

影响微粉硅胶粉体学性质的因素浅析及其在制剂应用中的研究

张芳, 韩丽*, 张定堃, 秦春风

(成都中医药大学中药资源系统研究与开发利用省部级重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 对微粉硅胶的粉体学性质进行了归纳,并对制备工艺、表面改性、干燥工艺等影响粉体学性质的因素加以分析;对多种结构的介孔二氧化硅及微粉硅胶的促崩解、助悬、促吸收等新用途进行了介绍。虽然微粉硅胶用于药物输送系统已有较多报道,但目前的研究都只局限于一些药物在动物细胞中的传递,在将来的实际应用中仍有许多问题需要解决,如体内代谢、急性和长期毒性、长期稳定性、循环性能等,特别是药物载药系统在体内的详细过程及毒理学研究,将微粉硅胶用于临床之前还要进行长期实验研究。

[关键词] 微粉硅胶; 粉体学性质; 介孔二氧化硅; 新用途

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0223-05

[doi] 10.11653/syjf2014060223

Analysis of Affecting Factors for Micromeritic Properties of Micro-silica Gel and its Research Progress in Applications of Preparation

ZHANG Fang, HAN Li*, ZHANG Ding-kun, QIN Chun-feng

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory of System Research and Development of Traditional Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China)

[Abstract] The micro-silica gel show a good prospect in new applications and new drug carriers for its unique microstructure. Initially, the micromeritic properties of micro-silica gel are summarized, the affecting factors of the micromeritic properties including preparation process, surface modification and drying process are analyzed. Then, mesoporous silica in a variety of structures and new applications of promoting disintegration, suspending, and strengthening absorption are reviewed in order to promote the application and development of the micro-silica gel in pharmaceuticals.

[Key words] micro-silica gel; micromeritic properties; mesoporous silica; new applications

近年药物制剂辅料微粉硅胶发展迅速,微粉硅胶的微结构及易于修饰的表面为拓展其应用空间奠定了基础^[1-5]。本文概括了微粉硅胶的粉体学性质并对其影响因素进行了简要分析,进一步阐述了微

粉硅胶在新型药物载体、促崩解、促吸收等方面的应用,为建立规范化的微粉硅胶辅料市场、促进微粉硅胶在辅料领域的进一步发展提供依据。

1 微粉硅胶的粉体学性质

微粉硅胶为无定型结构粉末,微结构呈絮状或网状。据文献报道,微粉硅胶粒径小,一次粒子(原级颗粒)的平均直径在20~40 nm^[6];比表面积巨大,相应的表面静电荷多,表面自由能高,表面活性大(易于周围的物质发生物理结合),因此单元颗粒易相互吸引靠拢发生团聚,形成团聚体(二次粒子)^[7]。

为全面了解微粉硅胶的粉体学性质,课题组对

[收稿日期] 20130501(005)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30973952)

[第一作者] 张芳,药剂学硕士,从事中药新技术、新工艺、新制剂研究, Tel: 028-61800127, E-mail: 502663891@qq.com

[通讯作者] *韩丽,教授,硕士生导师,从事中药新技术、新工艺、新制剂研究, Tel: 028-61800127, E-mail: hanliyx@163.com

微粉硅胶的粉体学性质进行了初步研究。于扫描电子显微镜(SEM)下观察到的微粉硅胶的表面特征见图1。通过马尔文 Master Size 2000 激光粒度测定仪可看到,二次粒子粒径 $< 10 \mu\text{m}$; BET (Brunauer Emmett Teller) 比表面积通常 $> 100 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, 孔隙体积(单点吸附总体积)一般 $> 0.58 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ^[8];具有一定的微孔(孔径 $< 2 \text{ nm}$) 体积,在一定条件下孔径可调,可作为药物输送的通道^[9];接触角为 0° , 润湿性好;吸水速率常数为 33.4, 吸水速率快,亲水性强^[10];沉淀法微粉硅胶松密度在 $0.08 \sim 0.18 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, 气相微粉硅胶松密度约 $0.04 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, 质地松泡,填充性差;休止角 $> 40^\circ$, 流动性较差;压片后测崩解时限,难通过二号筛,崩解性差。

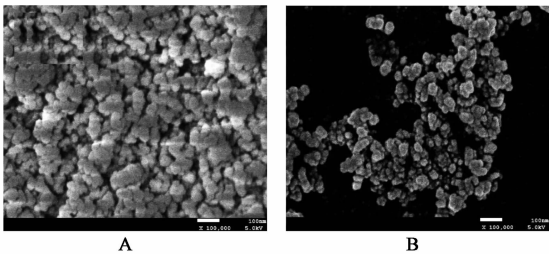


图1 沉淀(A)及气相(B)微粉硅胶的扫描电镜

2 影响微粉硅胶粉体学性质的因素

2.1 制备方法的影响

目前微粉硅胶的制备方法可分为物理法与化学法两种。物理法一般指机械粉碎法,国内常用的是气流粉碎机,制得的产品粒径在 $1 \sim 5 \mu\text{m}$;化学法主要包括气相法、沉淀法、溶胶-凝胶法。气相法以卤化硅为原料,在氢氧火焰生成的水中进行高温,制得二氧化硅(微粉硅胶);沉淀法以硅酸钠和酸化剂为原料,用酸化剂和硅酸钠溶液反应,生成的沉淀经分离干燥得二氧化硅;溶胶-凝胶法一般以硅酸酯为原料,经水解缩聚后逐渐凝胶化,然后经过一定的后处理(陈化、干燥)得到所需的胶体水合二氧化硅-气凝胶^[11]。气相法制得的二氧化硅叫胶体二氧化硅,由于经过高温煅烧含水量很低,通常又称胶体无水二氧化硅;沉淀法二氧化硅又称水合二氧化硅,日本药典中又名轻质无水硅酸。

凝胶-凝胶法所需设备简单,制得的微粉硅胶纯度高,适合实验室制备与研究;气相法与沉淀法原料廉价易得,生产工艺成熟,是微粉硅胶规模化生产的常用方法,粒径可达纳米级。与沉淀法相比,气相法制得的产品形状较为圆整;原级颗粒粒径更小,更易团聚成二次粒子,但二次粒子粒径大,分布较宽;流动性、填充性与亲水性更好。

2.2 表面改性的影响

微粉硅胶吸附水有两个层

面:物理吸附与化学键合^[12]。物理吸附依赖于二氧化硅大的表面积及较多的空隙;而化学键合是指二氧化硅表面的羟基与水通过氢键结合。因此,微粉硅胶具有强吸水性,易与环境中的水分结合而在生产、储存过程中发生团聚,影响微粉硅胶的分散稳定性;微粉硅胶表面是亲水疏油的,填充到有机介质中,难以充分浸润和分散,作用不能充分发挥。鉴于上述弊端,对微粉硅胶进行表面改性处理能拓展其应用范围。

微粉硅胶表面存在诸多羟基,能与含羟基的化合物发生反应;表面羟基中的氢原子带正电,易吸附阴离子^[13]。借助这两点,在微粉硅胶表面连接适宜的改性剂(如脂肪醇、硅烷偶联剂、环氧丙烷聚合物),使其表面由亲水疏油变为疏水亲油,同时增大粒子间的空间位阻,实现在有机介质中的均匀分散,增强微粉硅胶与有机介质的相容性。

改性后,粒径分布变窄,团聚现象得到改善。汪明飞等^[14]在沉淀二氧化硅的改性及其性能研究中发现,改性在一定程度上抑制了微粉颗粒的团聚,改性产品在有机相中分散性好,粒径分布由改性前的 $1 \mu\text{m}$ 左右变为 $100 \sim 300 \text{ nm}$;接触角增大,润湿性降低,孔径、孔容均增大,比表面积降低,二氧化硅凝胶湿滤饼直接用烘箱烘干且并未改性的产品与经正丁醇恒沸干燥后再用二甲基二氯硅烷改性的产品相比,接触角由 0° 增大为 137° , 平均孔径由 6.63 nm 增为 23.42 nm , 孔容由 $0.94 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ 增为 $3.30 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, 比表面积由 $459.4 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ 降为 $374.5 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ^[12]。表面改性强化了微粉硅胶的优势,弥补了微粉硅胶的不足。

2.3 干燥工艺的影响

在二氧化硅湿滤饼干燥过程中,其微细的孔道结构在水分逸出时将承受巨大的毛细管压力,会造成微观孔道的坍塌、粉体颗粒的团聚,影响最终产品的性能。选择适宜的干燥方式和干燥工艺条件能改善上述不良现象。目前常见的干燥方式除直接烘干干燥外,有恒沸干燥、溶剂置换干燥、超临界干燥以及冷冻干燥,工业中则常采用喷雾干燥和旋转闪蒸干燥等。王宝玉^[15]利用乙醇洗涤超重力连续化设备制备的二氧化硅湿滤饼,发现采用醇洗置换进行干燥能够较好地克服二氧化硅滤饼干燥脱水过程中的团聚;Deboer认为,在 $120 \text{ }^\circ\text{C}$ 温度下普通烘干干燥能除去二氧化硅所有物理吸附的水,而微孔中的水要到 $180 \text{ }^\circ\text{C}$ 才能除去;与普通烘箱干燥的产品相比,恒沸干燥产品团聚现象得到一定的抑制^[12];在恒沸干燥过程中,与 $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 的恒沸产

品相比,117 ℃的干燥产品孔容变小,平均粒径增大^[12]。

3 不同药典中二氧化硅(微粉硅胶)的不同质量标准^[16-19]

二氧化硅在不同药典中的质量标准见表1。欧

洲药典中收录的种类最全,疏水性胶体二氧化硅、胶体水合二氧化硅、胶体无水二氧化硅;与《美国药典》收录的疏水性胶体二氧化硅相比,除了含量有略微差别外,其余都相同;《欧洲药典》、《日本药典》、《中国药典》收录的水合二氧化硅的标准差别较大。

表1 不同药典中二氧化硅的不同质量标准

检查项目	pH	氯化物 /ppm	硫酸盐 /%	铁盐 /%	重金属 /ppm	灰分 /%	水分 /%	有机砷 /ppm	含量 /%	水分散 物质/%	溶于盐酸 的物质/%
欧洲药典①		250			25	6	6		99~100.5	3	
②	4~7	1 000	1	300	25	20			98~100.5		2
③	3.5~5.5	250			25	5			99~100.5		
美国药典①		250			25	6			99~101	3	
日本药典④		110		500	40	12	7	5	98		
中国药典⑤	5.0~7.5	1 000	0.5	150	30	8.5	5	3	99		

注:①疏水性胶体二氧化硅;②胶体水合二氧化硅;③胶体无水二氧化硅;④轻质无水硅酸;⑤水合二氧化硅。

4 微粉硅胶在制剂应用中的研究进展

宏观性质与微观结构密切相关,通过对微观结构的调节能实现对宏观性质的拓展。近年来,通过对二氧化硅孔径的控制、孔结构类型的改变、表面修饰改性及二氧化硅对药物的改性处理,使得二氧化硅在制剂学中产生了诸多新用途。

4.1 介孔二氧化硅(微粉硅胶)作为新型药物载体的研究进展 孔径根据大小的不同,可分为大孔(>50 nm)、介孔(又名中孔,2~50 nm)、微孔(<2 nm)。介孔二氧化硅纳米粒子(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)是在表面活性剂胶束模板存在下合成的,孔径在2~50 nm,表面活性剂作为结构导向剂通过静电作用使粒子聚合^[20]。MANs除了具有上述微粉硅胶的粉体学性质外,还具备孔径可调、介孔结构优良、合成可控、生物相容性等独特性质。

MSNs用作药物载体的类型有传统MSNs、空心MSNs、功能化MSNs复合材料、刺激-响应MSNs复合材料^[21]。

4.1.1 MSNs作为药物载体的影响因素 影响MSNs作为药物载体的因素有孔径、孔隙类型、表面积、孔容、表面修饰。孔径小,载药量少,释放速率慢;SBA-15孔径由8.2 nm增大到11.4 nm,牛血清白蛋白的运载量由15%增为27%^[22],MCM-41孔径变小,布洛芬的释放速率降低^[23]。药物在相连孔隙中的扩散速率比在未相连的孔隙中快;在比表面积和粒径相当的情况下,二维长管状孔隙结构优于三维立体结构,与三维立体的MCM-48相比,西洛他唑在二维长管状的MCM-41中的释放速率快^[24];一维似笼状的孔结构是最有前途的几何结构,与其他类

型的孔结构相比具有更高的载药量、较低的药物释放速率能达到长效的目的^[21]。其比表面积大,载药量多;孔容大,载药量多。互联孔结构用适宜的官能团修饰后,能有效地控制药物的吸附量和持续释放率;MCM-41经胺基修饰后,肝素载药量增加,释放率降低^[25]。

4.1.2 空心MSNs与传统MSNs的比较 空心MSNs与传统MSNs相比具有较大的空隙和中孔,较大的孔隙储存较多的药物,有序的中孔能为药物分子扩散和转运提供可行的通道。空心MSNs能达到最大载药量,药物可通过任一条可行的通道到达结构内部;而传统的MSNs吸收药物后,药物阻碍介孔通道,后吸收的药物难以到达内部,不能达到最大载药量。因此,空心MSNs的载药量大于传统MSNs。如作为抗癌药物的载体,空心MSNs能比传统MSNs负载更多的盐酸阿霉素^[26]。

4.1.3 功能化MSNs 功能化MSNs包括磁性MSNs复合材料和发光MSNs复合材料。磁性纳米粒子在靶向药物传递中有特别的应用,磁定位能持续引导药物至病变部位直至治疗完成,然后在外界磁场作用下移除药物。Alexiou等^[27]在肿瘤部位采用一个逐渐变化的磁场来积聚磁性纳米粒子,用电子显微镜可看到磁性粒子富集在肿瘤组织或细胞中。磁性MSNs的靶向性可提高药物的有效性,降低药物的毒副作用。对于观察药物在体内的输送途径而言,发光标记是一个实时、有效、简单的方法,利用发光材料标记二氧化硅后的复合材料作为药物载体,利于研究者识别、跟踪、监测,从而来评价药物释放与疾病治疗的效果,包封有化疗药物多柔比星和荧光素的MSNs可进行小鼠肿瘤的光学成像示踪和

肿瘤治疗^[28]。

4.1.4 刺激-响应 MSNs 复合材料 在 MSNs 表面修饰堵孔材料进行智能性响应的设计,使药物到达靶标前零释放,加强高效低毒的控释目的^[29]。堵孔材料通常包括软盖和硬盖。软盖即抗体、激素和高分子材料等,硬盖即金属氧化物、金属纳米粒等^[30]。Rim 等^[31]以磷酸钙作为介孔上的堵孔材料,通过 pH 响应触发达到释放药物的目的。

4.2 改善中药提取物的黏性,促进分散片的崩解 中药提取物成分复杂,往往黏性较大,水分难以浸透、分散,制成分散片后影响分散片的崩解。用微粉硅胶对中药提取物研磨改性,黏性降低,机制分析如下:中药提取物比表面积与孔隙体积很小,微粉硅胶的大,用微粉硅胶对中药提取物研磨改性,中药提取物在细化的同时比表面积及孔隙体积增大;接触角变小,润湿性增大,亲水性随之增加;同时微粉硅胶包覆在提取物表面,优先吸附环境中的水分,在粉体周围形成隔液层,降低黏性^[32]。秦春凤等^[10]利用微粉硅胶改性白芷提取物,改善其黏性;张定堃等^[8]在白芷提取物改性的基础上研究元胡止痛分散片,发现崩解时间明显缩短。

4.3 助流、助悬 微粉硅胶用作助流剂时主要用于增加颗粒流动性,改善颗粒的填充状态。微粉硅胶作为隔离物增加粒子间的距离,降低颗粒间的范德华力;还可以填充在离子表面的孔隙中,使流动得更快。Yohei Hoashi 等^[33]在研究使用具有高压缩力和高剪切力的机械混合系统探究干燥粉末有效的涂料方法中,使用微粉硅胶作为助流剂进行实验。微粉硅胶还可以用作润滑剂,降低颗粒间以及颗粒与冲头和模孔壁间的摩擦力。微粉硅胶作为助悬剂,增加混悬液中分散介质的黏度,包覆在分散物表面,阻碍微粒聚集,降低微粒的沉降速度。

4.4 促吸收、固化挥发油 微粉硅胶作为自微乳化给药系统的固体载体,能提高脂解速率,增加脂解后水性分散相中药物分配,促进药物吸收,改善自微乳化给药系统部分药物易从体系中沉淀出来、不利于药物吸收等不足^[34];挥发油易挥散、氧化,直接加入到制剂中易损失或发生变化而影响制剂的质量,在制剂过程中也常常会造成颗粒或粉体的流动性差、压片过程裂片等现象,微粉硅胶以一定的比例固化挥发油后,挥发油的体外溶出速率加快,受热稳定性提高^[35];姜黄素脂质体表面经微粉硅胶修饰后,稳定性得到显著提高,并可促进脂质体包载的姜黄素的口服吸收^[36]。

5 展望

各国药典均对微粉硅胶的性状、鉴别、检查、含量测定项目做出了规定,在某种程度上保证了微粉硅胶的安全性,但应用与性质密切相关,所以微粉硅胶的质量控制除药典规定外,还应有可行的行业标准,建立粉体学性质的相关参数指标^[37],为微粉硅胶在辅料领域的应用提供实际指导。

《药剂辅料大全》与《药用辅料手册》均提到微粉硅胶可用作崩解剂^[6]。崩解剂的有效润湿是作用发挥的关键^[38]。微粉硅胶亲水性强,能够有效润湿,但在实验中微粉硅胶压片后的崩解性能较差。个人认为,微粉硅胶成为优良崩解剂的最大障碍是微粉硅胶粉体颗粒的团聚及吸水后较大的毛细管压力所致微观孔道的坍塌。可能的解决方法有:选择适宜的干燥工艺,减少微粉硅胶成品的团聚及可能的孔道坍塌;控制微粉硅胶的合成条件,调节孔道在较大的孔径(如大孔),降低毛细管压力。

虽然微粉硅胶用于药物输送系统已有较多报道,但目前的研究都只局限于一些药物在动物细胞中的传递,在将来的实际应用中仍有许多问题需要解决,例如体内代谢、急性和长期毒性、长期稳定性、循环性能等,特别是药物载药系统在体内的详细过程及毒理学研究,所以将微粉硅胶用于人类之前还要进行长期实验研究。

[参考文献]

- [1] Tang F Q, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2012, 24(12): 1504.
- [2] Vivero-Escoto J L, Huxford-Phillips R C, Lin W. Silica-based nanoprobes for biomedical imaging and theranostic applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(7): 2673.
- [3] Du X, He J. Spherical silica micro/nanomaterials with hierarchical structures: synthesis and applications [J]. *Nanoscale*, 2011, 3(10): 3984.
- [4] Ji E L, Nohyun L, Taeho K, et al. Multifunctional mesoporous silica nanocomposite nanoparticles for theranostic applications [J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(10): 893.
- [5] Simovic S, Ghouchi-Eskandar N, Moom S A, et al. Silica materials in drug delivery applications [J]. *Current Drug Discov Technol*, 2011, 8(13): 250.
- [6] 罗明生, 高天惠. 药剂辅料大全 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2006: 804.
- [7] 李凤生, 姜炜, 付廷明, 等. 药物粉体技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 3.

- [8] 张定堃,韩丽,秦春风,等.微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及其促进元胡止痛分散片崩解的原理研究[J].中草药,2012,43(12):2372.
- [9] 袁丽,王蓓娣,唐倩倩,等.介孔二氧化硅纳米粒子应用于可控药物传输系统的若干新进展[J].有机化学,2010,30(5):640.
- [10] 秦春风,韩丽,张定堃,等.微粉硅胶研磨改性对白芷提取物性质的影响[J].中国药房,2012,16(1):9.
- [11] 朱捷.超细二氧化硅的制备和改性[D].北京:北京交通大学,2005:4.
- [12] 张苏明.超细 SiO₂ 的表面改性研究[D].北京:北京化工大学,2011.
- [13] 李建新,王磊,孙洪巍.纳米二氧化硅的制备、改性和在塑料中的应用[J].安阳工学院学报,2008(2):43.
- [14] 汪明飞,童跃进,张志建,等.沉淀二氧化硅的改性及其性能研究[Z].南宁:2011年全国无机硅化物行业年会暨落实行业十二五规划抓住机遇由大转强研讨会,2011.
- [15] 王宝玉,张苏明,郭锴,等.KH-570 表面改性超细 SiO₂ 的研究[J].北京化工大学学报:自然科学版,2010,37(5):30.
- [16] 欧洲药典委员会.欧洲药典(EP7.0)[S].2010:1039.
- [17] 美国药典委员会.美国药典(USP32-NF27)[S].2009:1336.
- [18] 日本公定书协会.日本药局方(JP15)[S].15版.2006:1087.
- [19] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.二部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:1179.
- [20] Fujiwara M, Shiokawa K, Zhu Y C. Preparation of mesoporous silica/polymer sulfonate composite materials [J]. J Molecular Catalysis. A: Chemistry, 2007, 264(1/2):153.
- [21] Yang P, Gai S, Lin J. Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery [J]. Chem Soc Rev, 2012, 41(9):3679.
- [22] Katiyar A, Thiel S W, Gulians V V, et al. Investigation of the mechanism of protein adsorption on ordered mesoporous silica using flow microcalorimetry [J]. J Chromatogra A, 2010, 1217(10):1583.
- [23] Shen S C, Ng W K, Chia L, et al. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: effect of pore and particle size [J]. Int J Pharm, 2011, 123:457.
- [24] Wang Y, Sun L, Jiang T, et al. The investigation of MCM-48-type and MCM-41-type mesoporous silica as oral solid dispersion carriers for water insoluble cilostazol [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 376:1254.
- [25] Wan M M, Yang J Y, Qiu Y, et al. Sustained release of heparin on enlarged-pore and functionalized MCM-41 [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2012, 4(8):4113.
- [26] Wang T T, Chai F, Wang C G, et al. Fluorescent hollow/rattle-type mesoporous Au@SiO₂ nanocapsules for drug delivery and fluorescence imaging of cancer cells [J]. J Colloid Interface Sci, 2011, 358(1):109.
- [27] Alexiou C, Schmid R, Jurgons R, et al. Targeting cancer cells: magnetic nanoparticles as drug carriers [J]. Euro Biophys J, 2006, 35(5):446.
- [28] Huang C C, Huang W, Yeh C S. Shell-by-shell synthesis of multi-shelled mesoporous silica nanospheres for optical imaging and drug delivery [J]. Biomater, 2011, 32:556.
- [29] 王昕,滕兆刚,黄小银,等.介孔二氧化硅纳米粒传递肿瘤诊疗药物的研究进展[J].药科学报,2013,48(1):8.
- [30] Zhao Y, Vivero-Escoto J L, Slowing I I, et al. Capped meso-porous silica nanoparticles as stimuli-responsive controlled re-lease systems for intracellular drug/gene delivery [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2010, 7:1013.
- [31] Rim H P, Min K H, Lee H J, et al. pH-Tunable calcium phosphate covered mesoporous silica nanocontainers for intracellular controlled release of guest drugs [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2011, 50(38):8853.
- [32] 杜松,刘美凤.中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析[J].中草药,2008,39(6):932.
- [33] Jonat S, Albers P, Gray A, et al. Investigation of the glidant properties of compacted colloidal silicon dioxide by angle of repose and X-ray photoelectron spectroscopy [J]. Eur Pharm Biopharm, 2006, 63(3):356.
- [34] 宦娣,易涛,刘颖,等.微粉硅胶对固体自微乳化给药系统小肠吸收的影响[J].药科学报,2011,46(4):466.
- [35] 蒋艳荣,张振海,胡绍英,等.胶态二氧化硅 SYLOID244FP 固化肉桂挥发油的研究[J].中国中药杂志,2012,38(1):53.
- [36] 李翀,邓丽,张焱,等.表面修饰二氧化硅的含醇脂质体促进姜黄素口服吸收[J].药科学报,2012,47(11):1541.
- [37] 饶小勇,刘微,曾文雪,等.不同交联聚维酮性能比较及其在中药中的应用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):18.
- [38] 韩丽,韦娟,张亿.粉体表面改性技术在中药分散片中的应用探讨[J].时珍国医国药,2010,21(4):920.

[责任编辑 邹晓翠]