

卢超,郭文柱,权晓弟,等. 丹参酮灌注液制备工艺[J]. 江苏农业科学,2014,42(10):200-203.

丹参酮灌注液制备工艺

卢超^{1,2}, 郭文柱¹, 权晓弟¹, 梁剑平¹

(1. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 甘肃兰州 730050; 2. 中国农业科学院研究生院, 北京 100081)

摘要:用甲基- β -环糊精不饱和水溶液法制备丹参酮灌注液,并对其制备工艺进行优化。通过单因素试验确定影响丹参酮灌注液制备的主要工艺参数;以丹参酮ⅡA利用率为指标,通过正交试验优化甲基- β -环糊精不饱和水溶液法制备丹参酮灌注液制备工艺;采用HPLC法对丹参酮ⅡA的质量浓度进行测定,并计算其回收率及精密密度等。结果表明:影响丹参酮灌注液制备的主要工艺参数为投料质量比、温度、乙醇含量;甲基- β -环糊精不饱和水溶液法制备丹参酮灌注液的最佳条件是甲基- β -环糊精与丹参酮提取药粉投料质量比80:1,60℃下加热1h,乙醇含量为5%,搅拌时间3h,该条件下丹参酮利用率为69.96%;丹参酮ⅡA含量测定方法稳定性好,回收率高。

关键词:甲基- β -环糊精;丹参酮灌注液;丹参酮ⅡA;HPLC法

中图分类号:S859.5⁺3 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2014)10-0200-04

丹参酮(tanshinone)是一类从中药丹参中提取出的脂溶性菲醌类化合物,包括丹参酮Ⅰ、ⅡA、ⅡB,隐丹参酮,异丹参酮Ⅰ、ⅡA,异隐丹参酮等十多种酮类单体,均含有邻醌或对醌结构,其自身及其代谢产物能参与机体多种生化反应,作为辅酶对某些生化反应起促进、干扰、电子传递作用,因此丹参酮表现出多种药理作用,如天然抗氧化、心血管药理作用、抗菌消炎、抗癌、抗病毒等作用。在抗菌消炎方面,丹参酮对

以金黄色葡萄球菌为主的急性感染特别是对耐药金黄色葡萄球菌株感染有显著疗效^[1-3]。但丹参酮水溶性差,理化性质不稳定,这大大限制了其应用。

甲基- β -环糊精(M- β -CD)是一种常用包合辅料,具有外亲水、内疏水的分子结构,溶解度大于 β -CD,在25℃水中的溶解度可达到570g/L,既溶于水,又溶于有机溶剂,形成的包合物水溶性增加,可提高药物溶出速度;环糊精甲基化后,封闭了其分子内羟基,可以抑制其与药物的不稳定反应^[4]。不饱和水溶液法是将M- β -CD配制成不饱和水溶液,从而对丹参酮原料药粉进行搅拌包合,制成稳定的丹参酮包合液。

奶牛乳房炎是奶牛三大常见疾病之一,一直以来给奶牛养殖业造成了巨大经济损失。用丹参酮药物治疗奶牛乳房炎

收稿日期:2013-11-04

基金项目:国家科技支撑计划(编号:2006BAD04A05-04)。

作者简介:卢超(1989—),男,四川广元人,硕士研究生,主要从事中兽药新制剂研究。E-mail:luc19898@126.com。

通信作者:梁剑平,博士,研究员,主要从事天然药物化学研究。Tel:(0931)2115286;E-mail:liangjp100@sina.com。

[7]崔鹏鹏,周平发,王敏,等. 饲料原料为底物一种木聚糖酶体外酶解的方法[J]. 广东饲料,2012,21(2):37-39.

[8]Demirbaş A. Gaseous products from biomass by pyrolysis and gasification: effects of catalyst on hydrogen yield[J]. Energy Conversion and Management, 2002, 43(7):897-909.

[9]Moghtaderi B. Effects of controlling parameters on production of hydrogen by catalytic steam gasification of biomass at low temperatures[J]. Fuel, 2007, 86(15):2422-2430.

[10]王在贵,张宏福,张永跃,等. 体外模拟猪胃条件下木聚糖酶活力稳定性研究[J]. 激光生物学报,2009,18(1):87-90,100.

[11]李卫芬,孙建义. 木聚糖酶的特性研究[J]. 浙江大学学报:农业与生命科学版,2001,27(1):105-108.

[12]Cempírková R, Thér R. The effect of living conditions on selected indexes of raw cow's milk[J]. Collection of Scientific Papers, Faculty of Agriculture in České Budějovice, Series for Animal Sciences, 2000, 17(1):55-71.

[13]Polizeli M L, Rizzatti A C, Monti R, et al. Xylanases from fungi: properties and industrial applications[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2005, 67(5):577-591.

[14]Colina A, Sulbarán-de-Ferrer B, Aiello C, et al. Xylanase production by *Trichoderma reesei* rut C-30 on rice straw[J]. Ap-

plied Biochemistry and Biotechnology, 2003, 108(1/2/3):715-724.

[15]国春艳,刁其玉,乔宇,等. 酸性木聚糖酶产生菌株的筛选和酶学性质分析[J]. 中国农业科学,2010,43(7):1524-1530.

[16]Wang S H, Chen J C. The protective effect of chitin and chitosan against *Vibrio alginolyticus* in white shrimp *Litopenaeus vannamei* [J]. Fish & Shellfish Immunology, 2005, 19(3):191-204.

[17]Liang H Y, Wu Z H, Jian J C, et al. Protection of red snapper (*Lutjanus sanguineus*) against *Vibrio alginolyticus* with a DNA vaccine containing flagellin *flaA* gene[J]. Letters in Applied Microbiology, 2011, 52(2):156-161.

[18]Jorge I, De la Rosa O, Navas-Cortés J A, et al. Extracellular xylanases from two pathogenic races of *Fusarium oxysporum* f. sp. *ciceris*: enzyme production in culture and purification and characterization of a major isoform as an alkaline endo- β -(1,4)-xylanase of low molecular weight[J]. Antonie van Leeuwenhoek, 2005, 88(1):48-59.

[19]Miller G L. Use of dinitrosalicylic acid reagent for determination of reducing sugar[J]. Analytical Chemistry, 1959, 31(3):426-428.

[20]Laemmli U K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4[J]. Nature, 1970, 227(5259):680-685.

已有很长时间,但由于丹参酮原药在水中溶解度差的问题一直没有被很好解决,在一定程度上限制了丹参酮药物疗效的发挥^[5]。本研究通过采用 M- β -CD 不饱和水溶液法制备出用于治疗奶牛乳房炎的丹参酮灌注液,并经正交试验优化制备工艺,旨在提高丹参酮药物水溶性,为奶牛乳房炎的临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 丹参酮 II A 标准品(批号 110766-200619)购自中国药品生物制品鉴定所;丹参酮原料药粉(丹参酮含量 41.70%,丹参酮 II A 含量 11.57%,隐丹参酮含量 3.16%)由本实验室自行提取;M- β -CD 购自山东淄博千汇生物科技有限公司,含量 $\geq 98\%$;无水甲醇、无水乙醇、正磷酸为分析纯;乙腈为色谱纯。

1.1.2 仪器 Waters2695 高效液相色谱仪;磁力加热搅拌器(德国 Heidolph 公司,MR3001 型);电子分析天平(德国 Sartorius 公司,BT25S 型);电热恒温鼓风干燥箱(上海鸿都电子科技有限公司,DHG-9070 型);循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);0.22 μm 微孔滤膜(天津津腾实验设备有限公司)。

1.2 丹参酮含量测定方法

1.2.1 检测波长选择 称取丹参酮 II A 标准品 11.48 mg,置于 25 mL 棕色容量瓶中,加无水甲醇溶解,稀释至刻度,摇匀,作为标准品贮备液。吸取标准品贮备液 1 mL,置于 10 mL 棕色容量瓶中,加无水甲醇稀释至刻度,摇匀,制成 45.92 $\mu\text{g/mL}$ 溶液备用。另取适量 M- β -CD 制成辅料溶液。用 HPLC 法在 200~400 nm 波长扫描标准品贮备液及辅料溶液。

1.2.2 色谱条件 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以乙腈为流动相 A,以 0.026% 磷酸溶液为流动相 B,按表 1 进行梯度洗脱。检测波长为 270 nm,柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$,流速为 1.2 mL/min。理论板数按丹参酮 II A 峰计算应不低于 2 万。

表 1 梯度洗脱情况

时间(min)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0~20	60~90	10~40
20~30	90	10

1.2.3 标准曲线绘制 吸取标准品贮备液 1 mL,置于 10 mL 棕色容量瓶中,加无水甲醇稀释至刻度,摇匀,备用。另分别吸取该溶液 0.4、0.8、1.2、1.6、2 mL 于 2 mL 离心管中,加无水甲醇稀释至刻度,配制成浓度分别为 9.18、18.37、27.55、36.74、45.92 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液备用,以甲醇溶液作空白对照,在“1.2.1”节中选择的波长处测定上述标准品吸光度。以峰面积对进样质量浓度进行回归分析。

1.2.4 供试样品制备 取适量灌注液,加入等体积无水乙醇解包合,超声 15 min,静置 12 h,旋蒸除去乙醇,再用乙酸乙酯萃取 3 次,收集乙酸乙酯层溶液,旋蒸浓缩,甲醇溶解并定容至 100 mL 容量瓶中,称取该溶液适量并用甲醇稀释 10 倍,即得供试样品。

1.2.5 定量测定与丹参酮 II A 利用率的计算 取供试品溶液,测定其峰面积,结合标准曲线回归方程计算样品中丹参酮

II A 含量,并计算利用率。

丹参酮 II A 利用率 = 灌注液中丹参酮 II A 量/投入原料药中丹参酮 II A 量 $\times 100\%$;

投入原料药中丹参酮 II A 量 = 投入原药量 $\times 11.57\%$ 。

1.2.6 回收率试验 取 9 份适量 M- β -CD,加蒸馏水至刻度,分 3 组,每组 3 份。每组分别加入适量丹参酮 II A 对照品溶液,配制成质量浓度分别为 10、15、20 $\mu\text{g/mL}$ 的样品溶液,涡旋混合均匀后按照“1.2.4”节中供试样品制备方法进行处理,按“1.2.2”节色谱条件测定峰面积,并分别计算回收率及 RSD 值。

1.2.7 精密度试验 取“1.2.6”节回收率试验中相同浓度的丹参酮 II A 对照品溶液,按照色谱条件连续测定 6 次,记录峰面积,计算 RSD 值。

1.2.8 重复性试验 取同一样品,按“1.2.4”节的方法制备 5 份供试品,按“1.2.2”的方法进样分析,记录峰面积,计算 RSD 值。

1.2.9 稳定性试验 取“1.2.7”节中的 15 $\mu\text{g/mL}$ 溶液,分别放置 0、6、12、24、48、72 h 后进样,记录峰面积,计算 RSD 值。

1.3 丹参酮灌注液的制备

采用 M- β -CD 不饱和水溶液法制备丹参酮灌注液。称取适量 M- β -CD 置于圆底烧瓶中,加入适量蒸馏水,加热溶解,制成浓度 20% 的不饱和 M- β -CD 溶液,水浴保温。另取适量丹参酮原料药粉,用少量无水乙醇溶解并缓慢滴加入 M- β -CD 溶液中,同时加热搅拌一定时间后冷却,经 0.22 μm 滤膜过滤除菌,收集滤液。

1.4 丹参酮灌注液制备工艺单因素试验

1.4.1 投料质量比单因素试验 M- β -CD 与丹参酮的投料质量比分别为 5:1、10:1、20:1、40:1、80:1、60 $^{\circ}\text{C}$ (加热 1 h)磁力搅拌 6 h,对每组样品液丹参酮 II A 利用率进行比较。

1.4.2 搅拌温度单因素试验 搅拌温度分别为 23 $^{\circ}\text{C}$ 、40 $^{\circ}\text{C}$ 、60 $^{\circ}\text{C}$ (加热 1 h)、60 $^{\circ}\text{C}$ (加热 6 h),投料质量比为 80:1,磁力搅拌 6 h,对每组样品液丹参酮 II A 利用率进行比较。

1.4.3 搅拌时间单因素试验 搅拌时间分别为 3、6、12、24 h,投料质量比为 80:1、60 $^{\circ}\text{C}$ (加热 1 h)下磁力搅拌,对每组样品液丹参酮 II A 利用率进行比较。

1.4.4 乙醇含量单因素试验 乙醇含量分别为 5%、10%、15%,投料质量比为 80:1、60 $^{\circ}\text{C}$ (加热 1 h)磁力搅拌 6 h,对每组样品液丹参酮 II A 利用率进行比较。

1.4.5 搅拌速度单因素试验 搅拌速度分别为 300、500、700 r/min,投料质量比为 80:1、60 $^{\circ}\text{C}$ (加热 1 h)搅拌 6 h,对每组样品液丹参酮 II A 利用率进行比较。

1.4.6 pH 值单因素试验 pH 值分别为 6.5、7.5、8.5、9.5,投料质量比为 80:1、60 $^{\circ}\text{C}$ (加热 1 h)搅拌 6 h,对每组样品液丹参酮 II A 利用率进行比较。

1.5 丹参酮-M- β -CD 灌注液制备工艺优化

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验表,综合考察投料质量比、搅拌温度、搅拌时间、乙醇含量对丹参酮 II A 利用率的影响。制备丹参酮-M- β -CD 灌注液正交试验的因素、水平见表 2。

表 2 制备丹参酮-M-β-CD 灌注液正交试验的因素和水平

水平	A:投料质量比	B:搅拌温度(℃)	C:搅拌时间(h)	D:乙醇含量(%)
1	40:1	45(1 h)	3	5
2	80:1	60(1 h)	6	10
3	160:1	75(1 h)	12	15

1.6 灌注液溶解度考察

取适量丹参酮药粉,加入制备好的丹参酮灌注液中,制成过饱和溶液,按照“1.2.4”节供试样品制备方法处理上述溶液,HPLC 法测定丹参酮ⅡA 及隐丹参酮含量,计算溶解度。

2 结果与分析

2.1 丹参酮含量测定方法的建立

试验结果表明,丹参酮ⅡA 在 270 nm 波长处有最大吸收峰,空白辅料在该波长处无吸收,不干扰丹参酮ⅡA 测定,故选择 270 nm 为检测波长。在丹参酮ⅡA 质量浓度 9.18 ~ 45.92 μg/mL 时,峰面积与质量浓度有良好的线性关系(图 1),标准曲线回归方程为 $y = 94\,586x - 36\,618$ ($r = 0.999\,8$)。该方法平均回收率为 97.53%,RSD 值为 1.74%(表 3)。精密密度良好,RSD 值为 1.21%。重复性良好,RSD 值为 1.46%。3 d 内稳定,RSD 值为 1.37%。

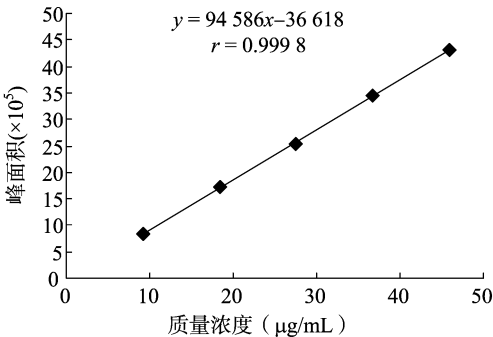


图1 丹参酮ⅡA质量浓度标准曲线

表 3 丹参酮ⅡA 回收率试验结果

处理	重复	理论质量浓度(μg/mL)	实际质量浓度(μg/mL)	回收率(%)	相对标准偏差(%)
1	1	10	9.485	94.85	
	2	10	9.704	97.04	
	3	10	9.528	95.28	
2	1	15	14.63	97.53	
	2	15	14.53	96.87	
	3	15	14.75	98.33	
3	1	20	19.91	99.55	
	2	20	19.80	99.00	
	3	20	19.87	99.35	
平均				97.53	1.74

2.2 丹参酮灌注液制备工艺单因素试验结果

投料质量比单因素试验表明,M-β-CD 与丹参酮药粉投料质量比分别为 5:1、10:1、20:1、40:1、80:1 时,丹参酮ⅡA 利用率分别为 1.82%、3.71%、17.83%、28.54%、84.29%,因此将两者投料质量比初步设定为 80:1。

搅拌温度单因素试验表明,搅拌温度分别为 23℃、40℃、60℃(加热 1 h)、60℃(加热 6 h)时,丹参酮ⅡA 利用率分别为 62.85%、45.74%、73.05%、45.01%,由于β类环糊精的载药特性及制备反应特点,适当加热有利于反应进行,加热过度可能导致逆反应发生,故将搅拌温度初步设定为 60℃(加热 1 h)。

搅拌时间单因素试验表明,搅拌时间分别为 3、6、12、24 h 时,丹参酮ⅡA 利用率分别为 60.94%、73.05%、62.58%、72.43%,搅拌时间在≥6 h 后丹参酮ⅡA 利用率已经无明显提高,故为了提高制备工艺效率,将搅拌时间初步设定为 6 h。

乙醇含量单因素试验表明,乙醇含量分别为 5%、10%、15%时,丹参酮ⅡA 利用率分别为 13.97%、54.21%、48.23%,制备过程中加入适量乙醇有助于将原料药粉分散于水溶液中,可以加快反应过程,但加入过量乙醇会加速反应结合物的降解,故初步将乙醇含量设定为 10%。

搅拌速度单因素试验表明,搅拌速度为 300、500、700 r/min 时,丹参酮ⅡA 利用率分别为 78.06%、58.05%、60.99%,搅拌速度在 300 r/min 时效率最高,但综合考虑试验误差因素,在 3 种搅拌速度情况下丹参酮ⅡA 利用率相差不大,表明该因素不是影响工艺制备的主要因素。

pH 值单因素试验表明,pH 值分别为 6.5、7.5、8.5、9.5 时,丹参酮ⅡA 利用率分别为 56.73%、62.82%、49.44%、61.40%,pH 值为 7.5 时可获得最大的丹参酮ⅡA 利用率,但可以看出,在本研究 pH 值范围内丹参酮ⅡA 利用率变化不大,表明 pH 值也不是影响工艺制备的主要因素。

2.3 丹参酮-M-β-CD 灌注液制备工艺的优化

通过比较表 4 中的极差(R 值),各因素对试验结果影响的大小顺序为投料质量比>搅拌温度>乙醇浓度>搅拌时间。投料质量比是影响工艺的主要因素,搅拌温度、乙醇浓度次之,搅拌时间影响最小。最佳制备条件为 A₂B₂C₂D₁。方差分析表明(表 5),若 α=0.05,因素 A 有显著影响;若 α=0.1,因素 A、B、D 均有显著影响。综合直观分析和方差分析结果,最佳工艺条件为 A₂B₂D₁,即 M-β-CD 与丹参酮药粉投料质量比为 80:1,搅拌温度为 60℃(加热 1 h),乙醇含量为 5%,搅拌时间对制备影响不显著,为节省工艺时间,定为 3 h 即可。

表 4 丹参酮-M-β-CD 灌注液 L₉(3⁴) 正交试验结果

序号	A:投料质量比	B:温度	C:搅拌时间	D:乙醇含量	丹参酮ⅡA 利用率(%)
1	1	1	1	1	58.06
2	1	2	2	2	60.33
3	1	3	3	3	63.46
4	2	1	2	3	62.75
5	2	2	3	1	69.96
6	2	3	1	2	62.58
7	3	1	3	2	43.39
8	3	2	1	3	52.34
9	3	3	2	1	54.83
k ₁	60.62	54.73	57.66	60.95	
k ₂	65.10	60.88	59.30	55.43	
k ₃	50.19	60.29	58.94	59.52	
R	14.91	6.15	1.64	5.52	

表 5 正交试验结果的方差分析

因素	偏差平方和	自由度	F 值	$F_{0.1}$ 临界值
A	351.163	2	78.648	9
B	68.961	2	15.445	9
C	4.465	2	1.000	9
D	49.162	2	11.011	9
误差	4.460	2		

2.4 丹参酮灌注液有效成分溶解度结果

试验结果显示,通过 $M-\beta-CD$ 对丹参酮的包合作用,丹参酮灌注液中治疗奶牛乳房炎最关键的 2 种单体丹参酮 II A 及隐丹参酮在水中的溶解度分别可达 0.38、0.14 g/L,丹参酮在水中溶解度可达 1.32 ~ 1.82 g/L,较丹参酮原料药粉在水中溶解度有很大提高^[6]。

3 结论与讨论

本研究对丹参酮 II A 质量浓度的线性关系、回收率、精密度、重复性、稳定性等进行了考察,结果显示,丹参酮 II A 在 270 nm 波长处有最大吸收,在质量浓度 9.18 ~ 45.92 $\mu\text{g/mL}$ 时其与峰面积有良好线性关系。该方法回收率较好,精密度符合要求,且结果快捷、准确,可用于丹参酮 II A 质量浓度的测定。

本研究采用丹参酮 II A 作为标准品测定灌注液中丹参酮含量,其实也可采用隐丹参酮作为标准品,只是考虑到丹参酮 II A 的保留时间较为靠后,与其他物质保留时间值区分明显,不易受干扰,故选择丹参酮 II A 作标准品。但在投料质量比单因素试验中可以看出,在投料质量比较低时, $M-\beta-CD$ 对隐丹参酮的包合效果好(丹参酮 II A 质量浓度与隐丹参酮质量浓度比值数倍于两者在原料药粉中的比值);在投料质量比较高时, $M-\beta-CD$ 对丹参酮 II A 的包合效果更佳,目前对该现象的研究不多,有待进一步研究。

$M-\beta-CD$ 可以增加药物的溶解度,提高药物稳定性,是 β 类环糊精共有特点之一,但由于 $M-\beta-CD$ 水溶性好,达到 570 g/L,若按一般文献报道的采用饱和水溶液法制备^[7-8],将 $M-\beta-CD$ 制备饱和水溶液后,其黏稠度特别大,不利于包合反应进行,故本研究将 $M-\beta-CD$ 水溶液浓度调至 20%,能得到良好的包合效果。同时,包络复合物在水溶液中随温度升高使其被包络的水溶性物质加大释放速度和释放量,在适当条件下可以使释放出的物质浓度与包络在 $M-\beta-CD$ 的物质浓度达到平衡,所以制备过程中最好开始时温度高一点,处理过程中逐渐降温,故本研究中所有加热温度均只加热 1 h,后逐渐降温搅拌^[9]。

目前中药制剂所面临的共同问题是成分复杂、纯化到高含量品质成本高、各有效成分发挥药效方式研究不明确,对中药新剂型研究带来一定难度,本研究中丹参酮研究也遇到类似问题^[10],采用的丹参酮药粉中总酮含量仅为 41.70% (经一般工艺纯化得到的较好结果),丹参酮 II A 含量 11.57%,

隐丹参酮含量 3.16%,所以对于包合进入 $M-\beta-CD$ 中的物质成分复杂多样,对此包合物进行表征和鉴定有一定难度。本研究也对灌注液进行了 30 d 的稳定性检查,结果表明灌注液稳定性良好。

本研究先采用单因素试验确定基本因素及其大致适用范围,再通过正交试验设计优化确定出最佳制备工艺条件: $M-\beta-CD$ 与丹参酮药粉投料质量比为 80:1,温度为 60 $^{\circ}\text{C}$ (加热 1 h),乙醇含量为 5%。

对于水溶性差的原料药进行环糊精包合制备以增加其水溶性的研究很多^[11-14]。本研究也是利用 $M-\beta-CD$ 的独特分子结构及包合特性来增加丹参酮的溶解度,同时结合该药治疗奶牛乳房炎的临床目的及局部给药(乳房灌注)的给药方式,从而制备出一种新的中兽药制剂,并通过试验优化其制备工艺,检查其溶解度和稳定性。丹参酮- $M-\beta-CD$ 灌注液显著提高了药物的溶解度和稳定性,并且丹参酮含量达到治疗浓度,能够满足兽医临床需要。

参考文献:

- [1] 房其年,张佩玲,徐宗沛. 丹参抗菌有效成分的研究[J]. 化学学报,1976,3(3):197-209.
- [2] 高玉桂,宋玉梅,杨友义,等. 丹参酮的药理[J]. 药学报,1979,2(3):75-82.
- [3] 陈向荣,陆京伯,石汉平. 丹参的药理作用研究新进展[J]. 中国医院药学杂志,2001,21(1):44-45.
- [4] 崔福德. 药剂学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:447-453.
- [5] 罗 昕,徐月红,陈 宝,等. 羟丙基- β -环糊精对隐丹参酮的增溶作用及其包合物的制备[J]. 中国中药杂志,2005,30(17):1328-1331.
- [6] 聂 阳,李苑新,刘 波,等. 丹参酮干乳剂的制备及体外溶出度的研究[J]. 中成药,2008,30(6):831-835.
- [7] 周一万,李 涛,刘润强,等. 冬青油羟丙基- β -环糊精包合物制备工艺及杀虫活性研究[J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版,2010(10):110-114.
- [8] 魏海涛,宋 敏,李亮华,等. 氟苯尼考- β -环糊精包合物的研制[J]. 华南农业大学学报,2009,30(4):94-97.
- [9] 廖锋慧. 不同环糊精衍生物对三种不同分子量药物包合热力学研究[D]. 重庆:重庆大学,2011.
- [10] 张霄翔,陈少兵,王艳萍. 总丹参酮提取与纯化工艺研究[J]. 中药材,2008,31(3):431-434.
- [11] 安娜琳. 环糊精包合技术用于提高难溶性药物溶解性的研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2010.
- [12] 伍永富,吴品江,魏 萍,等. Box-Behnken 设计-效应面法优化木犀草素- β -环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 中草药,2010,41(7):1094-1099.
- [13] 朱素燕. β -环糊精及其衍生物包合对难溶性药物的增溶作用研究[D]. 杭州:浙江大学,2006.
- [14] 陶 涛. 羟丙基倍他环糊精的特性及其药剂学应用[J]. 中国医药工业杂志,2002,33(6):304-308.