

中药缓控释制剂的研究现状及研发思路

许海玉^{1,2}, 张铁军^{2,3*}, 赵平^{1,2}, 朱雪瑜², 许浚²

1 天津中医药大学, 天津 300193;

2 天津药物研究院中药现代研究部, 天津市中药质量控制技术工程实验室, 天津 300193;

3 天津药物研究院天津药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室, 天津 300193

摘要 中药缓控释制剂研究起步较晚, 发展也较慢, 处在初级阶段, 但近年来, 中药复方缓控释制剂的研究报道逐年增加, 研究广度和深度显著加强, 已成为当前中药制剂研究的前沿和热点。现就中药缓释制剂的研究进展情况、制剂的类型进行综述并提出研究思路, 为中药缓控释制剂的研究和开发提供参考。

关键词 剂型; 体外评价; 药代动力学; 纯化; 中药缓释制剂

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 01-0030-05

Research progress and ideas of sustained and controlled release preparation of traditional Chinese medicine

XU Hai-yu^{1,2}, ZHANG Tie-Jun^{2,3*}, ZHAO Ping^{1,2}, ZHU Xue-yu², XU Jun²

1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2 Tianjin Research Center of Modern Chinese Medicines, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

3 Tianjin State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract Research on sustained and controlled release preparation of traditional Chinese medicine is in primary stage now because of its start late and its development slow. But the amount of the reports increase year by year, the scope become more and more wide and the depth get more and more deep in recent years. In order to study and to exploitate them, we summarize research progress about drug study, dosage form and *in vitro* evaluation of sustained release preparation of CMM and research ideas of sustained release preparation of CMM in this text.

Key words dosage form; *in vitro* evaluation; pharmacokinetics; purification; sustained and controlled release preparation of Chinese materia medica

国外的缓控释制剂研制开始于 20 世纪 50 年代末, 我国于 20 世纪 70 年代末和 80 年代初开始有专家队伍致力于研制缓控释制剂技术。经过几十年的发展, 以化学药为原料药的缓释制剂在药代动力学设计原理、辅料、成型工艺以及生物药剂学特性等方面进行了大量的研究, 也有许多成熟的品种如氨茶碱缓释片、新康泰克等广泛应用于临床^[1]。中药缓释制剂与化学药缓释制剂比, 起步较晚, 发展也较慢, 尚处在初级阶段, 但近年来, 中药复方缓控释制剂的研究报道逐年增加, 研究广度和深度显著加

强^[2]。开展中药缓释制剂的研究有利于提高中药的疗效, 降低不良反应, 改变中药传统剂型落后的特点, 有利于新材料、新设备、新工艺和新药物载体在中药中的应用, 为中药新药的研究和开发提供途径, 有利于中药的创新和提高中药研发水平。因此, 中药缓控释制剂研究已成为当前中药制剂研究的前沿和热点。

1 中药缓释制剂的研究进展情况

目前, 已有一些中药有效成分、有效部位及一些中药复方正在开展中药缓释制剂的研究, 这些药

收稿日期: 2009-12-12

基金项目: “十一五” 国家科技支撑计划资助项目 (2006BAI06A01, 2007BAI41B06)

作者简介: 许海玉, 男, 湖南永兴人, 在读博士, 主要研究方向为中药学及其中药药代动力学。E-mail: hy_xu627@163.com

* 通讯作者 张铁军 Tel: (022) 23006848 E-mail: tiezheng4@sina.com

物之所以选择缓控释制剂一般从下面两个方面考虑:一是从临床适应症上,主要以病情较重、病程较长、需要长期服药的慢性疾病为主,其中以抗癌、抗肿瘤药物居多。如从防己科植物粉防己 *Stephania randra* S. Moore 的干燥根中提取的粉防己碱制备缓释片,从槐角 (*Fructus sophorae*) 中分离得到的金雀异黄素制备成壳聚糖微球^[3],白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. F 中提取的白及胶被制备成白及微球^[4];其次是用于心血管疾病治疗的中药,如麝香 (*Moschus*) 的主要有效成分麝香酮制备的人工麝香缓释片^[5]、复方丹参骨架缓释片(由丹参和三七组成)^[6]等;再次是用于慢性胃炎、胃溃疡以及类风湿性关节炎等慢性病的治疗,如左金胃漂浮缓释片^[7]、雷公藤胃漂浮缓释片^[8]、甘草胃漂浮型控释片^[9]等;此外还有雷公藤缓释片用于治疗类风湿性关节炎^[10],葛根黄酮缓释胶囊用于治疗高血压引起的颈强项痛^[11]。二是从中药的有效成分或有效部位具有生物半衰期短,在胃肠道有特定的吸收部位,用药剂量窄,毒副作用大或者生物利用度低等生物药剂学的特性上考虑,需要制备成缓释制剂。如川芎嗪是由伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的根茎提取的有效成分,川芎嗪经胃肠道给药后,大部分在胃肠道迅速吸收,为了提高其生物利用度而制备成缓释片^[12,13]。从菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hant.-Mazz 中提取的黄酮类成分灯盏花素的血浆半衰期很短而被制备成脂质体^[14]。

已有些中药缓控释制剂申请了专利,有代表性的专利有马钱子生物碱脂质体及其制备方法、复方白芨微球、中药丹参有效部位及其缓释制剂与医药用途和制备方法、灯盏花素缓释胶囊及其制备方法、生脉缓释胶囊及其制备方法、含中药环维黄杨星 D 的缓释微丸和胶囊及制备方法、齐墩果酸口服缓释片剂的制备方法、复方丹参缓释片及制备方法等;有些中药缓控释制剂获得新药证书,如银杏叶缓释片、冠心苏合缓释胶囊、灯盏花素缓释片、黄杨宁缓释片、银杏叶提取物缓释胶囊、舒压缓释片、灯盏花素缓释胶囊、珍菊降压缓释胶囊等;也有些中药缓控释制剂被批准进入临床研究,如灯盏花素缓释片(治疗脑血管疾病)、黄杨宁缓释片(治疗心脏病)、银杏叶缓释片(治疗脑血管疾病)和苦参素缓释片(治疗乙肝)等十余个品种;已有上市的中药

缓控释制剂有雷公藤双层片和正清风痛宁缓释片两个品种。

2 中药缓控释制剂的剂型分类

中药缓释制剂的剂型主要有口服缓释制剂、注射缓释制剂、植入剂、凝胶剂等。其中大多数为口服缓控释制剂,而口服缓控释制剂又以缓控释片剂和缓控释胶囊最为普遍,近年来口服液体缓控释制剂也有较快的发展。

2.1 中药口服缓控释制剂

目前的口服缓控释制剂中片剂主要通过制成骨架片、漂浮片及渗透泵来达到缓控释的目的。骨架型是缓释制剂中最为多见的一种剂型,此种缓释片主要是利用骨架材料控制药物释放。根据骨架材料性质的不同,又可分为水溶性骨架片、不溶性骨架片、溶蚀性骨架片和混合材料骨架片。由于亲水骨架片制备工艺简单,释药变异小而最为常用。由立红等^[3]利用甲壳胺-海藻酸钠的聚合物作为新型缓控释制剂的复合骨架材料,制备葛根素缓释复合骨架片,缓释效果符合中国药典规定。胃内漂浮型以亲水凝胶为骨架,另加入一些附加剂(如碳酸盐等发泡剂以及高级醇和蜡类物质)来增加浮力,使之漂浮于胃液表面,从而延长药物的体内滞留时间,并使吸收增加,提高生物利用度。胃漂浮片用于治疗胃部慢性疾病如胃炎、胃溃疡等的药物或在胃部环境下稳定且易溶解吸收的药物等。目前多数口服缓释制剂在其吸收部位的滞留时间仅 2~3 h。而制成胃内漂浮片后可在胃内滞留时间长达 5~6 h,使药物以最大量溶液状态到达吸收部位,可延缓释放并增加吸收。左金丸临床上常用来治疗胃部炎症及溃疡性疾病,制备成胃内滞留漂浮制剂可相对减少用药次数和用药量,产生局部定向释药作用,掩盖苦味并减少“突释效应”对胃的刺激性,美化成品外观,提高患者的顺应性^[7,15-16]。缓释胶囊也是中药缓释制剂常用的剂型,缓释作用源于胶囊剂的内容物。郭建平等^[17]采用溶剂法将葛根黄酮与 EC、HPMC 等辅料制成固体分散体胶囊使药物释放时间延长,达到缓释的目的。

2.2 中药注射缓控释制剂

中药注射缓控释制剂主要是通过局部注射途径给药,用于机体局部、靶部位、或植入注射,并产生缓释作用的制剂。它可以直接向所希望产生缓释释药治疗的部位进行注射,来降低系统毒性,增加

治疗效果,在不影响治疗效果的前提下可以减少给药次数,可以提高病人的顺应性等。主要的中药注射缓释制剂的剂型有注射用微乳、注射部位持续释药的脂质体、缓控释微球、缓控释微乳剂等。已有报道的中药缓释脂质体有苦参碱脂质体^[18]、细辛脑脂质体、黄芩苷固体脂质体^[19]、姜黄素脂质体^[20]等,中药缓释微球有人参皂苷 Rg1 壳聚糖载药微球^[21]、淫羊藿苷壳聚糖/明胶微球^[22]、白及微球^[4]等。中药缓释微乳剂有鸦胆子油亚微乳注射剂,薏苡仁油亚微乳注射剂,大蒜油亚微乳等。

2.3 中药植入式缓控释制剂

中药植入式缓控释制剂是在一系列生物相容性好的有机及无机材料的基础上逐步发展起来的,此类系统相当一部分药物载体源于骨移植材料,它们承载的药物极其广泛,已报道的有多种抗生素、抗结核药、抗肿瘤药及促骨生长因子等。如曹斌等^[23]用现代技术提取丹参有效成分,再与 125 I 及赋形剂经特殊工艺加工制成植入型 125 I-丹参缓释剂,植入大白兔股骨内,对植入型丹参缓释剂进行药代动力学研究。结果植入后 27 d 内,血液内一直保持较高的丹参浓度;27 d 后血药浓度逐渐下降,持续至 33 d 左右。此研究初步证实植入型丹参缓释剂能够持续而稳定的释放出丹参药物达 30 d 左右,为后续的研究打下了基础。

2.4 中药凝胶缓控释制剂

中药凝胶缓控释制剂是一类含有两组分或两组分以上的、由固液两相组成、具有半固体性质的大分子网络体系的通称。它是近年来一种新兴的外用制剂,现已广泛用于缓释、控释系统。由于其具有粘附性、使用舒适、美观、易于清洗、符合现代生活需求等优点,倍受人们青睐。如姜洪芳等^[24]采用司盘-80 和三乙醇胺皂为复乳的乳化剂,以羧甲基纤维素钠(CMC₂Na)和聚乙烯醇(PVA2124)作为混合型亲水性凝胶基质来制备丹皮酚 W/O/W 型复乳型凝胶。制得的丹皮酚 W/O/W 型复乳凝胶具有缓释作用,并且药物浓度高,不易挥发,作用持久,成膜性好。

3 中药缓控释制剂的体内外评价研究进展

中药缓释制剂的评价方法的建立是中药缓释制剂发展的关键技术之一,是其发展的一个瓶颈。已有中药缓释制剂的大多数进行了体外释放度相关性研究,稳定性研究及临床观察等,而体内释药特性、

生物利用度、药物代谢动力学过程等体内生物药剂学研究则很少见。

3.1 中药缓控释制剂的体外评价

体外释放度是筛选中药缓控释制剂处方和控制其质量的重要手段,是保证制剂的安全性和有效性的常用方法。对于有效成分或有效部位的中药缓释制剂应选用至少一个或者几个指标成分进行释放度的测定,如积雪草总苷缓释片在处方筛选时,测定积雪草主要药效的 2 个指标成分——积雪草苷和羟基积雪草苷的释放度,筛选确定的辅料制备成缓释片,其指标成分在水中可维持 12 h 缓慢释放^[25];也有些中药缓控释制剂以多个成分进行释放度测定,能更好的控制中药缓释制剂的质量和反映其释药机理,如刘陶世等^[26]同时测定左金胃漂浮缓释片小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱在 8 h 内的体外累积释放率,结果表明,左金胃漂浮缓释片中 4 种生物碱的平均释放曲线相互之间的相似因子均大于 80,均以 Higuchi 释放模型为最佳拟合模型,释放机制均为扩散协同骨架溶蚀作用;但对于中药复方具有多组分、多靶点的作用特点,单独以一种或几种指标成分不能完全代表中药复方,近年有些学者提出从整体的角度控制中药的释放度并做了些探索,如刘清飞等^[27]以中药复方降压缓释片为模型药,采用 HPLC 法,建立中药复方降压缓释片的指纹图谱,分别以刺槐素、芦丁、木犀草素等主要成分为指标进行测定,结合色谱指纹图谱,计算体外释放度,探讨了多指标定量指纹图谱用于中药复方缓控释制剂体外释放度的评价。张继稳等^[28-31]提出建立多组分中药化合物组释放度评价的方法,以多组分中药化合物组的标准谱为参比,基于经典的最优化递推估算法 Kalman 滤波法,计算获得化合物组浓度后,各化合物实际浓度与其计算值的差别反映了该化合物组在释放过程中的同步性,具有中药的整体性和模糊性,并应用于对银翘解毒丸和银翘解毒片的释药特性和释药动力学的研究。

3.2 中药缓控释制剂的体内评价

中药缓释制剂药代动力学研究现在研究报道的少,不够深入,缺乏对中药在体内的整体性认识。大多数以中药有效成分的血药浓度进行评价,中药有效成分缓控释制剂一般都以有效成分进行药代动力学评价,如何蕾^[32]研究紫杉醇注射剂及自制紫杉醇纳米乳剂在大鼠体内的药动学,大鼠 iv 自制紫杉醇

纳米乳剂及注射液后的药时曲线均符合二室模型，显示紫杉醇纳米乳剂较注射液毒性降低，可在一定程度上延长药物在大鼠体内的循环时间；有效部位中药缓释制剂经常以有效部位中主要的化学成分为指标进行评价，如王建明等^[33]应用 Wistar 大鼠研究了苦参总碱贴片经皮给药后的体内药代动力学，以血中苦参碱和氧化苦参碱浓度之和代表苦参总碱，结果表明苦参总碱在体内为二室模型一级吸收过程；对于中药复方缓释制剂的药代动力学研究很多学者也是以复方中主要有效成分进行评价，如李大平^[34]研究双黄连粉针剂的主要有效成分黄芩苷的药理学，采用反相高效液相法，对 iv 双黄连粉针剂的家兔血药浓度进行检测，对所得数据用 3P87 程序进行分析，结果家兔体内黄芩苷的血药浓度随时间的变化符合开放式二室模型，在家兔体内为快速分布、缓慢消除的过程。也有一些中药缓释制剂采用生物效应法、药理效应法、毒理效应法、微生物法、血药浓度法与生物效应法结合的 PK/PD 模型等方法进行评价。

3.3 中药缓释制剂体外-体内相关性评价

中药缓释制剂的生物有效性，通过体内生物利用度试验固然最为理想，但此项工作费时、费事、消耗昂贵，不宜作为每批产品的常规测定。体外溶出度试验则是比较简单易行的方法。如经实验证明体外溶出度与体内生物利用度之间有相关关系，则该制剂的生物利用度就可通过溶出度有效地加以控制，用体外试验代替体内试验，使制剂的生物有效性得到合理评价。但这方面的研究报道还比较少。

4 中药缓释制剂的研究思路及其关键问题

由于传统中药具有“黑、大、粗”的特点，药效成分不明确，其研究内容包括药物成分的提取与纯化工艺、成型工艺、体外释药特性、药代动力学研究、药代动力学与体外释药度相关性研究、稳定性研究及临床观察等，而体内释药特性、生物利用度、药物代谢动力学过程等体内生物药剂学研究则很少见，特别是有关中药缓释制剂在设计原理、体内生物药剂学及质量评价体系等深层次方面的研究，目前尚处于空白。为提高中药缓释制剂的研究水平，提出如图 1 的研究思路。

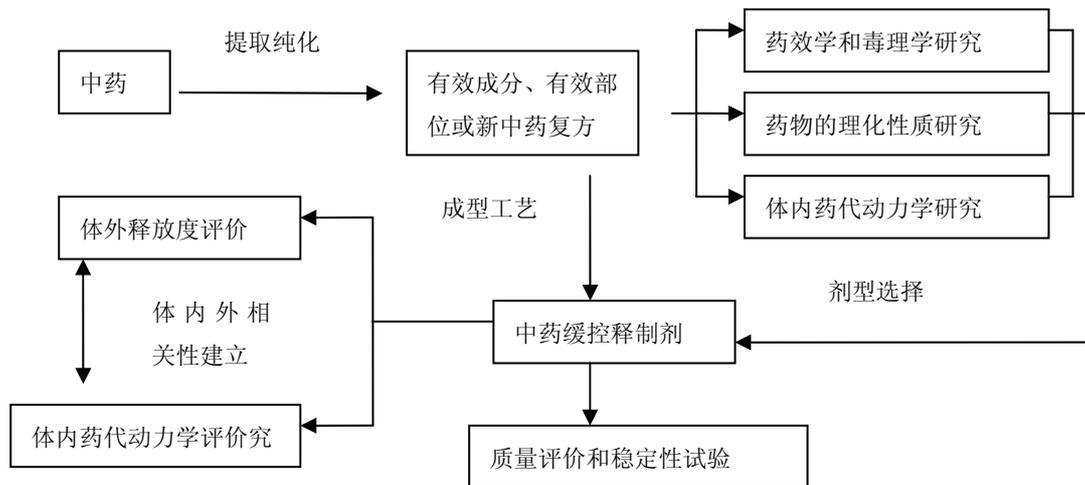


图 1 中药缓释制剂的研究思路

Fig 1 Research route of sustained and controlled release agents of CMM

在图 1 的研究思路中，笔者认为有三个关键问题需要解决：

4.1 加强中药的物质基础、物质基础的理化性质及其制剂前的药代动力学研究

中药缓释制剂必须加强物质基础研究。通过对中药的化学成分进行系统分离纯化，并结合药效学和毒理学评价确定药效物质，药物所治疗的适应

症，药物浓度和疗效及其毒性的关系等，探讨药物作用靶点和作用机制，也达到对复方中药的精制，便于制剂的成型。并对主要药效成分进行理化性质研究，如溶解度、pKa 值以及油水分配系统 ($K_{o/w}$) 等，以及制剂前的药代动力学研究并计算其参数如 C_{max} , $T_{1/2}$, AUC 等。通过这些研究，探讨中药缓释制剂研究的必要性和可行性，为缓释制剂的类型选

择和设计提供依据,从而为中药缓控释制剂的研究提供充足的立题依据,回答是否需要制备成缓释制剂,以及如何制备缓释制剂的问题。

4.2 创新中药缓控释制剂体内外评价方法

中药缓控释制剂是在西药的缓控释制剂理论上发展起来的,但是中药和西药是两个不同的体系,中药缓控释制剂要有自身的特点,特别是在中医药理论的指导下,应该从宏观上和整体上去发展中药缓控释制剂评价方法。如在体外释放度评价时,已有报道多指标定量指纹图谱用于中药复方缓控释制剂体外释放度的评价和多组分中药化合物组释放度评价方法,这些方法符合中药缓控释制剂的特点。但在体内药代动力学的研究比较少,未见较成熟的评价方法,刘昌孝院士^[35-39]倡导用代谢组学方法进行中药现代研究对促进中药科学研究提供了思路,适用于中药多组分、多靶点整体综合效应的药效评价及作用机制研究、安全性评价及质量控制的方法,把这些具有整体性的方法应用于中药缓控释制剂的研究,有利于提高中药缓控释制剂的研究水平。同时开展体内-体外相关性的研究,通过体外释放度的研究能够预测药物在体内ADME的过程,能够更合理的控制中药缓控释制剂的质量。

4.3 药用辅料的研究

中药成分较多,提取出膏量较大、稠,所以中药缓释制剂要求辅料的载药量大,一方面要求现在已有的辅料应用到中药缓控释制剂的研究和开发之中,特别是一些新的具有优良性能的辅料,载药量大,对不同理化性质的药物有着均衡释放的辅料。另一方面,中药的辅料有其特殊性,中药稠膏既是药物原料,起治疗作用,又有粘性起粘合剂作用,中药缓释片剂常选用淀粉多的药材,粉碎成细粉加入,起缓释剂、吸收剂和崩解剂的作用等特点,所以应该针对具体的中药缓释制剂开展系统的对辅料的用量及其种类的筛选。

5 结论

随着药物给药系统研究的迅速发展,原有的中药制剂已难以满足临床治疗的需要。加快中药缓释制剂的研究开发,是中药药剂学学科发展的需要,是临床应用的需要,是中药在现代条件下寻求发展的需要。但是中药大都是复方制剂,中药缓控释制剂在发展过程中遇到了一些问题,要取得突破是任重而道远^[40],必须在独特的中医药理论指导下,进

行系统的化学成分研究,并结合药理学和毒理学研究,得到新的现代中药,同时需要创新中药缓控释制剂的体内外评价方法,从而提高中药的疗效,降低毒性,提高中药的研发水平。总之,中药缓释制剂是中药制药工业发展和社会需要发展的必然趋势,具有广阔的开发前景。

参考文献:

- [1] 董方言. 现代实用中药新剂型新技术[B]. 2版. 北京: 人民卫生出版社.
- [2] 陈立兵, 葛卫红, 张继稳. 我国中药缓控释制剂的研究状态分析[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2007, 9(5): 83.
- [3] 吴婉莹, 李云谷. 金雀异黄素壳聚糖微球的制备方法[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 353.
- [4] 黎维勇, 杜端明, 冯敢生, 等. 白及微球的研制及其肝动脉栓塞实验研究[J]. 同济医科大学学报, 1999, 28(1):62.
- [5] 郭波红, 程 怡, 董 峥. 人工麝香缓释片的制备工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2708.
- [6] 张玉祥, 邱蔚芬, 王 林. 复方丹参骨架缓释片的研制[J]. 中医药导报, 2007, 13(8):85.
- [7] 赵新慧, 刘陶世, 段金廛. 羟丙基甲基纤维素对左金胃漂浮缓释片的漂浮性能和药物释放特征的影响[J]. 中成药, 2007, 29(7): 988.
- [8] 张 伟, 宋洪涛, 林方清. 雷公藤胃漂浮缓释片的制备和质量评价[J]. 中草药, 2009, 40(2): 210-214.
- [9] 胡志方, 郭慧玲, 胡律江. 甘草胃漂浮型控释片的药剂学初步研究[J]. 江西中医学院学报, 2005, 17(4): 34.
- [10] 李瑞琳, 刘沛霖, 吴旭初, 等. 雷公藤缓释片治疗类风湿性关节炎的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(1):10.
- [11] 魏凤环, 田景振, 王永刚. 葛根黄酮缓释胶囊的配方筛选与制备[J]. 中药材, 2005, 28(2): 134.
- [12] 魏颖慧, 李三鸣. 磷酸川芎嗪双层漂浮缓释片的制备及其体外漂浮性能考察[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(14):1089-1092.
- [13] 何 文, 罗 云, 王 芳, 等. 磷酸川芎嗪缓释片的研制[J]. 广东药学院学报, 2003, 19(3): 214.
- [14] 吕文莉, 郭健新, 平其能. 灯盏花素脂质体的制备及其理化性质的测定[J]. 中国天然产物, 2004, 2(5): 289.
- [15] 周毅生, 宋 华, 贾永艳, 等. 左金漂浮型缓释片的研制[J]. 中成药, 2007, 27(12): 1379.
- [16] 赵新慧, 刘陶世, 段金廛. 羟丙基甲基纤维素对左金胃漂浮缓释片的漂浮性能和药物释放特征的影响[J]. 中成药, 2007, 29(7): 988.
- [17] 郭建平, 孙其荣, 周 全, 等. 葛根黄酮胶囊的制备及

- 体外释放动力学[J]. 中草药, 2000, 31(1): 25.
- [18] 潘峰, 胡春梅, 潘黎军, 等. 粉防己碱阿霉素脂质体的制备与体外释放度的研究[J]. 中草药, 2009, 40 (2): 215-220.
- [19] 刘硕, 仵文英, 席枝侠, 等. 黄芩苷脂质体的包封率测定和体外释放度考察[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28 (5): 342.
- [20] 王兰, 葛雪梅, 郑艳, 等. 姜黄素及其脂质体的稳定性评价[J]. 食品科技, 2009, 34 (4): 240.
- [21] 吴帆, 范燕, 胡帆, 等. 人参皂苷 Rg1 壳聚糖载药微球的研究[J]. 武汉生物工程学院学报, 2008, 4 (4): 207.
- [22] 张爱华, 姚康德. 淫羊藿苷壳聚糖/明胶微球的制备及其体外释放研究[J]. 高分子通报, 2006, (4): 60.
- [23] 曹斌, 刘永辉, 王开友, 等. 植入型丹参缓释剂的研制与药代动力学研究[J]. 中国骨伤, 2002, 15 (7): 411.
- [24] 姜洪芳, 汪国华. 丹皮酚复乳型凝胶的制备[J]. 中草药, 2001, 32 (8): 704.
- [25] 郑小春, 王胜浩. 积雪草总苷缓释片的处方设计研究[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(11): 958.
- [26] 刘陶世, 赵新慧, 狄留庆, 等. 左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的体外释放规律和机制研究[J]. 中草药, 2008, 39(8): 1154.
- [27] 刘清飞, 王义明, 罗国安. 多指标定量指纹图谱用于中药复方缓释制剂体外释放度的评价[J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (2): 143.
- [28] 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 等. 多组分中药化合物组释放同步性评价方法[J]. 药学报, 2008, 43 (6): 647.
- [29] 凌喆, 张继稳, 陈立兵, 等. 应用中药物组释放动力学理论研究银翘解毒丸的缓释动力学及其同步性[J]. 药学报, 2008, 43 (11): 1140.
- [30] 陈立兵, 王中华, 傅丹丹, 等. 应用化合物组释放动力学方法评价银翘解毒片的释放特征[J]. 中国天然产物, 2008, 6 (6): 450-455.
- [31] 陈立兵, 张继稳, 顾景凯, 等. 中药制剂及给药系统的物质组释放/溶出动力学原理[J]. 中草药, 2008, 39 (5): 641-644.
- [32] [31]何蕾, 王桂玲, 张强. 紫杉醇纳米乳剂的体内外考察[J]. 药学报, 2003, 38 (3): 227-230.
- [33] 王建明, 全红, 吴婉莹, 等. 苦参总碱贴片体内药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7 (4): 29-30.
- [34] 李大平. 双黄连粉针剂的药代动力学研究[J]. 哈尔滨商业大学学报:自然科学版, 2003, 19 (4): 391-393.
- [35] 刘昌孝. 代谢组学与中药现代研究[J]. 河南大学学报(医学版), 2006, 25 (3): 1.
- [36] 刘昌孝. 我国药物动力学研究 50 年发展概述[J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27 (3): 127.
- [37] 刘昌孝. 代谢物组学在中药现代研究中的意义[J]. 中草药, 2004, 35 (6): 601-605.
- [38] 刘昌孝, 司端运, 万仁忠, 等. 代谢组学与天然药物和中药研究[J]. 中国天然产物, 2008, 6(2): 82.
- [39] Liu C X, Li C, Lin D H, *et al.* Significance and role of metabonomics in drug discovery and development[J]. *Asian J Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2004, 4 (2):87-96.
- [40] 魏元锋, 张宁, 冯怡, 等. 中药缓控释给药系统发展的问题[J]. 中草药, 2009, 40(5): 822-825.

天津中草药杂志社开通网上在线投稿系统

天津中草药杂志社编辑出版的4种期刊《中草药》、Chinese Herbal Medicines (CHM)、《现代药物与临床》(原刊名《国外医药·植物药分册》)、《药物评价研究》(原刊名《中文科技资料目录·中草药》)为提高稿件处理效率,更好地为广大读者和作者服务,从2010年1月开始中草药杂志社开通网上在线投稿系统。

1. 在线投稿请登录天津中草药杂志社网站: <http://www.中草药杂志社.中国或www.tipress.com> 点击进入4刊网页,在页面左侧有“在线投稿”链接,第一次登录按操作说明注册后进行在线投稿;作者可通过点击“作者登录”进行稿件查询。

2. 原则上不再采用电子邮件、纸质投稿。

在此,对广大读者、作者和编委对本社期刊长期以来的关心和支持表示深深的感谢!

天津中草药杂志社