连翘苷元纳米混悬液的制备及微丸固化工艺的优化

王亚青，郝贵周，李　倩，陈雨晴，张贵民*
（鲁南制药集团股份有限公司，中药制药共性技术国家重点实验室，山东临沂 273400）

摘要：首先用湿法研磨技术制备了连翘苷元（**1**）纳米混悬液，然后加入羟丙甲纤维素、乳糖和甘露醇配制成包衣液，采用流化床底喷包衣技术制备 **1** 微丸以提高稳定性。利用单因素试验和星点设计 - 响应面法优化包衣工艺参数。所得的优化参数为：包衣液黏度 130 mPa·s、进风温度 50 ℃、进液速率 12 r/min。室温贮存 3 个月时，优化的纳米混悬液和微丸（再分散混悬液）的平均粒径为（265.5±5.9）和（220.6±3.8）nm，多分散性指数为 0.253±0.071 和 0.199±0.069，提示固化工艺提高了药物纳米晶体的稳定性。体外溶出度结果显示，与微粉化原料药相比，纳米混悬液和微丸在不同 pH 介质中均能显著提高药物溶出度。

关键词：连翘苷元；纳米混悬液；微丸；星点设计-响应面法；固化工艺；稳定性；溶出度
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）04-0-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.014

Preparation of Phillygenin Nanosuspension and Optimization of Solidifying Technology for Pellets

WANG Yaqing, HAO Guizhou, LI Qian, CHEN Yuqing, ZHANG Guimin*
(*State Key Lab. of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: The nanosuspension of phillygenin (**1**) was prepared by wet grinding technique, then the pellets were prepared with coating liquid consisted of the above nanosuspension, hydroxypropyl methylcellulose, lactose and mannitol by the bottom-spray fluid bed method to improve the stability. The parameters of the coating process were optimized by single factor test and central composite design-response surface methodology. The obtained optimal parameters were as follows: the viscosity of coating solution was 130 mPa·s; the temperature of inlet air was 50 ℃; and the rate of feed was 12 r/min. The average particle size of the optimal nanosuspension and pellets (the redispersed suspension) stored at room temperature for three months were (265.5±5.9) and (220.6±3.8) nm, and polydispersity index were 0.253±0.071 and 0.199±0.069, indicating the stability of nano-sized crystals of **1** was improved by solidification process. The results of *in vitro* dissolution test showed that the dissolution profiles of nanosuspension and pellets in various pH media were significantly enhanced, compared with the micronized bulk drug.

Key Words: phillygenin; nanosuspension; pellet; central composite design and response surface methodology; solidifying technology; stability; dissolution

中药连翘为木犀科落叶灌木植物连翘的果实，味苦微寒，归肺、心、小肠经，具有清热解毒、消肿散结的功效，主治痈疽、乳痈、丹毒、风热感冒、温病初起、高热烦渴、神昏发斑、热淋尿闭[1—2]。连翘苷元（phillygenin，**1**）是从中药连翘中提取得到的中药单体，药理研究表明 **1** 具有多种药理活性[3—6]，如对低密度脂蛋白具有氧化抑制作用，对人胃癌细胞株 SGC7901 的生长有一定抑制作用，具有降血脂和抗氧化作用，能预防或治疗肝纤维化、

收稿日期：2021-03-24
作者简介：王亚青（1984—），女，工程师，从事药物制剂技术开发和研究。
通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，从事药物研发及工程化研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

类风湿性关节炎、自身免疫性肝炎等疾病，临床应用前景广阔。

1 为脂溶性药物，在水中几乎不溶，因此 **1** 在胃肠道中溶出差、口服生物利用度低。目前已有多种制剂学方法可用来提高难溶性药物的溶出度及生物利用度[7—9]，如制备环糊精包合物、固体分散体、磷脂复合物以及微乳化和自微乳化技术等，然而这些方法存在着载药量低、难于产业化等问题。本试验采用易于产业化生产的湿法研磨技术将 **1** 制备成纳米混悬液，以期提高 **1** 的溶解度和生物利用度。由于纳米混悬液作为中间产品，具有热力学 / 动力学不稳定、不易长期贮存的缺点[10]，因此再采用流化床底喷包衣技术将所得纳米混悬液固化，以增加稳定性。

1 仪器与试药

DYNO®-MILL 型研磨机（瑞士 WAB 公司）；钇稳定的氧化锆研磨珠（YTZ®，日本 Nikkato 公司）；N5 型亚微米颗粒粒度分析仪（美国 Beckman Coulter 公司）；Mastersizer 3000 型激光粒度分析仪（英国 Malvern 公司）；B-510POL 型偏光显微镜（上海绘统光学仪器有限公司）；EM-30 Plus 型扫描电镜（韩国 COXEM 公司）；L5M 型高剪切乳化器（英国 Silverson 公司）；WBF-2G 型多功能流化床（重庆英格制药机械有限公司）；MCR302 型流变仪（奥地利 Anton Paar 公司）；SOTAX AT.7x 型溶出仪（瑞士 Sotax 公司）；UltiMate 3000 型高效液相色谱仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）。

1 原料药（含量 97.2%，批号 190802）和 **1** 对照品（含量 97.6%，批号 190701）（山东新时代药业有限公司）；羟丙甲纤维素（HPMC，美国陶氏集团，规格 E5 LV）；甘露醇（青岛明月海藻集团有限公司）；乳糖（德国 Meggle 公司）；十二烷基硫酸钠（SDS，湖南尔康制药股份有限公司）；微晶纤维素（MCC）微丸丸芯（杭州高成生物营养技术有限公司，粒径 600 ～ 710 μm）；聚山梨酯 20（南京威尔药业集团股份有限公司）。

2 方法与结果

2.1 1 纳米混悬液的制备

1 粗混悬液：取 HPMC 5 g、SDS 0.5 g，加至纯化水 500 ml 中，搅拌至溶解，再加入 **1** 原料药 100 g，继续搅拌至分散均匀，用高剪切乳化器乳化（1 500 r/min）5 min，得 **1** 粗混悬液。

1 纳米混悬液：将上述 **1** 粗混悬液分为 2 份。设定：研磨珠 0.1 mm、蠕动泵转速 30 r/min、研磨转速 9 m/s，分别按以下 2 种工艺制备。①通道式研磨，进料口与出料口分别为单独容器，以循环次数计，将 **1** 粗混悬液研磨 20 个循环，即得 **1** 纳米混悬液 a；②连续式研磨，进料口与出料口在同一容器内，将 **1** 粗混悬液连续循环研磨 30 min，即得 **1** 纳米混悬液 b。取 **1** 纳米混悬液 a 和 b 各 0.5 ml，分别加至纯化水 200 ml 中，分散均匀后用亚微米颗粒粒度分析仪检测粒径（样品池温度为 25 ℃），结果见表 1。可见，**1** 纳米混悬液 a 和 b 的平均粒径无明显差异，但前者分布较窄，因此后续试验均采用 **1** 纳米混悬液 a。

表 1 1 纳米混悬液粒径（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 Particle Sizes of **1** Nanosuspensions ($\bar{x}\pm s$, n=3)

样品	平均粒径/nm	多分散性指数（PDI）
纳米混悬液a	207.7±5.6	0.181±0.067
纳米混悬液b	209.8±5.2	0.365±0.099

2.2 1 包衣液制备

照表 2 中的用量称取 HPMC，以及乳糖 70 g 和甘露醇 30 g，加至 **1** 纳米混悬液 a 500 ml 中，搅拌至溶解，制备不同黏度的 **1** 包衣液，见表 2。

表 2 不同用量 HPMC 的 1 包衣液的黏度（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2 Viscosities of **1** Coating Solution with Different Amounts of HPMC ($\bar{x}\pm s$, n=3)

样品编号	HPMC加入量/g	黏度/mPa·s
1	10	26.95±1.91
2	20	48.67±2.30
3	30	102.98±2.55
4	40	149.81±3.69
5	50	210.67±3.45

2.3 1 微丸的制备

本试验采用流化床底喷包衣技术将 **1** 包衣液（200 ml）固化至空白丸芯上，制备 **1** 微丸。

微丸具体包衣工艺如下：称取空白 MCC 微丸丸芯 50 g，加至流化床中；依据项目经验及前期预

试验，确定物料温度控制范围为 (36±3) ℃、湿度为每 1 kg 空气中含水分 8 g、导流筒高度为 5 cm、雾化压力为 100 kPa、进风量为 50 m^3/h；包衣过程中调节进风温度和进液速率等工艺参数至合适范围；包衣结束后用 2 号药典筛［筛网孔径 (850±29) μm］筛除粘连及不合格微丸，最终获得 **1** 微丸成品。

包衣过程中，雾滴小、温度高、风量大等因素会导致包衣液中部分固体成分在流化床内被干燥成粉末；而雾滴大、温度低、进液速率快等因素又会造成流化床内微丸粘连，2 种情况均会降低包衣效率，因此为评价流化床底喷包衣效果，选取包衣效率作为主要评价指标。包衣效率计算公式如下。

$$包衣效率=\frac{微丸总质量-空白丸芯质量}{包衣液中原辅料总质量}\times 100\%$$

2.4 单因素试验考察

采用单因素试验设计，以微丸包衣效率为评价指标，初步确定 **1** 微丸固化工艺中包衣液黏度、进风温度及进液速率的参数范围。

2.4.1 包衣液黏度的筛选

取表 2 中 5 种不同黏度的 **1** 包衣液，控制进风温度 50 ℃、进液速率 8 r/min 进行单因素考察，结果显示，包衣液黏度由低到高时包衣效率分别为 (65.24±1.29) %、(73.91±1.08) %、(79.57±1.15) %、(88.39±1.21) %和 (83.22±1.08) %（n=3）。可见包衣液黏度在 100 ～ 150 mPa·s 时包衣效率较高。

2.4.2 进风温度的筛选

控制包衣液黏度 100 mPa·s、进液速率 8 r/min，选取 5 种进风温度 (40、45、50、55 和 60 ℃）进行单因素考察，结果显示包衣效率分别为 (63.21±1.24) %、(69.74±1.25) %、(80.14±1.32) %、(87.94±1.16) %和 (84.77±1.30) %（n=3），可见进风温度范围为 50 ～ 55 ℃时包衣效率较高。

2.4.3 进液速率的筛选

控制包衣液黏度 100 mPa·s、进风温度 50 ℃，选取 5 种不同进液速率 (5、8、12、15 和 18 r/min) 进行单因素考察，结果显示包衣效率分别为 (64.62±1.37) %、(71.25±1.19) %、(90.14±1.16) %、(84.28±1.09) %和 (82.75±1.20) %（n=3），可见进液速率为 12 ～ 15 r/min 时包衣效率较高。

2.5 星点设计 - 响应面法优化

2.5.1 试验设计

在上述单因素试验基础上，采用星点设计 - 响应面法优化流化床底喷包衣工艺参数。以包衣液黏度 (A)、进风温度 (B)、进液速率 (C) 为影响因素，以包衣效率 (Y) 为响应值进行试验。星点设计的因素和水平见表 3，试验结果见表 4。

表 3　星点设计因素水平

Tab.3　Factors and Levels of Central Composite Design

因素	水平				
	$-\alpha(-1.682)$	−1	0	1	$\alpha(1.682)$
A/mPa·s	82.96	100.00	125.00	150.00	167.04
B/℃	41.59	45.00	50.00	55.00	58.41
C/r·min^{-1}	5.61	8.00	11.50	15.00	17.39

表 4　试验设计与结果

Tab.4　Design and Results of the Experiment

编号	因素			Y/%
	A/mPa·s	B/℃	C/r·min^{-1}	
1	125.00	58.41	11.50	81.37
2	125.00	50.00	11.50	92.14
3	150.00	55.00	15.00	83.71
4	125.00	50.00	17.39	86.27
5	125.00	41.59	11.50	76.51
6	100.00	55.00	15.00	86.44
7	82.96	50.00	11.50	79.24
8	125.00	50.00	5.61	83.95
9	125.00	50.00	11.50	91.55
10	125.00	50.00	11.50	93.01
11	125.00	50.00	11.50	91.75
12	100.00	55.00	8.00	77.44
13	125.00	50.00	11.50	91.35
14	150.00	45.00	8.00	86.61
15	150.00	55.00	8.00	82.94
16	125.00	50.00	11.50	92.54
17	150.00	45.00	15.00	80.67
18	167.04	50.00	11.50	85.73
19	100.00	45.00	8.00	76.32
20	100.00	45.00	78.48	78.48

2.5.2 模型拟合

采用 Design-Expert 8.0.6 软件对表 4 数据进行数学模型拟合，所得二次多项回归方程如下。

$$Y=92.06+1.96A+1.22B+0.72C-1.21AB-2.04AC+1.69BC-3.38A^2-4.64B^2-2.46C^2$$

对回归方程进行方差分析和显著性检验。结

果表明，该模型显著（P<0.000 1），失拟项不显著（P=0.918 3>0.05），表明其对试验结果的拟合效果良好。模型的变异系数较小（0.59%），表明可靠性好。该方程的 R^2=0.996 0、R^2_{Adj}=0.992 4，表明模型准确度和精密度较高。因此，可使用该预测模型优化 **1** 微丸的包衣工艺参数。

2.5.3 响应面法优化及预测

利用 Design-Expert 8.0.6 软件绘制包衣效率与各影响因素之间的三维响应面图，以直观反映各因素之间的交互作用及对响应值的影响，结果见图 1。

根据包衣效率与各因素间的三维响应面图，得到优化的 **1** 微丸包衣工艺为：包衣液黏度 130.85 mPa·s，进风温度为 50.59 ℃，进料速度 11.82 r/min，包衣效率预测值为 92.39%。

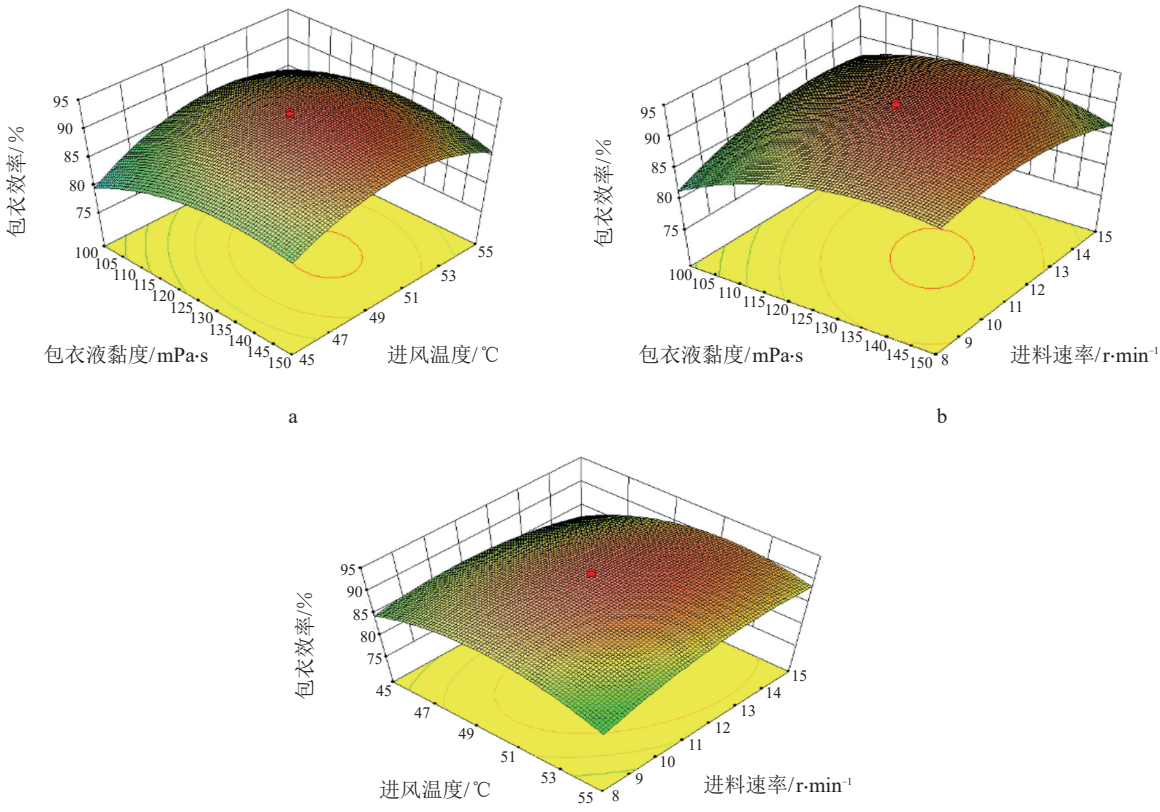
2.5.4 模型验证试验

为便于控制大生产过程中的工艺参数，将响应面法优化所得的参数修正为包衣液黏度 130 mPa·s，进风温度为 50 ℃，进料速度 12 r/min，其他工艺参数照“**2.3**”项下，平行制备 3 批微丸，每批 2.5 kg。计算得 3 批微丸的包衣效率为（93.14±0.51）%，与预测值的偏差为 0.81%，表明本试验得到的拟合方程可较好地描述因素与指标的关系。此外，检测结果表明，**1** 纳米混悬液和微丸载药量为 13.6%和 27.7%。

2.6 微观结构及粒径

2.6.1 **1** 微粉化原料药

取 **1** 原料药 10 g，在气压 300 kPa、进料速率 50%的条件下，气流粉碎制备微粉化 **1** 原料药。取微粉化 **1** 原料药适量，用 0.05 % 聚山梨酯 20 溶液分散均匀，在偏光显微镜下可观察到样品呈不规则的块状物（图 2A）；用激光粒度分析仪湿法模块检测粒度分布，设定参数为：遮光度 10%～



a：因素 A 和 B 对 Y 的影响，b：因素 A 和 C 对 Y 的影响，c：因素 B 和 C 对 Y 的影响

图 1 三维效应面图

Fig.1 Three Dimensional Surface Response Plots

20%，颗粒折射率 1.500，吸收率 0.01，搅拌速度 2 000 r/min，测量时间 30 s，所得粒度分布曲线呈正态分布（图 2B），其 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 分别为 0.92、2.27 和 5.35 μm。

2.6.2　1 纳米混悬液和微丸

取“**2.5.4**”项下的优化 **1** 微丸在扫描电镜下观察（图 3A），可见微丸表面较光滑；取适量 **1** 微丸置水中可快速分散为均匀混悬液（图 3B）。

分别取 **1** 纳米混悬液 a 和 b 及优化 **1** 微丸进行偏光显微镜检查及粒度分析，结果见图 4 和 5。可见 **1** 纳米混悬液 a 和 **1** 微丸再分散后的混悬液中颗粒均一，**1** 纳米混悬液 b 中有少量类似于微粉化原料药中的大颗粒；该结果也与通过亚微米颗粒粒度分析仪中的粒度分布处理器（particle size distribution processor，SDP）获得的粒度分布结果一致。

2.7　稳定性试验

将 **1** 纳米混悬液 a 和微丸样品在常温条件下分别放置 3 个月。取 **1** 纳米混悬液 a 0.5 ml，加至纯化水 200 ml 中，分散均匀；取优化的 **1** 微丸适量，加水重新分散均匀；2 种样品稀释相同倍数后均用亚微米颗粒粒度分析仪检测。结果显示，常温贮存 3 个月，**1** 纳米混悬液 a 和微丸的平均粒径为（265.5±5.9）和（220.6±3.8）nm，PDI 为 0.253±0.071 和 0.199±0.069（n=6），与初始结果相比，**1** 纳米混悬液 a 粒径有所增加；微丸样品粒径则无变化，说

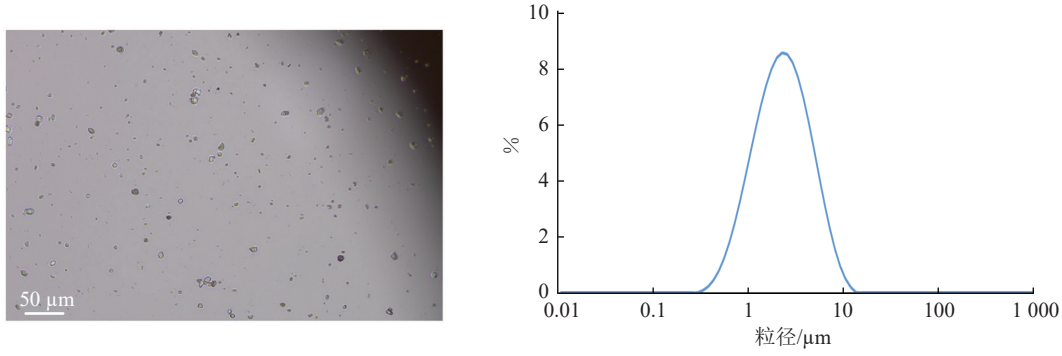


图 2　微粉化 1 原料药的偏光显微镜照片（A：×40）和粒度分布图（B）

Fig.2　The Polarized Light Microscopic Image (A: ×40) and Particle Size Distribution (B) of Micronized **1** Bulk Drug

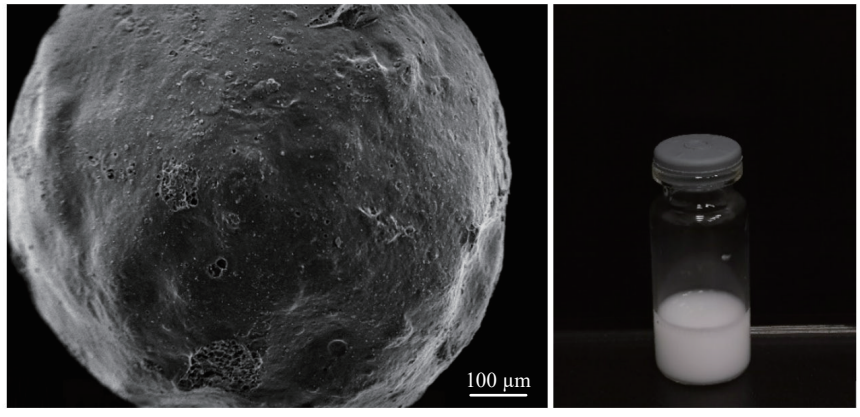
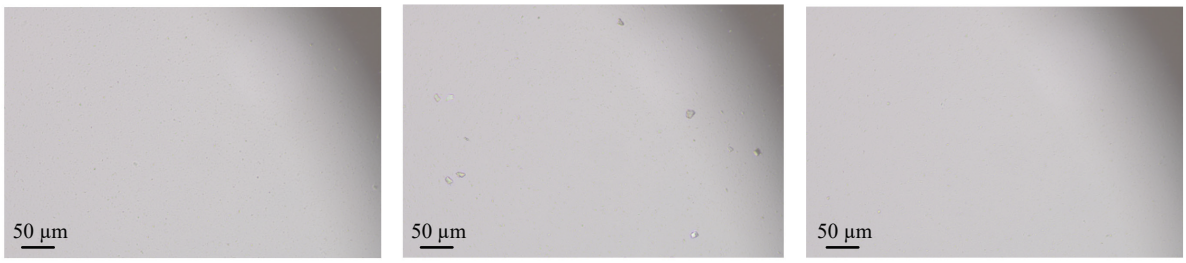


图 3　优化的 1 微丸的 SEM 照片（A：×200）和再分散后的外观（B）

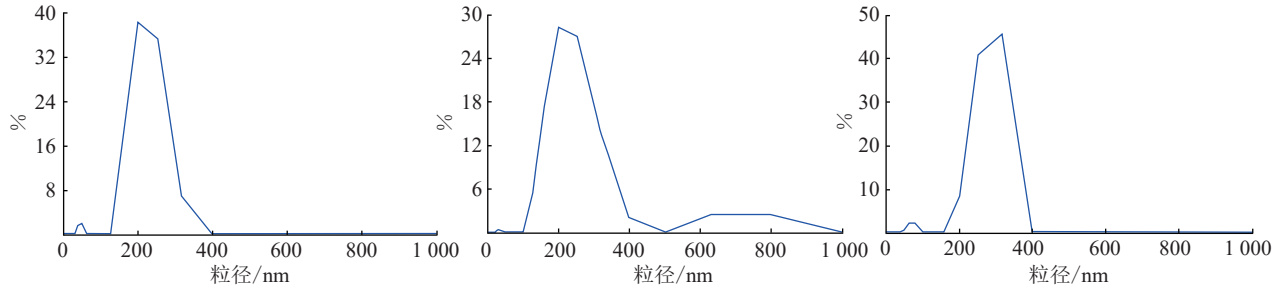
Fig.3　SEM Image (A) of the Optimal **1** Pellets and Appearance of Redispersed Suspension of the Pellets (B)



A：**1** 纳米混悬液 a，B：**1** 纳米混悬液 b，C：微丸再分散液

图 4 偏光显微镜照片（×40）

Fig.4 The Polarized Light Microscop Images (×40)



A：**1** 纳米混悬液 a，B：**1** 纳米混悬液 b，C：微丸再分散液

图 5 SDP 获得的样品粒度分布曲线图

Fig.5 Particle Size Distribution Curves of the Samples Obtained by SDP Analysis

明固化后样品稳定性较好。

2.8 体外溶出度试验

2.8.1 HPLC 法的方法学验证

溶出液中的 **1** 含量采用 HPLC 法测定。

色谱条件：色谱柱 Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 乙腈：水：冰乙酸（20 ∶ 80 ∶ 0.25），等度洗脱；流速 1.0 ml/min；检测波长 325 nm；柱温 30 ℃；进样量 10 μl。本色谱条件下，**1** 在 10 ～ 100 μg/ml 内线性良好，峰面积 A 与质量浓度 c 的线性方程为 A=43 839c+1 655.1，r=0.999 1。经验证，本法能有效分离各杂质与 **1**，说明方法的专属性好；连续进样 6 次，峰面积的 RSD 为 0.29%，说明方法精密度较高；平均回收率为 98.2%；分别采用不同的色谱柱、柱温（25、30 和 35 ℃）及流动相比例进行试验，结果各条件下均能满足系统适用性要求，说明方法的耐用性良好。

2.8.2 溶出度试验

采用《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法），取微粉化 **1** 原料药 50 mg、纳米混悬液 a 和 b 各 0.35 g、优化微丸 0.2 g，分别以含 0.1% SDS 的 pH 1.0 盐酸、pH 4.5 乙酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水 900 ml 为溶出介质，在 37 ℃、转速 75 r/min 条件下依法操作。分别于 2、5、10、15、20、30、45 和 60 min 时取样，经 0.22 μm 水相微孔滤膜过滤，取滤液作为供试品溶液；另精密称取 **1** 对照品适量，用流动相溶解并稀释制成浓度为 50 μg/ml 的对照品溶液。分别进样测定，采用外标法计算药物浓度并绘制溶出曲线，见图 6。由结果可知，与微粉化 **1** 原料药相比，**1** 纳米混悬液可快速溶出，且最终溶出率可达微粉化原料药的 3 倍以上；**1** 纳米混悬液 a 与 b 相比，虽 b 中存在少量大颗粒，但二者体外溶出曲线基本一致；**1** 微丸和纳米混悬液 a 相比，投药后纳米混悬液在溶出杯

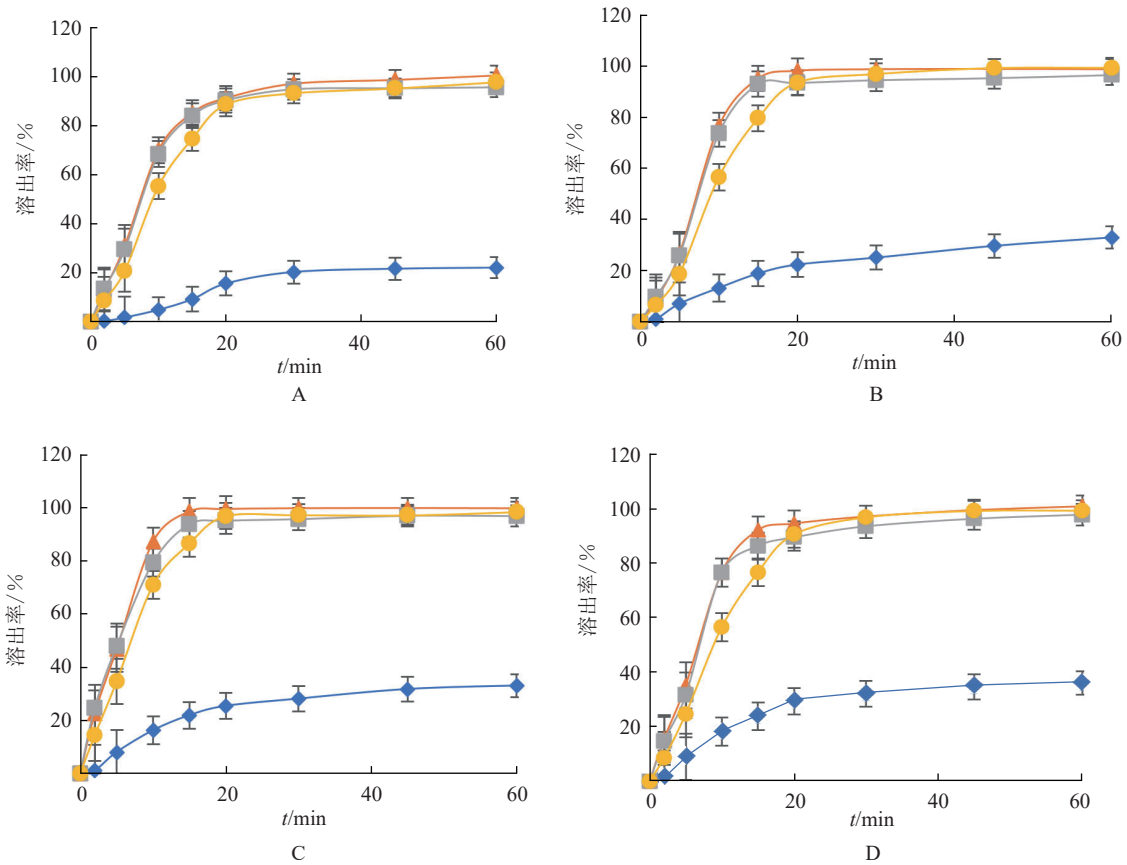
中迅速分散均匀，溶出较快。试验中，微丸会下沉至溶出杯底部，约 10 min 后药物从微丸表面完全脱落分散，最终达到溶出度一致。

3　讨论

纳米混悬液具有纳米粒子粒径均匀、能提高药物在生物介质中的溶解性、改善生物黏附性、增加药物浓度以及延长作用部位停留时间等优点[11—13]，在解决难溶性药物给药问题方面显示出巨大的优势和潜力，其剂型开发及应用日益受到制药界和工业界的关注。

1 具有多种药理活性，但由于水溶性差，尚未开发出合适的制剂应用于临床。本研究制备的 2 种 **1** 纳米混悬液平均粒度接近。但连续式研磨法所得产物粒度分布较宽，原因是粒子被蠕动泵输送至研磨腔的概率不同，会导致少量大颗粒存在，而这种现象具有明显的放大效应。为保证纳米混悬液良好的均一性，建议商业化生产时采取通道式研磨工艺。

对 **1** 微丸的表征及体外溶出度试验表明，所得微丸圆整、表面光滑，重新分散后仍为均匀混悬液，且与包衣前纳米混悬液粒度相近，处方中乳糖及甘露醇等水溶性辅料为微丸快速分散为混悬液提供了驱动力，同时 **1** 原料粒径降至纳米级后体外溶出度显著提高，进一步说明用星点设计 - 响应面法优化的流化床底喷包衣工艺具有可靠性，能为商业化生产提供依据[14]。



A：含 0.1% SDS 的 pH 1.0 盐酸，B：含 0.1% SDS 的 pH 4.5 乙酸盐缓冲液，
C：含 0.1% SDS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液，D：0.1% SDS 水溶液
◆ - 微粉化 **1** 原料药；▲ - 纳米混悬液 a；■ - 纳米混悬液 b；● - 优化微丸

图 6　1 的微粉化原料药、纳米混悬液 a 和 b 及微丸在不同 pH 介质中的溶出曲线（*n*=6）

Fig.6　Dissolution Profiles of the Micronized Bulk Drug, Nanosuspensions a and b, and Pellets of **1** in Various pH Media (*n*=6)

参考文献：

[1] 齐丽娜, 陈炫好, 金 华, 等. 中药连翘化学成分及药理活性研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2021, **40**(2): 168-175.

[2] 袁 岸, 赵梦洁, 李 燕, 等. 连翘的药理作用综述[J]. 中药与临床, 2015, **6**(5): 56-59.

[3] 张贵民, 王恩力, 李光艳, 等. 连翘苷元在制备预防或治疗肝纤维化药物中的应用: 中国, 105816448 B [P]. 2018-07-06.

[4] 赵志全, 宋洪运, 张永霞, 等. 连翘苷元在制备治疗类风湿关节炎药物中的用途: 中国, 105497000 A [P]. 2016-04-20.

[5] 张贵民, 姚景春, 冯 芹, 等. 连翘苷元在制备治疗自身免疫性肝炎药物中的用途: 中国, 106309422 B [P]. 2018-10-02.

[6] 王恩力, 姚景春, 刘 铮. 连翘苷元对大鼠免疫性肝纤维化的影响[J]. 药物评价研究, 2015, **38**(2): 161-164.

[7] 董雅芬, 胡 滨, 杨秋娅, 等. 固体分散体在提高难溶性药物口服生物利用度中的应用[J]. 药学与临床研究, 2015, **23**(1): 51-54.

[8] 王丽亮. 提高难溶性药物生物利用度方法研究进展[J]. 继续医学教育, 2016, **30**(10): 143-144.

[9] 王 健, 段京莉, 李邱雪. 纳米晶提高难溶性药物溶出及生物利用度的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2016, **33**(3): 253-258.

[10] MALAMATARI M, TAYLOR K M G, MALAMATARIS S, *et a1*. Pharmaceutical nanocrystals: production by wet milling and applications [J]. *Drug Discov Today*, 2018, **23**(3): 534-547.

[11] 陈 莉, 汤 恣, 陆伟根. 纳米混悬剂粒径稳定性及其控制策略[J]. 世界临床药物, 2010, **31**(4): 245-249.

[12] MERISKO-LIVERSIDGE E, LIVERSIDGE G G. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(6): 427-440.

[13] ZHANG J H, XIE Z Q, ZHANG N, *et a1*. Chapter 13 - Nanosuspension drug delivery system: preparation, characterization, postproduction processing, dosage form, and application [M]// ANDRONESCU E, GRUMEZESCU A M. Nanostructures for drug delivery. [s. l.]: Elsevier Inc., 2017: 413-443.

[14] 董洁洁, 周广义, 黎志立, 等. 基于响应曲面法优化丹参水提液的喷雾干燥工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(3): 358-363.