

DOI: 10.19431/j.cnki.1673-0062.2018.04.014

超滤法结合大孔吸附树脂法制备复方双中药注射液

罗甜,肖新荣*,黄卓贤,苗青

(南华大学 化学化工学院,湖南 衡阳 421001)

摘要:超滤法初步提取双中药银杏叶和绞股蓝中抗心脑血管疾病有效成分,利用 AB-8 大孔吸附树脂对初提物中银杏黄酮、绞股蓝黄酮、绞股蓝皂苷等进行进一步纯化,制备出复方银杏绞股蓝双中药盐酸曲美他嗪注射液.同时,进行了双中药注射液稳定性研究.研究表明,在超声振荡的条件下,超滤法提取抗心脑血管疾病有效成分正交实验的最佳条件为:乙醇体积浓度 80%,固液比 1:20,超声时间 10 min. AB-8 大孔吸附树脂纯化的最佳条件为:上样液浓度总黄酮为 1.252 3 mg/mL~2.504 7 mg/mL,总皂苷为 0.429 4 mg/mL~1.288 3 mg/mL,洗脱剂为体积浓度为 70%的乙醇.纯化后产物中总黄酮、总皂苷的平均质量分数分别为 37.35%、12.75%,黄酮与皂苷的比值为 2.93.注射剂稳定性考察结果显示在 30 d 内-10 ℃、25 ℃条件下有效成分的含量变化在 5%以内.

关键词:银杏叶;绞股蓝;超滤;AB-8 大孔吸附树脂;注射液

中图分类号:TQ469 **文献标志码:**B **文章编号:**1673-0062(2018)04-0090-07

Preparation of Compound Double Traditional Chinese Medicine Injection by Ultrafiltration Method and Macroporous Adsorption Resin Method

LUO Tian, XIAO Xinrong*, HUANG Zhuoxian, MIAO Qing

(School of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: The ultrafiltration method was used to extract anti-cardiovascular and cerebrovascular diseases active ingredients of ginkgo biloba and gynostemma pentaphyllum. The active ingredients of ginkgo flavonoids, gynostemma flavonoids, and gynostemma saponin were

收稿日期:2018-03-22

基金项目:湖南省科技计划资助项目(2014FJ3134)

作者简介:罗甜(1991-),女,硕士研究生,主要从事中药的提取和分离方面的研究.E-mail:luotiann@163.com.* 通信作者:肖新荣(1963-),男,教授,硕士,主要从事中药的提取与分离、药物中间体的合成相关研究.E-mail:xnr63xiao@qq.com

further purified by AB-8 macroporous adsorption resin. The purpose of the study was to prepare the compound ginkgo gnostemma pentaphyllum double traditional chinese medicine trimetazidine hydrochloride injection and investigate its stability. Results show that in the condition of ultrasonic oscillation, the optimum conditions for the ultrafiltration extraction of active ingredients in ginkgo biloba and gnostemma pentaphyllum were as follows: with 80% ethanol concentration, the ratio of solid to liquid was 1 : 20, and the ultrasonic time was 10 min. The optimum purification conditions for AB-8 macroporous adsorption resin were as follows: The concentration of total flavonoids in the sample solution was 1.252 3 mg/mL~2.504 7 mg/mL, the total saponin was 0.429 4 mg/mL~1.288 3 mg/mL, the eluent solution was 70% ethanol. The purity of total flavonoids and total saponins from purification were 37.35%, 12.75%, and the ratio of flavonoids and saponins was 2.93. The results of the injection stability shows that the content of the active ingredient changes within 5% for 30 days at -10 °C and 25 °C.

key words: ginkgo biloba; gnostemma pentaphyllum; ultrafiltration; AB-8 macroporous adsorption resin; injection

0 引言

我国目前约有心血管疾病患者 2.9 亿, 心血管病死亡率居各类疾病死亡率的首位^[1]. 我国心血管药物销售额约占总额的 17%, 研制新的有效的心脑血管药物一直是医药学家研究的热点^[2]. 银杏黄酮类物质具有抗氧化、抗动脉粥样硬化、促进血液循环等抗心脑血管作用^[3-5]. 绞股蓝中的有效成分具有降血糖、降血脂、降血压及双向调节免疫系统的作用^[6]. 银杏叶和绞股蓝两者配伍时对抗心脑血管疾病具有协同的作用. 通过绞股蓝对血脂、血糖、脂质代谢及免疫功能的调节作用弥补单纯银杏叶制剂的不足^[7], 而盐酸曲美他嗪成份, 具有维持心脏和神经感觉器官在缺血和缺氧情况下的能量代谢的作用, 使得心肌梗死和心力衰竭的病理状态得到改善, 降低死亡率^[8-9].

目前关于银杏叶和绞股蓝单味中药提取物制剂治疗心脑血管疾病的研究很多^[10-11], 复方双中药银杏绞股蓝注射剂的还未见报道. 采用双中药提取、纯化, 不仅有效成分的种类和含量明显高于单味中药, 还能减少溶剂用量, 缩短提取时间, 提高提取效率^[12]. 以传统中医用药银杏绞股蓝配伍为基础^[7], 加入化学药盐酸曲美他嗪, 以期充分发挥中西药联合的协同作用, 制备出副作用少, 作用强的新型抗心脑血管疾病复方双中药注射液. 中药有效成分的提取纯化常用方法包括超临界流体萃取提取法、有机溶剂提取法、超滤法、大孔树脂吸附法等^[13]. 有研究表明, 天然植物有效成分提取过程中超声辅助提取有助于缩短提取时间, 提

高提取效率^[14]. 本研究借助超声震荡辅助, 采用超滤法初步提取银杏叶和绞股蓝双中药中的抗心脑血管疾病有效成分, AB-8 大孔吸附树脂法纯化银杏黄酮、绞股蓝黄酮、绞股蓝皂苷, 将得到的纯化物与化学药盐酸曲美他嗪配伍制备出复方双中药注射液. 对超滤法及大孔树脂吸附法的提取、纯化条件进行优化, 并对制备的注射液进行稳定性试验.

1 实验仪器与试剂

银杏叶(产地江苏徐州), 绞股蓝(湖南衡阳国仁堂), 芸香皂苷(阿拉丁试剂有限公司), 盐酸曲美他嗪对照品(上海源叶生物科技有限公司), 人参皂苷 Rb1(阿拉丁试剂有限公司), 超声波清洗器 GD230HTL(深圳市光点超声波设备有限公司), 循环水式多用真空泵 SHB-III(郑州长城科工贸有限公司), 紫外可见分光光度计 U-3900(上海棱光技术有限公司), AB-8 大孔树脂(陕西西安乐博生化科技有限公司), 超滤膜分离设备为 LNG-UF1812-5000(上海朗极化工科技有限公司), 高效液相色谱仪 e2695(沃特世科技上海有限公司).

2 实验方法

2.1 超滤法初步提取银杏绞股蓝中抗心脑血管疾病有效成分的条件优化

称取已粉碎的银杏叶 15 g 和绞股蓝 10 g 置于提取容器中, 加入一定量乙醇溶液, 在超滤提取前, 对溶液进行了超声振荡, 其中超声功率 60 W.

采用3因素3水平做正交试验探索最佳实验条件,因素及水平设计如下所示:乙醇体积浓度60%、70%、80%,固液比1:10、1:15、1:20,超声时间10、20、30 min.超声后,抽滤,溶液用中空纤维聚氯乙烯(PVC)膜进行超滤.参数:超滤温度为30℃,超滤压力为0.9 MPa,得到除去大部分杂质且有效地保留大部分有效成分的超滤液.超滤液经减压浓缩后,测其中的黄酮、皂苷的含量,得到最佳提取条件.

2.2 AB-8大孔树脂同时纯化黄酮、皂苷

采用AB-8大孔吸附树脂法来纯化银杏黄酮、绞股蓝黄酮、绞股蓝皂苷.分别从上样液浓度和洗脱剂浓度两方面来考察AB-8大孔树脂纯化条件.

2.2.1 上样液浓度对吸附效果的影响

准确称取7份预处理好的AB-8大孔吸附树脂2 g,分别置于100 mL具塞锥形瓶中,各加入30 mL已制备好的不同浓度的超滤初提物上样溶液,其中黄酮质量浓度为:3.757 0、3.130 8、2.504 7、2.254 2、1.878 5、1.252 3、0.626 2 mg/mL;对应的皂苷质量浓度为:1.288 3、1.073 6、0.858 9、0.773 0、0.644 2、0.429 4、0.214 7 mg/mL于室温在摇床振荡3 h,达到吸附平衡后,分别取上层滤过液1.0 mL于25 mL容量瓶和10 mL比色管中,检测溶液中黄酮和皂苷的含量.

2.2.2 洗脱剂浓度对纯化效果的影响

准确量取已制备好的上样液5份(450 mL/份),分别以1 BV/h的流速上样,上样完后静置3 h,待AB-8树脂吸附完全.用蒸馏水冲洗至流出液无色,以除去水溶性极性杂质如多糖和无机盐,再分别用体积分数为10%、30%、50%、70%、90%的乙醇以1 BV/h的流速进行洗脱,至解吸液无色,收集解吸液体积为5 BV,分别吸取1.0 mL解吸液于25 mL容量瓶和10 mL比色管中测定吸光度值,计算解吸液中总黄酮、总皂苷的浓度.并将解吸液进行浓缩干燥,得到纯化物.准确称取适量纯化物,溶解定容后,测定其吸光度值,计算纯化物中总黄酮、总皂苷的含量.

2.3 复方双中药银杏绞股蓝曲美他嗪注射剂的制备和稳定性考察

精密称取双中药精制品1.339 g(折合黄酮0.5 g、皂苷0.170 6 g)于干净烧杯中,加入精密量取的丙二醇40 mL、乙醇60 mL及二次蒸馏水350 mL,加热搅拌30 min,冷却;另取盐酸曲美他嗪0.20 g,加入二次蒸馏水溶解后,倒入上述冷却

后的溶液中,搅拌,加1.0 g亚硫酸氢钠,补全注射用水至500 mL,搅拌均匀.用0.22 μm的滤膜过滤,灌装融封至5 mL的安瓿瓶中,高温高压灭菌.将上述制备好的注射液,分别放置于-10℃、常温、高温60℃条件下,放置30 d,分别在0、1、5、10、30 d取样,对注射剂的外观、可见微粒、总黄酮含量、总皂苷含量及盐酸曲美他嗪的含量进行考察.

2.4 抗心血管疾病主成份含量测定

2.4.1 黄酮的含量测定

精密称取芦丁对照品5.0 mg,用体积浓度为30%的乙醇定溶于50 mL容量瓶中,配置成质量浓度为0.1 mg/mL的芦丁标准液.精密吸取0.1 mg/mL的芦丁标准液0、1、2、4、5、6、8 mL分别置于25 mL容量瓶中各加入体积浓度为30%乙醇至10 mL;加入质量浓度5%亚硝酸钠水溶液5 mL,摇匀后静置7 min;加入质量浓度10%硝酸铝水溶液0.8 mL,摇匀后静置6 min;加入质量浓度4%氢氧化钠水溶液6 mL,摇匀,用体积浓度30%乙醇定容,静置10 min,以试剂空白作对比,在500 nm波长测吸光度,以芦丁质量浓度C(mg/mL)为横坐标,吸光度值A为纵坐标绘制芦丁标准曲线.线性回归方程为:

$$A=0.002\ 83+15.817\ 5C, R^2=0.999\ 5$$

2.4.2 皂苷的含量测定

准确称取人参皂苷标准品Rb1适量,加入甲醇溶解,配制为1 mg/mL的标准溶液.精密吸取100、200、400、500、600、800 μL的标准溶液,置于10 mL具塞试管中,用热风吹干.加入质量浓度5%的香草醛冰醋酸溶液0.2 mL和高氯酸0.8 mL,在60℃的水浴中保温15 min,流水冷却后用冰醋酸定容至10 mL,摇匀,在550 nm波长处对吸光度进行测定,以人参皂苷质量浓度C(mg/mL)为横坐标,吸光度值A为纵坐标,绘出人参皂苷标准曲线.线性回归方程为:

$$A=0.018\ 67+12.123\ C, R^2=0.999\ 1$$

2.4.3 盐酸曲美他嗪的含量测定

色谱条件:色谱柱为十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相A为0.287%的无水庚烷磺酸钠溶液-甲醇(643:357),用10%磷酸调节pH值至3.0;流动相B为甲醇,检测波长为240 nm.曲美他嗪峰的保留时间约为37 min.进样体积10 μL,温度30℃.精密称取盐酸曲美他嗪对照品49.68 mg(约50 mg)置50 mL量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀.分别精取2、4、5、6、7 mL置25 mL量

瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,依法测定.以浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线图.线性回归方程为: $Y=1.1857x+0.1786$; $R^2=0.9999$.

3 实验结果与讨论

3.1 正交实验探索提取银杏绞股蓝中有效成分的考察结果

正交实验结果列于表 1 所示.

正交实验初步探索提取银杏绞股蓝中抗心血管疾病有效成分实验结果显示:影响总黄酮提取效果的因素关系为: $B>A>C$,总黄酮的最佳提取条

件为 $A_3B_3C_1$;影响总皂苷提取效果的因素关系为: $A>B>C$,总皂苷的最佳提取条件为 $A_3B_2C_2$.综合考虑固液比对总黄酮提取效果的影响较总皂苷更显著,因此取 B_3 ;超声时间对总黄酮和总皂苷的提取率的影响均不显著,且比较 C_1 和 C_2 的 K 值,相差甚微,考虑经济效益和缩短生产周期角度来看最佳超声时间为 C_1 .则最佳提取条件为 $A_3B_3C_1$,即乙醇体积浓度 80%,固液比 1:20,超声时间 10 min.按上述最佳提取条件,进行 3 组平行实验,得到的提取液中总黄酮的平均质量浓度为 1.5028 mg/mL,总皂苷的平均质量浓度为 0.5142 mg/mL.

表 1 正交实验结果

Table 1 The results of orthogonal experiments

实验序号	A 乙醇浓度/%	B 固液比	C 时间/min	黄酮浓度/ $(\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$	皂苷浓度/ $(\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$
1	(1) 60(1)	1:10(1)	10(1)	0.7336	0.2939
2	(1) 70(2)	1:15(2)	20(2)	0.9596	0.4193
3	(1) 80(3)	1:20(3)	30(3)	1.3643	0.5109
4	(2) 60(1)	1:15(2)	30(3)	1.0324	0.4391
5	(2) 70(2)	1:20(3)	10(1)	1.4338	0.4358
6	(2) 80(3)	1:10(1)	20(2)	0.8939	0.5076
7	(3) 60(1)	1:20(3)	20(2)	0.8996	0.3756
8	(3) 70(2)	1:10(1)	30(3)	0.8118	0.2865
9	(3) 80(3)	1:15(2)	10(1)	1.4717	0.5216
总黄酮	K_1	2.6656	2.4393	3.6391	
	K_2	3.2052	3.4637	2.7531	
	K_3	3.7299	3.6977	3.2085	
	R	1.0643	1.2584	0.8860	
总皂苷	K_1	1.1086	1.0880	1.2513	
	K_2	1.1416	1.3800	1.3025	
	K_3	1.5401	1.3223	1.2365	
	R	0.4315	0.2920	0.0660	

3.2 AB-8 大孔树脂分离纯化黄酮、皂苷考察结果

3.2.1 上样液浓度对吸附效果的影响

上样液中总黄酮的初始浓度对吸附率及吸附量的影响如图 1 所示. AB-8 大孔树脂对黄酮吸附率随着浓度的增加先上升后下降,而吸附量是一直呈上升趋势.说明上样液浓度过高时 AB-8 大孔树脂树脂对黄酮成分的吸附达饱和,造成上样液中有效成分浪费.因此上样浓度不宜太高,综合考虑吸附量和吸附率,选择总黄酮浓度在 1.2523~2.5047 mg/mL 范围内上样,吸附率均能达到 70% 以上.

上样液中总皂苷的初始浓度对吸附率及吸附

量的影响如图 2 所示. AB-8 大孔树脂对皂苷的吸附率随着浓度的增加先上升后下降,而吸附量是一直呈上升趋势.说明上样液浓度过高时 AB-8 大孔树脂对皂苷成分的吸附达饱和,造成上样液中的有效成分浪费.因此上样浓度不宜太高,综合考虑吸附量和吸附率选择总皂苷浓度在 0.4294~1.2883 mg/mL 范围内上样,吸附率均能达到 70% 以上.

3.2.2 洗脱剂浓度对纯化效果的影响

乙醇浓度对解吸、纯化效果的影响如图 3 和图 4 所示.

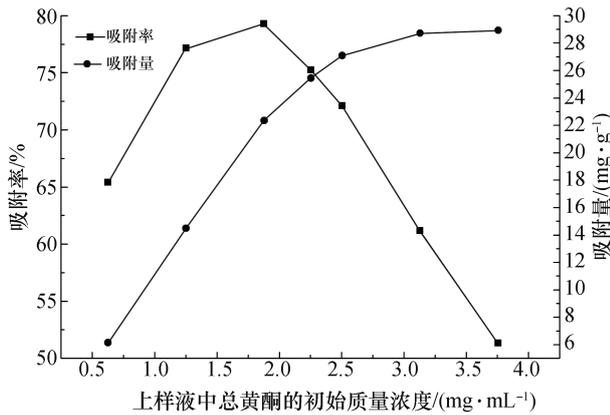


图1 上样液中总黄酮的初始浓度对吸附率及吸附量的影响

Fig.1 Influence of initial concentration of total flavonoids on adsorption rate and adsorption capacity

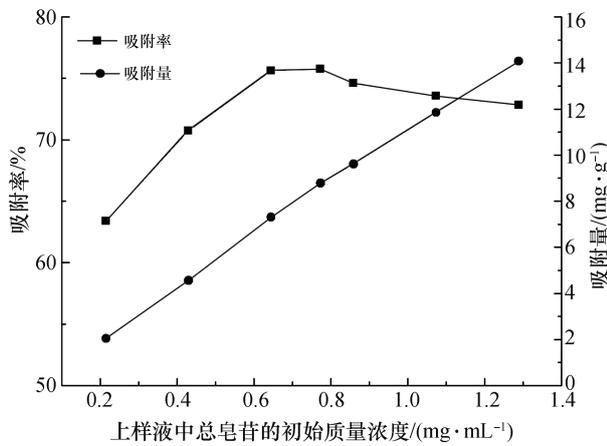


图2 上样液中总皂苷的初始浓度对吸附率及吸附量的影响

Fig.2 Influence of initial concentration of total saponins on adsorption rate and adsorption capacity

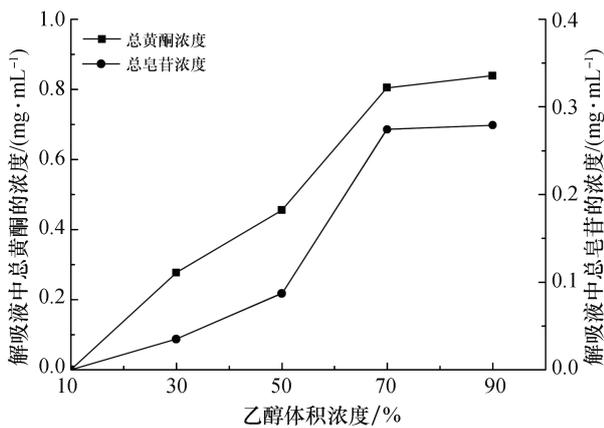


图3 乙醇浓度对解吸效果的影响

Fig.3 Effect of ethanol concentration on the desorption efficiency

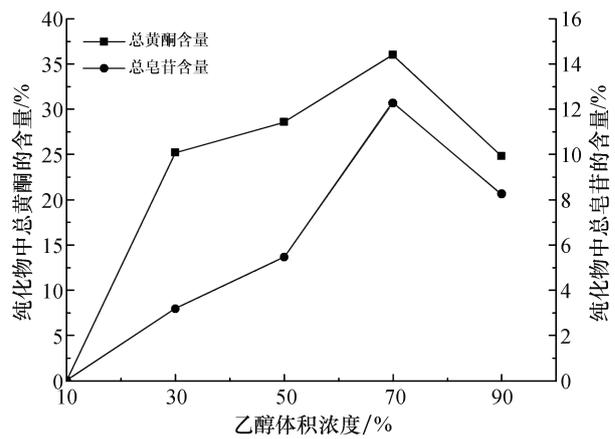


图4 乙醇浓度对纯化效果的影响

Fig.4 Effect of ethanol concentration on purification

由图3结果显示随着乙醇浓度的增大,解吸液中总黄酮及总皂苷的浓度也逐渐增大,但是图4结果显示纯化物中总黄酮及总皂苷的含量是先上升后下降.说明90%的乙醇会解吸出更多的杂质,如色素、糖类、生物碱等,使纯化产物中总黄酮及总皂苷的纯度降低.综合考虑黄酮、皂苷的解吸率及纯化物中黄酮、皂苷的纯度,选择体积浓度70%的乙醇作为解吸洗脱.此外由图3和图4可知体积浓度10%的乙醇洗脱液中基本不含黄酮及皂苷成分,可选择体积浓度10%的乙醇作为解吸前的除杂洗脱.

3.2.3 纯化前后总黄酮、总皂苷含量对比

纯化前后总黄酮、总皂苷的含量对比如图5所示.

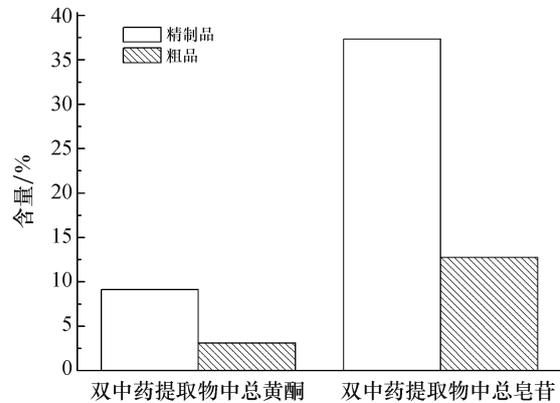


图5 纯化前后总黄酮、总皂苷的含量对比

Fig.5 Comparison of total flavonoids and total saponins before and after purification

将最佳提取条件得到的超滤提取液、最佳吸附洗脱条件得到的解吸液分别进行旋蒸浓缩、干

燥,得到双中药提取物粗品及双中药提取物精制品.精密称取等量的上述两种样品,溶解定容后,测定总黄酮、总皂苷的浓度,计算含量,并进行比较.结果如图 5 所示中双中药提取物粗品中总黄酮含量为 9.12%,总皂苷含量为 3.08%,经 AB-8 大孔树脂纯化后的双中药提取物精制品中总黄酮含量为 37.35%,总皂苷含量为 12.75%,纯度较提

取物粗品提高了 4.1 倍.这是由于通过 PVC 超滤膜去除大部分杂质,再经过旋转蒸发浓缩去除乙醇后上样于大孔树脂柱,膜分离技术降低了杂质堵塞树脂空隙的可能性,使纯化效果明显提高.

3.3 复方双中药银杏绞股蓝曲美他嗪注射剂稳定性考察结果

注射液稳定性试验结果列于表 2 所示.

表 2 注射液稳定性试验结果

Table 2 The results of injection stability investigation

条件	时间/d	外观性状	总黄酮含量 /(mg · mL ⁻¹)	总皂苷含量 /(mg · mL ⁻¹)	曲美他嗪含量 /(mg · mL ⁻¹)
-10 ℃	0	淡黄色澄清透明液体	1.000 7	0.340 9	0.401 4
	1	淡黄色澄清透明液体	0.997 6	0.336 8	0.400 4
	5	淡黄色澄清透明液体	0.978 6	0.340 1	0.396 3
	10	淡黄色澄清透明液体	0.981 8	0.338 5	0.398 2
	30	淡黄色澄清透明液体	0.973 8	0.328 6	0.389 2
常温	0	淡黄色澄清透明液体	1.000 7	0.340 9	0.401 4
	1	淡黄色澄清透明液体	0.999 2	0.341 7	0.402 1
	5	淡黄色澄清透明液体	0.997 6	0.339 3	0.401 7
	10	淡黄色澄清透明液体	0.991 3	0.336 0	0.401 5
	30	淡黄色澄清透明液体	0.988 1	0.330 2	0.398 7
60 ℃	0	淡黄色澄清透明液体	1.000 7	0.340 9	0.401 4
	1	淡黄色澄清透明液体	0.991 3	0.326 9	0.402 9
	5	淡黄色澄清透明液体	0.904 3	0.317 9	0.378 4
	10	黄色澄清透明液体	0.844 3	0.288 2	0.368 6
	30	黄色澄清透明液体	0.749 4	0.251 0	0.361 3

稳定性考察结果为:-10 ℃条件下 30 d 内注射液外观性状没有明显变化,为淡黄色澄明液体,有效成分含量变化在 5%以内,基本稳定.常温条件下 30 d 内注射液外观性状没有明显变化,为淡黄色澄明液体,有效成分含量变化在 5%以内,基本稳定.60 ℃条件下 30 d 内注射液颜色逐渐加深但没有出现混浊,有效成分含量变化为:5 d 后含量下降较为明显,30 d 后为起始量的 74%.因此本品在 60 ℃条件下不稳定,应避免高温放置.在 -10 ℃和 25 ℃条件下有效成分含量变化在 5%以内,符合《2015 版中国药典稳定性指导原则》.

4 结 论

本文应用超滤法对银杏叶和绞股蓝中的有效

成分进行粗提,再通过大孔树脂吸附法同时纯化总黄酮和总皂苷.经超滤膜粗提和大孔树脂吸附分离纯化黄酮与皂苷,简化提取分离工艺,使制备含银杏黄酮、绞股蓝黄酮、绞股蓝皂苷的原料药的过程更为简便.应用上述纯化后得到原料药制备复方银杏绞股蓝盐酸曲美他嗪注射液,探讨其处方组成及制备方法并进行稳定性实验.

结果表明:1) 正交试验探索提取银杏叶和绞股蓝有效成分的最佳条件为:乙醇体积浓度 80%,固液比 1:20,超声时间 10 min; 2) AB-8 大孔吸附树脂纯化银杏黄酮、绞股蓝黄酮、绞股蓝皂苷的最佳条件为:上样液中黄酮质量浓度为 1.252 3~2.504 7 mg/mL,皂苷质量浓度为 0.429 4~1.288 3 mg/mL.体积浓度 10%的乙醇作为解吸前

的除杂洗脱,70%的乙醇作为洗脱剂,AB-8大孔树脂纯化后得到的原料药总黄酮总皂苷的平均质量分数分别为37.35%、12.75%,黄酮与皂苷的比值为2.93;3)注射剂稳定性考察结果显示本品应避免高温60℃放置,在-10℃和25℃条件下有效成分的含量变化在5%以内,符合《2015版中国药典稳定性指导原则》。

参考文献:

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
- [2] 徐铮奎.心脑血管病药物市场中成药渐成气候[J].中国制药信息,2015(8):38-40.
- [3] UDE C, SCHUBERT-ZSILAVECZ M, WURGLICS M. Ginkgo biloba extracts; a review of the pharmacokinetics of the active ingredients[J]. Clinical pharmacokinetics, 2013, 52(9): 727-749.
- [4] TIAN J, LIU Y, CHEN K. Ginkgo biloba extract in vascular protection; molecular mechanisms and clinical applications [J]. Current vascular pharmacology, 2017, 15(6): 532-548.
- [5] DIAMOND B J, BAILEY M R. Ginkgo biloba; indications, mechanisms, and safety [J]. Psychiatric clinics, 2013, 36(1): 73-83.
- [6] FAN D D, KUANG Y H, XIANG S X, et al. Research progress in chemical constituents and pharmacological activities of gynostemma pentaphyllum [J]. Chinese pharmaceutical journal, 2017, 52(5): 342-352.
- [7] 谭琪明,龙正标.银蓝通络软胶囊的研究与开发[J].广东化工,2015,42(13):181-182.
- [8] LIANG S, AIQUM M, FIGTREE G, et al. Combination therapy with coenzyme Q10 and trimetazidine in acute viral myocarditis patients [J]. Journal of cardiovascular pharmacology, 2016, 68(2): 150-156.
- [9] 刘强,廖海鲲.心绞痛应用银杏达莫注射液加曲美他嗪的疗效观察[J].中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(9): 105-106.
- [10] WANG J J, HUANG S W. Research progress on novel carrier-modified methods and evaluation of active targeting antitumor preparation [J]. Chinese herbal medicines, 2014, 6(1): 22-28.
- [11] LI H Y, GAO Y J, LIN Y Y, et al. Therapeutic efficacy of low molecular heparin plus ginkgo leaf extract and dipyridamole injection for neurologic impairment in patients with acute cardiogenic cerebral embolism [J]. Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of china, 2015, 15(7): 939-940.
- [12] 徐秋燕,肖新荣,王皖,等.超滤法提取银杏叶和绞股蓝双中药中黄酮的研究[J].南华大学学报(自然科学版), 2015, 29(4): 87-91.
- [13] 叶陈丽,贺帅,曹伟灵,等.中药提取分离新技术的研究进展[J].中草药, 2015, 46(3): 457-464.
- [14] TIAN Y, ZENG H, XU Z, et al. Ultrasonic-assisted extraction and antioxidant activity of polysaccharides recovered from white button mushroom (agaricus bisporus) [J]. Carbohydrate polymers, 2012, 88(2): 522-529.
- (责任编辑:龙威)
-
- (上接第89页)
- [11] 王章姐,胡容峰,王国凯,等.Box-Behnken设计-效应面法优化柚皮素自微乳给药系统[J].中草药, 2014, 45(17): 2461-2466.
- [12] 万坤,孙立力,罗文,等.星点设计-效应面法优化溴新斯的明多囊脂质体的制备工艺[J].华西药学期刊, 2015, 30(2): 148-151.
- [13] WANG Q, WANG Z L, GAO T G, et al. Antagonistic protein producing condition optimization of antagonistic strain bacillus amyloliquefaciens 12-7 against verticillium dahliae kleb. using response surface methodology [J]. Cotton science, 2016, 28(3): 283-290.
- [14] AMNON C S, LILLIA S. New microemulsion vehicle facilitates percutaneous penetration in vitro and cutaneous drug bioavailability in vivo [J]. Journal of controlled release, 2003, 95(2): 173-183.
- [15] 肖衍宇,刘芳,陈志鹏,等.氟尿嘧啶经皮给药微乳凝胶的研究.药学报[J].药学报, 2010, 45(11): 1440-1446.
- (责任编辑:龙威)