

# 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

崔向龙<sup>1</sup>, 徐冰<sup>1,2\*</sup>, 张毅<sup>1</sup>, 张娜<sup>1</sup>, 史新元<sup>1,2</sup>, 乔延江<sup>1,2\*</sup>

(1. 北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100029;

2. 北京市科委 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 100029)

**[摘要]** 该文以银杏叶片湿法制粒工艺中颗粒中间体制为研究对象, 采用粉体学评价方法表征颗粒的堆积性、均一性、流动性、可压性和稳定性。建立了由松装密度、振实密度、颗粒分布宽度、粒径范围、相对均齐度指数、纵横比、豪斯纳比、休止角、流动时间、颗粒间孔隙率、卡尔指数、比表面积、孔体积、孔径分布、干燥失重和吸湿性 16 个指标构成的颗粒物理指纹谱。通过可压性参数(参数指数、参数轮廓指数和良好可压性指数)分析颗粒压缩特性。运用主成分分析从不同批次颗粒物理指纹谱信息中提取出 2 个主成分: 第一主成分代表颗粒尺寸参数, 第二主成分代表颗粒形态参数。中药颗粒物理指纹谱可帮助评价不同批次颗粒质量一致性, 分析颗粒质量属性对产品质量的潜在影响, 为中药颗粒控制和工艺研发提供指导。

**[关键词]** 银杏叶片; 物理指纹谱; 颗粒工程; 质量源于设计; 多变量分析

## Application of quality by design in granulation process for ginkgo leaf tablet ( I ): comprehensive characterization of granule properties

CUI Xiang-long<sup>1</sup>, XU Bing<sup>1,2\*</sup>, ZHANG Yi<sup>1</sup>, ZHANG Na<sup>1</sup>, SHI Xin-yuan<sup>1,2</sup>, QIAO Yan-jiang<sup>1,2\*</sup>

(1. *Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;*

(2. *Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China*)

**[Abstract]** In this paper, the granules intermediate prepared from the wet granulation process of ginkgo leaf tablet were taken as the research object, and then the stackability, homogeneity, flowability, compressibility and stability of granules were characterized by using micromeritics evaluation method. The physical fingerprint of granules were constructed by 16 indexes including bulk density, tapped density, span, width, relative homogeneity index, aspect ratio, Hausner ratio, angle of repose, granule flow time, inter-particle porosity, Carr index, specific surface area, pore volume, pore size distribution, loss on drying and hygroscopicity. Furthermore, compressibility parameters (i. e. index of parameter, index of parametric profile and index of good compression) were employed to analyze the compressibility characteristics of the granules. Two principal components (first principal component representing dimension parameter and second principal component representing morphology parameter), could be extracted from the physical fingerprint by the principal component analysis (PCA). The granules' physical fingerprint is of great importance to evaluate the batch-to-batch quality consistency of *Ginkgo biloba* granules and analyze the potential impacts of granules' quality attributes on product quality, which can provide guidance for the granules' quality control and process development.

**[Key words]** ginkgo leaf tablet; physical fingerprint; particle engineering; quality by design; multivariate analysis

**[收稿日期]** 2016-09-28

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81403112); 北京市自然科学基金项目(7154217); 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室 2015 年度科技创新基地培育与发展专项(Z151100001615065); 北京中医药大学自主选题项目(2016-JYB-XS051)

**[通信作者]** \* 徐冰, 副教授, 研究方向为中药质量与先进工艺控制, Tel: (010)84738650, E-mail: xubing@bucm.edu.cn; \* 乔延江, 教授, 博士生导师, 主要从事中药信息学研究, Tel: (010)84738661, E-mail: yjqiao@263.net

**[作者简介]** 崔向龙, 硕士研究生, 研究方向为中药质量源于设计, Tel: (010)84738650, E-mail: xdragonc@163.com

“安全有效、稳定可控”是药品研发和生产首要遵循原则。人用药品注册技术标准国际协调会(ICH)在2009年发布的ICH Q8(R2)中提出药品质量源于设计(quality by design, QbD)<sup>[1]</sup>,强调对原料质量属性、生产工艺和产品质量属性之间关系的透彻理解,以科学可靠的方法和过程风险管理为支撑,将药品质量控制从终端产品检验前移至药物设计、药品开发、工程设计和生产运营,从设计层次保证药品质量。目前质量源于设计方法广泛应用于化学/生物类新药和仿制药开发,以及药品生产过程质量控制<sup>[2-6]</sup>。

鉴于质量源于设计在中药领域的系统应用案例较少,作者以银杏叶片湿法制粒工艺为研究对象,探索质量源于设计在中药片剂成型工艺中的应用模式,包括3项研究内容:①银杏叶片颗粒中间体质量属性的综合评价,应用多种物理量测方法定量客观化表征颗粒粉体学性质;②银杏叶片颗粒中间体关键质量属性辨识,从颗粒粉体学质量属性中筛选制粒工艺控制目标和范围;③制粒工艺设计空间建立,研究银杏叶片关键工艺参数和关键质量属性关系模型,建立关键质量属性控制策略。

中药颗粒性质众多,包括粒度、孔隙率和表面形态等微观特性,以及由这些微观特征所决定的流动性、吸湿性和可压性等宏观特性。具备良好质量属性的中药颗粒不仅能使生产顺利,保证药品质量,增加药品稳定性,而且对药品成型性及其生物药剂学特性(如溶出、崩解等)具有影响,甚至影响药品疗效的发挥<sup>[7-9]</sup>。本文采用中药物理指纹图谱评价方法<sup>[10]</sup>,对银杏叶颗粒堆积性、均一性、流动性、可压性和稳定性进行综合表征,运用多变量数据分析对不同批次颗粒的质量属性进行评价和比较。

## 1 材料

银杏叶提取物(南京植百萃生物科技有限公司,批号 ZC151103009),微晶纤维素 pH-101(上海昌为医药辅料技术有限公司,批号 P0101F1510),低取代羟丙基纤维素(日本信越化学工业株式会社,批号 4081309),羧甲基淀粉钠(台湾永日化学工业

股份有限公司,批号 SSG0014065),氢氧化铝(石家庄五岳制药厂,批号 15120101),硬脂酸镁(国药集团化学试剂有限公司,批号 20121010),无水乙醇(北京化工厂,批号 20160302)。

高速剪切湿法制粒机(SHK-4A,西安润天制药机械有限公司),振荡筛(ZNS-300,北京兴时利和科技发展有限公司),振实密度仪(HY-100,丹东市皓宇科技有限公司),干法图像粒度粒形分析仪(BT-2900,丹东百特仪器有限公司),粉末流动性测定仪(BEP2,英国 Copley 公司),快速水分测定仪(MA35,德国 Sartorius 公司),比表面及孔径分析仪(3H-2000PS1,北京贝士德仪器科技有限公司),离子溅射仪(SC7620,英国 Quorum 公司),扫描电子显微镜(Quanta 250,捷克 FEI 公司)。

## 2 高速剪切湿法制粒过程描述

银杏叶片制剂处方见表1。以规定比例的主药和内加辅料共186 g置于制粒锅内,开启搅拌浆进行干混,保持干混时搅拌浆转速不变,通过喷雾装置将40%乙醇以雾滴形式加入制粒锅内。黏合剂加入后,调节搅拌浆和切割刀的转速,进行湿混与制粒。改变制粒工艺参数共制得29批颗粒<sup>[11]</sup>,将制得的湿颗粒以60℃鼓风干燥3 h备用。干燥后的粗颗粒置于振荡筛中整粒。

表1 银杏叶片制剂处方组成

Table 1 Formulation composition of ginkgo leaf tablet

组分	比例/%	加入方式
银杏叶提取物	28.7	
微晶纤维素	58	内加
低取代羟丙基纤维素	6.3	内加
硬脂酸镁	1	外加
羧甲基淀粉钠	3	外加
氢氧化铝	3	外加

## 3 颗粒质量属性表征

**3.1 相对均齐度指数(I $\theta$ )** 以目数为10,20,24,25,30,50,65,80,100,120,150,200的药筛振荡5 min,记录每个筛网上截留的粗颗粒质量。所取平均孔径分别为180,250,355,600,710,850  $\mu\text{m}$ 的药筛截留的颗粒,计算相对均齐度指数,公式如下。

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} \cdots \cdots (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}} \quad (1)$$

其中, $F_m$ 为颗粒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颗粒的

质量百分比,  $F_{m+1}$  为多数粒径范围上一层筛子截留颗粒的质量百分比,  $d_m$  为多数粒径范围的颗粒平均粒径,  $d_{m-1}$  为多数粒径范围下一层筛子截留颗粒平均粒径,  $d_{m+1}$  为多数粒径范围上一层筛子截留颗粒平均粒径,  $n$  为所确定的粒径范围个数。

**3.2 粒径** 使用干法图像粒度粒形分析仪测定颗粒  $D_{10}$ ,  $D_{50}$  和  $D_{90}$ , 并计算粒径分布宽度  $Span$  和范围  $Width$ , 公式如下。

$$Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad (2)$$

$$Width = D_{90} - D_{10} \quad (3)$$

**3.3 松装密度 ( $D_a$ )** 取洁净、干燥的 100 mL 量筒, 将 50.0 g 待测颗粒缓慢地加入到量筒中, 轻轻抹平表面, 读取待测颗粒的体积 ( $V_a$ )。

**3.4 振实密度 ( $D_c$ )** 将上述盛有待测粉末的量筒固定在振实密度仪上, 经 1 250 次振动后读取待测粉末的体积 ( $V_c$ )。

**3.5 豪斯纳比 (IH)** 由松装密度和振实密度计算而得, 公式如下。

$$IH = \frac{D_c}{D_a} \quad (4)$$

**3.6 卡尔指数 (IC)** 由松装密度和振实密度计算而得, 公式如下。

$$IC = \frac{D_c - D_a}{D_c} \quad (5)$$

**3.7 颗粒间孔隙率 ( $I_e$ )** 由松装密度和振实密度计算而得, 公式如下。

$$I_e = \frac{D_c - D_a}{D_a \times D_c} \quad (6)$$

**3.8 休止角 ( $\alpha$ )** 使用流动性测定仪, 采用固定底面积法, 底面为直径 100 mm 的圆盘, 从特殊喷嘴直径为 10 mm 漏斗的上方缓慢加入待测粉末, 使其逐渐堆积在圆盘上直到锥形不再变化, 测定锥体高  $h$  和底面圆盘半径  $d$ , 休止角计算公式如下。

$$\alpha = \arctan \frac{h}{d} \quad (7)$$

**3.9 颗粒流动时间 ( $t''$ )** 使用流动性测定仪, 将 50.0 g 待测颗粒加入到喷嘴直径为 10 mm 的漏斗中, 打开通道并开始计时, 记录颗粒全部通过漏斗的时间。

**3.10 吸湿性 (%H)** [10,12] 取干燥的具塞玻璃称量瓶事先置于  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  恒温干燥器(下部放置氯化

钠的饱和溶液)中, 12 h 后精密称重 ( $m_1$ )。取得待测颗粒适量, 置上述称量瓶中并平铺于称量瓶内, 厚度约为 1 mm, 精密称重 ( $m_2$ )。将称量瓶敞口, 并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下。24 h 后盖好称量瓶盖, 精密称重 ( $m_3$ )。吸湿性的计算公式如下。

$$\%H = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \quad (8)$$

**3.11 干燥失重 (%HR)** 使用快速水分测定仪, 将约 2.00 g 的待测颗粒平铺于样品盘中, 于  $105^\circ\text{C}$  下加热 10 min, 根据仪器显示的终读数即得。

**3.12 比表面积 (SSA)、孔体积 (PV) 及中值孔径 ( $P_{50}$ )** 称取适量待测颗粒于  $100^\circ\text{C}$  流通氮气脱气干燥 150 min, 用全自动比表面及孔径分析仪测试样品, 采用 BET 公式求算颗粒的比表面积, 通过 BJH 模型求算颗粒的累积孔体积及孔径分布。

**3.13 粒形及颗粒纵横比** 经离子溅射仪处理 135 s 后颗粒表面吸附金粉, 在扫描电子显微镜下观察颗粒的粒形和表面微结构, 再由系统软件 (*xT microscopeServer*) 拟合颗粒纵横比 (*aspect ratio, AR*) 表征颗粒的圆整度。

## 4 结果与讨论

**4.1 物理指纹谱评价** 根据颗粒物理性质, 将其粉体学质量属性分为 5 个方面, 即堆积性、均一性、流动性、可压性和稳定性, 作为颗粒物理指纹谱的一级指标。其中堆积性用松装密度 ( $D_a$ ) 和振实密度 ( $D_c$ ) 2 个粉体学性质表征颗粒堆积能力。均一性用颗粒粒度分布宽度  $Span$  和范围  $Width$ , 相对均齐度指数 ( $I\theta$ ) 和纵横比 ( $AR$ ) 表征, 它们表示颗粒粒径和形态的均匀程度, 影响颗粒的润滑性及所制成制剂的剂量。流动性以豪斯纳比 ( $IH$ )、休止角 ( $\alpha$ ) 和颗粒流动时间 ( $t''$ ) 表征。可压性以颗粒间孔隙率 ( $I_e$ )、卡尔指数 ( $IC$ )、比表面积 ( $SSA$ )、孔体积 ( $PV$ ) 和孔径分布 ( $P_{50}$ ) 4 个指标表征。稳定性以干燥失重 (%HR) 和吸湿性 (%H) 表征, 它们影响颗粒的润滑性能和所制成制剂的稳定性。

由  $D_a$ ,  $D_c$ ,  $Span$ ,  $Width$ ,  $I\theta$ ,  $AR$ ,  $IH$ ,  $\alpha$ ,  $t''$ ,  $I_e$ ,  $IC$ ,  $SSA$ ,  $PV$ ,  $P_{50}$ , %HR 和 %H 共 16 个物理质量指标构成颗粒物理指纹谱的二级指标。将上述 16 个二级物理质量指标实际测定值转化至 0~10, 其中均一性和可压性的部分指标转化方法见表 2, 数值范围由历史数据和经验确定, 其他指标转换方法参考文献 [10]。

分别测定 29 批银杏叶颗粒的 16 个物理指标

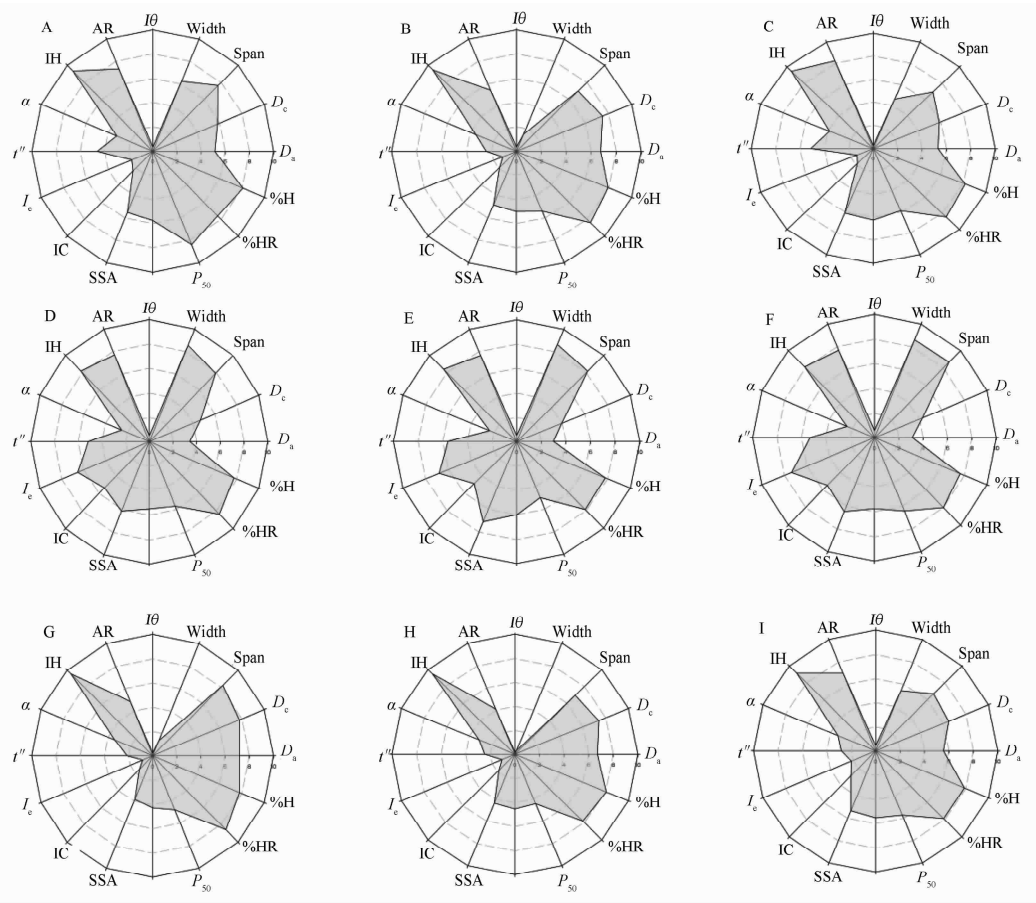
表2 二级物理质量指标标准化转换方法  
Table 2 Standardized conversion method of secondary physical indexes

一级指标	二级指标	单位	数值范围/v	转换公式
均一性	Span	-	2.5 ~ 1	$(50 - 20v)/3$
	Width	$\mu\text{m}$	1 600 ~ 0	$(1\ 600 - v)/160$
	AR	-	1.8 ~ 1	$(18 - 10v)/0.8$
可压性	SSA	$\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	0 ~ 1	$10v$
	PV	$\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$	0 ~ 0.004	$10v/0.004$
	P <sub>50</sub>	nm	10 ~ 20	$v - 10$

值,将各二级指标统一转化后用线段值连接起来形成不规则十六边形,以雷达图的方式定量直观呈现颗粒物理指纹谱,见图1。颗粒物理指纹谱的阴影区域面积越大表明该批颗粒越适合被压缩为片剂。

以第7批颗粒为例,基于各二级物理质量指标的半径值,可求算一级物理质量指标的平均半径值,见表3。第7批颗粒具有良好的均一性和稳定性,以及合适可压性(属性均值 > 5); 具有较差的堆积性(属性均值 < 5); 流动性属性均值虽大于5,但颗粒的休止角和流动时间均较小,在压片前需要外加润滑剂。

基于颗粒物理指纹谱,运用夹角余弦方法比较不同批次颗粒物理质量指标与第7批颗粒性质的相似度。相似度值越接近1表示颗粒的粉体学性质越相近。本研究制备的29批颗粒物理指纹谱相似度在86.2% ~ 99.8%。各批次颗粒粉体学性质存在差异,如第7,8批的相似度达到99.7%,与第1批



A. 第1批; B. 第4批; C. 第5批; D. 第7批; E. 第8批; F. 第9批; G. 第12批; H. 第27批; I. 第28批。

图1 颗粒物理指纹谱

Fig. 1 Physical fingerprint of granules

相似度为95.8%,与第27批相似度仅86.6%。

#### 4.2 主成分分析 主成分分析(PCA)将众多具有

相关性的变量重新组合成一组新的互相无关的潜变量,同时尽可能多地反映原变量所包含的信息。采

表3 第7批颗粒物理指纹谱相关物理质量指标的计算  
Table 3 Results of indexes contained in the 7<sup>th</sup> batch of granules' physical fingerprint

一级指标	二级指标	单位	实验值	r	属性均值
堆积性	$D_a$	$g \cdot cm^{-3}$	0.342	3.42	4.05
	$D_c$	$g \cdot cm^{-3}$	0.467	4.67	
均一性	Span	-	1.314	7.91	6.17
	Width	$\mu m$	230.8	8.56	
	$l\theta$	-	0.001 013	0.51	
	AR	-	1.185	7.69	
流动性	IH	-	1.367	8.17	5.28
	$\alpha$	$^\circ$	37.361	2.53	
	$l''$	S	14.566	5.14	
可压性	$I_c$	-	0.785	6.54	5.85
	IC	%	26.8	5.37	
	SSA	$m^2 \cdot g^{-1}$	0.613 6	6.14	
	PV	$mL \cdot g^{-1}$	0.002 2	5.50	
	$P_{50}$	nm	15.71	5.71	
稳定性	%HR	%	1.64	8.36	8.05
	%H	%	4.51	7.74	

用 Matlab(version 2009a,美国 Math Works 公司)软件对 29 批颗粒的粉体学性质标准化后进行主成分分析,提取第一主成分(PC1)和第二主成分(PC2),其方差贡献率分别为 65.4%,12.8%。29 批颗粒样本得分图见图 3,载荷图见图 4。由 PC1 载荷图可知,颗粒粒径、密度等尺寸参数对 PC1 贡献较大。

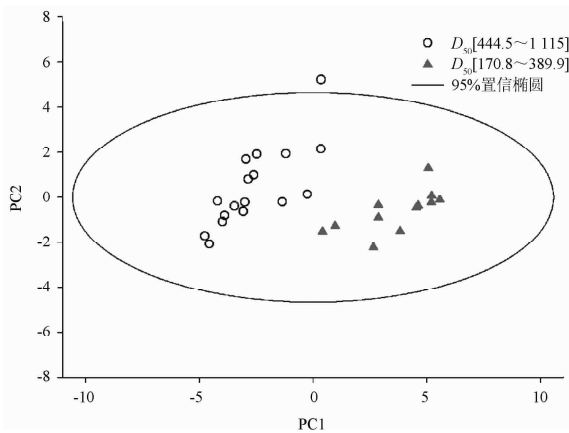
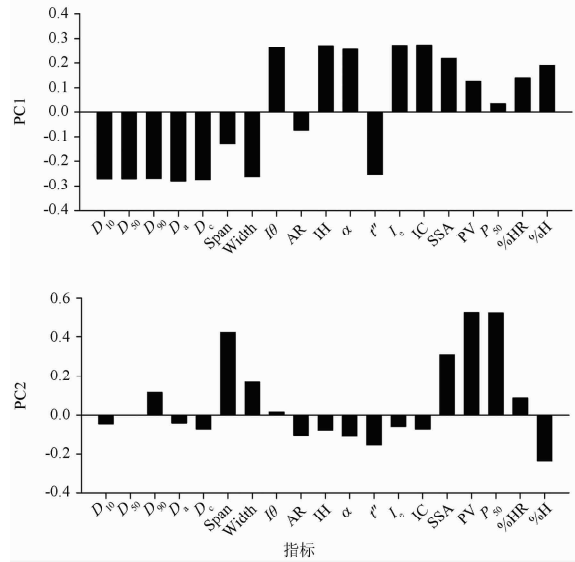


图3 PCA 前 2 个主成分的得分图  
Fig. 3 Score plot from PCA of first two principal components

由主成分图可看出,沿 PC1 的方向,不同批次颗粒可大致分为 2 类,一类颗粒其  $D_{50}$  分布在 170.8 ~ 389.9  $\mu m$ ,另一类颗粒其  $D_{50}$  分布在 444.5 ~ 1115  $\mu m$ 。由 PC2 载荷图可知,粒度分布宽度 Span 和



A. 第一主成分分析;B. 第二主成分分析。

图4 各物理质量指标对主成分分析的荷载图

Fig. 4 X-loading plot of first two principal components on PCA

SSA, PV 和  $P_{50}$  等形态参数对 PC2 的贡献较大。

4.3 颗粒可压缩性分析 基于物理指纹谱 16 个二级物理质量指标的半径值,可求算参数指数(index of parameter, IP)、参数轮廓指数(index of parametric profile, IPP)和良好可压性指数(index of good compression, IGC)等指标判断颗粒是否适合压片并推测其片剂成型性。参数指数的计算公式如下。

$$IP = \frac{(\text{no. of } p \geq 5)}{(\text{no. of pt})} \quad (9)$$

no. of  $p \geq 5$  表示物理质量指标半径值大于 5 的个数, no. of pt 表示全部物理质量指标个数。参数轮廓指数定义为所有物理质量指标半径值的平均值。良好可压性指数的计算方法如下。

$$IGC = IPP \times f \quad (10)$$

$f$  表示可靠性因子,计算方法如下。

$$f = \frac{\text{正多边形面积}}{\text{圆的面积(半径为 10)}} \quad (11)$$

物理指纹谱的指标数越多,由其构成的正多边形面积越大,则可靠性因子越大,本研究共采用 16 个物理质量指标,  $f = 0.974$ 。

根据颗粒的二级指标半径值计算可压性评价参数。若  $IP > 0.5$ , IPP 和 IGC 均  $\geq 5$  表明颗粒具有较好的压缩性,并可以用于直压。各批次间颗粒存在可压缩性差异,其参数指数分布在 0.375 ~ 0.75,参数轮廓指数和良好可压性指数分别在 4.55 ~ 6.11,



4.43~5.95。以第7,27批颗粒为例,第7批颗粒的 $IP=0.75$ , $IPP=5.87$ , $IGC=5.72$ ,颗粒可压性评价参数均在可接受范围内,而第27批颗粒 $IP=0.375$ , $IPP=4.55$ , $IGC=4.43$ ,各指数均小于5,该批颗粒存在均一性、流动性和可压性方面的缺陷,无法满足直压的要求。可压性评价参数结合主成分分析综合分析结果可知,随着颗粒粒度增加其 $IPP$ 和 $IGC$ 参数减小,提示粒度对压片过程有影响,为制备符合要求的银杏叶片,避免返工,需要对颗粒粒径加以控制。

## 5 结论

本研究采用物理指纹谱综合表征银杏叶颗粒的粉体学性质,帮助理解物理质量属性对制剂成型性的影响,并提供了颗粒质量评价的新手段。由16个物理指标构成的中药颗粒物理指纹谱,首先可用以评价制剂处方和制粒工艺一致性;其次可辅助判断颗粒可压性。在可压性无法满足压片要求时,可进一步分析颗粒在哪些性质方面存在缺陷,如尺寸、流动性等是否符合要求;制剂处方中外加辅料是否可校正颗粒缺陷性质等。

对不同批次物理指纹谱的主成分分析,从不同批次银杏叶颗粒物理指纹谱中提取出2个主成分:第一主成分代表综合参数,第二主成分代表形态参数。结合主成分载荷图和各批次颗粒可压性评价参数,初步确认以粒度为代表的颗粒尺寸参数与颗粒压缩性能关联度较强。质量源于设计强调对原料、工艺和产品质量的详细研究和理解,本研究所建颗粒物理指纹谱是理解银杏叶片制粒工艺的基础,粉体学性质综合评价体系的建立也为其他中药固体制剂开发和工艺优化控制提供了新思路。

## [参考文献]

- [1] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical development. Q8 (R2) [EB/OL]. [2016-12-28]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf).
- [2] Badawy S I F, Narang A S, Lamarche K R, et al. Integrated application of quality-by-design principles to drug product development: a case study of brivanibalaninate film-coated tablets [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1): 168.
- [3] Chavez P F, Lebrun P, Sacré P Y, et al. Optimization of a pharmaceutical tablet formulation based on a design space approach and using vibrational spectroscopy as PAT tool [J]. *Int J Pharm*, 2015, 486(1): 13.
- [4] Haas J, Franklin A, Houser M, et al. Implementation of QbD for the development of a vaccine candidate [J]. *Vaccine*, 2014, 32(24): 2927.
- [5] Raw A S, Lionberger R, Yu L X. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products [J]. *Pharm Res*, 2011, 28(7): 1445.
- [6] 徐冰,史新元,吴志生,等.论中药质量源于设计[J].*中国中药杂志*, 2017, 42(6):1015.
- [7] 丁冬梅,张振海,蒋艳荣,等.丹参酮II<sub>A</sub>喷雾干燥粉体药剂学性质的研究[J].*中草药*, 2014, 45(10): 1398.
- [8] 张定堃,林俊芝,秦春风,等.微粉化对穿心莲内酯粉体学性质和溶出度的影响[J].*中国医药工业杂志*, 2014, 45(4): 325.
- [9] 梁生林,褚洪标,张燕军,等.厚朴超微粉体和普通粉体的粉体学性质及药效比较[J].*中成药*, 2015, 37(11): 2459.
- [10] 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.
- [11] 崔向龙,徐冰,孙飞,等.质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(III):基于设计空间的过程控制策略[J].*中国中药杂志*, 2017, 42(6):1048.
- [12] 中国药典.四部[S]. 2015: 378.

[责任编辑 孔晶晶]