

星点设计-效应面法优化鱼腥草挥发油滴丸的制备工艺

李颖¹, 纪莎¹, 倪立坚¹, 郑沁钿¹, 林淑贞¹, 王和鸣^{2*}

(1. 福建中医药大学附属第二人民医院, 福州 350003; 2. 福建中医药大学, 福州 350122)

[摘要] 目的: 优选鱼腥草挥发油滴丸的制备工艺。方法: 采用超临界 CO₂ 萃取法提取鲜鱼腥草中挥发油。以成品的外观评分、溶散时限和甲基正壬酮含量的总评“归一值”为评价指标, 在单因素试验基础上, 采用四因素五水平星点试验考察滴距、基质与挥发油质量比、药液温度和冷凝液上部温度对鱼腥草挥发油滴丸制备工艺的影响, 对试验数据进行多元线性、二项式方程和三项式方程拟合, 建立回归模型, 通过效应面法确定最佳工艺并进行预测分析和验证试验。采用 GC 测定甲基正壬酮含量。结果: 鱼腥草挥发油滴丸的最佳制备工艺为滴管口径 2 mm, 滴速 50 d·min⁻¹, 基质 PEG 4000-PEG 6000 (1:1), 冷凝液为二甲基硅油, 滴距 6.2 cm, 基质-挥发油 (3.7:1), 药液温度 87.4 °C, 冷凝液上部温度 7.9 °C; 外观评分、崩解时限、甲基正壬酮质量分数平均值分别为 82 分, 16.4 min, 1.83 μg·g⁻¹, 与预测值的偏差依次为 2.04%, 1.49%, 1.61%。结论: 星点设计-效应面法适用于鱼腥草挥发油滴丸的制备工艺优化, 建立的数学模型具有良好的预测性, 为鱼腥草制剂的开发提供参考。

[关键词] 鱼腥草挥发油; 滴丸; 甲基正壬酮; 星点设计-效应面法; 总评“归一值”

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0014-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170014

Optimization of Preparation Technology of Volatile Oil from Houttuyniae Herba Dropping Pills by Central Composite Design and Response Surface Methodology

LI Ying¹, JI Sha¹, NI Li-jian¹, ZHENG Qin-xin¹, LIN Shu-zhen¹, WANG He-ming^{2*}

(1. The Second People's Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350003, China;

2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation process of volatile oil from Houttuyniae Herba dropping pills. **Method:** Volatile oil from Houttuyniae Herba was extracted by supercritical CO₂ fluid extraction. Taking overall desirability of appearance grade, dissolve time limit and methyl-*n*-nonyl-ketone content as dependent variable, on the basis of single factor tests, central composite design and response surface methodology was adopted optimize preparation technology with dropping distance, proportion of matrix and volatile oil, liquid temperature and upper temperature of condenser pipe as independent variables. The content of methyl-*n*-nonyl-ketone was determined by GC. **Result:** Optimum preparation technology was as follows: dropper caliber of 2 mm, dripping speed of 50 d·min⁻¹, matrix of PEG 4000-PEG 6000 (1:1), dimethyl silicone oil as condensate, dropping distance of 6.8 cm, proportion of matrix-volatile oil (3.7:1), liquid temperature at 87.4 °C and upper temperature of condenser pipe at 7.9 °C; average values of appearance grade, dissolve time limit and methyl-*n*-nonyl-ketone content were 82 points, 16.4 min and 1.83 μg·g⁻¹, whose deviation were 2.04%, 1.49% and 1.61% by comparing with these predicted values, respectively. **Conclusion:** Central composite design and response surface methodology was suitable for optimizing preparation process of this preparation with good predictability, this study could provide a reference for development of Houttuyniae Herba preparations.

[收稿日期] 20140207(003)

[第一作者] 李颖, 硕士, 主管中药师, 从事中药制剂与质量标准研究, Tel:13950483933, E-mail:liyings830221@163.com

[通讯作者] * 王和鸣, 教授, 从事中医骨伤研究, Tel:13305014660, E-mail:whm27@163.com

[Key words] volatile oil from *Houttuynia Herba*; dropping pills; methyl-*n*-nonyl-ketone; central composite design and response surface methodology; overall desirability

鱼腥草鲜品全年可采割,干品夏季茎叶茂盛、花穗多时采割,除去杂质,晒干^[1],味辛性微寒,归肺经,具清热解毒、清肿排脓、利尿通淋之功效,用于治疗肺痛吐脓,痰热喘咳,热痢,热淋,痈肿疮毒等证。挥发油是鱼腥草的主要成分,具有抗病毒、增强机体免疫力、抗过敏、镇咳、抗炎、利尿等药理作用^[2-4]。鱼腥草注射剂存在不良反应风险,静脉滴注能引发皮肤过敏、过敏性休克、呼吸困难、水肿等副作用^[5-9]。药物的不良反应与给药途径密切相关,口服给药的毒副作用远低于静脉注射,而国内市场以鱼腥草提取物为原料的单方口服制剂开发极少,具有巨大的发展空间和市场潜力。中药挥发油类成分常具有热不稳定、溶解性较差的特性^[10],将挥发油类制成滴丸剂,基于固体分散原理^[11],不仅有利于保持稳定性,提高分散程度,增加生物利用度,减少服用剂量,增强疗效,更可利用此固体分散体作为一种中间剂型,根据需要开发缓、控释制剂,满足临床需求。

本实验拟制备鱼腥草挥发油滴丸,通过选取适宜的挥发油提取方法、基质配比和冷凝液,在单因素试验基础上采用星点设计-效应面法对影响滴丸制备的挥发油-基质投料比、滴管内径、滴制温度和冷凝液上部温度等因素进行优化,预测各因素的最佳范围,为改善鱼腥草制剂的临床安全性提供参考。

1 材料

DWJ-2000S-D 型多功能滴丸实验机(山东烟台百药泰中药科技有限公司),HA120-50-06 型超临界萃取装置(江苏南通华安超临界萃取有限公司),6890N 型气相色谱仪(美国安捷伦公司),CP225D 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),6202 型高速粉碎机(北京燕山正德机械设备有限公司),LR-5 型磁力搅拌器(无锡市佳诺精细化工设备厂)。

鲜鱼腥草采自福建建阳小湖鱼腥草 GAP 研究及标准化生产示范基地,由福建省药品检验所金铭副主任药师鉴定为三白草科蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的新鲜全草;甲基正壬酮对照品、正十五烷(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110834-200502,111677-200401),二甲基硅油(青岛兴业有机硅新材料有限公司),液体石蜡(天津市振达化工有限公司),聚乙二醇 4000(PEG4000)、聚乙二醇 6000(PEG6000)(上海锦悦化工有限公司),水为纯

化水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 鱼腥草挥发油的制备 取鲜鱼腥草 120 g,自然阴干,粉碎成粗粉,装入萃取釜内,待制冷装置、萃取釜和 2 个分离釜加热装置正常工作后,打开压缩机加压至一定压力,调整 CO₂ 流量,循环萃取。萃取压力 20 MPa,萃取温度 45 ℃,分离釜压力 6 MPa,分离釜 I 温度 40 ℃,分离釜 II 温度 35 ℃,CO₂ 流体流量 35 L·h⁻¹,萃取 2 h 后从分离釜出料,得具特异鱼腥气的黄绿色浓稠油状萃取物。

2.2 基质的选择^[12] 分别以 PEG4000 和 PEG6000 质量比 2:1,1:1,1:2 为基质制备鱼腥草挥发油滴丸,结果表明当 PEG4000-PEG6000 2:1 时,制得的滴丸硬度不够,流动性较差,耐热性较差;PEG4000-PEG6000 1:2 时,基质的整体黏度较高,滴制温度高,成品光泽度差且易造成针状拖尾;PEG4000-PEG6000 1:1 时,制得的滴丸硬度适中,光泽度及圆整度较好。

2.3 冷凝液的选择 滴丸冷凝液常用液体石蜡和甲基硅油类,选取液体石蜡和二甲基硅油进行滴丸冷凝试验。结果发现液体石蜡的黏度较小,药液在液体石蜡中冷凝成型不好,制得的成品不够圆整;使用二甲基硅油为冷凝液时,沉降速度适中,并可改进滴丸的成型性,显著改善滴丸的圆整度。

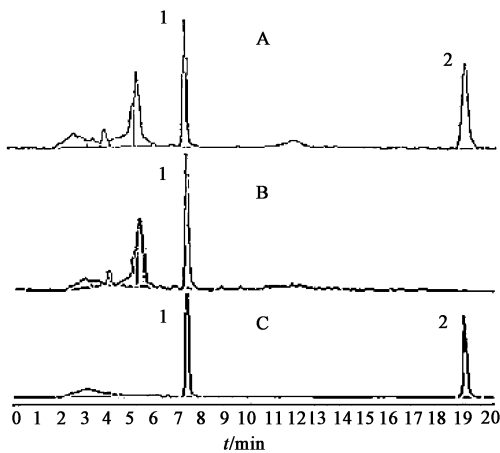
2.4 鱼腥草挥发油滴丸的制备 选择 PEG4000-PEG6000 1:1 混合均匀作为基质,称取一定量鱼腥草挥发油与基质充分混匀,置 80 ℃ 电热恒温水浴中,使药液完全熔融,将熔融液倒于滴丸机中,于一定温度保温并开始滴制,滴头内径 2.5 mm,以滴速 50 d·min⁻¹ 滴入冷凝液二甲基硅油中,冷凝成丸后静置 30 min,收集滴丸,沥干,用滤纸吸除滴丸表面的冷凝液,干燥,即得。

2.5 甲基正壬酮的含量测定^[13]

2.5.1 气相色谱条件 HP-5 MS 毛细管色谱柱(0.25 mm×30 m,0.25 μm),载气高纯氮(纯度≥99.999%),柱温 130 ℃,不分流进样,进样口温度 200 ℃,FID 检测器温度 200 ℃,流速 1.0 mL·min⁻¹,见图 1。

2.5.2 内标溶液的制备 精密称取正十五烷内标物适量,加无水乙醇制成 0.1 g·L⁻¹ 内标物溶液。

2.5.3 对照品溶液的制备 精密称取甲基正壬酮



A. 对照品 + 内标; B. 供试品; C. 供试品 + 内标;

1. 甲基正壬酮; 2. 正十五烷

图 1 鱼腥草挥发油滴丸 GC

对照品 5.40 mg, 置 25 mL 量瓶中, 精密加入内标溶液 50 μ L, 加无水乙醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.5.4 供试品溶液的制备 精密称取鱼腥草挥发油滴丸 0.2 g, 加无水乙醇超声溶解并定容至 10 mL, 精密加入内标物溶液 50 μ L, 摇匀, 于 35 $^{\circ}$ C 恒温, 即得。

2.6 成品质量评价指标

2.6.1 外观质量 (Y_1) 随机取不同滴制条件制备的鱼腥草挥发油滴丸各 50 丸, 分别对各组滴丸的外观进行评分, 设定圆整度、硬度、色泽、粘连、拖尾等 5 个外观评价指标, 每个指标各占 20 分, 满分为 100 分, 将各指标评分相加作为滴丸的外观得分。

2.6.2 溶散时限 (Y_2) 按 2010 年版《中国药典》项下方法^[1]测定不同滴制条件制备的鱼腥草挥发油滴丸的崩解时间。

2.6.3 甲基正壬酮质量分数 (Y_3) 按 2.5 项下方法测定鱼腥草挥发油滴丸中甲基正壬酮含量。

以 Y_1, Y_2, Y_3 的总评“归一值”(overall desirability, OD) 为评价指标, 根据 3 个指标对滴丸成品质量影响的重要性, 设定各自权重分别为 0.5, 0.3, 0.2, $OD = (Y_1/Y_{1max}) \times 50\% + (100 + Y_{2min} - Y_2) \times 30\% + (Y_3/Y_{3max}) \times 20\%$, 式中 Y_2 越小越好, 将各试验组中 Y_{2min} 定为 100 分, 其余各组按 $100 + Y_{2min} - Y_2$ 计算分数。

2.7 单因素试验考察

2.7.1 滴距 准确称取鱼腥草挥发油 5 份, 按 2.4 项下方法制备滴丸, 设定挥发油-基质质量比 1:4, 滴制时药液温度 80 $^{\circ}$ C, 冷凝液上部温度 15 $^{\circ}$ C, 考察

滴距分别为 4, 5, 6, 7, 8 cm 对滴丸外观质量、溶散时限及其甲基正壬酮含量的影响 ($n = 3$), 结果显示滴距 6 cm 时 OD 最高, 故选定滴距 6 cm 为星点设计中心点。

2.7.2 挥发油与基质质量比 称取鱼腥草挥发油 5 份, 按 2.4 项下方法制备滴丸, 设置滴距 6 cm, 滴制时药液温度 80 $^{\circ}$ C, 冷凝液上部温度 15 $^{\circ}$ C, 考察挥发-基质分别为 1:2, 1:4, 1:6, 1:8 对滴丸外观质量、溶散时限及其甲基正壬酮含量的影响 ($n = 3$), 结果表明挥发油-基质 (1:4) 时 OD 最高, 故确定鱼腥草挥发油-基质 (1:4) 为星点设计中心点。

2.7.3 药液温度 准确称取鱼腥草挥发油 5 份, 按 2.4 项下方法制备滴丸, 设定挥发油-基质 (1:4), 滴距 6 cm, 冷凝液上部温度 15 $^{\circ}$ C, 分别考察熔融药液 70, 75, 80, 85, 90, 95 $^{\circ}$ C 情况下成品的外观质量、溶散时限及其甲基正壬酮含量 ($n = 3$), 结果显示当熔融药液保持 85 $^{\circ}$ C 恒温滴制时 OD 最高。

2.7.4 冷凝液上部温度 准确称取鱼腥草挥发油 5 份, 按 2.4 项下方法制备滴丸, 设定挥发油-基质 (1:4), 滴距 6 cm, 熔融药液 80 $^{\circ}$ C, 分别调整冷凝液上部温度 5, 10, 15, 20, 25 $^{\circ}$ C, 计算不同试验条件下滴丸的 OD, 结果表明控制冷凝液上部温度为 10 $^{\circ}$ C 时滴制情况最佳, OD 达最大值。

2.8 制备工艺优选 在单因素试验基础上, 选择滴距、挥发油-基质、药液温度、冷凝液上部温度为自变量, 根据星点设计原理, 各因素设定 5 个水平, 分别用代码 $\pm \alpha, \pm 1, 0$ 表示 (四因素星点设计 $\alpha = 2$), 以 OD 为因变量, 采用星点试验优化滴丸制备工艺参数, 因素水平见表 1, 试验安排及结果见表 2。

表 1 鱼腥草挥发油滴丸制备工艺星点试验因素水平

水平	A 滴距 /cm	B 基质-挥发油	C 药液温度 / $^{\circ}$ C	D 冷凝液上部温度/ $^{\circ}$ C
2	8	6	95	20
1	7	5	90	15
0	6	4	85	10
-1	5	3	80	5
-2	4	2	75	0

利用 Design-Expert 8.0.6.1 统计软件对试验数据进行拟合, 根据复相关系数 (r) 和失拟项显著性来判定模型的拟合情况, 得多元线性回归拟合方程为 $OD = 44.031 + 2.090A - 0.918B + 0.385C - 0.402D$ ($P = 0.003, r = 0.611$, 失拟项 0.019), 二项

表2 鱼腥草滴丸制备工艺星点试验安排

No.	A	B	C	D	外观质量 /分	溶散时限 /min	甲基正壬酮 / $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	OD /%
1	1	-1	-1	-1	68	16.8	2.15	81.60
2	0	0	0	0	81	16.6	1.76	86.65
3	-1	1	1	-1	77	18.0	1.24	80.62
4	1	1	-1	1	73	18.2	1.35	78.96
5	0	0	0	2	70	15.8	1.66	79.93
6	0	0	0	0	84	17.2	1.70	87.81
7	1	1	1	-1	86	20.4	1.31	85.52
8	-1	-1	-1	1	57	14.9	2.22	76.30
9	0	0	0	0	80	16.1	1.73	86.04
10	1	1	1	1	75	18.8	1.26	79.36
11	-1	-1	-1	-1	71	15.5	2.28	84.55
12	1	-1	-1	1	63	14.6	2.17	79.52
13	1	-1	1	-1	75	15.0	2.22	86.61
14	-2	0	0	0	58	17.0	1.80	73.57
15	-1	-1	1	1	59	14.8	2.19	77.29
16	0	0	0	0	87	17.7	1.76	89.77
17	0	0	2	0	79	17.1	1.54	83.95
18	0	0	-2	0	57	19.6	1.78	72.09
19	0	2	0	0	79	21.0	1.12	80.11
20	-1	-1	1	-1	66	16.2	2.23	81.14
21	-1	1	-1	-1	74	18.5	1.34	79.38
22	0	0	0	-2	84	17.9	1.67	87.41
23	2	0	0	0	83	17.0	1.69	87.24
24	0	0	0	0	78	16.5	1.82	85.34
25	0	0	0	0	82	17.7	1.71	86.58
26	1	-1	1	1	69	15.5	2.16	82.63
27	-1	1	-1	1	62	19.9	1.21	71.24
28	0	-2	0	0	55	12.9	3.14	81.61
29	1	1	-1	-1	70	18.3	1.37	77.34
30	-1	1	1	1	72	18.0	1.31	78.19

式拟合方程为 $OD = -601.819 + 10.143A + 0.013B + 15.142C - 0.784D + 0.040AB + 0.137AC + 0.151AD + 0.138BC + 0.038BD + 1.065 \times 10^{-3}CD - 1.778A^2 - 1.664B^2 - 0.095C^2 - 0.038D^2$ ($P = 0.0003$, $r = 0.865$, 失拟项 0.112), 三项式拟合方程为 $OD = 87.03 + 3.42A - 0.38B + 2.97C - 1.87D + 0.040AB + 0.68AC + 0.75AD + 0.69BC + 0.19BD - 0.027CD - 1.78A^2 - 1.66B^2 - 2.37C^2 - 0.96D^2 - 0.63ABC - 3.578 \times 10^{-5}ABD - 1.24ACD - 0.29BCD - 0.81A^2B - 1.56A^2C - 0.21A^2D - 1.99AB^2$

($P = 0.0015$, $r = 0.942$, 失拟项 0.369)。表明多元线性回归拟合度不佳, 自变量与因变量间的线性相关性较差, 预测性较差; 多元二项式拟合方程与多元三项式拟合方程的 P 均 < 0.05 , 失拟项均不显著, 表明两个模型均具有显著性, 但后者的 r 更高, 说明多元三项式拟合方程建立的模型拟合效果更好, 预测性更佳。采用 ANOVA 分析效应面的回归参数, 结果见表 3。

表3 回归模型方差分析

变异来源	SS	f	MS	F	P
模型	658.56	22	29.93	11.42	0.0015
A	93.40	1	93.40	35.63	0.0006
B	1.13	1	1.13	0.43	0.5325
C	70.39	1	70.39	26.86	0.0013
D	27.97	1	27.97	10.67	0.0137
AB	0.03	1	0.03	0.01	0.9232
AC	7.46	1	7.46	2.85	0.1355
AD	9.12	1	9.12	3.48	0.1044
BC	7.65	1	7.65	2.92	0.1314
BD	0.59	1	0.59	0.22	0.6502
CD	0.01	1	0.01	0.00	0.9494
A^2	86.68	1	86.68	33.07	0.0007
B^2	75.92	1	75.92	28.97	0.0010
C^2	154.52	1	154.52	58.95	0.0001
D^2	25.27	1	25.27	9.64	0.0172
ABC	6.44	1	6.44	2.46	0.1611
ABD	0.00	1	0.00	0.00	0.9999
ACD	24.47	1	24.47	9.34	0.0184
BCD	1.30	1	1.30	0.50	0.5035
A^2B	3.53	1	3.53	1.35	0.2838
A^2C	13.00	1	13.00	4.96	0.0612
A^2D	0.24	1	0.24	0.09	0.7732
AB^2	21.12	1	21.12	8.06	0.0251
残差	18.35	7	2.62		
失拟项	6.03	2	3.02	1.22	0.3690
纯误差	12.31	5	2.46		
总和	676.91	29			

方差分析表明该模型 $F = 11.42$, $P < 0.05$, 表明该模型极显著; 模型的 $r = 0.942$, 说明因变量与自变量间线性关系显著; 模型的变异系数 1.98%, 说明精密度良好; 失拟项 $F = 0.369$, $P > 0.05$, 说明失拟项不显著, 回归方程在整个回归区域的拟合情况良好, 可用该回归模型代替真实点对试验结果进行分

析评价。各自变量影响 OD 的主次顺序为 $A > C > D > B$, 其中一次项 A, C 和二次项 A^2, B^2, C^2 对因变量具有极显著影响, 一次项 D , 二次项 D^2 和三次项

ACD, AB^2 对因变量具有显著影响, 证明该滴丸制备模型中各自变量与因变量间不是简单的线性关系, 各自变量间的三维效应曲面见图 2。

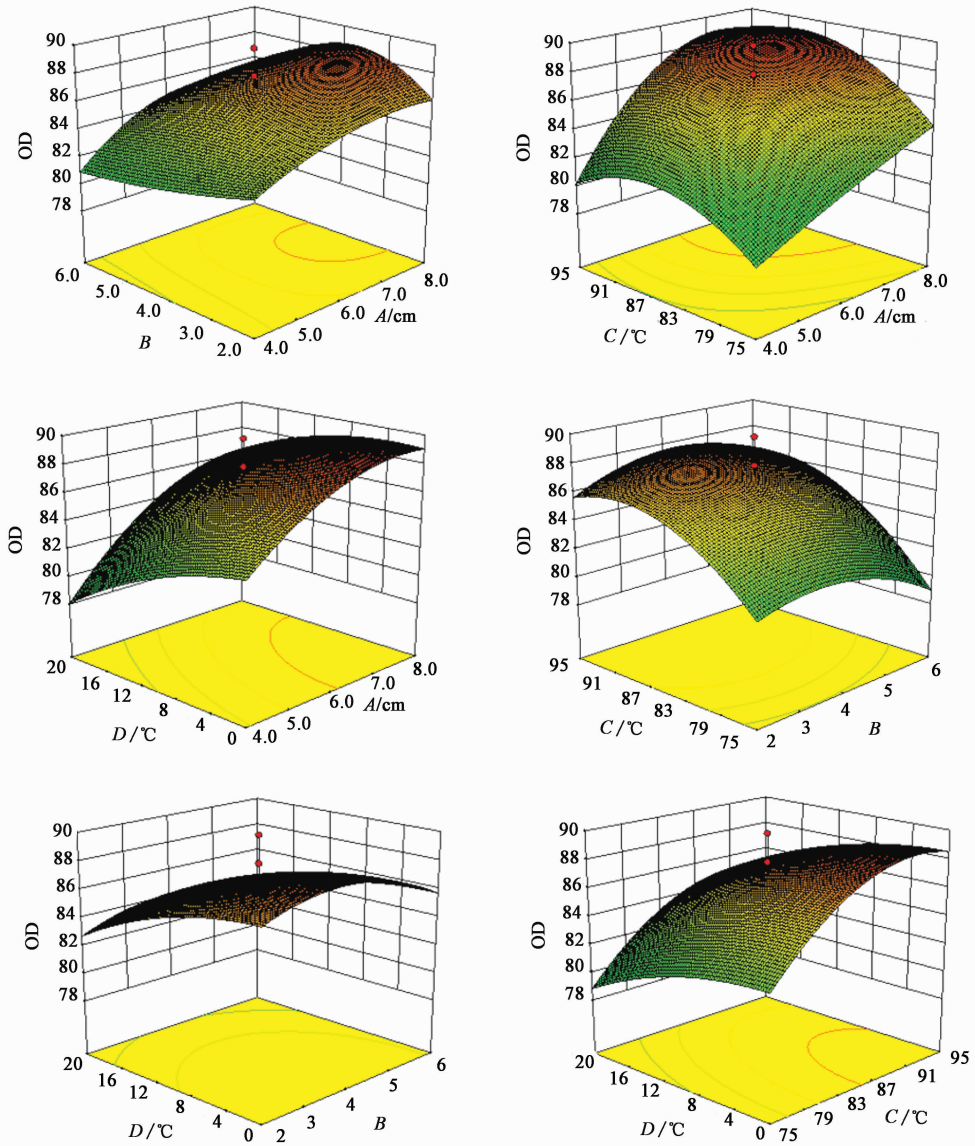


图2 滴距、冷凝管温度、药液温度及基质-挥发油质量比对鱼腥草挥发油滴丸影响的效应面及等高线

采用 Design-Expert 8.0.6.1 软件对试验结果进行系统分析, 得鱼腥草挥发油滴丸的最佳制备工艺为滴距 6.19 cm, 基质-挥发油 3.70:1, 药液温度 87.35 °C, 冷凝液上部温度 7.93 °C。在此工艺条件下, 预测制备的鱼腥草挥发油滴丸外观评分 83.71 分, 崩解时限 16.37 min, 甲基正壬酮质量分数 1.86 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, OD = 88.97%。根据实际生产条件对预测值进行修正, 得最终制备工艺为滴距 6.2 cm, 基质-挥发油 3.7:1, 药液温度 87.4 °C, 冷凝液上部温度 7.9 °C, 按该工艺平行制备 5 份鱼腥草挥发油滴丸,

结果外观评分、崩解时限、甲基正壬酮质量分数平均值分别为 82 分, 16.4 min, 1.83 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, RSD 分别为 2.28%, 3.24%, 1.70%; 与预测值的偏差依次为 2.04%, 1.49%, 1.61%, 表明基于星点设计-效应面法优化的工艺参数准确可靠。

3 讨论

影响滴丸滴制过程与成型性的因素很多, 包括滴管内径、滴速、滴距、基质和冷凝液的种类与配比、基质与药物的比例、滴制中各环节的温度等, 在优化制备工艺时若兼顾考察各个因素, 面面俱到, 将会造

成试验次数过多而难以执行。通过查阅文献^[14-15]和预试验确定了部分工艺参数,如滴管口径 2 mm,滴速 50 d·min⁻¹,基质 PEG 4000-PEG 6000 (1:1),冷凝液为二甲基硅油,余下的关键因素通过星点设计-效应面法进行优化,有效减少了试验次数。

一些仅能通过主观判断而无法量化的滴丸成型性指标,如圆整度、流动性、色泽、光泽等,很难客观地反映滴丸的内在质量,故本文将滴丸的外观质量细分为圆整度、硬度、色泽、粘连、拖尾等 5 个指标分别予以评分后计算外观总分,将非量化因素予以量化,并结合溶散时限和甲基正壬酮含量“归一化”为统一数值进行综合评分,可较为全面、合理、客观地反映滴丸的外观特性和内在质量。

效应面分析的前提是设计的试验点应先通过单因素试验来预测最佳水平,根据最佳水平来设定试验的中心点。如果试验点的选取不当,效应面优化将无法得到精准的结果;同时选取因素必须能取到连续值,一般以设定 2~4 个因素,每个因素 2~5 个水平较为适宜,若因素水平过多将导致试验次数太多而难以执行。

滴丸剂是一种基于固体分散体原理的剂型,其主药在基质中分散度大,稳定性强,溶散时间段短,起效迅速,生物利用度高^[16]。目前滴丸剂在心血管系统药物中应用较多,而在其他疾病领域的开发有待更深入探讨。国内以鱼腥草为原料的现代制剂主要有注射液、片剂、颗粒等剂型^[17],本实验基于滴丸剂的独特优势,以鱼腥草为原料制备出一种应用于呼吸系统的中药滴丸,使鱼腥草在解热、抗炎、抗过敏、镇咳、平喘等方面的药理作用得到更充分的发挥。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:208,附录 9,附录

XII A.

- [2] 胡汝晓,肖冰梅,谭周进,等. 鱼腥草的化学成分及其药理作用[J]. 中国药业,2008,17(8):23.
- [3] 张美玉,李连达. 鱼腥草及其制剂研究进展[J]. 中药药理与临床,2010,26(2):79.
- [4] 吴佩颖,徐莲英,陶建生. 鱼腥草的研究进展[J]. 上海中医药杂志,2006,40(3):62.
- [5] 陈碧华. 鱼腥草注射液不良反应 3 例[J]. 实用药物与临床,2005,8(6):9.
- [6] 朱聿萍. 鱼腥草注射液不良反应 19 例[J]. 浙江中西医结合杂志,2006,16(9):588.
- [7] 王书杰,王丽萍. 鱼腥草注射液不良反应 126 例文献分析[J]. 中国药业,2005,14(10):62.
- [8] 李亚莉. 鱼腥草注射液不良反应的回顾性分析[J]. 中国药事,2005,8(2):164.
- [9] 王军,姜毅,华碧春. 鱼腥草注射液致不良反应 228 例报告分析[J]. 医药产业资讯,2006,3(17):192.
- [10] 史万忠,倪力军,徐德生,等. 中成药中挥发油问题的探讨[J]. 中成药,2006,28(11):1653.
- [11] 陈超,周福军,刘时乔,等. 固体分散技术在中药制剂中的应用[J]. 药物评价研究,2011,34(4):279.
- [12] 周雅琴,陈燕军,冯青然. 中药滴丸剂的研究进展[J]. 中国中药杂志,2006,31(2):101.
- [13] 李颖,郑申西,李宗. 顶空固相微萃取-气相色谱法测定鱼腥草注射液中甲基正壬酮含量[J]. 中国现代中药,2008,10(4):26.
- [14] 王谦,唐灿,王利国,等. 优选砂仁油滴丸成型工艺[J]. 中国现代应用药学,2010,27(3):228.
- [15] 邹盛勤,陈武,伍晓春. 熊果酸滴丸的制备工艺优化[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(2):103.
- [16] 闵俊. 中药滴丸剂极其工艺研究进展[J]. 环球中医药,2008,1(4):17.
- [17] 朱青,李华峰,王道东. 鱼腥草及其制剂的临床应用及不良反应[J]. 中医药学刊,2006,24(6):1127.

[责任编辑 刘德文]