

中药质量源于设计方法和应用:产品和工艺设计

戴胜云¹ 徐冰^{1,2,3} 史新元^{1,2,3} 张志强⁴ 张燕玲¹ 王耘¹ 乔延江^{1,2,3}

(1 北京中医药大学中药信息学系,北京,102400; 2 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室,北京,100029;

3 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心,北京,100029; 4 北京康仁堂药业有限公司,北京,101301)

摘要 药品质量源于设计(Quality by Design, QbD)是设计科学和制造科学的总和,设计思维和方法贯穿于药品研究、开发、生产和流通的全过程,设计对药品质量具有决定作用。中药设计是在中医药理论指导下,有效使用多学科的科学原理使中药质量满足临床防病治病需求的过程。本文总结了中药方剂设计、中药药物设计和中药剂型设计等中药产品设计内容,以及药辅合一理论指导下的中药制剂处方设计、中药制药工艺路线设计和制药工程设计等中药工艺设计内容。随着数据科学和人工智能的发展,基于大数据、知识和规则的中药智能设计方法,如专家系统(ES)、工艺分类系统(MCS)和智慧中药系统(iTCM)等,提高了中药设计效率,丰富了中药质量源于设计内容。

关键词 中药;设计科学;产品设计;工艺设计;智能设计

Chinese Medicine Quality Derived From Design Methods and Applications for-(I):Products and Process Design

Dai Shengyun¹, Xu Bing^{1,2,3}, Shi Xinyuan^{1,2,3}, Zhang Zhiqiang⁴, Zhang Yanling¹, Wang Yun¹, Qiao Yanjiang^{1,2,3}

(1 Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 2 Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China; 3 Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 100029, China; 4 Beijing Kangrentang Pharmaceutical Co. LTD., Beijing 101301, China)

Abstract Quality by design (QbD) is the total of design science and manufacture science. The design thinking and methods run through the entire process of drug research, development, production and circulation. Moreover, design is decisive for the quality of medicinal products. Traditional Chinese Medicine (TCM) design is guided by Chinese medicine theory and combines the effective use of multidisciplinary scientific principles to ensure the quality of TCM to meet the needs of clinical disease prevention and treatment process. This article summarized the TCM product design including formula design, drug design and dosage form design, and the TCM pharmaceutical process design under the theory of "unification of medicines and excipients" including the TCM formula design, TCM manufacturing route design and pharmaceutical engineering design. With the development of data science and artificial intelligence, TCM intelligent design methods based on big data, knowledge and rules, such as expert system (ES), manufacture classification system (MCS) and intelligent traditional Chinese medicine system (iTCM), which improved the TCM design efficiency and enriched the content of Chinese medicine quality by design.

Key Words Chinese medicine; Design science; Product design; Process design; Intelligent design

中图分类号:R283.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.004

药品质量源于设计(Quality by Design, QbD)是目前药品开发中使用较多的一种全面主动的药物开发策略,强调对药品开发过程中原辅料属性、生产工艺和产品性能三者之间关系的全面透彻理解,并将设计思维和方法贯彻从产品设计到工业化生产的全过程。QbD包括六个关键组成部分,即目标产品质量概况、关键物料属性、关键工艺参数、关键质量属性、设计空间和控制策略等,用于规范药品的开发和监督^[1]。QbD将产品质量由事后控制前移到事前设

计,保证产品质量的一致性。见图1。QbD由2部分组成,分别是设计科学和制造科学。设计是根据目标通过对产品的规划、设计、推理验证及仿真优化等过程,形成满足设计需求的实现方案。药物产品设计和制药工艺设计都属于设计科学范畴。

1 分类综述

1.1 中药产品设计 中药产品设计是在中医药理论指导下,根据中药特点进行的中药成药性能的设计。现代中药产品设计包括方剂设计、药物设计和

基金项目:国家中药标准化项目(ZYBZH-C-QIN-45);国家自然科学基金重点项目(81430094);国家自然科学基金项目(81403112)

作者简介:戴胜云(1989.11—),女,在读博士研究生,研究方向:中药智能设计,E-mail:daishengyun1228@163.com

通信作者:徐冰(1985.02—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药质量和先进工艺控制,E-mail:xubing@bucm.edu.cn;乔延江(1956.11—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中药信息学研究,E-mail:yjqiao@263.net

剂型设计等内容。中药药性理论和方剂配伍理论是中医药理论的重要组成部分,是中药有别于天然药的特征。本课题组综合数据库、数据挖掘和系统建模3大关键技术,构建中药方剂配伍的信息探索平台,为提高中药产品设计效率和临床安全合理用药提供理论指导与技术支撑。

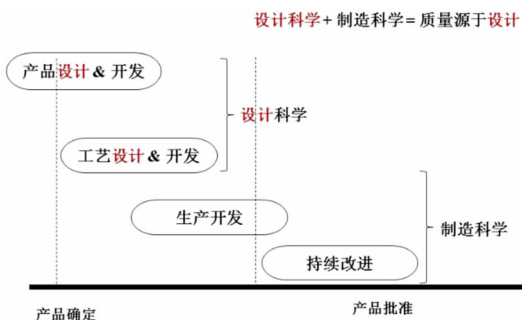


图1 质量源于设计与产品及工艺设计的关系

1.2 方剂设计 “证法方药,剂工质效”。方剂是中医药理论的指导下,在辨证审因、决定治法之后,选择适当的中药,按组方原则,酌定用量、用法,妥善配伍而成。方剂包括经典方剂、医疗机构制剂,但都以中医药理论为指导,源自于临床、验证于实践。本课题组结合现代设计对方剂配伍规律、中药药性理论建立了基于药性自相似原理的中药组分配伍方法和复方药设计方法^[2]。以药性自相似性原理为核心思想,建立了药性理论系统观;在实体语法系统的框架下,实现药性数学理论的建立,实现从证到方的自动设计^[3-5]。王耘等提出在中医药思想中结合系统生物学^[6-7]技术,探索药性在系统生物学层面的意义,从中药药性角度建立其药效评价方法^[8]。顾浩等研究了不同药对所能存在的常用药性组合模式,发现了常用药对的药性组合模式,这些组合模式与中医的治则治法有异曲同工之妙^[9]。颜素容以药性特征为基础,初步建立基于方剂药性特征的中药配伍模型,并通过具体实例说明此方法的有效性^[10]。张燕玲等提出了中药有效成分族群的概念,构建了中药有效成分族群辨识技术平台及数据库,含有常用500余味中药的2万余化学成分,1000余靶点活性成分辨识模型的数据信息平台,可开展方剂-中药-化学成分-中药有效成分群-疾病等多维信息之间的相关关系分析研究^[11-12]。

1.3 药物设计 从中药或天然药物中寻找活性物质,如青蒿素,是新药开发的重要途径之一。该途径首先通过化学分离手段获取大量化合物,然后通过各种活性评价模型筛选获得候选化合物,过程中耗费大量人力、物力,盲目性大且命中率低。计算机辅

助药物设计(Computer Aided Drug Design, CADD)是利用配体与受体2者之间相互作用的原理,结合高速计算和分子构象以设计优化出具有某一药效的先导化合物。CADD比湿法实验筛选更高效、更便捷,可加快药物设计和研发的速度。本课题组将传统中医理论与CADD技术结合,首先采用分子对接技术进行虚拟筛选,进而对化学物质与功效选择合适的分析方法,最终快速辨识和验证有效成分族群。为建立中药活性成分与其作用靶标间的关系,融合中药、中药化学成分、药物作用靶点、生化反应网络在内的药物作用机理自动解析系统,可由用户选择相应的药物名称(包括中药、化药和生物药),系统可自动输出药物作用的生物网络,为用户分析药物作用机理、预测药物新的活性、预测药物潜在不良反应。建立了基于生物网络的复方药物设计方法^[13-17],该方法以药物或中药作用的生物网络为基础,以特定疾病相关的生物网络作为限制条件,进行中药组分配伍或设计复方药物。张燕玲以冠心病疾病相关基因和靶点以及防治冠心病药物作用靶点为研究对象,分别构建了冠心病疾病网络和防治冠心病药物作用网络,并验证了网络的可靠性^[18]。为了解中药治疗冠心病机制,通过数据库检索及药效团筛选确定了丹酚酸B的作用靶点,根据靶点蛋白之间的相互作用信息进一步构建其静态蛋白相互作用网络,并整合冠心病表达谱构建疾病和正常状态下的共表达蛋白相互作用网络^[19]。

1.4 剂型设计 剂型是中药使用的具体形式,对药物的释放、吸收和疗效的发挥起到关键性作用,剂型设计也是中药产品设计的主要内容之一。中药剂型有40余种,传统中药剂型以丸、散、膏、丹、汤等为主。从国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)公布的2010—2015年受理、批准的中药新品种数据可以发现,口服固体制剂占到90%以上,其中片剂占到40%左右(图2a)^[20]。中药片剂按原料分可分为半浸膏片、全浸膏片、全粉末片和提纯片,在2015年版《中华人民共和国药典》一部收录的近300个左右的中药常用片剂中半浸膏片占常用片剂总数的2/3以上(图2b)。国家鼓励传统剂型的进一步研究开发,并基于传统剂型发展现代新剂型,如中药缓释制剂——雷公藤双层片,经过40年发展到丸剂、片剂、贴剂等多种剂型数十个品种,但以双层片疗效最好,并能减少对胃肠道的不良刺激^[21]。本课题组史新元教授采用分子模拟方法在介观尺度展现药物透皮过程的机理机制,并从宏观尺度用实

验证模拟过程的可靠性^[22-26],对中药经皮给药系统设计与开发奠定了良好基础。李和伟、董玲等在借鉴 BCS 的理念和方法的基础上,针对中药特点,提出中药生物药剂学分类系统的学术内涵、理论基础及研究思路,从多成分环境下成分 BCS 属性研究逐步上升到中药 BCS 整体性研究^[27-29]。

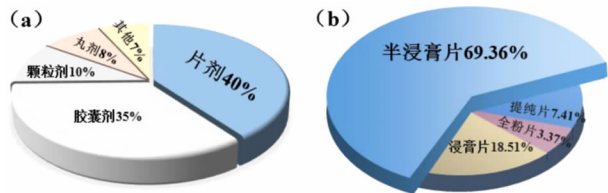


图2 中药常用剂型分类

1.5 中药工艺设计

在中药剂型确定后,可根据剂型要求设计中药处方和制剂工艺。处方设计主要是选择合适的辅料,以满足制剂成型。工艺设计包括工艺路线选择、工艺参数优化、工艺放大方法选择,以及满足商业生产需求的制药工程设计。

1.5.1 药辅合一 药物制剂包括原料和辅料,而辅料在药物发挥预防和治疗作用方面至关重要。“药辅合一”通常指制剂处方中部分中药兼任原料和辅料的双重角色,是中药制剂使用辅料的重要原则。

1.5.2 “药辅合一”指导中药炮制工艺设计 “药辅合一”作为药物制剂中常用的原则,既作为辅药,又常常作为制剂的赋形剂,以确保制剂的药效稳定性,并且可以保质减量,在传统中药制剂开发中至关重要。酒和醋为最常见的中药制剂辅料,主要通过减毒增效以达到安全用药目的^[30]。如甘草协调诸药以增加药效^[31],吴茱萸汁炒制黄连以增效减毒^[32],生姜制半夏同样可以减毒增效^[33]等。

1.5.3 “药辅合一”指导中药增溶促透设计 现代研究发现传统中药复方配伍使用辅料可促进溶出与吸收,受到越来越多的药学工作者的广泛重视。课题组史新元教授借助介观模拟方法研究中药薄荷醇对蛇床子素促透机理^[34]、冰片对氟尿嘧啶经皮促透过程^[35],并且建立了常用药物辅料数据库进一步研究药辅合一在中药增溶促透工艺中的设计^[36]。

1.5.4 “药辅合一”指导中药成型工艺设计 药物担任辅料角色,主要利用药物的物理化学性质与辅料相似来降低辅料使用量,实现处方加工与应用便捷性。对于固体制剂设计,有研究者对中药粉体按照其物理性质进行分类,测定粉体一系列物理性质,来设计中药口服固体制剂的成型^[37]。中药片剂中体现“药辅合一”特点最主要的是半浸膏片和全粉

片,某些主要含淀粉和纤维类物质的中药,经过粉碎后常常用作中药口服固体制剂的稀释剂和填充剂,保证药效,降低成本。此外某些富含淀粉或者纤维的中药还有助于剂型的崩解,对中药成型工艺设计至关重要。

1.6 制剂处方设计 制剂处方设计是根据药物的给药剂量、药物性质、医疗要求、给药途径和剂型特点等筛选辅料,确定辅料或赋形剂种类及用量的过程,其目的在于解决制剂的成型性、安全性、稳定性等问题。因此,制剂处方设计可以归纳对产品的了解、对原料和辅料及其组成的确定、对工艺路线的选择和优化。制剂处方设计是连接产品设计和工艺设计的纽带,起到承上启下作用。

1.7 工艺路线设计 2013年5月,Academy of Pharmaceutical Sciences (APS) 在 Nottingham 召开的会议中提出“BCS 到 MCS (Manufacturing Classification System, MCS): 从材料到制造的预测”的主题,随后在 APS 和 MCS 工作组的会议中对 MCS 的具体内容进行讨论^[38]。MCS,即生产分类系统,是类似于 BCS 的一种分类处理方式,主要是针对口服固体制剂的生产过程。这种结构化方法有助于工艺设计过程面临的共同挑战:如何合理选择特定药物的最佳生产路线。口服固体制剂主要有直接压片、干法制粒后压片、湿法制粒后压片和其他制法分别对应于 MCS 中第 I、II、III、IV 类生产方式。见图 3。对于以中药为原料的工艺设计,中药原粉、提取物(统称中药粉末)粉体的性质是影响工艺性能的重要因素,决定中药工艺设计适用于何种生产方式。中药粉末成型性差别较大,一般来说全草类、根茎类、花类多呈现良好的塑性形变,而果实种子类与直接粉碎中药为较差塑性形变。在个体上,根茎类的白芍、果实种子类的栀子以及直接粉碎中药山药发生低塑性形变,几乎不能成型,因此中药全草类、根茎类、花类、果实种子类与直接粉碎中药各表现不同的压缩特性,不能用同一种工艺路线完成所有中药的工艺设计。大部分中药粉末易于吸湿、软化、结块等不良性质,导致粉末流动性、填充性差,在进行工艺设计时根据不同原料性质分类考虑,能够提高生产效率。MCS 的未来发展可能涉及对前 3 种分类的细化,但是这些区域可能没有明显的界限,不同中药粉末性质有相对的重叠,故目前对 MCS 的分类仍处于初级阶段。

1.8 制药工程设计 中药制药工程设计以实现中药产品规模化生产和建立完善的质量监控体系为目标,设计的结果中应选择出经济、合理、环保的生产

流程、筛选出适宜的制药装备和质量控制条件。制药过程设计融合化学、药学和工程学为一体,学科背景复杂,主要包括物料与能量的衡算、基于模型的工艺放大以及计算流体力学(Computational Fluid Dynamics, CFD)和虚拟现实(Virtual Reality, VR)等新技术研究。

粒径	D4,3<80μm; D10>30μm; D90<1000μm	压实性	>1MPa (固相分数=0.7)
粉末流动性	有效内摩擦角<41°	压缩性	颗粒压缩性>1.7MPa
粉末密度	堆密度>1.5g/mL; 1.0<真密度<2.5g/mL	密度	堆密度>0.2g/mL (固相分数>0.14)
成片性能	20<压缩压力<125MPa (固相分数=0.85)	流动性	壁摩擦角<20°; 流动性函数系数>4
片剂机械性质	抗张强度>1.0MPa; 脆碎指数<0.2	固态性质	卡尔指数<35%; 熔点、玻璃转化温度均大于90℃
75°硬度<250MPa		稳定性	室温下>2年
颗粒形状	纵横比<1.5	含量均匀度	满足Rohr's标准
混合均匀性	RSD<2%		
	第 I 类 直接压缩	第 II 类 干法制粒	
	第 III 类 湿法制粒	第 IV 类 其他	
对湿敏感不适合该类生产方式;		该类生产方式主要是针对一些前面三种方法都无法完成生产的物料。一般借助一些改变原始物料性质的技术使这些物料适合于前面三种分类中的任何一种。	
密度小, 润湿性差, 表面光滑、流动性差、容易发生偏析等不适合前两类生产方式的物料。			

图3 工艺路线设计分类系统

计算流体力学是基于经典流体力学与数值计算两大方法基础上开展起来^[39], 结合计算机的计算能力和流体模拟情况, 通过数值求解流体运动及其传热传质守恒定律, 进而预测流体三大能量的转移。如将该方法用于探索中药提取液喷雾干燥过程, 基于结果建立流体能量传递规律, 进而对喷雾干燥设备改进和喷雾过程工艺优化做出指导^[40]。

虚拟现实技术是通过信息科学技术对复杂的数据、环境等进行可视化操作以及实时交互的环境^[41]。VR软件将药品生产各个岗位的标准操作规程融入虚拟场景中^[42], 但构建VR平台, 需要多项技术和多个学科协同来完成可持续化建设^[43]。项朝阳等利用Quest3D完成提取浓缩虚拟车间的设计, 可深入认识和掌握中药提取车间内的设备, 如提取浓缩机组、超临界萃取装置、陶瓷复合膜分离等^[44]。

为了生产出合格的药物制剂, 仅有合格原辅料和先进的制剂设备是不够的, 药物制剂的生产车间设计及生产过程的管理是保证药品质量的关键因素。GMP是药品制造车间设计和生产过程管理的依据^[45]。因此, 药物制剂生产车间的设计和其他的工程设计既有相同之处, 又有其自身的特点。工程设计是一项综合性、整体性工作, 涉及的专业多、部门多、法规条例多, 必须统筹安排。

1.9 新型药物产品与工艺智能设计方法

1.9.1 专家系统 专家系统是人工智能应用研究中的方向之一, 在提高新药研发效率、缩短新药开发周期、降低新药开发成本、促进交叉学科融合等方面都具有实际意义。从Bradshaw发表第一个用于处方设计

的专家系统后, 诸多企业、学校以及研究机构发表了大量相关论文。如Galenic Development System主要用于气雾剂、片剂、胶囊以及静脉注射剂的处方设计^[46]、目前所知唯一一个可用于局部给药处方设计的Boots System^[47]专家系统、仅适用于普通片处方设计的Cadila System^[48]专家系统、用于胶囊处方设计专家系统^[49-50]、用于脂质体处方设计的专家系统^[51]、用于片剂、颗粒剂等与粉末密切相关的口服固体制剂处方设计的SeDeM专家系统^[52]和用于固体分散体以及微乳的处方设计专家系统^[53]。此外, 国内关于处方设计的专家系统包括用于渗透泵控释制剂设计的专家系统^[54]以及用于干法制粒设计的专家系统^[55]。专家系统的应用加快了处方设计的效率和质量, 对保证产品质量的一致性有一定的帮助。

1.9.2 智慧中药系统(iTCM) 国外大型制药公司均重视在产品设计和生产过程中数据信息的积累。如美国Lilly公司自2009年始建立CRAVE数据库, 以规范格式积累近2000批次原料、中间体、工艺和产品测试数据, 用来指导企业新工艺设计和新生产批次问题的解决^[56]。中药生产过程中会产生大量的数据, 通过先进的分析算法对数据中的隐性知识进行分析, 数据和信息被抽象化建模后转化成知识, 通过“数据-信息-知识-智慧”路径实现中药智造, 是掌握中药质量形成规律、回归中药制造本质的有效、快速途径。

制剂原料物理属性的特征参数与相关制剂质量及生产性能密切相关, 本课题组通过大量制剂原料的物性参数的积累, 分别对这些参数进行了测定方法和计算方法的研究, 提出并建立粉体物理性质指纹图谱^[57]。除原辅料粉末, 对湿法制粒所制备的颗粒进行各个方面的分析, 建立颗粒的物理性质指纹图谱^[58]。将收集的一定数量的原料药理化特性、常用辅料信息以及制剂相关文献数据, 通过计算机编程转化为可利用的数据信息构建数据库。在工艺基础信息采集的基础上, 综合考虑数据分布、层级特点, 以及数据存储和提取、数据查询、数据安全性等需求, 运用SQL语言和C语言, 根据物理设计和逻辑设计建立数据库——智慧中药系统即iTCM(intelligent TCM)。数据库界面和部分内容见图4。数据库中主要包括原辅料性质参数, 同时也包括SEM图以及粒径测试报告, 后期将继续完善增加一些测试方法、操作规程、真密度测试报告、混合粉相关性质、压力曲线等信息, 数据的信息将随着实验的进行不断完善和充实。

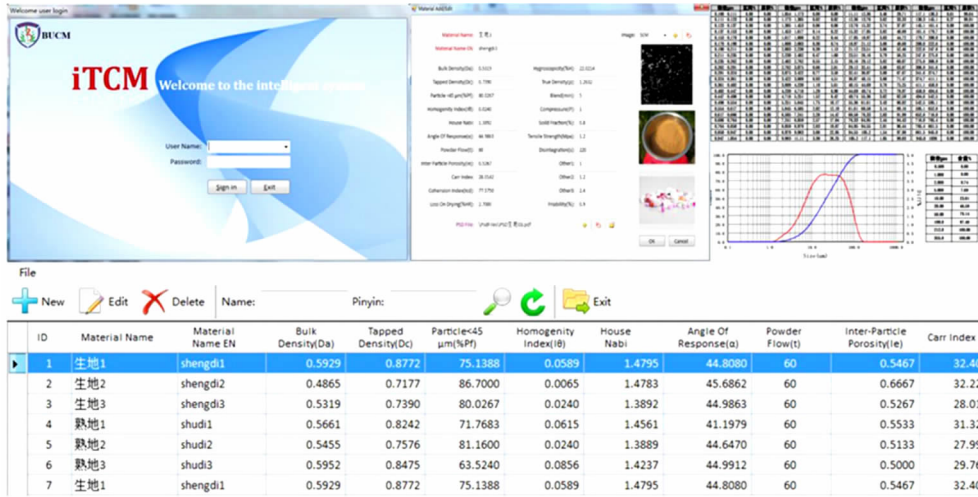


图4 智慧中药系统 iTCM 数据库

2 讨论

中药质量源于设计方法及其在产品与工艺设计中的应用体现了设计的重要性,设计的好坏及其全面性将直接影响中药产品的质量和工艺的稳定性。从传统的基于小样本设计到现代基于大数据全面深度设计的转变是目前中药产品和工艺设计中面临的主要问题,也是实现中药智能设计和智能制造的基础。中药产品设计是中药有效成分族群研究的集中体现,也是对中药有效成分族群进行验证和优化的重要途径;中药工艺设计面对工艺复杂、生产流程长、产品质量波动大等特点,通过中药制剂生产过程“全程优化”的方法保证中药产品质量的均一性和稳定性。设计是中药产品与工艺设计的核心也是质量源于设计的核心,实现在中医理论指导下,以临床疗效为指引,充分整合中医药学、生物学、化学和信息学等多学科的理论方法、技术和研究成果的产品和工艺设计,最终实现质量源于设计。

参考文献

[1] Lionberger R, Lee S, Lee L, et al. Quality by design: concepts for AN-DAs[J]. AAPS Journal, 2008, 10(2): 268.

[2] 袁斌, 张燕玲, 王耘, 等. 基于自相似性原理的药性理论系统观[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2371-2374.

[3] 王耘, 乔延江. 实体语法系统与中医药理论现代化[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2004, 6(5): 6-10, 87.

[4] 罗计, 王耘, 乔延江. 基于实体语法系统的中药方剂有效成分群辨识方法研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(3): 482-488.

[5] 郑尧, 王奎升, 王耘. 实体语法系统框架下的化工过程调控流图模型[J]. 计算机工程与应用, 2010, 46(13): 245-248.

[6] 杜梨. 基于分子网络的过敏性鼻炎的药物设计方法研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

[7] 李曼曼. 基于计算系统生物学的个性化氨基酸组合方案设计

[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

[8] 王耘, 史新元, 张燕玲, 等. 系统生物学意义下的中药研发与药性理论[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(1): 39-43, 23.

[9] 顾浩, 王耘, 肖斌, 等. 基于药性组合的药对配伍规律研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(11): 99-101.

[10] 颜素容, 王耘, 郑虎占, 等. 基于方剂药性特征的中药配伍方法初探[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(9): 585-587.

[11] 王耘, 李江, 石宇峰, 等. 面向数据挖掘的中药药性与功效数据库的建立[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(9): 95-97.

[12] 肖斌, 王耘, 乔延江. 中药药性与功效的关系研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(1): 31-33.

[13] 张乔. 基于阿霉素致心肌损伤模型发现丹参药效成分及作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

[14] 霍梦琪, 张燕玲, 郑世超, 等. 基于共表达蛋白相互作用网络探讨川芎嗪治疗冠心病的机制[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(12): 989-997.

[15] 郑世超, 任真真, 张燕玲, 等. 基于网络模块分析的降香黄酮类成分抗炎机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1565-1569.

[16] 顾浩. 基于生物网络的性味归经药性组合三联密码子作用机理解析及应用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[17] 张燕玲, 黄明峰, 乔延江. 基于网络关键节点分析的中药防治冠心病机制研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2359-2364.

[18] 张燕玲, 黄明峰, 乔延江. 基于生物网络探讨防治冠心病药物作用机制[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16): 2721-2727.

[19] 郑世超, 霍梦琪, 张燕玲, 等. 动态网络模块分析丹酚酸 B 治疗冠心病作用机制[J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 929-939.

[20] 佟笑, 陈玉文. 2010~2015 年我国中药新药注册申报审批情况分析[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(1): 125-129.

[21] 李天书. 中药缓释剂雷公藤双层片问世[N]. 民族医药报, 2002-09-27(001).

[22] Dai XX, Shi XY, Yin QQ, et al. Multiscale study on the interaction mechanism between ginsenoside biosurfactant and saikosaponin a [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2013, 396(6): 165-172.

- [23] Ding HO, Shi XY, Dai XX, et al. A Mesoscopic Simulation Study on the Solubilization of Menthol by Platycodin D[J]. *Journal of Engineering Science and Technology Review*, 2013, 6(2): 125-129.
- [24] Yin QQ, Wang R, Yang SF, et al. Influence of Temperature on Transdermal Penetration Enhancing Mechanism of Borneol: A Multi-Scale Study[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(1): 195.
- [25] Wang R, Wu ZS, Yang SF, et al. A Molecular Interpretation on the Different Penetration Enhancement Effect of Borneol and Menthol towards 5-Fluorouracil [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(12): 2747.
- [26] Yang SS, Wang R, Wan G, et al. A multiscale study on the penetration enhancement mechanism of menthol to osthole [J]. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2016, 56(11): 2234-2242.
- [27] 李和伟, 刘星, 王文婷, 等. 从皮肤微生态角度分析化妆品中的防腐、抑菌成分对皮肤健康的影响[J]. *日用化学品科学*, 2015, 38(6): 10-12, 52.
- [28] 李和伟. 多成分环境中中药口服吸收影响的评价方法研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [29] 刘洋, 隗丽, 董玲, 等. 多成分体系下中药生物药剂学分类系统的构建分析[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(23): 4479-4483.
- [30] 秦语欣, 谭鹏, 国伟, 等. 米醋对制川乌生物碱的影响[J]. *中成药*, 2015, 37(4): 828-831.
- [31] 许皖. 甘遂半夏汤中甘遂与不同品种甘草反药组合加减应用对腹水大鼠“毒—效”机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [32] 杨伟鹏, 王怡薇, 王彦礼, 等. 吴茱萸汁炮制对黄连抗炎药效和苦寒药性的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(8): 42-44, 47.
- [33] 张玉修. 基于古今药方纵横的半夏减毒增效配伍规律研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [34] 万光. 薄荷醇经皮促透作用及其机理的多尺度研究[D]. 北京: 首都医科大学, 2016.
- [35] 王冉, 史新元, 杨树芳, 等. 冰片对氟尿嘧啶经皮促透作用的多尺度研究[J]. *环球中医药*, 2017, 10(5): 517-522.
- [36] 丁振浩, 戴幸星, 史新元, 等. 常用药用辅料数据库的设计与构建[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2011, 13(4): 611-615.
- [37] 张定瑛, 杨明, 林俊芝, 等. 中药散剂的制法研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(1): 21-24.
- [38] Leane M, Pitt K, Reynolds G, et al. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms[J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2015, 20(1): 12-21.
- [39] 安德森. 计算流体力学基础及其应用[M]. 北京: 机械工业出版社, 2007: 2-3.
- [40] 杨嘉宁, 赵立杰, 王俊杰, 等. 计算流体力学在喷雾干燥中的应用[J]. *中国医药工业杂志*, 2013, 44(7): 729-733.
- [41] G Burdea. Virtual Reality System and Applications[C]. *Electro' 93 International Conference*, 1993.
- [42] 罗晓燕, 谢海春. 基于 MOOC 和 VR 技术制药工程专业实习教学新模式[J]. *药学教育*, 2017, 33(3): 65-68.
- [43] 项朝阳, 唐润华, 汪小根, 等. 基于虚拟现实技术的中药生产实训仿真实现[J]. *图学学报*, 2014, 35(1): 145-150.
- [44] 项朝阳, 段丹萍. 提取浓缩虚拟车间的设计与实现[J]. *自动化与仪器仪表*, 2014, 33(5): 195-201.
- [45] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 天津: 天津科学技术出版社, 2011.
- [46] Rowe RC, Roberts RJ. Artificial intelligence in pharmaceutical product formulations; knowledge-based and expert systems[J]. *Pharmaceutical Science Technology Today*, 1998, 1(4): 153-159.
- [47] Batrman SD, Jerome V and Mark R. The Development and Validation of a Capsule Formulation Knowledge-Based System[J]. *Pharmaceutical Technology*, 1996(20): 174-184.
- [48] Rowe RC. Expert systems in solid dosage development [J]. *Pharmazeutische Industrie*, 1993(55): 1040.
- [49] Lai S, Podczek F, Newton JM, et al. An expert system to aid the development of capsule formulation [J]. *Pharmaceutical Technology European*, 1998, 20(8): 994-1008.
- [50] Rowe RC, Wakerly MG, Roberts RJ, et al. Expert Systems for Parenteral Development[J]. *Pharmaceutical Science Technology*, 1995, 49(5): 257-261.
- [51] Yannis LL. A computer-based expert system designs and analyzes a 2(k-p) fractional factorial design for the formulation optimization of novel multicomponent liposomes[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1998, 17(1): 133-140.
- [52] Perez P, Suné-Negre JM, Miñarro M, et al. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2006, 64(3): 351-359.
- [53] Aleksander M, Renata J. Unified methodology of neural analysis in decision support systems built for pharmaceutical technology[J]. *Expert Systems with Applications*, 2007, 32(4): 1124-1131.
- [54] 张志宏. 基于神经网络理论的难溶性药物渗透泵处方设计专家系统的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [55] 曹韩韩. 中药干法制粒处方与工艺设计专家系统研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2015.
- [56] Shi Z, Hilden JL. Small-Scale Modeling of Pharmaceutical Powder Compression from Tap Density Testers, to Roller Compactors, and to the Tablet Press Using Big Data[J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2017, 12(1): 41-48.
- [57] 张毅, 徐冰, 孙飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(12): 2221-2227.
- [58] Cui XL, Xu B, Zhang Y, et al. Application of quality by design in granulation process for ginkgo leaf tablets (I): Comprehensive characterization of granule properties[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2017, 42(6): 1037-1042.