

# 葛根素缓释微球的高分子材料考察及制备工艺优选

周雪<sup>1,2</sup>, 贺智勇<sup>1,2</sup>, 薛雨晨<sup>1,2</sup>, 朱娅芳<sup>1,2</sup>, 朱瑞<sup>1,2</sup>, 沈祥春<sup>2\*</sup>, 陶玲<sup>1,2\*</sup>

(1. 贵阳医学院 中药药剂学教研室, 贵阳 550004;  
2. 贵阳医学院 天然药物优效利用重点实验室, 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的:筛选葛根素缓释微球的高分子材料并优选其制备工艺。方法:采用乳化溶剂挥发法制备葛根素缓释微球,以包封率、载药量及收率的综合加权评分为指标,通过正交试验优选高分子材料,考察投药量、聚乳酸(PLA)用量和聚乙烯醇(PVA)质量分数对葛根素缓释微球处方工艺的影响。采用扫描电镜(SEM)、综合热分析(TGA)、差示扫描热分析(DSC)及X射线衍射法(XRD)对微球进行表征。结果:葛根素缓释微球最适高分子材料为PLA,最佳制备工艺为投药量37.5 mg,PLA用量80 mg,PVA质量分数0.5%。葛根素缓释微球表面光滑圆整,无黏连,平均粒径104.3 μm,载药量(26.20 ± 2.24)%,包封率(68.92 ± 1.88)%,收率(83.97 ± 2.55)%;TGA,DSC,XRD等证实制备成微球后葛根素与聚合物分子空间结构可能发生了物理形式的变化。结论:采用乳化溶剂挥发法成功制备了葛根素缓释微球,工艺简单合理、操作稳定。

**[关键词]** 葛根素;聚乳酸;微球;乳化溶剂挥发法;综合热分析

**[中图分类号]** R283.6;R944.2;TB324 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0014-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090014

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150317.1047.007.html>

**[网络出版时间]** 2015-03-17 10:47

**Investigation of Polymer Materials and Optimization of Preparation Process of Puerarin Sustained-release Microspheres** ZHOU Xue<sup>1,2</sup>, HE Zhi-yong<sup>1,2</sup>, XUE Yu-chen<sup>1,2</sup>, ZHU Ya-fang<sup>1,2</sup>, ZHU Rui<sup>1,2</sup>, SHEN Xiang-chun<sup>2\*</sup>, TAO Ling<sup>1,2\*</sup> (1. Department of Chinese Drugs Pharmaceutics, Guiyang Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, Guiyang Medical University, Guiyang 550004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize polymer materials and preparation process of puerarin sustained-release microspheres. **Method:** The microspheres were prepared by emulsion solvent evaporation method. Taking composite score of encapsulation efficiency, drug loading and yield as index, polymer materials and formulation process were optimized by orthogonal design. The microspheres were characterized by different techniques, such as scanning electron microscopy (SEM), thermogravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction (XRD). **Result:** Optimum polymer material of puerarin sustained-release microspheres was polylactic acid (PLA), optimum preparation parameters were as follows: dosage of 37.5 mg, PLA of 80 mg, polyvinyl alcohol (PVA) of 0.5%. Surface of puerarin sustained-release microspheres was smooth and round without adhesions, average particle size was 104.3 μm, drug loading was (26.20 ± 2.24)%, encapsulation efficiency was (68.92 ± 1.88)%, yield was (83.97 ± 2.55)%. TGA, DSC and XRD were indicated changes in physical form of molecular spatial relationship of copolymer and puerarin in the microspheres. **Conclusion:** Puerarin sustained-release microspheres can be successfully prepared by emulsion solvent evaporation method, optimized process is simple and reasonable.

**[收稿日期]** 20140731(018)

**[基金项目]** 贵州省国际科技合作计划项目(黔科合G字[2012]7041号);贵州省科学技术基金项目(黔科合J字[2013]2039);贵州省科技厅联合基金项目(黔科合LG字[2011]018号);贵阳市科技局大学生创新课题(黔科合同2012[2])

**[第一作者]** 周雪,在读硕士,从事制剂新剂型和新技术研究,Tel:15085970377,E-mail:hnhzx@sina.com

**[通讯作者]** \*陶玲,硕士,教授,从事药物新剂型和新技术、中药民族药开发研究,Tel:0851-6908218-721,E-mail:649511230@qq.com;

\*沈祥春,博士,教授,从事心血管药物药理、中药民族药活性研究,Tel:0851-6908508,E-mail:shenxiangchun@126.com

[ **Key words** ] puerarin; polylactic acid; microspheres; emulsion solvent evaporation method; thermogravimetric analysis

葛根素是从野葛或甘葛藤根中提取的一种异黄酮苷,已被批准用于临床<sup>[1]</sup>。葛根素具有扩张冠状动脉和脑血管、抑制心肌纤维化<sup>[2]</sup>、改善微循环、抗血小板聚集等作用,主要用于治疗高血压、冠心病、心肌肥厚、突发性耳聋和糖尿病等<sup>[3-5]</sup>。但葛根素水溶性、脂溶性均较小,难以被胃肠道等生物膜吸收,生物利用度低<sup>[6]</sup>,生物半衰期短,给药次数多。利用生物相容性好的可降解高分子材料将其制备成具有缓释效果的微球,对减少给药次数、提高生物利用度和病人顺应性具有较大的临床意义。

本实验根据葛根素和高分子材料的性质,选取聚乳酸(PLA)、聚乙二醇-聚乙交酯丙交酯(PEG-PLGA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)(75/25)和PLGA(50/50)为高分子载体材料,采用乳化溶剂挥发法制备葛根素载药微球,以包封率、载药量及收率的综合加权评分为指标,通过正交试验筛选高分子材料,以优选的高分子材料为载体,利用正交试验优选葛根素缓释微球的制备工艺并进行表征,为葛根素的充分利用和制剂开发提供参考。

## 1 材料

BS223型电子天平(德国赛多利斯仪器有限公司),08-2G型恒温磁力搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司),XW-80型旋涡混合器(上海医科大学仪器厂),UV-PC2401型紫外分光光度计(日本岛津公司),S-3400N型扫描电镜(日本Hitachi公司),XDS-1B型倒置显微镜(重庆麦克光电仪器有限公司),Bettersize2000型激光粒度分布仪(丹东百特仪器有限公司),D/Max-2200型全自动X射线衍射仪(日本理学公司),STA-449C型差示扫描量热仪(德国Netzsch公司),YXJ-2A型高速电动离心机(江苏金坛市亿通电子有限公司)。葛根素原料药(陕西天润植物化工有限公司,批号BN022201311251),葛根素对照品(中国食品药品检定研究院,批号110752-201313),聚乳酸(相对分子质量3万,山东济南岱罡生物工程有限公司),透析袋MD25(北京索莱宝有限公司),聚乙烯醇(PVA,北京国人逸康科技有限公司),其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 葛根素的含量测定

**2.1.1 检测波长的确定** 用甲醇配制 $16\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 葛根素对照品溶液,以甲醇为空白溶剂,在 $190\sim$

$400\text{ nm}$ 进行扫描,结果表明葛根素在 $250\text{ nm}$ 处有最大吸收,且空白微球在此波长处无干扰。

**2.1.2 标准曲线的建立** 精密称取葛根素对照品 $10\text{ mg}$ ,加甲醇溶解并定容于 $50\text{ mL}$ 量瓶中,得储备液。精密吸取该储备液 $0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0\text{ mL}$ ,分别置于 $25\text{ mL}$ 量瓶中,加甲醇定容至刻度,得系列葛根素对照品溶液,于 $250\text{ nm}$ 处测定吸光度( $A$ ),以 $A$ 对质量浓度( $C$ )进行线性回归处理,得回归方程 $A = 0.072C + 0.008 (r = 1.000)$ 。

**2.1.3 精密度试验** 精密量取低、中、高( $4, 8, 16\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )质量浓度的葛根素对照品溶液,分别于 $0, 1, 2, 4, 8\text{ h}$ 测定,每天测定1次,连续 $5\text{ d}$ ,结果日内、日间精密度的RSD均 $<0.8\%$ ,表明该方法精密度良好。

**2.1.4 回收率试验** 精密量取 $0.2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 葛根素对照品溶液 $0.5, 1.0, 1.5\text{ mL} (n = 3)$ ,分别加入空白微球( $10\text{ mg}$ )中,加入乙腈 $1\text{ mL}$ ,超声 $30\text{ min}$ 使微球溶解,加甲醇至 $4\text{ mL}$ 使析出沉淀,混悬液于 $10\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 $10\text{ min}$ ,上清液转移至 $25\text{ mL}$ 量瓶中,加甲醇定容,在 $250\text{ nm}$ 处测定 $A$ ,计算回收率 $99\% \sim 103\%$ ,平均收率 $100.73\%$ ,RSD $1.2\%$ ,表明该方法准确可靠。

**2.1.5 样品测定** 精确称取葛根素微球 $10\text{ mg}$ ,置 $10\text{ mL}$ 离心管中,按**2.1.4**项下自“加入乙腈 $1\text{ mL}$ ”至“加甲醇定容”操作,精密量取 $5\text{ mL}$ 至 $25\text{ mL}$ 量瓶中,加甲醇定容,于 $250\text{ nm}$ 处测定 $A$ ,计算微球的包封率和载药量。

**2.2 葛根素缓释微球的制备** 采用O/O/W型乳化溶剂挥发法制备。精密称取一定量葛根素溶于甲醇中,作为 $O_1$ 相,加入适量高分子材料的二氯甲烷和丙酮混合液中,涡旋乳化制成O/O初乳。在冰浴条件下,将初乳缓慢加至一定浓度的PVA水溶液中,于 $1\ 400\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 搅拌得O/O/W复乳, $10\text{ min}$ 后加入适量水, $20\text{ min}$ 后调至 $800\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 搅拌 $4\text{ h}$ 以挥发有机溶剂,至微球固化。静置沉淀,去除上清液,抽滤收集,加水洗涤3次,置于干燥器中室温干燥 $48\text{ h}$ ,即得。空白微球中 $O_1$ 相用甲醇代替。

**2.2.1 高分子载体材料的选择** 在预试验基础上,选取投药量、二氯甲烷-丙酮、高分子材料类型及用量为考察因素,以微球的载药量、包封率和收率为综合评价指标,根据各指标对微球制备工艺贡献大小

的差异给予不同权重系数(载药量 40%,包封率 40%,收率 20%,下同),按  $L_{16}(4^5)$  正交表安排试验,试验安排及结果见表 1,方差分析见表 2。结果

表明各因素对葛根素微球质量的影响均具有统计学意义,其中  $A > B > D > C$ ,故优选出高分子载体材料 PLA 进行制备工艺考察。

表 1 葛根素缓释微球中高分子材料正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis of polymer materials of puerarin sustained-release microspheres

No.	A 投药量 /mg	B 二氯甲烷-丙酮	C 高分子材料类型	D 高分子材料用量/mg	E (空白)	载药量/%	包封率/%	收率/%	综合评分/分
1	15	8.5:1.5	PLA	75	1	15.15	84.86	93.33	88.34
2	15	8:2	PLGA(75/25)	100	2	10.16	59.61	76.52	63.51
3	15	7:3	PLGA(50/50)	125	3	8.03	67.49	90.00	66.13
4	15	6:4	PEG-PLGA	150	4	7.58	70.78	84.85	65.73
5	20	8.5:1.5	PLGA(75/25)	125	4	11.94	71.65	82.76	73.84
6	20	8:2	PLA	150	3	7.85	56.14	84.12	59.18
7	20	7:3	PEG-PLGA	75	2	13.36	49.45	77.89	65.00
8	20	6:4	PLGA(50/50)	100	1	9.82	45.19	76.67	56.10
9	25	8.5:1.5	PLGA(50/50)	150	2	11.66	69.05	84.57	72.49
10	25	8:2	PEG-PLGA	125	1	14.05	66.32	78.67	74.40
11	25	7:3	PLA	100	4	15.40	64.05	83.20	76.82
12	25	6:4	PLGA(75/25)	75	3	16.25	51.34	79.00	71.52
13	30	8.5:1.5	PEG-PLGA	100	3	19.33	70.23	83.85	87.22
14	30	8:2	PLGA(50/50)	75	4	21.39	56.31	75.24	82.67
15	30	7:3	PLGA(75/25)	150	1	13.56	59.68	73.33	69.22
16	30	6:4	PLA	125	2	16.85	74.12	85.16	84.70

表 2 高分子材料筛选方差分析

Table 2 Variance analysis of optimization of polymer materials

方差来源	SS	MS	F	P
A	2 494.56	831.52	18.16	<0.01
B	1 427.34	475.78	10.39	<0.01
C	666.50	222.17	4.85	<0.05
D	974.26	324.75	7.09	<0.01
E(误差)	137.35	45.78		

注:  $F_{0.05}(3,16) = 3.24, F_{0.01}(3,16) = 5.29$ 。

**2.2.2 微球制备工艺正交试验** 单因素试验发现内油相药物浓度过高时,加入外油相遇到不良溶剂有结晶析出,故确定最大投药量 37.5 mg;结合载药量和包封率综合考虑,确定内油相体积 300  $\mu$ L,外

油相二氯甲烷-丙酮(8:2);外水相体积 150 mL。选择投药量,PLA 用量和 PVA 质量分数为考察因素,包封率、载药量及收率的综合评分为指标,按  $L_9(3^4)$  正交表安排试验,每号试验重复 3 次。试验安排及结果见表 3,方差分析见表 4。结果表明各因素对葛根素微球质量的影响均有统计学意义,影响顺序为  $A > B > C$ ,确定最佳制备工艺为  $A_3B_2C_1$ ,即投药量 37.5 mg,PLA 用量 80 mg,PVA 质量分数 0.5%。按优化处方制备 3 批葛根素微球,结果平均载药量  $(26.20 \pm 2.24)\%$ ,平均包封率  $(68.92 \pm 1.88)\%$ ,平均收率  $(83.97 \pm 2.55)\%$ ,RSD 均 < 3.0%,说明优化的制备工艺稳定、重复性良好。

表 3 葛根素缓释微球制备工艺正交试验分析

Table 3 Orthogonal test analysis of preparation process of puerarin sustained-release microspheres

No.	A 投药量/mg	BPLA 用量/mg	CPVA 质量分数/%	D(空白)	载药量/%	包封率/%	收率/%	综合评分/分
1	28.125	70	0.5	1	21.77	61.53	81.02	83.33
2	28.125	80	1.0	2	21.19	68.20	83.70	86.73
3	28.125	90	2.0	3	19.96	67.78	80.85	84.07
4	31.250	70	1.0	3	24.06	63.95	81.98	88.16
5	31.250	80	2.0	1	23.97	70.58	82.70	91.79
6	31.250	90	0.5	2	22.02	73.96	86.60	91.71
7	37.500	70	2.0	2	27.78	58.81	73.95	88.89
8	37.500	80	0.5	3	25.89	69.04	85.11	94.27
9	37.500	90	1.0	1	24.86	70.93	83.92	93.54

表 4 微球制备工艺方差分析

Table 4 Variance analysis of preparation process of microspheres

方差来源	SS	MS	F	P
A	280.42	140.21	117.45	<0.01
B	81.95	40.98	34.32	<0.01
C	11.71	5.85	4.90	<0.05
D(误差)	2.39	1.19		

注:  $F_{0.05}(2, 18) = 3.55, F_{0.01}(2, 18) = 6.01$ 。

### 2.3 微球的表征

**2.3.1 粒径测定** 室温条件下取葛根素 PLA 微球混悬液适量, 利用激光粒度分析仪测定微球的粒径及其分布, 结果平均粒径  $104.3 \mu\text{m}$ , 跨度  $0.952$ 。粒径在  $50 \sim 140 \mu\text{m}$  的微球占比  $>80\%$ 。

**2.3.2 形态观察** 取少量葛根素 PLA 微球, 在倒置显微镜和扫描电子显微镜 (SEM) 下观察微球的外观形态。光学显微镜下观察微球的形态圆整, 表面光滑, 分布较均匀, 无粘连, 见图 1。SEM 下观察到微球呈球形, 球形度良好, 表面较光滑, 见图 2。

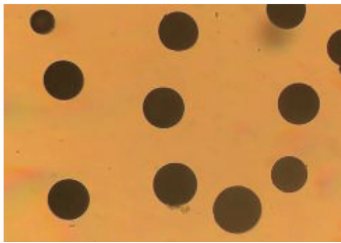


图 1 葛根素 PLA 微球光学显微镜照片 ( $\times 100$ )

Fig. 1 Light micrograph of puerarin sustained-release microspheres ( $\times 100$ )

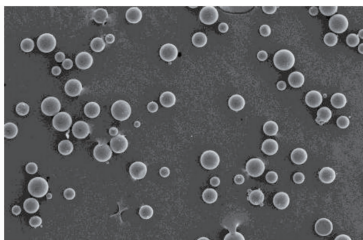


图 2 葛根素 PLA 微球 SEM ( $\times 1000$ )

Fig. 2 SEM photographs of puerarin sustained-release microspheres ( $\times 1000$ )

**2.3.3 综合热分析 (TGA)** 测试在氮气流速  $20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  中进行, 升温范围  $20 \sim 300 \text{ }^\circ\text{C}$ , 升温速率  $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 。葛根素、葛根素与 PLA 的物理混合物、葛根素 PLA 微球及 PLA 的 TGA 分析见图 3。结果显示葛根素原料药在 3 个阶段 ( $20 \sim 120, 120 \sim 240, 240 \sim 300 \text{ }^\circ\text{C}$ ) 的失重率分别为  $5.22\%$ ,  $5.79\%$ ,  $12.25\%$ , 总失重率  $23.26\%$ ; 物理混合物在整个升温过程中总失重率  $11.27\%$ , 葛根素 PLA 微球的总

失重率  $8.88\%$ , 后者的失重率相较前二者均有所降低, 且失重较为平滑, 说明葛根素在制成微球后, 热稳定性提高。

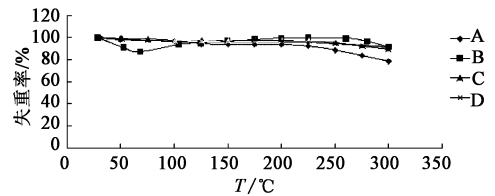


图 3 葛根素 (A), PLA (B), 葛根素与 PLA 的物理混合物 (C), 葛根素 PLA 微球 (D) 的 TGA

Fig. 3 Thermogravimetric analysis of puerarin (A), PLA (B), physical mixture of puerarin and PLA (C) and puerarin sustained-release microspheres (D)

**2.3.4 差示扫描热分析 (DSC)** 测试条件为温度  $20 \sim 300 \text{ }^\circ\text{C}$ , 升温速率  $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ , 氮气气氛  $20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。葛根素、葛根素与 PLA 的物理混合物、葛根素 PLA 微球及 PLA 的 DSC 分析见图 4。结果表明微球在原料药相应位置并无吸热峰, 且分别在  $178 \text{ }^\circ\text{C}$  与  $244 \text{ }^\circ\text{C}$  左右出现吸热峰, 说明制得的微球可能不是 2 种物质的简单物理混合, 而可能发生了晶型改变<sup>[7]</sup>; 物理混合物在葛根素相应位置的吸热峰以及 PLA 的吸热峰对比有所后移, 可能由于升温过程中 PLA 的熔融对葛根素药物晶型产生一定影响所致, 同时在升温过程中, 高分子链间相互作用降低了链的活动性, 故高分子材料对应的玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 升高<sup>[8]</sup>。

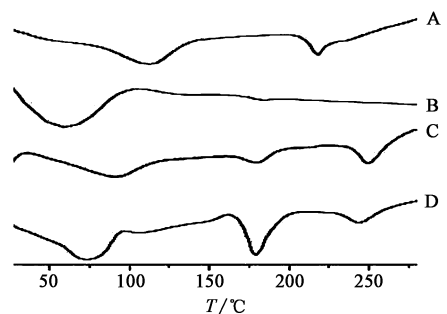


图 4 葛根素 (A), PLA (B), 葛根素与 PLA 的物理混合物 (C), 葛根素 PLA 微球 (D) 的 DSC

Fig. 4 Differential scanning calorimetry analysis of puerarin (A), PLA (B), physical mixture of puerarin and PLA (C) and puerarin sustained-release microspheres (D)

**2.3.5 X 射线衍射法 (XRD) 分析** 根据 DSC 的分析结果, 采用 X-RAY 衍射法观察葛根素在载体材料 PLA 中的分散状态。测试条件为 Cu 靶, 管电压  $40 \text{ kV}$ , 电流  $30 \text{ mA}$ , 扫描速度  $4 \text{ }^\circ/\text{min}^{-1}$ , 扫描范围  $0 \sim 80$  度, 见图 5。结果显示葛根素、物理混合物的特

征图谱在 10 ~ 30 度均有很强的葛根素结晶衍射峰; PLA 的特征图谱在 10 ~ 20 度有很强的 PLA 结晶衍射峰。微球的图谱中无明显的葛根素和 PLA 的结晶衍射尖峰,说明制备的葛根素 PLA 微球并不是简单的物理混合,推测葛根素制成微球后晶型发生了变化,药物可能以无定形态分散于载体材料中。

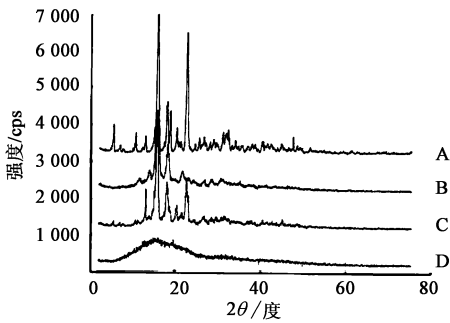


图 5 葛根素(A),PLA(B),葛根素与 PLA 的物理混合物(C),葛根素 PLA 微球(D)的 XRD

Fig.5 X-ray diffraction diagram of puerarin (A), PLA (B), physical mixture of puerarin and PLA (C) and puerarin sustained-release microspheres (D)

### 3 讨论

采用乳化溶剂挥发法制备葛根素微球时,由于葛根素特殊的理化性质,有机溶媒的选择及比例对制备工艺影响较大。前期试验中直接采用 O/W 型单乳化法制备,结果发现葛根素在油相中会直接析出,或以不均匀的固体小颗粒形式存在,可能是由于葛根素在二氯甲烷等有机溶剂中溶解度较低造成的。故采用 O/O/W 型复乳法制备葛根素缓释微球,以葛根素的甲醇溶液为内油相。外油相溶剂考察了二氯甲烷与乙酸乙酯、丙酮的混合溶剂,结果发现当外油相为二氯甲烷与乙酸乙酯的混合溶剂时,加入内油相易析出结晶,可能由于葛根素在乙酸乙酯中溶解度过小造成,故选择二氯甲烷与丙酮的混合溶剂为外油相溶剂。同时外油相中丙酮可快于二氯甲烷被萃取或扩散至水中,适量时可加速微球的固化,提高成球性<sup>[9]</sup>;过高时,载药量和包封率反而会下降,可能与其萃取至外水相初期速度过大时带出较多药物有关。

聚合物浓度对微球载药量和包封率的提高具有极显著统计学意义,可能随着聚合物浓度的增加,黏度加大,一定程度阻滞了药物向外水相扩散,药物损失减少;同时高黏度有机相形成的初乳更稳定,载药量和包封率显著提高。而过高的聚合物浓度,虽然产生黏滞度更大和内部结构更紧密的有机相,但搅

拌时剪切力相对减小,外水相对其乳化作用相对减弱,故载药量和包封率仍会下降;而浓度适当、乳滴大小适中时,可得到载药量和包封率较高的微球,并且可避免微球黏连的增加,产生粒径适中的微球。

高分子材料筛选试验发现,不同高分子材料作为载体制备的微球,包封率、载药量具有显著差异。PLA 制备葛根素微球能得到较高的载药量和包封率,可能由于 PLA 在选择 4 种材料中特异性黏度和疏水性最大,前一特性可能延缓药物向外水相的迁移速度;后一特性由于相似相溶原理,与水难溶性的葛根素亲和力更强<sup>[10]</sup>。同时由于葛根素结构中含有多个羟基,可能与 PLA 的端羧基发生结合反应,促进 PLA 对葛根素的包载。PLA 是理想载药材料,具备优良的生物降解性和组织相容性、良好的成型性,且降解产物不会在重要器官聚集,已被广泛用于制药、医用工程材料和现代化工业领域<sup>[11]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] 赵莹莲. 葛根素的药理作用及临床应用进展[J]. 安徽医药, 2010, 14(12): 1377-1379.
- [2] Chen R, Xue J, Xie M L. Puerarin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis in mice by reduction of myocardial TGF- $\beta_1$  expression [J]. J Nutr Biochem, 2012, 23(9): 1080-1085.
- [3] Wang N, Zhang Y M, Wu L, et al. Puerarin protected the brain from cerebral ischemia injury via astrocyte apoptosis inhibition [J]. Neuropharmacology, 2014, 79(4): 282-289.
- [4] Yuan Y, Zong J, Zhou H, et al. Puerarin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy [J]. J Cardiol, 2014, 63(1): 73-81.
- [5] 陈小红. 葛根素注射液治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 中药材, 2004, 27(1): 77-78.
- [6] 闫雪生, 程立方. 葛根素新型制剂的研究概况[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(15): 1294-1297.
- [7] 傅树人. DSC 曲线解析[J]. 广州化学, 1991(3): 75-87.
- [8] 赵亚奇, 冯巧, 杜玲枝, 等. 关于影响高分子材料玻璃化转变温度因素的教学分析[J]. 高分子通报, 2012(6): 107-110.
- [9] Freitas S, Merkle H P, Gander B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology [J]. J Control Release, 2005, 102(2): 313-332.
- [10] Maurya S D, Dhakar R C, Aggarawal S. Design and evaluation of SRM microsphere of metformin hydrochloride [J]. IJCP, 2010, 1(7): 1-5.
- [11] Pang X, Zhuang X, Tang Z, et al. Polylactic acid (PLA): Research, development and industrialization [J]. Biotechnol J, 2010, 5(11): 1125-1136.

[责任编辑 刘德文]