

中药浓缩丸的研究进展

王艳宏¹, 张利那¹, 邢希旺³, 赵曙宇¹, 王荣¹, 张晴晴¹, 韩凤娟^{2*} (1.黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040; 3.天津科伦药物研究有限公司, 天津 300450)

摘要: 中药浓缩丸具有载药量大、顺应性好、服用和携带方便、适用人群范围广、易于贮存和运输等特点, 改善了传统汤剂、蜜丸和煎膏剂等剂型的服用、贮存和运输不便等问题, 从而引起了人们的广泛关注, 具有深刻的研究意义。查阅了近年来发表的中药浓缩丸研究的相关文献, 以国家药品监督管理局和中国药典 2020 年版收载的上市中药浓缩丸为研究对象, 对其分类、数量和适应证等方面进行了梳理和分析, 并对其制备工艺、干燥方法和质量标准等方面进行了综述, 指出了中药浓缩丸研究中存在的问题, 例如: 质量评价缺乏统一标准等。中药浓缩丸既改善了传统剂型的缺点, 顺应患者的生理和心理需求, 又可以结合现代缓控释技术研制成具有缓控释功效的中药浓缩丸剂, 尤其是在对胃肠道有刺激性、药效成分稳定性差和不良反应强的中药中发展前景广阔, 符合中医药现代化发展要求。

关键词: 中药浓缩丸; 制备工艺; 质量控制; 研究进展

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)17-2180-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.17.021

引用本文: 王艳宏, 张利那, 邢希旺, 等. 中药浓缩丸的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2180-2184.

Research Progress of Concentrated Pills of Traditional Chinese Medicine

WANG Yanhong¹, ZHANG Lina¹, XING Xiwang³, ZHAO Shuyu¹, WANG Rong¹, ZHANG Qingqing¹, HAN Fengjuan^{2*} (1.School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2.First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 3.Tianjin Kelun Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300450, China)

ABSTRACT: Traditional Chinese medicine concentrated pills have the characteristics of large dosage, good compliance, easy to take and carry, wide range of suitable people, easy to store and transport, and improve the traditional decoction, honey pills and decoction dosage forms such as taking, storage and transportation inconvenience, thus causing widespread concern, has profound research significance. Based on the National Medical Products Administration and Chinese Pharmacopoeia 2020 edition, the classification, quantity and indication of the concentrated pills were reviewed, and the preparation process, drying methods and quality standards were summarized. The problems in the study of concentrated pills were pointed out, such as the lack of uniform standards for quality evaluation. Traditional Chinese medicine concentrated pills not only improve the shortcomings of traditional dosage forms, meet the physiological and psychological needs of patients, but also can be combined with modern slow controlled release technology to develop Chinese medicine concentrated pills with slow controlled release effect. Especially in the gastrointestinal tract irritation, poor stability of pharmacodynamic components and strong adverse reactions of Chinese medicine development prospects, in line with the requirements of modern development of traditional Chinese medicine.

KEYWORDS: Chinese medicine concentrated pill; preparation process; quality control; research progress

丸作为与膏、丹、散并行的中药四大剂型之一, 最早记载于《五十二病方》, 其特性被金元时期名医李东垣论述为“丸者, 缓也, 舒缓而治之”。因其舒缓之性, 自古医家将毒性、峻性药物如砒霜、附子之类制成丸剂, 可使其奏效而无毒性^[1], 如附子理中丸, 因此丸剂在临床上主要用于治疗慢性疾病。传统丸剂存在体积大、用药量大、不宜服用的问题, 中药浓缩丸作为传统中医药与现代科技结合的产品, 既体现了现代制药技术的先进性, 又保留了传统汤剂的优点^[2]。中药浓缩丸系

指饮片或部分饮片提取浓缩后, 与适宜的辅料或其余饮片细粉, 以水、炼蜜或炼蜜和水为黏合剂制成的丸剂。根据所用黏合剂的不同, 分为浓缩水丸、浓缩蜜丸和浓缩水蜜丸等^[3]。由于浓缩丸可以最大程度地提取药材、提高疗效, 现如今已经广泛应用。

随着制药技术的发展, 越来越多的汤剂、水丸以及蜜丸等治疗慢性疾病的药物被改进为浓缩丸; 依托该剂型的优势, 丸剂的载药量大大增加, 在一定程度上弥补了汤剂等剂型不宜贮存和运输

基金项目: 黑龙江中医药大学科研项目(2019XY02)

作者简介: 王艳宏, 女, 博士, 教授 Tel: (0451)87266893
Tel: (0451)82111401 E-mail: hanfengjuan2004@163.com

E-mail: wangyanhong@163.com

*通信作者: 韩凤娟, 女, 博士, 教授

等特点。同时与滴丸等速释药物相比,浓缩丸更加安全、稳定,可实现大规模生产。为进一步深入研究开发中药浓缩丸,不断提升制剂水平,本文选择已批准上市的中药浓缩丸以及中国药典2020年版收录的中药浓缩丸作为研究对象,从上市现状进行梳理分析,并对浓缩丸的研究现状、存在的问题等方面进行综述。

1 中药浓缩丸的历史沿革

浓缩丸,古时又称为煎丸。最早记载于东晋时期葛洪所著的《肘后备急方》,如卷四·治卒大腹水病方第二十五:“又方,多取柯枝皮,锉,浓煮,煎令可丸服。如梧子大三丸。”后世的许多医书中也有对于浓缩丸的记载,如《博济方》的牛膝煎丸、牛膝海桐皮煎丸、青蒿煎丸,《太平惠民和剂局方》的三棱煎丸、丁沉煎丸,《圣济总录》中的妙圣丹,《金匱要略》中的鳖甲煎丸等^[4]。说明自《肘后备急方》中出现浓缩丸后,后世一直没有停止对其进行研究,在宋代形成了相对完备的理论体系与制备工艺,成为现代中药浓缩丸制备的模板。浓缩丸从古发展至今,虽具有很好的疗效,但由于中药标准化发展缓慢,浓缩丸的上市进程也相对较慢。直至2012年国家中医药管理局出台《中药标准化中长期发展规划纲要(2011—2020年)》,使得浓缩丸有了标准规定可循。自此,浓缩丸作为有效治疗慢性疾病的上市药品流通于市场。

2 国家药品监督管理局批准上市和中国药典收录的中药浓缩丸的概况

2.1 品种数量

截至2020年9月20日,通过查阅国家药品监督管理局,中国药典2020年版以及中成药数据库,总结了部分中药浓缩丸在适应证、用法用量等方面的应用情况,见表1。国家药品监督管理局

共收录中药浓缩丸225个品种1355个批号,占国产中药丸剂批号的7.53%,包括浓缩水丸74例,浓缩蜜丸61例,浓缩水蜜丸53例;其中多家企业生产的有99种,独家企业生产的有126种;包含了中国药典2020年版记载的56种浓缩丸。代表性的上市浓缩丸有六味地黄丸、银翘解毒丸等,市场占有率大。

2.2 临床应用

对上市的225种中药浓缩丸的适应证进行归类分析,选取了生产厂家最多的药物为例,见表2,目前上市的浓缩丸中最多的为补益剂,共61个品种,占总数的27.11%,主要用于补气、补血、补阴、补阳等;其次为理血剂,共26个品种,主要用于活血化瘀。上市的225种浓缩丸,有20种从古方中流传下来,如六味地黄丸、香连丸等;有81种由其他剂型的改良而来,如槟榔四消丸是从水蜜丸改进为浓缩丸,开胸顺气丸则是从水丸改进为浓缩丸,小柴胡汤丸为汤剂改进而来;余下的124例则为临床经验方,如克银丸、乙肝灵丸等。

3 中药浓缩丸的制备工艺研究概况

3.1 制备方法研究概况

目前浓缩丸的制法大致分为2种,泛制法和塑制法。水丸型浓缩丸宜采用泛制法制备;蜜丸型浓缩丸宜采用塑制法制丸。麦荣国^[5]比较了2种制法制备小丸,泛制法制备工艺繁琐,周期长,且劳动强度与占地面积较大,影响生产效率,同时卫生标准难以控制。但是与塑制法相比,泛制法生产出的成品圆整度好,溶散较快。岳国超等^[6]通过研究塑制法制备丸剂的成型因素,发现在制备浓缩丸时粉末粒径、粉末组成等对于成型有较大影响;叶英响等^[7]考察了六味地黄丸粉体粒径与细胞破壁率、体外溶出度的关系,指出中药粉

表1 国家药品监督管理局批准上市的部分浓缩丸

Tab. 1 Partial concentrated pills approved for marketing by National Medical Products Administration

通用名称	功能主治	用法用量	药品生产批准文号	厂家
川芎茶调丸 ¹⁾	疏风止痛	饭后清茶送服。1次8丸,1日3次	国药准字Z50020484	太极集团重庆中药二厂有限公司
红金消结丸	舒肝理气,软坚散结,活血化痰,消 肿止痛	口服。1次10丸,1日3次	国药准字Z20080315	云南楚雄云中制药有限责任公司
安神补气丸	补气养神,宁心健脑	口服。1次20粒,1日1~2次。或遵医 嘱用药	国药准字Z19993098	上海金不换兰考制药有限公司
附子理中丸	温中健脾,该药调节胃肠道运动,增 强体力和抗寒能力	口服。1次8~12丸,1日3次	国药准字Z62021254	兰州太宝制药有限公司
六味地黄丸 ¹⁾	滋阴补肾	口服。1次8丸,1日3次	国药准字Z20043363	南京同仁堂药业有限责任公司
逍遥丸 ¹⁾	疏肝健脾,养血调经	口服。1次8丸,1日3次	国药准字Z20013180	上海万仕诚药业有限公司
知柏地黄丸	滋阴降火	口服。1次8丸,1日3次	国药准字Z61021410	西安正大制药有限公司

注: ¹⁾为中国药典2020年版收录。

Note: ¹⁾ It is included in the Chinese Pharmacopoeia 2020 edition.

表 2 国家药品监督管理局中浓缩丸代表性药物

Tab. 2 Indication classification concentrated pills of National Medical Products Administration

药品类型	代表药物	药品生产批准文号	品种数量	占比/%
解表剂	通宣理肺丸	国药准字 Z37021061	3	1.33
泻下剂	润肠丸	国药准字 Z62021308	2	0.89
和解剂	逍遥丸	国药准字 Z43020469	11	4.89
清热剂	银翘解毒丸	国药准字 Z22024235	23	10.22
祛暑剂	藿香正气丸	国药准字 Z62021340	4	1.78
温里剂	香砂养胃丸	国药准字 Z20033061	12	5.33
表里双解剂	防风通圣丸	国药准字 Z45020596	1	0.44
补益剂	六味地黄丸	国药准字 Z43020145	61	27.11
固涩剂	金锁固精丸	国药准字 Z62021130	6	2.67
安神剂	天王补心丸	国药准字 Z42020638	11	4.89
理气剂	香连丸	国药准字 Z42020469	16	7.11
理血剂	桂枝茯苓丸	国药准字 Z20027562	26	11.56
治风剂	木瓜丸	国药准字 Z15021215	15	6.67
治燥剂	泻痢消丸	国药准字 Z20090551	1	0.44
祛湿剂	稀桐丸	国药准字 Z34020540	14	6.22
祛痰剂	二陈丸	国药准字 Z52020091	8	3.56
消食剂	保和丸	国药准字 Z62021248	5	2.22
其他	轻身消胖丸	国药准字 Z44020577	6	2.67

体选用何种粉碎方法,需明确其有效成分分布的细胞及细胞粒径,因此在制备浓缩丸时要根据特定的情况选取适宜的方法。塑制法的核心步骤是混合炼制,药料黏性是评价软材质量的重要指标,药料黏性过大,会出现丸粒不光滑等现象;黏性太小则表面会出现裂缝、丸条不紧密等^[8]。而在使用泛制法制丸时,药粉的粗细会影响丸粒中毛细管的数量及孔径,所以泛丸用药粉不宜过细^[9]。因此若要工业大生产浓缩丸,需要严格控制药物粉末粒径,浸膏与粉末比例,选取适宜的制备方法,从而最大化的发挥药效成分,提高药物利用度,

表 3 丸剂的常用干燥方法

Tab. 3 Drying methods of pills

干燥方法	原理	优点	缺点
热风干燥	在烘箱或烘室内吹入热风使空气流动加快的干燥方法	可以显著减少干燥时间,提高干燥速率 ^[11]	温度过高会使丸剂表面的水分汽化,阻止了丸剂内部水分扩散到表面,不利于干燥的持续进行 ^[11]
微波干燥	湿料内水分吸收特定频率的微波后产生热效应而蒸发,最终使物料干燥的一种方式	缩短物料的干燥时间,不会有明显的质量下降 ^[12] ,干燥均匀、生产效率大,易实现自动化控制 ^[13]	含动物、油脂类成分较多的药品不宜应用
沸腾干燥	利用热空气流使湿颗粒悬浮,在动态下进行热价换,带走水气而达到干燥的一种方法	能保持梯度温度,因而热效率高、干燥速度快	热能消耗大
减压干燥	将中药丸剂置于真空条件下进行加热干燥	提高干燥速率,缩短干燥时间,提高丸剂品质,适合含热敏性成分及药物性质含蛋白质、淀粉类的丸剂 ^[14]	干燥过程处于静态式,易出现表面假干燥及“阴阳面”等现象 ^[14]
微波真空干燥	微波加热和真空干燥相结合的复合干燥方式 ^[15]	干燥温度低、时间短、不影响产品质量、干燥产品膨胀松脆、易于粉碎、收率高 ^[15]	可能由于相同空间接受的微波能不同导致干燥不均匀 ^[14]

以保证药物成型良好。近年来,浓缩丸的新型制备方法如高剪切制丸技术^[10]、离心造丸法、流化床喷涂制丸法等,不断得到广发应用,为丸剂的制备提供新手段。

3.2 干燥方法

浓缩丸的干燥情况直接影响药物的外观及溶散时限,过干会导致丸粒表面出现干裂、龟纹等现象,过湿会导致丸剂溶散时限过长,延缓药效。因此干燥情况在很大程度上决定了丸粒质量,选择适宜的干燥方法也很重要,丸剂常用的干燥方法见表 3。

4 中药浓缩丸的质量控制

中国药典 2020 年版对浓缩丸的质量评价包括水分、质量差异、装量差异、溶散时限和微生物限度。但中药重金属污染日益严重,它能够以多种形式存在于中药中,尤其是砷和汞^[16]。重金属残留不仅可以通过皮肤、呼吸进入等途径进入人体,还会使酶活性减弱或者丧失,影响细胞生长,进而影响其遗传,导致机体畸变或致癌等^[17]。中国药典 2020 年版仅规定了 39 种药材和饮片进行重金属检查,对成方制剂进行重金属检测也相对较少,韩敏^[18]对六味地黄丸等 4 种浓缩丸和 3 种蜜丸采用湿法硝化,用等离子体发射光谱法测定了 4 种重金属含量,对其进行质量控制,发现浓缩丸铅、砷污染指数较大。为了避免原药材在生产过程中受到污染以及在浓缩时重金属含量积聚,进行重金属检测很重要。

指标成分含量测定在浓缩丸的质量控制中也十分重要,以六味地黄浓缩丸为例,中国药典 2020 年版中规定了以酒萸肉中的莫诺苷和马钱苷及牡丹皮中的丹皮酚为指标进行含量检测。查阅文献

发现不同厂家生产的六味地黄浓缩丸中的化学成分含量有所差异^[2], 浓缩丸中中药成分复杂, 仅以 3 个成分作为指标不足以反映其真实质量。石伟等^[19]采用切换波长法同时测定六味地黄丸中的 7 种成分; 韩加伟等^[20]采用 HPLC 建立了六神丸中 6 种指标成分的含量测定方法; Tao 等^[21]对 16 批摩罗丹的指纹图谱进行了主成分分析等多指标定量分析, 发现 HPLC 可以用于摩罗丹浓缩丸的质量检测。近几年对多指标成分含量测定研究的文献较多, 越来越多的分析仪器被应用其中, 例如闫研等^[22]运用近红外光谱技术对当归养血丸建立了一种快速定性定量分析与质量评价的方法, 褚衍涛等^[23]采用 UPLC-Q-TOF-MS 对岑百清肺浓缩丸中的化学成分进行分析, 确定了含量测定的方法。将这些仪器运用于浓缩丸的生产中, 浓缩丸的生产将更加规范。

5 展望

5.1 缓控释技术在中药浓缩丸中的应用展望

中药丸剂的包衣较其他药物制剂相比, 有其独有的特点, 比如药物本身的浓缩液、朱砂、百草霜等, 既可以发挥包衣材料的药效, 又可以起到增强稳定性, 提高贮存时间的作用^[1]。但现代研究的发展使得包衣的目的不止于此, 为了减轻药物对胃肠道的刺激性, 减轻不良反应, 控制药物的释放速度和释放部位成为目前主要研究热点^[24]。中药不同于西药, 具有很多未知成分, 相对比较复杂, 使得我国中药控释剂发展相对缓慢^[25]。刘文等^[26]运用乙基纤维素、聚乙二醇 400 和邻苯二甲酯二乙酯将乌头汤制备成乌头汤膜控型缓释浓缩丸; Li 等^[27]采用丙烯酸树脂 II 和蓖麻油制备了胃肠分溶型补脾益肠丸; 为缓控释浓缩丸的制备提供了可能。此外, 还有许多缓控释包衣材料, 例如以甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物为外膜和内碱性缓冲膜包衣^[28], 可以使药物更有针对性地释放; 运用聚丙烯酸树脂 II 包衣可增加药物稳定性, 改变其释放性能^[29]。虽然上述包衣材料在缓控释领域均有很好的作用, 但与多指标成分浓缩丸之间的相互作用研究还需进一步加强。

5.2 新型技术在中药浓缩丸中的应用展望

超微粉碎技术可以使微粉后的中药具有良好的溶解性、吸附性和流动性, 能够有效提高生物利用度^[30], 有研究表明微粉或超微粉入药可以缩短药物的溶散时限, 使有效成分的含量和转移率

提高^[31]。中药挥发油性质不稳定, 以往的提取技术存在提取率低、药理成分被破坏等问题, 而新兴的提取技术如超临界流体技术^[32]、减压提取及其联合技术^[33]等, 能够改善以往提取工艺种存在的问题, 期望得到大规模使用。

新兴的干燥方法也逐渐被运用到中药制剂中。候晓雅等^[34]用时域反射法对杞菊地黄丸的干燥过程进行在线水分测定, 发现采用时域反射法测试中药丸剂的水分含量可以实时反馈药丸的水分, 提高丸剂干燥工艺稳定性, 提高丸剂干燥的工业化效率。组合干燥技术是由 2 种或 2 种不同干燥技术串联组合的干燥技术^[35]。蒋齐翻等^[36]采用不同的干燥技术对杜仲鲜叶进行干燥, 发现微波热风组合干燥技术能过最大限度地保留杜仲叶中有效活性成分。此外还有多层振动干燥技术、高压电场干燥技术等, 都有望运用到中药制剂的干燥中。

中药浓缩丸从古时流传至今, 具有非常确切的疗效, 同时具有顺应好, 易于贮存和运输等优点, 在临床中得到广泛应用。但由于中药标准化发展较缓, 浓缩丸的生产过程没有得到明确的规范。在浓缩丸的制备过程中, 应从药材源头把控, 规范药材的产地与炮制, 把控好药物的提取、干燥等工艺。完善质量评价体系, 使得中药浓缩丸的生产更加标准化, 加快中医药现代化进程是当前亟需解决的问题。

REFERENCES

- [1] ZHANG Z, GAO T H, FU C M, et al. Analysis on dosage form theory and current application situation of traditional Chinese medicine pill[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(12): 2408-2412.
- [2] ZHANG X B. Quality comparative analysis of Liuweidihuang Concentrated Pills with different manufacturers[J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药), 2016, 25(10): 23-24.
- [3] 中国药典. 四部[S]. 2020: 10.
- [4] 颜隆. 宋代方剂剂型的历史研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [5] 麦荣国. 泛制法和塑制法制小丸的比较[J]. 中国中医药现代远程教育, 2007, 5(12): 56-59.
- [6] 岳国超, 王兵娥, 焦玉. 塑制法制备中药丸剂中物料因素与丸剂成型性的关系[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 107-109.
- [7] YE Y X, FENG C, WENG X M, et al. Correlation of powder particle size, cell wall-breaking, rate and *in vitro* dissolution rate of Liuwei Dihuang Pill[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47(12): 2108-2112.

- [8] AO W Y, GUAN Y Z, LIANG Y. Quality risk management of TCM pills based on the manufacturing process[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2019, 50(8): 943-948.
- [9] ZHOU L J, FU C M, YANG H, et al. The exploration of the influence factors of Chinese concentrated pills dissolution time[J]. Pharm Clin Chin Mater Med(中药与临床), 2015, 6(2): 24-27.
- [10] 莫传丽, 刘雪梅, 陈建惠, 等. 高剪切制丸技术的研究与应用进展[J]. 中成药, 2014, 36(10): 2163-2167.
- [11] QI Y R, LI Y H, HAN L, et al. Drying kinetics and mathematical modeling of Erzhi Pills during hot-air drying process[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(15): 3056-3063.
- [12] WOJDYŁO, LECH, NOWICKA, et al. Influence of different drying techniques on phenolic compounds, antioxidant capacity and colour of *Ziziphus jujube* mill. fruits[J]. Molecules, 2019, 24(13): 2361. Doi: 10.3390/molecules-24132361.
- [13] LI H, ZHOU L X. Application of microwave drying technology in production of concentrated pill[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(19): 47-50.
- [14] QI Y R, LI Y H, HAN L, et al. Effect and regulation of drying on quality of traditional Chinese medicine pills[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(11): 2208-2213.
- [15] FAN X, YANG C Z, WU S Y, et al. Optimization of microwave vacuum drying technique for Ganbao Capsules extract[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2018, 40(4): 840-843.
- [16] LEONG F, HUA X, WANG M, et al. Quality standard of traditional Chinese medicines: Comparison between European Pharmacopoeia and Chinese Pharmacopoeia and recent advances[J]. Chin Med, 2020(15): 76. Doi: 10.1186/s13020-020-00357-3.
- [17] REN X H, DU R, ZHANG X, et al. Modern research on detection technology of exogenous pollutants in Chinese materia medica[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(10): 2480-2490.
- [18] HAN M. Determination and evaluation of the heavy metals in traditional Chinese medicine pills[J]. J Luoyang Inst Sci Technol: Nat Sci Ed(洛阳理工学院学报: 自然科学版), 2015, 25(1): 10-12, 15.
- [19] SHI W, LI J C, LIU H Q, et al. Quality analysis of Liuwei Dihuang Concentrated Pills based on multi-index components[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(7): 1002-1006.
- [20] HAN J W, CAO H M, YAN K, et al. Fingerprinting of Liushen pills and simultaneous determination of 6 index components[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(3): 329-334.
- [21] TAO L, ZHANG Q, WU Y, et al. Quality evaluation of moluodan concentrated pill using high-performance liquid chromatography fingerprinting coupled with chemometrics[J]. J Sep Sci, 2016, 39(24): 4673-4680.
- [22] YAN Y, XIE Y X, QIN B, et al. Rapid analysis of multiple index components and quality evaluation of Danggui Yangxue pills based on near infrared spectroscopy[J]. Food Drug(食品与药品), 2020, 22(6): 421-426.
- [23] CHU Y T, WEI W F, HUO J H, et al. Analysis of chemical constituents in qinbai qingfei concentrated pills by UPLCQ-TOF-MS[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2016, 38(6): 1303-1310.
- [24] WANG L, LIU H S, ZHANG W J, et al. Coating technology and its application in oral solid controlled-release preparations[J]. J Pharm Res(药学研究), 2017, 36(2): 108-110.
- [25] 徐雯. 中药缓释、控释制剂的研究进展[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(25): 11, 20.
- [26] 刘文, 刘娜. 乌头汤膜控型缓释浓缩丸的初步研究[J]. 中药材, 2009, 32(8): 1302-1304.
- [27] LI H K, LAO J C. A study of the coating technology and time limit of coating collapse of bupiyichangwan (pills invigorating the spleen to benefit the intestine) with separate gastric and enteric solubility[J]. Her Med(医药导报), 2002, 21(12): 809-810.
- [28] ZAID A N. A comprehensive review on pharmaceutical film coating: Past, present, and future[J]. Drug Des Devel Ther, 2020(14): 4613-4623.
- [29] 宋更申, 周丽, 裴丽娟. 新型药用辅料聚丙烯酸树脂 II 的研究概况[J]. 中国药房, 2015, 26(31): 4444-4446.
- [30] 钱珊珊, 桂双英, 杨满琴, 等. 中药超微粉碎技术的研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(3): 136-140.
- [31] WANG X H, LIU L, SUN J, et al. Application of superfine grinding technology in the production of Guchang Zhixie pills[J]. Mod Tradit Chin Med(现代中医药), 2014, 34(5): 79-81.
- [32] WANG S J, WU Z F, YANG M, et al. Research status and translational application of new extraction techniques of traditional Chinese medicine[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(8): 1360-1367.
- [33] YU F, WAN N, WU Z F, et al. Research progress of vacuum extraction and its combined technologies in volatile oil from traditional Chinese medicine[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51(13): 3561-3568.
- [34] HOU X Y, HE F H, SUN X M, et al. On-line moisture determination and optimization of drying process of Qiju Dihuang Pills by time-domain reflection method[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51(10): 2767-2772.
- [35] WANG X C, WU Z F, WANG Y Q, et al. Analysis on drying process, equipment application status and problem of Chinese materia medica pills[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47(13): 2365-2372.
- [36] JIANG Q F, ZHANG K, ZHOU M G, et al. Study on microwave and hot-air combination drying process of *Eucommia ulmoides* leaves[J]. Vac Electron(真空电子技术), 2020(3): 77-81.

收稿日期: 2020-11-04

(本文责编: 沈倩)