

引用:熊青,何佳莹,徐璐,等.通脉助孕颗粒的制备工艺研究[J].现代中医药,2024,44(6):116-121.

## 通脉助孕颗粒的制备工艺研究<sup>\*</sup>

熊青<sup>\*\*</sup> 何佳莹<sup>\*\*\*</sup> 徐璐 熊浩然 李恒

(江西中医药大学附属生殖医院,江西 南昌 330004)

**摘要:**目的 研究通脉助孕颗粒的制备工艺。方法 在正交试验基础上,以加水量、提取时间、提取次数为影响因素,以芍药苷的转移率为评价指标,确定提取工艺。以水分、芍药苷转移率为考察指标,确定浓缩和干燥工艺。再以制粒难易、外观性状、粒度、水分、溶化性等因素为指标,考察辅料种类及用量。结果 最佳提取工艺为加 5 倍量的水,提取 2 次,每次 1 h;确定减压干燥温度为  $(75 \pm 5)^\circ\text{C}$ ;研究发现使用糊精作为赋形剂、甜菊素作为矫味剂、60% 乙醇作为润湿剂时,颗粒剂制粒难易、外观性状、粒度、水分、溶化性、芍药苷含量上具有一致性。结论 本实验所筛选的通脉助孕颗粒制备工艺合理可行、稳定可靠,可为后续的中试及大生产提供理论依据。

**关键词:**排卵功能障碍;通脉助孕颗粒;制备工艺;正交试验;质量稳定性

**中图分类号:**R283 **文献标识码:**A

**文章编号:**1672-0571(2024)06-0116-06

**DOI:**10.13424/j.cnki.mtem.2024.06.020

不孕症是妇科疑难疾病<sup>[1-2]</sup>,世界卫生组织将不孕症列为仅次于肿瘤和心脑血管病的第三大疾病。据统计我国不孕不育的比例约 18.7%,我国女性不孕因素约占 40%~45%<sup>[3]</sup>,主要包括排卵障碍<sup>[4]</sup>、输卵管因素<sup>[5]</sup>、子宫内膜容受性异常<sup>[6]</sup>,其中排卵障碍性不孕症约占 30%<sup>[7]</sup>。因此排卵功能障碍所致不孕成为临床上亟需解决的问题之一<sup>[8-10]</sup>。

在传统中医药的理论基础上,以我院临床使用有效的经验方研发促排卵医院制剂。该协定处方功能主治为行气化痰、活血通脉,临床用于痰湿内阻、气滞血瘀所致排卵功能障碍等不孕疾病的治疗<sup>[11-12]</sup>。该方在我院已运用多年,取得了较好的临床疗效,且无明显不良反应。由于传统汤剂需临用时新制,久置易发霉变质<sup>[13]</sup>,且不便携带、服用容积大、苦味较重<sup>[14]</sup>,严重限制了促排卵方的临床应用。而颗粒剂由于服用方便、起效快、性质稳定、易储存、易携带等优势<sup>[15-17]</sup>,在临床研究中颇受青睐。因此,本研究根据自身医院特点和患者需求,拟在不改变给药途径和药效的前提下,结合现代制剂研究开发技术,对该临床经验方进行二次开发,将其开发成制剂成本低、便于患者临床用药的颗粒剂。本实验采用正交试验方法<sup>[20-21]</sup>,优选通脉助孕颗粒

的最佳提取工艺,以制粒难易、外观性状、粒度、水分、溶化性等因素为指标,对辅料类型等条件进行考察,优化该方的成型工艺。

### 1 材料与试剂

**1.1 仪器** TQ-500 多功能提取罐(浙江金安制药机械有限公司);WZ-SH-500 单效外循环浓缩器(温州神华轻工机械公司);FZG-1.5 真空干燥箱(江阴市东新药化设备有限公司);30B 万能粉碎机(常州市恒源干燥设备有限公司);YK-160 摇摆式颗粒机(江阴东新药化设备有限公司);CH-200 槽形混合机(江阴东新药化设备有限公司);XF-30B 沸腾干燥器(常州市震华干燥设备有限公司);ZF-0.5m<sup>3</sup>振荡筛(江阴东新药化设备有限公司);VH-50 高效混合机(江阴东新药化设备有限公司);Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技公司)。

**1.2 药品与试剂** 陈皮、白术、苍术、法半夏、枸杞子、益母草、覆盆子、炒白芍、泽兰、刘寄奴、赤芍、鸡血藤、巴戟天、北柴胡,以上中药饮片均购自江西青春康源中药饮片有限公司。芍药苷(批号:110736-201842,中国食品药品检定研究院),糊精(批准文号 鲁药准字 F2014023,济宁市六佳药用辅料有限公司),甜菊素(批准文号 鲁药准字 F2011004,曲阜圣

<sup>\*</sup> 基金项目:江西省中医药管理局项目(2021B656)

<sup>\*\*</sup> 作者简介:熊青,副主任药师,研究方向:药物制剂研究。E-mail:574430057@qq.com

<sup>\*\*\*</sup> 通讯作者:何佳莹,初级药师。E-mail:hejiaying0511@163.com

仁制药有限公司)。

2 方法与结果

2.1 评价指标 炒白芍、赤芍具有养血调经的功效,为本制剂的臣药之一,芍药苷为炒白芍、赤芍中的有效成分。故将芍药苷作为本品的含量指标,以芍药苷转移率为通脉助孕颗粒的工艺研究评价指标。

2.2 芍药苷含量测定方法学<sup>[24-25]</sup>

2.2.1 色谱条件 色谱柱:SHIMADZU C<sub>18</sub>柱,5 μm×4.6 mm×250 mm;流动相:乙腈-0.1% 磷酸(14:86);检测波长:230 nm;流速:1.0 mL·min<sup>-1</sup>;柱温:30 ℃。

2.2.2 溶液配制 对照品溶液的制备:精密称取芍药苷对照品,加甲醇制成浓度为 1.0130 mg·mL<sup>-1</sup> 芍药苷母液,将母液稀释至浓度为 30 μg·mL<sup>-1</sup> 的芍药苷对照品溶液,备用。供试品溶液的制备:按处方称取陈皮等十四味饮片,研磨成粉,作为供试品<sup>[26]</sup>。精密称取供试品 2 g 置于 50 mL 容量瓶,加乙醇溶解,定容,超声处理 30 min,放冷,补足重量,摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,备用。缺炒白芍、赤芍阴性溶液的制备:取除炒白芍、赤芍外处方比例的其余中药,研磨成粉,作为缺炒白芍、赤芍阴性样品。精密称取缺炒白芍、赤芍阴性样品 2 g 置于 50 mL 容量瓶,加乙醇溶解、定容、超声处理 30 min,放冷,补足重量,摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,备用。

2.2.3 专属性 分别吸取对照品溶液、供试品溶液、缺炒白芍、赤芍阴性溶液,进行 HPLC 分析,记录色谱图。结果见图 1。

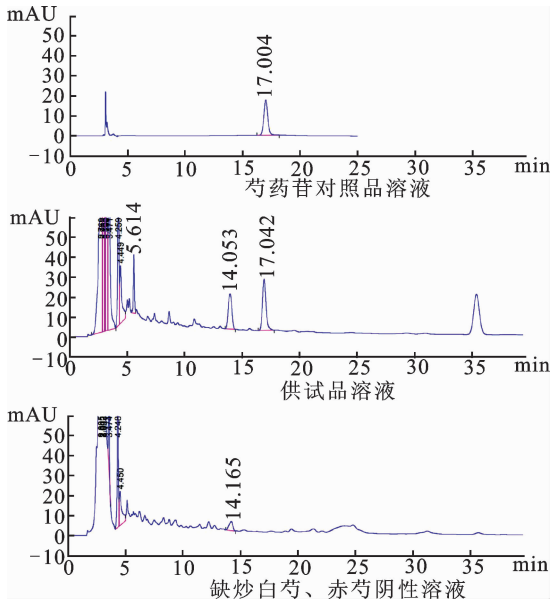


图 1 HPLC 图谱

芍药苷保留时间约在 17 min,与其它各峰达到基线分离,且阴性无干扰,理论塔板数按芍药苷峰计为 3000 以上。

2.2.4 线性关系考察 分别精密吸取芍药苷对照品溶液,按一定比例加甲醇稀释,摇匀,得到浓度为 5.83、11.66、23.32、29.15、43.73、58.30 μg·mL<sup>-1</sup> 的溶液,分别注入液相色谱仪中,记录色谱图,以峰面积为纵坐标,以芍药苷浓度(μg·mL<sup>-1</sup>)为横坐标,绘制标准曲线,得回归方程为:Y=14.109X-8.8961,r=0.9998。结果表明,芍药苷浓度在 5.83~58.30 μg·mL<sup>-1</sup> 范围内具有良好的线性关系。

2.2.5 精密度试验 取芍药苷对照品溶液,连续进样 6 次,测定峰面积。结果显示,RSD 为 1.77%,本法精密度良好。

2.2.6 重复性试验 取供试品 6 份,分别称取 2 g,精密称定,置于 50 mL 容量瓶,加乙醇溶解,并定容到刻度,摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,备用。分别进 HPLC 分析,测得平均含量为 40.56 μg·mL<sup>-1</sup>,RSD 为 1.29%,表明本法重复性良好。

2.2.7 稳定性试验 取供试品溶液,分别在 0 h、2 h、4 h、8 h、12 h、18 h、24 h 后依法测定,记录峰面积。结果显示,RSD 为 1.26%,表明对照品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.8 加样回收试验 精密称取已知含量供试品 6 份,每份各 1 g,分别加入芍药苷对照品溶液 1 mL (浓度为 1.0130 mg·mL<sup>-1</sup>),挥干,按照 2.2.2 项下供试品溶液的制备方法制备加样回收样品溶液,依法测定,计算回收率。由结果表明,本法的平均回收率为 99.97%,RSD 为 0.35%,本法回收率良好。

2.3 提取工艺研究 通脉助孕为中药饮片经水提取制成的颗粒剂,首先对饮片的提取工艺进行考察<sup>[27-29]</sup>。

2.3.1 正交试验考察提取工艺 分别按表 1 中处方量称取陈皮等十四味饮片,采用正交试验法(表 2)考察提取工艺<sup>[18]</sup>。选择加水量、提取时间、提取次数三个因素,每个因素三个水平,照 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交表进行煎煮提取。然后合并煎液,滤过,将滤液减压浓缩(75 ℃)至相对密度为 1.20~1.25(60 ℃)的稠膏,再进行减压干燥(75 ℃)成干膏,称重。通过测定干膏中芍药苷的含量,计算芍药苷的转移率,用方差分析法对试验结果进行分析。正交试验设计和结果见表 3,方差分析见表 4。

表 1 促排卵方的处方

中药	陈皮	白术	苍术	法半夏	枸杞子	益母草	覆盆子	炒白芍	泽兰	刘寄奴	赤芍	鸡血藤	巴戟天	北柴胡
质量(g)	185.0	185.0	92.5	92.5	185.0	185.0	185.0	92.5	92.5	92.5	92.5	92.5	92.5	92.5

表 2 正交试验因素水平表

水平	A 加水量(倍)	B 提取次数(次)	C 提取时间(h)
1	4	1	0.5
2	5	2	1
3	6	3	2

表 3 芍药苷转移率的正交表

编号	A	B	C	D	芍药苷转移率(%)
1	1	1	1	1	33.61
2	1	2	2	2	43.86
3	1	3	3	3	42.04
4	2	1	2	3	37.80
5	2	2	3	1	44.81
6	2	3	1	2	42.28
7	3	1	3	2	37.50
8	3	2	1	3	40.00
9	3	3	2	1	44.10
K1	39.83	36.30	38.63	40.83	
K2	41.63	42.90	41.93	41.23	
K3	40.53	42.80	41.43	39.93	
R	1.80	6.60	3.30	0.40	

表 4 正交试验方差分析

方差来源	离差	自由度	均方	F	P
A	4.94	2	2.47	1.8571	
B	85.85	2	42.91	32.2632	*
C	18.98	2	9.49	7.1353	
D(误差)	2.66	2	1.33		

注:F0.05(2,2)=19.0,\*P<0.05

芍药苷转移率的均值-主效应图见图 2,可知对芍药苷转移率各因素影响大小顺序为:B>C>A,即提取次数>提取时间>加水量。通过表 3 直观比较各因素的 K1,K2 和 K3,我们看出,对因素 A,最高芍药苷转移率是 41.63%,它出现在第二水平 A2。对因素 B,最高芍药苷转移率是 42.90%,它出现在第二水平 B2。对因素 C,最高芍药苷转移率是 41.93%,它出现在第二水平 C2。因此,正交试验结果下,最好的试验条件应是水平组合(A2,B2,C2),即加 5 倍量的水,提取 2 次,每次 1 h。

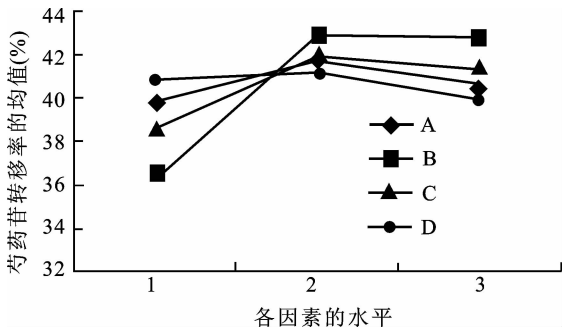


图 2 正交试验各因素的水平-芍药苷转移率的均值主效应图

2.3.2 水提验证提取工艺 对正交试验结果进行验证,按表 1 中的 2 个处方量称取陈皮等十四味药材,加 5 倍量水煎煮二次,每次 1 h,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩(75 ℃)至相对密度为 1.20~1.25(60 ℃)的稠膏,减压干燥(75 ℃)成干膏,称重,测定干膏中芍药苷的含量,计算芍药苷的转移率。重复三次实验,测得干膏得率分别为 22.82%、23.04%、22.76%,芍药苷转移率分别为 43.63%、43.86%、44.07%。这表明优选的水提处方工艺稳定、合理、可行,故确定水提工艺参数为:加 5 倍量水,煎煮 2 次,每次 1 h。

2.4 浓缩和干燥工艺研究 干燥方式有常压干燥、减压干燥、沸腾干燥等。减压干燥又称真空干燥,是指在密闭的容器中抽去空气减压而进行干燥的一种方法。减压干燥具有干燥温度低、干燥速度快、可以减少物料与空气的接触机会、避免污染或氧化变质、产品呈松脆的海绵状、易于粉碎<sup>[30-31]</sup>等优点。根据生产经验及生产条件,本制剂干燥方式采用减压干燥。

对减压干燥的温度进行考察。取 20 个处方量,加 5 倍量水煎煮 2 次,每次 1 h,合并煎液,滤过,滤液减压(75 ℃)浓缩至相对密度为 1.20~1.25(60 ℃)的稠膏,共制得稠膏 18.82 kg,固含量为 42.48%。取 1/20 量,即稠膏 941 g,分别在 65、70、75、80 ℃减压干燥,水分符合要求为干燥终点。测定不同干燥温度所得干膏中芍药苷的含量,计算芍药苷的转移率,结果见表 5。

表 5 减压干燥温度考察

减压干燥温度(℃)	干膏重(g)	水分(%)	芍药苷转移率(%)
65	402	4.01	43.59
70	401	3.91	44.00
75	403	3.67	43.82
80	405	3.73	43.79

结果表明,减压干燥温度在 65 ~ 80 ℃ 时,在水分达到要求的情况下,含量无明显差异。减压浓缩工艺中药液浓缩的温度控制在 (75±5)℃,减压干燥温度以不超过此温度为宜,故减压干燥温度采用 (75±5)℃。

表 6 糊精用量考察

干膏(g)	糊精(g)	干燥后物料(g)	规格(g·袋 <sup>-1</sup> )	制粒难易	外观性状	粒度(%)	水分(%)	溶化性
400	155	553	5	软材黏,制粒困难	浸膏成团,难干燥	26.72	6.26	全部溶化
400	377	775	7	软材较黏,制粒较困难	颗粒黏连,较难干燥	15.31	5.22	全部溶化
400	600	998	9	软材适中,易制粒	棕黄颗粒	1.79	4.24	全部溶化
400	932	1330	12	软材较松散,易制粒	棕黄颗粒	6.01	4.59	全部溶化

**2.5.2 矫味剂考察** 以制粒难易、外观性状、口感为考察指标,对矫味剂的种类和用量进行考察<sup>[33]</sup>。

结果见表 7,研究表明:甜菊素口感好,且其甜度变化差异不大;而阿司帕坦口感稍差,且对酸、热

2.5 辅料种类及用量考察

**2.5.1 赋形剂考察** 颗粒剂的常用赋形剂有蔗糖、糊精、乳糖等。糖尿病及肥胖患者不适于服用含蔗糖的制剂<sup>[32]</sup>,乳糖不耐患者不适服用含乳糖的制剂,故拟采用糊精为本品的赋形剂。按设计方案,分别称取一个处方量的干膏 400 g,加入试验量的糊精(见表 6),混匀,制粒。以成品规格、制粒难易、外观性状、粒度、水分、溶化性为考察指标,对糊精的用量进行考察。结果见表 6,表明糊精用量在 600 g,产品规格为每袋装 9 g 时,颗粒在制粒成型、性状、粒度、水分、溶化性等考察项目上均符合规定。

的稳定性较差,在人体胃肠道酶作用下可分解为苯丙氨酸、天冬氨酸和甲醇,不适用于苯丙酮酸尿患者。综合考虑,采用甜菊素作为本品的甜味剂。且甜菊素用量在 0.5% 时口感好,故确定甜菊素用量为 0.5%。

表 7 矫味剂种类及用量考察

干膏量(g)	糊精量(g)	阿司帕坦(g)	甜菊素(g)	制粒难易	外观性状	口感
400	590.0	10.0	—	易	棕黄色的颗粒	味甜、微苦。口感过甜
400	595.0	5.0	—	易	棕黄色的颗粒	味甜、微苦。口感较好
400	597.5	2.5	—	易	棕黄色的颗粒	味甜、微苦。口感较好
400	590.0	—	10.0	易	棕黄色的颗粒	味甜、微苦。口感过甜
400	595.0	—	5.0	易	棕黄色的颗粒	味甜、微苦。口感好
400	597.5	—	2.5	易	棕黄色的颗粒	味甜、微苦。口感较好

**2.6 黏合剂考察** 以制粒难易为考察指标,对黏合剂进行考察<sup>[34-35]</sup>。

结果见表 8,研究表明:采用 60% 乙醇作黏合剂,制得的软材适中,易制粒。故采用 60% 乙醇作为本品的黏合剂。

表 8 黏合剂用量考察

编号	黏合剂	制粒难易
1	水	制得的软材黏,制粒困难
2	55% 乙醇	制得的软材稍黏,制粒较不易
3	60% 乙醇	制得的软材适中,易制粒
4	70% 乙醇	制得的软材较松散,易制粒,细粉稍多
5	80% 乙醇	制得的软材较松散,易制粒,细粉较多

2.7 工艺验证及质量检查

**2.7.1 工艺验证** 根据成型工艺条件,分别称取干膏粉三份,每份 800 g 加入糊精 1190 g、甜菊素 10 g,混匀,以 60% 乙醇为黏合剂制软材,过 16 目筛制粒,干燥。进行 3 批样品的验证试验,实验结果见表 9,表明本制剂成型工艺稳定合理可行。

**2.7.2 质量检查** 按 2020 年版《中国药典》中颗粒剂检查项下的要求对样品进行了外观、粒度、水分、溶化性<sup>[36]</sup>等检查,结果均符合要求(表 9)。为保证制剂质量,对颗粒中主要成分芍药苷采用高效液相法进行了测定。结果 3 批样品中芍药苷的平均含量为 1.01 mg·g<sup>-1</sup>,表明按优选工艺制备的颗粒中芍药苷的含量稳定、工艺稳定。

表9 制剂成型工艺验证试验结果

编号	制粒难易	性状	粒度 (%)	水分 (%)	溶化性	芍药苷含量 (mg · g <sup>-1</sup> )
1	软材适中, 易制粒	棕黄色颗粒; 气香, 味甜、微苦	1.00	3.77	全部溶化	1.01
2	软材适中, 易制粒	棕黄色颗粒; 气香, 味甜、微苦	1.02	4.04	全部溶化	1.01
3	软材适中, 易制粒	棕黄色颗粒; 气香, 味甜、微苦	1.01	3.91	全部溶化	1.01

3 讨论

传统汤剂需临用时新制, 久置易发霉变质, 且不便携带、服用容积大、苦味较重, 严重限制了促排卵方的临床应用。颗粒剂对比汤剂具有以下优势<sup>[37-38]</sup>: ①制药方面, 颗粒剂的聚集性、吸湿性都很小, 这样便于分剂量; ②中成药方面, 含有中药成分的颗粒剂既能够保持传统的汤剂基础, 又克服了煎煮的麻烦, 方便了服用; ③颗粒剂在水中可溶解或混悬, 使得药物在体内被快速吸收, 能够快速起效; ④颗粒剂比液体制剂性质更稳定, 在服用、携带、贮存等方面都有优势; ⑤颗粒剂还可以适当加入一些添加剂, 使口味更容易被接受。因此, 在已有的传统汤剂处方基础上, 通过考察制备工艺, 结合现代制剂研究开发技术, 对临床经验方进行了二次开发。本研究通过重点考察提取工艺的加水量、提取时间、提取次数, 成型工艺所用的赋形剂、矫味剂、黏合剂的种类对制粒难易、外观性状、粒度、水分、溶化性等因素的影响, 最终将传统汤剂研制成颗粒剂。

本处方君药为陈皮、白术、苍术、法半夏。白术<sup>[39-40]</sup>、法半夏<sup>[41-42]</sup>药材标准《中国药典》2020 年版一部收载, 该标准中仅有浸出物的测定, 未收载含量测定方法, 由于未有适宜的含量测定指标, 故暂未建立白术、法半夏的含量测定方法。苍术<sup>[43-44]</sup>药材标准《中国药典》2020 年版一部收载, 含量限度为按含苍术素不得少于 0.30%, 但苍术素不溶于水, 不适宜作为本制剂的含量测定指标。陈皮<sup>[45-46]</sup>药材标准《中国药典》2020 年版一部收载, 含量限度为含橙皮苷不得少于 3.5%。该指标在研究时发现, 阴性供试品在橙皮苷对照品相应的位置上有杂质峰会干扰主峰的测定, 故未采用橙皮苷作为含量测定指标。炒白芍、赤芍为本制剂的臣药之一, 芍药苷为炒白芍、赤芍中的有效成分<sup>[47-48]</sup>, 故将芍药苷作为本品的含量指标, 采用 HPLC 法测定本品中芍药苷的含量。

处方研究和生产工艺参数研究是中药颗粒剂

研发的主要环节关键技术问题<sup>[49-50]</sup>, 其中颗粒剂的配比对制粒的难易程度及颗粒质量有重要的影响, 通过实验结果表明, 60% 乙醇作为润湿剂时制得的软材适中, 易制粒, 颗粒更加致密, 成型性良好; 另外为了便于糖尿病、肥胖患者和乳糖不耐患者服用, 本制剂采用糊精为本品的赋形剂, 通过对多项指标的考察, 确定糊精用量在 600 g, 产品规格为每袋装 9 g 时, 颗粒在制粒成型、性状、粒度、水分、溶化性等考察项目上均符合规定。

综上所述, 本研究中所得的通脉助孕颗粒制备工艺合理, 其成品具有稳定性好、易于保存、口服方便等优点。因此, 将此方改变原有服用剂型制成颗粒剂, 科学合理且可行性强, 可为后续质量标准研究和大批量生产提供一定依据。

参考文献

[1] VAN DER POEL SZ. Historical walk: the HRP special programme and infertility[J]. Gynecol Obstet Invest, 2012, 74(3): 218-227.

[2] 刘勇星, 张洁. 基于 1980—2017 年中国不孕症患病率研究的生育惯例探讨[J]. 医学与社会, 2022, 35(1): 56-62.

[3] 王家洁, 杨祺颖, 石宏. 非人灵长类动物模型在女性不孕症研究中的运用[J]. 生命科学, 2022, 34(11): 1456-1464.

[4] 马堃. 中西医结合诊治肾虚血瘀型排卵障碍性不孕(不育)优势的探究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2623-2628.

[5] 官文征, 王秀霞. 输卵管性不孕症诊治的规范化[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(5): 335-338.

[6] 颜磊, 陈子江. 影响女性生育力的重要子宫疾病及机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(6): 589-593.

[7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369-372.

[8] 施冬青. 排卵障碍性不孕症中医治疗研究进展[J]. 中国医药科学, 2020, 10(12): 42-45.

[9] 刘秀峰. 中药氩氦汤治疗排卵障碍性不孕临床效果[J]. 中外医学研究, 2020, 18(26): 134-135.

[10] 王荣莉, 何焕娣, 孔春梅. 针药并用对排卵障碍性不孕症女性卵泡发育及排卵情况的影响观察[J]. 四川中医, 2019, 37(8): 173-176.

[11] 陈玉莲. 排卵障碍性疾病中医证型分布研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.

[12] 张亦廷. 排卵障碍性不孕症近 20 年的中医临床文献研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[13] 仇敏,杨静,王晓宇,等. 中药汤剂伴侣用于经典名方抑苦掩味的适宜性研究[J]. 中草药,2022,53(8):2292-2301.

[14] 安雅婷,杨新建,张善革,等. 代煎中药汤剂微生物限度研究[J]. 医药导报,2021,40(11):1538-1543.

[15] 王优杰,李益萍,沈岚,等. 中药临方颗粒剂的特点与发展设想[J]. 中国中药杂志,2021,46(15):3746-3752.

[16] 刘金荣. 从中药传承角度探讨中药饮片和中药配方颗粒的应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(4):204-206.

[17] 张小龙. 中药配方颗粒在现代中药房管理的优势与问题分析[J]. 新疆中医药,2021,39(4):81-83.

[18] 蒋煜. 化学药物制剂处方工艺的研究[J]. 中国新药杂志,2008,17(22):1990-1992.

[19] 吕秀阳,杨亦文,任其龙,等. 紫杉醇提取工艺的放大与优化[J]. 农业工程学报,2001,17(4):119-122.

[20] 刘伟玲,曾振中. 正交试验法优选复方春砂胶囊提取工艺研究[J]. 现代中医药,2016,36(1):88-90.

[21] 罗朝亮,韦开听,龙立活,等.  $L_9(3^4)$  正交试验法优选黄芩解毒颗粒水提取工艺[J]. 中国药业,2022,31(21):44-48.

[22] 张建军,李伟,王丽丽,等. 赤芍和白芍品种、功效及临床应用述评[J]. 中国中药杂志,2013,38(20):3595-3601.

[23] 刘静,周丹,韩大庆,等. 白芍、赤芍及卵叶芍药滋补强壮作用的研究初探[J]. 吉林中医药,1993(2):38-39.

[24] 燕金霞,王蕊蕊,李芳,等. UPLC 法测定赤防通络止痛胶囊中芍药苷的含量[J]. 陕西中医学院学报,2014,37(1):97-98.

[25] 沈婷婷,刘瑾,徐光临,等. 天参利咽颗粒质量标准研究[J]. 现代中医药,2022,42(4):54-58.

[26] 刘诗怡,贾雨焘,王云静,等. 安神颗粒的制备工艺及质量标准研究[J]. 时珍国医国药,2023,34(5):1122-1125.

[27] 李功华,李洪玉,费莹,等. 正交试验优化白术配方颗粒的索氏提取工艺[J]. 中国药房,2017,28(7):964-966.

[28] 徐宁宁. 正交试验法优化陈皮中橙皮苷的提取工艺研究[J]. 景德镇学院学报,2014,29(6):40-41.

[29] 李江英,张亚军,董力. 正交设计研究白芍的提取工艺[J]. 陕西中医学院学报,2007,30(1):61-62.

[30] 余亦婷,王沁雪,戴婧雅,等. 黄芪药材不同干燥方式对其饮片的提取动力学影响[J]. 中草药,2022,53(11):3306-3313.

[31] 李明月,常丽静,韦花花,等. 不同干燥方式黄芪提取物理性质及 HPLC-ELSD 指纹图谱的比较[J]. 中成药,2022,44(9):3068-3075.

[32] 刘郁桐. 饮用蔗糖对肥胖和体重正常小鼠消化及代谢的影响[D]. 长沙:中南林业科技大学,2021.

[33] 鹿琳诺,马葆睿,张萌,等. 复幼颗粒提取工艺优化及制剂处方研究[J]. 中医药学报,2021,49(5):19-25.

[34] 吕伟,刘思美,邹良芳,等. 大枣黄精多糖复合功能饮料制备工艺研究[J]. 陕西中医药大学学报,2022,45(6):104-109.

[35] 李佳,周婷,郭东艳,等. 抗疏健骨颗粒成型工艺研究[J]. 现代中医药,2016,36(5):75-79.

[36] 廖维,张定堃,郭治平,等. 山药配方颗粒溶化性差的原因分析与解决策略[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(7):193-198.

[37] 付敏,宋雅琳,孙增涛. 中药汤剂和中药颗粒制剂的现代应用对比研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(18):152-154.

[38] 殷佳,潘晔,蔡雪滕,等. 中药传统汤剂、浸膏剂和配方颗粒剂的比较[J]. 中草药,2017,48(18):3871-3875.

[39] 周云,盛云杰,李城燕,等. 白术内酯成分及其质量评价的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2024,41(8):1142-1150.

[40] 杨丹阳,于欢,吴晓莹,等. 白术产地加工炮制方法质量评价及药效的研究进展[J]. 农产品加工,2022(13):77-82.

[41] 孙树周,陈钰婷,黎艳,等. 姜半夏质量标准研究[J]. 海峡药学,2020,32(11):69-70.

[42] 楚玉,张科卫,陆兔林,等. 竹沥半夏质量标准研究[J]. 中药材,2017,40(3):641-644.

[43] 刘欣伺. 苍术质量评价体系研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2024.

[44] 费毅琴,张飞,黄丹丹,等. 完善苍术药材及其饮片质量标准的探讨[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(8):887-891.

[45] 赵福银. 炒陈皮炮制工艺与质量标准研究及其炮制机理解析[D]. 吉林:吉林化工学院,2023.

[46] 胡林峰. 陈皮药材质量标准控制存在的问题探讨[J]. 海峡药学,2011,23(5):50-51.

[47] 顾田,连薇薇,王建科,等. 白芍生品及其炮制品饮片质量标准研究[J]. 贵州中医药大学学报,2021,43(2):50-54.

[48] 王冠华,刘文,宋信莉,等. 白芍总苷结肠定位片制备工艺及质量标准研究[J]. 中药材,2019,42(11):2622-2626.

[49] 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.

[50] 陈霞,阳长明,陈浩,等. 基于中药复方制剂特点的中药复方制剂生产工艺研究[J]. 中草药,2021,52(19):5807-5813.