

黑果枸杞超微粉全粉压片工艺优化

Study on the optimization on direct compression of *Lycium ruthenicum* Murr. submicron powder

邓楷^{1,2,3,4} 丁晨旭^{1,3,4} 索有瑞^{1,3,4}

DENG Kai^{1,2,3,4} DING Chen-xu^{1,3,4} SUO You-rui^{1,3,4}

(1. 中国科学院西北高原生物研究所, 青海 西宁 810008; 2. 中国科学院大学, 北京 100049;

3. 青海省藏药研究重点实验室, 青海 西宁 810008; 4. 中国科学院藏药研究重点实验室, 青海 西宁 810008)

(1. Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining, Qinghai 810008, China; 2. University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Key Laboratory of Tibetan Medicine Research of Qinghai

Province, Xining, Qinghai 810008, China; 4. Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Xining, Qinghai 810008, China)

摘要:对黑果枸杞超微粉全粉压片最佳工艺进行探究。通过粉体性质筛选适宜辅料;采用单因素试验探究各辅料添加量对片剂硬度、崩解时间、脆碎度的影响;随后进行三因素三水平响应面设计,建立回归方程,筛选最佳工艺配方,同时探究在不同环境下压片对片剂质量的影响。结果表明:黑果枸杞粉末最适辅料为微晶纤维素 SH102 型、无水乳糖、微粉硅胶,最佳工艺条件为微晶纤维素添加量 29.56%,无水乳糖添加量 26.91%,微粉硅胶添加量 6.24%。低温低湿状态下制成的片剂质量评分(0.806)最佳,加入辅料后的片不加辅料的在贮存运输中更具有优势。

关键词:黑果枸杞;直接压片;低温低湿;工艺优化

Abstract: Appropriate excipients were selected for direct compression process of *Lycium ruthenicum* Murr. Tablets according to the powder properties were screened. The influence of different excipients was investigated based on single factor test with hardness, friability and disintegration time as comprehensive scores. Then, through the Box-Behnken design of response surface method, the best prescription of the direct compression of *Lycium ruthenicum* Murr was made. The impact of the different environment on tablets quality also was detected. Conclusion: Microcrystalline cellulose SH102, anhydrous lactose, colloidal silicon were selected as excipients. powders was obtained as follows: microcrystalline cellulose SH102 content of 29.56%, anhydrous lactose content of 26.91%, colloidal silicon content of 6.24%. It was also manifested that the tablets which compression under the low temperature and low hu-

midity had the best scores which is 0.806, and the tablets with excipients had the obvious advantages in the storage and transportation.

Keywords: *Lycium ruthenicum* Murr.; direct compression; low temperature low humidity; process optimization;

黑果枸杞(*Lycium ruthenicum* Murr.)是一种多年生灌木,属于茄科枸杞属,主要生长于中国西北部地区,如中国新疆及青海。相关研究表明,黑果枸杞具有抗氧化^[1-2]、抗动脉粥样硬化^[3]、提高免疫力^[4]、抗衰老^[5]等功效。

不通过制粒程序,直接将原材料压制成粉末,使辅料与药物混合,这种方式就是直接粉末压片法^[6-7]。通过造粒工艺制片可以得到口服片、口含片、咀嚼片以及泡腾片等^[8-10]。粉末直压与传统制粒相比,具有操作简单,成本低的优势,近几年这种方法使用非常广泛^[11]。但是这种方式对于辅料以及原材料有着比较严格的要求,如流动性、可压性、粒度等^[12]。因为超微粉的独特性质能够让黑果枸杞中的生物活性物质以小分子形式进入人体^[13],使各种体质的人群更易吸收其中的营养成分;然而黑果枸杞粉末含糖量高、极易吸湿,导致粉末可压性差、流动性差,直接压片出来的片剂难以达到运输保存的标准。

叶英等^[14]曾以黑果枸杞有效提取物为原材料进行片剂优化,其提取物的制备过程要求较高。目前国内外对于黑果枸杞超微粉直接压片研究还未有相关报道。本研究拟采用黑果枸杞超微粉直接压片,利用超微粉良好的溶解度等特性,在不减少有效成分流失的情况下大大缩减了制粒前所必需的提取步骤;并通过响应面优化和控制仪器工作环境以弥补前人研究中片剂运输和贮存的不便之处,使其更适合工业化生产。

基金项目:青海省科技支撑计划(编号:2015-SF-123)

作者简介:邓楷,男,中国科学院大学在读硕士研究生。

通信作者:丁晨旭(1973—),男,中国科学院副研究员,博士。

E-mail:cxding@nwipb.cas.cn

收稿日期:2017-12-27

1 材料与方 法

1.1 材料与仪器

1.1.1 材料与试剂

黑果枸杞干果:青海青 藏生物资源开发有限公司,黑果枸杞干果 60℃烘干至恒重后用中草药粉碎机进行粗粉碎,将粗粉过筛(60目)后放在自封袋里进行保存;

麦芽糊精 DE20、一水乳糖、无水乳糖、微晶纤维素 SH101 型、微粉硅胶、硬脂酸镁、微晶纤维素 SH102 型、滑石粉:药用级,西安悦来医药科技有限公司。

1.1.2 主要仪器设备

旋转式压片机:ZPSX10 型,上海祥顺制药机械有限公司;

片剂四用测定仪:SY-6D 型,上海黄海药检仪器有限公司;

中草药粉碎机:FW135 型,天津泰斯特仪器有限公司;

快速水分测定仪:MB25 型,上海鸥好斯仪器有限公司;

电子天平:AL204 型,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;

电热鼓风干燥箱:101 型,北京市永光明医疗仪器厂;

流化床气流粉碎机:TC-10 型,廊坊新龙立机械制造有限公司;

激光粒度分布仪:BT-9300LD 型,丹东百特仪器有限公司。

1.2 方 法

1.2.1 原、辅料的测定 通过气流超微粉碎黑果枸杞得到超微粉,测定原料及辅料的性质,测定超微粉粒度的时候选取激光粒度分布仪,采用漏斗法测定辅料以及原料的休止角,选取量筒法测定超微粉的卡尔系数、豪森比值、振实密度以及松堆密度等^[15]。

1.2.2 压片机环境和参数设置 将压片机参数设置为充填量 8.4 mm,预压量 3.1 mm,片厚度 3.4 mm,压片机所处环境温度调节至 0~5℃,环境湿度处于 25%~35%。

1.2.3 片剂硬度、崩解时间及脆碎度的测定

(1) 硬度测定:将片剂平置于片剂四用测定仪的 2 个压板之间,沿直径方向徐徐加压,刚刚破碎时记录机器显示压力值,即为该片剂的硬度。

(2) 崩解时间测定:随机取同批试品中 6 片置于片剂四用测定仪的筛网中,水浴 37℃中以规定方法检查全部崩解溶散或成散粒并通过筛网所需的时间限度。

(3) 脆碎度测定:每次取供试品若干片使其总重量约为 6.5 g;平均片重大于 0.65 g 的供试品,取样品 10 片进行试验。用吹风机吹去脱落的粉末,精密称重,置于片剂四用测定仪的圆筒中,转动 100 次。取出,同法去除粉末,精密称重。

1.2.4 单因素考察 以压片的硬度、脆碎度、崩解时间作为片剂的质量评价指标,分别探究微晶纤维素 SH102 型、无水乳糖、微粉硅胶添加量对片剂质量的影响。

(1) 微晶纤维素 SH102 型添加量的影响:调整微晶纤维素 SH102 型添加量为 10%,15%,20%,25%,30% 共 5 个水平,将无水乳糖和微粉硅胶的添加量分别调整为 20%,6%。采用片剂四用测定仪测定片剂硬度、崩解时间及脆碎度。

(2) 无水乳糖添加量的影响:调整无水乳糖添加量为 15%,20%,25%,30%,35% 共 5 个水平,将微晶纤维素和微粉硅胶的添加量分别调整为 25%,6%。采用片剂四用测定仪测定片剂硬度、崩解时间及脆碎度。

(3) 微粉硅胶添加量的影响:调整微粉硅胶添加量为 2%,4%,6%,8%,10% 共 5 个水平,将微晶纤维素和无水乳糖的添加量分别调整为 25%,25%。采用片剂四用测定仪测定片剂硬度、崩解时间及脆碎度。

1.2.5 响应面数据分析与处理 评价时选取多指标加权综合法,将硬度(Y₁)、脆碎度(Y₂)、崩解时间(Y₃)进行规格化处理,分别记作硬度 Y₁'、脆碎度 Y₂'、崩解时间 Y₃'。因为想要得到硬度较大值,所以选取的规格化方程式为^[16]:

$$Y' = (Y_i - Y_{min}) \div (Y_{max} - Y_{min}); \tag{1}$$

对于倾向于获得较小值的指标,如崩解时间、脆碎度,则规格化方程式为:

$$Y' = (Y_{max} - Y_i) \div (Y_{max} - Y_{min}), \tag{2}$$

式中:

Y' —— 指标加权指数;

Y_i —— 指标实际值;

Y_{max} —— 指标可接受最大值;

Y_{min} —— 指标可接受最小值。

由于中国药典中并没有规定硬度的范围,所以结合生产实践,选取硬度的 Y_{max} 值为 50 N, Y_{min} 值为 10 N,即对于硬度不足 10 N 的组,则 Y₁' 记为 0,硬度超过 50 N 的组,则 Y₁' 记为 1;片剂的崩解时间 Y_{max} 设置为 30 min;脆碎度的 Y_{max} 设置为 10%。将规格化后各指标赋以相同的加权系数,综合评分公式为:

$$Y = (Y'_1 + Y'_2 + Y'_3) \div 3, \tag{3}$$

式中:

Y —— 片剂综合评分;

Y'₁ —— 片剂硬度的加权指数, N;

Y'₂ —— 片剂脆碎度的加权指数, %;

Y'₃ —— 崩解时间的加权指数, min。

2 结果分析

2.1 原料基本性质

2.1.1 黑果枸杞粉体性质及粒径 由表 1 可知,黑果枸杞粉体粉体流动性差,可压性及填充性一般。

表 1 黑果枸杞超微粉粉体性质

Table 1 Micron powder properties of *Lycium ruthenicum* Murr.

粒径/ μm	休止角/ (°)	堆密度/ (g·cm ⁻³)	振实密度/ (g·cm ⁻³)	Hausner 比值	Carr's 指 数/%
117.5	42.7	0.537	0.671	1.25	19.97

2.1.2 辅料性质及筛选 由于超微粉不具有很好的可压性,而且纤维添加量很高,所以假如在加片过程中不添加辅料,就会出现严重的裂片、松片现象。想要改善黑果枸杞超微粉的可压性以及流动性,就需要加入适当的辅料,利用通常使用的直压辅助材料,测定超微粉的填充性指标以及流动性指标,结果见表 2。选取 5 种不同辅料进行粉体学性质比较。其中休止角是粉体流动性的重要指标^[17],Hausner 比值反映粉体的流动性与填充性,Carr's 指数反映粉末的可压性和填充性^[18-19]。微晶纤维素 SH102 型休止角为 32.5°,无水乳糖休止角为 31.1°,一水乳糖休止角为 34.8°,该 3 种辅料流动性良好。微晶纤维素 SH102 型的 Hausner 指数为 1.24,无水乳糖和一水乳糖的 Hausner 指数分别为 1.09 和 1.17,证明这 3 种辅料的填充性较好;从 Carr's 指数可以反映微晶纤维素 SH102 型、麦芽糊精 DE20 和无水乳糖的可压性较好。经过全面分析后,选择无水乳糖以及微晶纤维素 SH102 型作为超微粉末的填充剂,后者能够很好地改善其可压性以及流动性,而且还能起到粘合剂的效果。前者同样具有改善流动性的效果,同时也有着一定的粘合效果。选取 3 份超微粉末,使其分别和 5%滑石粉,5%硬脂酸镁以及 5%的微粉硅胶充分混合,然后对混合物的休止角进行测定,其休止角分别为(57.1±0.4)°,(55.8±0.2)°,(52.2±0.3)°。由于微粉硅胶与黑果枸杞超微粉混合之后测量出的休止角最低,因此其改善超微粉的流动性作用最强,所以选微粉硅胶作为压片制作过程中的辅料。

表 2 辅料的粉体学性质

Table 2 Powder properties of excipients

辅料	休止角/(°)	Hausner 比值	Carr's 指数/%
微晶纤维素 SH101 型	35.5	1.43	19.35
微晶纤维素 SH102 型	32.5	1.24	17.16
麦芽糊精 DE20	43.5	1.29	15.94
无水乳糖	31.1	1.09	14.46
一水乳糖	34.8	1.17	22.78

2.2 单因素试验

2.2.1 微晶纤维素 SH102 型添加量对片剂质量指标的影响

本试验所得片剂单片片重在 0.65 g 以下。由图 1(a)可知,随着微晶纤维素添加量增大,粉体流动性提高,片剂硬度呈现上升趋势,在微晶纤维素添加量由 10%增加到 30%时,片剂硬度由 8.36 N 提升到 22.03 N。由图 1(b)可知,随着微晶纤维素的添加量从 10%增加到 20%,脆碎度降至最低值(1.1%)。图 1(c)说明崩解时间也随微晶纤维素添加量的增长而降低。综上,选取 25%的微晶纤维素添加量用作响应面优化的 0 水平。

2.2.2 无水乳糖添加量对片剂质量评价的影响 在直接压片过程中,经常会使用到无水乳糖作为辅助材料,它可以起到粘合剂以及填充剂的作用,如图 2(a)、(b)所示,当无水乳糖使添加量不断增加后,片剂硬度呈上升趋势,脆碎度总体呈下降趋势。图 2(c)显示,如果添加 15%的无水乳糖,需要

206

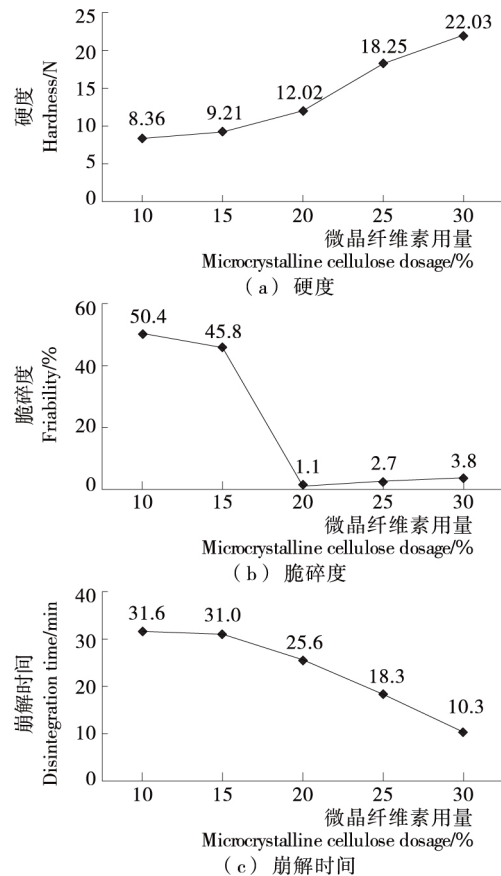


图 1 微晶纤维素 SH102 型添加量对片剂质量指标的影响
Figure 1 Effects of microcrystalline cellulose SH102 dosage on tablet quality evaluation indexes

24.28 min 片剂才会完全崩解;如果添加 30%的无水乳糖,只需要 16.4 min 片剂就可以完全崩解;继续增加无水乳糖所占的比例,崩解时间反而会不断增加,原因是当只添加 10%的无水乳糖时,黑果枸杞粉所占的比例最大,由于超微粉很难崩解,就会需要较长的时间才可以完全崩解;如果添加 30%的无水乳糖,由于其发挥了填充剂的作用,会大大降低崩解时间;如果无水乳糖添加量 > 30%,那么由于无水乳糖会将空气里的水分吸收,其发挥出的粘合效果就会提升,因此想要崩解就会花费更长的时间^[20]。综上,根据辅料添加最少原则,选用 20%无水乳糖作为响应面优化的 0 水平。

2.2.3 微粉硅胶添加量对片剂质量评价的影响 从图 3(a)可以得到,添加量 2%的微粉硅胶硬度为 9.6 N,当添加量为 6%时硬度最大(30.08 N),之后开始降低。从图 3(b)可知,随着润滑剂微粉硅胶添加量的增加,粉体流动性提高,脆碎度呈现下降趋势,从 84.2%下降到 0.3%。根据图 3(c)可知,当添加 6%的微粉硅胶时,崩解时间从 26.7 min 下降到 19.5 min,当微粉硅胶添加量 > 6%时,粘合剂导致粘合力增大,崩解时间增加。综上,选用 6%的微粉硅胶添加量用作响应面优化的 0 水平。

2.3 响应面结果分析

2.3.1 响应面试验设计 设计三水平三因素响应面时,选取 Design Expert 软件确定中心点数量 3 个,见表 3。

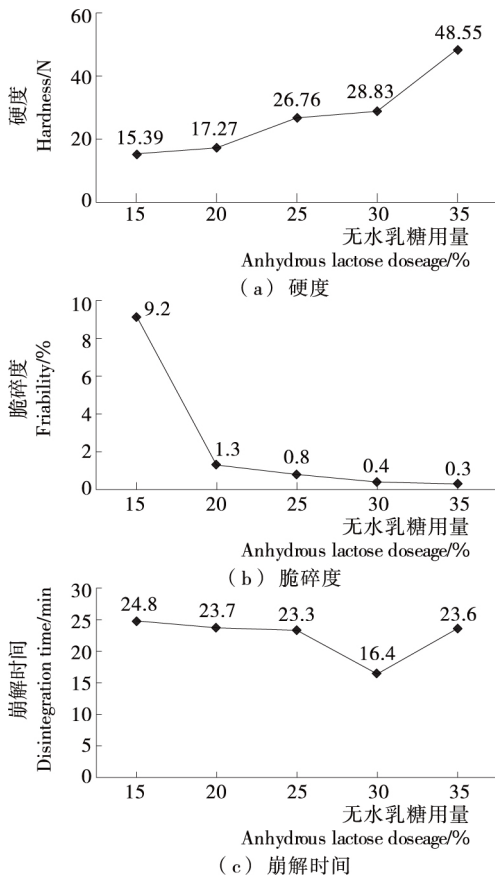


图2 无水乳糖添加量对片剂质量评价的影响

Figure 2 Effects of anhydrous lactose dosage on tablet quality evaluation indexes

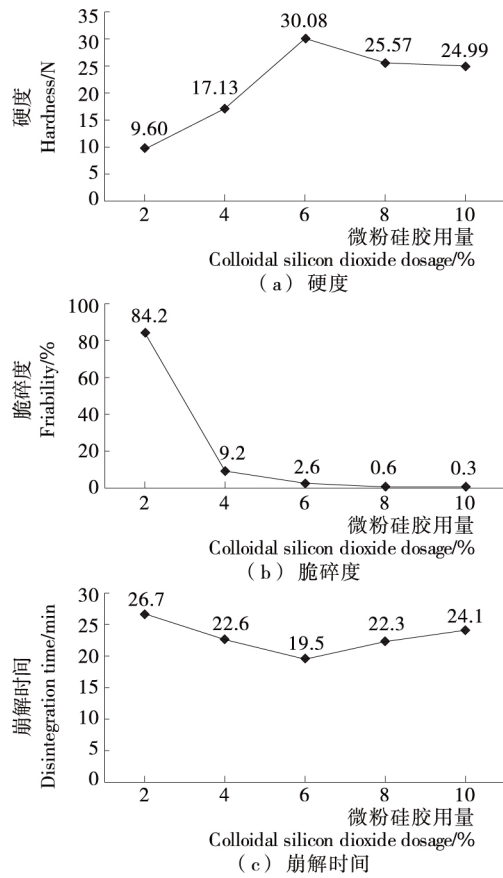


图3 微粉硅胶添加量对片剂质量评价的影响

Figure 3 Effects of colloidal silicon dioxide dosage on tablet quality evaluation indexes

表3 响应面试验设计表

Table 3 Response surface design of Box-Behnken

水平	A 微晶纤维素添加量/%	B 无水乳糖添加量/%	C 微粉硅胶添加量/%
-1	20	20	4
0	25	25	6
1	30	30	8

2.3.2 响应面结果分析 表4为片剂的综合评分以及质量指标规格化情况,通过回归分析研究试验数据,构建出相应的模型,确定综合评分,获得Y与A、B、C的回归方程:

$$Y = 0.71 + 0.22A + 0.14B + 0.023C - 0.043AB - 0.002771AC + 0.044BC - 0.11A^2 - 0.15B^2 - 0.16C^2. \quad (4)$$

表5为模型方差分析结果。模型P<0.01,说明模型极显著;失拟项P>0.05,说明方程拟合性比较好。关系数R²为0.9728,判定系数为0.9378,说明方程有着很高的可信度,能够在预测、分析综合评分的过程中选取这一数据模型。方差分析表明,A、B、A²、B²、C²对综合评分的影响极显著。通过分析回归方程的一次项系数绝对值可知:微粉硅胶添加量对片剂的影响最小,其次是无水乳糖添加量,微晶纤维素添加量对片剂的影响最为显著。

取方程的1阶偏导数,设其等于0,能够得到最大综合评分,A的取值是29.56%,B的取值是26.91%,C的取值是6.24%,Y_{max}为0.817;即微晶纤维素添加量29.56%,无水乳糖添加量26.91%,微粉硅胶添加量6.24%,片剂综合质量最优。

2.3.3 工艺验证 基于响应面工艺的优化结果,进行3批混合工艺验证,采用1.2.5的方法对各批片剂进行质量综合评分,评分结果依次为0.7980(0.78),0.8112(0.83),0.8073(0.81),括号内为RSD值。可见,片剂质量评价与优化最佳配方相符,未发生显著变化,符合实际生产要求。

2.3.4 环境温度和湿度的影响 将压片机环境室内温度调整到0~5℃,湿度控制到25%~35%;选取最佳工艺条件即微晶纤维素添加量29.56%,无水乳糖添加量26.91%,微粉硅胶添加量6.24%,制得黑果枸杞超微粉片剂为A1组,在相同环境下,将黑果枸杞粗粉以及黑果枸杞超微粉在不添加辅料的情况下进行压片,得到片剂分别为B1和C1组。将压片机环境温度和湿度调整到正常状态,即室内温度22℃,室内湿度55%~65%,采用响应面所得最佳配方得到黑果枸杞超微粉片剂为A2组,调整进样原料分别为纯黑果枸杞粗粉以及纯黑果枸杞超微粉,得到片剂分别为B2和C2组。每组片剂随机取20片,分别对6组片剂进行硬度、脆碎度、崩解时间的检测(图4),片剂质量评价见图5。

表 4 响应面指标规格化及综合评分结果

Table 4 The result of normalized indexes and comprehensive score

试验号	A	B	C	Y_1	Y_2	Y_3	Y_1'	Y_2'	Y_3'	Y
1	0	1	1	19.06	0.45	9.66	0.227	0.955	0.678	0.620
2	0	0	0	37.43	1.20	18.33	0.686	0.880	0.545	0.703
3	-1	0	1	11.81	9.63	13.66	0.045	0.037	0.545	0.209
4	0	0	0	34.70	0.74	9.23	0.618	0.926	0.692	0.745
5	0	1	-1	18.21	1.32	16.50	0.205	0.868	0.450	0.508
6	1	0	1	25.24	0.45	3.83	0.381	0.955	0.872	0.736
7	0	0	0	35.57	0.30	15.13	0.639	0.970	0.486	0.699
8	0	0	0	39.88	0.89	14.53	0.747	0.911	0.515	0.724
9	1	-1	0	17.40	1.37	13.16	0.185	0.863	0.561	0.536
10	0	-1	1	15.58	8.56	19.33	0.140	0.144	0.356	0.213
11	-1	-1	0	12.27	9.94	22.83	0.057	0.006	0.239	0.101
12	-1	0	-1	13.19	9.71	21.16	0.080	0.029	0.295	0.134
13	1	0	-1	33.31	0.76	14.66	0.583	0.924	0.511	0.673
14	1	1	0	25.44	0.60	5.83	0.386	0.940	0.806	0.711
15	0	-1	-1	21.52	7.08	22.60	0.288	0.292	0.247	0.276
16	-1	1	0	34.99	7.05	17.33	0.625	0.295	0.422	0.447
17	0	0	0	33.87	0.58	10.96	0.597	0.942	0.635	0.724

表 5 模型方差分析结果

Table 5 Variance analysis for established regression model

来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.850	9	0.094	27.80	0.000 1
A	0.390	1	0.390	114.64	<0.000 1
B	0.170	1	0.170	49.54	0.000 2
C	4.40E-03	1	4.40E-03	1.29	0.292 6
AB	7.45E-03	1	7.45E-03	2.20	0.182 0
AC	3.07E-05	1	3.07E-05	9.05E-03	0.926 9
BC	7.62E-03	1	7.62E-03	2.24	0.177 7
A ²	0.052	1	0.052	15.44	0.005 7
B ²	0.089	1	0.089	26.29	0.001 4
C ²	0.100	1	0.100	30.28	0.000 9
残差	0.024	7	3.40E-03		
失拟项	0.019	3	6.50E-03	6.09	0.056 7
纯误差	4.27E-03	4	1.07E-03		
合计	0.870	16			

由图 4(a)、(b)可以看出,经过最佳工艺条件优化的片剂硬度明显大于其他组,脆碎度明显小于其他组;从图 4(c)可以看出,黑果枸杞超微粉全粉片剂 C1、C2 组的崩解时间相较于其他 4 组要良好,崩解时间分别为 12.16、13.79 min,可能是超微粉在水中溶出度相比普通粉更好,A1 和 A2 组由于加入了辅料提高了粉体间的聚合力,崩解时间较之有所上升;由

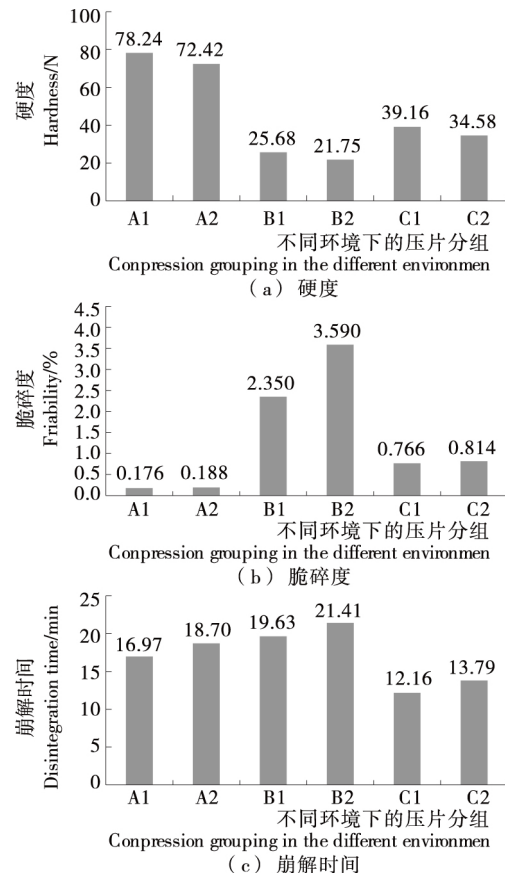


图 4 环境因素对片剂质量评价的影响

Figure 4 Effects of environment factors on tablet quality evaluation indexes

图5可知,低温低湿度下压制的片剂质量评分明显高于常温常湿下的片剂,A1组质量评分最高,较之于A2组有一定优势,可能是压片处于低温环境下减小了分子间相互挤压所产生的内能,能够使分子间结合与常温相比更加紧密;而在低湿度的环境下大大降低了黑果枸杞粉末的吸湿性,赋予了粉体更好的流动性。综上所述,低温低湿度能够有效提高片剂质量。

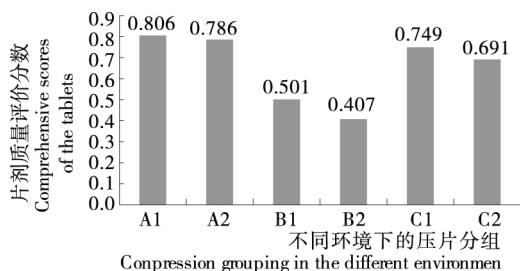


图5 不同片剂在低温低湿和常温常湿下的片剂评价分数
Figure 5 Effects of air temperature and humidity on tablet quality evaluation indexes

3 结论

(1) 通过单因素试验以及响应面优化法,得出最佳的片剂配方参数:微晶纤维素添加量 29.56%,无水乳糖添加量 26.91%,微粉硅胶添加量 6.24%,所得片剂表面光洁、完整美观,质量评价分数最高,脆碎度、崩解时间、硬度均符合药典要求。通过探究环境湿度对片剂质量的影响得出低温低湿度下压制的片剂质量评分为 0.806,明显高于常温常湿下的片剂,原因可能为低温环境减小了分子间相互挤压所产生的内能,能够使分子间结合更加紧密。

(2) 对黑果枸杞压片技术进行了创新,采用黑果枸杞超微粉进行全粉压片,缩短了制粒过程中的提取步骤;表明了黑果枸杞超微粉直接压片工艺的技术可行性,同时证实了黑果枸杞片剂加工更适合在低温低湿的环境下进行。

(3) 探究黑果枸杞超微粉直接压片的技术方法,可以从辅料、仪器参数、配方等方面进行探索。本方法立足于辅料性质、配方,对压片机参数如压力、出片速度并未有相应的研究;同时为了达到较好的贮藏运输要求,使用辅料占比较高,寻找适合黑果枸杞超微粉的辅料以及对仪器参数的控制是下一步研究的方向。

参考文献

[1] HU Na, ZHENG Jie, LI Wen-cong, et al. Isolation, stability, and antioxidant activity of anthocyanins from *Lycium ruthenicum* Murray and *Nitraria Tangutorum* Bobr of Qinghai-Tibetan plateau[J]. Separation Science and Technology, 2014, 49(18): 2 897-2 906.

[2] LIU Zeng-gen, DANG Jun, WANG Qi-lian, et al. Optimization of polysaccharides from *Lycium ruthenicum* fruit using RSM and its anti-oxidant activity[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2013, 61: 127-134.

[3] 林丽,李进,吕海英,等.黑果枸杞花色苷对小鼠动脉粥样硬化的影响[J].中国中药杂志,2012(10):1 460-1 466.

[4] 贾琦珍,陶大勇,陈瑛,等.黑果枸杞色素对巨噬细胞的激活作用研究[J].中兽医医药杂志,2008,27(1):29-30.

[5] 陶大勇,陈佳娟,陈瑛,等.黑果枸杞色素对小鼠抗衰老作用的研究[J].中兽医医药杂志,2008,27(1):11-13.

[6] 蒋且英,廖正根,赵国巍,等.吸湿原理及中药制剂防潮方法研究概况[J].中国药房,2007,18(33):2 626-2 628.

[7] 陈龙飞,王敏,范柳萍,等.响应面法优化玛咖全粉直接压片法研究[J].食品与机械,2017,33(2):169-174.

[8] 巫春宁,林向阳,王长春,等.葡萄籽口含片的制备[J].食品与机械,2013,29(2):202-207.

[9] 赵肖通,张彦青,李成波,等.姬松茸多糖泡腾片的配方优化[J].食品与机械,2016,32(4):226-230.

[10] 许牡丹,曹晴,毛跟年,等.猕猴桃营养咀嚼片制备工艺优化与质量评价[J].食品与机械,2016,32(8):188-191.

[11] 李亚正,臧恒昌,张娜,等.直接压片复合辅料及其应用前景[J].药物生物技术,2012,19(2):177-180.

[12] 岳鹏飞,郑琴,胡鹏翼,等.浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题[J].中草药,2010(12):2 099-2 101.

[13] 孙强.当归超微粉直接压片工艺及其片剂质量标准研究[D].天津:天津大学,2007:56-63.

[14] 叶英,涂峰,李桂全,等.黑果枸杞片剂制备工艺研究[J].食品工业,2016(12):63-66.

[15] 陈盛君,朱家壁,祁小乐.粉末直接压片常用辅料的粉体学性质评价[J].中国医药工业杂志,2013,44(10):1 010-1 013.

[16] 阮克萍,冯怡,刘国平,等.川参方直接压片工艺量化控制研究[J].中草药,2014,45(9):1 262-1 264.

[17] 张娥珍,崔素芬,辛明,等.铁皮石斛超微粉与普通粉物理特性的比较[J].热带作物学报,2014,35(7):1 444-1 449.

[18] OTSUKA T, IWAO Y, MIYAGISHIMA A, et al. Application of principal component analysis enables to effectively find important physical variables for optimization of fluid bed granulator conditions[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 409(1): 81-88.

[19] 高春生,王玮,黄健,等.直接压片辅料 Cellactose80 的粉体学性能评价[J].中国药学杂志,2007,42(2):128-131.

[20] 徐海珍,孙晶,徐颖宇.脑安片粉末直接压片新工艺研究[J].哈尔滨商业大学学报:自然科学版,2007,23(2):145-147.