

## 口服中药多组分同步缓释制剂的研究进展

田 振<sup>1,2</sup>, 张 晶<sup>1</sup>, 周 欣<sup>1</sup>, 宋洪涛<sup>1\*</sup>

1. 南京军区福州总医院 药学科, 福建 福州 350025

2. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108

**摘 要:** 同步缓释具有缓释和多组分同步释放的特征, 是口服中药复方、单方或有效部位缓释制剂研究中的热点之一。由于中药自身成分复杂的特点, 使多组分同步缓释成为当前口服中药缓释制剂研究的难点问题。对近年来口服中药多组分同步缓释制剂的研究进展进行综述, 为进一步推动其发展提供参考。

**关键词:** 中药; 缓释制剂; 多组分同步释放; 渗透泵; 固体分散技术

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)10-2130-05

## Advance in studies on synchronized and sustained-release preparations of multi-component of Chinese materia medica for oral

TIAN Zhen<sup>1,2</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, ZHOU Xin<sup>1</sup>, SONG Hong-tao<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China

2. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

**Key words:** Chinese materia medica; sustained-release preparations; synchronized release of multi-component; osmotic pump; solid dispersion technique

同步缓释 (synchronized and sustained release) 是 1997 年 Tirosh 等首次提出, 将舒必利/癸酸钠、萘普生/西咪替丁、布洛芬/头孢唑琳等配伍, 通过同步缓释来提高其生物利用度<sup>[1-4]</sup>。同步缓释用于中药缓释制剂的研究, 至今已 10 余年。理想的同步缓释为任意时刻释放介质中各组分的比例保持不变, 均保持同步释放<sup>[5]</sup>。近年来中药同步缓释制剂的制备和评价研究成为热点, 为进一步推动其发展, 有必要对其进展情况进行综述。

### 1 中药制剂同步缓释的必要性和特殊性

中药缓释思想在古医书中早有记载: “丸者, 缓也, 不能速去之, 其用药之舒缓而治之意也”<sup>[6]</sup>。但传统丸剂只是缓释制剂的雏形, 其缓释行为具有模糊性与随机性, 不是现代意义上的缓释制剂。发展现代中药缓释制剂, 是满足现代中药制剂临床治疗的需要, 也是中药在现代条件下寻求发展的需要。

中药缓释制剂研究的难点与热点主要集中于中药复方 (包括有效部位群) 缓释制剂的研究。中药复方相对于单方含有更多的组分, 其普通制剂药效物质基础研究薄弱, 且作用靶点尚不明确, 某个成分的体内吸收及作用不能代表整个药物的吸收、作用特点和规律, 不能作为临床疗效的评价依据, 无法提供缓释制剂设计所需的药动学参数, 难以指导中药缓释制剂的设计。

中药同步缓释是在传统中药汤剂用药基础上提出的中药缓释研究思路。传统中药汤剂无释放过程, 各成分经体内转运同时到达吸收部位, 被机体直接吸收, 具有多层次、多靶点的作用机制。同步缓释基于中药汤剂的用药特点, 针对药物释放过程, 通过控制多组分的同步释放, 使各组分缓慢并同时到达吸收部位, 保留了汤剂整体、协同的疗效优势, 既符合中医药的用药特点, 又兼备了缓释制剂长效、

收稿日期: 2011-04-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81073064)

作者简介: 田 振, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。Tel: 13459184087 E-mail: tztasd@163.com

\*通讯作者 宋洪涛 Tel: (0591) 22859459 E-mail: sohoto@vip.sohu.com

低毒等优点。但中药所含的化学成分众多，结构复杂，各成分的理化性质差异很大，普通中药缓释制剂中多组分难以同步释放，不能体现传统中医用药的特点。因此，有必要对中药制剂进行同步缓释研究，探索解决中药缓释制剂发展中的难点问题。

## 2 多组分同步缓释技术

### 2.1 多层压片技术

将处方中药物按溶解度差异分组，分别以不同辅料作为阻滞剂，施以不同压力压制成双层片或三层片（图 1）。多层片中理化性质不同的药物依赖于不同辅料的阻滞作用，释放速率趋于一致，同步并缓慢释放。廖正根等<sup>[7]</sup>根据表观溶解度，将桂枝茯苓汤中 6 味药材的提取物分为 2 组，白芍、牡丹皮、芍药总苷提取物和桂枝桃仁提取物作为水溶层药物，茯苓醇提物、茯苓水提醇沉物、丹皮酚  $\beta$ -环糊精包合物和桂枝挥发油  $\beta$ -环糊精包合物作为难溶层药物，分别以羟丙甲纤维素 K4M (HPMC K4M) - 乙基纤维素 20 (EC 20) 和 HPMC K4M 作为骨架材料，混匀压片，制得桂枝茯苓双层缓释片。12 h 内丹皮酚、苦杏仁苷和芍药苷累积释放度分别为 82%、91% 和 90%，以难溶层中丹皮酚的释放曲线为参比，水溶层中苦杏仁苷和芍药苷的相似因子 ( $f_2$ ) 值分别达到 68 和 64 ( $f_2$  大于 50 即认为释放曲线相似)。

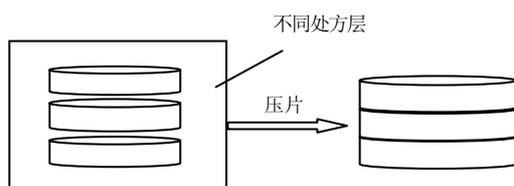


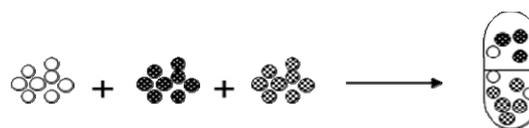
图 1 三层缓释片的制备

Fig. 1 Preparation of tri-layer sustained release tablets

雷公藤双层片<sup>[8]</sup>和复方丹参多层缓释片<sup>[9]</sup>由速释层和缓释层压制而成，速释层中药物释放过程短暂，可迅速达到治疗所需的血药浓度，而缓释层中药物释放缓慢，可维持长时间的疗效。雷公藤双层片由胃内速释层和肠内缓释层压制而得，以雷公藤浸膏为处方药物，胃内速释层分别以淀粉和碳酸钙作为稀释剂和崩解剂，肠道缓释层以丙烯酸树脂 II 型作为骨架材料。胃内速释层迅速崩解，可迅速达到治疗所需的血药浓度，而缓释层在体内缓慢溶蚀，整体上表现出同步缓释特征。由于丙烯酸树脂 II 型是肠溶材料，雷公藤双层片具有 pH 依赖性的释药特点，故该制剂受胃排空和肠道 pH 影响较大。

### 2.2 多元定位释药技术

多元定位释药技术 (multiparticulate site-controlled release technology) 是依据人体胃肠道 pH 值的差异，采用在不同 pH 值条件下溶解的辅料作为包衣材料，制备 3 种定位释药包衣微丸，其包衣膜分别在 pH=1.2、pH $\geq$ 5.5、pH $\geq$ 6.8 的条件下溶解，对应着在胃、十二指肠和小肠中末端快速崩解释药，3 种定位释药包衣微丸按一定比例混合装入胶囊中，即可制备成在体内具有 pH 依赖性质的缓释制剂，从而保证中药复方中各组分达到同步释放，并在整体上呈现出缓释特征（图 2）。麝香保心微丸以羟丙甲基纤维素 (HPMC 60RT-5) 水溶液、甲基丙烯酸树脂 Eudragit<sup>®</sup> L30D-55 水分散体、Eudragit<sup>®</sup> L100-Eudragit<sup>®</sup> S100 (1:5) 水分散体作为包衣液，分别对含药丸芯进行流化床包衣，将不同包衣微丸按一定比例混合装胶囊即得。人体内  $\gamma$ -闪烁显像示踪研究显示，各种包衣微丸在胃、十二指肠、空回肠部分别崩解；模拟人体胃肠道 pH 变化条件，胶囊中人参总皂苷和冰片（分别为水溶性和脂溶性）的释放度相似因子  $f_2$  值达到 79.6，表明该剂中理化性质不同的组分释放度相似<sup>[10]</sup>。舒胸缓释胶囊、姜桂 pH 依赖型释药胶囊和万氏牛黄清心缓释胶囊的研究均采用了多元定位释药技术，制剂中药物在胃、十二指肠、空回肠分别释药，各指标性成分在体外释放实验中释放度无明显差异<sup>[11-13]</sup>。



分别代表不同 pH 下释药的微丸

图 2 多元定位释药技术原理

Fig. 2 Principle of multiparticulate site-controlled release technology

多元定位释药技术以微丸作为载体，胶囊装量差异小，且药物依靠微丸的破裂和溶蚀，释药速率稳定，并使释药过程不依赖于药物的理化性质，只依赖于辅料的性质和制备工艺。不同释药速率的小丸混合加入，还可避免吸收时滞问题。但这类制剂缓释时间较短，且受胃排空和胃肠 pH 值的影响较大。

### 2.3 多元定时释药技术

多元定时释药技术 (multiparticulate time-controlled release technology) 是将载药微丸或片剂依次包以溶胀层和控释层，然后将几种控释层厚度

不同的微丸或片剂混合装入胶囊。在释药过程中,随着水分的渗入,溶胀层逐渐膨胀,当溶胀压足够大时,控释层衣膜破裂,药物迅速释放(图3)。控释层厚度不同,释药时滞也不同,不同释药时滞的微丸或片剂可以在不同时间依次释药,在整体上可呈现出同步缓释的特征。

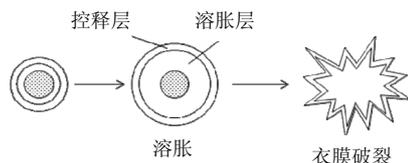


图3 多元定时释药微丸的释药原理

Fig. 3 Principle of multiparticulate time-controlled release pellets

舒胸缓释胶囊以一定比例的 HPMC 60RT-5、十二烷基硫酸钠 (SDS) 分别与低取代羟丙基纤维素 (L-HPC) 配成包衣液,对含药丸心包衣作为溶胀层,以不同比例的乙基纤维素水分散体包衣作为控释层,等量称取不同控释层增重的包衣微丸,装入硬胶囊即得。在模拟人体胃肠道 pH 变化条件下,舒胸缓释胶囊中红花黄色素与三七总皂苷体外释放的  $f_2$  值为 90.1,红花黄色素与阿魏酸的  $f_2$  值为 77.3,三七总皂苷与阿魏酸的  $f_2$  值为 87.0,表明三者的释放度无显著性差异,均呈现明显的同步缓释特征<sup>[14]</sup>。此外,一贯煎定时释药微丸的制备亦采用了多元定时释药技术,该制剂中理化性质不同的指标性成分在体外释放度实验中亦同步缓释<sup>[15]</sup>。由于溶胀层的膨胀易受到胃肠道水分多寡的影响,为避免溶胀层膨胀不完全而影响药物释放,张伟等<sup>[16-17]</sup>采用多元定时释药技术制备了雷公藤胃漂浮缓释胶囊,以十八醇为助漂浮剂,利用溶胀层和控释层双层膜时控-爆破原理,通过提高微丸的胃内滞留时间增加药物的释放,实现了整体上的缓慢释放。以雷公藤内酯醇峰作为对照,指纹图谱中 13 种特征峰成分与对照峰成分的释放曲线的  $f_2$  值均大于 60,释放同步性优于雷公藤胃漂浮缓释片和胃漂浮缓释微丸。

#### 2.4 渗透泵技术

渗透泵主要由药物、半透膜及促渗剂等组成,以渗透压为推动力,将药物从释药孔中释放出来。较常见的渗透泵片有打孔型和微孔型单室渗透泵片。药物和促渗剂压制的片芯外包上半透膜,并在膜上用激光打一到多个释药孔,即得单层渗透泵片;若片芯加一助推层,则可称之为双层渗透泵片,助推层吸水膨胀,推动上层药物释出。微孔型与打孔

型的主要不同在于微孔型渗透泵片的半透膜中加有致孔剂,遇水在半透膜上形成大量的释药小孔,药物从释药小孔释出。杨星钢<sup>[18]</sup>制备了复方精制冠心病单层和双层渗透泵片,单层渗透泵片芯处方以乳糖和氯化钠为促渗剂,西黄蓍胶为阻滞剂,SDS 为增溶剂。将控释膜材料醋酸纤维素 (CA) 和致孔剂聚乙二醇 4000 (PEG 4000) 溶于丙酮制成包衣液,对片芯包衣,烘干后打孔即得。累积释放曲线表明,该制剂中水溶性指标性成分丹参素、红花黄色素 A、芍药苷的释放同步性良好,且 12 h 累积释放 86%。双层渗透泵片芯的含药层以氯化钠为促渗剂,SDS 为增溶剂,助推层以聚氧乙烯 (PEO-WSR303) 和氯化钠为助推剂,压片后将 CA 和 PEG 4000 溶于丙酮作为包衣液包衣,在含药层一侧打孔即得。双层渗透片各指标性成分在不同时刻的释放度相似,且 12 h 内呈零级释放,累积释放度 94%,均优于单层渗透泵片。但从工业化生产的角度,单层渗透泵片制备工艺简单,比双层渗透泵片更利于工业生产。

渗透泵制剂中药物可以长时间零级释放,体内血药浓度平稳,作用持久,是一种理想的缓控释剂型。其药物释放通常不受理化性质的影响,在中药多组分同步缓释制剂的制备中显示出较大优势,是目前较理想的同步缓释剂型。

#### 2.5 固体分散技术

缓释型固体分散体是由水不溶性聚合物、脂质等载体材料制备而成,其释药速率主要受载体性质的影响。以水不溶性聚合物为载体制成的固体分散体释药机制以扩散为主,水溶性药物比难溶性药物先释放,理化性质不同的药物难以达到同步释放。而以脂质材料制成的固体分散体释药机制以溶蚀为主,跟药物的理化性质无关,常采用熔融法制备。由于脂质降低了药物的溶出速率,所以常需加入水溶性材料加以调节。熔融法常用于化学药物缓释制剂的制备,如一步熔融制粒法、流化床熔融聚结法制备茶碱制剂等<sup>[19-20]</sup>。

Lu 等<sup>[21]</sup>以单硬脂酸甘油酯 (GMS) 为载体材料,制得溶蚀释药的水飞蓟素固体分散体。将聚乙二醇 6000 (PEG 6000) 或泊洛沙姆 188 (PXM 188) 加热至熔融,加入水飞蓟素,搅匀后加入 GMS。熔融物倒入 -18 °C 的圆柱形不锈钢模具中凝结。移走模具,圆柱体混合物室温放置 18 h 干燥即得。采用相似因子  $f_2$  法进行体外释放度研究发现,该固体分散体中水溶性不同的 5 种水飞蓟素活性成分释放时

间超过 12 h, 且两两间的  $f_2$  值均大于 50。考察 PEG 6000 和 PXM 188 对药物溶出速率的影响, 发现 GMS/PEG 6000 系统的释药同步性优于 GMS/PXM 188 系统。该中间体的释药机制以本体溶蚀为主, 跟药物的理化性质无关。该研究并未提出最终剂型, 只是将其制备成了圆柱体 (1 cm×1 cm) 形状的中间体。由于药物的释放速率亦受到剂型、形状、表面积等因素的影响, 因此该中间体的释放速率并不能代表最终剂型的释放特征, 其制剂的释药特征尚待深入研究。

缓释型固体分散体中药物释放以溶蚀释药机制为主, 药物的释放主要受辅料的影响, 而与药物本身的理化性质无关。但熔融法制备固体分散体, 易造成药物及载体氧化降解, 不适于受热易分解的药物。固体分散体长期放置需关注其老化问题。由于传统的熔融法仅能满足实验室少量缓释型固体分散体的制备, 近年来, 欧美、日本等国使用热熔挤出技术<sup>[22]</sup> (hot-melt extrusion technique, HEM) 制备缓释型固体分散体, 使其工业化生产水平显著提高, 且在难溶性药物的研究方面效果尤为显著, 但其用于中药多组分同步缓释制剂的制备尚有待进一步研究。

### 3 多组分同步缓释评价方法

目前, 评价缓释制剂中多个组分的溶出曲线相似性常采用相似因子法。 $f_2$  值的计算公式如下:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

式中  $n$  ( $n \geq 3$ ) 为时间点,  $R_i$  和  $T_i$  分别为在  $t$  时间两种组分的平均累积溶出率 (释放度),  $W_i$  为权重系数。用该法判断制剂中两种组分释放曲线相似的标准是  $f_2$  值在 50~100 内。 $f_2$  值越接近 100, 说明所比较的释放曲线越相似。该法的优点是能够定量地反映出各组分释放特征之间的相似性, 评价较为客观。但该法仅限于研究少数有效成分作为指标性成分的中药缓释制剂的释放同步性<sup>[7,10]</sup>。

但中药化学成分复杂, 一种或几种有效成分不能代表整个中药提取物的疗效, 因此, 有必要对中药缓释制剂中多个成分进行同步释放研究。张伟等<sup>[17]</sup> 采用中药指纹图谱, 并结合相似因子法, 对雷公藤胃漂浮缓释胶囊进行同步性研究。先将各组分在溶出介质中充分释放, 建立多组分浓度的标准谱, 然后分别建立释放过程中不同时间点的多组分浓度的指纹图谱。根据相关性方程将特征峰面积折算成相当于对照峰的相对峰面积, 然后代入对照品的回归

方程, 求出相对释放量, 以原始量为 100%, 计算累积释放度, 再计算对应于对照品释放度的  $f_2$  值, 来评价多组分的释放度相似性<sup>[23]</sup>。该法集中了指纹图谱和相似因子法的优点, 既可以保持中药的整体特色, 又能够客观评价共有峰成分的释放度, 适于中药缓释制剂的研究。

此外, 张继稳等<sup>[24-25]</sup> 采用释放动力学原理和 Kalman 滤波法对多组分中药化合物组的释放同步性评价方法进行了探索。该方法以所含组分整体为研究对象, 建立多组分中药化合物组的标准谱和各释放时间点的化合物组谱, 基于 Kalman 滤波法进行校正, 计算各时间点化合物组浓度, 以标准谱浓度为参比, 通过化合物实际浓度与其计算值的差别来反映该化合物组在释放过程中的同步性, 具有可视化的直观、简化、定量效果。岳鹏飞等<sup>[26]</sup> 在多元校正灰色分析计量原理的基础上, 进一步提出建立基于“物质粗糙集”的中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为评价模式, 借助一系列分析谱多通道量测矢量、矩阵或张量信息, 运用 Kalman 滤波法、P-matrix 法等多元校正计量模型对“物质集单元”的释放过程“量”的变化进行辨识校正, 建立响应值矢量与样品物质集量的关系模型, 并以此来评价样品物质集量的“量”变化。这些评价模式的提出, 为中药复方缓释制剂评价方法的研究提供了新的思路, 但其科学性与实用性有待实践的检验。总之, 相似因子法和指纹图谱结合相似因子法仍是目前评价同步缓释较合理的方法。

### 4 讨论

中药复方、单方及有效部位群的化学成分复杂, 药效物质基础研究薄弱, 且作用靶点不明确, 中医药的用药特点决定了中药缓释制剂不能单纯沿用化学药物的研究方法。中药同步缓释是在传统中药汤剂基础上提出的现代中药缓释制剂研究思路, 符合中医药的用药特点。由于中药缓释制剂的研究起步晚, 发展相对滞后, 加之中药固有的复杂性特点, 导致中药同步缓释研究仍处于临床前研究阶段, 缺少大量临床疗效或生物效应研究资料的支持。但研究表明, 溶蚀性的水飞蓟素同步缓释制剂对红细胞的保护作用明显优于非同步释放制剂<sup>[21]</sup>, 为中药同步缓释制剂的研究提供了依据。

中药多组分同步缓释的研究, 在一定程度上提高了中药多组分在缓释过程中的同步性。渗透泵技术和固体分散技术用于中药多组分同步缓释制剂释

药同步性较好, 药物释放依赖于载体的控制, 目前认为是较理想的同步缓释技术。采用相似因子法结合指纹图谱技术评价中药缓释制剂的释放同步性, 化学信息量大, 定量准确, 是目前可行的评价方法。中药同步缓释研究尽管已取得一定进展, 但仍处于不断发展和探索阶段, 寻找一种经济、实用并具有普遍适用性的同步缓释技术, 建立科学完善的评价体系, 进行中药同步缓释制剂体内相关性及药动学、药效学评价研究, 并揭示中药复方及有效部位的药效物质基础, 是今后中药缓释制剂研究仍需解决的难题。

#### 参考文献

- [1] Tirosch B, Baluom M, Nassar T, *et al.* The effect of Eudragit RL-100 on the mechanical and mucoadhesion properties of polycarophil dosage forms [J]. *J Controlled Release*, 1997, 45(1): 57-64.
- [2] Baluom M, Friedman M, Assaf P, *et al.* Synchronized release of sulphiride and sodium decanoate from HPMC matrices: a rational approach to enhance sulphiride absorption in the rat intestine [J]. *Pharm Res*, 2000, 17(9): 1071-1076.
- [3] Baluom M, Friedman M, Rubinstein A. Improved intestinal absorption of sulphiride in rats with synchronized oral delivery systems [J]. *J Controlled Release*, 2001, 70(1/2): 139-147.
- [4] Alles M, Chieng N, Rehder S, *et al.* Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen-cimetidine mixtures prepared by mechanical activation [J]. *J Controlled Release*, 2009, 136(1): 45-53.
- [5] 张继稳, 顾景凯. 缓控释制剂药物动力学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009.
- [6] 李学林, 刘瑞新. 试论“丸者, 缓也” [J]. 中国药房, 2008, 19(24): 1917-1918.
- [7] 廖正根, 梁新丽, 平其能, 等. 桂枝茯苓双层缓释片处方设计和优化研究 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 553-557.
- [8] 聂诗明, 张 红. 雷公藤双层片的制备工艺研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(7): 812-814.
- [9] 罗晓健. 复方丹参多层缓释片及其体内评价方法的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2001.
- [10] Song H T, Guo T, Zhang R H, *et al.* Preparation of the traditional Chinese medicine compound recipe heart-protecting musk pH-dependent gradient-release pellets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28(10): 1261-1273.
- [11] 宋洪涛, 郭 涛, 康鲁平, 等. 多元定位释药技术制备舒胸缓释胶囊的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(7): 993-998.
- [12] 吕竹芬, 冯毅凡, 黄 郁, 等. 姜桂 pH 依赖型梯度释药胶囊的研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1421-1422.
- [13] 戚秋鹏, 王中彦, 莫凤奎. pH 依赖型万氏牛黄清心缓释胶囊的制备与体外释放 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(4): 219-221.
- [14] Song H T, Zhang Q, Wang H J, *et al.* Preparation of the traditional Chinese medicine compound recipe Shuxiong sustained-release capsules by multiparticulate time-controlled explosion technology [J]. *Pharmazie*, 2007, 6(5): 372-377.
- [15] 彭 博, 唐开冲, 郭 军, 等. 一贯煎定时释药缓释微丸的制备及其体外释放性质的考察 [J]. 中国药剂学杂志, 2008, 6(6): 357-363.
- [16] 张 伟, 宋洪涛, 张 倩. 采用多元定时释药技术制备雷公藤胃漂浮缓释胶囊的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(22): 28-32.
- [17] 张 伟, 宋洪涛, 张 倩. 指纹图谱评价雷公藤胃漂浮缓释制剂的体外释放度研究 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 376-380.
- [18] 杨星刚. 复方中药精制冠心透泵控释制剂的设计与评价 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [19] Ochoa L, Igartua M, Hernández R M, *et al.* In vivo evaluation of two new sustained release formulations elaborated by one-step melt granulation: Level A in vitro-in vivo correlation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(2): 232-237.
- [20] Bruns A P, Knop K, Lippold B C. Preparation of sustained release matrix pellets by melt agglomeration in the fluidized bed: Influence of formulation variables and modeling of agglomerate growth [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 74(3): 503-512.
- [21] Lu C, Lu Y, Chen J, *et al.* Synchronized and sustained release of multiple components in silymarin from erodible glyceryl monostearate matrix system [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66(2): 210-219.
- [22] 唐 星. 口服缓控释制剂 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [23] 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): 143-147.
- [24] Zhang J W, Chen L B, Gu J K, *et al.* Novel theory and methods for chemomic multi-component release/dissolution kinetics of traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6(1): 48-52.
- [25] 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]. 药学学报, 2008, 43(6): 647-651.
- [26] 岳鹏飞, 吴 彬, 郑 琴, 等. 论中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为评价模式的创新与商建 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1413-1417.