

# 中药制剂生物利用度研究概况

李艳玲<sup>1,2</sup>, 王锦玉<sup>1</sup>, 杨德斌<sup>1,2</sup>, 董美虹<sup>1,2</sup>, 仝燕<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

**[摘要]** 生物利用度是药物安全性及有效性的重要评价指标。通过检索万方、中国知网及 OVI 等数据库, 对国内外近 10 年来 150 余篇相关资料进行全面的分析、整理和综述。从药物和生物两方面阐述了生物利用度的影响因素, 包括剂型、理化性质、制剂工艺、胃肠道生理环境、给药时间及途径等。基于此从前体药物设计、胃内滞留释药系统、环糊精包合技术、固体分散技术、共研磨技术、纳米技术等制剂技术方面探讨改善中药制剂生物利用度的研究方法, 以期对中药的现代化研究提供有意义的参考。

**[关键词]** 生物利用度; 影响因素; 制剂技术

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0372-06

## Research of Bioavailability of Chinese Materia Medica Preparation

LI Yan-ling<sup>1,2</sup>, WANG Jin-yu<sup>1</sup>, YANG De-bin<sup>1,2</sup>, DONG Mei-hong<sup>1,2</sup>, TONG Yan<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**[Abstract]** Bioavailability was important evaluation index of safety and effectiveness of drugs. Consult data library such as Wan Fang, CNKI, OVI and so on, comprehensive analyzed and reviewed more than 150 related data recent 10 years from domestic and abroad. Summarized the influencing factors of bioavailability from two aspects of medicine and biology, consist of the form of drugs, physicochemical property, the preparation technology, physiological environment of gastrointestinal, the delivery time and way and so on. Some new research ideas like the pro-drug strategy, the gastro-retentive drug delivery system, cyclodextrin closure technology, solid dispersion technique, co-grinding technology, nano-technology etc. for improving bioavailability of traditional chinese medicine (TCM) preparations were discussed in order to provide reference for the research on modernization of TCM preparations.

**[Key words]** bioavailability; influence factors; preparation technology

生物利用度是用药动力学原理研究和评价药物吸收进入血液循环的相对量和速率, 是客观评价一种制剂有效性的指标, 一般分为绝对生物利用度(被试口服制剂与其静脉注射剂的药-时曲线下面积之比)和相对生物利用度(被试制剂与其参比制剂口服后的药-时曲线下面积之比)。

按照生物药剂学分类原则<sup>[1]</sup>, 药物可以分为四类, 第 I 类为高溶解度、高渗透性; 第 II 类为低溶解度、高渗透性; 第 III 类为高溶解度、低渗透性; 第 IV 类为低溶解度、低渗透性。一般来说, 第 I 类药物易于从制剂中溶解释放后被机体所吸收, 其他三类药物制剂的生物利用度均不理想。为探索生物利用度的影响因素, 拟通过相应技术来改善药物生物利用度低的状况, 国内外学者进行了大量的研究, 现将近年来相关研究如下。

### 1 生物利用度的影响因素

#### 1.1 药物方面因素

**1.1.1 剂型** 在众多影响药物生物利用度的因素中, 剂型最为重要也最为复杂。不同剂型的同一剂

**[收稿日期]** 20121029(007)

**[基金项目]** 国家重大新药创制专项(2009ZX09301-005)

**[第一作者]** 李艳玲, 硕士, 从事中药新剂型研究, E-mail: yanlingli18@163.com

**[通讯作者]** \*仝燕, 研究员, 从事中药新剂型研究, Tel: 010-84027721

量同种药物,由于物质结构不同、载药形式、释放方式和速度不同,给药后药物溶出、吸收不同、在体内的运转过程不同,其生物利用度和药效往往也存在差异。如消炎痛片剂口服后,血药浓度达峰时间明显比同规格胶囊慢,且生物利用度仅为胶囊的70%;麦迪霉素混悬液和麦迪霉素普通栓剂在给药1.5 h后,血药浓度可达峰值,且在体内5 h即降至最低抑菌浓度以下,麦迪霉素微囊栓剂在给药后1 h,达到最高血药浓度,且可维持血药浓度大于最低抑菌浓度8~9 h<sup>[2]</sup>。这些充分说明剂型不同带来不等的生物利用度,故剂型的改变宜进行生物等效试验考察,即2种剂型生物利用度的比较。一般而言,临床上常用口服剂型的生物利用度顺序依次为溶液型>混悬剂>散剂>胶囊>片剂>丸剂>包衣片>包衣丸<sup>[3]</sup>,但这一次序可随处方和工艺的改变而发生变化。

### 1.1.2 理化性质

**1.1.2.1 药物多晶型** 药物多晶型是指某个化合物的固体状态至少存在2种或2种以上的不同分子排列方式。固体药物中多晶型是普遍存在的,由于多晶型自由能之间差异及分子间作用力不同,导致样品的溶解度存在差异,从而影响药物在体内的吸收,产生药效差异。如替莫唑胺(TM)存在2种不同晶型[TM(A),TM(B)]和1种粒状固体[TM(C)],3种不同形态TM胶囊的溶出速度为TM(C)>TM(A)>TM(B),在家兔体内的生物利用度TM(C)明显低于TM(A)和TM(B)( $P < 0.01$ )<sup>[4]</sup>。因此,在对固体药物原料和制剂加工过程中,应考虑晶型问题。保证固体原料药及其制剂在制备和储存过程中的稳定性,防止晶型发生转变;通过对多晶型药物各理化性质的比较和筛选,有利于选择和增进药物疗效。

**1.1.2.2 药物的溶解度** 药物吸收的前提是在吸收部位呈溶解状态,故水溶性是吸收的先决条件。据统计,目前至少有40%药物因溶解度问题应用受到限制<sup>[5]</sup>。中药有效成分筛选时,较多药理活性很高的成分溶解度差,要制成溶液剂或生物利用度高的固体制剂,必须设法增加其溶解度。如延胡索中延胡索乙素和延胡索素,以游离形式存在于植物中,难溶于水,临床上延胡索多用醋制,其生物碱和乙酸结合成易溶于水的乙酸盐,煎煮时有效成分易于溶出,从而提高生物利用度,增强疗效<sup>[6]</sup>。另外,脂溶性也是吸收的关键,缺少脂溶性的活性成分通过胃肠道时,被动扩散能力差,则吸收差。因此,活性成

分必须既有较好的水溶性,又有较高的脂溶性。

**1.1.3 辅料** 在制剂过程中加入的稀释剂、黏合剂、崩解剂,对药物的溶解、吸收及稳定性均可产生一定影响,从而影响药物生物利用度。如辛伐他汀是一种新型、高效的降血脂药,研究显示,不同辅料对其稳定性的影响值不同<sup>[7]</sup>。在制剂中加入亲水性辅料,可增加药物溶解度,从而提高生物利用度;加入疏水性辅料,可延缓制剂的崩解速度,达到缓释的目的。因此,在制备药物剂型时,应充分了解辅料的性质、结构、用法用量及与药物的配伍关系,力求辅料与药物的完美结合。

**1.1.4 制剂工艺** 制剂工艺涉及范围广泛,传统制剂技术有磷脂复合物技术、固体分散体技术、环糊精包合物技术等。进入21世纪以来,随制药生产设备的不断更新,药用机械和联动化计算普遍提高,电子计算机自动化控制深入到每个阶段,新辅料、新设备、新工艺不断涌现,大大促进了新药型、新技术的发展。新制剂技术包括微乳技术、纳米混悬剂技术、固体脂质纳米粒技术及共研磨技术等,一方面提高了难溶性药物的溶出速率,从而提高药物的吸收和生物利用度;另一方面降低了药物的刺激性和毒副作用。

**1.1.5 配伍** 中药的配伍是在长期临床实践中总结出来的,通过配伍,可增强药效,降低毒性与烈性,适应病症治疗需要。如黄连与肉桂配伍能增加肉桂主要效应成分肉桂酸的血药浓度,提高肉桂酸的生物利用度<sup>[8]</sup>;芍药苷是临床常用活血化瘀药赤芍的主要有效成分之一,但芍药苷的胃肠吸收很差,生物利用度低,临床将温里药胡椒、吴茱萸等与其配伍,测定小鼠血浆中的血药浓度,结果显示有显著提高<sup>[9]</sup>。

## 1.2 生理方面因素

**1.2.1 胃肠道生理环境** 胃肠道生理环境对药物的吸收有显著影响,如胃肠道的蠕动与排空、受试动物种属、食物、及pH等都会影响。其中主要因素为胃排空与肠蠕动。胃排空的速度可因病理因素发生变化。胃排空越快,药物的吸收快,生物利用度就越高。此外,胃的血流量、肠道菌丛也能影响药物的吸收。胃肠道环境因动物种类的不同而有很大差异,通常以大鼠、狗、猴、猪的消化道生理情况较为接近人体。食物对药物制剂生物利用度产生影响的原因有多种,尽管药物可能会与食物中某种特定的成分发生反应,但进食后药物吸收速度或生物利用度的改变主要与从空腹到进食后胃肠道生理状态,如胃

酸、胆汁、胰液的分泌,胃肠的蠕动,脏器的血流量和淋巴流量的改变有关。适当的饮食有助于药物的疗效,例如皮肤病患者服用异维甲酸时多吃脂肪类食物有助于药物的吸收<sup>[10]</sup>。而不适当的饮食不仅危害患者的健康,还有可能影响药物的疗效,甚至产生严重的后果。因此,对食物、药物相互作用进行研究,具有十分重要的临床意义。

**1.2.2 吸收前的药物降解** 胃内 pH 低,一些药物在酸性胃液中化学性质不稳定,逐渐被水解为无活性物质,降低了生物利用度。研究发现灯盏花素主要有效成分灯盏花乙素在人工胃液中不稳定,胃蛋白酶能使其降解,导致口服生物利用度低<sup>[11]</sup>。若缩短胃内停留时间或将药物制成肠溶制剂均可改善这些药物的生物利用度。

**1.2.3 药物吸收后的首过效应** 首过效应又称第一关卡效应,指口服药物在胃肠道吸收后经门静脉到肝脏后被代谢灭活,使进入血液循环的有效药量减少药效降低的现象。小肠上皮细胞中不仅含有转运体还含有多种与肝脏相同的代谢酶及细菌丛,这些成分共同组成了一道有效的机体保护屏障,但同时也对口服药物的吸收和利用产生一定的影响。如奥美拉唑(OME)口服易吸收,但生物利用度偏低,提示存在显著的首过效应,抑制 CYP3A4 活性后,能显著增加 id 途径下 OME 血药浓度<sup>[12]</sup>。因此,评价药物首过效应程度、明确其发生器官,并采取相应的干预措施,对提高生物利用度与临床疗效具有十分重要的意义。

**1.2.4 给药时间及途径** 研究表明,由于用药时间不同,给予相同剂量的药物后,其作用强弱差异很大。例如:氢氯噻嗪、螺内酯适宜在餐后服用,与食物包裹在一起,可增加生物利用度;驱虫药宜清晨空腹服用,可减少人体对药的吸收,增加药物与虫体的直接接触,增强疗效<sup>[13]</sup>。根据不同药物作用时间不同的特点,选择正确的给药时间可以提高疗效,减少不良反应,节约医药资源,提高用药依从性。对同一方剂而言,不同的给药途径吸收速度和生物利用度顺序为静脉 > 吸入 > 肌肉 > 皮下 > 直肠或舌下 > 口服 > 皮肤,但某些药物舌下或直肠给药时,吸收速度仅次于静脉注射或吸入给药。

**1.2.5 生理和病理因素** 生理状况不同的机体,生物利用度也不尽相同。通常女性比男性对药物更敏感,幼年比老年吸收药物更快。疾病影响机体的生理条件,也影响药物的生物利用度。如腹泻病人将大大减少药物的吸收,从而影响药物的生物利用度;

肝功不良时,主要经肝脏灭活的心得安、杜冷丁等药物的生物利用度提高,而经肝脏活化的可的松、强的松的生物利用度则降低;周围循环衰竭的休克病人,皮下或肌肉给药吸收差,以静注为宜<sup>[14]</sup>。

总之,对药物生物利用度的影响是多方面的,在新药的研究设计与实施过程中,应充分考虑这些因素,具体情况具体分析,以确保药物的临床疗效。

## 2 提高药物生物利用度的方法

**2.1 前体药物设计** 前体药物是指有生物活性的药物分子原型与前体基团所形成的衍生物在体内代谢转变为原型活性药物,故又称为生物可逆性药物。前药设计是提高药物生物利用度的有效途径之一,主要分为水溶性前药设计与脂溶性前药设计。水溶性前药设计的目的在于提高药物在水中的溶解度,这些前药载体包括磷酸类、氨基酸类和糖苷类等。如 HIV 病毒抑制剂难溶性药物安泼那韦制成磷酸盐前体药物福沙那韦后,溶解度提高,其给药剂量减少到原来的 25%,即能达到相同的药效<sup>[15]</sup>;葛根素在水中的溶解度较低,导致口服生物利用度比较低,徐凌晨<sup>[16]</sup>等以聚天冬酰胺衍生物为载体,合成了聚天冬酰胺-葛根素大分子前药,实验测得葛根素在水中的溶解度  $0.462 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,而前药在水中的溶解度  $72.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,可见前药的这种增溶方式是非常有效的。

药物经口服进入胃肠道后需要通过小肠黏膜才能进入人体循环,因此,具有一定脂溶性才能被吸收。脂溶性前药设计的目的在于提高药物的渗透性,这类前药主要以酯类载体为主,常用的有脂肪酸、甘油三酯和磷脂。血管紧张素转换酶抑制剂依那普利拉,其口服生物利用度仅 3%,而将其结构中的羧酸乙酯化得到前药依那普利,可提高脂溶性,口服生物利用度提高 36% ~ 44%<sup>[17]</sup>。

**2.2 胃内滞留释药系统** 胃内滞留释药系统是利用胃肠道局部 pH、胃肠道酶、制剂在胃肠道的转运机制等生理学特性,通过改变制剂的理化性质以延长药物在胃内滞留时间的给药系统。根据延长滞留时间的原理不同,主要分为胃漂浮制剂、胃沉降制剂、胃黏附制剂和胃膨胀制剂<sup>[18]</sup>。

胃漂浮制剂是根据流体动力学平衡原理设计制作<sup>[19]</sup>,口服后在胃液中呈漂浮状态的一种特殊缓释制剂。理想的胃漂浮片应具有以下特性:①与胃液接触后,其表面可水化形成凝胶屏障膜,虽膨胀但能保持原有片剂形状;②膨胀后的密度小于胃液的密度;③能在胃内缓慢溶解、扩散,并滞留较长时

间<sup>[20]</sup>。阿魏酸钠消除半衰期为 0.5 h,需要频繁给药,将其设计成胃漂浮型缓释片后,Beagle 犬体内药动学研究显示,消除半衰期明显延长,达到了很好的缓释效果<sup>[21]</sup>。

胃内黏附型制剂是通过在制剂中加入具有膜黏附性的聚合物,使其能利用静电吸引、氢键作用或与特定部位的特异性结合而黏附在胃黏膜上,从而延长其在胃内的滞留时间或与特定部位的作用时间,从而提高药物的吸收,提高药物生物利用度。如石杉碱甲对老年性痴呆症、重症肌无力和记忆力减退等具有较好的效果,考虑到特殊的用药群体,研制了石杉碱甲胃肠道生物黏附型缓释片,不仅满足了不同临床患者使用的需要,减少了石杉碱甲普通片的副作用,同时还有提高患者用药的依从性,使体内较长时间都能维持有效浓度等优点<sup>[22]</sup>。

当制剂的尺寸大于幽门时,可避免被排入十二指肠,从而延长胃滞留的时间。胃膨胀型制剂口服前的大小应便于患者吞咽,到达胃内后体积应立即增大,但同时应保证在药物释放完后制剂能逐渐溶蚀,安全进入十二指肠,防止制剂在胃内蓄积,导致毒副作用。该思路已成为近年来研究开发胃膨胀型制剂的一个重要的方向。

**2.3 制备成磷脂复合物** 磷脂复合物是意大利学者 Bombardelli 在研究脂质体时发现的一种新型载药系统。药物活性成分与磷脂结合形成磷脂复合物后,可使药物亲脂性明显增强,尽管药物在水中的溶解度并没有提高,但由于磷脂与细胞膜的高度亲和性,可促进药物分子与细胞膜结合而促进吸收,提高药物的口服生物利用度。如黄豆苷元的水溶性和脂溶性均相当差,生物利用度低,将其制成磷脂复合物,大鼠体内生物利用度测定表明,给予复合物后黄豆苷元的曲线下面积(AUC)为原料药的 3.48 倍,显著提高了黄豆苷元的口服生物利用度<sup>[23]</sup>。磷脂复合物大多黏性强稳定性差,使其在制剂成型方面具有一定难度。因此,如何克服磷脂本身的理化性质对制剂工艺造成的不便,从而改善活性成分的口服吸收是给药系统设计过程中需考虑的问题。

**2.4 环糊精包合技术** 环糊精包合技术是通过一定方法(饱和水溶液法超声法研磨法等)使难溶性药物分子的空间结构全部或部分包入具有中空结构的环糊精辅料中,形成易溶于水的包合物,从而增加药物表观溶解度的制剂技术。 $\beta$ -环糊精包合物已经广泛应用于制剂领域中,它可以增加药物的溶解度,提高药物的稳定性,防止挥发性成分挥发,从而提高

药物的生物利用度。挥发油为砂仁中的主要活性成分,但其容易受到光、空气、温度等因素的影响而使得含挥发油制剂的质量及疗效降低,张生潭<sup>[24]</sup>等人制成羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物,发现其可有效地防止挥发油的挥发,同时在水中的溶解度较原药提高了近 35 倍。Maria S<sup>[25]</sup>等人将槲皮素制成 $\beta$ -环糊精包合物,发现其溶解度增加超过 400 倍,大鼠体内生物利用度研究结果显示:其他还有关于川芎<sup>[26]</sup>、丁香<sup>[27]</sup>挥发油 $\beta$ -环糊精包合物的报道,所有研究结果皆表明制备环糊精包合物是提高药物生物利用度的有效途径。

**2.5 固体分散体技术** 固体分散技术是指制备制剂时将固体药物,特别是难溶性药物高度分散在另一种固体载体中的新技术。一般应根据相似相溶的机制选择药物相应的载体,常用制备方法主要有溶剂法(共沉淀法)、熔融法、溶剂-熔融法等。这种技术能够显著地增加难溶性药物的溶解度和溶出速率,延缓释药速度,提高难溶性药物的生物利用度,还可根据需要制备具有缓控释功能的制剂。向大雄等<sup>[28]</sup>制备齐墩果酸-PVP 固体分散物,药物的溶出度增加 8 倍。何丹等<sup>[29]</sup>采用减压干燥法制备丹参酮固体分散体,以丹参酮 II<sub>A</sub> 为检测指标,用高效液相色谱法进行体外溶出度的测定,也证明了固体分散体对丹参酮 II<sub>A</sub> 的增溶效果。

**2.6 自微乳给药技术** 自微乳化给药系统是由油相、非离子表面活性剂和助表面活性剂形成的各相同性、均一透明并包含药物的混合溶液,在环境温度(通常为 37 ℃)及温和搅拌的情况下,自发乳化形成粒径小于 100 nm 的微乳<sup>[30]</sup>。自微乳给药系统可以改善药物的溶出性能,提高药物的生物利用度,是疏水性、难吸收和易水解药物的优良载体。丁沐淦等<sup>[31]</sup>制备的水飞蓟宾自微乳化胶囊剂,大鼠体内药动学研究表明,比水飞蓟宾混悬剂的 AUC 提高了 11.7 倍。Ajeet KS 等<sup>[32]</sup>制备的依西美坦自微乳释药系统,在药物溶解度和生物利用度方面都有了较好的改善。此外,葛根素自微乳给药系统<sup>[33]</sup>,黄芩苷自微乳给药系统等<sup>[34]</sup>的生物利用度较普通市售制剂都有显著提高。

**2.7 共研磨技术** 共研磨技术通过降低药物的结晶度,增加表面积,改善可润湿性等作用促进难溶性药物的溶出。这种技术具有简便易行,成本低廉,无毒无害及效果明显等特点。游本刚等<sup>[35]</sup>采用共研磨法制备难溶性药物尼群地平共研粉末,健康家兔口服后,与参比制剂相比, $T_{max}$  变小, $C_{max}$  增大,AUC

明显变大,相对于参比制剂的生物利用度在 3 倍以上,可见本制剂技术能提高难溶性药物的吸收速率和生物利用度。在共研粉末中药物主要是以微晶状态存在,所以严格意义上不能称之为固体分散体。然而,这种剂型却能克服固体分散体存在老化现象这一缺点,不存在晶型转变问题,物理性质稳定,从而能提高保存时间<sup>[36]</sup>。

**2.8 超微粉碎技术** 超微粉碎技术是基于破坏植物细胞壁,促进植物细胞内成分溶解、扩散的原理运用于药物有效成分提取的新技术。从 20 世纪末开始,超微粉碎技术逐渐被应用到了中医药领域。从目前的研究结果来看,超微粉碎技术能明显提高药物体外溶出指标及其提取率,提高药物生物利用度,降低服用量,改善制剂品质,有利于难溶性成分的溶出等。刘莹等<sup>[37]</sup>研究表明超微粉碎后有助于提高白芨的药效,减少用药剂量,有利于剂型现代化。司南等<sup>[38]</sup>比较麻杏石甘汤超微粉与原饮片的有效成分麻黄碱和伪麻黄碱溶出率,表明前者 2 种有效成分含量明显高于后者。超微粉碎技术在有效成分的提取方面有许多独特的优势,并且不会对环境造成污染,且工艺操作简单、机械化程度高,但要达到产业化、在临床上广泛而安全的应用,仍然需要有相关成熟的标准来支持。

**2.9 纳米技术** 纳米技术自 20 世纪 80 年代被提出后,在医药领域展现出广阔的应用前景。在中药研究中应用纳米技术显著改变了药物的单元尺寸,使药物呈现新的理化性质和生物学特性。与传统药物相比,纳米药物不仅大大增加了生物利用度,加强了靶向作用,还降低了不良反应。Michael M 等<sup>[39]</sup>制备的塞来昔布纳米制剂与传统市售胶囊相比,AUC 和  $C_{max}$  增大, $T_{max}$  明显减小。赵巴根那等<sup>[40]</sup>对传统中药和纳米中药抗痛风贴剂的研究表明,纳米中药药物总成分的透皮吸收量以及其方剂中君药的有效成分的透皮吸收量明显高于传统中药组。鞠宝玲等<sup>[41]</sup>探讨四君子汤常态制剂及纳米制剂对急性肝功能衰竭小鼠肠屏障功能的影响,发现两者对小鼠屏障功能均具有一定的保护作用,但纳米制剂效果优于常态制剂,且用药量小。纳米中药的出现可大大提高中医药的现代化和标准化进程,但应用纳米中药,必须保证安全有效。因此,揭示中药纳米化后在药理、药效及毒理方面的变化规律,建立一套纳米理论与系统评价方法至关重要。

### 3 讨论

药物生物利用度参数是临床安全、有效用药最

主要的依据之一,而影响药物生物利用度的因素是多方面的、复杂的,因此,对于同一种药物,制剂时即要考虑到其溶解度的影响,又要顾及肠渗透性,并且应该结合体内试验和体外实验进行综合评价。至于药物吸收进入肠道后的代谢和排泌等过程,与药物的理化性质、胃肠道的生理环境、药物与药物、辅料、食物之间的作用等有很大关系,必须视各自的情况考虑,选择相应的提高生物利用度的制剂方法,以确保药物的临床疗效。

笔者认为,虽然广大学者在改善药物制剂生物利用度方面进行了探索并取得一定进展,但还有许多关键问题需要突破。尤其对于成分复杂的中药复方制剂,如何较为准确地测定其生物利用度,所选用中药活性成分指标是否能反映其整体情况等研究均不深入,应在化药研究基础上开拓新的道路。笔者相信,伴随着药学产业的蓬勃发展与各学科交叉融合的进步,对生物利用度机制建模的不断完善,以及生理信息的不断融入,其研究必定能进一步对制剂设计、临床研究等起到重要的推动作用。

### [参考文献]

- [1] Amidon G L, Lennernas H, Shah V P, et al. A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability[J]. *Pharm Res*, 1995, 12(3): 413.
- [2] 刘运德, 王津生. 三种剂型麦迪霉素兔体内的血药浓度测定[J]. *天津药学*, 2001, 13(3): 35.
- [3] 陈惠清. 中药剂型特点与疗效相关性探讨[J]. *中国中医药信息杂志*, 2005, 12(2): 86.
- [4] 王海钠, 张君仁, 庞华, 等. 替莫唑胺多晶型胶囊的溶出度及其在家兔体内的生物利用度研究[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2006, 44(9): 942.
- [5] Perrut M, Jung J, Leboevf F. Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes. Part I: Micronization of neat particles [J]. *Int J Phar*, 2005, 288(1): 3.
- [6] 王海秀, 杨惠敏. 延胡索醋制原理解析[J]. *中国药物与临床*, 2007, 7(3): 167.
- [7] 李燕, 赵利刚, 靖博宇, 等. 不同辅料对辛伐他汀片剂稳定性的影响[J]. *中国药剂学杂志*, 2009, 7(3): 101.
- [8] 陈广, 陆付耳, 王芳, 等. 黄连配伍提高肉桂效应成分肉桂酸生物利用度的研究[J]. *中国药学杂志*, 2008, 43(9): 696.
- [9] 杨祖贻, 裴瑾, 刘荣敏, 等. 温里药配伍提高赤芍效应成分芍药苷生物利用度的研究[J]. *中国中西医结合*

- 合杂志,2005,25(9):822.
- [10] 周慧民. 食物对口服西药的影响及对策[J]. 药物与临床,2012,2(2):100.
- [11] 荣娜娜,张伟,杨兆祥. 灯盏花乙素在模拟人体胃肠环境中的稳定性研究[J]. 云南中医学院学报,2011,34(10):30.
- [12] 方海明,梅俏,刁磊,等. 奥美拉唑肠道首过效应及机制研究[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(7):543.
- [13] 王莉莎. 浅谈药物正确服用时间[J]. 中国民间疗法,2012,20(4):75.
- [14] 马廷升,朱兰翠. 药物生物利用度影响因素的动态分析[J]. 怀化学院学报,2006,25(2):76.
- [15] Vierling P, Greiner J. Prodrugs of HIV protease inhibitors [J]. *Curr Pharm Des*, 2003, 9(22):1755.
- [16] 徐凌峰,陈强,袁勃,等. 一种葛根素大分子前药的合成与表征[J]. 材料导报,2008,22(10):150.
- [17] 曹锋,平其能,陈军. 口服前药研究:机遇与挑战[J]. 药学学报,2008,43(4):343.
- [18] Hascicek C, Rossi A, Colombo P, et al. Assemblage of drug release modules: effect of module shape and position in the assembled systems on floating behavior and release rate [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77(1):116.
- [19] 唐星. 口服缓控释制剂[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:247.
- [20] 谢秀琼. 现代中药制剂新技术[M]. 北京:化学工业出版社,2004:378.
- [21] 阮建山,韩松,王向军,等. 阿魏酸钠胃漂浮缓释片 Beagle 犬体内药动学研究[J]. 中国现代应用药学,2012,29(3):246.
- [22] 裘建成,孙建绪,高永良. 石杉碱甲胃肠道生物粘附片的体外评价[J]. 科学技术与工程,2005,5(14):987.
- [23] 黄彦,顾王文,高志伟,等. 黄豆苷元磷脂复合物的制备及大鼠体内生物利用度的研究[J]. 中国现代应用药学,2010,27(7):618.
- [24] 张生潭,汪铁山,林敬明. 春砂仁挥发油羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物的稳定性及增溶作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):53.
- [25] Maria S, Merav C, Alejandro S G, et al. Enhancement of Naringenin bioavailability by complexation with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin [J]. *Plos One*, 2011, 6(4):1.
- [26] 张立国,王飞霞,张超,等. 川芎挥发油的 $\beta$ -环糊精包合及其包合物的评价[J]. 中成药,2011,33(8):1432.
- [27] 韩林,张艳侠. 丁香挥发油 $\beta$ -环糊精包合物的制备研究[J]. 西北药学杂志,2011,26(6):4479.
- [28] 向大雄,陶昱斐,王峰,等. 齐墩果酸固体分散体形成和增溶机制研究[J]. 中草药,2002,33(4):311.
- [29] 何丹,杨林. 丹参酮 II<sub>A</sub> 固体分散体制备工艺研究[J]. 中国药业,2010,19(15):38.
- [30] 姚小军,蓝苑元,耿彤,等. 中药和天然药物自乳化释药系统的研究进展[J]. 现代药物与临床,2009,24(5):257.
- [31] 丁沐淦,龙晓英,陈莉,等. 水飞蓟宾自微乳化胶囊剂的制备及大鼠体内药动学[J]. 中成药,2012,34(2):242.
- [32] Ajeet K S, Akash C, Anshumali A, et al. Oral bioavailability enhancement of exemestane from self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Pharm Sci Tech*, 2009, 10(3):906.
- [33] 陈小新,原素,谢称石,等. 葛根素自微乳给药系统的制备及其质量评价[J]. 中草药,2011,42(8):1512.
- [34] 罗晓琴,杨建琼. 黄芩苷自乳化系统的处方设计及溶出度评价[J]. 中药材,2010,33(7):1157.
- [35] 游本刚,张娅梅,王瑞民,等. 尼群地平共研粉末的制备及其体内外评价[J]. 中国新药杂志,2011,20(15):1469.
- [36] Mura P, Faucci M, Gines Dorado J, et al. Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 30(2):227.
- [37] 刘莹,崔炯莫,李洪斌,等. 白及超微粉对大鼠实验性胃溃疡的影响[J]. 中草药,2008,39(3):397.
- [38] 司南,杨健,边宝林. 不同粒度麻杏石甘汤配方药材超微粉中麻黄碱与伪麻黄碱的溶出速率比较[J]. 中国中药杂志,2006,31(11):884.
- [39] Michael M, Corey B, Ron B, et al. Polymeric nanoparticles for increased oral bioavailability and rapid absorption using celecoxib as a model of a low solubility, high-permeability drug [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(2):427.
- [40] 赵巴根那,董清平,董华,等. 传统中药和纳米中药抗痛风贴剂体外透皮效率的比较[J]. 中医药学报,2010,38(5):74.
- [41] 鞠宝玲,徐艳敏,姚黎军,等. 纳米四君子汤对急性肝功能衰竭小鼠肠屏障功能的影响[J]. 中国微生态学杂志,2011,23(9):797.

[责任编辑 全燕]