

【发布单位】国家食品药品监督管理局
【发布文号】国食药监注[2007]643号
【发布日期】2007-10-23
【生效日期】2007-10-23
【失效日期】-----
【所属类别】政策参考
【文件来源】[国家食品药品监督管理局](#)

化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则

(国食药监注[2007]643号)

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局(药品监督管理局)：

为科学规范和指导药物研究工作，国家局组织制定了《吸入制剂质量控制研究技术指导原则》、《化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则》、《合成多肽药物药学研究技术指导原则》、《药物遗传毒性研究技术指导原则》和《药物非临床依赖性研究技术指导原则》5个药物研究技术指导原则，现予发布，请参照执行。

国家食品药品监督管理局
二〇〇七年十月二十三日

化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则

一、概述

缓释制剂系指用药后能在较长时间内持续释放药物的制剂。缓释制剂中的药物按适当的速度缓慢释放，血药浓度“峰谷”波动较小，可避免超过治疗血药浓度范围的毒副作用，又能较长时间保持在有效浓度范围之内以维持疗效。与普通制剂比较，缓释制剂可延长治疗作用持续时间，降低毒副作用，减少用药次数，改善用药的依从性。

本指导原则主要针对化学药物口服缓释制剂，对其药学研究工作的基本思路、基本原则、一般方法等进行阐述，为药品注册申请人的相关研发工作提供参考。

本指导原则基本内容共分六个部分。第一部分为概述，第二部分对口服缓释制剂研究的基本思路进行了讨论，第三、四部分简要介绍了口服缓释制剂的常用制备技术及释放度研究的基本原则，第五、六、七部分则分别对口服缓释制剂处方工艺研究、质量研究与质量标准制定、以及稳定性研究工作进行了讨论。由于制剂药学研究的一般性要求已有相关指导原则发布，故本指导原则重点讨论口服缓释制剂在药学研究工作方面的特殊性问题及与普通口服固体制剂不同之处，对一般性问题不再做详细阐述。

二、口服缓释制剂研究的基本思路

如前所述，口服缓释制剂的特点是通过延缓制剂中药物的释放，达到降低血药浓度“峰谷”波动，延长作用时间，减少服药次数的目的。虽然口服缓释制剂有其显著的优点，但并不是所有的口服药物都适合制成缓释制剂。从治疗学方面，毒性大、治疗窗很窄的药物，以及血药浓度与药效没有相关性的药物不宜制成缓释制剂。某些浓度依赖型抗生素，原则上不适宜制成缓释制剂。从物理化学性质和生物药剂学性质方面，溶解度差、剂量很大、半衰期很短或很长、吸收不规则或吸收差、体内吸收部位受限的药物制成口服缓释制剂应特别慎重，必需充分考虑制成缓释制剂后对释放、吸收、蓄积效应等的改变或影响，应在立题前充分调研有关的文献资料或进行必要的前期实验研究以掌握相关的信息。例如，一些溶解度很差的药物可采用固体分散等适当方式改善其溶解度后制成缓释制剂。在体内特定部位(如小肠上端)吸收的药物制成缓释制剂，宜采用适当方式延长制剂在该部位的滞留及释

放药物的时间，以保证药物吸收完全。

因此，口服缓释制剂的研发立项应根据临床治疗的需要、药物的理化性质及生物药剂学性质等综合考虑确定。

确定立项后，应结合处方前工作基础，初步确定拟采用的制剂技术，并建立初步的释放度检查方法，进行制剂处方工艺的筛选研究。缓释制剂释药的原理主要有控制溶出、扩散、溶蚀，以及溶蚀与扩散、溶出相结合等，也可利用渗透压或离子交换机制。应根据药物本身的特点、辅料的可获得性、放大生产的可行性等方面综合考虑选择适当的控制药物释放方法。

体外释放度是口服缓释制剂处方工艺筛选的重要指标。在其他基本技术指标（如缓释片的外观、硬度，颗粒的可压性、流动性等）符合要求的前提下，通常主要以达到预期的体外释放行为作为临床前处方工艺筛选的目标。需要注意的是，制剂的体外释放行为与采用的释放度测定条件（方法、介质、转速等）有密切关系，在不同的释放度测定条件下可能呈现不同的体外释放行为。因此，缓释制剂的处方工艺筛选、释放度测定方法研究及释放度目标确定之间是相互依托的关系，研究工作初期建立的释放度测定方法需要结合处方工艺研究中得到的信息进行修订完善。口服缓释制剂临床前的动物药动学研究一般仅作为判断其在体内具有缓释特征的参考，考察缓释制剂是否存在突释现象，以保证进行临床试验的安全性。

口服缓释制剂的设计目标是延缓制剂在体内释放药物的速度，以保持血药浓度平稳。因此，在完成临床前研究工作，即处方工艺基本确定、建立临床样品质量标准和进行初步稳定性考察后，须通过临床试验证实制剂的缓释特征是否符合设计要求。若体内试验结果未达到设计目标，应结合体内试验结果提供的信息对制剂的处方工艺等进行修改完善，重新进行体内试验。在临床研究阶段如选择两种或三种不同释药速度的处方同时进行体内试验，比较其体内血药浓度一时间曲线，有利于选出具有适宜体内释放速度的处方，同时也有利于进行体内外相关性的研究。

三、制备口服缓释制剂的常用技术

可以用多种制剂技术制备口服缓释制剂，目前常用的有膜包衣技术、骨架技术和渗透泵技术。

（一）膜包衣技术

膜包衣技术是常用的缓释制剂制备技术之一，片剂、颗粒、小丸甚至药物粉末均可包衣。膜包衣技术通过包衣膜控制药物扩散到胃肠液的速度，控制和调节制剂中药物的释放速度。药物性质、包衣材料的种类、衣膜的组成、包衣厚度和包衣工艺等是决定制剂缓释效果的主要因素。

缓释用包衣材料一般为水不溶性高分子材料，目前比较常用的有渗透型丙烯酸树脂和乙基纤维素等。除包衣材料外，包衣液处方中一般还包括溶剂（分散介质）、增塑剂、致孔剂、抗粘剂、着色剂、稳定剂等其他辅料，应根据包衣材料的特点进行筛选，以获得合适的渗透性和机械性能。

（二）骨架技术

骨架技术是指药物和一种或多种惰性固体骨架材料通过压制或融合技术等制成片状、小粒或其他形式的制剂，常用的是骨架片。

根据骨架材料的不同，一般分为亲水凝胶骨架、生物溶蚀性骨架和不溶性骨架。其中，亲水凝胶骨架和生物溶蚀性骨架同属于溶蚀性骨架。亲水凝胶骨架片的特点是骨架材料遇水或胃肠液后膨胀，形成凝胶屏障而控制药物的释放，其机理包括控制药物通过凝胶层的扩散及凝胶的溶蚀。常用的骨架材料为不同规格的羟丙甲纤维素，其他如卡波姆、海藻酸钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等也有使用。生物溶蚀性骨架片的骨架材料为水不溶但可溶蚀的蜡质材料、胃溶或肠溶性材料等，药物释放是由于骨架材料的逐渐溶蚀。常用的骨架材料有氢化植物油、硬脂酸、巴西棕榈蜡、胃溶或肠溶丙烯酸树脂、肠溶性纤维素等。一般水溶性较大的药物可以制成溶蚀性骨架片。不溶性骨架片以水不溶性高分子材料为骨架，如乙基纤维素、渗透性丙烯酸树脂等，胃肠液渗入骨架孔隙后，药物溶解并通过骨架中存在的极细孔径的通道，缓缓向外扩散而释放。

在实际应用中，可以联合应用多种不同溶解或溶蚀性质的骨架材料达到缓释目的。膜包衣技术与骨架技术也可以结合使用。

（三）渗透泵技术

渗透泵技术是利用渗透压差为驱动力并结合半透膜控制药物释放的技术。目前应用较多的是渗透泵片。渗透泵片由药物、渗透压活性物质和推动剂等组成，并用半透膜材料进行包衣，包衣膜上有释药孔。常用的半透膜材料有醋酸纤维素类等。渗透压活性物质常用盐类、糖类，如氯化钠、蔗糖等。推动剂常为可溶胀物质，如聚氧乙烯、羟丙甲纤维素等。服用后，胃肠液通过半透膜进入片内，药物溶解后，依靠片剂内外的渗透压差及推动剂的作用，通过释药孔（激光打孔或微孔）均匀恒速地释放。

（四）其他技术

除以上较为常见的口服缓释制剂制备技术外，近年来还出现了基于胃内滞留技术、生物粘附技术、离子交换技术等开发的缓释制剂。在口服缓释制剂具体品种的研究过程中，需要结合药物的特点、可采用的辅料、制剂设备等情况，选择确定或研究建立适当的制备技术。

四、释放度研究的基本原则与要求

（一）释放度研究的总体考虑

释放度系指缓释制剂等在规定溶剂中释放的速度和程度。体外释放度是口服缓释制剂处方工艺筛选的重要指标，同时释放度检查也是有效控制产品质量，验证批内与批间产品质量是否一致，确定产品是否可以放行以及产品在效期内质量是否符合要求的重要指标。对于所建立的体外释放度检查方法，如能结合体内研究结果，建立体内外相关性，则体外释放度测定不仅可以作为控制产品质量的指标，并且可以在一定程度上预测产品的体内行为。

缓释制剂的释放行为受很多因素的影响，例如药物自身的特点（溶解度、晶型、粒径、剂量等），辅料（种类、用量等），制剂生产工艺过程等，故释放度检查方法应具有一定的区分能力，能够区分由于生产中关键参数改变（如控制释放行为的关键辅料的用量改变等）而可能显著影响体内释放及生物利用度的不同产品。可以通过考察不同处方释药行为的差异来验证所建立方法的区分能力。但检查方法又不能过于敏感，以致于微小的变化均被视为不同。可以通过考察释放介质的pH、转速、体积等的变化对释放行为的影响来验证所建立的方法的敏感性。对于释放度方法可靠性和限度合理性的评判，还需要结合体内研究数据进行综合分析。

对于同一制剂的不同规格，推荐采用相同或至少类似的体外释放度测定条件。对于不同厂家研制的同一品种的缓释制剂，如产品的释药机制不同，所建立的体外释放度测定方法可以不同，只要所建立的方法能控制和反映产品质量即可。

药物的研究开发本身具有明显的阶段性，是一个不断完善的过程。通常释放度研究会随着产品从申报临床向申报生产的推进、认识的不断深入、体内试验信息的获取，不断得到完善。

（二）具体的技术要求

1、释放度研究方法的建立

释放度研究方法的建立包括测定条件的选择及释放量测定方法的建立。药物的体外释放行为受制剂本身因素和外界因素的影响，制剂因素系指主药的性质、处方、工艺，外界因素系指释放度测定的仪器装置、释放介质、转速等条件。释放度测定条件的选择关系到最终确定的释放度检查方法能否切实反映制剂的释放特点。若释放条件过于剧烈，则可能无法区分因处方或工艺不同产生的释放行为的变化，故一般建议选择较为温和的条件，以加强方法的区分能力。研究过程中，需要综合考虑各种外界条件对释放行为的影响，通常需对仪器、释放介质、转速等进行详细的考察。

1.1 仪器装置：对于仪器装置的选择，应考虑具体的剂型及可能的释药机制。通常情况下，建议选择药典收载的仪器装置进行释放度检查。片剂一般倾向于选择浆法，转篮法多用于胶囊及可能会漂浮的制剂。如采用其他特殊仪器装置，需提供充分的依据。

1.2 释放介质：释放介质的选择依赖于药物的理化性质（溶解性、稳定性、油水分配系数等）、生物药剂学性质（吸收部位等）及口服后可能遇到的生理环境。在研究过程中，一般推荐选用水性介质，介质的体积需使药物符合漏槽条件。

由于不同pH下药物的溶解度、控制药物释放行为的关键辅料的水化、溶胀、溶蚀速度可能不同，建议对不同pH值（模拟胃肠道的生理环境）条件下的释放行为进行考察。为了便于比较，建议绘制释放量、时间以及介质的pH值构成的三维释放曲线图。通常选择类似胃肠液的介质（如pH1.2的盐酸溶液、pH4.5、6.8的缓冲液。有些情况下亦可考虑pH7.8及以上的释放介质，或者不同pH介质的更换）或脱气后的新鲜蒸馏水。如药物的溶解性很差，也可在其中加入少量的表面活性剂。必要时，还需考虑离子强度和表面张力的影响。根据以上研究结果，一则可以了解制剂对口服后可能遇到的生理环境的敏感性，二则可以通过考察不同处方在不同释放介质中释放行为的差别，选择具有较强区分能力的条件。

1.3 转速：某些缓释制剂在不同转速下的释放行为基本一致，说明其释放特性受释放介质的流动形态影响较小。但对于大部分制剂而言，不同转速下的释放行为会有不同，例如溶蚀型制剂，转速越大，释放越快，故应考察制剂在不同转速下的释放行为。转速过快，可能削弱对不同制剂释放行为的区分能力，所以不推荐首选过高转速。如确有需要，应进行充分的验证，证明在所用转速下能够区分不同产品质量。

1.4 取样时间点的设置：为了解产品的释放特性，通常应选取足够多的取样测试点，以绘制完整的释放曲线（包括上升曲线及达到平台的阶段）。前期取样点的间隔应比较短，后期取样点间隔可相对延长，直至90%以上的药物释放或达到平台期。释放度整体考察时间要根据制剂释放时间长短不同

而异，一般不宜短于给药间隔。

1.5 释放量测定方法：释放量的测定，即已释放入介质中药物的定量测定，其技术要求应符合测定药物含量的一般原则。常用的方法有UV法和HPLC法。方法学验证过程中除常规考虑外，尚应关注：主药在释放介质中的稳定性；最佳取样量，以保证测定简便，尽量减小误差；滤器的性质，考证有效成分在过滤器上是否有吸附。

1.6 复方制剂：复方缓释制剂中每个成份的释放行为均需进行研究和控制。如同一种方法下不能有效测定每个成份的释放行为，则需针对不同成份，选择建立不同的测定方法。

在以上研究基础上建立的体外释放度检查方法，如未进行体内外相关性的验证，则只能作为处方筛选的指标之一及控制产品质量的一种手段，不能预测产品体内的释药行为。建议在临床研究阶段加强体内外相关性的研究，为进一步改进处方工艺、优化体外释放度测定条件、预测体内吸收行为提供依据。

2、制剂体外释药行为的研究

缓释制剂体外释放行为的研究一般应考察不同条件下的释放特性，并进行释药模型分析，同时还要考察产品批间重现性及批内均一性。

2.1 不同条件下释药特性的考察：虽然缓释制剂质量标准中通常采用一种条件测定释放度，但在制剂的处方筛选及质量研究过程中，应当考察其在不同条件下的释放度，以充分了解所研发制剂的释药特性，同时为确定质量标准中采用的释放度测定条件提供依据。

2.2 释药模型研究：通过释药模型的研究，可以在一定程度上量化释放特性。可考虑采用适宜的模型进行拟合（如零级释放、一级释放、Higuchi模型等）。在释药模型研究的基础上，建议结合制剂处方工艺研究中采用的控制释放方法、所用辅料的特性等信息，对释药机制进行探讨。

2.3 释药重现性和均一性的考察：为考证生产工艺的重现性及稳定性，需对同一批次内制剂的释放行为及连续三批的释放行为进行考察，其中每批制剂至少要选择6个测试样品。研究中应选取足够多的取样点，记录和计算每个时间点测得的单一数值、平均数值及相对标准差。对于早期释放点，相对标准差一般不应超过20%，后续释放点一般不应超过10%。

（三）质量标准中释放度检查方法的建立

1、取样点的设置

通常质量标准中释放度检查需至少设置3个时间点。一般而言，第一点的取样时间为0.5—2小时，用于考察药物是否有突释；第二点的累计释放量约为50%左右，用于考察释药特性及药物是否平稳释放；最后取样点的累计释放量至少达80%，用于考察药物释放是否基本完全。根据具体制剂不同的释药时间和释药特性，可考虑适当增加释药测定点，以保证对产品的释药特性有比较全面的控制和反映。

2、释放度限度确定

释放度限度主要应根据临床试验研究用样品的检测结果确定。因为临床试验用样品一般为中试规模样品，其体外释放行为一则可以在很大程度上代表产品放大生产后的行为，二则其体外释放行为得到了临床试验的验证，通过体内血药浓度测定结果及安全有效的临床试验结果可以支持体外释放限度的合理性。一般规定每个时间点上下浮动范围不得超过20%（即±10%）。某些情况下，偏差浮动可适当放宽至25%以内；如超过25%的限度，则可能影响到产品的体内行为，建议进行生物等效性试验，验证上下限之间生物等效。

对于某些制剂，如在一特定时间段内的体外释放行为符合零级释放（例如从4—12小时内每小时释放5%），质量标准中除以上三个检测点外，也可增订释药速率指标，即每小时的释放百分率。

3、释放度检查方法的不断完善

口服缓释制剂研发初期应制定初步的释放度检查方法，用于处方工艺筛选研究。随着研究工作的深入，释放度检查方法可能需要结合处方工艺研究结果修订完善。临床用质量标准中的释放度检查方法，主要是基于研究初期阶段的体外释放考察结果、几批实验室规模样品以及较少批次的中试规模样品体外考察结果制定。由于体外数据积累的局限性以及尚未经体内试验验证，制定的释放度检查方法可能不够完善。在报生产阶段，由于产品已完成了临床研究，对于产品体内行为及安全有效性有了进一步的认知，可结合体内研究结果对临床前建立的体外释放度测定方法及限度的合理性做进一步判断。同时产品在不断放大生产的过程中，可能需对处方组成、生产过程以及仪器设备等进行适当的调整，产品的释放行为可能有一定变化，故生产用质量标准中释放度检查方法及限度也可能会进行必要的调整。需要注意的是若对处方工艺等的调整可能影响到体内释放行为，则还应通过人体生物等效性试验对改变后产品进行验证。

五、处方与制备工艺研究

口服缓释制剂的处方与制备工艺研究可参照国家食品药品监督管理局已发布的《化学药物制剂研究基本技术指导原则》，并结合缓释制剂的特点进行。

（一）处方工艺前工作

1、文献资料调研

由于缓释制剂较普通制剂的技术要求高，处方设计及制备工艺更为复杂，所以需更加注重处方前的文献调研工作，包括对已上市的同类产品的调研，获得尽可能多的信息，为处方工艺设计提供依据。

2、剂型、规格设计

口服缓释制剂最常采用的剂型为片剂和胶囊（填充缓释小丸或颗粒），其他有缓释颗粒、缓释混悬剂等。对于具体药物，需要根据其理化性质特点、临床用药特点、可采用的辅料、工艺设备等情况确定具体剂型。例如亲水凝胶骨架片制备工艺简单，对设备没有特殊要求；膜包衣缓释小丸的释药均一性较好，但对工艺及设备要求较高；渗透泵片在一定程度上可达到恒速释药，但对处方设计、辅料、工艺设备等方面有更高的要求。

口服缓释制剂的每日用药剂量一般应与普通制剂相同，特殊情况下，增加或减少剂量应有充分的依据。在确定每日用药剂量后，可根据拟定的每日给药次数（1次或2次）及具体剂型的特点确定制剂的规格。

3、处方的初步设计

在进行缓释制剂的处方工艺研究前，需要了解原料药的性质，如溶解性、稳定性、与常用的辅料的相容性等，以便为选择合适的辅料和制备工艺提供依据。根据原料药和辅料的性质，设计制订几种基本合理的处方，并在此基础上开展筛选和优化。

口服缓释制剂中是否包含速释部分，以及速释部分所占比例，需要结合临床治疗需要和药物的理化性质、生物药剂学性质等来确定，总的目标是制剂的体内释药与血药浓度的经时过程应达到设计要求。

（二）处方筛选和优化指标

1、释放大度

释放大度是处方筛选和优化的重要指标之一。缓释制剂与普通制剂的最明显差别就是体内释放行为不同，而这种不同一般可以通过体外释放大度有所体现，所以在进行缓释制剂的处方筛选和优化时，需要充分重视释放大度的考察。

前面已对释放大度研究的基本原则和要求进行了阐述。在进行处方筛选和优化时，可能还没有建立释放大度检查的最终方法，但应初步建立比较合理的释放大度检查方法，即基本可以区分不同产品的质量，具有一定的耐用性。这样，才能够保障处方筛选和优化工作的顺利进行。

在处方筛选和优化过程中，释放大度检测方法的合理可行性也可得到进一步的验证，并结合处方筛选研究中得到的信息，对释放大度检查方法进一步完善。

2、其他质量指标

在处方筛选和优化的工作中，也应充分考虑产品的其他性质，如制剂的外观性状、片剂的硬度、压片时颗粒的流动性、可压性、制剂的稳定性等。

3、体内试验结果

体内试验结果是制剂处方的最终验证指标。由于体外释放大度测定条件与制剂在胃肠道中的释药环境存在差异，释放大度测定结果并不能完全反映制剂在体内的释药情况。有时候体外释放行为符合设计要求的缓释制剂，其体内行为可能不完全符合要求。由于制剂最终需要应用于临床，故产品的体内行为是否符合设计要求，是衡量产品质量、处方工艺合理性，甚至释放大度检测方法合理性的最终标准。

（三）制备工艺研究

1、工艺设计和研究

在进行工艺设计时，应结合具体品种的特点，选择适宜的制备工艺。由于缓释制剂的制备较普通制剂更加复杂，故需要对制备工艺中可能影响产品质量的环节和工艺参数进行详细的考察。

在进行工艺研究的过程中，释放大度也是重要评价指标。同时，在工艺研究的过程中，释放大度检查方法的合理可行性也得到进一步的验证，并可根据验证的结果进一步完善。

2、工艺的放大

进行工艺放大研究的过程中，需要充分关注对关键工艺参数的控制及其对缓释制剂质量的影响。一方面，为保证放大工艺的可行性，应在小试和中试生产的过程中，对工艺进行充分的研究，确定影响制剂质量的关键工艺因素以及关键工艺参数的范围。另一方面，为保证工艺放大不影响制剂质量，需要对多批的小试、中试规模和工业生产规模的产品进行全面的质量对比研究，积累数据，以进一步

验证工艺的合理性。

六、质量研究与质量标准制定

制剂质量研究工作涉及研究项目的确定、方法的建立及验证、具体项目的研究考察等工作。质量标准的制定涉及标准中收载项目、采用的方法及相关限度要求等的确定。口服缓释制剂的质量研究项目主要包括性状、鉴别、释放度、重（装）量差异、含量均匀度、有关物质、含量测定等。其中释放度研究及其限度确定是口服缓释制剂质量研究与标准制定的重要内容，本指导原则第四部分已做了专门讨论，此处不再赘述。口服缓释制剂其他质量研究及标准制定工作的基本原则与普通制剂一致，有关技术要求可参见《化学药物制剂研究基本技术指导原则》、《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》。另外，缓释制剂制备工艺中若用到需要控制的有机溶剂（如包衣工艺中采用的有机溶剂），则应进行残留溶剂检查，并根据检查结果及数据积累结果确定是否订入质量标准。相关技术要求可参见《残留溶剂检查的技术指导原则》。

七、稳定性研究

根据研究目的不同，稳定性研究内容可分为影响因素试验、加速试验与长期留样试验等。

口服缓释制剂稳定性研究基本原则和方法总体上与普通制剂一致，有关技术要求可参阅《化学药物稳定性研究技术指导原则》。在稳定性考察指标方面，除一般性指标外，还应重点考察释放度的变化。

若稳定性研究结果显示口服缓释制剂的释放度随贮存时间有较大变化，应分析产生变化的原因及对体内释放行为的可能影响，必要时应修改完善处方工艺。

八、参考文献

1. Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms (EMA, 2000)
2. Quality of Prolonged Release Oral Solid Dosage Forms. (EUDRA VOL3A, Q19a, 1992)
3. In Vitro and In vivo Evaluation of Dosage Forms, USP25, 1088-1090.
4. Guidance for Industry—Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In vivo Correlations. (FDA, 1997).
5. Guidance for the Design and Evaluation of Oral Prolonged Dosage Forms. (Ministry of Health and Welfare, Japan, 1998)
6. 缓释、控释和迟释制剂指导原则，中国药典2005版二部附录。

九、著者

《化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则》课题研究组

说明:本库所有资料均来源于网络、报刊等公开媒体,本文仅供参考。如需引用,请以正式文件为准。

[关于我们](#) | [联系我们](#) | [广告报价](#) | [诚聘英才](#) | [法律公告](#)

京ICP备05029464号 | [网上传播视听节目许可证\(0108276\)](#)

中国法院国际互联网站版权所有, 未经协议授权, 禁止下载使用或建立镜像

Copyright © 2002-2008 by ChinaCourt.org All rights reserved.

Reproduction in whole or in part without permission is prohibited