

# 山萸肉配方颗粒的制备工艺研究

郭俊林<sup>1,2</sup>, 邵青<sup>3</sup>, 吴琳琳<sup>3</sup>, 瞿海斌<sup>3</sup>, 杜新刚<sup>4</sup>, 龚行楚<sup>1,2,3\*</sup> (1.江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004; 2.天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 3.浙江大学药学院药物信息学研究所, 杭州 310058; 4.九州方圆制药有限公司, 安徽 亳州 236800)

**摘要:** 目的 优化山萸肉配方颗粒的提取、浓缩、干燥、制粒等制备工艺。方法 通过正交试验设计优化山萸肉提取工艺, 利用单因素试验优化山萸肉的浓缩、干燥和制粒工艺。结果 山萸肉配方颗粒制备时提取工艺参数建议为加水量 8.0 mL·g<sup>-1</sup>, 浸泡 30 min, 提取 2 次, 每次 30 min; 干燥工艺采用喷雾干燥, 加饮片质量 0.29 倍的麦芽糊精, 进风温度 180 °C, 出风温度 85 °C, 浓缩液密度为 1.03 g·mL<sup>-1</sup>; 制粒工艺采用干法制粒, 辊轮速度 10.0 r·min<sup>-1</sup>, 辊轮压力为 9.2 MPa。结论 优化所得提取、浓缩、干燥、制粒等工艺参数, 可为山萸肉配方颗粒的生产提供参考。

**关键词:** 山萸肉; 配方颗粒; 制备工艺; 提取; 干燥; 制粒

中图分类号: R283.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)22-2800-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.22.010

引用本文: 郭俊林, 邵青, 吴琳琳, 等. 山萸肉配方颗粒的制备工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2800-2804.

## Production Process Optimization of *Fructus Corni* Formula Granules

GUO Junlin<sup>1,2</sup>, SHAO Qing<sup>3</sup>, WU Linlin<sup>3</sup>, QU Haibin<sup>3</sup>, DU Xingang<sup>4</sup>, GONG Xingchu<sup>1,2,3\*</sup> (1.Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2.Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Graduate College, Tianjin 300193, China; 3.Pharmaceutical Informatics Institute, College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 4.Jiuzhou Fangyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Bozhou 236800, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** Process optimization of extraction, concentration, drying, and granulation of *Fructus Corni* formula granules. **METHODS** The extraction process of *Fructus Corni* was optimized by orthogonal design, and the processes of concentration, drying and granulation were optimized by a single-factor experiment method. **RESULTS** The optimized extraction process parameters were as follows: water of 8.0 mL·g<sup>-1</sup>, soaking for 30 min, extract twice, and 30 min of extraction time. Spray drying was recommended with inlet air temperature of 180 °C, outlet air temperature of 85 °C, and concentrate density of 1.03 g·mL<sup>-1</sup>. Dry granulation was favored with roller speed of 10.0 r·min<sup>-1</sup> and roller pressure of 9.2 MPa. **CONCLUSION** The optimization results of extraction, concentration, drying, and granulation processes can help to implement the industrial production of *Fructus Corni* formula granules.

**KEYWORDS:** *Fructus Corni*; formula granules; preparation process; extraction; drying; granulation

山萸肉为山萸肉科植物山萸肉 *Cornus officinalis* Sieb. Et Zucc. 的干燥成熟果肉, 其性味酸、涩, 微温, 具有补益肝肾、收涩固脱等功效, 可用于治疗眩晕耳鸣、腰膝酸痛、阳痿遗精、大汗虚脱和内热消渴等<sup>[1]</sup>。山萸肉经过除去果核并干燥后可得其饮片山萸肉。

中药配方颗粒是利用现代的生产技术, 以中药饮片为原料, 按照一定的生产工艺制成的提取物与适宜的辅料或药材细粉制成的仅供临床调剂用的颗粒状制剂, 具有服用储存方便、能随证加减等优势, 近年来发展迅速<sup>[2-3]</sup>。笔者在此之前已

经建立了山萸肉标准汤剂的标准<sup>[4]</sup>, 陈士林等<sup>[5]</sup>也报道了山萸肉饮片标准汤剂的质量标准。但至今尚未有山萸肉配方颗粒的工艺研究报道。本研究采用正交设计优化山萸肉的提取工艺<sup>[6-7]</sup>, 采用单因素试验优化浓缩、干燥、制粒等工艺, 所得优化条件可为山萸肉配方颗粒的生产提供参考。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

ZCY-15B 数控超级恒温槽(宁波天恒仪器厂); Rotavapor R-200 旋转蒸发仪、V-700 真空泵均来自 BÜCHI 公司; 冷却 CA-1111 水循环装置(东京理化

基金项目: 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室开放基金; 天津市科技计划项目(15PTCYSY00030)

作者简介: 郭俊林, 男, 硕士 Tel: 17706439366 E-mail: guojunlin06@qq.com \*通信作者: 龚行楚, 男, 博士, 副教授 Tel: (0571)88208426 E-mail: gongxingchu@zju.edu.cn

器械株式会社); DUG-9123A 电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); 1260 高效液相色谱仪, 配四元梯度泵、自动进样器、柱温箱、紫外检测器、OpenLAB ChemStation 工作站(Agilent 公司); XS105D 电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司); ZLG-5 喷雾干燥机(杭州钱江干燥设备有限公司); GZL100-25L 干法制粒机(石家庄科源机械设备有限公司)。

## 1.2 试药

乙腈、甲醇(色谱纯, 德国 Merck 公司); 甲酸(色谱纯, ROE 公司); 去离子水由水纯化系统(Milli-Q, 德国 Millipore 公司)制备, 每日新制; 莫诺昔(纯度>98%, 批号: 170224)和马钱昔(纯度>98%, 批号: 170112)均购自上海融禾医药科技有限公司。糊精、可溶性淀粉、麦芽糊精和山萸肉(批号: S20161206; 产地: 陕西)均由九州方圆制药有限公司提供。

## 2 分析方法

### 2.1 总固体含量

精密量取制得的山萸肉提取液适量于事先干燥至恒重的玻璃称量瓶中, 置干燥箱中于 105 °C 烘 3 h, 称定烘干前后质量, 计算得到总固体含量。

### 2.2 莫诺昔和马钱昔的含量

**2.2.1 色谱条件<sup>[4]</sup>** 色谱柱为 Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.5%甲酸水溶液(A)-0.5%甲酸乙腈溶液(B); 洗脱梯度为 0~10 min, 1%→2%B; 10~20 min, 2%→10%B; 20~23 min, 10%→11%B; 23~33 min, 11%B; 33~55 min, 11%→40%B; 55~60 min, 40%→50%B; 60~61 min, 50%→100%B; 柱温为 35 °C; 流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长为 240 nm; 运行时间为 70 min; 色谱图记录时间为 60 min。

**2.2.2 对照品溶液的制备及测定** 取莫诺昔和马钱昔对照品适量, 精确称重, 加入甲醇溶解制成浓度为 1.960 mg·mL<sup>-1</sup> 和 1.016 mg·mL<sup>-1</sup> 的混合储备液, 再将其稀释至一系列浓度, 按“2.2.1”项下色谱条件进行测定。莫诺昔和马钱昔的线性回归方程分别为  $Y=35.1X+1\ 055.7(r=0.999\ 9)$ ,  $Y=32.6X+281.1(r=1.000\ 0)$ 。

**2.2.3 供试品溶液的制备及测定** 取山萸肉提取液约 2 g, 精密称定于 5 mL 量瓶中, 加水溶解定容, 摇匀, 再以 12 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液后按照“2.2.1”项下色谱条件测定其中的莫

诺昔含量和马钱昔含量。莫诺昔和马钱昔与周围色谱峰分离良好。色谱图见图 1。

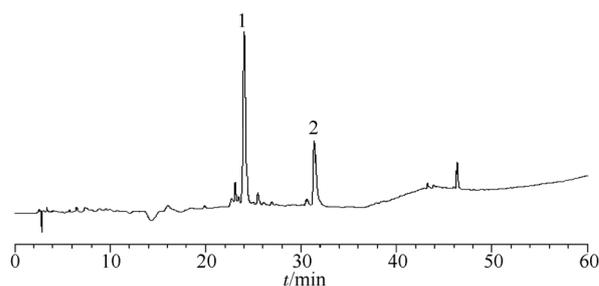


图 1 山萸肉提取液的 HPLC 色谱图

1-莫诺昔; 2-马钱昔。

Fig. 1 HPLC chromatogram of a *Fructus Corni* decoction

1-morroniside; 2-loganin.

### 2.3 数据处理

单位质量饮片的莫诺昔产量、马钱昔产量和出膏率的计算公式分别如下: 莫诺昔产量=(提取液中莫诺昔浓度×提取液总质量)/饮片质量; 马钱昔产量=(提取液中马钱昔浓度×提取液总质量)/饮片质量; 出膏率=(提取液总固体含量×提取液总质量)/饮片质量×100%。

在分析提取和浓缩实验数据时采用了方差分析, 其基本假设包括比较的数据对应的总体服从正态分布且方差齐同, 数据之间相互独立等, 使用的软件为 Minitab(Version 17.3.1)。

## 3 提取工艺优化

### 3.1 评价指标的选择

苷类是山萸肉中重要的药效成分, 其中莫诺昔具有抗氧化、抗凋亡、促进神经生长的作用<sup>[8]</sup>; 马钱昔则具有免疫调节、抗休克、抑制前脂肪细胞分化等作用<sup>[9]</sup>。2015 版中国药典中山萸肉含量测定的指标性成分为莫诺昔和马钱昔。因此, 本研究将莫诺昔产量和马钱昔产量作为提取和浓缩等工艺的评价指标。总固体中包含有糖类、酚类、苷类、黄酮、蒽醌、甾体等化学物质, 可以从总体上体现提取和浓缩等工艺所得产物量的多少, 所以本研究也将出膏率作为工艺评价指标。

### 3.2 山萸肉提取液的制备

根据《征求意见稿》制备山萸肉提取液: 取山萸肉约 150 g 于提取罐中, 浸泡一定时间, 提取 2 次, 每次提取相同时间, 趁热用 100 目滤布过滤, 合并 2 次提取液。

### 3.3 正交试验设计及结果

采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交试验设计优化浸泡时间(A,

min)、加水量(B, mL·g<sup>-1</sup>)和提取时间(C, min)等 3 个因素, 条件选择时参考了《征求意见稿》中的要求: 浸泡一般≥30 min, 果实种子类中药材一般加入 8 倍的水, 煎煮时间一般为沸腾后再煎煮 30 min。所以, 正交试验中浸泡时间、加水量和提取时间的低水平分别定为 30 min, 7 mL·g<sup>-1</sup> 和 30 min, 试验因素与水平见表 1。以莫诺昔产量、马钱昔产量和出膏率为工艺评价指标, 试验条件及结果见表 2。表 2 中也列出每个因素各水平的综合平均值  $K_1, K_2, K_3$ , 以及平均值极差  $R$ 。

在笔者之前发表的论文中已经给出山莼肉标准汤剂标准范围: 出膏率 37.48%~69.60%; 莫诺昔提出量 8.719~16.19 mg·g<sup>-1</sup> 饮片; 马钱昔提出量 4.342~8.064 mg·g<sup>-1</sup> 饮片。由表 2 可知, 所得数据全部在标准汤剂的标准范围之内。

表 1 因素与水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	因素		
	A/min	B/mL·g <sup>-1</sup>	C/min
1	30	7.0	30
2	60	8.0	60
3	90	9.0	90

表 2 正交试验条件与结果

Tab. 2 Orthogonal experimental conditions and results

编号	因素				莫诺昔产 量/mg·g <sup>-1</sup>	马钱昔产 量/mg·g <sup>-1</sup>	出膏率/ %
	A	B	C	D(空白)			
E1	1	1	1	1	12.66	5.785	53.87
E2	1	2	2	2	13.85	6.162	57.20
E3	1	3	3	3	14.12	6.156	57.84
E4	2	1	2	3	12.72	5.862	55.79
E5	2	2	3	1	13.76	6.203	58.78
E6	2	3	1	2	12.96	5.790	56.33
E7	3	1	3	2	13.26	5.936	57.05
E8	3	2	1	3	12.65	5.881	55.30
E9	3	3	2	1	13.52	6.141	58.03
$K_1$	13.55	12.88	12.76	13.32			
$K_2$	13.15	13.42	13.37	13.36			
$K_3$	13.14	13.53	13.71	13.17			
$R$	0.40	0.65	0.95	0.19			
$K_1$	6.034	5.861	5.819	6.043			
$K_2$	5.952	6.082	6.055	5.962			
$K_3$	5.986	6.029	6.098	5.966			
$R$	0.08	0.22	0.28	0.08			
$K_1$	56.30	55.57	55.17	56.89			
$K_2$	56.97	57.09	57.01	56.86			
$K_3$	56.80	57.40	57.89	56.31			
$R$	0.66	1.83	2.72	0.58			

出膏率、莫诺昔和马钱昔产量的方差分析结果见表 3。以  $P=0.10$  为阈值, 则认为加水量和提取时间 2 个因素对提取工艺评价指标有显著影响。

综合直观分析所得最优条件为  $A_3B_3C_3$ 。但工业生产中需要考虑降低能耗物耗和节省时间, 考虑到  $B_2$  和  $B_3, C_1$  和  $C_3$  所得 3 个评价指标的综合平均值差距大多 $<2.0\%$ , 最终优选工艺条件为  $A_1B_2C_1$ , 即浸泡时间为 30 min, 加水量为 8 mL·g<sup>-1</sup>, 提取 2 次, 每次 30 min。

表 3 方差分析结果

Tab. 3 Results of ANOVA

因素	莫诺昔产量/mg·g <sup>-1</sup>		马钱昔产量/mg·g <sup>-1</sup>		出膏率/%	
	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
浸泡时间	5.31	0.159	0.83	0.547	1.12	0.472
加水量	12.22	0.076	6.43	0.135	9.01	0.099
提取时间	23.28	0.041	10.92	0.084	18.10	0.052
$R^2$	0.976		0.948		0.966	

### 3.4 验证试验及结果

取山莼肉 3 份, 每份 150 g, 采用优化的提取工艺条件  $A_1B_2C_1$  进行提取, 所得结果见表 4。指标成分产量和出膏率的 RSD 值均 $<1.0\%$ , 工艺重复性较好。

表 4 验证试验结果

Tab. 4 Verification experiment results

序号	莫诺昔产量/mg·g <sup>-1</sup>	马钱昔产量/mg·g <sup>-1</sup>	出膏率/%
V1	13.56	6.620	57.41
V2	13.46	6.433	58.17
V3	13.62	6.395	57.68
均值	13.54	6.470	57.75
RSD/%	0.59	0.580	0.66

## 4 浓缩工艺优化

### 4.1 浓缩工艺条件

取约 300 mL 提取液于圆底烧瓶中, 分别设置水浴锅温度为 60, 70, 80 °C。在不同温度下减压浓缩, 控制真空度为 60~200 mbar, 浓缩至药材和浓缩液质量比约为 1:1 时结束浓缩。每组实验平行 3 次。

### 4.2 浓缩试验结果

以莫诺昔产量和马钱昔产量为浓缩工艺评价指标, 其结果见表 5。方差分析后所得莫诺昔产量和马钱昔产量的  $P$  值分别为 0.399 和 0.200。以 0.05 为检验水准, 可以认为不同浓缩温度对 2 项指标均无显著影响。未浓缩的提取液中莫诺昔产量和马钱昔产量分别为 14.74 mg·g<sup>-1</sup> 和 6.747 mg·g<sup>-1</sup>, 浓缩前后指标成分产量无显著变化。考虑浓缩消耗的时间, 后续研究中选择 70 °C 以下温度进行浓缩。

表 5 浓缩后莫诺昔和马钱昔产量

Tab. 5 Yields of mornoniside and loganin after concentration

编号	浓缩温度/℃	莫诺昔产量/mg·g <sup>-1</sup>	马钱昔产量/mg·g <sup>-1</sup>
C1		14.66	6.832
C2	60	14.19	6.516
C3		14.50	6.709
C4		14.38	6.631
C5	70	13.87	6.382
C6		14.29	6.630
C7		14.11	6.725
C8	80	14.49	6.709
C9		13.69	6.906

## 5 喷雾干燥工艺优化

### 5.1 山莼肉浓缩液的制备

取山莼肉 2.0 kg, 精密称定, 浸泡 30 min, 第 1 煎加水 16.0 L, 沸腾后回流提取 30 min。第 2 煎加水 12.0 L, 沸腾后回流提取 30 min。合并 2 次提取液, 取出药渣。另取山莼肉 2.0 kg, 重复以上提取过程, 共得混合提取液 34.8 L。控制浓缩温度为 63 ℃, 压力约为 70 mbar, 提取液浓缩后待用。

### 5.2 干燥工艺参数优化结果

本研究以干粉收率和水分为指标优化了辅料种类及比例、浓缩液密度、进风温度和出风温度等, 结果见表 6。实验 D1~D3 比较了辅料类型, 发现采用可溶性淀粉为辅料时收率很低。糊精和麦芽糊精收率相差不大, 但糊精更难溶于山莼肉浓缩液, 所以优选麦芽糊精。

实验 D4~D6 比较了出风温度, 发现出风温度为 85 ℃时喷干粉收率最高, 所以优选出风温度为 85 ℃。实验 D4、D7、D8 研究了进风温度, 发现进风温度为 180 ℃时喷干粉收率最高, 选择进风温度为 180 ℃。实验 D7、D9、D10 优化浓缩液密度, 发现浓缩液密度为 1.03 g·mL<sup>-1</sup>时收率最大, 所以优选 1.03 g·mL<sup>-1</sup>进行后续优化。

实验 D7、D11、D12 优化辅料与饮片质量的比例, 发现辅料与饮片质量的比例为 0.43:1.00 时收率最大, 但与其比例为 0.29:1.00 时相差很小, 但后者所用辅料更少, 所以最终确定辅料与饮片质量的比例为 0.29:1.00。

喷雾干燥所得粉末的含水量是衡量喷雾干燥产品质量的重要指标。参考 2015 版中国药典中水分测定方法(烘干法)对所得的所有批次喷干粉进行水分测定, 结果见表 6。各批次喷干粉的水含量

均<7.0%, 符合中药颗粒剂的水分要求。综上所述, 优化后的条件为加饮片质量 0.29 倍的麦芽糊精, 进风温度 180 ℃, 出风温度 85 ℃, 浓缩液密度为 1.03 g·mL<sup>-1</sup>。

表 6 喷雾干燥工艺参数及结果

Tab. 6 Conditions and results of spray drying process

编号	辅料种类	进风温度/℃	出风温度/℃	浓缩液密度/g·mL <sup>-1</sup>	辅料和饮片质量比	收率/%	水分/%
D1	糊精	180	90	1.03	0.29:1.00	70.9	4.78
D2	可溶性淀粉	180	90	1.03	0.29:1.00	29.0	3.91
D3	麦芽糊精	180	90	1.03	0.29:1.00	62.3	3.77
D4	麦芽糊精	175	85	1.03	0.29:1.00	72.6	4.25
D5	麦芽糊精	175	80	1.03	0.29:1.00	66.4	5.85
D6	麦芽糊精	175	90	1.03	0.29:1.00	57.6	5.23
D7	麦芽糊精	180	85	1.03	0.29:1.00	78.2	3.99
D8	麦芽糊精	185	85	1.03	0.29:1.00	69.2	4.32
D9	麦芽糊精	180	85	1.02	0.29:1.00	69.5	5.93
D10	麦芽糊精	180	85	1.05	0.29:1.00	67.5	5.66
D11	麦芽糊精	180	85	1.03	0.43:1.00	78.5	4.55
D12	麦芽糊精	180	85	1.03	0.17:1.00	74.2	6.29

## 6 制粒条件优化

使用干法制粒将喷雾干燥所得粉末制成颗粒。改变辊轮速度和辊轮压力制备山莼肉提取物胚片, 然后将胚片粉碎, 收集能过一号筛但不能过五号筛的颗粒, 结果见表 7。实验 G1~G3 优化辊轮速度, 当辊轮速度较大时, 制得的颗粒收率更高, 选择辊轮速度为 10.0 r·min<sup>-1</sup>进行下一步优化。实验 G3~G5 优化辊轮压力, 发现辊轮压力为 9.2 MPa 时制得的颗粒收率更高, 所以确定辊轮压力为 9.2 MPa。

表 7 干法制粒工艺条件及结果

Tab. 7 Conditions and results of dry granulation process

编号	辊轮速度/r·min <sup>-1</sup>	实际压力/MPa	收率/%
G1	6.0	9.2	77.72
G2	3.0	9.2	72.57
G3	10.0	9.2	85.89
G4	10.0	7.4	82.48
G5	10.0	13.1	77.15

## 7 讨论

本研究优化了山莼肉配方颗粒制备涉及的提取、浓缩、干燥和制粒等工艺的参数。研究中曾尝试冷冻干燥工艺, 发现山莼肉浓缩液难以完全干燥。由于喷雾干燥具有放大容易、可连续化生产、干燥快速等优点<sup>[10]</sup>, 因此最后选用喷雾干燥

工艺。本研究采用的干法制粒技术具有成本低和效率高优点<sup>[1]</sup>，但山萸肉喷干粉容易从空气中吸水，因此必须控制干法制粒的环境湿度。山萸肉饮片中莫诺昔和马钱苷的平均含量分别为 $9.935 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $7.023 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ <sup>[4]</sup>，与表2比较后可知提取后莫诺昔产量超过饮片中的含量；其主要原因在于饮片中的7 $\beta$ -甲氧基莫诺昔等成分会在受热条件下降解生成莫诺昔<sup>[12]</sup>。为了提高不同批次山萸肉配方颗粒的质量一致性，可以考虑在提取工艺前对饮片先行混批调配。

本研究优化后的提取工艺为浸泡时间30 min，加水量 $8.0 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ ，提取2次，每次30 min；最佳干燥工艺为加饮片质量0.29倍的麦芽糊精，进风温度180  $^{\circ}\text{C}$ ，出风温度85  $^{\circ}\text{C}$ ，浓缩液密度 $1.03 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；最佳制粒工艺为辊轮速度 $10.0 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，辊轮压力为9.2 MPa。本研究优化所得参数大多是在小试设备中获得，在生产放大过程中还应考虑根据设备型号和性能的改变进行相应调整。

## REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 27-28.
- [2] 王智民, 叶祖光, 肖诗鹰, 等. 对中药配方颗粒发展的几点建议和应用前景分析[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 1-3.
- [3] LI Y H, LI H T, LI Y N, et al. High quality dispensing granules of Chinese materia medica and key manufacturing

elements [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(16): 3259-3266.

- [4] GUO J L, SHAO Q, LIU L M, et al. Research on quality standards of standard decoction of *Fructus Corni* piece [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2019, 44(11): 2260-2265.
- [5] 陈士林, 刘昌孝, 刘安, 等. 中药饮片标准汤剂(第一卷)[M]. 科学出版社, 2018: 338-346.
- [6] WANG X M, ZHAO Y Q, CHEN Y, et al. Study on microwave extraction process of total flavonoids from *Vaccinium bracteatum* thunb. leaves by orthogonal design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(5): 575-579.
- [7] CHANG Z Y, GULIBAHAR K, WANG M, et al. Exploration on extraction process of compound biqing granules based on orthogonal design and multi-index weight analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(1): 64-68.
- [8] 张丹丹, 闫雪生. 莫诺昔的药理药效作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(1): 95-97.
- [9] 曹岗, 邵玉蓝, 张云, 等. 山萸肉中马钱子苷的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 272-275.
- [10] WANG X X, MENG X. Influence of the cosolvent composition on the physical properties of itraconazole solid dispersion prepared by spray drying [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(2): 247-252.
- [11] YANG J X, CAO W G, ZHANG Y B, et al. Dry granulating technique research of zaorenshen'an tablet by orthogonal experiment [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(8): 721-725.
- [12] PANG H M, WANG L L, JIANG Y H, et al. Study on influencing factors of transforming 7 $\beta$ -O-methylmorroneiside to morroneiside [J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2016, 24(2): 134-136.

收稿日期: 2019-01-21

(本文责编: 沈倩)