

中药固体制剂均匀性问题分析

许佳楠，邓剑壕，冯豆，蔡婷，蔡延渠，朱盛山*
(广东药科大学 中药开发研究所，广州 510006)

〔摘要〕 揭示中药固体制剂均匀性方面存在的问题,讨论问题产生的原因及问题带来的影响,为保证药物生产一致性提供参考。检索近 10 年来国内中药固体制剂均匀性相关文献报道,探讨中药固体制剂物理、化学、生物效应方面存在的均匀性问题,包括导致固体制剂均匀性差的原因,分析固体制剂不均匀对固体制剂有效性、安全性和可控性的影响。中药固体制剂在物理、化学、生物效应方面存在较大差异,这主要是由生产工艺引起的。固体制剂均匀性的问题主要由 2 个方面因素造成的:①不像液体制剂能通过简单的搅拌实现混匀,固体制剂混合、制粒、干燥、成型等过程中都可能导致制剂不均匀,且中药厂家制备工艺各异,流程及用量、设备、工艺参数各自为政,这导致不同厂家生产的药物存在化学和物理上的差异。②《中国药典》2015 年版至今未对中药制剂的化学均匀性进行具体的规定,这导致了中药厂家很少关注均匀性的问题,也是市售中药固体制剂含量差异如此大的原因之一。固体制剂均匀性问题会影响药物有效性、安全性,必须引起重视。

〔关键词〕 中药;固体制剂;均匀性;含量差异;工艺

〔中图分类号〕 R283.6;R944.2;R942;R284.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2017)04-0228-07

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2017040228

Analysis on Uniformity Problem of Chinese Materia Medica Solid Preparation

XU Jia-nan, DENG Jian-hao, FENG Dou, CAI Ting, CAI Yan-qu, ZHU Sheng-shan*
(Research & Development Institute of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University,
Guangzhou 510006, China)

〔Abstract〕 This paper aims to reveal the existing problems of uniformity of Chinese materia medica solid preparation, discuss the causes and impact of problems, and provide the reference for consistency of the drug production. Through searching the literature reports about uniformity of solid preparations of Chinese medicine in the recent ten years, the problem of uniformity of Chinese materia medica solid preparation from the three aspects in physics, chemistry and biological effects were discussed, the causes of poor uniformity of solid preparation were discussed, the effect of effectiveness, safety and controllability of solid preparation that caused by ununiformity of solid were analysed. There were difference among solid preparations in physics, chemistry and biological effects, which mainly caused by the difference of production technics. Drug efficacy and safety were affected by uniformity problems of solid preparation, and insiders should pay more attention to this problem.

〔Key words〕 Chinese materia medica; solid preparation; uniformity; content difference; technics

一直以来,指标成分含量测定不合格、装量差异不合格等因素是市售固体制剂产品由于质量问题被召回的重要原因。如近两年的天麻头痛片、小儿咳喘灵颗粒和补肾强身胶囊等药品^[1-2]。其中银杏叶药品抽测 168 批,29 批不合格,不合格率 17.3%,已达到相当严重的程度。作为导致这些测定结果不合格的重要原因,药物的不均匀问题越来越引起业内的重视。均匀性是考察固体制剂工艺水平的重要指

〔收稿日期〕 20160608(003)

〔第一作者〕 许佳楠,在读硕士,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:18825146243,E-mail:wouxujianan@163.com

〔通讯作者〕 *朱盛山,博士生导师,教授,从事传统中药制剂技术现代化研究,Tel:020-39352539,E-mail:zhush3@126.com

标之一,但由于目前中药生产缺乏在线检测和分析设备,制药过程参数难以优化,导致不同厂家、不同生产批次药品间的化学组成差异较大,质量达不到稳定均一,这也是中药无法得到国际认同和产品难以出口的重要因素之一。在查阅近 10 年来相关文献的基础上,探讨《中国药典》2015 年版收录的中药固体制剂在化学、物理、生物效应方面存在的均匀性问题和原因,并对导致中药固体制剂均匀性差的问题进行讨论,以期为均匀性研究工作规范化提供参考。

1 中药固体制剂不均匀现状

1.1 化学不均匀 中药固体制剂化学均匀性主要

表 1 不同厂家生产同一制剂中化学成分的含量差异

Table 1 Difference of chemical composition content in same preparation from different pharmaceutical factories

制剂	检测成分	检测厂家数/总批数	最低值/mg	最高值/mg	最大含量差异/%	检测规格
牛黄消炎片 ^[3]	华蟾酥毒基和脂蟾毒配基总和	14/35	0.11	0.23	109	片
三黄片 ^[4]	黄芩苷	7/11	2.60	53.00	1 938	片
	盐酸小檗碱		0.35	6.07	1 634	
	大黄素		1.34	3.19	138	
	大黄酚		1.94	9.82	406	
六味地黄丸 ^[5] (浓缩丸)	马钱苷	10/10	0.900 5	1.961 4	118	g
	丹皮酚		1.212 3	5.957 6	391	
牛黄解毒片 ^[6]	Fe	9/9	325.31	1 722.22	429	kg
维 C 银翘片 ^[7]	绿原酸	7/7	0	3.42	—	片
补中益气丸(浓缩丸) ^[8]	黄芪甲苷	21/22	0.13	0.78	500	8 丸

注:最大含量差异=(最高值-最低值)/最低值(表 2 同)。

表 2 同一厂家同一制剂不同批次中化学成分的含量差异

Table 2 Difference of chemical composition content in different batches of samples from same pharmaceutical factories

制剂	检测成分	检测数/批	最低值/mg	最高值/mg	最大含量差异/%	数值单位
通痹胶囊 ^[9]	土的宁	10	0.28	0.40	43	粒
正柴胡饮颗粒 ^[10]	芍药苷	81	39	69	77	袋
参茂降糖片 ^[11]	人参皂苷 Re	3	3.027	4.160	37	片
	人参皂苷 Rd		1.413	2.434	72	
	五味子醇甲		0.151	0.277	83	
消炎利胆片 ^[12]	脱水穿心莲内酯	8	1.1	1.7	55	片
银翘解毒片 ^[13]	连翘苷	2	0.156 3	0.192 4	23	片

制剂中部分成分甚至完全检测不到,如部分厂家生产的维 C 银翘片检测不到绿原酸。由表 2 可知,同一厂家不同批次生产的制剂中成分含量相差也达到 20%~85%。同一厂家不同批次生产的制剂含量差异方面也不容乐观。因《中国药典》2015 年版对中

指制剂化学成分的含量均匀。目前不同厂家之间,同一厂家不同批次之间,同一批次之间都存在较大的差异性。笔者检索了近 10 年来一些关于《中国药典》2015 年版收录的市售中药固体制剂中成分含量测定的文献,摘取部分不同厂家生产同一制剂的化学成分含量差异情况,见表 1;摘取部分同一厂家同一制剂不同批次的化学成分含量差异情况,见表 2;摘取部分同一厂家同一批次制剂的化学成分含量差异,见表 3。

由表 1 可知,不同厂家生产的制剂成分含量差异大,往往相差几倍或十倍以上。另外,部分厂家的

表 3 同一厂家同一批次制剂中化学成分的含量差异

Table 3 Difference of chemical composition content in same batches of samples from same pharmaceutical factories

制剂	检测成分	检测数/批	$A + 1.8s > 15$ 数量/批	$A + 1.8s > 15$ 比例/%
痰咳清片 ^[14]	盐酸麻黄碱	6	3	50
维 C 银翘片 ^[15]	马来酸氯苯那敏	10	7	70
连蒲双清片 ^[16]	盐酸小檗碱	16	15	94
珍菊降压片 ^[17]	盐酸可乐定	13	5	38

药制剂同一批次制剂的含量差异无相关规定与具体要求,故表 3 按《中国药典》2010 年版二部^[18]标准下的含量均匀度[除另有规定外,取供试品 10 片(个),照各药品项下规定的方法,分别测定每片(个)以标示量为 100 的相对质量分数 x ,求其均 $\bar{x}$ 和标准差 s ,计算标示量与均值之差的绝对值 $A(=|100 - \bar{x}|)$;如 $A + 1.8s \leq 15.0$,即供试品的含量

均匀度符合规定;若 $A + s > 15.0$, 则不符合规定;若 $A + 1.8s > 15.0$ 且 $A + s \leq 15.0$, 则应另取 20 片(个)复试]来表示。因目前中药并无相关含量均匀度的要求,无法照搬化药的判断标准,即无法简单地用 $A + 1.8s$ 来判断其是否合格。但化药含量均匀度的统计学意义仍可适用于中药,即 $A + 1.8s \leq 15.0$ 代表被测成分平均质量分数在标示量 90.0% ~ 110.0%, 且单个中药制剂被测成分的质量分数在标示量 85.0% ~ 115.0% 的数量占中药制剂总数的 95% (置信度 95%) 以上。由表 3 可知,同一批药物达到被测成分平均质量分数在标示量 90.0% ~ 110.0% 和单个制剂被测成分的质量分数在 85.0% ~ 115.0% 的数量占制剂总数的 95% 的比例还是偏小的,说明同批次药物含量差异也存在一定问题。

1.2 物理不均匀 中药固体制剂物理方面均匀性的研究进行得较早,《中国药典》1963 年版一部就有关于制剂外观均匀与颜色均匀的要求,基于简便性的原因,检测制剂均匀性也主要基于物理方面,有明确规定检测标准的质量差异、外观均匀度、完整度、色差、粒度、硬度等,这些标准主要考察了制剂成品的整体性质,而不对具体成分进行要求,整体显得相当宽松,如散剂、片剂的外观均匀度只要求色泽均匀,无花纹与色斑,片剂的硬度只要求适度等,并未做具体的硬性规定。除个别生产工艺落后、设备老旧的厂家,大部分厂家市售药品一般均符合要求,但仍有几点需要留意。

1.2.1 片芯色差 常跃兴^[19]对 45 家 76 批次复方丹参片进行片芯颜色检查,发现各厂家片芯颜色均存在较大差异。片芯颜色的差异说明该制剂加入辅料和药材有所不同,同时也说明丹参浸膏的提取条件可能有所差别,这样可能会使得药片药效成分有所差别,也会影响药片的吸收度和崩解时间,进而影响药物的疗效。

1.2.2 外观不均匀 主要体现在部分中药片剂表面粗糙,色斑、花斑、“黑点色点”等表面缺陷仍存在^[20]。物料摩擦生热变色和水溶性色素的迁移是造成这一现象的主因。

1.2.3 质量差异和装量差异 《中国药典》2015 年版对于丸剂、片剂的质量差异和颗粒剂、胶囊剂装量差异均有各自的要求,一般生产均能达到要求,但仍屡有部分市售产品不合格。如国家食品药品监督管理局 2014 年发布的药品质量公告(总第 5 期),共有包括 5 种 11 批中药固体制剂质量差异抽检不合

格^[21]。安徽省药品质量公告 2015 年第 1 期共有 6 种 6 批中药固体制剂质量差异与装量差异抽检不合格^[22]。

1.2.4 溶出不均匀 李丽莉等^[23]对 44 个不同厂家复方丹参片的体外溶出度进行测定,利用 HPLC 测定丹酚酸 B 的含量,计算其累计溶出率,并以 Matlab 7.0 统计软件求解威布尔分布模型参数,结果表明有 16 个厂家 19 批样品的药物释放 50% 的时间(T_{50}) > 60 min,有 3 个厂家的 3 批样品的 T_{50} > 10 min,其余 25 个厂家的 28 批样品的 T_{50} 在 10 ~ 60 min,表明各厂家的溶出率存在较大差异。同样的情况,也存在于健胃消食片^[24]、三黄片^[25]、牛黄解毒片^[26]等中药固体制剂中。

1.2.5 崩解时限不均匀 孟姝等^[27]对市售的 53 批利胆片的崩解时限进行检查,结果表明虽然各批次均符合《中国药典》2015 年版的规定,但崩解时间最长的达 54 min,最低的只有 20 min。且同一药厂生产的崩解时间也存在较大差异,如药厂 B 的利胆片崩解时间最长的达 54 min,最低的只有 29 min。

1.3 生物效应不均匀 以生物活性来进行中药质量评价虽然会受到个体差异的影响,但在基数大的情况下,仍能直观反映药物的有效性以及效果的强弱,弥补了化学评价的不足,更具实际价值和优势。已成功应用的事例有益母草缩宫素生物效价检测法^[28],板蓝根抗病毒效价检测^[29]等。见表 4。

由表 4 可知,中药固体制剂在生物效应方面的均匀性同样存在很大的问题,如张利平等^[30]用 8 批不同厂家的银黄颗粒给 66 只小鼠给药,并测量一定时间后小鼠血清抑菌率,得到的单批次抑菌率最大值 92.06% ± 1.04%,单批次抑菌率最低值 54.79% ± 0.71%,最大差异达 68%。类似的情况,也存在于复方丹参片等中药固体制剂的生物效应研究中。

2 原因分析

上述固体制剂化学、物理、生物效应的不均匀性往往由多个因素引起的,总体来讲,可分为药材与制备工艺 2 个方面。中药材的均匀性会因产地、采收时间、加工方法、储存条件、栽培技术、气候等众多因素的影响而有较大差异。而制备工艺引起均匀性差异的主要原因在于工艺设备方法与工艺参数的不统一。因本文主要探讨中药固体制剂的均匀性,对所有剂型都有影响的共性因素,如药材因素与制剂工艺中的提取、浓缩过程就不具体展开。

2.1 粉碎 粉碎度对片剂不同厂家的崩解时限、溶

表 4 部分中药固体制剂的生物效应差异

Table 4 Bioeffects difference of some Chinese materia medica solid preparations								%
制剂	功效	研究对象	评价标准/ 单位	厂家数/ 批数	最低效果/ 来源厂家	最高效果/ 来源厂家	批次最大效果 差异/%	
银黄颗粒 ^[30]	清热解毒、消炎	金黄色葡萄球菌	抑菌率/%	8/8	54.79/E 厂	92.06/H 厂	68	
复方丹参片 ^[31]	活血化瘀、理气止痛	小鼠	延长常压耐缺氧时间/min	3/3	0.46/厂家 C	3.67/厂家 A	698	
元胡止痛片 ^[32]	理气、活血、止痛	大鼠	增加肠外翻离体血管舒张率/%	6/9	5/广西半宙天龙制药有限公司	80/佛山德众药业有限公司	1 500	
牛黄解毒片 ^[33]	清热解毒、通便	5 种常见细菌	大肠埃希菌回收率/%	7/14	60.9/F 厂	77.6/G 厂	27	
黄连上清丸 ^[34]	散风清热、泻火止痛	枯草芽胞杆菌	抑菌效价/ U·g ⁻¹	5/20	187.19/丁厂	553.42/甲厂	163	
维 C 银翘片 ^[35]	疏风解表、清热解毒	金黄色葡萄球菌	抑菌效价/ U·mL ⁻¹	2/6	0.75/西安阿房宫药业有限公司	1.10/贵港市冠峰制药有限公司	45	

出度的均匀性有较大影响。如卓丹如等^[36]对不同粉碎度的野生西洋参进行了体外溶出试验,结果前 10 min 时,野生西洋参中人参皂苷 Rb₁ 的溶出速率为极细粉>细粉>超微粉,10 min 后超微粉的溶出率最大,极细粉的溶出次之,而细粉溶出最慢。宋丽丽等^[37]研究六味地黄方有效成分熊果酸及丹皮酚的溶出度特性,超细粉水浸液中熊果酸质量分数比细粉高 44.55%,表明超细粉后,不溶于水的熊果酸形态发生了变化,可分散于水中。丹皮酚是水溶性小分子化合物,其在超细粉水浸出物中质量分数比细粉高 6.12%~9.16%。

2.2 混合 固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备 1 次混合量所生产的均质产品为 1 批。因此同批固体制剂的含量误差只能产生于混合及其之后的制剂过程。中药固体制剂中颗粒混合是一个较复杂的随机过程,受混合物料的物性、混合设备及周边环境等影响。目前药厂所使用的混合设备各异,对同一批固体制剂的均匀性造成了一定影响^[38],见表 5。其中槽型混合机进出料均为人工操作,制成的颗粒药效成分的含量不准确,往往造成大量返工,且为敞口混合,易引起污染。双重圆锥混合机的运动方式只有单向运动,物料流动性差混合不彻底、混合效果不良。且上述所有混合设备均存在清洗难与出料不尽问题,这也是影响同批次固体制剂均匀性的原因之一。

2.3 制粒 对固体制剂生产来说,制得的颗粒不均匀,流动性有差异,这会引起同一批成片的质量差

表 5 不同混合设备混合均匀度比较

Table 5 Comparison on mixing uniformity of different mixing equipments	
设备	混合均匀度
对称型 V 型混合机	≥90%
不对称型 V 型混合机	≥96%
槽型混合机	较差
双重圆锥混合机	较差
摇滚运动混合机	≥98%
万向混合机	≥99%

异;而制粒过程中的塌床、结块、有效成分迁移等现象则会影响同批次药品的含量均匀。不同的制粒设备与工艺技术参数对制粒效果影响很大,以一步制粒为例,叶志明等^[39]报道黏合剂的的浓度、雾滴的大小及分布、喷枪的选择会影响颗粒的粒径;进风温度、物料温度和进风量会影响颗粒粒径的大小与含水量。陈纪鹏^[40]报道物料密度、喷嘴与流化物质的距离、进风温度和进风量、辅料的选择均会影响颗粒的含量均匀度。另外,制粒时黏合剂的用量、颗粒的大小、颗粒的致密度会影响片剂的崩解、溶出及溶出速率,导致不同厂家的崩解时限、溶出度存在一定差异。沈志华^[41]利用干法制粒和湿法制粒分别制备卡马西平缓释片,相同处方组成中,2 h 内湿法制粒的溶出量 8%,明显大于干法制粒的溶出量 5.68%。

2.4 干燥 不同设备和条件的干燥方法对不同厂家的中药成分的均匀性有较大影响,候艳冬^[42]使用

微波干燥技术和常压烘干技术干燥补肾填精丸,淫羊藿苷质量分数分别为 0.9,1.4 mg·g⁻¹;王强等^[43]利用常压烘箱 60 ℃ 和 80 ℃ 干燥大黄浸膏,结合蒽醌质量分数相差 0.21%;用减压烘箱 70 ℃ 和 100 ℃ 干燥大黄浸膏,结合蒽醌质量分数相差 0.18%;郭志桦等^[44]分别在常压和减压条件干燥乌药止痒颗粒,其中二苯乙烯苷转移率相差 25.05%。另外,干燥过程往往会带来水溶性成分在颗粒中的迁移。当颗粒中含有可溶性色素时,这种现象表现得最为直观,压成片剂后,片剂表面形成很多色斑,造成片剂外观的不均匀。颗粒内部的可溶性成分迁移所造成的主要问题是片剂上产生色斑或花斑,对片剂的含量均匀度影响不大,但发生在颗粒之间的可溶性成分迁移,将大大影响同一批片剂的含量均匀度,尤其是采用静态式的箱式干燥时,这种现象最为明显。如蒋东旭等^[45]利用 DZF-6210 型减压干燥箱干燥同一批妇炎康片,测定芍药苷质量分数最大相差 0.274 mg·g⁻¹;用 HWZ-5B 型微波减压干燥机干燥同一批妇炎康片,测定苦参碱质量分数最大相差 0.124 mg·g⁻¹。选用动态式微波干燥与流化床干燥能在一定程度上减少这种迁移。

3 分析与讨论

3.1 中药固体制剂不均匀带来的问题 正是由于上述种种原因,导致了固体制剂的不均匀,而这会带来后续的许多问题。

3.1.1 有效性问题 有效性是药物的根本属性,药物应用于人体要起到消除疾病的效果,是有一个治疗窗的,太多或太少都会影响药效。拿能直接反映药物效果的生物效应来说,不同厂家之间往往差异很大,效果有强有弱。如元胡止痛片肠吸收液可增加小鼠肠外翻离体血管舒张率,最高的增加了 80%,最低的仅增加 5%。对于只增加 5% 的这批制剂,生物效果很不显著,很难说其应用于临床能起多少作用。归根结底,有效性的问题,还是因为药效的物质基础没办法做到均一,药物成分的不均匀加大了疗效的不确定性。

3.1.2 安全性问题 中药处方有很多毒性、强效药物,《中国药典》2015 年版收录了 83 种有毒药,部分剧毒中药如斑蝥,其中斑蝥素 0.14 μg 即能诱发皮肤起泡,10 mg 可产生严重的中毒甚至死亡;但斑蝥有效用量达 0.03 ~ 0.06 g,折合成斑蝥素质量 0.3 ~ 0.6 mg,中毒剂量与有效剂量极为接近,一旦均匀性不好,极易造成中毒或毒性蓄积。不少有毒成分在前文中出现过,如表 1 中牛黄消炎片中的华蟾酥毒

基和脂蟾毒配基(含量差异达 109%),牛黄解毒丸中的砷元素,表 2 中通痹胶囊中的土的宁(含量差异达 43%)等,虽然用量较少,远达不到毒性剂量,但是否会引起不良反应甚至在人体内积蓄,仍无法作出定论。另外,剂量不精确也是加大临床不良反应的重要因素,保证药品均匀度能一定程度上减少临床不良反应。

3.1.3 质量可控性问题 制剂的不均匀导致了药物质量难以控制。出于中药固体制剂的现状,《中国药典》2015 年版收录的中成药目前仍采用指标成分和个别有效成分作为质量控制标准,且大部分只规定了下限,而没有对均匀性进行具体限度的规定。如《中国药典》2015 年版三黄片条目下含量测定项要求检查的黄芩素与黄芩酚总量不低于 3.1 mg/片,表 1 中三黄片所含黄芩素与黄芩酚总量最低值 3.28 mg/片,而最高值达 13.01 mg/片,虽然均符合要求的 3.1 mg/片,但两者含量差异达到 297%。另外,《中国药典》2015 年版关于设备与工艺参数仍无一套统一的标准,企业往往各行其是,且许多制剂考核指标不能反映临床疗效的高低,质量标准的制定往往偏重于与制剂工艺的联系,而忽略与生物药效试验、临床疗效验证的有机结合,这就造成了定量考核指标与临床疗效有脱节的现象。反过来,低标准和参数的不统一又造成厂家对均匀性问题的不重视或不愿重视,以致造成了目前中药制剂质量参差不齐,品质与安全无法得到保障的现状。

3.2 对中药均匀性问题的思考 固体制剂均匀性的问题是由多方面因素造成的:①不像液体制剂能通过简单的搅拌实现混匀,固体制剂混合、制粒、干燥、成型等过程中都可能导致制剂不均匀,且中药厂家制备工艺各异,流程及用量、设备、工艺参数各自为政,这导致不同厂家生产的药物存在化学和物理上的差异。这就要求我们必须统一工艺,对同一种固体制剂所有的厂家都使用统一的工艺。②《中国药典》2015 年版至今未对中药制剂的化学均匀性进行具体的规定,这导致了中药厂家很少关注均匀性的问题,也是市售中药固体制剂含量差异如此大的原因之一。制定中药制剂含量均匀的标准刻不容缓。

化学药成分单一,作用机制明确,大部分国家的药典对化学药均有含量均匀度的要求,药品含量均匀就能确保药品的安全性、有效性和生产的一致性。而对于中药固体制剂,1 个复方含有几十甚至几百种成分,有脂溶性的,有水溶性的;有耐高温的,有高

温下分解损失的;有大分子,有小分子;不同成分性质又有很大的差异。中药固体制剂指标成分均匀,并不代表其他成分均匀,如制剂指标成分为脂溶性成分,其余水溶性成分可能会在颗粒干燥过程中发生迁移导致不均匀。另外,中药复方制剂是多种成分协同发挥药效的,部分厂家只盯准某一指标,改变工艺,甚至出现加入精提物来达到《中国药典》的要求,这样的制剂,即使含量达到完全均匀,也完全无法保障制剂的有效性和安全性。因此,确保中药固体制剂均匀性并保证疗效,还需要制定适合中药特点的均匀性规范。

[参考文献]

[1] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于公布银杏叶软胶囊等银杏叶药品抽检结果的通告[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/132160.html>,2015-10-15.

[2] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于四川省长征药业股份有限公司等 13 家企业 16 批次药品不符合规定的通告[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/141781.html>, 2016-01-13.

[3] 郑笑为,张亚双,汪祺,等. HPLC 测定牛黄消炎片中的华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的含量[J]. 药物分析杂志,2013,33(10):1774-1778,1786.

[4] 蒋晔,李艳荣,田书霞,等. RP-HPLC 测定不同厂家三黄片 4 种指标成分含量[J]. 中国中药杂志,2007,32(4):351-352.

[5] 贾晓斌,封亮,范晨怡,等. 高效液相色谱法测定不同厂家六味地黄浓缩丸中的 5 种成分的含量[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(22):1964-1966.

[6] 李玉珍,林燕奎,颜治,等. 9 厂家牛黄解毒片中 5 种微量元素检测[J]. 中国药房,2007,18(10):768-769.

[7] 高光伟,冯向东,黄海欣. HPLC 同时测定维 C 银翘片中绿原酸、对乙酰氨基酚、维生素 C、马来酸氯苯那敏的含量[J]. 中成药,2008,30(2):207-210.

[8] 马宁. 补中益气丸质量标准提高及其指纹图谱研究[D]. 兰州:甘肃中医学院 2014.

[9] 王静. HPLC 测定通痹胶囊中马钱子的土的宁含量[J]. 宁夏农林科技,2012,53(9):157-158.

[10] 王倬珩,曹敏. 正柴胡饮颗粒的质量分析[J]. 齐鲁药事,2013,32(3):143-144,152.

[11] 廖娴. 参芪降糖片质量控制及其 HPLC 指纹图谱研究[D]. 广州:广州中医药大学,2014.

[12] 刘菊,张红伟,张耀军. 不同厂家不同批次消炎利胆片中脱水穿心莲内酯含量分析[J]. 中华中医药学刊,2011,29(2):402-403.

[13] 黄淑彰,骆园,黎小伟. HPLC 法测定银翘解毒片中绿

原酸和连翘苷的含量[J]. 广西中医学院学报,2004,7(2):58-60.

[14] 张建良,刘志武. HPLC 法测定痰咳清片中盐酸麻黄碱的含量及含量均匀度[J]. 中医导报,2010,16(7):112-114.

[15] 魏丽萍,吴春敏. HPLC 法测定维 C 银翘片中马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度[J]. 中国药品标准,2011,12(6):424-427.

[16] 董海彦. 连蒲双清片含量均匀度的考察[J]. 华西药学杂志,2014,29(4):478-479.

[17] 马杰,魏伟. 珍菊降压片中盐酸可乐定含量均匀度工艺研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(3):180-181.

[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录 X E.

[19] 常跃兴. 45 家药厂复方丹参片质量评价研究[D]. 济南:山东中医药大学,2010.

[20] 于亮,马飞. 片剂及其生产过程中常见问题和解决方法[J]. 机电信息,2009,3(8):46-50.

[21] 国家食品药品监督管理总局. 药品质量公告(总第 5 期)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0090/105223.html>,2014-08-19.

[22] 安徽省食品药品监督管理局. 安徽省药品质量公告(2015 年第 1 期)[EB/OL]. <http://www.adagov.cn/webinfo/shengju/adaweb/zwxx/zwdt/2015/03/41859.html>,2015-03-09.

[23] 李丽莉,林雀跃,黄捷. 44 个不同厂家复方丹参片的体外溶出度比较[J]. 药物分析杂志,2013,33(6):1054-1058,1066.

[24] 李素,倪健. 不同厂家健胃消食片溶出度比较研究[J]. 中国药师,2011,14(6):818-820.

[25] 张艳菊,吴清,倪健,等. 不同厂家三黄片中大黄素、大黄酚的溶出度[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(9):104-108.

[26] 黄献,潘洪平,莫志江. 不同厂家牛黄解毒片的体外溶出度考察[J]. 中成药,2005,27(1):107-109.

[27] 孟姝,林玉莲. 对几个厂家利胆片的质量评价[J]. 亚太传统医药,2011,7(10):71-72.

[28] 杨明华,王溶溶. 益母草药材生物检定方法的研究(Ⅲ)——鲜益母草胶囊和益母草流浸膏生物效价与临床疗效的相关性观察[J]. 中国现代应用药学,2004,21(2):124-126.

[29] 李寒冰. 板蓝根质量生物评价与控制方法的研究及应用[D]. 成都:成都中医药大学,2009.

[30] 张利平,王平,高燕,等. 8 批银黄颗粒及其含药血清的体外抑菌作用[J]. 中国药房,2015,26(7):894-897.

[31] 刘明华,杨晓静,刘田云,等. 复方丹参片质量对其耐

缺氧和抗心肌缺血作用的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2010,10(8):715-718.

[32] 张迎春. 基于成分分析与血管活性的元胡止痛片质量评价[D]. 北京:中国中医科学院,2012.

[33] 白林,黄晓舞,高翠萍. 不同厂家牛黄解毒片抑菌作用的比较[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(2):444-445.

[34] 王国全,绳金房,张恩户,等. 基于微生物检定法的黄连、黄连上清丸质量标准的研究[J]. 现代中医药,2009,29(8):82-84.

[35] 赵子剑. 清热解毒类方药抗菌效价的生物检定法研究[D]. 咸阳:陕西中医学院,2006.

[36] 卓丹如,阙慧卿,章宁,等. 不同粉碎度野生西洋参人参皂苷 Rb₁ 的体外溶出度研究[J]. 药物评价研究,2013,36(5):374-376.

[37] 宋丽丽,张启明,范丙义,等. 六味地黄方超细粉碎的有效成分熊果酸与丹皮酚溶出特性的研究[J]. 中成药,2002,24(7):498.

[38] 田耀华. 制药工业粉体混合设备选用探讨[J]. 机电信息,2006,5(17):14-19.

[39] 叶志明,孙维广,何国熙. 中药一步制粒过程中关键因素的控制[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(5):40-41.

[40] 陈纪鹏. 谈中药口服固体制剂的制粒及评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(8):59-61.

[41] 沈志华. 不同的处方与制备工艺对卡马西平缓释效果的研究[J]. 海峡药学,2010,22(8):28-30.

[42] 侯艳冬. 不同干燥设备对中药丸剂有效成分影响的工艺研究[J]. 今日药学,2015,25(10):706-708.

[43] 王强,罗云,金城,等. 干燥方式和条件对大黄水提液蒽醌和鞣质成分含量的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(8):893-896.

[44] 郭志烨,杨明,韩丽,等. 乌芍止痒颗粒提取工艺、浓缩工艺及干燥工艺研究[J]. 中药与临床,2015,6(1):16-19,24.

[45] 蒋东旭,史岑慧,王德杭,等. 微波干燥应用于妇炎康片的工艺研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2012,14(6):2227-2230.

[责任编辑 刘德文]