

专题——中药药剂学研究

中药药剂学研究进展与发展思路探讨

刘红宁¹ 王玉蓉² 陈丽华¹ 朱卫丰¹ 廖正根¹ 杨明¹

(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 北京中医药大学中药学院,北京,100102)

摘要 中药药剂学是现代中药研究的重点领域之一。随着中药行业大品种、大中药、大融合局面的出现,中药药剂学取得了长足的进展。作者通过总结近年来中药药剂研究领域的成果,分析和探讨其中存在的主要问题,明确了中药药剂学发展的战略目标与研究方向。

关键词 中药药剂学;学科进展;发展思路

Development Progress of the study of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutics and Future Developing ThinkingLiu Hongning¹, Wang Yurong², Chen Lihua¹, Zhu Weifeng¹, Liao Zhenggen¹, Yang Ming¹

(1 Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

2 School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract The study of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutics is a key research area of modern TCM research. With emerging of combined TCM varieties, the study of traditional Chinese medicine pharmaceutics has made great progress. This article summarized the research achievements in recent years, main problems ahead, and strategic objectives for research directions.

Key Words Study of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutics; Disciplinary progress; Development thought

中图分类号:R283.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.03.001

中药药剂学是以中医药理论为指导,运用现代科学技术,研究中药药剂的配制理论、生产技术、质量控制与合理应用等内容的一门综合性应用技术学科。中药行业大品种、大中药、大融合局面的出现,给中药药剂学科的发展带来了良好势头。随着新技术、新设备、新辅料等应用基础研究的不断深入,在中药复方新型给药系统设计思路方法、制备新技术的拓展等方面取得了长足的进步,推动中药药剂学科发展步入新的台阶,使中药药剂学科有了明确的发展战略目标和研究方向。

1 中药药剂学科发展现状

1.1 创新平台建设初见成绩 国家中药创新体系初步形成,相继建立了一批国家工程中心、技术中心和国家重点实验室。其中中药领域科技部批准的国家工程技术研究中心6个、发改委批准的国家工程技术研究中心5个;教育部重点实验室10个;教育部中药工程研究中心3个;国家中医药管理局重点实验室43个。其主要围绕中成药研制、生产、现代剂型研究、质量标准制定等几个研究方向开展工作。

1.2 构建了基于中药特性的新技术体系 针对中药复方的作用特点和成分的复杂性,构建了基于中

药特性新的释药技术。如中药多组分缓释制剂技术、靶向给药制剂技术、微粒给药制剂技术、纳米固化制剂技术、经皮给药技术等。

1.3 中药制剂成型和生产过程控制关键技术 改造中药传统制剂生产技术,提升中药制剂生产水平,如中药注射剂、经皮和黏膜给药制剂、缓控释制剂等生产中存在的关键技术问题。针对中药成分复杂、质量控制困难等现状,重点加强生产过程控制技术,如中药生产过程自动化控制、在线监测和质量控制技术的推广应用,提高制药工程技术水平和产品质量。

1.4 中成药二次开发 围绕重大疾病及中医药治疗优势病种(如慢性病、疑难病等),重点开展经典名方和确有临床疗效的中药新品种的开发生产;加强现代中药的研发与产业化,开发一批疗效确切、安全性高、有效成分明确、作用机理清楚的组方组方中药制剂。

2 中药药剂学科发展成果

2.1 新理论

2.1.1 中药粒子设计理论研究 中药粒子设计技术是在“药辅合一”思想的指导下,为达到设计粒子

的特定结构和相关功能而采取的一系列工艺设计相关技术的总称。丸、散剂作为传统中药的主流剂型,因其制剂工艺粗糙、服用量大、质量难以控制等缺点导致患者顺应性降低,制约了其发展。结合传统丸、散剂的特点,中药粒子设计技术传统丸、散剂的品质提升与产业升级提供新的研究思路^[1-2]。

中药粒子设计技术在不外加物质、不改变物质基础的前提下,充分利用药物粉体的物理化学性质,按照一定的结构模型,在微观层面对组方粉体进行精密的分散与重组,构建分散均匀、质量稳定的重组粒子,实现所有粉体的均匀分散、稳定可控,克服了粉体自动聚集、易吸潮、色泽不均、口感气味差、挥发性成分易散失等不足。目前采用粒子设计技术制备口腔溃疡散^[3],与普通散剂比较,超微散与粒子设计散在外观性状上颜色均匀性提高,酸涩味降低,粒子设计散表面几乎完全被微粒包覆,有效的包覆了冰片的气味;加速稳定性试验粒子设计散的稳定性最高。结果表明制备工艺可通过改变散剂微观结构形态,影响散剂的粉体学性质。通过粒子设计技术调控微观结构的形成,可以实现散剂宏观性质的设计^[4-5]。

2.1.2 中药复方多元释药设计理论研究 中药复方多元释药系统总体设计思想是立足于中药复方多成分的整体作用特点,基于“理法方药”统一、“证(病)-方-剂”对应思想,遵循古人施药思想和原则,以中医治疗法则为核心,以中药有效组分或中药效应组分为配伍形式,根据方中各药的药性、效应成分性质、作用特点,以及病(证)的特点,将不同有效组分或效应组方,按效应作用特点、理化性质、作用部位、作用速度等进行组合,并根据治疗需要,应用现代制剂技术对各释药单元进行差异化调控,并注重各释药单元的相互联系,最终组合于同一释药系统中,从而达到中药多途径、多环节、多靶点的整体治疗理念的中药新型释药系统。

通过复方丹参、大川芎、愈肠宁、芍药甘草汤等模型药物对中药复方多元释药系统的实践研究^[6],表明中药复方多元释药系统研究思想充分发挥了中药复方整体作用特点,充分体现了中药多成分的整体作用理念,推动了中药制剂的技术升级。

2.2 新技术

2.2.1 构建了基于中药特性的系列释药技术

2.2.1.1 中药多组分缓释制剂技术^[7-8] 即中药多组分的释放应该讲究有序性,口服药物经过胃肠道吸收转运,有序地释放到靶部位,同时保证其吸

收,从而使各释药单元在靶部位发挥最优的整合效应。

2.2.1.2 靶向载体制剂技术 利用 pH-时滞和 pH-酶触多种释药结合模式,成功在靶部位快速释放,制成具有靶向定位释药特点给药研究思路^[9]。在辅料、成型工艺方面满足中药复方制剂的制备需要,提升了中药制剂的研究水平,对于创建中药复方制剂定位时给药制剂的共性技术,具有指导性和示范性意义。

2.2.1.3 中药微粒给药技术 微粒载体释药系统主要包括脂质体、微囊、微球、微乳、纳米粒、聚合物胶束等。口服微载体药物递送系统主要是通过改善口服药物的溶解性和膜渗透性,从而改善药物的口服吸收,提高其口服生物利用度。研究中药有效成分^[10-11]如丹参酮 IIA、盐酸小檗碱、榄香烯、水飞蓟宾、灯盏花素等制成微粒给药口服后,都能够很好地改善其口服生物利用度。目前中药口服微载体递药系统的研究仍然以中药单体成分为主,中药有效部位和中药复方的微载体给药系统研究很少。因此,以有效部位或复方作为中药微载体制剂研究中的切入点更具有现实意义。

2.2.1.4 中药纳米固化制剂技术 针对纳米混悬液系统热动力学不稳定的现象,实现纳米固化稳定化技术,可有效解决难溶性药物递药和物理稳定性差等问题^[12-13],形成的纳米晶体粉末在适宜条件下被进一步制成片剂和胶囊剂^[14]。

冷冻干燥固化技术是指将药物纳米混悬液在低温下冻结,然后在真空条件下升华干燥,除去冰晶,待升华结束后再进行解吸干燥,除去部分结合水的固化技术。选择合理的冻干工艺与冻干保护剂,是控制固体纳米给药系统再分散重建的关键。

喷雾干燥固化技术将药物纳米混悬剂喷射到热空气室以蒸发溶剂从而形成固体颗粒的一种固化技术。有研究表明^[15]采用探头超声结合高压均质法制备黄芩苷纳米混悬剂,然后通过流化干燥工艺将其脱水干燥成固体微丸,制得的黄芩苷纳米晶体能显著提高药物体内生物利用度。

2.2.1.5 中药经皮给药制剂技术 以关节止痛膏、黄连皮炎软膏等中药橡胶膏剂和软膏为载体^[16-18],针对中医外治法主要传统剂型橡胶膏剂和软膏剂的稳定、过敏、粘贴、渗透等问题,系统开展现代制备技术油水分散技术、膏体除敏技术、渗透促进技术的应用优势、适用规律、生产适宜性以及评价方法的研究,建立传统外用制剂现代外用制剂的制备和评价

体系,提升传统中药外用制剂制备水平。

以新型中药外用制剂——喷膜剂为代表,以双柏散为研究对象,针对喷膜剂的成膜技术、制备技术、评价技术等共性关键技术进行系统研究,形成疗效好、安全性高、质量可控的现代外用中药制剂,拓展中药临床外用的方式和范围,促进中医外治法的推广和应用。

2.2.2 形成了基于中药特性的系列评价技术

2.2.2.1 多维谱效关系评价方法^[19] 多维谱效关系指运用各类化学特征的光谱及色谱指纹图谱在原理上优势互补,其合理交叉整合定性定量信息具备综合鉴定中成药质量全貌的技术基础;结合中药药效及功能主治,尽可能多的选择与疗效密切相关的各种药效活性作为评价指标;采用数学处理法,将复方的指纹图谱与多种药效指标结合建立数学模型,确定谱效关系,从而建立与中药产品疗效相关且反映其内在品质的质量标准。

2.2.2.2 以数学模型为基础的体内外相关性评价方法 体内外相关性是建立数学模型用以描述药物体外释放特性和体内药代动力学的关系。应用体外溶出度与体内生物利用度参数回归法、模型依赖法、人工神经网络和统计矩分析法等^[20-21]评价方法,通过体外释放曲线预测体内作用特征,从而指导和优化处方设计,合理调整 and 选择制剂和工艺,加速产品的开发。

2.2.2.3 中药经皮给药制剂评价方法 建立了基于微渗析采样 MD/PK/PD 同步在线和非同步在线检测方法。针对中药乳膏制剂存在褪色、变色、乳析、失水等稳定性差、质量不易控制等问题,中药成分与乳膏基质是否相容、成型(乳化)技术是否促进形成稳定的体系微观结构,成为制约中药乳膏制剂推广应用的关键因素。应用偏光显微镜观测技术^[22]、近红外稳定性分析技术、光学微流变技术^[23]、机械流变技术、热重技术^[24]等评价技术,引入多相复杂结构产品的结构-性能关系理论与研究方法,解决中药乳膏剂稳定化评价关键技术,提升中药外用制剂技术水平^[25]。

2.3 新设备 中药制药过程包括中药材前处理工序,如药材的干燥、粉碎、灭菌、提取、浓缩及干燥等。这也是中药制药工艺区别于化学药工艺的特点之一,同时也决定了中药制药工艺的复杂性和特殊性,提出了基于价值工程的中药制药装备技术升级^[26-29]。

从经济价值和生态价值入手,针对目前中药提

取过程污染大、能耗高、效率低的问题,由于传统的中药提取、浓缩设备,大多结构复杂,只能进行静态提取和浓缩,提取和浓缩效率极低。双沸循环梯度提取装备研究集成提取与浓缩工艺设备,循环利用二次蒸汽的潜热,解决了中药提取浓缩过程能耗高、效率低的问题,实现了提取浓缩一体化,大大降低了能源的消耗。

对于固体物料的干燥,国内现在大规模使用的干燥设备包括常压烘烤、减压干燥、流化干燥、气流干燥等,其中前两种干燥设备能耗大,热效率较低;后两种设备虽然在能耗及热效率利用上得到了改善,但是其使用主要限于固体颗粒,对于块状、球状等异型物料的干燥显得无能为力。采用复合式多层逆流振动干燥设备,实现自动化连续生产,能够大大降低能量的损耗,节省大量的溶剂、热能和电能,提高能量的利用率和生产效率。

从学术价值层面出发,以中药制药全过程为研究对象,分析制药企业存在的问题和需求的基础上,结合国家政策的低碳生产导向,运用价值工程的方法和理论,为中药制造企业发展低碳生产,提高企业的经济效益和社会效益提供有效途径和有益参考。研究探讨中药挥发油大生产提取过程的瓶颈问题,提出了中药挥发油提取过程“蒸发-温控-去乳化”这一假说,解决了长期困扰企业的挥发油提取问题。

由于中药挥发油提取、分离长期以来是制约中药生产的一大难题,在工厂生产中,往往收集不到挥发油或只能收集到极少量的挥发油。针对挥发油提取过程的固液传质、液汽传质、液液传质等过程,及油水分离/乳化原理的过程进行了大量基础研究,研究探讨中药挥发油大生产提取过程的瓶颈问题,设计了螺旋分离式挥发油提取机组,并针对不同品种来优化工艺及参数,将挥发油的提取率显著提高。应用的品种有檀香挥发油、莪术挥发油、薄荷挥发油等。

2.4 中成药的二次开发^[30-32] 随着我国新药注册法规的修订和完善,中药新药研发的技术要求和门槛也越来越高,从传统经典名方中寻找合适的处方,对其进行新药开发和基础研究。

2.4.1 基于临床循证评价的中药二次开发 在文献评价基础上,围绕品种临床定位,有针对性开展上市后再评价研究。针对具体品种,以系统评价和专家研讨为基础找个性,以小样本先导性试验做预评估,大型临床研究为核心再验证的序贯设计策略。

安全性与有效性并重,从二次研究着手向大规模临床研究递进,满足中成药再评价所面临的复杂问题和不同方面的需求。

2.4.2 以网络药理学为导向的中药二次开发 基于系统生物学原理充分运用生物信息学、网络药理学技术在中药复杂体系中发现药效物质基础,开展药物作用机制研究,评价其成药性是破解传统创新中药研发的关键技术与思维之一。通过网络分析结合文献或体外实验验证,揭示中药成分群与疾病靶标群间的网络关系,诠释中药多成分、多靶点、多通路整合调节机制或药效物质配伍规律,从而科学并直观地阐明中成药作用机制。如针对血瘀证组方,临床用于冠心病心绞痛疗效确切冠心丹参滴丸多成分-基因-疾病网络研究。

2.4.3 以质量标准提升为导向的中药二次开发 对多家生产及同质化竞争比较激烈的品种或现有质检指标要求不严的品种,建立与工艺过程和药效关联的质量控制体系,将显著提高该制剂的生产水平,保证产品质量。应用光谱、色谱及其联用技术,最大限度地获取有用的化学信息,进而辨识药效物质及其体内过程;同时开展原料因素、工艺因素对制剂的影响研究。通过对药物疗效、成分、作用机理、制剂、生产工艺和质量标准或安全性等方面的研究开发,提高药品的质量与标准,切实保证药物的疗效和安全性,降低生产成本。

3 中药药剂学发展存在的问题

3.1 中药药剂学的中医药理论指导有待进一步加强^[33-34] 中药药剂学的定义是以中医药理论为指导的学科背景下提出来,这是其与药剂学定义的显著区别。随着中药药剂学的发展,在中药新型制剂的研究方面取得了较显著的成果,但仍存在着中医药理论指导有待于进一步加强,与现代制剂理论不能完全有机融合的问题。

中医药理论是一套关于疾病的认识与治疗,药物的认识和使用理论。该理论最显著的特点是宏观、整体、联系的以及发展变化的哲学观念。按照中医的观点,中医辨证施治用的是药味而非某个化学成分,中药的补气、活血、温里、发表、滋阴、健脾等功效,是药材饮片或成药方剂内含物质群的整体作用结果。如何实现中医药理论对中药药剂学研究的宏观性、整体性指导,使所得制剂能保留并充分发挥原方剂功效,须从宏观上以中医药理论及实践经验为指导,整体把握中药药剂学研究的正确方向。

3.2 中药新技术导入有待进一步渗透 中医中药

历史悠久,疗效确切的中药及方剂数量较多,但中药成分复杂,性质多样,绝大多数中药(复方)产生疗效的物质基础不明确,限制了中药的发展。目前大多数药物的剂型还停留在普通制剂,生物利用度较低,而高效长效的制剂极少。如何通过制剂技术来改善中药的生物利用度?中药具有多组分协同作用,多环节或多靶点发挥疗效的特点。中医药的用药特点决定了中药制剂不能单纯沿用化学药物的研究方法,必须开展中药现代制剂技术的研究。这是中药药剂学学科发展的需要,是临床应用的需要,更是中药在现代条件下寻求发展的需要。将中医药原创思维与现代制剂技术有机融合,达到提高中医药临床疗效的目的。

3.3 中药产业发展水平有待进一步提升 大多数中药品种因原研时期条件所限,存在临床定位宽泛、药效物质及其作用机制不清、药品优势不明、制药工艺粗糙、质量控制技术落后等共性问题,导致中成药功能主治同质化,质量标准不高,产品科技含量低,缺乏国际市场竞争力。新药研发投入居高不下,投入产出越来越大,新药批准门槛不断提高,新药越来越重视质量,风险越来越大,创新产品越来越少,真正有分量的品种不多。做大做强中成药产品,筑高技术壁垒,已成为我国中药行业紧迫的重要任务。

制药机械发展水平标志着制药工艺和药品制剂质量水平的高低。相对发达国家,制药机械工业尤为落后,存在着严重不足,具有自主知识产权的品种更少,部分重要装备依赖进口。通过原始创新、集成创新、引进吸收再创新等方式,迅速提高我国制药机械开发和制造水平,缩小与国际制药装备水平的差距,加速创新成果的产业化转化率,促进中药工业的发展。

3.4 中药药用辅料水平有待进一步提高 中药制剂辅料有它自身的特点与优势,如何开发传统辅料及新辅料的应用,以及加强辅料的质量标准,研究完善辅料监管体系十分重要且艰巨的任务。2010年版《中华人民共和国药典》二部正文品种中已收录硬脂酸镁,其中重金属的检查项依旧是采用比色法,规定硬脂酸镁中含重金属总量不得超过5ppm;欧洲药典中采用原子吸收分光光度法测定硬脂酸镁中的镉、铅、镍3种重金属元素,可以更好地为药用辅料硬脂酸镁的质量控制提供依据。《药品管理法》第十一条明确规定:生产药品所用的原料、辅料,必须符合药用要求。国家食品药品监督管理局正在积极制定药用辅料管理的各项相关规定,中药药用辅料

水平有待进一步提高。

3.5 学科交叉、技术集成创新型人才亟需培养
现代新药研发就是高风险、高投入的系统工程,涉及基础研究领域、工程技术体系、生产加工及市场运作等多个领域,任何一个环节控制不当都将导致失败。只有从根本上强化新药研发的系统工程意识,加强培养学科交叉、技术集成创新型人才,才能提高中药药剂学科发展的整体水平。

4 中药药剂学科发展展望与对策

本学科提出“以中医药理论为核心和主线,以价值工程为导向的中药制剂产业协同创新”的战略思路,提升和改善中药制药的价值体系。通过有效地整合创新资源,形成以企业需求为导向,以技术成果产业化为目标,解决一批产业技术引进和消化吸收问题,攻克制约中药制剂行业发展的瓶颈问题,形成一批可应用于产业化的中药制剂关键共性技术,符合中药特点且具有自主知识产权的制药装备,和一批临床急需、安全有效且高水平的创新中药产品,构建中药产业制剂技术协同创新。

4.1 继续深入中药制药理论与方法的研究
在中药药剂学研究过程中应把握中医药理论宏观性、整体性这一核心思想,针对中药药剂学所涉及的研究对象、制剂工艺、质量标准等环节进行调控、优化与整合。继续完善现代中药复方释药系统设计、制备与评价体系,将中医药理论中的核心内容合理应用到现代中药复方释药系统中,提高中药制剂的创新能力。粉体改性技术是从其他学科引入到中药领域,如何实现该技术与中药制剂的制备工艺相适宜,如何科学系统地评价改性效果,如何将该技术有效地融入上市品种的二次开发与品质提升,需要药剂学者的共同努力及其他学科人员的大力参与。深入研究中药粉体改性技术将会有力地促进中药粉体与固体制剂制备研究的科学化与规范化,推动中药制剂基本理论的建立与完善。

4.2 加大中药制药过程的关键技术开发和推广
系统开展颗粒、丸剂、外用制剂成型工程化原理研究,研究建立中试——大生产顺利过渡和批间重现性好的颗粒、丸剂、外用制剂制备技术;探索性开展中药微粒给药系统研究,为建立中药产业化的微粒给药系统奠定基础,助推中药制剂的提升及中成药产业的产业升级。

4.3 加强中药制药装备技术开发与标准化研究
开展制定提取、浓缩、干燥、成型及包装等规范,进行中药生产工艺及设备的标准化制定。结合上市中药

品种情况,针对大品种,设计开发或改造现有提取浓缩干燥,研制高速提取瞬间蒸发器、超声逆流渗漉提取器、升降膜蒸发器、多层振动干燥、低温高效喷雾浓缩器、微波干燥装置、间歇超声渗漉提取装置和外置循环加热提取浓缩配套装备,实现高效、节能减排和提高原料药物质量的目的。解决中药制药工艺过程和装备存在关键共性问题,突破目前制约我国中药制药行业实现可持续发展的技术瓶颈,完善中药制药装备的创新体系,提高制药行业创新能力,研发符合中药特点的制药装备,增强我国制药装备的自适应性;突破进口设备的技术壁垒,实现中药制药装备国产化,推动中药制药行业结构调整;完善中药产业的工程化和产业化服务体系,为行业提供技术服务,推动行业全面发展。

4.4 加大新产品开发研究
中药及复方物质基础的本质是多组分,而不是一个或几个活性单体成分,从中药多组分的角度,在中医药理论指导下,结合中药现代制剂技术来制备中药现代制剂,最终改善中药的临床疗效;围绕临床重大需求,以做大做强中药品种为核心目标,由品种具体问题驱动,其科技创新目的明确,研发结果能一步转化应用,实现技术创新与药物创新的无缝隙嫁接。

参考文献

- [1] 杨明,韩丽,杨胜,等.基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究[J].中草药,2012,43(1):9-14.
- [2] 韩丽,张定堃,林俊芝,等.适宜中药特性的粉体改性技术方法研究[J].中草药,2013,44(23):3253-3259.
- [3] 张定堃,秦春风,韩丽,等.粒子设计对口腔溃疡散粉体学性质的影响[J].中国中药杂志,2013,38(5):334-340.
- [4] 张定堃,林俊芝,刘剑云,等.粉体改性技术用于亲水性青黛饮片的制备及其原理[J].药学学报,2013,48(7):1148-1155.
- [5] 张定堃,林俊芝,韩丽,等.基于粒子设计原理的青黛-白矾复合粒子的制备及表征[J].中草药,2013,44(24):3457-3464.
- [6] 严倩茹,韩丽,史亚军,等.方-证-剂对应思想在愈肠宁方中的应用研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2012,14(3):1591-1598.
- [7] 冯怡,林晓,沈岚,等.组方中药应重视制剂学方面的研究[J].中国中药杂志,2013,38(2):629-632.
- [8] 夏海建,张振海,刘丹,等.口服中药多组分现代缓释制剂体系的构建[J].中国中药杂志,2013,38(19):3400-3404.
- [9] 陈振华,管咏梅,朱卫丰,等.白头翁总皂苷-羟丙基-β-环糊精包合物结肠靶向微丸的制备[J].中国中药杂志,2013,38(24):4292-4297.
- [10] 毕肖林,刘璇,祖强,等.口服微载体药物递送系统及其在中药研究中的应用[J].中国中药杂志,2013,38(21):3638-3644.
- [11] 林珈好,王秀丽,王玉蓉,等.甘草次酸-丹参酮IIA复方脂质体处方优化及制备工艺研究[J].中草药,2013,44(7):816-819.

(下接第314页)

- al. Drying of crystalline drug nanosuspensions—The importance of surface hydrophobicity on dissolution behavior upon redispersion[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 35(2): 127 – 135.
- [20] Bose SI, Schenck D, Ghosh I, et al. Application of spray granulation for conversion of a nanosuspension into a dry powder form[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47(1): 35 – 43.
- [21] Lee J, Yu C. Critical freezing rate in freeze drying nanocrystal dispersions[J]. J. Control. Release, 2006, 111: 185 – 192.
- [22] Kim S, Lee J. Effective polymeric dispersants for vacuum, convection and freeze drying of drug nanosuspensions[J]. Int J Pharm, 2010, 397: 218 – 224.
- [23] Van Eerdenbrugh B, Vercruyse S, Martens Johan A, et al. Microcrystalline cellulose, a useful alternative for sucrose as a matrix former during freeze-drying of drug nanosuspensions—a case study with itraconazole[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70: 590 – 596.
- [24] Lai F, Pini E, Angioni G, et al. Nanocrystals as tool to improve piroxicam dissolution rate in novel orally disintegrating tablets[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 9: 552 – 558.
- [25] Chaubal, M. V., Popescu, C. Conversion of nanosuspensions into dry powders by spray drying: a case study[J]. Pharm. Res, 2008, 25: 2302 – 2308.
- [26] Wang BH, Zhang WB, Zhang W, et al. Progress in drying technology for nanomaterials[J]. Drying Technol, 2005, 23: 7 – 12.
- [27] J. Lee, Drug nano- and microparticles processed into solid dosage forms: physical properties[J]. J Pharm Sci, 2003, 92(10): 2057 – 2068.
- [28] Lee M, Kim MY, KIM S, Lee J. Cryoprotectants for Freeze Drying of Drug Nanosuspensions: Effect of Freezing Rate[J]. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2009, 98: 4808 – 4817.
- [29] Kim Sujung, Lee Jonghwi. Effective polymeric dispersants for vacuum, convection and freeze drying of drug nanosuspensions[J]. Int J Pharm, 2010, 397: 218 – 224.
- [30] Zhang JJ, Lu HX, Jiang K, et al. Enhanced bioavailability after oral and pulmonary administration of baicalein nanocrystal[J]. Int J Pharm, 2011, 420: 180 – 188.
- [31] 武华丽, 胡一桥. 冷冻干燥制剂的稳定性研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(7): 436 – 438.
- [32] Wang BH, Zhang WB, Zhang W. Progress in Drying Technology for Nanomaterials[J]. Drying Technology, 2005, 23: 7 – 32.
- [33] Chen CJ, Han DD, Cai CF. An overview of liposome lyophilization and its future potential[J]. Journal of Controlled Release, 2010, 142: 299 – 311.

(2015-02-02 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 309 页)

- [12] 岳鹏飞, 王勇, 万晶, 等. 固体纳米晶体给药系统构建方法的研究进展[J]. 药学报, 2012, 47(9): 1120 – 1127.
- [13] 袁海龙. 抗肝病中药纳米给药系统的研究[A]. 中国成都: 中华中医药学会第十四次中药制剂分会学术年, 2013 年 10 月.
- [14] 郭静静, 李仙义, 袁海龙, 等. 波棱甲素纳米混悬剂胶囊的制备及体外溶出度测定[J]. 中草药, 2012, 43(3): 467 – 470.
- [15] 靳世英, 袁海龙, 靳士晓, 等. 黄芩苷纳米晶体微丸的制备及其药代动力学初步研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1156 – 1159.
- [16] 汤秀珍, 王承潇, 张皓. 星点设计—效应面法优化关节止痛膏贴剂[J]. 中草药, 2012, 43(1): 86 – 90.
- [17] 关志宇, 王森, 管咏梅, 等. 黄连软膏处方优化与流变学考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 10 – 13.
- [18] 王森, 肖静, 闫明, 等. 黄连皮炎膏色泽稳定性研究[J]. 中成药, 2011, 33(9): 1518 – 1520.
- [19] 孙莉娟, 戚进, 余伯阳. 多维谱效关系在中药研究中的进展[J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(6): 487 – 493.
- [20] 王维, 王博, 连潇嫣, 等. 口服缓释制剂体内相关性评价方法研究进展[J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 380.
- [21] 赵红, 魏巍, 张茂润, 等. 丹皮酚缓释微球的制备及体内相关性研究[J]. 安徽理工大学学报: 自然科学版, 2010, 30(2): 42.
- [22] 尹辉府, 王森, 李荣苗, 等. 处方因素对乳膏体系微观结构及物理稳定性的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(3): 248 – 253.
- [23] 尹辉府, 王森, 朱卫丰. 脂肪醇复配比例及中药单体对乳膏微观结构及稳定性影响[A]. 中国成都: 中华中医药学会第十四次中药制剂分会学术年, 2013 年 10 月.
- [24] 王森, 姜旭, 朱卫丰, 等. 非离子型乳化剂形成的 o/w 型乳膏液晶胶网结构的稳定性研究[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(5): 456 – 460.
- [25] 姜旭, 王森, 朱卫丰, 等. 乳膏液晶胶网微观结构形成理论与表征的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 330 – 336.
- [26] 杨明. 中药制药价值工程的构建与实践[A]. 中国成都: 中华中医药学会第十四次中药制剂分会学术年, 2013 年 10 月.
- [27] 禹玉洪. 中药新药技术价值评估与经济价值实现的策略[A]. 中国成都: 中华中医药学会第十四次中药制剂分会学术年, 2013 年 10 月.
- [28] 杨明, 伍振峰, 王雅琪, 等. 中药制药装备技术升级的政策、现状与途径分析[J]. 中草药, 2013, 44(3): 247 – 252.
- [29] 黄娟, 杨秀梅, 张定堃, 等. 乙醇减压提取工艺中真空度影响因素研究[J]. 中成药, 2014, 36(2): 425 – 427.
- [30] 张伯礼, 范晓辉, 刘洋, 等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3797 – 3800.
- [31] 孙晓波. 基于疾病网络靶标的中药复方二次开发与创新药物研发[A]. 中国成都: 中华中医药学会第十四次中药制剂分会学术年, 2013 年 10 月.
- [32] 赵海平, 廖正根, 朱根华, 等. 银翘散类方中成药系统性再评价的探讨[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2779 – 2781.
- [33] 谢兴亮, 杨明. 中药制剂研究方法学的构建思路[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(4): 18 – 22.
- [34] 夏海建, 张振海, 姚冬冬, 等. 改善中药口服生物利用度的剂型设计的研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(17): 2911 – 2916.

(2015-02-02 收稿 责任编辑: 洪志强)