m-1}$  为多数粒径范围下一层筛子截留粉末的质量百分比,  $F_{m+1}$  为多数粒径范围上一层筛子截留粉末的质量百分比,  $d_m$  为多数粒径范围的粉末平均值,  $d_{m-1}$  为多数粒径范围下一层筛子截留粉末平均粒径,  $d_{m+1}$  为多数粒径范围上一层筛子截留粉末的平均粒径

2.1.11 吸湿性 ( $H$ ) 取洗净干燥后的具塞称量瓶, 敞口置于事先设置好的恒温恒湿箱 [温度 ( $25 \pm 2$ )  $^{\circ}\text{C}$ , 湿度 ( $75 \pm 2$ ) %] 中平衡 12 h, 盖上盖子, 取出称定质量 ( $M_1$ ), 加入约 1 g 待测粉末于瓶中称定质量 ( $M_2$ ), 并平铺于称量瓶底部。将称量瓶继续敞口于恒温恒湿箱中, 24 h 后盖好称量瓶瓶盖, 精密称定质量 ( $M_3$ ), 计算公式如下。

$$H=(M_3-M_2)/(M_2-M_1)$$

2.1.12 含水量 (HR) 取干燥恒定质量过的具塞称量瓶 ( $M_4$ ), 向瓶中加入约 2 g 待测粉末称定 ( $M_5$ ), 并平铺于瓶底, 置于 105  $^{\circ}\text{C}$  鼓风干燥箱中先恒定质量 5 h 后取出放置室温称定质量, 再放回干燥箱中恒定质量 1 h, 取出, 放置室温称定质量 ( $M_6$ ), 计算公式如下。

$$HR = (M_5 - M_6) / (M_5 - M_4)$$

**2.1.13 颗粒溶化性** 参考《中国药典》2020年版<sup>[20]</sup>三部0104颗粒剂溶化性测定方法：称取约10 g颗粒样品 ( $M_7$ ) 于250 mL烧杯中，加入200 mL热水  $[(75 \pm 2)^\circ\text{C}]$  搅拌5 min，趁热滤过，将滤液转移置已恒定质量的蒸发皿 ( $M_8$ ) 上蒸干，放入105 °C干燥箱干燥至恒定质量，取出放入干燥器中放凉后称定质量 ( $M_9$ )，计算溶化率 (dissolution rate, DR)，计算公式如下。

$$DR = (M_9 - M_8) / M_7$$

**2.2 数据分析方法**

采用 GraphPad Prism 软件 (Version 8.0, 美国 GraphPad Software 公司) 对各品种物性指标间相似性进行分析，并绘制二维相关系数矩阵热点图。运用 SPSS Statistics 软件 (Version 24.0, 美国 IBM 公司) 对各品种粉体学测定数据进行标准化，结合 SIMCA 软件 (Version 14.1, 瑞典 MKS Umetrics 公司) 建立 HCA、PCA-PLS 相关性模型预测分析。

**2.3 各品种间物性指标的相关性分析**

以60个中药配方颗粒制粒前一步混合粉及颗

粒为研究对象，各粉体学指标测得的数据见表2。同时以各品种的18个物性指标构建物料属性相关性热点图 (图1) 分析，以科学评价各品种在物理属性上的相关性。热点图 (图1) 中各品种在同一指标上颜色越深或者色差一致，说明品种在该物性指标上相似性越高，反之，若各品种在某一指标上色差越大，表明在该指标上品种间相关性越差。结果显示，各品种在  $D_a$ 、 $D_c$ 、IH、 $I_c$ 、IC、HR、I0 及  $D_{10}$ 、UN、span 上存在较高相似性，在  $a$  及  $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、Pf、SSA、width 上存在差异，各品种间物性指标相关系数为  $-0.951 \sim 1.000$ ，其物性指标间的相关性需做进一步分析。

**2.4 粉体物料属性的多元统计分析**

基于上述各品种物性指标间相关性分析，以18个参数表征数据做进一步 HCA，通过离差平方和法 (Ward) 计算类间相关系数，对60个中药配方颗粒进行分类 (图2)。结果显示，60种中药配方颗粒按粉体学属性可归为5类，其中 CYHS、THF、YHS、MBH 与 BH 中药配方颗粒聚为一类，HQ、MHJ、JG、ZBJT、GL、HY、SDH、MPPY、CXF、JSZ、

表2 60个品种18个物性指标测定数据

Table 2 Determination data of 18 physical properties of 60 varieties

样品	$\alpha/^\circ$	$D_a/$ ( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ )	$D_c/$ ( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ )	$I_c$	IC	IH	HR/ %	H/%	$D_{10}/$ $\mu\text{m}$	$D_{50}/$ $\mu\text{m}$	$D_{60}/$ $\mu\text{m}$	$D_{90}/$ $\mu\text{m}$	UN	SSA/ ( $\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$ )	I0	span	width/ $\mu\text{m}$	Pf/%
MHJ	48.73	0.29	0.61	1.85	0.53	2.13	6.27	22.47	8.91	26.31	36.17	136.27	1.51	130.00	0.001 0	4.84	127.36	68.65
HQ	47.08	0.43	0.80	1.06	0.46	1.84	6.21	19.38	2.96	23.96	54.28	164.80	2.21	293.65	0.002 2	6.75	161.84	58.53
HZ	43.51	0.28	0.50	1.63	0.45	1.82	5.17	13.42	4.56	14.05	16.85	37.18	0.70	251.00	0.000 0	2.32	32.62	95.39
ZL	45.43	0.19	0.39	2.71	0.52	2.06	4.37	18.44	4.71	12.51	14.64	28.19	0.60	243.00	0.000 0	1.88	23.48	97.82
WM	50.62	0.38	0.73	1.24	0.48	1.91	7.49	21.70	9.55	29.68	39.75	88.20	0.84	122.17	0.000 6	2.65	78.65	68.42
QH	45.58	0.34	0.57	1.19	0.40	1.68	8.10	28.73	11.80	32.00	39.02	73.73	0.60	105.70	0.000 2	1.94	61.93	72.28
WY	51.44	0.37	0.64	1.12	0.42	1.72	5.83	19.95	8.25	23.08	30.03	73.94	0.87	145.43	0.000 3	2.85	65.69	76.72
KS	40.78	0.24	0.39	1.66	0.39	1.65	6.12	28.00	6.53	20.75	26.11	64.73	0.84	177.40	0.000 2	2.80	58.20	82.66
MHD	43.44	0.19	0.32	2.22	0.42	1.72	3.83	17.57	4.20	13.47	16.29	38.09	0.77	269.23	0.000 0	2.52	33.89	94.41
XF	50.71	0.38	0.70	1.18	0.45	1.82	7.50	20.88	9.23	31.16	45.37	103.73	0.97	123.37	0.001 1	3.03	94.50	62.95
ZBJT	50.48	0.41	0.79	1.18	0.48	1.93	4.60	17.40	8.12	21.06	27.30	87.40	1.13	155.40	0.000 6	3.76	79.28	76.71
HH	45.65	0.60	0.98	0.66	0.39	1.65	6.81	21.17	9.62	50.34	68.20	153.60	0.94	110.75	0.002 5	2.86	143.98	49.48
JG	53.49	0.40	0.77	1.21	0.48	1.93	5.40	16.23	8.55	21.53	29.19	97.55	1.23	143.80	0.000 8	4.13	89.00	72.82
CP	45.76	0.31	0.55	1.40	0.44	1.77	8.78	32.70	12.72	43.03	53.03	109.70	0.70	92.24	0.001 3	2.25	96.98	56.87
HSW	42.37	0.51	0.83	0.75	0.38	1.62	5.77	28.65	13.49	41.44	50.75	85.14	0.56	82.34	0.000 4	1.73	71.65	59.62
FCZQ	45.58	0.25	0.37	1.23	0.31	1.45	4.00	20.72	14.59	49.24	59.84	104.55	0.57	77.68	0.001 2	1.83	89.96	50.03
YZ	49.23	0.24	0.52	2.28	0.54	2.19	6.18	20.39	4.78	14.05	16.71	39.55	0.77	248.40	0.000 0	2.48	34.77	93.54
JDG	53.21	0.28	0.65	2.04	0.57	2.33	6.57	23.16	6.61	18.95	23.40	58.55	0.81	178.45	0.000 1	2.74	51.94	85.61
HHH	51.16	0.23	0.48	2.20	0.51	2.06	7.17	28.16	6.52	19.15	24.05	71.08	0.98	182.85	0.000 3	3.37	64.56	82.12

续表 2

样品	$\alpha/(\circ)$	$D_d/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$D_c/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$I_e$	IC	IH	HR/ %	H/%	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{60}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	UN	SSA/ ( $\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$ )	$I\theta$	span	width/ $\mu\text{m}$	Pf/%
HHP	53.10	0.16	0.32	3.06	0.50	1.99	5.32	22.58	6.36	18.22	22.31	59.17	0.86	190.80	0.000 2	2.90	52.82	86.00
GL	47.30	0.33	0.63	1.48	0.48	1.94	8.10	21.30	8.03	22.28	30.04	93.84	1.16	147.15	0.000 8	3.85	85.81	73.53
HS	51.88	0.27	0.59	1.96	0.54	2.16	5.39	18.79	8.90	29.81	39.80	89.62	0.85	130.10	0.000 6	2.71	80.72	68.74
HJT	48.29	0.32	0.55	1.27	0.41	1.69	4.08	18.17	11.68	38.14	47.86	92.58	0.67	99.44	0.000 6	2.12	80.91	62.09
YCH	49.46	0.24	0.49	2.10	0.51	2.03	4.77	24.24	5.58	17.99	22.26	50.60	0.75	194.70	0.000 0	2.50	45.01	89.59
SD	46.09	0.38	0.59	0.94	0.35	1.55	3.91	23.03	7.45	25.62	32.21	68.04	0.73	152.70	0.000 1	2.37	60.59	78.85
CBCH	53.41	0.31	0.65	1.64	0.51	2.06	6.63	23.79	9.96	30.61	40.76	90.95	0.83	118.00	0.000 7	2.65	80.99	67.32
FF	52.15	0.33	0.77	1.76	0.57	2.35	6.47	15.33	7.78	18.31	22.22	61.67	0.85	166.95	0.000 1	2.94	53.88	84.86
MZC	50.97	0.31	0.60	1.62	0.49	1.98	5.28	18.56	4.92	14.62	17.54	48.28	0.92	241.10	0.000 1	2.97	43.36	90.58
ZJF	44.53	0.22	0.41	2.05	0.46	1.84	4.45	24.59	5.17	16.70	20.34	44.55	0.71	208.45	0.000 0	2.36	39.38	92.39
CYHS	50.41	0.60	1.07	0.72	0.43	1.77	5.66	19.90	16.89	119.25	150.35	322.55	0.79	48.36	0.003 6	2.56	305.66	24.34
SW	51.21	0.30	0.60	1.71	0.50	2.02	4.04	27.10	7.10	24.47	31.36	71.49	0.81	160.70	0.000 2	2.63	64.38	77.64
JHQ	39.87	0.22	0.34	1.64	0.36	1.56	4.27	20.64	6.60	25.61	33.52	80.27	0.88	169.45	0.000 4	2.88	73.67	74.51
SZ	47.62	0.33	0.59	1.30	0.43	1.77	9.48	29.46	8.47	32.74	42.82	92.02	0.80	132.80	0.000 7	2.55	83.55	66.17
HY	48.05	0.55	0.92	0.74	0.41	1.68	6.28	20.81	9.31	26.33	39.70	134.40	1.46	125.05	0.001 4	4.75	125.09	65.58
CXF	58.11	0.43	0.76	1.04	0.44	1.79	7.40	16.34	10.72	73.43	99.79	214.35	0.92	93.50	0.003 4	2.77	203.64	41.60
ZGC	42.39	0.61	0.96	0.60	0.37	1.58	4.88	21.61	14.33	72.52	86.14	139.00	0.53	86.44	0.004 0	1.72	124.67	32.94
XKC	52.64	0.23	0.45	2.08	0.48	1.93	4.63	26.59	7.22	24.81	32.13	73.24	0.82	155.45	0.000 2	2.66	66.01	76.57
MSBP	50.20	0.59	1.00	0.68	0.41	1.68	4.42	15.98	9.67	58.58	83.95	189.40	1.03	110.75	0.003 1	3.07	179.74	46.83
XJ	44.51	0.44	0.80	1.03	0.45	1.82	5.47	35.31	2.80	11.42	14.60	41.55	1.07	356.35	0.000 1	3.39	38.74	92.48
YYDH	42.48	0.59	0.93	0.63	0.37	1.59	6.71	18.44	11.42	54.50	68.64	129.80	0.73	129.00	0.002 3	2.17	118.38	47.38
DG	55.35	0.29	0.60	1.74	0.51	2.05	5.33	22.27	7.73	24.04	30.70	74.84	0.84	153.95	0.000 3	2.79	67.10	77.45
ZZGGC	48.84	0.30	0.49	1.27	0.38	1.62	4.87	20.93	9.05	32.39	43.24	95.29	0.84	126.20	0.000 8	2.66	86.24	65.56
YHS	41.49	0.69	1.00	0.45	0.31	1.45	4.52	14.64	18.79	97.84	120.85	241.95	0.70	61.73	0.004 6	2.28	223.16	26.18
THF	37.51	0.71	0.98	0.39	0.28	1.38	3.86	22.94	21.32	102.90	124.20	237.95	0.64	62.25	0.005 3	2.11	216.64	22.96
HB	41.48	0.28	0.43	1.31	0.36	1.56	3.71	19.23	6.14	21.40	26.94	60.70	0.78	175.75	0.000 1	2.55	54.56	84.18
SG	38.40	0.37	0.55	0.92	0.34	1.51	7.65	23.64	11.76	38.88	47.40	83.24	0.58	101.05	0.000 3	1.84	71.48	63.11
ZSZ	46.40	0.20	0.51	3.09	0.61	2.59	3.31	14.73	13.39	56.07	74.30	139.80	0.74	71.89	0.002 9	2.25	126.42	46.47
JSZ	48.80	0.61	1.02	0.65	0.40	1.66	5.61	18.82	10.33	61.35	95.62	273.65	1.38	93.05	0.002 2	4.29	263.32	46.39
YDZ	54.30	0.28	0.54	1.77	0.49	1.96	4.67	28.83	5.69	18.44	23.00	55.66	0.80	192.70	0.000 0	2.71	49.97	87.00
MBH	42.92	0.72	1.06	0.45	0.33	1.48	5.10	22.75	17.83	113.55	141.10	290.95	0.74	52.02	0.004 0	2.41	273.12	23.81
SDH	47.41	0.53	0.93	0.80	0.43	1.74	2.94	23.24	8.66	40.29	56.51	124.95	0.94	130.60	0.001 8	2.89	116.29	55.92
QP	41.24	0.26	0.44	1.64	0.42	1.72	2.80	20.10	4.60	16.73	21.10	53.17	0.87	225.90	0.000 1	2.90	48.57	88.52
DZ	53.09	0.27	0.61	1.99	0.55	2.21	4.23	16.97	6.34	18.61	23.11	58.70	0.83	182.65	0.000 1	2.81	52.36	85.86
BH	42.14	0.72	1.04	0.43	0.31	1.44	4.82	20.06	22.04	114.50	142.60	297.00	0.73	51.20	0.004 1	2.40	274.96	22.13
MPPY	43.26	0.57	0.93	0.67	0.38	1.62	3.30	18.57	9.06	27.21	41.33	114.60	1.21	134.20	0.001 3	3.88	105.54	64.89
DFZ	44.59	0.28	0.47	1.48	0.41	1.70	4.83	15.68	8.11	24.36	31.40	69.10	0.78	146.50	0.000 2	2.50	60.99	77.59
TFL	41.77	0.33	0.54	1.17	0.39	1.63	4.53	20.12	6.54	21.94	27.15	56.16	0.69	168.95	0.000 0	2.26	49.62	85.80
JCR	44.03	0.50	0.72	0.62	0.31	1.45	3.98	20.02	15.20	50.52	61.49	120.25	0.65	71.78	0.001 8	2.08	105.06	49.47
XD	51.03	0.15	0.28	3.27	0.47	1.90	5.09	23.21	3.50	11.08	13.25	27.94	0.73	317.45	0.000 0	2.21	24.44	96.91
DZY	45.98	0.29	0.52	1.50	0.44	1.78	3.78	34.62	4.05	14.27	17.59	42.28	0.81	264.70	0.000 0	2.68	38.24	93.31

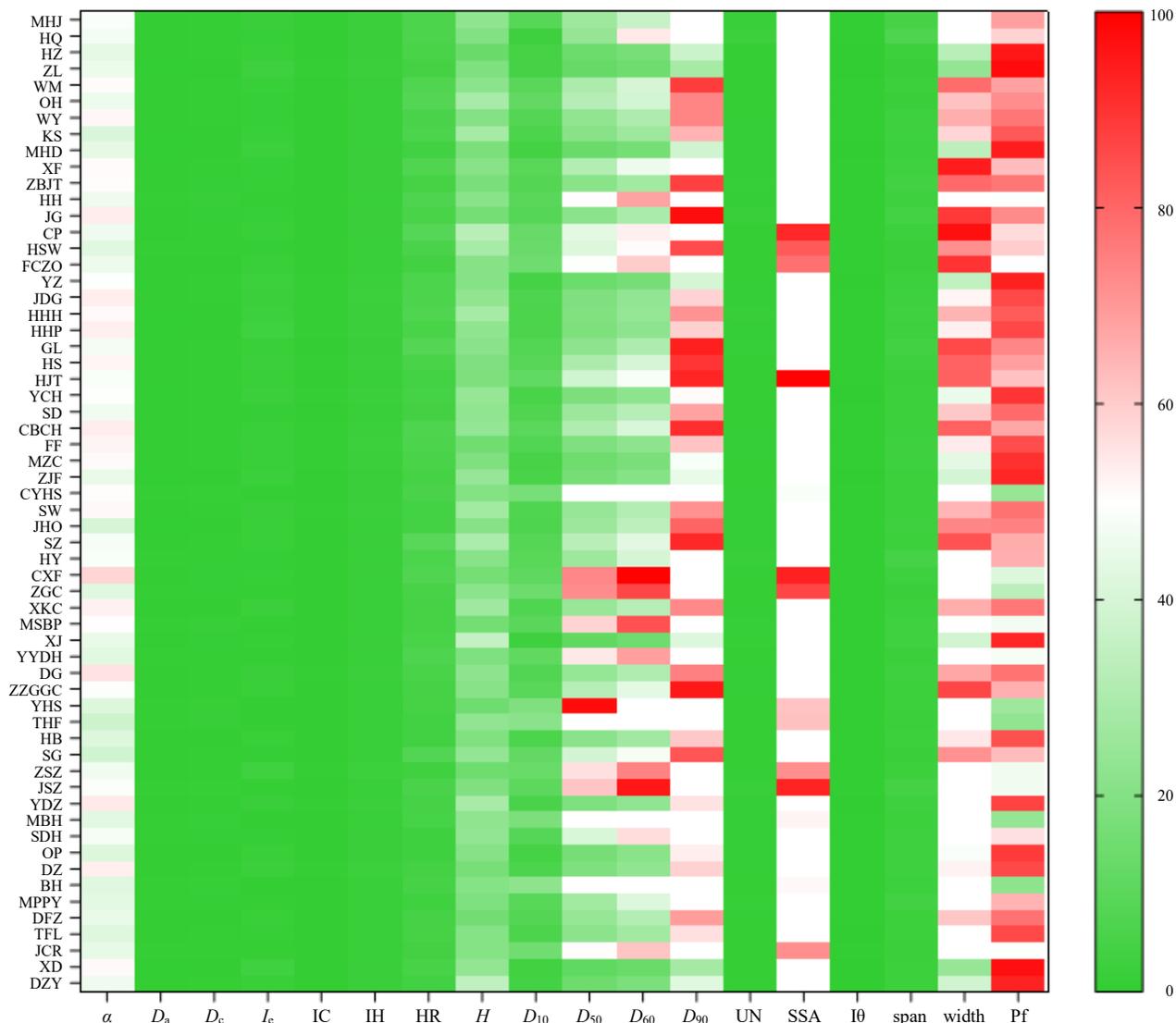


图 1 各品种中药配方颗粒间物性指标相关性热点图

Fig. 1 Hot spot map of correlation of physical properties index between various TCM formula granules

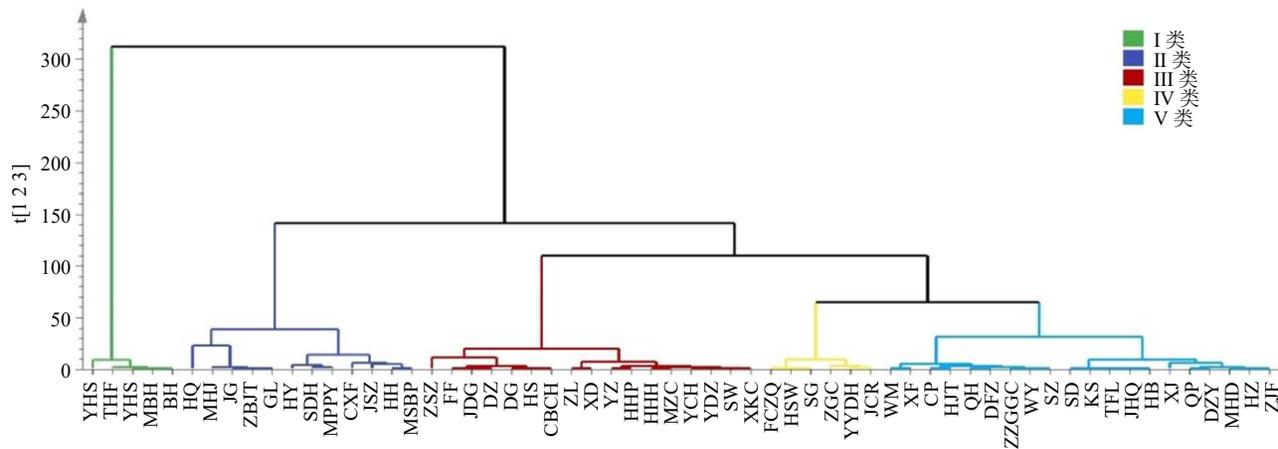


图 2 60 种中药配方颗粒物理属性的 HCA 树状分析

Fig. 2 HCA tree analysis of physical properties of 60 kinds of TCM formula granules

HH 及 MSBP12 种配方颗粒为一类, ZSZ、FF、JDG、DZ、DG、HS、CBCH、ZL、XD、YZ、HHP、HHH、

MZC、YCH、YDZ、SW 与 XKC 17 种配方颗粒为一类, FCZQ、HSW、SG、ZGC、YYDH 与 JCR 6

种配方颗粒为一类, WM、XF、CP、HJT、QH、DFZ、ZZGG、WY、SZ、SD、KS、TFL、JHQ、HB、XJ、QP、DZY、MHD、HZ 与 ZJF 20 种配方颗粒聚集为一类, 说明各品种物性参数存在一定的差异。物料属性除了受粉体参数相互间的影响外, 本身所含的化学成分也可能引起物性的差异, 值得进一步深入研究。采用 PCA 对 60 批粉体物料的 18 个变量进行分析, 提取到的特征信息见表 3。其中主成分 1 (PC1) 方差贡献率达 53.87%, 主成分 2 (PC2) 与主成分 3 (PC3) 方差贡献率分别为 15.62%、10.33%, 累积贡献率为 79.82%, 选取 3 个主成分构建 PCA

模型, PCA 得分图见图 3。结果表明各品种批次信息并不会对物料属性产生影响, 2 种模型结果一致, 其粉体学数据可做进一步模型分析。

表 3 数学模型的 PCA

主成分	$R^2_X$	$R^2_{cum}$	特征值
1	0.538 7	0.538 7	9.697
2	0.156 2	0.695 0	2.812
3	0.103 3	0.798 2	1.859

$R^2_X$  为主变量解释变量,  $R^2_{cum}$  为累积解释变量

$R^2_X$  is the main explanatory variable,  $R^2_{cum}$  is the cumulative explanatory variable

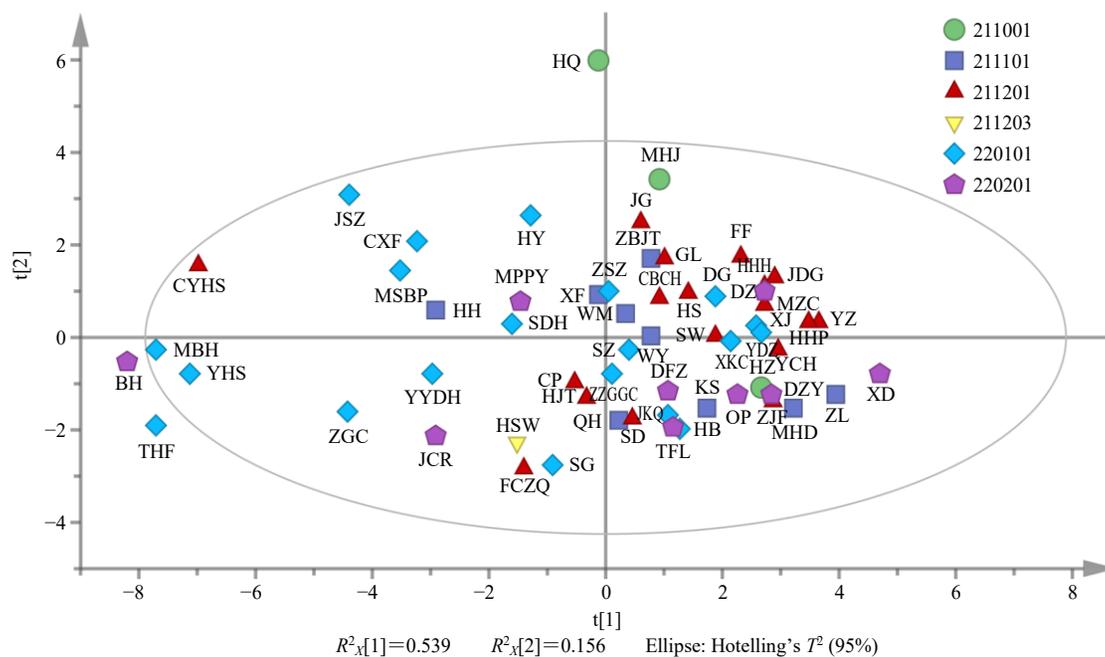


图 3 各品种配方颗粒生产真实世界物料属性 PCA 得分图

Fig. 3 PCA score chart of material properties in real world production of various TCM formula granules

### 2.5 各物性指标间的相关性分析

以 60 个品种测得的 18 个物性参数进行指标间相关性系数分析, 其相关系数  $P$  值见表 4, 并绘制其二维矩阵热点图 (图 4), 图中以白色为基线, 颜色越红或越绿, 说明指标间相关性越高, 颜色越浅, 其相关性越弱。从结果可以看出,  $D_a$ 、 $I_e$ 、 $IC$ 、 $IH$ 、 $D_{10}$ 、 $D_{50}$  与  $\alpha$  呈显著相关 ( $P < 0.05$ );  $D_c$ 、 $I_e$ 、 $IC$ 、 $IH$ 、 $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、 $SSA$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $D_a$  有显著相关 ( $P < 0.05$ );  $I_e$ 、 $IC$ 、 $IH$ 、 $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、 $SSA$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $D_c$  呈显著相关 ( $P < 0.05$ );  $IC$ 、 $IH$ 、 $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、 $SSA$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $I_e$  呈显著相关 ( $P < 0.05$ );  $IH$ 、 $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、 $SSA$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $IC$  呈显著相关 ( $P < 0.05$ );  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、 $SSA$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与

$IH$  显著相关 ( $P < 0.05$ );  $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、 $UN$ 、 $SSA$ 、 $span$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $D_{10}$  显著相关 ( $P < 0.05$ );  $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、 $SSA$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $D_{50}$  显著相关 ( $P < 0.05$ );  $D_{90}$ 、 $SSA$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $D_{60}$  显著相关 ( $P < 0.05$ );  $SSA$ 、 $I\theta$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $D_{90}$  显著相关 ( $P < 0.05$ );  $I\theta$ 、 $span$ 、 $width$ 、 $Pf$  与  $SSA$ ;  $width$ 、 $Pf$  与  $I\theta$  呈显著相关 ( $P < 0.05$ )。同时发现, 某些粉体属性可以对多个指标产生影响, 如粒径  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、 $D_{90}$ 、 $Pf$ 、 $width$  与  $I\theta$  可以对粉体可压性属性造成影响, 也反映出物料粉体性质之间存在一定的关联性 & 动态性, 其中不同粒径分布大小之间相关性更加显著。

### 2.6 中药配方颗粒溶化性 CMA 的筛选

以各品种 18 个物性参数进行标准化处理后作

表 4 指标间相关性系数 P 值  
Table 4 P value of correlation coefficient between indicators

指标	$\alpha$	$D_a$	$D_c$	$I_c$	IC	IH	HR	H	$D_{10}$	$D_{50}$	$D_{60}$	$D_{90}$	UN	SSA	I $\theta$	span	width	Pf
$\alpha$	0.000	0.020	0.592	0.003	0.000	0.000	0.078	0.706	0.019	0.047	0.087	0.340	0.058	0.424	0.068	0.043	0.394	0.080
$D_a$		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.994	0.289	0.000	0.000	0.000	0.000	0.367	0.000	0.000	0.521	0.000	0.000
$D_c$			0.000	0.000	0.013	0.020	0.536	0.202	0.000	0.000	0.000	0.000	0.054	0.000	0.000	0.090	0.000	0.000
$I_c$				0.000	0.000	0.000	0.628	0.760	0.000	0.000	0.000	0.000	0.442	0.000	0.000	0.579	0.000	0.000
IC					0.000	0.000	0.220	0.912	0.000	0.000	0.000	0.001	0.096	0.001	0.000	0.059	0.001	0.000
IH						0.000	0.331	0.661	0.000	0.000	0.000	0.002	0.210	0.009	0.002	0.138	0.003	0.000
HR							0.000	0.034	0.831	0.865	0.964	0.786	0.292	0.348	0.723	0.314	0.786	0.661
H								0.000	0.287	0.175	0.117	0.069	0.369	0.137	0.042	0.425	0.065	0.135
$D_{10}$									0.000	0.000	0.000	0.000	0.020	0.000	0.000	0.013	0.000	0.000
$D_{50}$										0.000	0.000	0.000	0.171	0.000	0.000	0.102	0.000	0.000
$D_{60}$											0.000	0.000	0.620	0.000	0.000	0.416	0.000	0.000
$D_{90}$												0.000	0.187	0.000	0.000	0.298	0.000	0.000
UN													0.000	0.071	0.748	0.000	0.124	0.924
SSA														0.000	0.000	0.054	0.000	0.000
I $\theta$															0.000	0.987	0.000	0.000
span																0.000	0.210	0.647
width																	0.000	0.000
Pf																		0.000

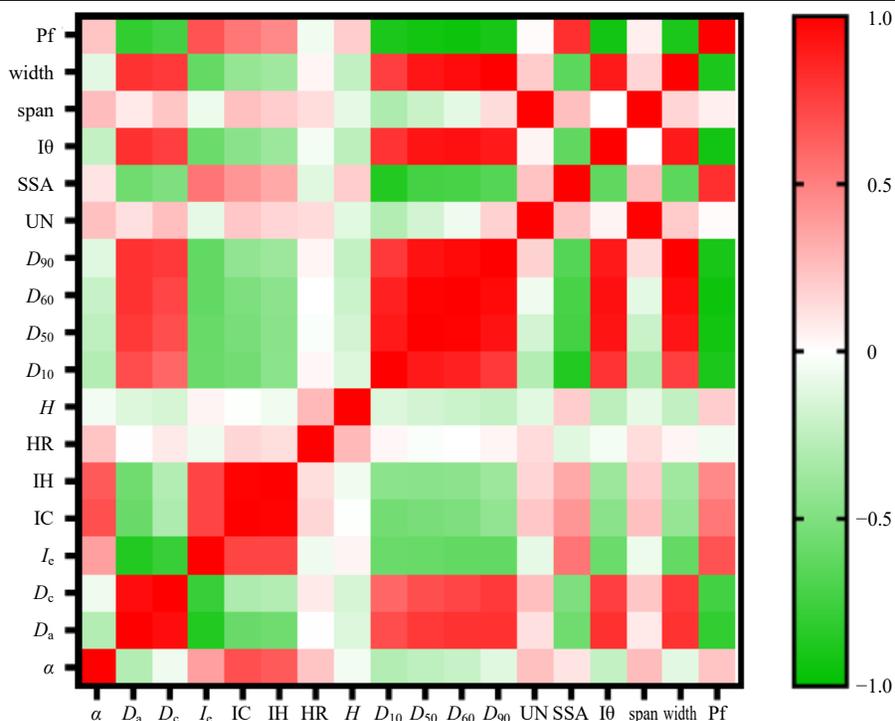


图 4 18 个物性指标间相关矩阵热点图

Fig. 4 Hot spot diagram of correlation matrix among 18 physical property indexes

为自变量，颗粒 DR 为因变量构建 PLS-DA 关键物料属性辨识模型。同时以交叉验证决定系数 ( $Q^2$ )、校正决定系数 ( $R^2_X$ ) 与预测决定系数 ( $R^2_Y$ ) 作为模

型性能指标，三者的值越接近于 1，说明建立的模型预测和校正性能越好。结果显示， $Q^2=0.991$ ， $R^2_X=0.973$ ， $R^2_Y=0.994$ ，计算后得到的模型相对预

测误差为 7.70% < 10%，说明该模型预测性能较好。各品种粉体学性质对颗粒溶化性的响应值 (variable importance for the projection, VIP) 见图 5，由图可知，对颗粒溶化性影响较为显著 (VIP 值大于 1，说明自变量对因变量影响显著) 的有  $\alpha$ 、IH、IC、H、Pf、HR、span、UN、 $D_c$ 、SSA、 $D_a$  与  $I_c$ 。 $\alpha$ 、IH 反映粉末的流动性；IC 与  $I_c$  反映粉末的可压性； $D_a$ 、 $D_c$  均表征的是粉末的堆积性；H 与 HR 反映其稳定性；故在中药配方颗粒生产过程中可以通过控制粉体的流动性、堆积性、稳定性和表面形态等指标达到改善颗粒的溶化性。

图 6 反映的是各品种粉体属性对颗粒溶化性响应值的相关系数，从结果来看， $\alpha$ 、 $D_a$ 、 $D_c$ 、 $I_c$ 、IC、IH、HR、H、 $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$ 、UN、SSA、span、Pf 自变量回归系数为正，即与颗粒 DR 呈较强的正相关，而  $D_{90}$ 、I0、width 与颗粒 DR 呈较强负相关。综上分析可知，除了粒径  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{60}$  外，影响中药配方颗粒 DR 的潜在关键物料属性 (potential critical material attributes, pCMAs) 为  $\alpha$ 、 $D_a$ 、 $D_c$ 、 $I_c$ 、IC、IH、HR、H、UN、SSA、span 与 Pf。

以方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF)

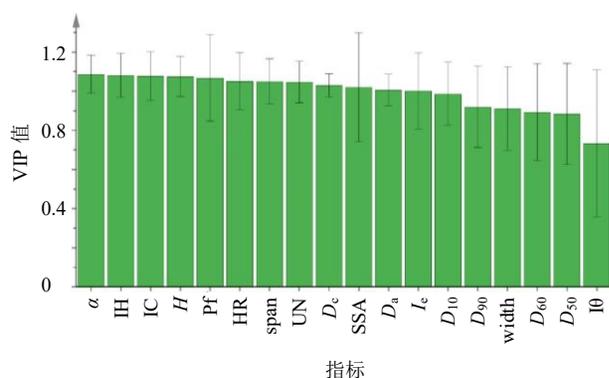


图 5 模型的 VIP 值分布

Fig. 5 VIP distribution of PLS model

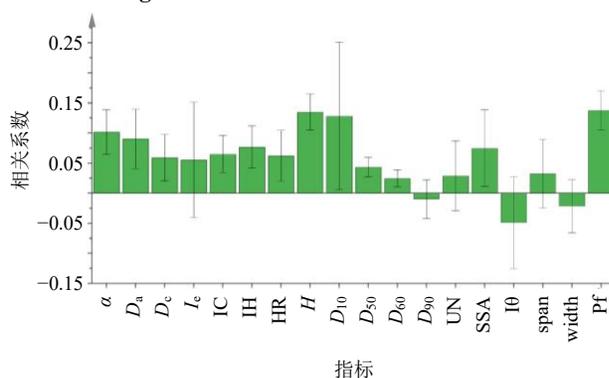


图 6 模型的相关系数

Fig. 6 Correlation coefficient of PLS model

为评价指标，对 12 个 pCMAs 进一步做变量共线性分析，结果见表 5。其中 VIF 小于 10 表明存在弱共线性，介于 10~100 则存在较强的共线性<sup>[21-22]</sup>。可以看到  $\alpha$ 、HR、H 与 SSA 的 VIF 值均小于 10，说明这 4 个变量存在较弱共线性。

表 5 模型变量的 VIF 值

Table 5 VIF value of model variable

自变量	容差	VIF	自变量	容差	VIF
$\alpha$	0.362	2.763	HR	0.694	1.441
$D_a$	0.003	312.454	H	0.726	1.377
$D_c$	0.003	295.299	UN	0.009	114.018
$I_c$	0.046	21.903	SSA	0.163	6.129
IC	0.007	145.828	span	0.009	107.493
IH	0.013	75.699	Pf	0.081	12.311

综上分析结果，VIF < 10 且 VIP > 1 的变量为  $\alpha$ 、HR、H 与 SSA，同时 4 个变量的回归系数均为正，对颗粒溶化性影响较显著，故可将其作为 CMAs，提示在实际生产过程中可以从这 4 个物理属性指标来控制水提条件下干法制粒的中药配方颗粒溶化性问题。

### 3 讨论

随着国家对中药配方颗粒相关法规的推进与出台，配方颗粒的质量控制标准也已经由“一企一规”转为国家与企业共同制定，大大加快了中药配方颗粒生产应用进程<sup>[5]</sup>。目前，对中药质量一致性评价包含化学成分与生物效应的一致性评估<sup>[23-24]</sup>，中药配方颗粒作为传统汤剂的衍生物，化学成分的含量及品种评价不足以评价两者的一致性，因为其药效活性不仅受化学成分含量与种类影响，还有不同化合物间的相态影响<sup>[25-26]</sup>。研究发现，在当归补血汤不同体系中，物料表面性质可作为其质量控制和制备工艺的参考指标<sup>[27]</sup>。这也提示在中药配方颗粒质量控制方面应关注中间体物料的物理属性影响，挖掘更多理化参数，以提高产品质量。

本实验从提取工艺角度出发，以水提条件下的 60 种中药配方颗粒的混合粉与干法制粒所得颗粒为研究对象，通过对各品种粉体物料属性进行相关性分析与评价，初步筛选出  $\alpha$ 、HR、H 与 SSA 为影响水提工艺下干法制粒的中药配方颗粒溶化性关键物料属性。中药配方颗粒以单味药材入药，不同药材中所含成分存在差异，本实验物料中以水溶性成分为主。从分析结果来看，水溶性成分的粉体学属

性中  $\alpha$ 、HR、 $H$  与 SSA 是影响干法制粒所得配方颗粒溶化性的关键因素。针对不同提取工艺下所得粉体物料对颗粒溶化性影响的机制探索将是今后研究方向,同时同一提取条件下的粉体物料对不同制粒方式的中药配方颗粒溶化性影响也值得进一步探讨。本研究基于中药配方颗粒中间体粉体学性质,采用二维相关性矩阵热图对品种间与指标间相似性进行分析,结合多元统计分析方法初步建立粉体物料属性与颗粒溶化性关联模型。研究中收集的样本数据远远小于大生产数据,后期将进一步增大样本量,以提高模型相关预测性能,为提升中药配方颗粒质量和生产提供参考与借鉴。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 张育贵,辛二旦,边甜甜,等. 中药配方颗粒的发展分析 [J]. 中医药通报, 2019, 18(4): 44-47.
- [2] 王笑涵,桑珍,沈云辉,等. 中药配方颗粒境外发展现状分析与对策 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5131-5134.
- [3] 国家药监局. 关于结束中药配方颗粒试点工作的公告 [EB/OL]. [2021-09-20]. <https://www.Nmpa.Gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145856159.html>.
- [4] 年中国中药配方颗粒行业市场现状与竞争格局分析市场规模逐年上升 [EB/OL]. (2021-04-01) [2021-09-20].
- [5] 宋宗华,王海南,王立新,等. 从中药配方颗粒标准研究探讨国家药品标准形成机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 206-211.
- [6] 张伟,孙叶芬,金传山,等. 中药配方颗粒研究现状与展望 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7221-7233.
- [7] Pérez P, Sune-Negre J M, Minarro M, et al. A new expert systems (SeDeM diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64(3): 351-359.
- [8] Aguilar-Díaz J E, Garcia-Montoya E, Perez-Lozano P, et al. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(2): 222-236.
- [9] Suñé-Negre J M, Pérez-Lozano P, Minarro M, et al. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(3): 1029-1039.
- [10] Galdón E, Casas M, Gayango M, et al. First study of the evolution of the SeDeM expert system parameters based on percolation theory: Monitoring of their critical behavior [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 109: 158-164.
- [11] 熊志伟,宁汝曦,赵樱霞,等. 中药制剂前物料的性质体系及其表征技术研究 [J]. 药学报, 2021, 56(8): 2048-2058.
- [12] 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.
- [13] 刘艳芬,段芳,张翹,等. 基于 HPLC-QAMS 及化学计量学的利胆石颗粒质量评价研究 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6044-6053.
- [14] 熊皓舒,田埂,刘朋,等. 中药生产过程质量控制关键技术研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(16): 4331-4337.
- [15] Ringnér M. What is principal component analysis? [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(3): 303-304.
- [16] Ben Salem K, Ben Abdelaziz A. Principal Component Analysis (PCA) [J]. *Tunis Med*, 2021, 99(4): 383-389.
- [17] Lavoie F B, Muteki K, Gosselin R. A novel robust NL-PLS regression methodology [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2019, 184: 71-81.
- [18] Geladi P, Kowalski B R. Partial least-squares regression: a tutorial [J]. *Anal Chimica Acta*, 1986, 185: 1-17.
- [19] 张毅,徐冰,孙飞,等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2221-2227.
- [20] 中国药典 [S]. 三部. 2020: 114.
- [21] 刘芳,董奋义. 计量经济学中多重共线性的诊断及处理方法研究 [J]. 中原工学院学报, 2020, 31(1): 44-48.
- [22] 周萱影. 回归模型复共线性诊断及在惯导误差分离中的应用 [D]. 长沙: 国防科技大学, 2019.
- [23] 孙昱,徐敢,文海若. FDA 口服植物药具体产品指南对中药质量相似性/一致性评价的启发思考 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1851-1857.
- [24] Wei X C, Cao B, Luo C H, et al. Recent advances of novel technologies for quality consistency assessment of natural herbal medicines and preparations [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 56.
- [25] 郭玉岩,高滔,李春城,等. 酸碱药对甘草-马钱子配伍汤液沉积相态释放特性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3000-3005.
- [26] 杨鹤年,张津铨,吴宿慧,等. 中药配方颗粒制备、工艺质量评价、与传统汤剂一致性的研究现状分析 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, [2022-07-13]. <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C46NmWw7YpEsKHTPvOGrUOOqX1coEOzL8AERUVBxc51y4BSlWrWaya8DAyCSfw-0IsvdiaiDel4axN492aPSiXdx&uniplatform=NZKPT>.
- [27] 李霞,马家骅,李楠,等. 当归补血汤相状态的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 1-5.

[责任编辑 郑礼胜]