

的各向异性降低,膜的流动性增强。说明 PEG 对脂质体膜流动性的影响存在分子量依赖性,在分子量 2 000~6 000 内,PEG 分子量的增大有利于脂质体膜流动性的增加。

6 DC-choI 含量和 PEG 对 FS 的氯仿-正辛醇/水分配系数的影响

DC-choI 含量及不同分子量 PEG 对 FS 的氯仿-正辛醇/水分配系数的影响如表 3 所示。

Table 3 The partition coefficient of fluorescein sodium in solutions with different lipids ($n=2$) ($C_0=40 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

Concentration of lipids in oil phase	$C_0/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ (1×10^{-6})	ρ	$\log P$
No lipids	15.560	2.213	0.345
DC-choI 1 μmol	14.800	2.378	0.376
DC-choI 2 μmol	12.596	2.970	0.473
DC-choI 3 μmol	11.408	3.383	0.529
DC-choI 4 μmol	10.325	3.843	0.585
DC-choI 2 μmol :PEG ₂₀₀₀ 0.12 μmol	10.215	3.895	0.591
DC-choI 2 μmol :PEG ₅₀₀₀ 0.12 μmol	9.859	4.072	0.610
DC-choI 2 μmol :PEG ₁₀₀₀₀ 0.12 μmol	9.571	4.224	0.626

从表 3 可见,在氯仿-正辛醇中加入阳离子类脂材料 DC-choI 可以增加 FS 在油相中的分布,DC-choI 含量的增加使 FS 在油相中的分配系数增大;在体系中加入 PEG 可以促进 FS 向油相的分布,这与包封率的实验结果相一致。

讨论

在实验中作者采用 FS 为模型药物考察不同分子量 PEG 对脂质体包封率及细胞转染率等因素的影响。因为 FS 为钠盐结构,有较好的水溶性,在水溶液中通过电离使自身带负电荷,DC-choI 3' 端的叔胺阳性功能团利用正负电荷的电性作用吸附 FS,使阳离子脂质体对 FS 的包封率大大提高。脂质体的处方中加入 PEG,FS 的包封率也提高。从 DC-choI 和 PEG 对 FS 的氯仿-正辛醇/水的分配系数的结果也证实,加入阳离子脂质材料和 PEG 后,使较大比例的 FS 从水相转移到有机相,油水分配系数提高。

在膜流动性实验中,PEG 的加入能增强脂质体膜的流动性(表 2),说明 PEG 能分布在脂质体膜中

并影响脂质体膜的结构。而膜流动性的增加可显著的提高阳离子脂质体的细胞转染率(表 1),提示阳离子脂质体对细胞转染率的促进作用除了通过电性吸附增强转染之外,还可能通过增强脂质体膜与细胞膜的融合作用来提高细胞转染率。高分子量的 PEG 能增强脂质体膜的流动性,从而促进了阳离子脂质体的细胞转染率。

一般脂质体通过包合作用运载药物,磷脂双分子层的亲水层不与药物发生作用。阳离子脂质体通过正负电荷作用吸附带负电荷的物质并使其在脂质体膜表面聚集。脂质体膜亲水层流动性的改变可能对脂质体膜的流动性产生较大影响。作者以 FS 为标记物考察了不同处方脂质体膜的流动性。实验结果表明,阳离子脂材 DC-choI 含量的增加及游离 PEG 分子量的增大,脂质体膜的各向异性增大,即膜的流动性降低。这与以 DPH 为标记物的实验结果相反。FS 也是一种扁平的刚性分子,通过与 DC-choI 阳性功能团的电性作用嵌入脂质体膜的亲水层,它的偏振规律反映了脂质体亲水层的活动情况;而 DPH 嵌入脂质体膜的烃链层,它的偏振规律反映了脂质体烃链层的活动情况。当阳离子脂材 DC-choI 含量的增加及游离 PEG 分子量的增大时,脂质体的包封率显著提高,FS 分子嵌入脂质体亲水层的量也显著增加,限制了磷脂分子在平面内的侧向扩散等运动,从而使脂质体膜的流动性降低。水溶性 FS 用于脂质体膜流动性的观察,未见相关报道。它测量的数值是否能定量反映脂质体膜的流动性还有待进一步的考察,但在阳离子脂质体研究中,其荧光偏振变化规律能反映不同处方对脂质体膜流动性的影响。

References:

- [1] Kikuchi H, Suzuki A, Ebihara K, *et al.* Gene delivery using liposome technology [J]. *J Controlled Release*, 1999, 62(1):269-277.
- [2] Escriou V, Giuliano E, Lacroix F, *et al.* Cationic lipid-mediated gene transfer: effect of serum on cellular uptake and intracellular fate of lipopolyamines/DNA complexes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1368(2):276-288.
- [3] Yang Q, Gun Y, Li L, *et al.* Effects of lipid head group and packing stress on poly(ethylene glycol)-induced phospholipid vesicle aggregation and fusion [J]. *Biophys J*, 1997, 73(2):277-282.

磷脂膜色谱用于评价药物与有序磷脂膜的相互作用

孙进^{*}, 程刚, 何仲贵, 王淑君

(沈阳药科大学药学院生物药剂学研究室, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 使用磷脂膜色谱考察药物与有序磷脂膜的相互作用。方法 使用磷脂膜色谱测定药物与有序磷脂膜的相互作用强度, 表示为药物的膜亲和性参数 ($\lg k_{1M}$)。使用正辛醇/水系统测定药物的疏水性参数 ($\lg D_{oct, 1}$)。结果 在有机调节剂百分比(φ) 0~30% 范围内, 容量因子对数值 ($\lg k_{1M}$) 与 φ 呈现良好线性关系; 对丁 3 种有机调节剂(甲醇、乙醇和乙腈), $\lg k_{1M}$ 与 φ 间曲线截距相同, 但斜率有显著差别。从对羟基苯甲酸甲酯到丁酯, 每增加一个 CH_2 对测定的脂溶性参数差值 ($\Delta \lg k_{1M}$ 和 $\Delta \lg D_{oct, 1}$) 具有相似的影响, 但是从对羟基苯甲酸到甲酯的左值却明显偏离这个规律。结论 磷脂膜色谱是一个简便、有效和快速的用于评价药物与有序磷脂膜相互作用的工具。

关键词: 磷脂膜色谱系统; 与有序磷脂膜的相互作用; 亲脂性; 正辛醇/水系统

中图分类号: R913; R945.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2003)09-0702-05

Evaluation of interaction between drugs and ordered phospholipid membrane by immobilized artificial membrane chromatography

SUN Jin^{*}, CHENG Gang, HE Zhong-gui, WANG Shu-jun

(Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Aim** To investigate the interaction between drugs and ordered phospholipid membrane using immobilized artificial membrane chromatography (IAMC). **Methods** IAMC was used to determine the interaction drugs with phospholipid membrane, expressed as membrane affinity ($\lg k_{1M}$). An *n*-octanol/buffer system was also employed as the reference hydrophobicity ($\lg D_{oct, 1}$). **Results** Within the range of used acetonitrile percentages (φ) 0~30% in mobile phase, retention index ($\lg k_{1M}$) showed excellent correlation with φ . Intercepts of fitted straight lines between $\lg k_{1M}$ and φ were comparable but slopes were much different for the three organic modifiers (acetonitrile, ethanol and methanol). Effects by adding CH_2 substituent on lipophilicity difference ($\Delta \lg k_{1M}$ and $\Delta \lg D_{oct, 1}$) were similar for *p*-hydroxyl benzoic methyl ester to butyl ester, whereas different for *p*-hydroxyl benzoic acid to methyl ester. **Conclusion** IAMC system is a convenient, efficient and rapid tool for determining membrane interaction.

Key words: immobilized artificial membrane chromatography; membrane interactions; lipophilicity, *n*-octanol/buffer system.

生物膜为液晶态磷脂双分子层结构, 其中蛋白质镶嵌在生物膜内, 处于液态脂质环境中, 因此药物通过生物膜的转运, 药物接近膜中的蛋白质以及随

后的结合过程等均与药物和生物膜间相互作用有密切联系^[1-3]。磷脂膜色谱系统是指将细胞膜磷脂或合成磷脂以较高的分子界面密度通过共价键键合到二氧化硅颗粒表面的内壁上, 形成一种固态基质上的有序单分子磷脂膜层, 并将其作为固定相填料引入高效液相色谱系统所形成的^[4]。由于磷脂膜色谱能较好的模拟生物膜磷脂层的结构和环境, 因此它

收稿日期: 2002-09-26

^{*} 通讯作者 Tel: 86-24-23953083, Fax: 86-24-23841116.

E-mail: sunjin66@21cn.com

是理想的评价药物与生物膜相互作用的模型^{3,61}。本文考察了影响磷脂膜色谱测定的几个因素,并以对羟基苯甲酸及其酯类同系物为对象,与正辛醇/水系统所测定的亲脂性参数进行初步比较。

材料与方法

药品与试剂 格帕沙星、环丙沙星和左氧氟沙星由日本大冢制药有限公司提供;奎尼丁、普萘洛尔、利多卡因、普鲁卡因酰胺、正辛醇(Sigma Chemical Co, St Louis, MO, USA);对羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、红霉素、地塞米松、奥索利酸、茶啉酸(Wako Chemical Co, Osaka, Japan);其他试剂为分析纯。

仪器 高效液相色谱系统由 LC-10AD 泵、SPD-10AD 紫外分光检测器、CTO-6A 恒温箱和 C-R6A 积分仪组成(Shimadzu, Kyoto, Japan); IAM PC-MG 磷脂膜色谱柱(12 μm , 4.6 mm $\times$ 150 mm) (Regis Chem Co, Morton Grove, IL); pH 值测定仪(Horiba, pH-meter F-21, Tokyo, Japan); 紫外分光光度计(DU-650, Beckman Instruments, Inc, Fullerton, CA, USA)。

磷脂膜色谱容量因子的测定 为了使实验条件与生理环境相近以及与其他生物膜模拟系统进行比较,使用 pH 7.4, 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸盐缓冲液作为流动相从色谱柱上洗脱药物。对于不加有机调节剂不能从色谱柱上洗脱下来的强亲脂性化合物,在流动相中加入有机调节剂—乙腈、乙醇和甲醇,以增强流动相洗脱能力,其中有机溶剂在流动相中的百分比(φ)在 0~30% 范围内。流动相使用前应超声脱气 5 min。所有受试药物的紫外检测波长为 215 nm;受试药物溶解于 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸盐缓冲液中,浓度为 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,进样体积 15 μL ,柱温 35 $^{\circ}\text{C}$,流速 1 mL·min⁻¹。药物在柱上的保留用容量因子对数值($\lg k_{\text{IAM}}$)表示: $\lg k_{\text{IAM}} = \lg[(t_r - t_0)/t_0]$,式中 t_r 为溶质的保留时间, t_0 为死时间,即色谱柱上不分配物质的保留时间,本实验中为水的保留时间($t_0 = 1.97 \text{ min}$)。选择两个参考物质(环丙沙星和茶啉酸)来评价色谱柱的重现性,在每次分析测试中进行测定。其 $\lg k_{\text{IAM}}$ 的变动在 0.04 个对数单位内。日内和日间的相对标准偏差均小于 5.2%。当考察温度对药物在色谱柱上保留的影响时,实验测定前色谱柱至少在选定温度下稳定 0.5 h。每次测定均平行操作 3 次,取其平均值。磷脂膜色谱上的药物分

配系数由外推到(或测定的)不加有机调节剂的磷酸盐缓冲液为流动相时药物容量因子对数值($\lg k_{\text{IAM}}$)表示^{16,7}。由于在磷脂膜色谱系统中药物分配到有序磷脂膜不仅取决于疏水性作用力,而且还包括氢键、静电性和空间结构等作用,因此磷脂膜色谱的 $\lg k_{\text{IAM}}$ 反映了药物对有序磷脂膜的膜亲和性(membrane affinity)^{7,81}。

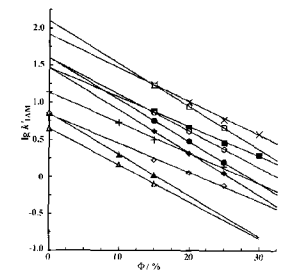
药物疏水性参数的测定 用推瓶法测定药物在正辛醇/水系统中的脂水分配系数($D_{\text{OW},\text{pH}}$)。将 pH 7.4 磷酸盐缓冲液和正辛醇溶剂彼此饱和 24 h,然后混合缓冲液与正辛醇,再加药物储备液(浓度为 4~10 mmol·L⁻¹)至水相中,使药物在水相中的浓度为 40~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。其中缓冲液与正辛醇的体积比根据药物的分配系数而定,目的是使药物在分配平衡后,水相中药物浓度在 1~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内,以适应紫外分光光度法测定的需要。样品在 25 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴上振荡平衡 4 h,离心(700 $\times g$, 10 min),分离两相。在不同药物的最佳紫外检测波长下,测定水相中药物浓度。根据质量守恒定律,计算相应正辛醇相中药物浓度以及药物的脂水分配系数。每个数值为 4 次平行实验的平均值。在正辛醇/水系统中,药物分配到正辛醇相的驱动力主要是药物与正辛醇分子间的疏水作用力,因此,正辛醇/水系统的 $\lg D_{\text{OW},\text{pH}}$ 主要反映了溶质的疏水性(hydrophobicity)。

结果与讨论

1 有机调节剂百分比对药物保留的影响

图 1 为受试药物在磷脂膜色谱柱上 $\lg k_{\text{IAM}}$ 与有机调节剂乙腈百分比(φ)的关系图。对于膜亲和性强的药物,如格帕沙星、红霉素、奎尼丁和普萘洛尔等,使用不加调节剂的磷酸盐缓冲液($\varphi = 0$)不能在合理分析时间内或不能从磷脂膜色谱柱上洗脱下来,因此必须在流动相中加入有机调节剂,用来洗脱亲脂性强的化合物。对于所有受试药物,当 φ 在 0~30% 内, $\lg k_{\text{IAM}}$ 和 φ 呈现良好线性关系,相关系数均在 0.995 以上。在不同 φ 的流动相下,药物的洗脱次序发生了改变^{7,81},例如化合物 6 和 10。这可能是因为在该系统中引入了新的因素(有机调节剂)。有机调节剂对不同的药物在水和磷脂膜两相间分配的影响程度是不一样的,因此不同药物的 $\lg k_{\text{IAM}}$ 和 φ 同曲线的斜率不一致,进一步使得 φ 不同药物洗脱次序可能不同。为了使 $\lg k_{\text{IAM}}$ 代表药物在水相和磷脂膜相间的分配和避免人为测量尺度的

误差(φ 选择的 不同), 必须将药物的 $\lg k'_{1M}$ 归一化到 $\varphi = 0$ 时的容量因子对数值 ($\lg k_{1M}$)¹², 来表示药物与磷脂膜的亲和性¹⁷⁻²¹。



△—△ Oxidine acid; ▲—▲ Levofloxacin; ■—■ Ciprofloxacin;
 +—+ Propranolol; ●—● Erythromycin; ◆—◆ Dexamethasone;
 △—△ *p*-hydroxybenzoic methyl ester; — *p*-hydroxybenzoic
 propyl ester; — *p*-hydroxybenzoic butyl ester; +—+ Lidocaine

Figure 1 Plots of $\lg k'_{1M}$ versus φ for studied drugs in immobilized artificial membrane chromatography system

2 不同有机调节剂对药物保留的影响

为了考察有机调节剂对药物在磷脂膜色谱柱上保留的影响, 本文选用3种有机溶剂: 甲醇、乙醇和

乙腈, 模型药物为普萘洛尔。 φ 与 $\lg k'_{1M}$ 间曲线在 y 轴上的截距对于3种有机调节剂是相同的, 但是3条曲线的斜率却存在显著差别, 其中乙腈的斜率最大, 其次为乙醇, 最小为甲醇。这可能是由于3种有机调节剂的不同极性导致由其组成的流动相的洗脱能力不同。

3 温度对药物保留的影响

图2A为在磷脂膜色谱系统中, 温度对药物在色谱柱上保留能力 ($\lg k'_{1M}$) 的影响, 图2B为在正辛醇/水系统中, 温度对药物分配到有机相程度 ($\lg D_{org, aq}$) 的影响。由图可见, 两个评价系统给出截然不同的结果。在正辛醇/水系统中, $\lg D_{org, aq}$ 随 T 升高而增加, 即温度升高促进了药物进一步分配到正辛醇, 说明该分配过程为吸热过程。但是在磷脂膜色谱系统中, $\lg k'_{1M}$ 随 T 升高而降低, 表明温度升高降低了药物在色谱柱上的保留势能, 提高了流动相的洗脱能力, 同时也表明药物与有序磷脂膜的相互作用为放热过程。两个评价系统的不同结果可能是由于药物与正辛醇相或与有序磷脂膜相间的相互作用中, 焓变和熵变对作用过程的贡献大小是不同的。在所考察药物的范围内, 药物分配到正辛醇相的驱动力可能主要归结于大的正熵变 (entropy-dominated partitioning), 同时正熵变却成为一种阻碍要素; 但是药物分配到有序磷脂膜的驱动力可能主要归结于大的负焓变 (enthalpy-dominated partitioning), 从而导致上述两种完全不同的现象。

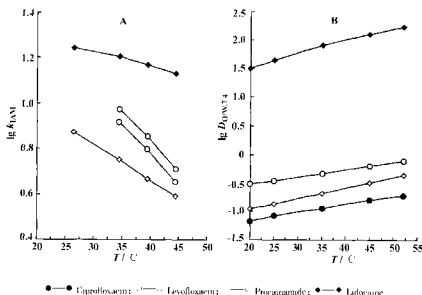
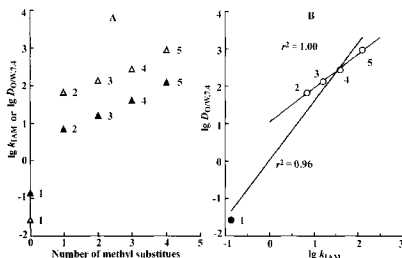


Figure 2 Effect of temperature on distribution extent of studied drugs in immobilized artificial membrane (A) and *n*-octanol/buffer (B) systems

4 与正辛醇/水系统之比较

我们选择了一类同系物,由对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯和丁酯组成,它们的分子式间差距为 $(CH_2)_n$,分别使用两个评价系统对该受试集合进行测定。鉴于所选化合物为同系物,每增加一个 CH_2 应对测定的亲脂性参数差值($\Delta \lg k_{IAM}$ 和 $\Delta \lg D_{O/W,7.4}$)具有相似的影响(图3A)。另外又测定了对羟基苯甲酸,发现从对羟基苯甲酸到其甲酯的差值却明显偏离这个规律。这可能是因为将对羟基苯甲酸的羧基酯化后,导致它们在氢键形成能力上产生显著差别,使得它们与有序磷脂膜或正辛醇相之间的相互作用力发生显著改变,而从对羟基苯甲酸甲酯到丁

酯在氢键形成能力上基本没有发生改变,所以从对羟基苯甲酸到其甲酯在亲脂性参数的差值上发生突变。图3B对它们的膜亲和性参数($\lg k_{IAM}$)和疏水性参数($\lg D_{O/W,7.4}$)进行相关。对于这5个化合物, $\lg k_{IAM}$ 与 $\lg D_{O/W,7.4}$ 间具有明显相关性($r^2 = 0.96$),但对羟基苯甲酸却明显偏离其他4个化合物。当从受试药物集合中除去对羟基苯甲酸,两者之间的相关性得到显著提高($r^2 = 1.00$)。考虑到对羟基苯甲酸为酸性物质,另外4个物质为中性物质,因此这个结果初步说明对于包括不同理化性质的药物集合,两个亲脂性评价系统给出的亲脂性参数具有一定的区别^[7,8]。



△: $\lg D_{O/W,7.4}$; ▲: $\lg k_{IAM}$; ●: *p*-Hydroxybenzoic acid; ○: its ester derivatives. 1: *p*-Hydroxybenzoic acid; 2: *p*-Hydroxybenzoic methyl ester; 3: *p*-Hydroxybenzoic ethyl ester; 4: *p*-Hydroxybenzoic propyl ester; 5: *p*-Hydroxybenzoic butyl ester; A: Effect of each CH_2 substituent on lipophilicity difference ($\Delta \lg k_{IAM}$ and $\Delta \lg D_{O/W,7.4}$); B: Correlation between $\lg k_{IAM}$ and $\lg D_{O/W,7.4}$ of *p*-hydroxybenzoic acid and its ester derivatives

Figure 3 Comparison between immobilized artificial membrane chromatography and *n*-octanol/buffer systems

结论

本文系统考察了影响测定磷脂膜色谱系统的几个因素:流动相中有机调节剂的百分比、有机调节剂种类和色谱柱的温度等。实验表明在有机调节剂的百分比(φ)0-30%范围内, $\lg k_{IAM}$ 和φ间具有良好线性关系;对于使用不同的有机调节剂, $\lg k_{IAM}$ 与φ间曲线的截距相同,但由于调节剂的极性不同导致该曲线的斜率存在显著差异;在磷脂膜色谱系统中,温度升高降低了受试药物在色谱柱上的保留能力,而在正辛醇/水系统中,温度升高增加了受试药物分配到正辛醇相的程度。另外作者以对羟基苯甲酸及其酯类同系物为对象,揭示了从对羟基苯甲酸甲酯到丁酯,每增加一个 CH_2 对测定的亲脂性参数差值

($\Delta \lg k_{IAM}$ 和 $\Delta \lg D_{O/W,7.4}$)具有相似的影响,但是从对羟基苯甲酸到甲酯的差值却明显偏离这个规律。此外对于这5个受试化合物, $\lg k_{IAM}$ 与 $\lg D_{O/W,7.4}$ 间具有良好的相关性($r^2 = 0.96$),但当从受试药物集合中除去对羟基苯甲酸,两者之间的相关性得到显著提高($r^2 = 1.00$)。初步说明对于由不同酸碱性化合物组合的集合,两个亲脂性评价系统的亲脂性测量尺度具有一定的差别^[7,8]。

磷脂膜色谱系统由于其测定过程简单、快速、易自动化、微量、纯度要求不高和重现性好等优点,将来一定会增加它在科研和开发中的应用。不过磷脂膜色谱作为生物膜的一种模拟系统,它的最显著特征是固态的有序磷脂分子单层体系,而生物膜为液

态双分子层体系,因此用磷脂膜色谱来评价药物与生物膜的相互作用还存在一定的局限性,但相对于正辛醇/水系统,其模拟生物膜的程度又进了一步。

References:

- [1] Dressman JB, Amidon GL, Fleisher D. Absorption potential: estimating the fraction absorbed for orally administered compounds [J]. *J Pharm Sci*, 1985, 74(5):588-589.
- [2] Levin VA. Relationship of octanol/water partition coefficient and molecular weight to rat brain capillary permeability [J]. *J Med Chem*, 1980, 23(6):682-684.
- [3] Choi YW, Rogers JA. The liposome as a model membrane in correlations of partitioning with alpha-adrenoceptor agonist activities [J]. *Pharm Res*, 1990, 7(5):508-512.
- [4] Ong S, Liu H, Qiu X, et al. Membrane partition coefficients chromatographically measured using immobilized artificial membrane surfaces [J]. *Anal Chem*, 1995, 67(4):755-762.
- [5] Barbato F, Rotondo ML, Quaglia F. Chromatographic indexes on immobilized artificial membrane for local anesthetics: relationships with activity data on closed sodium channels [J]. *Pharm Res*, 1997, 14(12):1699-1705.
- [6] Sun J, Wang SJ, Chen G, et al. Immobilized artificial membrane chromatography and its application in biopharmaceutics [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2003, 38(6):475-480.
- [7] Sun J, Deguchi Y, Chen JM, et al. Interactions between quinolone antibiotics and phospholipid membrane for prediction of alveolar macrophage uptake [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(5):430-438.
- [8] Sun J, Deguchi Y, Chen JM, et al. Evaluating interactions of amphoteric molecules with phospholipid membrane using immobilized artificial membrane chromatography [J]. *Pharmazie*, 2002, 57(7):497-498.

欢迎订阅 2004 年《中国药师》杂志

《中国药师》杂志由原国家药品监督管理局主管,1998年6月创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊,且为国内许多大型检索数据库和(国际药文摘)收录。设有“药品监督管理”“药学研究”“执业药师”“医院药学”“实验研究”“继续教育”“药物与临床”“社会药学”“综述与专论”“新药之窗”“技术交流”“药师精英”等栏目,国内统一刊号CN42-1626/R,月刊,大16开80页,每册定价7.6元,全年91.20元。欢迎到当地邮局订阅,邮发代号38-325,漏订者可向编辑部补订,地址:湖北省武汉市兰陵路2号《中国药师》发行部,邮编:430014,电话:027-82778580,82835077,82782449。电子信箱:acjpe077@public.wh.hb.cn; zgys@periodicals.net.cn。网址: http://zgys.periodicals.net.cn/。现有少量创刊以来杂志的精装合订本,欲购者请与编辑部联系。