

润喉清咽口崩片的处方筛选与含量测定

李 洋¹ 王秀丽²

(1 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 2 北京中医药大学,北京,100102)

摘要 目的:筛选润喉清咽口崩片的制备工艺与处方,建立润喉清咽口崩片中儿茶素、表儿茶素的含量测定方法。方法:选取粉末直接压片法制备润喉清咽口崩片,以硬度、脆碎度、口感、崩解时间为主要评价指标,对崩解剂、润滑剂、填充剂进行单因素筛选实验,采用 $L_9(3^3)$ 正交试验设计优化处方;采用高效液相色谱法测定润喉清咽口崩片中儿茶素、表儿茶素的含量,采用CAPCELL PAK C_{18} 色谱柱,以0.04 mol/L枸橼酸溶液-N,N-二甲基甲酰胺-四氢呋喃(45:8:2)为流动相,检测波长为280 nm,流速1.0 mL/min,柱温25℃;检测波长280 nm。结果:润喉清咽口崩片最佳处方制备的润喉清咽口崩片外观和口感良好,60 s内可完全崩解。儿茶素在0.148 6~2.972 g范围内线性关系良好, $r^2=0.999 9(n=5)$,表儿茶素在0.103~2.06 g范围内呈良好的线性关系, $r^2=0.999 6(n=5)$ 。平均回收率分别为98.49%,98.56%,RSD分别为1.33%,1.87%。结论:优化得到的润喉清咽口崩片处方合理,工艺可行,崩解迅速,口感良好,质量可控。

关键词 润喉清咽口崩片;处方筛选;含量测定

Prescription Selection and Content Determination of Runhou Qingyan Orally Disintegrating Tablets

Li Yang¹, Wang Xiuli²

(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To screen the preparation technology and prescription of Runhou Qingyan orally disintegrating tablets, and to establish the method for determination of content of catechin and epicatechin in Runhou Qingyan orally disintegrating tablets. **Methods:** The Runhou Qingyan orally disintegrating tablets was prepared by powder direct compression method. The hardness, friability, mouthfeel and disintegration time were the main evaluation indexes for single-factor screening experiments of the disintegrants, lubricants and fillers. $L_9(3^3)$ orthogonal experimental design was used for the optimization prescription, and high performance liquid chromatography (HPLC) was applied for the determination of Runhou Qingyan orally disintegrating tablets catechin, epicatechin content with the CAPCELL PAK C_{18} column, 0.04 mol/L citrus citric acid solution-N,N-dimethylformamide-tetrahydrofuran (45:8:2) as the mobile phase at a detection wavelength of 280 nm, a flow rate of 1.0 mL/min and a column temperature of 25℃. **Results:** The best prescription of Runhou Qingyan orally disintegrating tablets had good appearance and taste, which can be completely disintegrated in 60 s. The content of catechin had a good linear relationship in the range of 0.1486 mg-2.972 mg with $r=0.9999(n=5)$, and the content of epicatechin had a good linear relationship in the range of 0.103 mg-2.06 mg, $r=0.9998(n=5)$. The average recovery rates in the 2 groups were 98.49% and 98.56%, and RSDs of which were 1.33% and 1.87%. **Conclusion:** Optimized Runhou Qingyan orally disintegrating tablets prescription is rational, and the process is feasible. The disintegration is rapid, which has good taste and adjustable quality.

Key Words Runhou Qingyan orally disintegrating tablets; Prescription screening; Content determination

中图分类号:R289.5;R92 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.014

润喉清咽合剂为北京中医医院院内制剂(京药制字Z20053362),由竹叶、生寒水石、儿茶组成,具有清热解暑,利咽之功,在治疗上针对肺热内蕴、阴虚肺燥证。现代药理研究,儿茶利咽润喉,具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎作用^[1-4],因此将儿茶中主要成分儿茶素、表儿茶素作为含量测定的指标。

润喉清咽合剂现有说明书用法是“口服,含漱后

徐徐咽下”,现实情况下临床上患者实现“徐徐咽下”存在一定困难,导致患者的依从性不高,而“徐徐咽下”的目的是为了增加合剂与咽喉部位的接触时间,以起到局部的治疗作用,而实际临床应用很难实现该目的。将润喉清咽合剂改造成口崩片可以解决这个问题并方便患者服用。口崩片作为一种新型固体速释剂型,在口中不需要用水即可迅速崩解和

基金项目:国家中医药管理局临床中药学重点学科项目;国家中医药管理局临床中药学重点学科项目(ZP0101YX001)

作者简介:李洋(1976.02—),女,大学本科,副主任药师,研究方向:临床中药学,中药药剂学,E-mail:li_111126@126.com

通信作者:王秀丽(1978.04—),女,博士,副研究员,研究方向:新型给药系统的研究,E-mail:Lnwangxiuli@163.com

溶解,只须依靠唾液和简单的吞咽动作即可完成服药过程,提高患者的用药依从性,特别适合老人、儿童以及有吞咽困难的特殊患者^[5]。

我们以休止角作为其流动性的评价指标进行预实验^[6],润喉清咽处方粉末休止角在 40° 以下,可知其流动性良好,能满足压片要求,故采用粉末直接压片法制备润喉清咽口崩片,即将药材水提浸膏粉粉碎过筛后与辅料混合直接压片。

1 仪器与试药

1.1 仪器 FA1204B 分析天平(上海精密仪器仪表有限公司);ZP10 旋转式压片机(上海信源制药机械有限公司);101-1AB 电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);ZB-ID 智能崩解仪(天津市精拓仪器科技有限公司);YD-1 片剂硬度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司);CS-1 片剂脆碎度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司);岛津 LC-20A 高液相色谱仪, DAD 检测器, 色谱柱 CAPCELL PAK C₁₈ 5m(4.6 mm × 250 mm)。

1.2 试剂 羧甲基淀粉钠(DST,上海昌为医药辅料技术有限公司,批号:SSGC02291),交联聚维酮-XL(PVPP-XL,安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:141006),硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:140502),微粉硅胶(二氧化硅,北京凤礼精求商贸有限责任公司,批号:20051004),滑石粉(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:141006),微晶纤维素(上海昌为医药辅料技术有限公司,批号:PO101F1510),蔗糖粉(北京化工厂,批号:20140519),甘露醇(天津市福晨化学试剂厂,批号:20150912),山梨醇(天津市福晨化学试剂厂,批号:20150912),NaCl(北京化工厂,批号:20141020),甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯;水为超纯水。儿茶素对照品(批号:877-200001 供含量测定用),表儿茶素对照品(批号:878-200102 供含量测定用)由中国药品生物制品检定所提供。

1.3 分析样品 儿茶、竹叶、生寒水石由北京中医医院中药房鉴定并提供。

2 方法与结果

2.1 口崩片检测方法

2.1.1 硬度测定 选择制得的口崩片 5 片置片剂硬度仪中测定,求取平均值。调整压片厚度使片剂硬度始终在 4 ~ 6 kg 之间,符合目前口崩片研究的相关要求^[7-8]。

2.1.2 崩解时间的测定 参照《中华人民共和国药典》2015 年版片剂崩解时间测定方法,每次取 1 片口

崩片于崩解篮中,浸入 1 000 mL 烧杯中,杯内成有温度为(37 ± 1)℃ 的水约 900 mL,调节水位高度使不锈钢管最低位时筛网在水面下(15 ± 1) mm,从口崩片接触水面开始计时,全部颗粒通过筛网的时间为体外崩解时间^[9]。

2.1.3 脆碎度测定 参照《中华人民共和国药典》2015 年版片剂脆碎度测定方法,取样品 10 片进行试验,未检出断裂、龟裂或粉碎片,减失质量未超过 1% 判为符合规定^[9]。

2.1.4 口感判断 选取 5 名健康志愿者(不吸烟,不饮酒,近周无服药史,未接触刺激性食物味觉正常,均签署知情同意书),用纯化水清洁口腔,随机取一片药片置舌面,不用水也不咀嚼,允许舌正常运动,待药片在口腔中完全崩解后,将药粉吐出,立即用纯化水漱口,并记录口感。将味道、沙砾感、爽口度从低至高分分为 5 个级别,分别为 1 ~ 5 分,将 3 个分数相加得到最终结果,分数越高口感越好^[10-11]。

2.2 润喉清咽药粉的制备 按照原处方比例和制备工艺,称取竹叶、生寒水石、儿茶饮片,加水煎煮、过滤、浓缩成浸膏,真空干燥得干浸膏,粉碎成细粉(过 80 目筛),备用^[11]。

2.3 辅料的单因素筛选

2.3.1 润喉清咽口崩片的制备 取浸膏粉适量,崩解剂、填充剂以及微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉适量,均过 80 目筛,混合均匀,16 mm 圆形冲模直接压片,控制片剂的硬度约为 5 kg。

2.3.2 崩解剂的筛选 试验选取 DST、PVPP-XL 作为崩解剂,其他辅料不变,按照不同比例单独使用或联用分别与浸膏粉混合,直接压片,硬度控制在 4 ~ 6 kg,参照《中华人民共和国药典》2015 版四部测定体外崩解时间。见表 1。

表 1 不同崩解剂对片剂崩解时间的影响

试验号	DST(%)	PVPP-XL(%)	崩解时间(s)
1	5	5	389
2	7	7	310
3	10	10	220
4	15	15	164
5	20	—	126
6	30	—	101
7	—	20	131
8	—	30	116

由实验结果可知,DST 和 PVPP-XL 2 种崩解剂联用相比单一崩解剂崩解时间比较长,单用 DST 和单用 PVPP-XL 比较,DST 的崩解时间更短,所以本实验选择 DST 单用作为润喉清咽口崩片崩解剂。

2.3.3 润滑剂的选择 试验选取微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉作为润滑剂,其他辅料不变,按照不同比例单独使用或联用分别与浸膏粉混合,直接压片,硬度控制在4~6 kg,测定体外崩解时间,观察对外观的影响。见表2。

表2 不同润滑剂对片剂崩解时间和外观的影响

试验号	微粉硅胶 (%)	硬脂酸镁 (%)	滑石粉 (%)	崩解时间 (s)	片剂外观
1	2	—	—	86	正常
2	—	0.5	—	96	有裂纹
3	—	—	0.5	89	略黏冲
4	2	0.5	—	82	正常
5	—	0.5	0.5	84	略黏冲
6	2	—	0.5	87	略黏冲
7	2	0.5	0.5	81	正常
8	5	0.5	0.5	69	正常
9	9	0.5	0.5	51	正常
10	13	0.5	0.5	87	正常
11	17	0.5	0.5	131	正常

实验结果表明,选择单一或2种联用的润滑剂片剂都有可能使压出来的润喉清咽口崩片出现黏冲或者裂纹的问题,崩解时间也更长,故选择3种润滑剂合用。试验号9崩解时间最少,故将微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉的比例定为18:1:1。见表3。

2.3.4 填充剂的筛选 润喉清咽口崩片口感比较差,主要是味道比较苦。其他辅料不变,加入不同比例的填充剂后,评分平均在7~11分之间,差异比较大。加入蔗糖粉口感最好,但是崩解时间大大增加,而单用甘露醇崩解时间最少而且几位志愿者表示口感尚可接受,故此次选用甘露醇为填充剂。见表3。

表3 不同填充剂对崩解时间和片剂口感的影响

试验号	蔗糖粉 (%)	甘露醇 (%)	山梨醇 (%)	NaCl (%)	微晶纤维素 (%)	崩解时间 (s)	口感
1	—	—	—	—	—	43	7
2	10	—	—	—	—	111	11
3	—	10	—	—	—	63	9
4	—	—	10	—	—	89	9
5	—	—	—	10	—	100	8
6	—	—	—	—	10	97	7
7	—	5	5	—	—	78	8
8	5	5	—	—	—	83	10
9	—	—	—	5	5	95	8

2.3.5 润喉清咽口崩片处方优化 通过单因素筛选试验得出影响润喉清咽口崩片质量的主要处方因素为崩解剂 DST 的用量 A、润滑剂(微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉:18:1:1)的用量 B,填充剂甘露醇的用量 C,以其为考察因素,选用3因素3水平的 L₉(3³)表进行正交试验,因素水平见表4。

采用粉末直接压片法,片重1.4 g,硬度控制在4~6 kg进行压制润喉清咽口崩片,以口崩片的崩解时间为主要指标筛选出最佳处方^[12-13]。见表5。

表4 因素与水平

水平	因素		
	A w(崩解剂)%	B w(润滑剂)%	C w(填充剂)%
1	40	5	5
2	45	10	10
3	50	15	15

表5 正交试验设计方案及结果

试验号	A	B	C	崩解时间(s)
1	1	1	1	116.3
2	1	2	3	75.2
3	1	3	2	69.0
4	2	1	3	66.1
5	2	2	2	51.0
6	2	3	1	58.3
7	3	1	2	63.5
8	3	2	1	63.0
9	3	3	3	64.7
均值1	86.83	81.97	79.20	—
均值2	58.47	63.07	61.17	—
均值3	63.73	64.00	68.67	—
极差	28.36	18.90	18.03	—

由表4、表5可知,各因素对片剂影响大小为 A > B > C,确定最佳处方条件为 A₂B₂C₂,即崩解剂羧甲基淀粉钠质量分数45%、润滑剂质量分数10%,(即微粉硅胶质量分数9%、硬脂酸镁质量分数0.5%、滑石粉质量分数0.5%),填充剂甘露醇质量分数10%,则药粉质量分数为35%,载药量符合要求。

2.3.6 验证实验 采用粉末直接压片法按最佳处方配比制备3批口崩片(20170415,20170619,20170907)进行验证实验。由预实验得知压片厚度为1.9 mm,冲模为16 mm圆形冲模,结果所得口崩片片形完整,厚薄一致,色泽均匀,崩解时限迅速,口感良好,硬度适宜,片重差异符合药典要求,脆碎度均大于“药典”规定的限度1%,考虑到口崩片硬度较小,应适当增大脆碎度限度范围,可以提高至5%。见表6。

表6 验证实验结果

批号	崩解时限(s)	口感	硬度(kg)	脆碎度(%)
20170415	51	良好	5.49	0.39
20170619	54	良好	4.87	0.46
20170907	48	良好	5.76	0.35

验证试验结果表明,通过正交试验设计优化的润喉清咽复方口崩片的处方和制备工艺可行。

2.4 高效液相色谱法测定润喉清咽口崩片中儿茶素、表儿茶素的含量

2.4.1 色谱条件 流动相:0.04 mol/L 枸橼酸溶液-N,N-二甲基甲酰胺-四氢呋喃(45:8:2);检测波长为280 nm^[9];流速1.0 mL/min;柱温:25℃;理论板数按儿茶素峰计算应不低于4000。

2.4.2 提取条件的选择 1) 提取方法的选择: 试验选用20%甲醇、50%甲醇、70%甲醇、甲醇,作为提取溶剂进行比较,取本品0.2 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入相应溶剂50 mL,密塞,称定质量,超声处理(功率500 W,频率40 kHz)45 min,放冷,再称定质量,用相应浓度的甲醇溶液补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。按上述色谱条件进行测定^[14-17]。见表7。

表7 不同溶媒提取后测定结果

提取溶媒	称样量(g)	儿茶素含量(mg/g)	表儿茶素含量(mg/g)
20% 甲醇	3.0046	32.71	20.81
50% 甲醇	3.0078	33.44	20.81
70% 乙醇	3.0012	32.01	20.17
甲醇	3.0045	31.80	20.01

从以上测定结果,50%甲醇提取效率较好,故选择50%甲醇作为测定提取溶剂。

2) 提取时间的选择:以50%甲醇为溶剂,提取时间分别采用超声提取15、30、45、60 min。测定方法同正文。见表8。

表8 不同提取时间测定结果

超声提取时间(min)	称样量(g)	儿茶素含量(mg/g)	表儿茶素含量(mg/g)
15	3.0012	33.02	20.75
30	3.0041	33.45	20.81
45	3.0815	33.41	20.82
60	3.0005	33.42	20.83

根据以上测定结果,选用50%甲醇超声的方法,超声30 min即可提取完全。

2.4.3 溶液配制 1) 对照品溶液的制备:取儿茶素对照品、表儿茶素对照品,精密称定,加甲醇和水(1:1)混合溶液分别制成每毫升含儿茶素0.15 mg、表儿茶素0.1 mg的溶液,即得。

2) 供试品溶液的制备:取本品0.2 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入50%甲醇50 mL,密塞,称定质量,超声处理(功率500 W,频率40 kHz)30

min,放冷,再称定质量,用50%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.4.4 专属性试验(空白对照试验) 按处方中药味的比例,配制不含儿茶的群药,按其工艺制成空白的制剂,照供试品溶液制备方法制备并测定,结果阴性样品在与儿茶素、表儿茶素相同保留时间处,未见色谱峰,故认为无干扰。对照品、供试品及空白液相色谱图见图1~3。

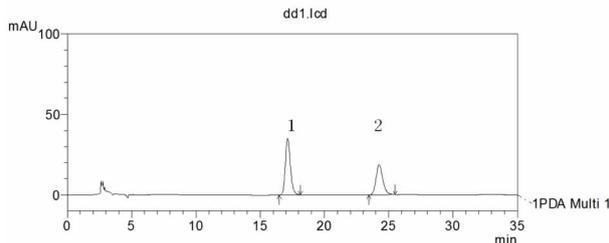


图1 对照品色谱图

注:1. 儿茶素;2. 表儿茶素

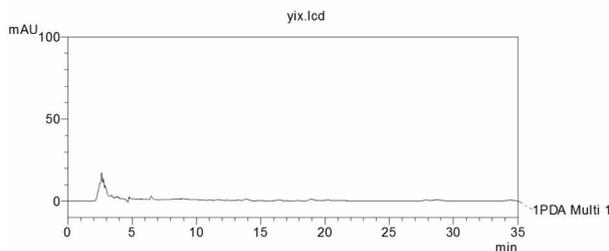


图2 阴性 HPLC 色谱图

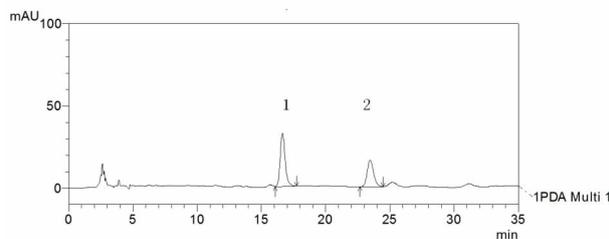


图3 供试品 HPLC 色谱图

注:1. 儿茶素;2. 表儿茶素

2.4.5 线性关系考察 分别精密吸取儿茶素对照品溶液(浓度:0.1486 mg/mL)、表儿茶素对照品溶液(浓度:0.103 mg/mL)1、5、10、15、20 μL,注入高效液相色谱仪,在2.4.1色谱条件下测定峰面积,以峰面积积分为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线,儿茶素回归方程为: $Y = 6.516 \times 10^5 X - 2.432 \times 10^3$,相关系数 $r^2 = 0.9999 (n = 5)$,表儿茶素回归方程为: $Y = 6.483 \times 10^5 X + 7.044 \times 10^3$,相关系数 $r^2 = 0.9996 (n = 5)$ 。结果表明儿茶素0.1486~2.972 g范围内呈良好的线性关系;表儿茶素在0.103~2.06 g范围内呈良好的线性关系。见表9~10。见图4~5。

表9 儿茶素线性关系考察

进样量(μg)	峰面积
0.148 6	95 120
0.743	481 300
1.486	962 500
2.229	1 455 000
2.972	1 932 000

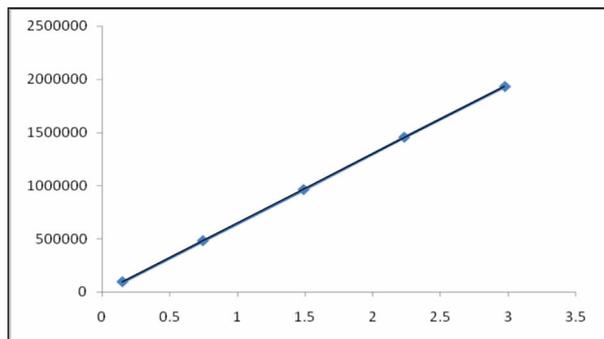


图4 儿茶素线性关系

表10 表儿茶素线性关系考察

进样量(μg)	峰面积(mAU × min)
0.103	68 030
0.515	336 500
1.030	689 300
1.545	1 015 000
2.060	1 332 000

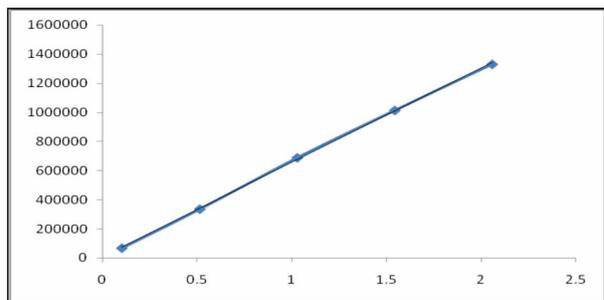


图5 表儿茶素线性关系

2.4.6 稳定性试验 精密吸取同一批供试品溶液,分别于配制后0、4、8、12、24 h,在2.4.1色谱条件下测定峰面积,结果儿茶素RSD为1.58%,表儿茶素RSD为1.24%。表明供试品溶液在配制后24 h内基本稳定。

2.4.7 重复性试验 按正文方法,取同一批样品,平行制备6份进行测定,结果儿茶素、原儿茶素RSD分别为0.56%、0.98%,表明方法重复性较好。见表11。

2.4.8 准确度试验 精密称取已知含量的同一批样品(儿茶素含量33.28 mg/g、表儿茶素20.69 mg/g)1.5 g,精密加入对照品溶液(儿茶素浓度为0.144 56 mg/mL,表儿茶素浓度为0.0904 mg/mL)25 mL;

各平行制备6份,在2.4.1色谱条件下测定峰面积。见表12~13,表明本方法具有良好的准确度。

表11 重复性试验

称样量(g)	儿茶素含量(mg/g)	表儿茶素含量(mg/g)
0.2042	33.45	20.81
0.2032	33.24	20.58
0.2015	33.02	20.76
0.2024	33.52	20.92
0.2033	33.26	20.35
0.2028	33.17	20.73

表12 儿茶素准确度试验结果

取样量(g)	样品中儿茶素的量(mg)	加入儿茶素的量(mg)	测得总量(mg)	回收率(%)	平均值(%)	RSD(%)
0.1023	3.405	3.614	6.989	0.992	98.49	1.33
0.1005	3.345	3.614	6.823	0.962		
0.1012	3.368	3.614	6.978	0.999		
0.1034	3.441	3.614	6.985	0.981		
0.1021	3.398	3.614	6.988	0.993		
0.1033	3.438	3.614	6.987	0.982		

表13 表儿茶素准确度试验结果

取样量(g)	样品中表儿茶素的量(mg)	加入表儿茶素的量(mg)	测得总量(mg)	回收率(%)	平均值(%)	RSD(%)
0.1023	2.117	2.26	4.387	1.005	98.56	1.87
0.1005	2.079	2.26	4.357	1.008		
0.1012	2.094	2.26	4.325	0.987		
0.1034	2.139	2.26	4.311	0.961		
0.1021	2.112	2.26	4.328	0.980		
0.1033	2.137	2.26	4.335	0.972		

2.4.9 样品测定 照2.4.1项下方法,测定样品。见表14。

表14 样品中儿茶素、表儿茶素含量测定结果(mg/g)

批号	儿茶素含量	表儿茶素含量
20170415	33.28	20.69
20170619	32.22	20.31
20170907	34.34	21.07

表15 3种液相柱儿茶素的含量测定结果

成分	CAPCELL PAK 卡赛帕克	Kromasil 克罗马希尔	Agilent ZORBAX 安捷伦·佐尔巴克斯
儿茶素含量(mg/g)	33.28	33.45	33.12
RSD(%)		0.50	
表儿茶素含量(mg/g)	20.69	20.78	20.51
RSD(%)		0.67	

2.4.10 耐用性考察 已知含量的同一批样品(批号20170907),分别用另外2种不同的色谱柱,Kromasil C₁₈ 5 m(4.6 mm × 250 mm),Agilent ZORBAX Eclipse Plus C₁₈ 5 m(4.6 mm × 250 mm)对其含量进

行了测定,结果表明,不同品牌色谱柱测定结果基本一致,色谱峰均可达到基线分离。见表15。

3 讨论

近年来,口崩片作为一种新型口服固体制剂,在唾液中几十秒内快速溶解,或在口腔内快速崩解。可以提高患者的依从性,有利于提高临床治疗效果。

试验采用粉末直接压片法制备口崩片,具体流程为:35% 药物浸膏粉 + 崩解剂(45% 羧甲基淀粉钠)→粉碎→过筛(80 目)→混合→加润滑剂(9% 微粉硅胶质量分数、0.5% 硬脂酸镁、0.5% 滑石粉)、填充剂(10% 甘露醇)→混合→压片,片重 1.4 g。通过正交试验设计优化润喉清咽口崩片处方,以验证将润喉清咽合剂改造成口崩片的可行性。

口崩片既要保证有较短的崩解时限,又要有足够的硬度。在试验过程中,我们发现片剂的硬度对崩解时限影响较大。压片时压力越大,片剂的硬度越大,崩解时限越长。硬度为 3 kg 以下时,崩解时间少,但片剂粗糙无光泽;在硬度为 4 ~ 6 kg 时,外观光滑有光泽,崩解时间在 60 s 以内。

本文对口崩片的处方进行了筛选和优化,分离出润喉清咽口崩片中儿茶素、表儿茶素并且进行含量检测,方法简单、重复性好,回收率高,专属性强,可准确控制本品的质量,为进一步制定质量标准提供依据。

参考文献

[1] 阮洪生,牟晋珠. 表儿茶素对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞分泌炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(4):159-163.

[2] 徐先祥. 儿茶素的药理作用研究综述[J]. 郑州轻工业学院学报:自然科学版,2012,27(4):60-64.

(上接第 66 页)

[5] 吴艳华,肖达民,孙升云. 小儿厌食症病机特点及治疗对策[J]. 中医杂志,2009,50(11):1033-1035.

[6] 熊霖. 小儿厌食症的中医治疗进展[J]. 中医儿科杂志,2014,10(1):80-83.

[7] 霍春光. 模糊数学方法在产教融合评价中的应用[J]. 科技资讯,2016,14(25):120-121.

[8] 李玉珍,肖怀秋. 模糊数学评价法在食品感官评价中的应用[J]. 中国酿造,2016,35(5):16-19.

[9] 马肖,范云龙,史鲁杰,等. 基于模糊数学的数字化模型在水质评价中的应用[J]. 数理医药学杂志,2015,28(11):1590-1591.

[10] 吴伟萍. 模糊数学在经济与管理中的应用[J]. 佳木斯职业学院学报,2016,31(11):248-249.

[3] 齐有胜,孙毅坤,刘为萍. 单味中药抗流感病毒研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(14):210-218.

[4] 陈书媛,戴申,龚雨顺. 儿茶素类化合物抑菌作用及其作用机制的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报,2017,8(9):3316-3322.

[5] 李伟伟,史建俊,牛江秀. 吡罗昔康口崩片处方优化及质量评价[J]. 长江大学学报:自然科学版,2015,12(25):20-22.

[6] 邓姗姗,凌家俊,邵悦. 正交设计优化参附口崩片处方[J]. 中医药导报,2015,21(18):41-43.

[7] 任熙玲,王燕. 枳实口崩片制备工艺的研究[J]. 陕西中医,2012,33(9):1225-1227.

[8] 王博妍. 盐酸苯海拉明口崩片的制备工艺及质量控制研究[J]. 黑龙江科技信息,2013,15(5):33.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]北京:中国医药科技出版社,2015:118,120.

[10] 都胜男,刘辉,张芸,等. 银杏叶口崩片的制备和含量测定[J]. 中国药师,2013,16(12):1819-1822.

[11] 郑平,时颖,王文忠. 增损八珍口崩片处方的优化[J]. 现代中药研究与实践,2013,27(2):42-44.

[12] 陈程,罗国平,冯锁民,等. 葛根总黄酮口崩片的制备工艺研究[J]. 应用化工,2015,44(11):2165-2166.

[13] 万华根. 盐酸苯海拉明口崩片制备工艺探讨[J]. 江西中医药,2012,43(6):68-69.

[14] 原月. 奥美拉唑口崩片的制备及质量控制[J]. 黑龙江科技信息,2014,16(18):37-37.

[15] 严莺. HPLC 波长切换联合梯度洗脱法同时测定冰梅上清丸中儿茶素、表儿茶素、去芹糖桔梗皂苷 E、桔梗皂苷 E 和桔梗皂苷 D3[J]. 实用药物与临床,2017,20(9):1082-1085.

[16] 谢静,韦杰,周璐炜,等. 一测多评法测定心脑血管胶囊(片)中 6 种儿茶素[J]. 中成药,2017,39(3):523-527.

[17] 刘子明,李国华. HPLC 法测定黑豆皮中原儿茶酸、表儿茶素的含量[J]. 食品研究与开发,2016,37(11):150-152.

(2018-02-28 收稿 责任编辑:杨觉雄)

[11] 吴飞,赵春草,冯怡,等. 中药口服制剂矫味研究的探讨[J]. 中国新药杂志,2015,24(8):893-899.

[12] 刘娟. 掩味技术在儿科常用口服固体制剂的应用[J]. 天津药学,2014,26(1):59-62.

[13] 刘聪燕,鼎晶,黄萌萌,等. 中药配方颗粒掩味技术研究的思考[J]. 中华中医药杂志,2016,31(9):3658-3661.

[14] 张雁翎,张涛. 口服掩味释药系统研发进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(11):1279-1284,1299.

[15] 赵岩松,洪兰,叶桦. 加快我国儿童用药研发的政策与法规分析[J]. 中国药事,2017,31(1):1-6.

[16] 马坤,武志昂,唐健元. 欧洲药品管理局对儿科药品研发的要求[J]. 药物评价研究,2013,36(6):401-409.

(2017-10-17 收稿 责任编辑:杨觉雄)