

难溶性中药成分纳米晶体给药系统的研究进展与思考

岳鹏飞 但济修 谢元彪 刘红宁 杨 明

(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌,330004)

摘要 纳米晶体混悬给药系统为改善难溶性中药成分的溶解度和生物利用度提供了一种新的途径。研究具有再分散性的固体化纳米晶体给药系统,是实现纳米晶体混悬系统稳定化的理想选择,然而,固体化再分散后是否仍呈纳米状态,能否保持良好的再分散性,仍然是亟待解决的关键科学问题。文章主要综述了纳米晶体给药系统固体化的及其再分散性的研究进展,以期“抛砖引玉”,进一步促进中药纳米晶体给药系统制剂理论的完善与发展。

关键词 纳米晶体混悬系统;固体化;再分散性

Research Progress and Thinking on Nano-suspensions Delivery System of Indissoluble Substance of Traditional Chinese Medicine

Yue Pengfei, Dan Jixiu, Xie Yuanbiao, Liu Hongning, Yang Ming

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Key Lab of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Nanchang 330004, China)

Abstract Nano-suspensions drug delivery system is used as a novel approach to improve the solubility and bioavailability of indissoluble substance of Chinese medicine. Re-dispersible solid nanosuspension drug delivery system is an ideal choice to achieve stability. However, the questions remain whether after solidification, the particle is still at nano-meter scale, with satisfactory re-dispersability. With the aim to optimize the theory and application of the nano-suspensions drug delivery system, this paper provided the latest research status quo and analysis of research strategy.

Key Words Nano-suspensions drug delivery system; Solidification; Redispersibility

中图分类号:R94 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.03.002

提高难溶性药物的溶解度和生物利用度一直是药剂学研究的一个热点与难点^[1]。虽然可通过制成固体分散体、环糊精包合物等方法提高药物溶解度和生物利用度,但目前均存在载药量低、工艺复杂等问题,而且这些技术要求药物必须具备特定的物理化学性质,如环糊精包合物需要药物分子大小合适等,而中药活性成分普遍存在理化性质复杂,给药量大的特点,迫使常规纳米技术在中药制剂中应用受到极大限制,迫切需要寻找符合中药特点的高载药量、适用范围广的给药系统。

纳米技术(Nanotechnology)与药学相结合,改善药物的理化性质,从而衍生出了纳米药物,即药物与辅料制成的粒径1~1 000 nm的纳米载体药物(如纳米粒、纳米脂质载体、纳米乳)或纳米晶体药物(Nanocrystals),前者属载体型纳米药物制剂^[2-4],制备工艺复杂,载药量较低,难以满足药物成分复杂,处方量大的药物要求;后者属于非载体型纳米晶体分散体系^[5-7],一般不含其他载体材料。

1 纳米混悬给药系统的研究现状

1.1 纳米晶体给药系统为改善难溶性成分的溶解

度和生物利用度问题提供了新的途径。纳米晶体或者纳米混悬给药系统(Nanosuspensions)是一种普遍适用于难溶性药物的制剂形式,该剂型是加入适宜表面活性剂形成的纳米胶体分散体系,不含其他载体材料;处方简单、制备快速,药物以纳米状态高度分散,比表面积大,提高了药物的可润湿性、饱和溶解度及溶解速度^[8];可增强与生物膜的黏附性,延长胃肠道的黏附时间和滞留时间,有效提高难溶性药物生物利用度^[9];其作为中间制剂技术,可广泛应用于各种给药途径(口服、静注、肺部、经皮和眼部给药等)制剂的制备^[10];若对药物纳米结晶进行表面修饰还可以选择性靶向某些特定部位,如脑或骨髓等组织,具有广泛的应用前景^[11]。

1.2 纳米晶体混悬给药系统稳定性差,已成为制约纳米晶体给药系统发展的瓶颈问题。纳米晶体混悬液属热力学与动力学不稳定体系,物理稳定性差,其在储存中经常会产生晶体长大和粒子聚集、沉降的现象。纳米晶体的产生过程需消耗自由能 ΔG ,其中 $\Delta G = \gamma s / l \cdot \Delta A$,因而粒子有自动聚集以降低体系表面能的趋势,粒子相互接触碰撞的机会增加,同时粒

子间存在较强的相互吸引力,粒子很容易发生不可逆聚集以降低其表面能,且纳米混悬液制剂服用携带不方便,严重制约纳米混悬给药系统的应用与推广^[12]。

2 固体化纳米晶体给药系统 (Solid Nanocrystals), 是实现纳米混悬给药系统稳定化的理想选择

纳米晶体混悬给药系统通过冷冻干燥、喷雾干燥等技术将其转化成药物粉末,从而进一步加工成固体制剂形式,如干粉混悬剂、胶囊、片剂等,一方面可克服纳米晶体混悬系统热力学与动力学不稳定问题,提高系统稳定性^[13];另一方面方便患者携带和使用,纳米晶体固体化制剂进入人体后,在胃肠蠕动及胃肠液润湿作用下可重新自分散或再分散成纳米状态,从而便于快速吸收发挥作用。

3 固体化后再分散是否仍呈纳米稳定状态,是关系纳米晶体固体化成败的关键

纳米晶体固体化制剂只有服用后在胃肠液再分散仍呈纳米混悬状态,才能提高药物的可润湿性、饱和溶解度及溶解速度。若其复溶后结块聚合,就失去了纳米化和固体化的意义,也就不能达到纳米化给药的效果。因此,再分散性能良好的固体化纳米晶体研究已引起了国际上广泛关注。Mueller 等^[14]采用喷雾干燥技术制备两性霉素 B (Amphotericin B), Kumar 等^[15]采用冷冻干燥技术制备阿苯达唑 (Albendazole),再分散形成的混悬液粒径明显变大,推测固化过程粒子可能产生了聚合。Van Eerdenbrugh B 等^[16-19]根据毛细管压力理论推测,在干燥过程中纳米粒聚合不可避免,粒子聚合的趋势主要是化合物粒子的表面疏水性性质所决定,干燥过程破坏更多的是疏水性化合物的溶解性能,因此如何改变纳米粒表面的疏水性能至关重要。

总之,纳米晶体固体化后再分散是否仍呈纳米混悬状态,纳米化特征有无“质”的改变,是关系纳米晶体混悬制剂固体化成败的关键问题。纳米晶体固体化的研究还处于起步探索阶段,究竟影响其固体化再分散性的关键因素与机理是什么,仍然是药剂学研究的难点。

4 纳米混悬给药系统的固体化方法及固化保护机制研究

纳米晶体混悬液转化为固体纳米晶体通常采用的固化方法包括冷冻干燥法、喷雾干燥法、流化床干燥及真空干燥法^[20-25]。然而,纳米晶体混悬液固体化过程中由于水分的散失,会产生各种应力,产生“固化损伤”^[26],即药物纳米粒子发生不可逆转的聚

集,如冷冻应力和干燥应力。纳米晶体混悬给药系统固体化后再分散是否仍呈纳米混悬状态,是关系纳米晶体混悬制剂固体化成败的关键问题。为保护药物纳米晶体不受固化过程中各种应力的影响而发生聚集,通常加入适当的保护剂以提供“固化保护”作用,其对维持固体化纳米混悬给药系统的再分散稳定性至关重要^[27]。

4.1 冷冻干燥技术 冷冻干燥技术,是纳米混悬液固体化最常用的一种方法,是将需要干燥的药物纳米晶体混悬溶液预先在低温下冻结成固体,然后在低温低压条件下从冻结状态不经过液态而直接升华除去水分的一种干燥方法。冻干过程是一个复杂的相变过程,在冻结、冻融、干燥和储存过程中,会产生多种应力诱使药物纳米晶体聚集,如低温应力、冻结应力(冰晶的形成,相分离等)和干燥应力(移去药物纳米粒子表面的水分子),从而使药物纳米晶体产生“冻干损伤”。因此,选择合理的冻干工艺,合适的冻干保护剂以及探索其冻干保护机制,是保证固体化纳米混悬剂维持良好再分散性能的关键前提。

4.1.1 冻干工艺 冷冻干燥过程包括预冻和后续的一系列的升华干燥(一次干燥、二次干燥等)过程,冰晶的形成及聚集过程都发生在预冻过程,预冻的温度和速度对晶核的形成存在巨大的影响。因此,预冻过程对整个冻干过程的作用远比后续的升华干燥重要。Lee 等^[21]考察了临界预冻速度对以羟丙甲基纤维素为稳定剂的药物纳米混悬液冻干过程的影响,研究表明预冻速度是纳米混悬液通过冻干获得良好分散的固体纳米晶体的重要参数,纳米晶体混悬液低预冻速度条件下,晶体粒子聚集严重,推测是因为表面吸附的聚合物稳定剂相互缠绕或药物晶体相互融合;当接近临界预冻速度预冻,制备的纳米晶体的再分散粒径呈现双峰分布,表明粒子聚集不稳定;保持预冻速度在临界预冻速度以上时,固体纳米晶体表现出了良好的再分散性能。

4.1.2 冻干保护剂 为了保护固体纳米晶体的再分散性能,通常需要在处方中加入适当的冻干保护剂。常用的冻干保护剂种类可分为多羟基化合物、糖类、聚合物,多羟基化合物有山梨醇,甘露醇等;糖类是使用最广的一类冻干保护剂,常用的有葡萄糖、蔗糖、乳糖、海藻糖等,其中海藻糖具有更高的玻璃化温度、更低的引湿性、更不具有还原性,这些优点均预示着海藻糖可能具有更广阔的应用前景。Lee 等^[28]分别考察了蔗糖、乳糖、甘露醇及聚乙二醇作为蔡普生纳米混悬液的冻干保护剂,发现在一定的

预冻速度下,冻干粉再分散后粒径随保护剂甘露醇浓度增加而下降,而随糖类和聚合物浓度增加无变化,或者粒径增加。这说明糖的保护作用大小有时依赖于其浓度,通常在某个浓度范围内,糖的保护作用随着浓度的升高而增大;当达到某一浓度时,保护作用达到最大值,而此后再增大糖的浓度则保护效果不再显著增加,有时反而会降低。Lee^[29]等分别以伊曲康唑、萘普生、索法酮和非诺贝特为模型药物制备了纳米混悬液,考察了聚合物冻干保护剂角叉菜胶、明胶及藻朊酸的冻干保护作用,结果表明浓度0.5%~3%加入量均有良好的冻干保护效果,显著的抑制了纳米晶体在冻干过程中的聚集,推测原因为冻干过程中聚合物与稳定剂间的相互干扰作用阻止了药物粒子间发生不可逆聚集。

4.2 喷雾干燥技术 喷雾干燥技术是将药物纳米晶体混悬剂喷到热空气室,使溶剂蒸发而形成固体颗粒或粉末的一种固化技术。喷雾过程中随着温度的增加,同样会使药物纳米晶体产生“固化损伤”,因此,优化喷雾干燥工艺,加入合适的保护剂,最大限度的降低固化损伤,维持固体化纳米晶体给药系统的再分散性能。

Chaubal 和 Popescu^[25]运用喷雾干燥技术制备了伊曲康唑纳米混悬干粉,考察了保护剂乳糖、蔗糖、甘露醇以及喷雾干燥温度、速度等对固化后纳米晶体粉末的理化性质的影响,结果表明多元醇类保护剂甘露醇由于玻璃化温度更高,更适合作为一种良好的喷雾干燥保护剂。

4.3 其他固体化方法 Lee 等^[29]采用真空干燥,对流烘干等方式固化,考察了不同聚合物角叉菜胶、明胶、藻朊酸等对不同模型药物纳米晶体混悬剂再分散性能的影响,结果加入量0.5%~3%均具有充分的保护作用,可显著抑制纳米晶体固体化过程中的聚集。Zhang 等^[30]制备的黄芩苷纳米混悬液,于40℃真空干燥24 h后得到的黄芩苷纳米晶体粉末,经再分散重建后与固化前粒径比较,发现固化前后粒径大小没有显著区别。

4.4 保护作用机制 冷冻干燥法由预冻和干燥两个过程构成,而喷雾干燥等主要是干燥过程,故根据纳米混悬液保护剂在这两个过程中分别对抗的应力不同,将保护作用机制分为预冻保护机制和干燥保护机制。

4.4.1 预冻过程保护作用 预冻保护机制中优先交互作用揭示了纳米混悬给药系统预冻过程中的“预冻损伤”作用及稳定作用机制。优先交互作用

系指预冻过程中在水溶液中药物纳米粒子优先与水产生相互作用,或是优先与稳定剂产生相互作用。预冻时,溶有稳定剂的水溶液形成冰晶,亲水性药物纳米粒子则优先与水结合(优先水合作用),而稳定剂则优先从药物纳米粒子域内排除出来^[21],这样使得药物纳米粒子表面稳定剂浓度比溶液中稳定剂的总体浓度低,表面张力增加,药物粒子化学势升高而使它们之间相互聚集。而疏水性药物则反之。因此,通过加快预冻速度药物纳米粒子短时间内相互间接触减少,可有效降低预冻损伤。

4.4.2 干燥过程保护作用 在干燥过程中,在溶液中能稳定剂随着预冻冰晶才形成在干燥过程中不再具有保护作用,故干燥保护机制为“水替代”假说^[31]。Wang 等^[32-33]利用“水替代”假说即氢键作用来解释冻干保护作用机理,认为药物纳米粒子被一层水膜包围保护着,干燥时脱水将导致药物粒子间发生不可逆的聚集。为了补偿药物粒子表面的水分,保护剂与药物形成氢键使其在缺水条件下仍能保持原有结构而不聚集。在“水替代”假说中,保护剂的结晶状态及与药物粒子形成氢键的能力是影响保护能力的重要因素。因此选择保护剂时需要综合考虑其与药物形成氢键的能力等因素。

5 纳米晶体固体化及其再分散重建的成型机理探索与思考

在前期研究工作的基础上,本课题组认为如何克服纳米晶体的“固化损伤”;维持良好的润湿解聚能力,是解决纳米晶体再分散稳定性问题的关键。本课题组围绕纳晶给药系统的固体化及其再分散的关键问题初步进行了相关研究。

1) 本课题组系统研究了8种难溶性中药成分与10种稳定剂对纳米晶体纳米化与固体化过程中的纳晶成型性的影响作用。结果显示聚合物稳定剂(HPMC, PVPK30, CMS-Na)由于具有较高的黏度,致使纳米化过程中纳米晶体的成型性较差,但是在固体化过程中药物纳晶成型性效果较好,而表面活性稳定剂由于具有较低的表面张力,纳米晶体纳米化过程中的成型性较好,但是在固体化过程中药物纳晶成型性效果较差,可见表面张力与黏度性质是稳定剂影响纳米晶体纳米化与固体化成型性的重要因素。药物表面疏水性质是表面疏水性是导致药物晶体聚结的主要因素,并且也是影响药物纳米晶体固体化后再分散重建的决定性因素。同时发现药物内聚能也是决定药物纳米晶体固体化后再分散重建性能关键因素。

2) 基于药物与表面活性的理化性质参数构建了难溶性成分纳米晶体给药系统的设计策略, 认为制备纳米晶体的理想模型药物是具备较高的内聚能和润湿系数的药物, 而较差的药物模型是具备较低的内聚能与较差的润湿系数。这为我们选择合理的稳定剂制备稳定的纳米晶体给药系统提供了指导思路, 避免了盲目的尝试与实践, 大大节约了实验的成本。

3) 本课题组基于扩散模型尝试提出了纳米晶体预冻过程“相分离假说”。药物纳米晶体混悬液预冻过程中药物纳米晶体的再分散性能与预冻的温度或者速度, 以及药物纳米晶体粒子与稳定剂分子的扩散特征密切相关。预冻过程中, 顺着预冻温度梯度的方向, 混悬体系中水分子凝结成冰晶, 而药物晶体与稳定剂大分子被冰晶排斥进入未冻结的纳米晶体相(理想情况下, 此相富含药物纳米晶体与稳定剂分子)。但在未冻结的纳米晶体相, 更进一步的相分离可能发生, 即稳定剂分子与药物纳米晶体可以进一步分离而各自成相。在这一过程中, 药物晶体与稳定剂逐渐分离形成各自的相, 这种情形对于纳米晶体的再分散重建是非常不利的。因此可见, 由于预冻条件的不同, 预冻过程中药物纳米晶体形成的内在结构不同, 即由于药物晶体与稳定剂分子扩散速度不同, 伴随着预冻速度的压力, 药物晶体与稳定剂分子的分布可能不同, 直接决定了药物纳米晶体预冻后的再分散性能。

6 结语

总之, 纳米晶体混悬给药系统属于热力学与动力学不稳定体系, 研究具有再分散性能的固体化纳米晶体, 是实现纳米晶体混悬给药系统稳定化的理想选择。然而, 固体化再分散后是否仍呈纳米状态, 影响固体化及其再分散的机理是什么, 如何预测与控制, 仍然是亟待解决的关键科学问题。因此, 合理控制纳米晶体固体化过程, 改变纳米晶体表面的润湿性, 改善纳米粒之间的静电排斥与立体稳定作用, 可能是揭示纳米晶体混悬给药系统固体化及其再分散性能的关键。为此, 本课题组以系列中药难溶性成分作为模型药, 进行纳米晶体给药系统固体化及其再分散性能的评价研究, 相关研究结果将另文报道。

参考文献

[1] Lipinski C A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2000, 44(1): 235-249.

[2] Müller RH, S. Heinemann. Emulsions for intravenous administration. I. Emulsions for nutrition and drug delivery[J]. Pharm. Ind, 1993, 55(9): 853-856.

[3] Collins-Golda LC, Lyonsa RT, Bartholow LC. Parenteral emulsions for drug Delivery[J]. Adv. Drug Deliv. Rev, 1990, 5(3): 189-208.

[4] Rabinow BE. Nanosuspensions in drug delivery[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2004, 3(9): 785-796.

[5] Kobierski S, Ofori-Kwakyee K, Müller RH, Keck CM. Resveratrol nanosuspensions for dermal application-production, characterisation and physical stability[J]. Die Pharmazie, 2008, 64(11): 741-747.

[6] Rabinow BE, Nanosuspensions in drug delivery[J]. Nat. Rev. Drug. Discov, 2004, 3(9): 785-796.

[7] Jacobs C, Kayser O, Müller RH. Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide[J]. Int J Pharm, 2000, 196(2): 161-164.

[8] Kocbek P, Baumgartner P, Kristl J. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs[J]. Int J Pharm, 2006, 312(1-2): 179-186.

[9] Rainer H. Muller, Katrin Peters. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs I. Preparation by a size-reduction technique[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 160(2): 229-237.

[10] 朱建芬, 吴祥根. 纳米混悬剂的制备方法及其在药剂学中的应用研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(3): 196-199.

[11] Müller RH, Sven Gohla, Cornelia M. Keck. State of the art of nanocrystals-Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011, 78: 1-9.

[12] Sudhir Vermaa, Sumit Kumara, Rajeev Gokhaleb, Diane J. Burgessa. Physical stability of nanosuspensions: Investigation of the role of stabilizers on Ostwald ripening[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 406: 145-152.

[13] 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.

[14] Müller RH, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy: Rationale for development and what we can expect for the future[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 47(1): 13-19.

[15] Rao YM, Kumar MP, Apte S. Formulation of nanosuspensions of albendazole for oral administration[J]. Current Nanoscience, 2008, 4(1): 53-58.

[16] Van Eerdenbrugh B, Van den Mooter G, Augustijns P. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products[J]. Int J Pharm, 2008, 364(1): 64-75.

[17] Van Eerdenbrugh B, Vercruysee S, Martens JA, 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]. Euro J of Pharm and Biopharm, 2008, 70(2): 590-596.

[18] Wang BH, Zhang WB, Zhang W. Progress in Drying Technology for Nanomaterials[J]. Drying Technology, 2005, 23(1): 27-32.

[19] Bernard Van Eerdenbrugh, Ludo Froyenb, Jan Van Humbeeckb, et

- 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 S1, 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, Vercruysse 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] Chaulbal, 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 baicalin 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] 孙莉琼, 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. 口服缓释制剂体内外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外相关性研究[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)