

# 基于 QbD 理念优选川明参口含片的制备工艺

徐玉玲, 谢敏, 梁悦, 张文文, 曹鑫, 刘涛\*  
(成都大学 药学与生物工程学院, 成都 610106)

**[摘要]** 目的: 基于 QbD 理念研究川明参口含片的制备工艺, 并对其中间体颗粒进行物理质量标准评价。方法: 以川明参提取物为主药, 采用湿法制粒压片, 通过单因素试验筛选辅料, 考察口含片的成型率、片重差异、硬度、脆碎度和崩解时限, 从而确定川明参口含片的最佳处方。采用粉体学评价方法对川明参颗粒各项物理质量属性指标进行综合表征, 建立由 9 个指标(相对均匀度指数、颗粒间空隙率、卡尔指数、松密度、振实密度、干燥失重、吸湿性、豪斯纳比、休止角)构成的颗粒物理指纹图谱, 评价不同批次颗粒的质量一致性并对其压缩性进行分析, 按照 2015 年版《中国药典》片剂项下要求对川明参口含片进行质量评价。结果: 川明参口含片的最佳配方为川明参浸膏 30%, 微晶纤维素 23%, 乳糖 46%, 硬脂酸镁 0.7%, 加 70% 乙醇适量。制备工艺条件为 16 目筛制粒, 55 °C 干燥 1 h, 18 目筛整粒。5 批川明参颗粒物理指纹图谱相似度均 > 0.944, 可压性评价参数均在可接受范围内, 具有较好的可压性, 川明参口含片的硬度、片重差异等各项指标均符合要求。结论: 优选的川明参口含片制备工艺及中间体颗粒物理质量标准科学合理, 为其他中药口含片的研发提供了新思路。

**[关键词]** 川明参口含片; 提取物; 颗粒剂; 质量源于设计; 物理指纹图谱; 制备工艺; 粉体学性质

**[中图分类号]** R22; R289; R283.6; R284; R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)17-0014-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181606

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180523.1712.026.html>

**[网络出版时间]** 2018-05-25 8:53

## Optimization of Preparation Technology of Chuanmingshen Buccal Tablets Based on Idea of QbD

XU Yu-ling, XIE Min, LIANG Yue, ZHANG Wen-wen, CAO Xin, LIU Tao\*

(College of Pharmacy and Biological Engineering, Chengdu University, Chengdu 610106, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study on the preparation technology of Chuanmingshen buccal tablets and evaluate the physical quality of intermediate particles based on idea of quality by design (QbD). **Method:** Taking Chuanmingshen extract as the main component, and the single factor experiments were used to screen excipients; and the forming rate, tablet weight difference, hardness, friability and disintegration time were used as indicators to optimize prescription of Chuanmingshen buccal tablets prepared by wet granulation process. Physical indicators in the granules were characterized by micromeritics evaluation method. The physical fingerprint of the granules was constructed by 9 indexes, including relative homogeneity index, interparticle porosity, Carr index, bulk density, tap density, loss on drying, hygroscopicity, Hausner ratio and angle of repose. The physical fingerprint was adopted to evaluate the quality consistency of different batches of Chuanmingshen granules and analyze the compressibility of the granules, and according to the requirements in the 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*, the quality of Chuanmingshen buccal tablets was evaluated. **Result:** The optimum formula was 30% of Chuanmingshen extract, 23% of microcrystalline cellulose, 46% of lactose, 0.7% of magnesium stearate and proper amount of 70% ethanol. The preparation process conditions were as follows: granulated with 16 mesh

**[收稿日期]** 20171129(003)

**[基金项目]** 四川省“千人计划”项目(2013332); 药食同源植物资源开发四川省高校重点实验室开放基金项目(10Y201806)

**[第一作者]** 徐玉玲, 副教授, 从事中药制剂的研究开发及中成药质量再评价工作, E-mail: xuyuling@cdu.edu.cn

**[通信作者]** \* 刘涛, 博士, 高级工程师, 从事中成药新药开发及再评价工作, Tel: 028-61302236, E-mail: liutao0578@sina.com

sieve, dried at 55 °C for 1 h, and unified with 18 mesh sieve for granulation. The similarities of physical fingerprint of five batches of Chuanmingshen granules were >0.944, the compressibility parameters were within acceptable limits, the tablet weight difference and hardness of Chuanmingshen buccal tablets met the requirements.

**Conclusion:** This optimized preparation technology of Chuanmingshen buccal tablets and the physical quality of intermediate particles are scientific and reasonable, which can provide ideas and methods for the research and development of other Chinese medicine buccal tablets.

**[Key words]** Chuanminshen buccal tablets; extract; granules; quality by design; physical fingerprint; preparation processing; powder properties

川明参是我国特有的单种属植物<sup>[1]</sup>。在道地产区四川,川明参种植分布广、产量高,是历史悠久的药食同源植物,具有丰富的营养价值。川明参的主要化学成分为多糖类和香豆素类,此外,还至少含有13种氨基酸<sup>[2-3]</sup>。研究发现川明参醇提物具有明显的止咳祛痰作用,川明参多糖具有抗氧化和增强免疫力作用<sup>[4-5]</sup>。目前对川明参的研究主要集中在多糖、香豆素、蛋白等营养成分分析方面,关于其产品开发的研究基础较为薄弱,本课题组拟将川明参开发成服用方便、吸收快、起效迅速的含片。

质量源于设计(QbD)强调了制剂原料物理属性、生产工艺、产品质量之间的相关性<sup>[6]</sup>。由于制剂成型主要和制剂原料的物理属性有关,通过对原料的粉体学性质进行综合表征,解析其物理属性与制剂质量的关联性,可以更科学、合理地设计中药制剂成型工艺,从设计层次保证药品的质量。本课题组前期对川明参提取物的制备工艺及其粉体学性质进行了研究,包括临界相对湿度、流动性、堆密度测定,发现其临界相对湿度偏低,吸湿性较大,流动性较差<sup>[7]</sup>。在此基础上,本实验选择川明参提取物为主要原料,以QbD理念为指导,通过单因素试验确定最佳处方,采用物理指纹谱评价方法<sup>[8]</sup>对川明参口含片颗粒中间体的多种物理质量属性指标进行综合表征,建立其物理指纹图谱,拟对其生产过程进行控制,以保证产品的质量均一、性质稳定、生产可控。

## 1 材料

DZF-6050A型真空恒温干燥箱(北京中兴伟业仪器有限公司),BS-6KH型电子天平(上海友声衡器有限公司),FA2004型分析电子天平(上海良平仪器仪表有限公司),DSH-10A型电子水分测定仪(邦西仪器科技有限公司),YR-60型摇摆制粒机(广州康诺医药机械有限公司),TDP-5型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),SY-2D型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司)。川明参

药材采收于四川省阆中市老观镇,经成都大学刘涛教授鉴定为伞形科植物川明参 *Chuanminshen violaceum* 的干燥根,切厚片后使用;乳糖、硬脂酸镁、微晶纤维素和甘露醇(药用级,安徽山河药用辅料股份有限公司,批号分别为170801,170239,161201,170216)。

## 2 方法与结果

### 2.1 川明参浸膏的制备

**2.1.1 川明参醇提物** 称取川明参片适量,加6倍量60%乙醇提取3次,每次0.5h,合并提取液,滤液减压浓缩,浓缩液于80℃减压干燥,粉碎过100目筛,密封保存,备用。

**2.1.2 川明参粗多糖** 将醇提后药渣于80℃条件下干燥至含水量<12%,取药渣适量,加8倍量水提取3次,每次1.5h,合并水提液,滤液减压浓缩至相对密度1.10(68℃),加入95%乙醇至含醇量达85%,静置12h,滤过,取沉淀在75℃下减压干燥,粉碎过100目筛,密封保存,备用。

**2.2 川明参口含片的制备** 根据《四川省中药材标准》2010年版中规定川明参日用量,确定各浸膏粉用量,将川明参各中间体粉末与稀释剂混合均匀,加入黏合剂,制软材,过16目筛,于55℃干燥1h,整粒(18目筛),得干颗粒,称重,按比例加入适量的硬脂酸镁,混合均匀,压片,即得。

### 2.3 川明参口含片的处方筛选

**2.3.1 稀释剂考察** 稀释剂主要作用为增加片剂质量与体积,以利于成型。根据辅料物理特性,选择乳糖、甘露醇、微晶纤维素及不同比例的2种辅料混合物作为稀释剂与主药混匀,使主药占到总量的30%,加入黏合剂制软材,16目筛制粒,18目筛整粒,称重后加入适量硬脂酸镁压片。以制粒过程中的颗粒成型率、吸湿率、制粒状况、压片效果作为考察指标,最终确定稀释剂的种类及用量,见表1。结果表明以微晶纤维素和乳糖按1:2比例混合作为稀释剂时,颗粒成型性好、片面光滑。

表 1 川明参口含片的稀释剂种类及用量考察

Table 1 Investigation of type and dosage of diluent in Chuanmingshen buccal tablets

稀释剂	成型率/%	吸湿率/%	制粒状况	压片效果
乳糖	69.4	6.13	颗粒较松散,易黏结成块	片子有缺损,存在粘冲现象
甘露醇	53.8	8.74	成型性差,颗粒大小不均匀	片子边缘有缺损、裂纹
微晶纤维素	58.7	4.32	制粒较困难,细颗粒较多	易出现裂片现象
甘露醇-乳糖(1:1)	60.0	7.66	成型性较差,颗粒大小不均匀	片子有裂纹,有缺损
微晶纤维素-乳糖(1:2)	72.4	3.45	成型性较好,颗粒紧密,大小均匀	片面光洁,无缺损

**2.3.2 润湿剂考察** 川明参粗多糖粉末吸湿性强,预试验结果表明水作为润湿剂会造成黏性过强,以致制粒困难,故选用适宜体积分数的乙醇作润湿剂。分别选择 50% 乙醇,60% 乙醇,70% 乙醇为润湿剂,考察制粒状况以及压片效果,见表 2。结果表明用 70% 乙醇作为润湿剂时,制得的颗粒紧密、成型性较好,压成的含片无裂纹,片面光洁无缺损。

表 2 川明参口含片的润湿剂考察

Table 2 Investigation of wetting agent in Chuanmingshen buccal tablets

润湿剂	制粒状况	压片效果
50% 乙醇	可制粒,颗粒较松散,易结团	压片有缺损,有裂片
60% 乙醇	可制粒,颗粒较紧密,有粘冲现象	偶有碎片,有裂纹
70% 乙醇	可制粒,颗粒紧密,易过筛	无裂片、碎片

**2.3.3 润滑剂考察** 选择硬脂酸镁为润滑剂,将其按不同比例与颗粒混匀压片,采用固定漏斗法测定休止角,考察颗粒的流动性及片剂外观,见表 3。结果表明随着硬脂酸镁用量的增加,颗粒的流动性越好,片面越光滑。当硬脂酸镁用量达 0.7% 时,流动性得到明显改善,压片后片面色泽均匀,表面光滑,片无刮痕。考虑到生产成本,结合口感要求,最终确定硬脂酸镁加入量选择 0.7%。

表 3 川明参口含片中硬脂酸镁的用量考察

Table 3 Investigation of dosage of magnesium stearate in Chuanmingshen buccal tablets

硬脂酸镁用量/%	半径/cm	休止角/度	片剂外观
0.3	4.5	37.9	黄褐色,色泽较均匀,漏粉现象
0.5	4.8	36.1	黄褐色,色泽较均匀,边缘有刮痕
0.7	5.2	33.9	黄褐色,色泽均匀,表面光滑,片无刮痕

注:高度均为 3.5 cm。

## 2.4 川明参颗粒的物理指纹图谱

### 2.4.1 颗粒物理质量属性的确定 根据颗粒的物

理性质及其粉体学性质,将其物理质量属性分为 5 个方面,即均一性、可压性、堆积性、稳定性和流动性,作为颗粒物理指纹图谱的一级指标。筛选出 9 个物理指标参数构成颗粒物理指纹图谱的二级指标,分别为相对均齐度指数、颗粒间空隙率、卡尔指数、松密度、振实密度、干燥失重、吸湿率、豪斯纳比和休止角。

**2.4.2 颗粒物理质量指标的测定** 按 2.2 项下方法制备 5 批川明参颗粒用于颗粒物理质量指标的测定,批号分别为 20170112, 20170113, 20170212, 20170602, 20170727。颗粒物理指纹图谱中各项二级指标参数的测定首选法定标准收载方法<sup>[9]</sup>。干燥失重使用快速水分测定仪,取待测颗粒约 2.0 g 平铺于样品盘中,于 105 °C 加热 10 min,根据仪器显示的最终读数计算。取干燥的蒸发皿置于恒温干燥器(下部放置氯化钠的饱和溶液)中,12 h 后精密称定( $m_1$ );取待测颗粒约 3.00 g 平铺于上述蒸发皿中,厚度约 1 mm,精密称定( $m_2$ );将蒸发皿置于上述恒温恒湿条件下,24 h 后精密称定( $m_3$ ),按吸湿率 =  $(m_3 - m_2)/(m_2 - m_1)$  计算。采用固定漏斗法测定休止角,将漏斗水平放置并固定距离坐标纸一定的高度( $H$ ),缓慢地将颗粒倒入漏斗中,直至颗粒的顶尖接触到漏斗的顶尖位置,底部形成半径为  $R$  的圆底堆积体,计算休止角。取干燥、洁净的 100 mL 量筒,将待测颗粒约 50 g 缓慢地加至量筒中,读取待测颗粒的体积( $V_a$ ),用量筒中颗粒量( $W$ )除以所测颗粒的体积即得颗粒松密度。将上述盛有待测颗粒的量筒以 2 s/次的频率上下振动 200 次,读取待测颗粒的体积( $V_c$ ),用  $W$  除以所测颗粒的体积即得颗粒的振实密度。将待测颗粒依次过二,三,四,七,八,九号筛,振荡 5 min,分别记录每个筛网上截留的颗粒质量,取平均孔径分别为 83, 108, 188, 303, 603  $\mu\text{m}$  的筛网截留的颗粒,计算相对均齐度指数,公式为相对均齐度指数 =  $F_m/[100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})$

$F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}$  ]。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。

**2.4.3 物理质量指标的标准化转换** 分别测定 5 批川明参颗粒的 9 个物理指标值, 将实际测定值转化至同一尺度, 即 0 ~ 10。标准化转换方法及各物理质量指标的可能数值范围参考 2015 年版《中国药典》<sup>[10]</sup>。各二级物理质量指标标准化转换方法以及标准化转换值的范围见表 4。

**2.4.4 颗粒物理指纹谱的构建** 按 2.4.2 项下方法测得 5 批川明参颗粒的 9 个物理参数值, 并对这些数值进行标准化后, 以雷达图的方式定量直观

表 4 川明参颗粒的二级物理质量指标标准化转换方法

Table 4 Standardized conversion methods of secondary physical indexes of Chuanningshen buccal tablets

一级指标	二级指标	范围	转换公式
均一性	相对均齐度指数	0 ~ 0.02	500 <i>v</i>
可压性	颗粒间空隙率	0 ~ 1.2	10 <i>v</i> /1.2
	卡尔指数	0 ~ 50%	<i>v</i> /5
堆积性	松密度	0 ~ 1 g·mL <sup>-1</sup>	10 <i>v</i>
	振实密度	0 ~ 1 g·mL <sup>-1</sup>	10 <i>v</i>
稳定性	干燥失重	10% ~ 0	10 - <i>v</i>
	吸湿率	20% ~ 0	10 - ( <i>v</i> /2)
流动性	豪斯纳比	3 ~ 1	(30 - 10 <i>v</i> )/2
	休止角	50 ~ 0 度	10 - ( <i>v</i> /5)

注: *v* 表示范围的某一值。

呈现各批次颗粒的物理指纹图谱。以 5 批川明参颗粒各个标准化参数值的平均值作雷达图, 得对照物理指纹图谱, 见图 1。

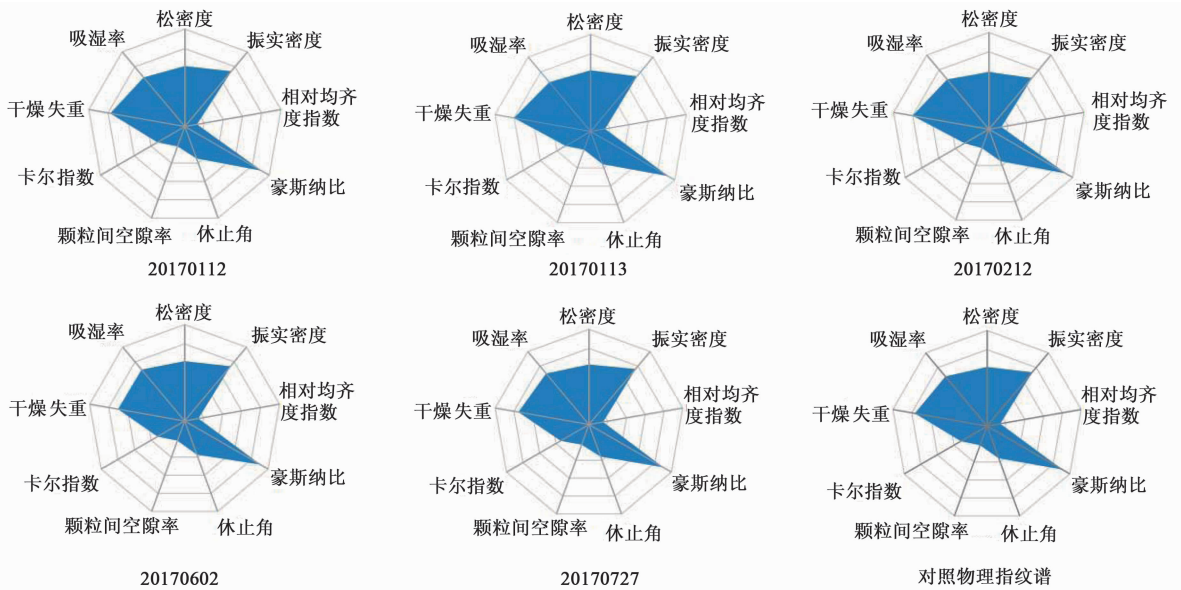


图 1 川明参颗粒的物理指纹谱

Fig.1 Physical fingerprints of Chuanningshen granules

**2.4.5 相似度分析** 将 5 批川明参颗粒的物理指纹图谱与对照指纹图谱进行相似度分析, 采用数据处理软件 Matlab 7.0 中夹角余弦分析计算相似度。相似度越接近 1 表明各批次颗粒的粉体学性质越相近。结果发现制备的 5 批颗粒间物理指纹图谱相似度 > 0.944, 与对照物理指纹图谱的相似度均 > 0.998, 表明各批次颗粒粉体学性质差异不大。

**2.4.6 可压缩性分析** 基于颗粒物理指纹图谱 9 个二级物理质量指标的半径值, 求得可压性评价参

数用于判断颗粒是否适合压片并推测其片剂成型性。参数轮廓指数 (index of parametric profile, IPP) 定义为半径值  $\geq 5$  的物理指标的个数占物理指纹图谱中物理指标总数的百分比。参数指数 (index of parameter, IP) 定义为所有物理指标半径值的平均值。良好可压性指数 (index of good compression, IGC) 的计算公式为  $IGC = IPP \times f$ , 式中  $f$  表示可靠性因子, 计算方式为  $f = \text{正多边形面积} / \text{圆的面积}$  (半径 = 10)。本研究构建的物理指纹图谱共采用 9 个

物理指标值,故  $f = 0.921$ 。据预试验数据分析,若  $IP > 0.5$ ,  $IPP \geq 5$  和  $IGC \geq 4$ , 则表明该批颗粒具有良好的压缩性。根据 5 批川明参颗粒的二级物理指标半径值分别计算其可压性评价指数,结果 5 批颗粒(批号 20170112, 20170113, 20170212, 20170602, 20170727)的 IP 均为 0.56, IPP 分别为 5.24, 5.28, 5.16, 5.24 和 5.34, IGC 依次为 4.83, 4.86, 4.75, 4.83 和 4.92。说明各批次间可压缩性差异不大,可压性评价参数均在可接受范围内,具有较好的可压缩性。根据指纹图谱相关要求,取平均值的 0.8 作为参数下限值,即  $IP > 0.45$ ,  $IPP \geq 4.20$ ,  $IGC \geq 3.87$  作为物理指纹图谱的控制参数,经过 2 批小试和 3 批中试验证,该参数能够确保颗粒符合压片要求。

**2.5 工艺验证及质量分析** 按照筛选出来的工艺及处方,试制 5 批川明参颗粒,采用上述物理指纹图谱对其进行质量控制,符合要求后压片,并对成品进行分析。

**2.5.1 川明参口含片的成型率测定** 分别统计每组含片总数( $N_1$ ),其中裂片、松片、掉粉、麻面、表面粗糙的含片数量记为  $N_2$ ,根据成型率 =  $(N_1 - N_2) / N_1 \times 100\%$  计算每组口含片成型率。结果发现每组口含片成型率均  $> 95\%$ ,说明该含片成型性较好。

**2.5.2 片重差异的检测** 根据片重差异检查法检测川明参口含片片重差异。从 5 批(批号分别为 20170904, 20170905, 20170906, 20170907, 20170908)川明参口含片中分别取 20 片,精密称定每组口含片总量,求得平均片重,再分别精密称定每片的质量,计算片重差异分别为  $-2.32\% \sim 3.34\%$ ,  $-0.72\% \sim 0.98\%$ ,  $-0.85\% \sim 0.13\%$ ,  $-1.21\% \sim 1.07\%$  以及  $-2.26\% \sim 2.44\%$ ;均小于 2015 年版《中国药典》规定的  $\pm 5.0\%$ 。

**2.5.3 硬度检测** 任取川明参口含片 6 片,分别测定每片的径向硬度,求得平均硬度值。结果显示该口含片硬度较高,范围为 7.86 ~ 10.67 kg。

**2.5.4 脆碎度的检测** 任取 5 批川明参口含片,每批 12 片,精密称定每组含片的总质量,将含片置于脆碎度检查仪圆筒内转动 100 次,取出,除去脱落的粉末,再分别精密称重,根据减失质量 =  $(\text{检测前总质量} - \text{检测后总质量}) / \text{检测前总质量} \times 100\%$ ,计算每组含片的减失质量,见表 5。结果表明 5 批样品减失质量均未超过 2015 年版《中国药典》规定的 1%,同时该口含片未出现断裂、粉碎的现象。

**2.5.5 崩解时限的检测** 任取不同批号的川明参口含片各 6 片,根据相关规定对样品进行崩解时限

表 5 川明参口含片的脆碎度检测( $n = 5$ )

Table 5 Friability of Chuanmingshen buccal tablets( $n = 5$ )

批号	检测前总质量/g	检测后总质量/g	减失质量/%
20170904	6.631 0	6.628 4	0.039
20170905	6.362 4	6.360 1	0.036
20170906	6.436 0	6.433 0	0.047
20170907	6.518 4	6.517 6	0.012
20170908	6.594 6	6.592 1	0.038

检测,结果该含片崩解时间处于 14 ~ 18 min,符合 2015 年版《中国药典》的规定。

### 3 讨论

QbD 是在可靠的科学和质量风险管理基础之上,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<sup>[11-13]</sup>,目前在中药制剂领域应用案例较少。本研究结果初步显示川明参口含片各项指标均符合 2015 年版《中国药典》的相关规定,产品质量稳定可靠,表明该处方工艺稳定可行。再以川明参颗粒中间体作为研究对象,构建了川明参口含片颗粒物理指纹图谱,并在生产过程中(压片前)利用其对该颗粒进行质量控制,经过多批验证试验表明该物理指纹图谱能够保证生产过程的顺利进行,且成品质量稳定、性质均一,生产过程顺利,符合 QbD 强调对工艺控制而不是对成品结果检测的理念。

本文建立的物理指纹图谱由 5 个一级指标构成,个别二级指标控制对象相近,目的相同,可不重复测定,故总共设置了 9 个二级指标对川明参颗粒的物理指纹图谱进行综合表征。通过可压缩性评价参数值分析颗粒物理属性、成型工艺及产品质量之间的关系,结果显示通过控制川明参颗粒的粒径及改善粒度分布能更好地对该颗粒的质量进行控制。在后续该颗粒的质量控制过程中,可通过前期的可压性预测,通过适当添加辅料或改变制粒方法,改善其物理属性,提高其可压性。结果发现按照该图谱对川明参口含片颗粒的质量进行控制,在该控制条件下生产的颗粒具有良好的可压性,成型后的样品符合 2015 年版《中国药典》片剂项下质量要求且生产过程稳定。由此可见,本研究由 9 个物理指标建立的川明参颗粒物理指纹图谱可以控制川明参口含片的生产过程,可为其他中药固体制剂的开发及其成型工艺的优化提供参考。

#### [参考文献]

[1] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药材标准

- [M]. 成都:四川科学技术出版社,2010:74.
- [ 2 ] 金滨滨,陈朝霞,陈璐,等. 川明参地上部分与根的化学成分比较研究[J]. 中药与临床,2013,4(6):7-10.
- [ 3 ] 颜静,刘继,熊亚波,等. 川明参不同部位主要营养成分及氨基酸组成分析[J]. 食品科学,2015,36(1):240-244.
- [ 4 ] 张梅,苏筱琳,雨田,等. 川明参药理作用初步研究[J]. 中药药理与临床,2007,23(2):49-50.
- [ 5 ] 贾艳,马改霞,朱慧芳,等. 川明参香豆素的提取及抗氧化活性研究[J]. 食品工业,2016,37(7):185-187.
- [ 6 ] 崔雅华,王茜,徐冰,等. 质量源于设计:基于知识组织的中药生产潜在关键工艺参数的辨识[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(15):1-8.
- [ 7 ] 徐玉玲,谢敏,张佳,等. 川明参提取物质量标准的构建[J]. 成都大学学报:自然科学版,2017,36(3):230-234.
- [ 8 ] 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,2016,47(12):2221-2227.
- [ 9 ] 王磊,陈芳晓,曾环想,等. 粉末综合性质表征在质量源于设计(QbD)中的应用[J]. 中国医药工业杂志,2014,45(11):1086-1089.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:118.
- [11] 陈桂良,王麟达,李慧义,等. 药品质量标准制订的QbD理念初探[J]. 上海医药,2012,33(9):46-49.
- [12] 王明娟,胡晓茹,戴忠,等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计”[J]. 中国新药杂志,2014,23(8):948-954.
- [13] 金少鸿,粟晓黎. 基于QbD理念的药品质量分析研究新概念[J]. 药物分析杂志,2011,31(10):1845-1849.

[责任编辑 刘德文]