

· 中药现代化论坛 ·

面向中药复杂体系的吸入给药复合粒子优化设计原理与方法

郭立玮, 付廷明, 李玲娟

南京中医药大学 中药复方分离工程重点实验室, 江苏 南京 210029

摘要: 鉴于中医药复杂巨系统求解过程在数学上的不可描述性, 借鉴国内外先进的计算机化学与粉体材料科学理念与方法, 以水溶性和脂溶性两类物质组成的复方丹参制剂处方为模型药物, 采集有效部位物料体系的物理化学特征参数(有关化学成分的熵、焓、表面能、电性等)、相关复合工艺特征参数(操作温度、搅拌速度、包覆时间等)及目的产物复合粒子性能特征参数(微结构参数与生物药剂学性能)等数据, 建立中药复合粒子设计与制备工艺小型数据库, 应用中药学、计算机化学、物理化学等跨学科交叉研究“中药粒子复合技术”的规律, 探索中药复合粒子制备工艺微/纳米尺度有序组合机制, 尝试以现代物理化学手段调控中药多元组分微结构及性能。为中药复方体系实现“表征参数检测—工艺过程参数筛选—目的产物性能优化”提供一种全新的研究模式。

关键词: 中药复杂体系; 吸入给药; 复合粒子; 材料学; 计算机化学

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)11-2165-08

Optimal design principle and method of inhaled composite particles for complex system of Chinese materia medica

GUO Li-wei, FU Ting-ming, LI Ling-juan

Key Laboratory of Isolation Engineering for Compound Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Seeing that the complex giant system solving process of traditional Chinese medicine in mathematics is not descriptive and drawing on the advanced concepts of modern computer chemistry and materials science, Compound Danshen prescription consisting of both water-and fat-soluble substances was selected as a drug model to collect the physicochemical characteristic parameters of the effective part of material system (the chemical composition of the entropy, enthalpy, surface energy, and electricity, etc.), complex process-related characteristic parameters (operating temperature, stirring speed, and coating time, etc.), compound performance characteristic parameters of the product particle (micro-structural parameters and properties of biological agents), and other data, so as to establish a small database for the design and preparation of composite particles technology, study the regularity of “Chinese particle composite technology” by cross applying the knowledge of Chinese materia medica (CMM), computer chemistry, physicochemistry, explore the micro/nano-scale orderly combination mechanisms of CMM composite particles, try to control the microstructure and properties of multiple components by using modern physicochemical means, and provide a new research model for the achievement of “characterization parameter detection-process parameters screening-target product optimization” in CMM compounds research.

Key words: complex system of Chinese materia medica; inhalation; composite particles; materials science; computer chemistry

药效物质的整体性与多元性是中药复方的本质特征, 也是中医药防病治病的核心价值所在。随着缓控释、靶向等现代剂型越来越多地在中药领域的推广, 如何从整体角度对中药复方制剂工艺设计与

制备过程进行精密调控, 以确保各种药效物质完整、准确进入体内相关部位以充分发挥作用, 已成为中药剂型发展面临的新问题^[1]。本文以新型吸入给药剂型——中药干粉吸入剂为例, 探讨采用现代材料

收稿日期: 2011-06-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30973950); 教育部博士点科研基金资助项目(20060315007); 江苏省教育厅自然科学基金资助项目(05KJD360155)

作者简介: 郭立玮 Tel: (025)86798066 E-mail: guoliwei815@yahoo.com.cn

网络出版时间: 2011-10-26 网络出版地址: <http://www.cnkinet/kcms/detail/12.1108.R.20111026.1520.001.html>

科学、粉体工程学与计算机化学手段开展中药复合粒子优化设计的原理与方法,以解决药物体系中水溶性与脂溶性两类成分在吸入过程因停留在呼吸道不同位置而造成“相分离”的技术瓶颈,为采用多学科理论与技术拓展基于整体观的中药药剂学研究思路与方法提供借鉴。

1 吸入给药与中药干粉吸入剂的技术瓶颈

吸入给药系统系指通过特定的装置将药物以雾状形式传输至呼吸道和/或肺部以发挥局部或全身作用的制剂^[2],一般分为气雾剂、喷雾剂和粉雾剂。与普通口服制剂相比,吸入制剂的药物可直接到达吸收或作用部位,可避免肝脏首关效应、减少用药剂量;而与注射制剂相比,可提高患者依从性,同时减轻或避免部分药物不良反应,是极具前景的药物研发领域。

中药吸入给药历史悠久,由此传承而来的现代中药吸入制剂,如复方丹参气雾剂、双黄连气雾剂等多能达到“速效、定位”的目的,分别对心绞痛、呼吸道感染等疾病作用显著。尤其后者,其生物药剂学指标 t_{\max} 、 C_{\max} 、AUC 等都与双黄连注射剂接近或一致,在临床可以取代双黄连注射剂^[3]。鉴于目前诸多中药注射剂在安全性、稳定性等方面存在的问题,吸入制剂如能替代相应的注射剂,意义重大。但由于中药气雾剂本身的不足,如需吸入的液体量大、单次吸药的时间长、随身携带不便、抛射剂有刺激性,以及氟利昂类抛射剂对环境有影响等原因,进一步发展存在困难,因此急切盼望新剂型的出现。

干粉吸入剂(又称粉雾剂)为新型吸入给药剂型之一。该剂型是将微粉化的药物装入特定容器内,使用时凭患者吸气气流将药物以粉状物形式吸入呼吸道和肺部,发挥局部和全身作用的一种剂型^[2]。我国干粉吸入剂起步较晚,但发展迅速,如蛋白质多肽类药物干粉吸入剂的研究^[4]、治疗哮喘药物的干粉吸入剂研究^[5]、喘平粉雾剂^[6]、三七总皂苷脂质体肺部给药研究^[7]等,均已取得一定成果。

但中药干粉吸入剂的研究却遇到瓶颈问题。与上述由单体成分组成的干粉吸入剂不同,中药复方药效物质具多元性与整体性,主要由水溶性与脂溶性两类成分组成。因肺部给药途径的解剖学结构特点^[8],这两类成分在吸入过程可停留在呼吸道不同的位置,造成“相分离”现象,主要是水溶性成分不能同步到达肺泡,即实现药物多组分的同步吸入,

是目前中药复方干粉吸入剂迫切需要解决的共性关键问题。基于现代材料科学与粉体工程学的复合粒子技术为解决这一难题提供了有力的手段。与其他如包衣等解决相分离的手段相比较,本文所提出的复合粒子技术的优势在于无需添加其他辅料,而是充分利用中药体系中各组分物理化学性质不同的特点,通过有序组装各种成分,达到特定的目的。

2 复合粒子及其研究概况

2.1 复合粒子的基本特征及其医药用途

所谓复合粒子^[8]是指两种或两种以上的成分经表面包覆或复合处理后形成的微米/纳米粒子,粒径一般小于 $10\ \mu\text{m}$ 。复合粒子内的多种成分不是简单的无序混合,而是根据具体的应用目的,对多种成分进行的有序结合。复合粒子可分为核壳式(包覆式)和均一式(混合式),由于包覆式复合技术不但可以制备多功能复合粒子,而且还可用于改变粒子的表面性质,所以包覆式粒子在复合粒子研究领域占有重要地位。

包覆式复合粒子由中心粒子(母粒)和包覆层组成,按包覆层的形态不同可分为层包覆和粒子包覆,粒子包覆又可分为沉积型和嵌入型两种,见图 1。



图 1 包覆式复合粒子形态

Fig. 1 Morphology of coating type composite particles

复合粒子的制备方法有机械法、异相凝聚法、微乳液法、沉积法,还有相转移法、离子束法等较新型的方法^[9]。但无论何种方法,其本质均为界面行为,因而待复合材料(以下简称为物料)的热力学、动力学与电化学等物理化学性质,尤其是表面能与结合能等参数特征成为影响复合过程与复合效果的主要因素。

鉴于复合粒子具有单种物质粒子所不具有的特异光电、化学、力学等性质,已引起科学界广泛的兴趣^[10-11]。国外已出现纳米复合粒子用于肺部给药报道^[12-13]。但中药复合粒子及其在干粉吸入剂领域的应用研究,还鲜见报道。本文所指的复合粒子系指不使用其他载体辅料,主要依靠中药组分的材料学性能(如表面结合能、荷电性等)使两种或两种以上的中药组分结合为微米/纳米级粒子,除了可

用于吸入制剂外,还可以根据临床治疗需要,设计为可在人体其他特定部位(如消化道不同部位)吸收的制剂。

2.2 国内外有关复合粒子设计、制备研究概况

事实上,自古以来复合粒子技术就已被应用到中医药体系,如传统的包朱砂衣(传统水飞法制备的朱砂衣料已达到微米/纳米的粒径范围)、雄黄衣、百草霜衣及分层泛丸等手段都是复合粒子技术的早期应用,说明复合粒子技术在中医药领域具有广泛的基础与适应性;同时也提示由于该技术的主要特点是利用某些药效物质作为表面修饰剂或载体,与中医药的“药辅合一”思想不谋而合,因而其应用条件与范围没有特别的限制。

目前国内外有关复合粒子设计与制备研究的基本策略:在掌握物料体系物理化学特征的基础上,研究、寻找不同物料粒子复合过程所需要的能量(熵、焓)等热力学影响因素,通过模拟实验,采用多学科高技术手段深入开展分子机制水平的研究,建立数学模型。再有的放矢选择相宜物理或者化学手段加以干预,通过改变待复合物料体系之间的界面作用机制,实现有效控制工艺过程与目的产物性能。Alonso等提出的包覆式复合粒子母粒与子粒的大小及配比模拟估算设计方法;建立母粒与子粒之间的作用能物理模型,计算粒子间存在的库仑力和范德华力,进而推导出结合能的复合粒子设计方法;通过获取母粒和子粒的物理特性参数,计算复合粒子比率、包覆效率、包覆比率,以调节、确认包覆操作时间等^[14]。对于复相非均质材料,则需在研究相分布的基础上建立(寻找)微结构和物性的关联。而对“无规则”结构,则应借助“分形几何学”寻找其“自相似性”(可能是统计性质的,而不是严格的),从而建立表征“多元聚集体”物质结构的有效方法^[15]。

3 中药复合粒子工艺设计的难点与新的出路

3.1 中药物料复杂体系难以建立工艺过程模型

当前引进上述复合粒子制备领域国内外通用的思路与方法,开展中药粒子复合工艺优化研究是当务之急。问题在于,以上述方法研究化学组成单一而明确的复合粒子形成机制及其优化工艺是有效的,但中药研究所面临的是一个复杂巨系统。如星粟草 *Glinus lotoides* L. 不同浓度乙醇提取物(主要含皂苷成分)分别用真空干燥和冷冻干燥,所得浸膏粉的粉体学参数如粉体形态、大小、吸水性、吸

附等温线、密度、流动性、压缩性均有较大差异;Shamblin等用差示热分析(DSA)、拉曼光谱研究蔗糖、海藻糖等天然产物的混合过程,发现各成分之间存在氢键结合,混合过程为吸热过程;向大雄等^[16]则认为中药浸膏作为“多成分混相体系”,呈现出与单一成分不同的新物理化学性质,最明显的特点是成分分子相互抑制结晶形成,易形成亚稳态,其吸潮、粘连、表面能、表面电荷等特性比普通粉体更明显,从而对后续的成型工艺和制剂的稳定性有极大的影响;对于以“有效部位”形式出现的中药提取物,刘璐^[17]指出,在某一有效部位及有效部位群中包含了多种理化性质相近的不同物质,并还有指标成分以外的物质,应从宏观到微观,从模糊到量化,研究它们对成型过程的影响。

因而,对于以有效部位为代表的中药提取物此类存在大量非线性、高噪音、多因子数据的复杂物料体系而言,由于各种影响因素和物料体系的多样性,其工艺加工过程难以找到(或不在线性)通用模型。那么,如何去表征复合粒子形成过程并从中寻找工艺优化规律及影响目的产物吸收性能的主要因素,显然必须引进非线性复杂适应系统科学原理及研究思路,而由此需解决的共性问题就是如何建立可与信息科学和前沿数理科学接轨的中药微/纳米尺度体系微观形态与微系统性能表征技术体系:(1)中药提取物体系的物理化学性质有何基本特征;(2)上述物理化学特征是如何影响粒子复合过程;(3)如何针对前两个问题探索中药粒子微/纳米尺度复合机制,寻找并构筑科学、有效、简便的中药粒子复合工艺技术。

3.2 计算机化学对中药物料复杂体系的适应性

近年来,本课题组对上述(1)、(2)项问题开展了部分研究:对丹参酮、人参皂苷等多种中药“有效部位”物料体系的理化性质进行了检测,采用计算机化学方法计算了其中部分中药成分的若干热力学参数,发现具有不同热力学参数的成分在喷雾干燥、溶剂沉积等复合过程中有着不同的表现。值得关注的是,仅由丹参酮、人参皂苷两种中药有效部位组成的实验体系在若干浓度下,即表现出不同成分的配比及其物理化学特征与微颗粒复合过程之间存在复杂关系,那么在更多因素参与的实际环境下,如何描述与表达“物料体系化学组成及其物理化学特征”与“粒子复合过程”及“目的产物复合粒子性能”之间的关系值得探讨,可见其中蕴藏非常丰

富的生物学信息。从而,证明将“计算机化学”引入中药微粉研究领域的重要性与迫切性。

计算机化学又称为计算化学,是一个涉及多种学科的边缘学科。其研究内容包括量子结构计算、物理化学参数计算、化学过程模拟和化工过程计算、数据挖掘、计算机辅助分子设计、化学领域的人工智能方法等。其中“数据挖掘”是按照既定的业务目标,对大量数据进行探索,揭示隐藏其中的规律性并进一步将之模型化的先进方法。而从大量数据中提取出可信的、新颖的、有效的,并能被人理解的模式的高级处理过程被称为“知识发现”(knowledge discovery in database, KDD)^[18]。计算机化学是连接化学、化工与数学、统计学、计算机科学、物理学、药理学、材料科学等学科高度交叉、相互渗透的新的学科,是现代先进实用技术的基础。计算机化学的问世,有力地促进了科学研究方法和工业生产方式不断革新,成为现代科技创新的重要手段^[19-20]。

计算机化学应用于中药制剂学的研究方兴未艾,浙江大学程翼宇教授及其科研团队先后建立了丹参提取过程终点快速判断方法^[21]、近红外光谱在线判断滴丸料液混合终点^[22]、中药组效关系辨识方法学与计算理论^[23]、基于神经网络的中药组效关系建模方法等^[24],在该领域开展了一系列卓有成效的工作。贺福元研究团队^[25-27]所开展的中药成分溶度参数的理论与实验研究,则在分子水平提出了中药提取物体系的能量计算方法。溶度参数能定量反映多成分分子在不同化学环境的内聚能,为表征化合物分子结构特性的基本数据之一,可用来判断一个化合物在另一个化合物(溶剂)中的溶解和分散能力,对于现代给药系统处方与工艺设计具有重要指导意义。

近年来,本课题组在开展“无机陶瓷膜精制中药的机制研究”、“中药复方药效物质组合筛选”等研究中,针对中药体系“药效物质组成的多元性及物料体系的多样性”的特点,提出了“面向中药复杂体系的研究思路与方法”,并初步建立起计算机化学在中药药剂学领域应用的基本模式:(1)一定样本量中药体系的选择;(2)与中药制剂学或生物药剂学相关的技术参数表征体系的建立;(3)数据库设计与构建;(4)多种数据挖掘算法的筛选与相互印证;(5)知识发现——潜在规律的发现与验证。事实证明,这种研究方法可迅速、有效锁定复杂环

境中影响工艺过程的主要因素,使研究工作取得突破性进展^[28-29]。

数据库的构建是将非线性复杂科学、信息科学和前沿的数理科学与中医药学交叉、渗透、融合的必需途径之一。自 20 世纪 90 年代以来,在梁逸曾^[30]、周家驹^[31]、乔延江等^[32]提议下,中医药领域的各种专用数据库,如中药数据库、中药药理及毒理数据库、中药临床效果数据库、国外重要植物药数据库等相继建立。中药复合粒子设计与制备工艺专用数据库的建立是本项目的重要任务之一。然而,更重要的是进行数据库中“知识发现”研究,并从所建数据库中“挖掘”隐含的规律用于开辟中医药的新领域。

原有的计算机化学方法,包括统计多元分析、主成分分析(PCA)、偏最小二乘(PLS)等,已在复杂数据处理过程中发挥了重要作用。近年来,建立在统计学基础上的支持向量机(support vector machine, SVM)^[33-34]方法相继应用于药物定性或定量构效关系、分析化学的多变量校正^[35]、材料设计^[36]等领域。在将该方法用于中药分离过程优化的研究中,通过调节 SVM 模型所选用的核函数及其参数以控制“过拟合”或“欠拟合”现象,可一定程度地解决复杂数据“建模结果好”而“预报结果不好”的问题,因而 SVM 有望成为中药复杂体系数据挖掘和知识发现的计算机化学新方法^[37]。

4 面向中药物料复杂体系工艺设计的新思维

中国科学院院士冯瑞和师昌绪教授等在其主编的《材料科学导论》的论述中指出^[38]:“有序与无序这两个基本概念贯穿在物质结构的各个类型和层次之间中”,而“能与熵的角逐是‘有序-无序’转变的物理根源”。厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室的田昭武等^[39]则在“微米尺度固液体系的物理化学和创新契机”一文中指出:“由于微系统中各类基本单元的尺度在微/纳米级,其表面积与体积的值远大于常规系统,表(界)面的微观性质上升是影响微系统性能的关键因素之一”。

4.1 面向中药物料复杂体系制剂工艺设计的科学假说

根据材料设计与微尺度结构科学的上述基本原理及相关“材料学”、“计算机化学”与“物理化学”等多科学的有关论述,在大量文献研究及有关前期工作的基础上,本文提出以下科学假说。

(1) 用作母粒和包覆材料的中药提取物(包括

有效部位组合,下同)本质上是一种多组分化学物质体系,其宏观性质可用各种物理化学表征参数描述。而这类参数,既来源于体系中各种物质的化学组成,又是其中各种物质分子热力学、动力学与电学性质的综合反馈,当然也必定与该体系的材料学性能密切相关。

根据材料学与粉体工程学的科学原理,物质体系的表面能、溶度参数、荷电性等物理化学参数可能对粒子成型与复合工艺过程产生影响。这些参数有些可由仪器直接测定,另一些则可通过理论计算获得,它们共同构成了可科学地表征中药提取物对粒子复合过程产生影响的性质的集合。考虑到实际可行性,从中选取若干参数作为研究对象。

(2) 中药提取物体系的主要化学组成(可标记为 X_i 集数据)、物理化学参数(可标记为 Y_i 集数据)、粒子成型与复合过程参数(可标记为 Z_i 集数据)、复合粒子的微结构与表面性能(可标记为 V_i 集数据)及其生物药剂学特征值(可标记为 W_i 集数据)等最重要的几个数据集之间存在大量非线性、高噪声、多因子的复杂关系,以至被视为“黑匣”,难于精确定量与建模。但借助人工智能和数据挖掘技术,在经验规律基础上进行归纳并结合第一性原理的演绎,可利用实际中药应用过程所存在的“放大效应”而获得半经验的近似解。这种方法用于研究中药粒子复合过程中的微观变化规律,虽有一定局限性,但作为一种解决复杂体系微粉工程化问题的手段,则表现出较大的灵活性和实用性。

(3) 体系的性能取决于其组成。因处方与提取工艺不同,各中药提取物体系中具有不同的化学组成(构成有效部位主体的各种指标性成分,淀粉、蛋白质等高分子成分,其他类中药化学成分等,各占有不同的比例),也具有不同的材料学性能。而借助现代材料设计的先进理念与方法,可以“量体裁衣”,通过母粒和包覆材料的配方设计与复合工艺关键参数的优化,有序控制复合粒子微系统形态与性能,以实现复合粒子安全、有效的目标。

4.2 面向中药物料多元复杂体系的复合粒子工艺设计原理

鉴于中医药所面临的研究对象为复杂巨系统,而复杂巨系统求解过程在数学上的不可描述性,即无法用一个独立的数学模型进行求解或评价,需要多种方法的综合运用才能达到相应的目的^[40],根据上述科学假说,提出以下面向中药物料多元复杂体

系的复合粒子工艺设计原理:借鉴计算机化学与粉体材料科学理念与方法,以水溶性与脂溶性两类物质组成的复方丹参制剂处方(有效部位组合)为模型药物,采集有效部位物料体系的物理化学特征参数(有关化学成分的熵、焓、表面能、电性等)、相关复合过程工艺特征参数(操作温度、搅拌速度、包覆时间等)及目的产物复合粒子性能特征参数(微结构参数与生物药剂学性能)等数据,建立中药复合粒子设计与制备工艺小型数据库,应用中药学、计算机化学、物理化学等跨学科交叉研究中药粒子复合技术的规律,探索中药复合粒子制备工艺微/纳米尺度有序组合机制,深化对中药体系微观世界的认知,尝试以现代物理化学手段调控中药多元组分微结构及性能。为对中药复方体系实现“表征参数检测—工艺过程参数筛选—目的产物性能优化”提供一种全新的研究模式。

4.3 面向中药物料多元复杂体系的复合粒子工艺设计原理的特色与创新

(1) 耦合中药学与材料学的基本理论与方法,创新性提出主要依靠中药组分的材料学性能(如表面结合能、荷电性等),使两种或两种以上的中药组分结合为具有某种独特性能的微米/纳米级颗粒。

(2) 针对中药多元组分复合粒子制备过程的复杂性与不确定性,系统、广泛获取材料结构不同层次的多维信息,引进计算机化学手段寻找核心工艺因素,为探索中药药剂学未知世界开辟新的道路。

(3) 基于中药复方组分多元化的特点,利用某些药效物质作为表面修饰剂或载体,为解决新型给药系统普遍存在的药物与辅料相容性问题提供新思路。

(4) 将现代材料设计(materials by design)概念引入中药剂型设计与制剂工艺研究领域,通过探索建立“微结构”与其功能的关系,为中药复合粒子及类似给药系统设计提供新视野。

5 研究方法实例

采用中药制剂学、物理化学、计算机化学等多学科交叉研究的方法。模型药物拟选择复方丹参制剂处方,以水溶性组分三七皂苷等为母粒,脂溶性组分丹参酮为包覆材料,采用工艺过程比较容易观察、控制的溶剂沉积法与喷雾干燥法,制备包覆式复合粒子。

5.1 待复合物料(母粒、包覆材料)的化学组成与物理化学性质的检测

系统研究待复合物料(母粒与包覆层)体系的化学组成与物理化学性质。包括主要化学组成,有

关化学成分的熵、焓等热力学参数，母粒表面能、母粒电性、母粒粒径及其分布，包覆溶液 pH 值、包覆溶液黏度等。

5.2 采用溶剂沉积法、喷雾干燥法制备复合粒子

设计正交试验考察复合过程工艺参数，如包覆物料浓度、操作温度、搅拌速度、包覆时间等。

5.3 母粒及复合粒子的微结构、表面性能与生物药剂学特征及安全性研究

(1) 开展母粒及复合粒子的表面性能研究，确定母粒及复合粒子所存在的相、每相的量和性质特征。

(2) 确定各相的结构形貌特征，如尺寸、形状、晶粒取向和分布等。

(3) 复合粒子的生物药剂学特征，主要考察不同工艺条件样品的 t_{max} 、 C_{max} 等参数。

(4) 中药复方经复合粒子优化设计后，其理化性质、生物性质等发生了改变，是否会引起安全性问题及如何评价是主要的研究内容。采用分子生物学等多种现代科技手段，开展急性毒性试验与长期毒性试验，从整体、器官、细胞及分子水平对中药复合粒子的安全性进行系统、深入的研究。

5.4 中药复合粒子设计与制备工艺小型数据库的建立

设计“中药复合粒子设计与制备工艺”复杂系统表征技术参数体系：(1) 中药复合粒子物料（母粒与包覆层）体系的主要化学组成以 X_i 集数据表述；(2) 中药复合粒子物料（母粒与包覆层）体系物理化学特征以 Y_i 集数据表述；(3) 粒子复合过程工艺参数特征量等检测数据以 Z_i 集数据表述；(4) 目的产物复合粒子的表面性质特征量以 V_i 集数据表述；(5) 目的产物复合粒子的主要生物药剂学参数达峰时间、达峰浓度、血药浓度曲线下面积等特征量以下标为指标成分代码的生物药剂学参数 W_i-t_{max} 、 W_i-C_{max} 、 W_i-AUC ($i=a, b, c, \dots$) 等表示。如复合粒子中丹参酮 II_A 组分生物药剂学特征可表述为 t_{max} -丹参酮 II_A 组分： $W_a t_{max}$ ； C_{max} -丹参酮 II_A 组分： $W_a C_{max}$ ；AUC-丹参酮 II_A 组分： $W_a AUC$ 。

各数据集的具体参数及其含义见表 1，其中 $i=1, 2, 3, \dots$ 。根据相关计算及测试方法，针对不同复合工艺过程，分别采集各样品组的 X_i 、 Y_i 、 Z_i 、 V_i 、 W_i 集数据，建立中药复合粒子设计与制备工艺小型数据库。数据内容包括上述实验体系的各种描述性知识、标准化测试的 X_i 、 Y_i 、 Z_i 、 V_i 、 W_i 集等数据，及有关文献或专著中已有的相关标准数据及拟建立的技术规范。

表 1 中药复合粒子设计与制备工艺复杂系统表征技术参数体系

Table 1 Characterization technique parameters of design and preparation process system of composite particles for CMM

数据集	含义	数据集	含义	数据集	含义	数据集	含义
X_i (物料体系化学组成)		Y_{a1}	丹参酮 II _A 熵值	Z_i (粒子成型与复合工艺过程)		V_5	荷电性
X_a	丹参酮 II _A	Y_{a2}	丹参酮 II _A 焓值	Z_1	包覆物料浓度	V_6	临界相对湿度
X_b	人参皂苷 R _{g1}	Y_{b1}	人参皂苷 R _{g1} 熵值	Z_2	操作温度	W_i (复合粒子生物药剂学特征值)	
X_c	人参皂苷 R _{b1}	Y_{b2}	人参皂苷 R _{g1} 焓值	Z_3	搅拌速度	W_i-t_{max}	达峰时间
X_d	三七皂苷 R ₁	Y_1	母粒表面能	Z_4	包覆时间	W_i-C_{max}	达峰浓度
X_s	物料中的高分子组分 X_{si}	Y_2	母粒电性	V_i (复合粒子的微结构与表面性能)		W_i-AUC	血药浓度曲线下面积
X_o	物料中其他大类化学组分 X_{oi}	Y_3	母粒粒径及其分布	V_1	粒径及其分布	$W_a t_{max}$	t_{max} (丹参酮 II _A 组分)
Y_i (物料体系物理化学性质)		Y_4	包覆溶液 pH	V_2	比表面积	$W_a C_{max}$	C_{max} (丹参酮 II _A 组分)
		Y_5	包覆溶液黏度	V_3	表面能	$W_a AUC$	AUC (丹参酮 II _A 组分)
		Y_6	包覆材料溶度参数	V_4	流动性		

5.5 数据挖掘及知识发现

从所建数据库中提取有关数据集合，综合运用统计分析、样本和变量筛选、模式识别、人工智能、机器学习等方法，开展母粒、包覆材料的主要化学组成 (X_i 集)、物料体系物理化学性质特征参数 (Y_i 集)、复合过程工艺参数 (Z_i 集)、复合粒子表面性

能 (V_i 集)、复合粒子生物药剂学特征 (W_i 集) 相关性等数据挖掘、建立数学模型，实施知识发现研究，阐述吸入给药中药复合粒子制备工艺微/纳米尺度有序组合机制。

5.6 实际体系的验证与修正

选 1~2 种类似复方物料体系论证、测试和评价

表征参数检测—工艺过程参数筛选—目标产物性能优化设计方案的新颖性、有效性。根据反馈信息对技术方案进行调整、完善。

6 结语与展望

近年来,在国家自然科学基金、教育部及江苏省有关科学基金资助下,本课题组先后开展了“中药干粉吸入剂的药学基础研究”、“面向干粉吸入剂的中药复合粒子研究”、“面向中药复杂体系的吸入给药复合粒子优化设计原理与方法”等研究工作。经过多年的努力,已在中药复合粒子研制方面初步取得了一些成果:(1)以喷雾干燥、冷冻干燥、溶剂沉积3种方法成功制备“三七皂苷-丹参酮”复合粒子,并初步进行了生物利用度研究;(2)采用X射线衍射(XRD)、电镜扫描(SEM)、差热分析(DTA)、粒径分析、高效液相色谱(HPLC)等手段初步建立中药复合粒子多种表征技术参数测定方法。

可以预见,由上述课题及其后续研究成果所创建与确立的“面向中药物料复杂体系制剂工艺设计原理与方法”技术体系,必将拓展可体现中药整体观的现代制剂研究领域,为中药制剂学与现代材料科学接轨提供新的技术平台,并进一步深化材料科学与计算机技术在中药领域的应用,从而有力推进中药现代化的进程。

参考文献

- [1] 徐海玉,张铁军,赵平,等. 中药缓控释制剂的研究现状及研发思路 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35.
- [2] 屠锡德,张钧寿,朱家璧. 药剂学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [3] 郭立玮. 中药药物动力学方法与应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [4] 熊莲洁,朱家璧. 蛙降钙素吸入粉雾剂的制备及其药剂学性质研究 [J]. 药学学报, 2003, 38(3): 218-222.
- [5] 金方,谢保源,施丽西. 无载体色苷酸钠粉雾剂的研究——处方设计及粉体性质研究 [J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(9): 494-497.
- [6] 朱盛山,刘强,郭丽冰. 喘平粉雾剂提取工艺筛选研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(5): 3-4.
- [7] 沈央,方晓玲. 三七总皂苷脂质体的药剂学性质及大鼠肺部给药药动学研究 [J]. 中草药, 2004, 35(7): 745-749.
- [8] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [9] 付廷明,李凤生. 包覆式超细复合粒子的制备 [J]. 炸药学报, 2002(1): 33-35.
- [10] 崔亚丽,惠文利,苏婧. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ 纳米复合粒子及其光学性质 [J]. 中国科学B辑: 化学, 2005, 35(2): 89-93.
- [11] 郑强,沈烈,李文春. 导电粒子填充HDPE复合材料的非线性导电特性与标度行为 [J]. 科学通报, 2004, 49(22): 2257-2267.
- [12] Bivas-Benita M, Romeijn S, Junginger H E, et al. PLGA-PEI nanoparticles for gene delivery to pulmonary epithelium [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58(1): 1-6.
- [13] Takeuchi H, Yamamoto H, Kawashima Y. Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 39-54.
- [14] 李凤生,杨毅. 纳米/微米复合技术及应用 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2002.
- [15] Carstensen J T, Franchini M. The use of fractal geometry in pharmaceutical systems [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1993, 19: 85-100.
- [16] 向大雄,贺福元. 表征中药浸膏粉体特征参数体系的建立及其在中药固体制剂质量评价中的意义 [A]. 中华中医药学会中成药学术研讨会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会中成药专业委员会, 2005.
- [17] 刘璐. 中药二类新药有效部位及有效部位群开发现状及思考 [J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(6): 323-325.
- [18] 李凌艳,李认书,孙鹤. 数据挖掘技术在中药研究中的应用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 附16-附18.
- [19] 乔园园,张明涛. 简明计算机化学教程 [M]. 天津: 南开大学出版社, 2005.
- [20] 梁文平,杨俊林,陈拥军,等. 新世纪的物理化学——学科前沿与展望 [M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [21] 施朝晟,刘雪松,陈勇,等. 一种丹参提取过程终点快速判断方法 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(23): 1771-1774.
- [22] 龚益飞,刘雪松,章顺楠,等. 近红外光谱在线判断滴丸料液混合终点 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(7): 509-511.
- [23] 王毅,程翼宇. 中药组效关系辨识方法学与计算理论研究思路与策略 [J]. 中国天然药物, 2003, 1(3): 178-181.
- [24] 赵筱萍,范晓辉,余杰,等. 一类基于组效关系神经网络模型的中药药效预测方法 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(11): 1082-1085.
- [25] 邹亮,罗杰英,贺福元. 溶度参数理论在药学领域中的应用 [J]. 成都中医药大学学报, 2007, 30(4): 46-49.
- [26] 刘文龙,贺福元,张喜利,等. IGC法测定苦杏仁苷溶度参数的方法学研究 [J]. 中成药, 2008, 30(3): 415-418.
- [27] 贺福元,周宏灏,罗杰英,等. HPLC测定中药成分溶

- 度参数的理论与实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(6): 642-648.
- [28] 郭立玮, 付廷明, 李玲娟. 面向中药复杂体系的陶瓷膜污染机理研究思路与方法 [J]. 膜科学与技术, 2009, 29(1): 1-7.
- [29] 郭立玮, 朱华旭, 潘林梅. 基于复杂体系原理的中药复方药效物质“组合筛选”思路与方法 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 505-508.
- [30] 梁逸曾, 龚 范, 俞汝勤, 等. 化学计量学用于中医药研究 [J]. 化学进展, 1999, 11(2): 208-212.
- [31] 何 敏, 沈 敏, 周家驹. 中药数据库的设计和建立 [J]. 计算机与应用化学, 1999, 16(5): 363-364.
- [32] 乔延江, 李澎涛, 苏钢强, 等. 中药 (复方) KDD 研究开发的意义 [J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(3): 15-17.
- [33] 陆文聪, 陈念贻, 叶晨洲, 等. 支持向量机算法和软件 ChemSVM 介绍 [J]. 计算机与应用化学, 2002, 19(6): 697-702.
- [34] 陈念贻, 陆文聪, 叶晨洲, 等. 支持向量机及其它核函数算法在化学计量学中的应用 [J]. 计算机与应用化学, 2002, 19(6): 691-696.
- [35] 丁亚平, 陈念贻. 导数光谱-支持向量回归法同时测定 NO_3^- 和 NO_2^- [J]. 计算机与应用化学, 2002, 19(6): 752-754.
- [36] Liu X, Lu W C, Jin S L, *et al.* Support vector regression applied to materials optimization of sialon xeramics [J]. *Chemometr Intell Lab Syst*, 2006, 82: 8-14.
- [37] 郭立玮, 陆文聪, 董 洁, 等. 数据挖掘用于中药水提液膜过程优化的研究 [J]. 世界科学与技术——中医药现代化, 2005, 7(3): 42-47.
- [38] 冯 瑞, 师昌绪, 刘治国. 材料科学导论——融贯的论述 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [39] 田昭武, 林华水, 孙建军, 等. 微系统科技的发展及电化学的新应用 [J]. 电化学, 2001, 7(1): 1-9.
- [40] 王宇华, 李堂军, 丁黎黎. 复杂大系统评价理论与技术 [M]. 济南: 山东大学出版社, 2010.

《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖

2011年3月18日,“书香中国”第二届中国出版政府奖颁奖典礼在北京隆重举行。《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖期刊奖,天津中草药杂志社总经理、《中草药》执行主编陈常青研究员代表《中草药》杂志参加了颁奖典礼。

中国出版政府奖是国家设立的新闻出版行业的最高奖,2007年首次开奖,每3年评选1次。第二届中国出版政府奖首次设立期刊奖。经期刊奖评委会办公室精心组织,认真评选,从全国1万多种期刊中评选出59种获奖期刊,其中期刊奖20种(科技类和社科类期刊各10种),提名奖39种(科技类期刊19种,社科类期刊20种)。

本届期刊奖评委会评委共40位,主要由期刊出版界专家、研究院所和高等院校各学科领域的著名专家学者及有关部门长期从事期刊管理的领导组成。本次评选组织工作充分体现了公平、公正、公开原则,获奖期刊代表了我国期刊业的最高水平,集中体现了我国期刊业近年来改革发展的突出成就,也体现出了党和政府对出版行业改革发展的高度重视和大力支持,体现了鼓励原创,激励创新,推动期刊实现跨越式发展的政策导向,必将激励更多的出版单位、出版人肩负责任,坚守阵地,与时俱进,勇于创新,多出精品力作。

《中草药》杂志于1970年创刊,40余年来,几代编辑工作者一直坚持“质量第一”,坚持普及与提高相结合的办刊方针。杂志以“新”——选题新、发表成果创新性强,“快”——编辑出版速度快,“高”——刊文学术水平和编辑质量高为办刊特色,载文覆盖面广、信息量大、学术水平高。严格遵守国家标准和国际规范,在此次评选中以优质的编校质量,广泛的品牌影响力获得了评委的一致好评,最终脱颖而出。这是《中草药》杂志继获得第二届国家期刊奖、第三届国家期刊奖提名奖、新中国60年有影响力的期刊、中国精品科技期刊、百种中国杰出学术期刊等奖项后取得的又一巨大荣誉!

衷心感谢广大读者、作者、编委和协办刊单位长期以来对《中草药》杂志的关心和支持!让我们携起手来,与时俱进,开拓创新,继续攀登,把中草药杂志社办成“汇集知识的渊藪、传播真理的阵地、探索奥秘的殿堂”,为中药现代化、国际化做出更大贡献!