

口服中药骨架缓释制剂的研究进展

杨慧丹^{1,2}, 刘志宏¹, 林密真^{1,2}, 吴博^{1,2}, 宋洪涛^{1*}

1. 南京军区福州总医院 药学科, 福建 福州 350025

2. 福建医科大学药学院, 福建 福州 350108

摘要: 中药骨架缓释制剂成分复杂, 其多组分、多靶点的药效学特征要求各组分达到同步缓释, 但药物组分之间理化性质差异常常影响其释放的同步性。通过查阅相关文献, 对亲水凝胶骨架材料、不溶性骨架材料、溶蚀性骨架材料以及混合骨架材料对多组分中药的同步缓释的影响进行概述, 为中药骨架缓释制剂进一步的研究与发展提供参考。

关键词: 中药; 骨架; 多组分; 同步缓释; 缓释制剂

中图分类号: R283.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)24-3766-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.24.026

Advance in studies on matrix sustained-release preparation of Chinese materia medica for oral

YANG Hui-dan^{1,2}, LIU Zhi-hong¹, LIN Mi-zhen^{1,2}, WU Bo^{1,2}, SONG Hong-tao¹

1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, China

2. College of Pharmacy, Fuzhou Medical University, Fuzhou 350108, China

Abstract: Components of matrix sustained-release preparation of Chinese materia medica (CMM) are complex, the multi-component and multi-target features of the pharmacological require the synchronous release of all the components, which are also influenced by the difference of their physicochemical properties. The article summarizes the effect of the multi-component on the synchronous release of CMM from hydrophilic matrix materials, infusibility matrix materials, bioerodible matrix materials, and mixed matrix materials by reviewing the related literatures, in order to provide the reference for the further research and development of multicomponent skeleton sustained-release preparation.

Key words: Chinese materia medica; framework; multi-component; synchronous release; sustained-release preparation

缓释制剂凭借着其较好释药特点, 在不同药物的新剂型研究中得到越来越多的关注^[1-2]。其给药次数少、释药稳定、生物利用度高、副作用小等优点^[3-4], 使中药同步缓释制剂的研究与制备也成为近些年研究的热点。因此, 本文对多组分中药缓释制剂的研究进展进行综述并对其发展进行探讨。

1 多组分中药缓释制剂涵义及其同步释放

多组分作为中药制剂的组成特点, 构成了各组分协同作用的用药特点, 但受其组分复杂、制备工艺以及释药评价等的影响, 目前大部分中药缓释制剂主要还是以中药提取的单体成分为主, 并未能体现中医用药的整体观。贾晓斌等^[5]认为中药复方的

物质基础由有效组分与功能组分共同构成, 并提出了物质基础结构的“3个层次多维结构”, 其中, 中药复方中的各单体成分作为物质基础最基本单元, 同类成分按不同的比例形成一个“组分”, 各“组分”间存在配伍关系。而中药制剂中所构成的多成分环境, 对各组分的释放, 都有一定的影响^[6]。夏海建等^[7]提出了中药多组分现代缓释制剂的“程序释放”, 强调中药缓释制剂各组分同步释药的必要性。要使中药缓释制剂达到同步缓释的效果, 必须考虑药物组分的性质及其之间的相互影响。

目前, 口服中药多组分同步释放的技术可分为多层压片技术、多元定位释药技术、多元定时技术、

收稿日期: 2015-08-05

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目——基于微孔渗透泵的中药多组分同步缓释技术研究 (2015J01491)

作者简介: 杨慧丹, 男, 硕士在读, 主要从事药物新剂型和制剂新技术研究。Tel: 15980546307 (0591)22859972 E-mail: 652267953@qq.com

*通信作者 宋洪涛, 男, 主任药师, 博士生导师, 主要从事药物新剂型和制剂新技术、药物基因组学与个体化给药研究。

Tel: (0591)22859459 E-mail: sohoto@vip.163.com

渗透泵技术、固体分散技术等^[8]；从其剂型的角度可分为骨架型缓释制剂、膜控型缓释制剂以及渗透泵型缓释制剂。其中，骨架缓释制剂作为一种常见的缓释剂型，其应用多层压片技术、固体分散技术等多种同步释放技术，且制备工艺简单，易于生产，是口服中药同步缓释制剂一种较为常见的剂型。本文拟结合中药复方中各组分的理化性质，对骨架型缓释制剂进行分析，为多组分中药在骨架型缓释制剂方面的研究与设计提供参考。

2 多组分中药在骨架缓释制剂中的同步释放

根据骨架材料的不同，骨架型缓释制剂又可分为亲水凝胶骨架缓释制剂、难溶性骨架缓释制剂、溶蚀性骨架缓释制剂以及混合型骨架缓释制剂。骨架型缓释制剂的释药除了受到药物组分的性质及其之间的相互作用影响外，骨架材料也对释药有一定的影响^[9]。同时，组分的分子结构也对其释药具有一定的影响，其组分的理化性质的表征及其与成型工艺具有相关性。

2.1 亲水凝胶骨架缓释制剂

亲水凝胶骨架缓释制剂，其屏障层作为亲水性屏障，可限制水分向内部的渗透及药物向外的扩散，其释药机制为药物扩散与骨架溶蚀的协同作用^[10]。亲水性组分在亲水凝胶骨架中扩散比疏水性组分的大，其释药机制是药物扩散协同骨架溶蚀，而后的释药机制主要为骨架溶蚀^[11]。对于亲水凝胶骨架缓释制剂，其存在的问题主要是药物的突释效应以及释药的不同步。

2.1.1 亲水凝胶骨架缓释制剂的突释 亲水凝胶骨架制剂中，亲水性组分药物由于其溶解度较大，药物自身的扩散对药物的释放影响较大，可在凝胶层形成之前释放出来，具有突释效应。通过选择合适的骨架材料，可防止亲水性组分的突释，如羧甲基纤维素钠在水中水化快，可以在较短时间内形成有缓释作用的凝胶层，羟丙甲基纤维素（HPMC）的水化速度与其黏度呈正比^[12]；同时，不同的亲水凝胶骨架材料具有不同的控释效果。周绚等^[13]以三七总皂苷（PNS）为模型药物，结果显示，HPMC 对人参皂苷 R_{g1} 、 R_{b1} 和三七皂苷 R_1 释放的均衡性控制能力较差，而以卡波姆 971P 为骨架材料制成 PNS 缓释片中 3 种成分的相似因子（ f_2 ）值均在 50~100，实现了 3 种成分的均衡释放。这是由于骨架材料的基本化学结构与形成的凝胶层形成有关，HPMC 属于线性亲水聚合物，通过长链聚合物缠绕形成的凝

胶层的溶解、侵蚀释药，而卡波姆是通过交联的网状结构延长药物的滞留时间，这种网状结构的凝胶层更为稳定，因此药物可以得到较规则的释放效果。

2.1.2 组分因素对亲水凝胶骨架缓释制剂同步释放的影响 药物组分的理化性质差异或不同的亲水凝胶骨架材料，都可对多组分中药释放的同步性产生影响。组分之间的溶解度差异越小，其释放同步性越好。同时，其分子结构也会对组分的同步释放产生影响，且结构差异越大，影响越大。闫光军等^[14]以 HPMC 为骨架材料，制备栀子总苷缓释片，溶解度差异较小的 3 个指标成分羟异栀子苷、京尼平龙胆二糖苷、栀子苷，其释放率 f_2 均大于 70%。刘陶世等^[15]以 HPMC 为骨架材料制备的左金胃漂浮缓释片，发现黄连生物碱之间的释放曲线 f_2 、吴茱萸生物碱之间的释放曲线 f_2 ，均明显大于黄连生物碱与吴茱萸生物碱释放曲线之间的 f_2 。刘文等^[16]以 HPMC 为骨架材料制备戊己胃漂浮缓释片，盐酸小檗碱、吴茱萸碱和吴茱萸次碱等生物碱的 f_2 均大于 50，而芍药苷和生物碱成分 f_2 小于 50。因此，对于理化性质差异较大的多组分中药，在亲水凝胶骨架缓释制剂中很难使其达到同步释放。

2.1.3 制剂因素对亲水凝胶骨架缓释制剂同步释放的影响 由于亲水凝胶骨架缓释制剂的释药受到药物的扩散与骨架溶蚀的影响，因此，其缓释效果往往不佳。此时，联合使用多种亲水凝胶骨架材料或者使用其他类型的骨架材料，可较好地控制其各组分药物的释放。袁春玲等^[17]制备的连钱草总黄酮缓释片，Pan 等^[18]制备的欧前胡素缓释片，以 HPMC 为骨架材料都未能使连钱草总黄酮、欧前胡素达到缓释效果，而以 HPMC 和卡波姆为二元骨架系统，能很好地控制它们 12 h 的有效释放。袁薇等^[19]分别以 HPMC K15、乙基纤维素（EC）、硬脂酸为骨架材料制备 PNS 骨架片，对人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 及三七皂苷 R_1 进行测定，发现溶蚀性骨架片及不溶性骨架片中 3 种成分两两之间的 f_2 值均大于 50，实现了同步缓释，而亲水凝胶骨架片中的人参皂苷 R_{b1} 与其他 2 种成分之间的 f_2 值均小于 50。原因是人参皂苷 R_{b1} 为链状结构，较为复杂，影响了其通过 HPMC 形成的亲水膜网状结构的速率；难溶性骨架缓释片的释药机制以药物扩散为主，其骨架孔道的大小足以保证 3 个组分药物通过，且 3 个组分的溶解度差异较小，使其达到同步缓释效果；溶蚀性骨架缓释片以骨架溶蚀为主要释药机制，受组

分溶解度和分子结构影响较小。

同时,骨架材料的用量、缓释片的大小以及形状,都会影响各组分在亲水凝胶骨架缓释片中的释放^[20-21]。

2.2 溶蚀性骨架缓释制剂

2.2.1 溶蚀性骨架的释药机制 溶蚀性骨架缓释制剂,其释药机制主要为骨架溶蚀,其释药受物理化学性质的影响较小,因此,溶蚀释药系统具有较大的优势。在溶蚀控制的缓释给药系统中,骨架的溶蚀可以分为表面溶蚀和整体溶蚀2种。当水分进入骨架的速率小于骨架溶蚀的速率,溶蚀仅在骨架表面发生,药物的释放速率仅仅受到骨架溶蚀的影响;当水分进入骨架的速率要大于骨架溶蚀的速率,水分可以快速地浸润骨架,此时,需要考虑到药物扩散对整个释放行为的影响^[22-23]。

2.2.2 溶蚀性给药系统 Baluom 等^[24]报道的溶蚀性给药系统,能够使硫苯酰胺和一些P糖蛋白抑制剂如维拉帕米、奎宁等同步释放,用以增加硫苯酰胺的吸收。为了抑制扩散对整个释药过程的影响,使用溶蚀性骨架可使药物的释放只受骨架溶蚀速率的控制,避开了各组分化学结构对其释药行为的影响。Lu 等^[25]研制的单硬脂酸甘油酯/聚乙二醇(GMS/PEG)水飞蓟素有效成分的缓释同步给药体系,使水飞蓟素的5种有效成分花旗松素(taxifolin)、水飞蓟亭(silycristin)、水飞蓟宁(silydianin)、水飞蓟宾(silybin)和异水飞蓟宾(isosilybin)达到了同步释放,而以HPMC为载体的缓释给药系统不能保证水飞蓟素各组分释放的同步性。但在该水飞蓟素有效成分的缓释同步给药体系中,其释药特征并未能代表各组分在剂型中的释药,其在制剂方面还需进一步研究。

2.3 难溶性和混合型骨架缓释制剂

难溶性骨架缓释制剂的主要释药机制为孔道扩散,其释药受药物的溶解度、骨架孔道以及组分结构大小等影响,因此,单单以难溶性骨架材料制备的同步缓释制剂,很难使各组分药物达到满意的释放效果,往往与其他骨架缓释材料联合使用,所构成的混合型骨架缓释制剂,在对组分药物的控释及缓释方面具有较大的优势。

彭春梅等^[26]以EC100、单硬脂酸甘油酯和硬脂酸为骨架材料,联合利用固体分散体技术,通过熔融法制备滴丸,使微溶性弱酸阿魏酸、水溶性弱碱川芎嗪、不溶性弱碱延胡索乙素3种理化性质差异

较大的组分达到了同步释放。其中,EC是水不溶性聚合物,释药机制以扩散为主,药物固有溶解度对释药影响较大;单硬脂酸甘油酯和硬脂酸为脂质材料,释药机制以溶蚀为主,受溶解度影响小。处方中3种成分释药用Hixson-Crowell方程拟合的效果都很差,滴丸释药后保持完整的球形,说明释药机制非溶蚀型。推测3组分同步释药的机制可能为骨架孔道形成-药物溶解-药物扩散,药物在滴丸中的无定形状态减小了药物的溶解度差异,使3组分同步释放。

同时,联用多种药物制剂新技术,可改善不同药物组分的释放速率。李娜^[27]制备的丹参-三七多组分同步均衡释药系统,利用固体分散技术,提高了脂溶性成分丹参酮溶解度和溶出速率;把水溶性较好、相对分子质量相对偏大的PNS制成脂质体,使丹参酮、PNS、吸收和溶解均良好丹酚酸在同一个释药系统中达到同步缓释。廖正根等^[28-29]利用多层压片技术,制备桂枝茯苓双层缓释片,以EC20、HPMC K4M为水溶性成分芍药苷、苦杏仁苷的水溶性成分层(S层)的骨架材料,以HPMC K4M为难溶性成分丹皮酚、桂枝挥发油、茯苓醇提物和茯苓水提物的难溶性成分层(D层)的骨架材料。而S层单独使用EC20为骨架材料,药物释放过快;单独使用HPMC K4M为骨架材料,药物释放过慢;联合使用EC20、HPMC K4M为骨架材料,可以调节药物的释放速度。S层中的EC骨架材料可增大骨架溶蚀对释药速率的影响,因为溶解度较大的药物在不溶性骨架中的释药机制是药物扩散为主,在亲水凝胶骨架中是药物扩散与骨架溶蚀协同作用,难溶性药物组分在亲水凝胶骨架中的释药速度主要受骨架溶蚀的影响^[30]。

3 多组分中药缓释制剂的评价

虽然对中药组分的分析手段越来越先进,如GC、HPLC、UPLC、2DLC、GC-MS、LC-MS等技术^[31]。但建立合理有效的质量评价体系,仍是研究开发多组分现代中药制剂面临的一个难题,中药制剂化合物组同步性评价是诠释中药多组分的释放动力学、药动学、药物效应动力学及其生物学活性特征的基础。因此,中药制剂中各组分的同步释放评价方法的选择对其发展至关重要,而目前评价缓释制剂多组分释放常用的方法是相似因子法,但其只能评价2个成分的释放同步性,对多组分中药的释药评价具有一定的局限性^[32-33]。

张继稳等^[34-35]基于中药化合物组的整体特征,运用 Kalman 滤波法,计算获得溶出介质中化合物组的量,建立多组分中药的化合物组释放/溶出动力学评价理论,具有可视化的直观、简化、定量结果,对优化设计多组分中药给药系统具有重要的方法学意义,其药动学、药效学意义有待进一步研究。随后在 Kalman 滤波法原理基础之上,定义了化合物组异步性特征参数“化合物组相对误差”,并据此建立同步性参数“同步性因子”和反映化合物组释放同步性的参数“平均同步因子”等评价参数。建立能直接定量地反映多组分中药释放的异步性和同步性特征的量化评价化合物组同步特征的方法,在化合物组同步性评价的基础上,则可能形成中药制剂多组分释放或吸收动力学过程的同步性评价方法,但这仅是一个初步探讨。沈岚等^[36]以扶正化瘀方为研究模型,建立的基于数学集合的释放动力学评价方法,对其多组分释放特征进行量化评价,而且通过异步系数参数整体表征目标制剂的释放情况,从各特征峰信息的相对误差参数中找到释药单元剂量,有目的地调整方案,以使目标制剂满足与参比制剂释药同步性的要求,为多组分中药复方制剂的定量表征和评价中药多组分释放行为的同步性提供一种行之有效的评价手段。该法解决了现有多组分释药评价方法的模糊性,既能从异步系数宏观上了解目标制剂的释放情况,又能从特征峰信息中找到调整的方向,可以为中药多组分制剂的释药同步性提供定量依据。李海燕等^[37]提出了“多维空间三角形面积法”,用于评价复杂中药的多组分释放动力学-多组分吸收动力学相关性,为中药给药系统设计和评价提供基本的方法学依据。但该方法在研究多组分中药的体内外相关性时,限于研究物质组分比较明确,且其在体内外均可检测到。邱玲玲等^[38]以双黄连注射液为例,引入 Box-Behnken 响应曲面设计法,该设计集模型拟合与预测于一体,简便快捷,可快速发现活性组分及组分最佳配比,为其他组分中药的开发和研究提供了参考。同时,亦可以采用该模式对多组分中药的安全性评价、耐药性进行研究。

4 结语

针对多组分中药制剂的组成特点设计不同类型的骨架缓释制剂,既要防止亲水性成分的突释,又要保证难溶性组分的释放,也要兼顾到理化性质差异较大的各组分的同步释放,因此,结合各种制药

新技术,选择合适的骨架材料,才能使多组分中药骨架缓释制剂的释放达到所需要的释药效果。同时,各种多组分中药释药评价体系的建立,为其释放动力学、药动学、药物效应动力学及其生物学活性特征的研究提供理论实践支持,不断地推动中药缓释制剂制剂的发展。

参考文献

- [1] He W, Wu M M, Huang S Q, *et al.* Matrix tablets for sustained release of repaglinide: Preparation, pharmacokinetics and hypoglycemic activity in beagle dogs [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(1): 297-307.
- [2] Hu L, Zhang H, Song W. An overview of preparation and evaluation sustained-release injectable microspheres [J]. 2013, 30(4): 369-382.
- [3] Park K. The controlled drug delivery systems: Past forward and future back [J]. *J Controlled Release*, 2014, 190(28): 3-8.
- [4] Wu Y, Zhang C P, Pu N. Development of sustained-release medical materials and application characteristics of sustained-release antihypertensive drugs [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2010, 14(21): 3895-3898.
- [5] 贾晓斌, 陈彦, 李霞, 等. 中药复方物质基础研究新思路和方法 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 420-425.
- [6] 和伟. 多成分环境对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.
- [7] 夏海建, 张振海, 刘丹, 等. 口服中药多组分现代缓释制剂体系的构建 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(19): 3400-3404.
- [8] 田振, 张晶, 周欣, 等. 口服中药多组分同步缓释制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2130-2134.
- [9] Zeng C X, Zhang S H. Clinical application of sustained-release and controlled-release medical polymer materials [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2010, 14(21): 3939-3942.
- [10] 冯怡, 林晓, 沈岚, 等. 组分中药应重视制剂学方面的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(5): 629-632.
- [11] 王文华, 谢秀琼. 聚氧乙烯骨架缓释片的处方及体外释药机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(1): 35-38.
- [12] 杨亚鹏, 汪梦圆, 常俊标, 等. 羟丙基甲基纤维素对单层及双层缓释骨架制剂体外释放的影响 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2013, 45(2): 291-296.
- [13] 周绚, 傅超美, 何瑶, 等. 不同骨架材料控制三七总皂苷多成分体外均衡释放的特征 [J]. 药学报, 2015, 36(1): 1-8.

- 2010, 45(4): 505-509.
- [14] 闫光军, 李守信, 刘武占, 等. 栀子总苷缓释片多组分体外释放度研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 485-488.
- [15] 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): 1154-1157.
- [16] 刘文, 王群, 宋信莉, 等. 戊己胃漂浮缓释片多组分体外释放行为研究 [J]. 中成药, 2013, 35(11): 2394-2398.
- [17] 袁春玲, 赵亮, 王亚娟. 连钱草总黄酮缓释片的制备及体外释放度研究 [J]. 中药材, 2013, 36(1): 127-131.
- [18] Pan J J, Lu W, Li C H, *et al.* Imperatorin sustained-release tablets: *In vitro* and pharmacokinetic studies [J]. *Archiv Pharm Res*, 2010, 33(8): 1209-1216.
- [19] 袁薇, 沈凯, 谢梦瑶, 等. 三七总皂苷多组分释药同步性考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(9): 713-715.
- [20] 杜利月, 崔燕兵, 郭留城. 鬼针草总黄酮缓释片处方工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 67-69.
- [21] 宋宏新, 邢红香, 李楠. 贯叶连翘提取物缓释片的处方工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 38-41.
- [22] Von Burkert F, Schedl L, Gopferich A. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion [J]. *Biomaterials*, 2002, 23(21): 4221-4231.
- [23] Ng S Y, Shen H R, Lopez E, *et al.* Development of a poly (ortho ester) prototype with a latent acid in the polymer backbone for 5-fluorouracil delivery [J]. *J Controlled Release*, 2000, 65(3): 367-374.
- [24] Baluom M, Friedman M, Rubinstein A. Improved intestinal absorption of sulpiride in rats with synchronized oral delivery systems [J]. *J Controlled Release*, 2001, 70(1/2): 139-147.
- [25] 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.
- [26] 彭春梅, 张宇, 唐勤, 等. 加味佛手散主要成分同步缓释滴丸的处方筛选与性质表征 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(14): 1632-1637.
- [27] 李娜. 丹参-三七多组分同步均衡释药系统的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [28] 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.
- [29] 廖正根, 梁新丽, 将且英, 等. 桂枝茯苓骨架缓释双层片释药机理及药效评价研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(6): 12-15.
- [30] 何燕, 倪庆纯, 聂金媛, 等. 处方工艺对葛根素羟丙甲纤维素缓释骨架片体外释药机制的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(8): 634-637.
- [31] Jing J, Ren W C, Chen S B, *et al.* Advances in analytical technologies to evaluate the quality of traditional Chinese medicines [J]. *Trends Anal Chem*, 2013, 44: 39-45.
- [32] 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.
- [33] Vranic E, Mehmedagic A, Hadzovic S. Mathematical methods for quantification and comparison of dissolution testing data [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2002, 2(1/2): 49-52.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 沈岚, 翟宇, 马诗瑜, 等. 应用于多组分中药制剂释药评价的基于数学集合的释放动力学评价方法与Kalman滤波法的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1165-1171.
- [37] 李海燕, 顾景凯, 郭桢, 等. 多维空间三角形面积法研究中药多组分释放-吸收相关性的思路与方法 [J]. 药科学报, 2010, 45(7): 895-900.
- [38] 邱玲玲, 陈龙虎, 鄢丹, 等. 基于响应曲面设计的抑制流感病毒神经氨酸酶活性的组分中药筛选——以双黄连注射液为例 [J]. 药科学报, 2012, 47(4): 466-471.