

• 研究论文 •

药物溶出/吸收仿生系统研究丹酚酸 B 缓释片释放规律

李自强¹, 刘志东^{2,3,4}, 顾 慧¹, 刘 睿⁴, Haji Juma¹, 何 新^{1,2,3*}

1 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193;

2 天津中医药大学 教育部方剂学重点实验室, 天津 300193;

3 天津市中药化学与分析重点实验室, 天津 300193;

4 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 300193

摘 要 目的: 应用药物溶出/吸收仿生系统 (drug dissolution / absorption simulating system, DDASS) 研究丹酚酸 B 缓释片的体外释放规律, 为中药活性成分缓释制剂的设计提供新技术。方法: 分别采用 DDASS 法和我国药典收载的桨法对丹酚酸 B 固体制剂进行体外释放度试验, 高效液相色谱法定量, SPSS 软件对累积释放度进行释放模型拟合。改进 DDASS 装置使研究对象从药物固体粉末或颗粒剂扩展到片剂、胶囊剂等多种剂型, 分别评价丹酚酸 B 缓释片 DDASS 改进前、后和桨法中释放规律的相关性。结果: 丹酚酸 B 原料药及其缓释片在改进前 DDASS 模型中释药过程符合 Weibull 方程; 而丹酚酸 B 缓释片在改进后 DDASS 模型中释药过程符合一级动力学方程, 与桨法评价结果一致。DDASS 改进前、后与桨法释药规律相关性水平 r 值分别为 0.788 4 ($r_{5, 0.05} < r_{前} < r_{5, 0.001}$) 和 0.998 2 ($r_{后} > r_{5, 0.001}$)。结论: 丹酚酸 B 缓释片释药规律研究显示改进后 DDASS 法与桨法之间存在更为显著相关性。较之桨法, DDASS 法模拟了一个连续动态的、更接近人体消化道环境的释药过程, 表明该法评价药物固体制剂释药特性研究的合理性, 为药物剂型设计研究提供了新的技术平台。

关键词 药物溶出/吸收仿生系统 (DDASS); 桨法; 丹酚酸 B; 缓释片; 释放规律

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376(2010)05 - 0367 - 07

Evaluation on the release discipline of salvianolic acid B sustained-release tablets using a drug dissolution and absorption simulating system

LI Zi-qiang¹, LIU Zhi-dong^{2,3,4}, ZHU Cheng-cheng¹, LIU Rui⁴, HAJI Juma¹, HE Xin^{1,2,3}

1 College of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2 Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medical Formulae, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3 Tianjin Key Laboratory of TCM Chemistry and Analysis, Tianjin 300193, China

4 Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract **Objective:** Drug dissolution and absorption simulating system (DDASS) was used to evaluate the release discipline of salvianolic acid B sustained-release tablets. It is anticipated to establish a new technology and method for studying the sustained-release or controlled-release preparations of Chinese herbal drugs active components. **Methods:** DDASS method and paddle method were used to study the release feature of salvianolic acid B sustained-release tablets. High performance liquid chromatography method was used to determine the concentration of salvianolic acid B. SPSS software will be used to fit curves. The applications are expanded to tablets and capsules from powder and granules by upgrading the DDASS method. The correlations between DDASS method and paddle method and between upgraded-DDASS method and paddle method were both evaluated. **Results:** The releasing curves of the salvianolic acid B crude drugs and sustained-release tablets both conformed to Weibull equation in the DDASS methods, while the release

收稿日期: 2010-04-21

基金项目: 长江学者和创新团队发展计划; “重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09304-002); 国家自然科学基金项目 (30772778); 国际科技合作计划项目 (2007DFC31670)

* 通讯作者 何 新, 教授, 博士生导师。E-mail: hexintn@yahoo.com

equation of the sustained-release tablets was first order kinetic equations in upgraded-DDASS method and paddle method, respectively. The correlation coefficient of the release features of DDASS method and the paddle method was 0.788 4 ($r_{5,0.05} < r_{\text{before}} < r_{5,0.001}$), while the upgraded DDASS method and the paddle method was 0.998 2 ($r_{\text{after}} > r_{5,0.001}$). **Conclusion:** For salvianolic acid B sustained-release tablets, a good linear correlation is obtained between the cumulative dissolution rate in upgraded-DDASS method and the cumulative dissolution rate in the paddle method in the same length of time. Compared with paddle method, upgraded DDASS method simulates a continuous and dynamic drug-releasing course which is closer to course of drugs being transported through the gastrointestinal tract. The result confirms the reasonableness of upgraded DDASS method to assess the releasing features of solid preparations and establish a new technology platform for the study of devising drug preparations.

Key words drug dissolution and absorption simulating system (DDASS); paddle method; salvianolic acid B; sustained-release tablets; release feature

体外释放度试验是控制固体制剂质量和预测体内生物利用度的重要手段。各国药典均收载有释放度评价方法,其中最常用的是转篮法、桨法等。2001年, Kobayashi 等^[1]建立了连续动态的药物溶出/吸收仿生系统 (Drug dissolution and absorption simulating system, 简称 DDASS, 图 1-A)。2003 年, He 等^[2]完善了该模型,用数学模型和动力学参数表征药物变化规律的动力学特点。在此基础上, 2004 年, He 等^[3,4]建立了几种不同胃酸模型,阐明不同生理状况对药物释放度和吸收率影响。2005 年, Sugawara 等^[5]将该模型用于缓释颗粒制剂的吸收评价获得成功。目前该模型的应用研究已受到国内外同行广泛关注。本研究对现有 DDASS 进行改进(已申报专利, 图 1-B),使研究对象从药物固体粉末或颗粒剂扩展到片剂、胶囊剂等多种剂型。本文以丹酚酸 B 缓释片为研究载体,分别考察该制剂在桨法^[6]、DDASS 法及其改进后 DDASS 法中的体外释药规律,评价 DDASS 改进前、后与桨法释放规律的相关性,为药物剂型设计研究提供新技术和新方法。

1 材料与方法

1.1 药品和试剂

丹酚酸 B 对照品(质量分数>98%, 南京泽郎医药科技有限公司);丹酚酸 B 缓释片(规格 5.0 mg, 天津中医药大学中医药研究院制剂中心提供);水为纯水;乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器

1.2.1 主要仪器

SOTAX AT7 smart 溶出仪(瑞士 SOTAX 公司); Waters 600E 自动型高效液相仪(美国 Waters 公司); PHSJ—4A 型实验室 pH 计(上海精密科学仪器有限公司); Tomos Model 2-16A 高速离心机(美国 Tomos 公司); Merrler Toledo AX205 十万分之一天平(瑞士 Mettler Toledo 公司)。

1.2.2 药物溶出/吸收仿生系统 (DDASS)

药物溶出/吸收仿生系统 (DDASS)^[1-5], 如图 1-A 所示,其核心部位由药物溶解室(模拟胃, 10 mL)、pH 调整室(模拟肠, 10 mL)以及扩散池 3 个部分组成。与 CBS 程控全自动部分收集器(上海康华仪器制造有限公司)、DKB—501A 型超级恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司)、BT100—1F 型蠕动泵(天津市协达电子有限公司)、EMS—8A 磁力搅拌器(天津市欧诺仪器仪表有限公司)等共同构成该系统。

1.2.3 药物溶出/吸收仿生系统的改进

在 DDASS 基础上,改进该仿生系统,如图 1-B 所示:①在药物溶解室安装载药篮,使投入制剂位置固定、受力均匀。②在 pH 调整室安装 100 目不锈钢筛网,做为一级过滤装置;pH 调整室和扩散池之间安装微孔滤器,做为二级过滤装置,这样即能防止药物的流失,又能保证分析样品的清洁。

1.3 丹酚酸 B 分析方法的建立

1.3.1 色谱条件

色谱柱为 Agilent TC-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.5%甲酸溶液(29:71);体积流量 1.0 mL/min,检测波长 286 nm,柱温 30℃,进样量 10 μL。

1.3.2 专属性

在释放介质中按照丹酚酸 B 缓释片处方比例加入空白辅料做为空白样品,在空白样品中加入适量丹酚酸 B 对照品做为对照样品,从溶出系统中随机取样做为待测样品。样品分别经 0.45 μm 的微孔滤

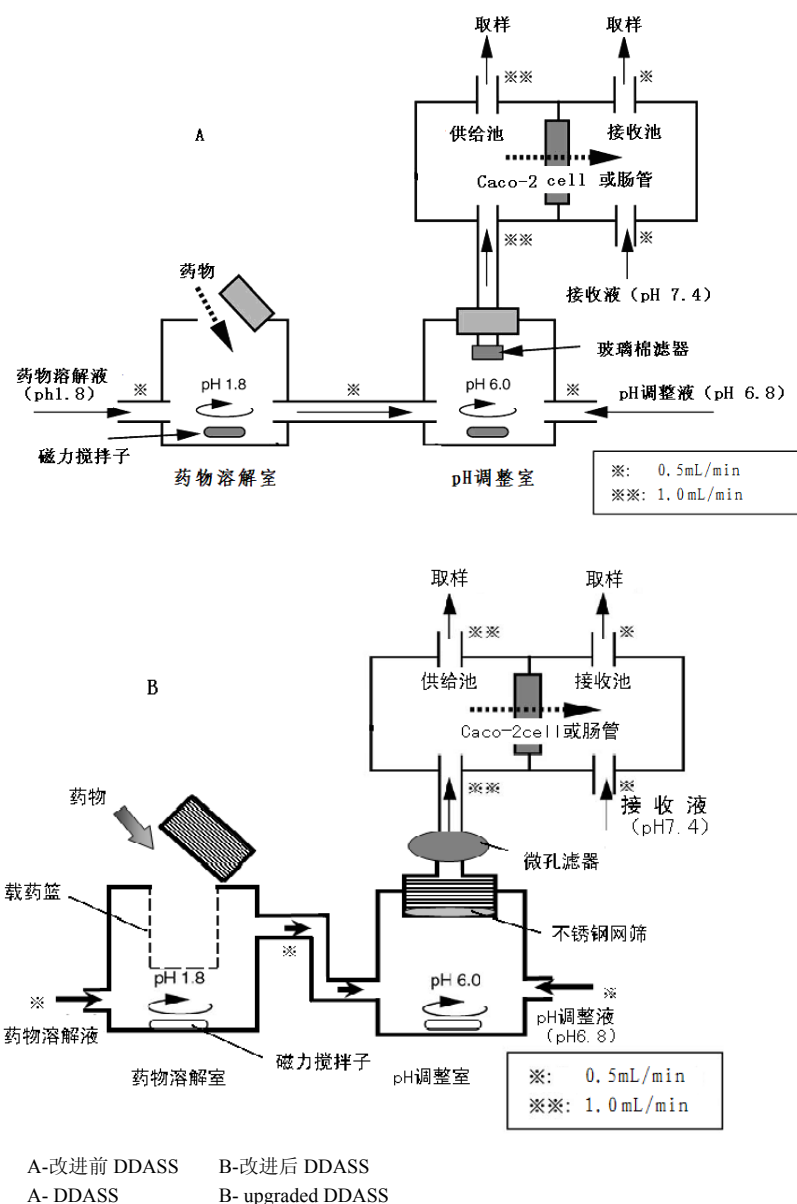


图1 药物溶出/吸收仿生系统 (DDASS)

Fig.1 Drug dissolution and absorption simulating system (DDASS)

膜过滤，按“1.3.1”项下条件测定。

1.3.3 线性范围

精密称定丹酚酸 B 对照品，用流动相制备成 210 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的储备液。将丹酚酸 B 储备液用流动相稀释制备成 21.00、14.70、8.82、4.41、2.21、0.88 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 系列质量浓度，按“1.3.1”项下条件测定峰面积，以丹酚酸 B 质量浓度为横坐标，以峰面积值为纵坐标进行线性回归。

1.3.4 回收率和精密度

精密吸取 1 mL 的 6.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 供试品溶液 9 份，分为 3 组，每组分别相应的精密加入相同浓度

对照品溶液 0.8 mL、1 mL、1.2 mL，混匀，经 0.45 μm 微孔滤膜滤过，按“1.3.1”项下条件测定。回收率结果以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。将上述溶液在 3 d 内测定，每天连续测定 3 次，计算各浓度日间精密度和日内精密度 RSD。

1.3.5 稳定性考察

取丹酚酸 B 缓释片释放度试验供试品溶液，按“1.3.1”项下色谱条件，分别于 0、1、2、4、6、8 h 测定室温下样品的峰面积，计算 8 h 内峰面积的 RSD。

1.4 体外释放度试验

1.4.1 桨法释放度试验

取丹酚酸 B 缓释片 6 片, 照缓释制剂释放度测定法第一法 (《中华人民共和国药典》(2005 年版) 二部附录 X D) [6], 采用溶出度测定法第二法装置 (附录 X C), 以水 900 mL 为释放介质, 转速为 75 r/min, 依法操作, 于 1、2、3、4、6、8、10 h 时分别取溶液 2 mL, 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 并即时在溶出杯中补充同温度的水 2 mL, 分别取续滤液。按“1.3.1”项下色谱条件, 高效液相法定量。

1.4.2 DDASS 法释放度试验

使用图 1-A 装置试验。丹酚酸 B 原料药投药量为 5.0 mg; 丹酚酸 B 缓释片投药量为 1 片/次 (规格: 5.0 mg/片), 每种剂型平行试验 3 次。将药物固体制剂加至药物溶解室中开始实验, 溶解的药物随药物溶解液流至 pH 调整室, 继而传送到药物扩散池。各溶液的流速由恒流蠕动泵控制在 0.5 mL/min; 使用样品程控自动收集器收集待测样品, 每间隔 5 min 收集 1 次。整个实验过程中保持各缓冲液温度为 37℃。待测样品按照“1.3.1”项下色谱条件定量。

1.4.3 改进后 DDASS 法释放度试验

使用图 1-B 装置试验。丹酚酸 B 缓释片投药量为 1 片/次 (规格: 5.0 mg/片), 平行试验 3 次。将药物固体制剂加至药物溶解室的载药篮中, 开始试验。其他过程按照“1.4.2”项下所述进行。

1.5 释放模型的拟合

计算不同时刻药物释放度和累积释放度, 绘制释放度—时间曲线和累积释放度—时间曲线。SPSS 11.5 软件拟合固体制剂体外释药方程, 考察该制剂在 5 种不同释放模型下的拟合方程和拟合优度 r 。不同释放模型的方程分别如下:

零级动力学方程: $Q=at+b$

一级动力学方程: $\ln(1-0.01Q)=at+b$

Weibull 方程: $\ln(1-0.01Q)=- (t-a)^m/b$

Higuchi 方程: $Q=at^{1/2}+b$

Ritger-Peppas 方程: $\ln Q=a \ln t+b$

式中 Q 为累积释放率 (%), t 为时间 (min), a 、 b 为常数。

1.6 累积释放度相关性考察

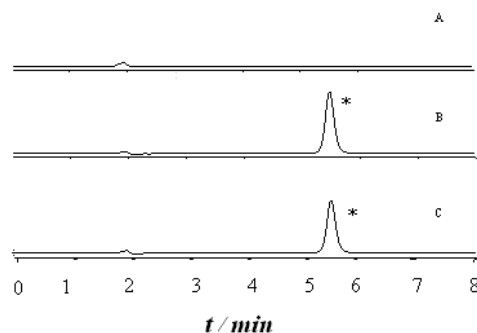
分别以丹酚酸 B 缓释片在 DDASS 法 (图 1-A) 和桨法中 1、2、3、4、6、8、10 h 所对应的累积释放度为考察因素, 进行相关性回归。其中, X 轴为桨法累积释放度结果, Y 轴 DDASS 法累积释放度结果。同法, 对改进后 DDASS 法 (图 1-B) 和桨法的累积释放度进行相关性考察。

2 结果与结论

2.1 丹酚酸 B 分析方法的验证

2.1.1 专属性

如图 2 所示, 可以看出辅料和释放介质对丹酚酸 B 色谱峰无干扰。



A-空白样品; B-对照样品; C-供试样品; *-丹酚酸 B

A-blank; B-control; C-sample; *-salvianolic acid B

图 2 丹酚酸 B 高效液相色谱图

Fig.2 HPLC Chromatograms of salvianolic acid B

2.1.2 线性范围

丹酚酸 B 线性回归方程为 $Y=6\,900.7X-3\,428.7$ ($R^2=0.9997$), 表明丹酚酸 B 在 0.88~21.00 μ g/mL 线性关系良好。

2.1.3 回收率和精密度

丹酚酸 B 的回收率和日内、日间精密度结果如表 1 所示, 表明该方法回收率、精密度皆符合要求。

表 1 回收率和精密度测定结果 ($n=3$)

Table 1 Results of recovery and precision ($n=3$)

加入量/mL	回收率/%	日内 RSD/%	日间 RSD/%
0.8	100.66 $\pm$ 2.03	1.07	1.38
1.0	98.58 $\pm$ 1.09	0.93	1.02
1.2	99.74 $\pm$ 1.24	0.75	0.95

2.1.4 稳定性考察

丹酚酸 B 供试品溶液于不同时间点峰面积的 RSD 为 1.47%，表明丹酚酸 B 供试品在 8 h 内稳定性符合要求。

2.2 体外释放度实验研究

2.2.1 桨法释放度

计算丹酚酸 B 缓释片不同时刻的累积释放度，并绘制累积释放度—时间曲线，如图 3 所示。按“1.5”项下进行丹酚酸 B 缓释片的释放数学模型拟合，5 种不同释放模型下的拟合方程和拟合优度 r ，如表 3 所示，丹酚酸 B 缓释片体外释放度最优拟合方程是一级动力学方程。

2.2.2 DDASS 法释放度

分别计算丹酚酸 B 原料药及其缓释片不同时刻的释放度和累积释放度，并绘制相应的释放度—时间曲线和累积释放度—时间曲线，如图 3、图 4 所示。按“1.5”项下分别进行丹酚酸 B 原料药及其缓释片的释放数学模型拟合，在 5 种不同释放模型下的拟合方程和拟合优度 r ，如表 2、表 3 所示。从表中可见丹酚酸 B 原料药及其缓释片体外释放度最优拟合方程均为 Weibull 方程。

2.2.3 改进后 DDASS 法释放度结果

计算丹酚酸 B 缓释片不同时刻的释放度和累积释放度，并绘制相应的释放度—时间曲线和累积释放度—时间曲线，分别如图 3、图 4 所示。按“1.5”项下进行丹酚酸 B 缓释片的释放模型拟合，在 5 种不同释放模型下的拟合方程和拟合优度 r ，如表 3 所示，丹酚酸 B 缓释片体外释放度最优拟合方程是一级动力学方程。

2.3 累积释放度结果相关性评价

2.3.1 DDASS 法与桨法相关性研究

丹酚酸 B 缓释片使用 DDASS 法和桨法累积释放度相关性水平，如图 5 所示，线性回归方程为： $Y=0.9107X+23.49$ ($r=0.7884$)。统计自由度 $v=$

表 2 丹酚酸 B 原料药释放模型拟合结果

Table 2 Results of released model fitting of salvianolic acid B raw material

释放模型	DDASS 法	
	拟合方程	r 值
零级动力学方程	$Q=0.82t+16.65$	0.849 8
一级动力学方程	$\ln(1-0.01Q)=-0.0303t+0.2549$	0.995 0
Weibull 方程	$\ln(1-0.01Q)=-(t-10.35)^{1.05}/38.61$	0.999 1
Higuchi 方程	$Q=12.084t^{0.5}-23.106$	0.942 1
Riter-Peppas 方程	$\ln Q=-1.42\ln t+3.78$	0.914 4

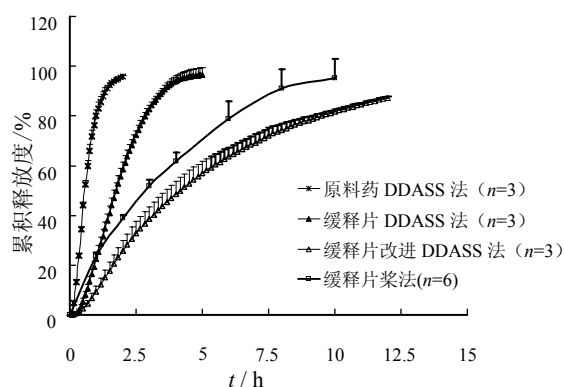


图 3 丹酚酸 B 原料药及其缓释片累积释放度曲线

Fig.3 Cumulative release curves of salvianolic acid B raw material and its sustained-release tablet

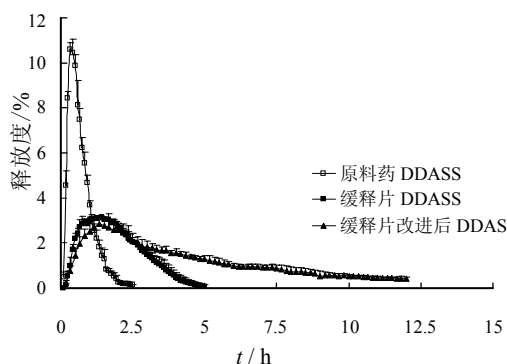


图 4 丹酚酸 B 原料药及其缓释片释放度曲线 ($n=3$)

Fig.4 Release curves of salvianolic acid B raw material and its sustained-release tablet ($n=3$)

表 3 丹酚酸 B 缓释片释放模型拟合结果

Table 3 Results of released model fitting of salvianolic acid B sustained-release tablet

释放模型	桨法		DDASS 法		改进后 DDASS 法	
	拟合方程	r 值	拟合方程	r 值	拟合方程	r 值
零级释放模型	$Q=0.13t+24.46$	0.941 1	$Q=0.37t+5.66$	0.924 6	$Q=0.12t+13.55$	0.926 7
一级释放模型	$\ln(1-0.01Q)=-0.0052t+0.17$	0.989 4	$\ln(1-0.01Q)=-0.0131t+0.5012$	0.980 8	$\ln(1-0.01Q)=-0.0029t+0.049$	0.999 7
Weibull 模型	$\ln(1-0.01Q)=-t^{1.07}/342.87$	0.994 6	$\ln(1-0.01Q)=-t^{1.01}/78.92$	0.987 5	$\ln(1-0.01Q)=-t^{0.63}/32.62$	0.987 5
Higuchi 模型	$Q=4.45t^{0.5}-8.87$	0.988 4	$Q=8.17t^{0.5}-33.58$	0.969 0	$Q=4.09t^{0.5}-17.14$	0.988 1
Riter-Peppas 模型	$\ln Q=0.62\ln t+0.68$	0.988 0	$\ln Q=1.73\ln t-4.61$	0.882 3	$\ln Q=1.07\ln t-2.23$	0.921 1

$n-2=5$, 临界相关系数: $r_{5, 0.05}=0.755$, $r_{5, 0.001}=0.951$, 故 $r_{5, 0.05} < r < r_{5, 0.001}$ 。表明 DDASS 法和桨法评价丹酚酸 B 缓释片体外累积释放度结果时, 释药规律存在相关性 ($0.001 < P < 0.05$)。

2.3.2 改进后 DDASS 法与桨法相关性研究

丹酚酸 B 缓释片使用改进后 DDASS 法和桨法累积释放度相关性水平, 如图 5 所示, 线性回归方程为: $Y=0.976\ 9\ X-12.71$ ($r=0.998\ 2$), $r > r_{5, 0.001}=0.951$ 。表明改进后 DDASS 法和桨法评价丹酚酸 B 缓释片体外累积释放度结果时, 释药规律存在显著相关性 ($P < 0.001$)。

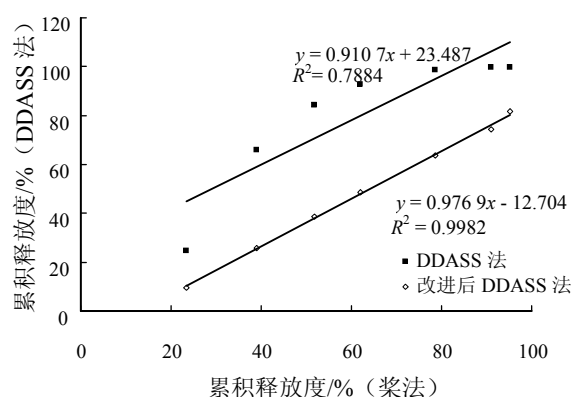


图 5 DDASS 法和桨法累积释放度相关性

Fig. 5 Correlation of cumulative releases between DDASS and oar methods

2.4 结论

丹酚酸 B 原料药及其缓释片在 DDASS 法中释药过程符合 Weibull 方程, 而丹酚酸 B 缓释片在改进后 DDASS 法和桨法中释药过程符合一级动力学方程。改进后 DDASS 法与桨法释放度结果相关性水平 ($r=0.998\ 2$) 明显的优于改进前 DDASS 法 ($r=0.788\ 4$)。较之常用的转篮法、桨法, 它成功模拟了一个更接近人体消化道环境、连续动态的过程, 能检测到每时刻药物的释放度。表明该改进后 DDASS 法评价片剂等固体药物制剂释药特性的合理性, 为药物剂型设计研究提供了新技术和新方法。

3 讨论

目前, 我国药典^[6]收载的溶出度试验方法有转篮法、桨法、小杯法, 美国药典^[7]收载的溶出度试验方法有转篮法、桨法、流通池法等 7 种。药物溶出速度可用 Noyes-Whitney 方程描述: $dw/dt = (C_{sat} - C_{sol})KS/h$, 其中 dw/dt 为溶出速度; C_{sat}

为药物溶解度; C_{sol} 为任一时刻溶液浓度; K 为溶出速率常数; S 为固体药物表面积; h 为停滞层厚度。方程中 $(C_{sat} - C_{sol})$ 为扩散层与胃肠道溶液主体的浓度差, 需满足漏槽条件 ($C_{sat} > C_{sol}$), 即溶出介质的体积不少于形成药物饱和溶液量的 3 倍。DDASS 法是近年发展起来的用于评价固体药物外溶出/吸收特征的新方法^[1-5]。该装置连续动态、恒量恒速补充溶出介质, 保证了溶出全过程局部溶液中 C_{sat} 远大于 C_{sol} , 满足了适宜的漏槽条件, 并能测得任意时刻的药物溶出百分率和累积溶出百分率, 而传统的转篮法、桨法等仅能检测到累积溶出百分率。随着研究的深入, 发现该系统在评价片剂、胶囊剂等固体制剂时存在着药物制剂在溶解过程中受力不均匀、制剂辅料容易堵塞管路等缺点。为了解决上述技术问题, 本课题组在现有 DDASS 基础上进行改进: ①在药物溶解室加入载药篮, 解决了受力不均匀的问题。②在 pH 调整室顶部加入筛网, 做为一级过滤装置; 在 pH 调整室与扩散池之间安装微孔过滤器 (玻璃棉、氧化铝纤维或玻璃纤维滤膜的终端过滤器), 做为二级过滤装置, 解决了堵塞管道的问题。这样使该 DDASS 模型得到进一步的发展和完善, 扩大了评价对象范围。

2005 年, Sugawara 等^[5]使用 DDASS 模型成功评价了固体分散体阿苯达唑和缓释颗粒制剂双嘧达莫的体外溶出与吸收规律。本研究使用 DDASS 模型评价丹酚酸 B 原料药, 从一级动力学释放方程可知该药释放速率常数为 $0.030\ 3\ \text{min}^{-1}$ 。Zhang 等^[8]研究大鼠 ig 丹参总提取物在血浆中丹酚酸 B 的药代动力学, 结果吸收速率常数为 $0.05\ \text{min}^{-1}$ 。根据 Wagner-Nelson 法, 可以求算不同时间的吸收分数 $F_t = 1 - e^{-K_a t}$ 。分别以 15、30、45、60、75、90 min 所对应的累积溶出度和累积吸收分数为考察因素做相关性考察, 由线性回归结果可知相关性水平 $r = 0.968\ 7$ ($r > r_{4, 0.01}$, $r_{4, 0.01} = 0.917$), 表明丹酚酸 B 原料药在 DDASS 法体外溶出与体内吸收相关性良好。刘睿等^[9]采用大鼠在体单向灌流技术考察丹酚酸 B 在小肠各段的吸收性质, 结果该药在十二指肠、空肠、回肠段的吸收速率常数分别为 $(0.025\ 8 \pm 0.006\ 1)$ 、 $(0.027\ 7 \pm 0.006\ 8)$ 、 $(0.032\ 9 \pm 0.005\ 1)\ \text{min}^{-1}$, 三者无显著性统计学差异 ($P > 0.05$), 表明丹酚酸 B 在大鼠小肠全段吸收较好, 平均吸收速率常数为 $(0.028\ 8 \pm 0.003\ 7)\ \text{min}^{-1}$, 用 Wagner-Nelson

法亦可得出丹酚酸 B 在 DDASS 法体外溶出与在体吸收相关性良好 ($r=0.988$, $r>r_{4,0.01}$)。表明丹酚酸 B 原料药在 DDASS 法中的溶出分数与体内或在体吸收分数都存在良好相关性。

参考文献

- [1] Kobayashi M., Sada N, Sugawara M, *et al.* Development of a new system for prediction of drug absorption that takes into account drug dissolution and pH change in the gastro-intestinal tract [J]. *Int J Pharm*, 2001, 221: 87-94.
- [2] He X, Sugawara M, Kobayashi M, *et al.* An *in vitro* system for prediction of oral absorption of relatively water-soluble drugs and ester prodrugs [J]. *Int J Pharm*, 2003, 263: 35-44.
- [3] He X, Kadomura S, Takekuma Y, *et al.* A new system for the prediction of drug absorption using a pH-controlled Caco-2 model: evaluation of pH-dependent soluble drug absorption and pH-related changes in absorption [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93 (1): 71-77.
- [4] He X, Sugawara M, Takekuma Y, *et al.* Absorption of ester prodrugs in Caco-2 and rat intestine models [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48 (7): 2604-2609.
- [5] Sugawara M, Kadomura S, He X, *et al.* The use of an *in vitro* dissolution and absorption system to evaluate oral absorption of two weak bases in pH-independent controlled- release formulations [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 26: 1-8.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [7] The United States Pharmacopeial Convention. US Pharmacopeia/National Formulary [S]. 30th ed Washington: US Pharmacopeia Origination Press. 2007.
- [8] Zhang J L, Yu H L, Sheng Y X, *et al.* HPLC determination and pharmacokinetic studies of salvianolic acid B in rat plasma after oral administration of *Radix Salviae Miltiorrhizae* extract [J]. *Biomed Chromatogr*, 2005, 19: 15-18.
- [9] 刘 睿, 刘志东, 张伯礼, 等. 丹酚酸 B 大鼠在体肠吸收研究[J]. 中国新药杂志, 2008, 17 (10): 852-855.

《中国新药杂志》2011 年征订启事

《中国新药杂志》是由国家食品药品监督管理局主管的国家级药学核心期刊, 1992 年 1 月创刊, 中国药学会系列期刊。本刊获得“中国期刊方阵‘双效’期刊”、“《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊”等多个期刊奖。《中国新药杂志》已被《美国化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EmBase)《国际药学文摘》等众多国际权威数据库收录; 同时被中国生物医学期刊引文数据库、中国学术期刊综合评价数据库等国内权威检索数据库收录。2008 年被评为中国精品科技期刊。

《中国新药杂志》以我国自主研发的新药为重点, 主要报道我国新药创制研究和临床试验的创新性研究成果, 是我国生物药、中药、化药新药创制的国内外学术交流的重要平台。本刊为半月刊, 辟有世界新药之窗、新药述评、新药研发论坛、新药申报与审评技术、重大新药创制专项巡礼、综述、临床研究、实验研究、药师与临床、不良反应、批准信息、年度新药点评等栏目。本刊跟踪世界新药研发前沿, 报道我国新药注册信息和审评技术, 刊登最新临床试验研究成果, 介绍近 1-2 年世界上市新药, 登载药物经济学、药理学、毒理学、药物化学、药剂学、药物分析、生物化学、微生物学、分子生物学及其相关学科的原创研究论文。本刊由于兼具权威性、前沿性、学术性、创新性、时效性、实用性的特点, 深受广大医药工作者喜爱, 读者已经遍布 33 个国家和地区。《中国新药杂志》是我国药学领域高水平学术期刊, 在医院、高等院校、研发机构、制药企业、药监和药检部门等拥有广泛的读者。

《中国新药杂志》为国内外公开发行人。国内订价: 12 元/期, 全年 288 元; 国外定价: 12 美元/期, 全年 288 美元。国际连续出版物号 ISSN: 1003-3734, 国外代号: M4240, 国内统一刊号 CN11-2850/R, 邮发代号: 82-488。

联系人: 达娃卓玛, 联系电话: (010)82282303, 传真: (010)82282289, E-mail: xyzz711@sohu.com。

欲了解详细情况请登录本刊网址: <http://www.newdrug.cn>