

DOI:CNKI;11-3495/R. 20110321. 1131. 002

## 鬼臼毒素油/水分配系数测定及羟丙基- $\beta$ -环糊精对其增溶作用研究

韩立炜<sup>1\*</sup>, 张丽芳<sup>2</sup>, 杜守颖<sup>1</sup>, 韩志东<sup>3</sup>

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 国家知识产权局专利审查协作中心, 北京 100083;  
3. 天津红日药业股份有限公司, 天津 301700)

**[摘要]** 目的:考察室温下不同 pH 介质中鬼臼毒素的油水分配系数以及羟丙基- $\beta$ -环糊精对鬼臼毒素的增溶作用。方法:采用摇瓶法测定鬼臼毒素在不同 pH 介质中的溶解度和油水分配系数;采用正交设计试验优选羟丙基- $\beta$ -环糊精包含鬼臼毒素的最佳工艺;以相溶度法考察羟丙基- $\beta$ -环糊精对鬼臼毒素的增溶作用。结果:鬼臼毒素在水中溶解度为  $0.09 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 在正辛醇中的溶解度为  $12.91 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在水和正辛醇两相中 5 min 即可达到分配平衡, 油水分配系数  $P = 179.067$ , 疏水常数  $\log P = 2.249$ 。相溶度图属于  $A_L$  型, 包含常数为  $1022.65 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。结论:鬼臼毒素亲脂性较强, 在油水两相分配平衡快;羟丙基- $\beta$ -环糊精对鬼臼毒素具有很好的增溶作用, 且可与之形成较稳定的包合物。

**[关键词]** 鬼臼毒素;油/水分配系数;羟丙基- $\beta$ -环糊精;包含;相溶度;增溶

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0011-05

## Determination of Oil-Water Partition Coefficient and Solubilization of Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on Podophyllotoxin

HAN Li-wei<sup>1\*</sup>, ZHANG Li-fang<sup>2</sup>, DU Shou-ying<sup>1</sup>, HAN Zhi-dong<sup>3</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;  
2. Patent Examination Cooperation Center of SIPO, Beijing 100083, China;  
3. Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co. Ltd, Tianjin 301700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To determine the oil-water partition coefficients of podophyllotoxin at variable pH and to assess the solubilizing effect of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) on podophyllotoxin. **Method:** The water solubility and oil-water partition coefficient of podophyllotoxin in different pH media were determined using the shake-flask method. The inclusion processes with HP- $\beta$ -CD were optimized through orthogonal design. The solubilization effect of HP- $\beta$ -CD on podophyllotoxin was investigated by a phase-solubility method. **Result:** The solubility of podophyllotoxin in water was  $0.09 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , while the solubility in octanol was  $12.91 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ . The distribution of podophyllotoxin between water and octanol could be achieved balance in 5min. The oil-water partition coefficient ( $P$ ) of podophyllotoxin was 179.067, so  $\log P$  was 2.249. The phase solubility diagram was  $A_L$ -type, and the inclusion constant ( $K$ ) was  $1022.65 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ . **Conclusion:** Podophyllotoxin is high lipophilic, and distributes to be balanced rapidly between water and oil. The HP- $\beta$ -CD has good solubilization effect on podophyllotoxin, which

**[收稿日期]** 20110127004

**[基金项目]** 科技部“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-008)

**[通讯作者]** \* 韩立炜, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新制剂与新技术研究, Tel: 010-84738616, Fax: 010-84738611, E-mail: bjhlw@126.com

**[网络出版时间]** 2011-03-21 11:31

forms stable inclusion complexes with podophyllotoxin.

[Key words] podophyllotoxin; oil-water partition coefficient; 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin; inclusion; phase-solubility; solubilization

鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 是从鬼臼类植物中分离得到的芳基四氢萘木脂素, 主要存在于小檗科鬼臼亚科八角莲属 (*Dysosma* Woodson)、桃儿七属 (*Sinopodophyllum* Ying)、山荷叶属 (*Diphylleia* Michx) 及足叶草属 (*Podophyllum* L.) 的植物中。鬼臼毒素及其衍生物具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎等多种药理作用, 尤其在治疗尖锐湿疣方面具有起效快、治愈率高的特点, 0.5% 鬼臼毒素酊剂被世界卫生组织 (WHO) 推荐为治疗尖锐湿疣的首选药物<sup>[1]</sup>。但由于鬼臼毒素水溶性差, 浓度高时对皮肤刺激性大, 影响了该成分的应用。目前文献中仅有测定鬼臼毒素在水中溶解度的报道, 而未见考察鬼臼毒素在不同 pH 缓冲液中溶解度和油水分配系数的研究。因此, 本试验拟考察鬼臼毒素在不同 pH 下的平衡溶解度和油水分配系数, 并采用羟丙基- $\beta$ -环糊精包合技术提高其在水中的溶解度。

## 1 材料

**1.1 仪器** Prominence LC-20A 型高效液相色谱仪 (四元泵, SIL-20A 自动进样器, CTO-10AS 柱温箱, SPD-20A UV-VIS 检测器, 岛津工作站), Sartorius BT 224S 电子分析天平 (德国赛多利斯公司), TDZ4-WS 低速台式离心机 (长沙湘仪离心机仪器有限公司), KH7200DB 型数控超声波清洗器 (昆山禾创超声仪器有限公司), 85-2 数显恒温磁力搅拌器 (江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司), TU-1810 紫外-可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司)。

**1.2 试药** 鬼臼毒素原料药 (西安和霖生物工程有限公司, 纯度为 92.27%), 羟丙基- $\beta$ -环糊精 (泰兴市新鑫医药辅料有限公司, 药用级, 批号 20100110), 乙腈、甲醇 (色谱纯, Promptar Co. Ltd), 水为娃哈哈纯净水, 其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 高效液相色谱条件**<sup>[2]</sup> Thermo BDS HYPERSIL C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm  $\times$  150 mm, 5  $\mu$ m), 流动相 甲醇-乙腈-水 (15:25:60), 柱温 30  $^{\circ}$ C, 流速 0.8 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 检测波长 290 nm, 进样量 10  $\mu$ L。

**2.2 HPLC 标准曲线制备** 精密称取鬼臼毒素对照品 10 mg 于 50 mL 量瓶中, 甲醇定容, 精密量取 5

mL 于 10 mL 量瓶中, 甲醇定容, 即得 0.1 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 的鬼臼毒素对照品溶液, 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜滤过, 备用。分别精密吸取上述溶液 2, 4, 8, 12, 16, 20  $\mu$ L, 注入高效液相色谱仪, 记录色谱峰面积。以鬼臼毒素进样量为横坐标 X, 峰面积为纵坐标 Y, 绘制标准曲线, 计算线性回归方程为  $Y = 744\ 556.0 X - 1\ 925.1$  ( $r = 1$ , 线性范围 0.2 ~ 2.0  $\mu$ g)。

**2.3 紫外分光光度法 (UV)**<sup>[3]</sup> 标准曲线制备 精密称取鬼臼毒素 2.78 mg 于 50 mL 量瓶中, 以无水乙醇定容。分别精密吸取 3, 4, 5, 6, 8, 10 mL 于 10 mL 量瓶, 以无水乙醇定容。在 290 nm 处测定吸光度值。以鬼臼毒素浓度为横坐标 X, 吸光度值为纵坐标 Y, 绘制标准曲线, 计算线性回归方程为  $Y = 9.58 X + 0.02$  ( $r = 0.999\ 5$ , 线性范围 16.7 ~ 55.6 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>)。

**2.4 鬼臼毒素在不同 pH 下平衡溶解度的测定** 取过量鬼臼毒素于 10 mL 具塞试管中, 分别加入以下介质适量: 水、正辛醇及 pH 2.0, 4.0, 6.0, 6.8, 7.0, 7.4, 8.0, 10.0, 12.0 的磷酸盐缓冲溶液, 于 25  $^{\circ}$ C 水浴振荡器中振荡 24 h, 4 000 r  $\cdot$  min<sup>-1</sup> 离心 15 min, 取上清液, 以 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜滤过, 进样 10  $\mu$ L, 记录峰面积, 计算鬼臼毒素在各介质中的平衡溶解度。结果见表 1。

表 1 鬼臼毒素在 25  $^{\circ}$ C 不同介质中的平衡溶解度 ( $n = 3$ )

介质	溶解度/g $\cdot$ L <sup>-1</sup>	介质	溶解度/g $\cdot$ L <sup>-1</sup>
水	0.090	pH 7.0	0.077
正辛醇	12.908	pH 7.4	0.072
pH 2.0	0.072	pH 8.0	0.072
pH 4.0	0.070	pH 10.0	-
pH 6.0	0.079	pH 12.0	-
pH 6.8	0.082		

**2.5 鬼臼毒素油水分配系数测定** 精密称取鬼臼毒素原料药于量瓶中, 用 pH 7.4 缓冲液饱和的正辛醇定容, 使鬼臼毒素浓度为 2 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 即为油相溶液。分别精密移取油相溶液 1 mL 置锥形瓶中, 精密加入 10 mL 正辛醇饱和的 pH 7.4 缓冲液, 混合, 密封瓶口, 将锥形瓶置于恒温水浴振荡器中振荡, 温度为 25  $^{\circ}$ C, 振荡频率为 160 次/min。分别于 5, 10, 15,

20,30 min,1,2,4,6,9,12,24,48,72 h 取出锥形瓶,将内容物转移至离心管中,以4 000 r·min<sup>-1</sup>离心 5 min,取水层,用0.45 μm 微孔滤膜滤过,即为待测样品溶液,以2.1项下条件测定,以公式 $P = C_{油}/C_{水}$ 和 $\log P = \log(C_{油}/C_{水})$ 计算油水分配系数 $P$ 及疏水常数 $\log P^{[4]}$ , $C_{油}$ 和 $C_{水}$ 分别表示鬼臼毒素在油相和水相中的质量浓度。结果见表2。

表2 鬼臼毒素在25℃不同平衡时间的logP值(n=3)

t/h	P	logP
0.083	198.609	2.298
0.167	202.768	2.307
0.25	198.153	2.297
0.333	199.986	2.301
0.5	157.036	2.196
1	156.675	2.195
2	158.855	2.201
4	158.125	2.199
6	156.675	2.195
9	161.808	2.209
12	154.525	2.189
24	211.836	2.326
72	212.814	2.328

## 2.6 鬼臼毒素-羟丙基-β-环糊精包合物的制备工艺优选及相溶解度研究

**2.6.1 包合工艺** 参考文献中方法<sup>[5-6]</sup>,按比例称取鬼臼毒素原料药和HP-β-CD,分别以适量无水乙醇和水溶解。在恒温磁力搅拌下,向HP-β-CD水溶液中缓慢滴加鬼臼毒素无水乙醇溶液,搅拌适当时间,低温(<60℃)挥尽乙醇,减压滤过,滤液即为包合物溶液。

**2.6.2 正交试验设计优选包合工艺** 综合相关文献报道<sup>[6-7]</sup>,结合单因素考察发现,影响HP-β-CD包合物形成的因素主要有药物与HP-β-CD的投料比例、包合温度、搅拌时间等。故选取这3个因素,每个因素设3个水平,采用L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)正交表设计试验,对包合工艺进行优选,每号试验平行操作2份。因素水平见表3。以包合物溶液中鬼臼毒素的质量浓度为考察指标,进行方差分析,结果见表4,5。

由方差分析可知,A,B 2个因素对包合物溶液中鬼臼毒素的质量浓度均有极显著性影响(P<0.01),其中A<sub>3</sub>>A<sub>2</sub>>A<sub>1</sub>,B<sub>3</sub>>B<sub>2</sub>>B<sub>1</sub>。因素C没有

表3 包合工艺因素水平

水平	A	B	C
	药物与辅料摩尔比	包合温度/℃	搅拌时间/h
1	1:2	25	1
2	1:3	40	2
3	1:4	55	3

表4 包合工艺正交试验

No.	A	B	C	D	鬼臼毒素/g·L <sup>-1</sup>	
					1	2
1	1	1	1	1	0.85	0.84
2	1	2	2	2	0.87	0.84
3	1	3	3	3	0.92	0.89
4	2	1	2	3	1.32	1.29
5	2	2	3	1	1.26	1.27
6	2	3	1	2	1.28	1.34
7	3	1	3	2	1.73	1.75
8	3	2	1	3	1.78	1.77
9	3	3	2	1	1.81	1.84
K <sub>1</sub>	5.210	7.780	7.860	7.870		
K <sub>2</sub>	7.760	7.790	7.970	7.810		
K <sub>3</sub>	10.680	8.080	7.820	7.970		
R	0.912	0.050	0.025	0.027		

表5 方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	2.497 2	2	1.248 6	2 241.38	<0.01
B	0.009 7	2	0.004 8	8.69	<0.01
C	0.002 0	2	0.001 0	1.81	>0.05
误差	0.006 1	11	0.000 6		

注:F<sub>0.05</sub>(2,11)=3.98,F<sub>0.01</sub>(2,11)=7.20。

显著影响,根据极差分析,选择C<sub>2</sub>为包合时的搅拌时间。因此初步确定最佳包合工艺为A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>,即鬼臼毒素与HP-β-CD的摩尔比为1:4,包合温度为55℃,搅拌时间为2h。

最佳工艺中因素A和因素B均为正交表中的最高水平,因此,应该对这两个因素的更高水平进行考察。但为避免鬼臼毒素在高温时不稳定,因此对因素B不宜再考察更高水平,故仍选择B<sub>3</sub>,即55℃为最佳包合温度。因素A(药物与辅料摩尔比)对包合物溶液中鬼臼毒素的浓度具有极其显著的影响,因

此有必要以相溶解度测定方法对其进行考察。

**2.6.3 相溶解度考察** 称取 HP- $\beta$ -CD 加水分别配制成质量浓度为 0, 1%, 3%, 6%, 10% 的溶液。分别吸取 10 mL 置具塞试管中, 各试管均加入过量的鬼臼毒素, 超声处理 5 min, 固定试管于  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  恒温水浴振荡器中, 调整振荡频率为 200 次/min, 振荡 48 h, 取出, 立即离心, 取上清液用  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过。因供试品中鬼臼毒素质量浓度较高, 且为单一成分, 干扰较少, 故采用 2.3 项下紫外分光光度法测定吸光度值。以 HP- $\beta$ -CD 浓度为横坐标  $X$ , 鬼臼毒素质量浓度为纵坐标  $Y$ , 绘制平衡相溶解度图, 得回归方程  $Y = 0.1698X + 0.0022 (r = 1)$ 。结果见图 1。

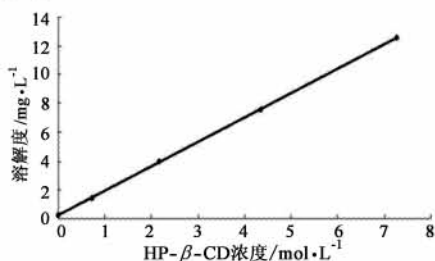


图 1 鬼臼毒素在不同浓度 HP- $\beta$ -CD 溶液中的平衡相溶解度

由图 1 可见, 鬼臼毒素质量浓度随 HP- $\beta$ -CD 浓度增大而增加, 表现出 HP- $\beta$ -CD 对鬼臼毒素的增溶作用。根据 Higuchi 分类法<sup>[8]</sup>, 该体系相溶解度图属于  $A_L$  型, 表示鬼臼毒素与 HP- $\beta$ -CD 形成了摩尔比为 1:1 的包合物。

**2.6.4 包合常数计算** 因鬼臼毒素与 HP- $\beta$ -CD 以摩尔比 1:1 形成包合物, 则可由包合常数计算公式<sup>[9]</sup>: 包合常数  $K = \text{斜率} / \text{固有溶解度}(1 - \text{斜率})$ , 得到以 HP- $\beta$ -CD 包合鬼臼毒素的包合常数为  $1\ 022.65 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 表明 HP- $\beta$ -CD 与鬼臼毒素可以形成比较稳定的包合物。

### 3 结论与讨论

本试验所用鬼臼毒素的纯度为 92.27%, 测得其水中溶解度为  $0.09 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 在正辛醇中的溶解度为  $12.91 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 是水中溶解度的 143 倍, 提示鬼臼毒素的脂溶性强, 水溶性差。疏水常数  $\log P$  大于零的化合物属亲脂性, 数值愈大亲脂性愈强;  $\log P$  小于零的化合物属亲水性, 数值愈小亲水性愈强<sup>[4]</sup>。通过测定鬼臼毒素 72 h 内的油水分配系数可知,  $\log P$  平均值为 2.25, 由 2.4 项下鬼臼毒素在水及正辛醇中的溶解度测定结果计算出的  $\log P = 2.16$ , 二者结

果相近, 可相互佐证。说明鬼臼毒素属亲脂性化合物, 且亲脂性较强。

鬼臼毒素油水分配系数测定结果显示, 在 72 h 内各时间点的  $\log P$  接近, RSD 2.62%, 说明鬼臼毒素在有机相及水相中很快达到分配平衡, 提示药物透过皮肤屏障后, 初始浓度可能比较大, 容易引起毒副作用。

在近中性的磷酸盐缓冲溶液中, 即 pH 6.0, 6.8, 7.0 时, 鬼臼毒素的溶解度较其他 pH 条件下大。在 pH 10.0, 12.0 的缓冲液中水浴振荡 24 h 后, 药液由无色变为黄色, 经 HPLC 测定, 未检测出鬼臼毒素的色谱峰, 推测鬼臼毒素的内酯环在碱性条件下发生水解。除水外, 不同 pH 磷酸盐缓冲液中均测得有其他杂质峰, 可能存在物质转化。提示鬼臼毒素在近中性溶液中的溶解度大, 稳定性好。

鬼臼毒素水溶性小, 且具有光敏性<sup>[10]</sup>, 经 HP- $\beta$ -CD 包合后具有缓释作用, 可减少鬼臼毒素对局部皮肤组织的刺激, 增加其溶解度。在本试验以正交设计优选的最佳工艺中, 鬼臼毒素与 HP- $\beta$ -CD 以摩尔比 1:4 投料时, 鬼臼毒素溶解度可以提高 20 倍。且包合常数较大 ( $1\ 022.65 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), 说明 HP- $\beta$ -CD 适用于对鬼臼毒素的包合, 可与之形成稳定的包合物。

鬼臼毒素在 HP- $\beta$ -CD 溶液中的相溶解度图呈  $A_L$  型, 由此可判断 HP- $\beta$ -CD 对鬼臼毒素是以 1:1 物质的量进行包合。但由于按照 1:1 物质的量投料时, 药物包合不完全, 即药物不能全部以 1:1 物质的量进入 HP- $\beta$ -CD 分子的空腔中, 所以在制备包合物过程中, 需要加大 HP- $\beta$ -CD 的投料比例, 以提高包合率。从相溶解度图还可以看出随 HP- $\beta$ -CD 浓度增大, 鬼臼毒素的溶解度呈线性增大。因 HP- $\beta$ -CD 水溶性好, 具有良好的生物相容性, 几乎无不良反应和毒副作用, 故将鬼臼毒素制备成 HP- $\beta$ -CD 包合物, 可为制备鬼臼毒素亲水性基质外用制剂奠定基础。

### [参考文献]

[1] 尚明英, 徐路珊, 李萍, 等. 鬼臼类中药及其木脂素类成分的药效学研究[J]. 中草药, 2002, 33(8):722.  
[2] 张丽芳, 陈有根, 韩立炜, 等. 高效液相色谱法测定桃儿七与八角莲中 5 种木脂素成分含量[C]. 运城: 2009 全国中药创新与研究论坛学术论文集, 2009:389.

# 天舒滴丸正丁醇去除工艺优选及正丁醇残留量检测

王锦玉<sup>1</sup>, 张旭<sup>1,3</sup>, 仝燕<sup>1\*</sup>, 吴建雄<sup>2</sup>, 徐连明<sup>2</sup>, 王智民<sup>1</sup>

- (1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;  
2. 江苏康缘药业股份有限公司现代中药研究院, 江苏连云港 222000;  
3. 天津中医药大学, 天津 300073)

**[摘要]** 目的: 优选天舒滴丸正丁醇去除最佳工艺, 并对其中间体浓缩液进行正丁醇残留量检测。方法: 采用正交试验设计, 运用气相色谱法测定正丁醇残留量, 并以正丁醇残留量为正交试验考察指标, 优选最佳工艺。结果: 最佳去除工艺为 80 ℃ 旋转蒸发 3 次, 每次加入 0.25 倍量水, 正丁醇残留量检测方法回收率为 101.13%, RSD 1.10%, 符合药典规定限量标准。结论: 优选得到的去除工艺稳定可行, 正丁醇残留量检测方法简便, 重复性好, 可作为该产品的企业内控质量标准之一。

**[关键词]** 正舒滴丸; 正丁醇; 正交试验; 气相色谱法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0015-03

## Optimal Technique for Eliminating *n*-Butyl Alcohol and Determination of *n*-Butyl Alcohol Vestigial in Tianshu Dropping Pills

WANG Jin-yu<sup>1</sup>, ZHANG Xu<sup>1,3</sup>, TONG Yan<sup>1\*</sup>, WU Jian-xiong<sup>2</sup>, XU Lian-ming<sup>2</sup>, WANG Zhi-min<sup>1</sup>

- (1. Institute of Chinese Material Medica, China Academy of Chinese Material Science, Beijing 100700, China;  
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. LTD, Jiangsu 222000, China;  
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China.)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a optimum process for eliminating *n*-butyl alcohol in TianShu dropping

**[收稿日期]** 2011-01-25

**[基金项目]** “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-005; 2009ZX09308-003; 2009ZX09313-032)

**[第一作者]** 王锦玉, 助理研究员, 研究方向: 中药新剂型

**[通讯作者]** \*仝燕, 研究员, 研究方向: 中药剂型, Tel: 010-84027721

- [3] 朱晓亮, 曾抗, 陈飞龙. 紫外分光光度法测定鬼臼毒素壳聚糖膜剂中鬼臼毒素的含量[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(5): 769.
- [4] 孙进. 口服药物吸收与转运[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 322.
- [5] 陈晓昱, 张志荣, 任科, 等. 辣椒碱-羟丙基-β-环糊精包合物制备鉴定及热力学稳定性研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(4): 394.
- [6] 苏柘僮, 杨明, 吴品江, 等. 胆酸-羟丙基-β-环糊精包合物的制备工艺及相溶解度研究[J]. 中成药, 2009, 31(3): 380.
- [7] 周慧, 韩玉梅, 郑一敏, 等. 芒果苷-羟丙基-β-环糊精包合物的制备[J]. 重庆工学院学报(自然科学), 2009, 23(9): 40.
- [8] Higuchi T, Connors K A. Phase solubility techniques J [J]. Adv Anal Chem Instrum, 1965, 4: 117.
- [9] 金小江, 周建平. 环糊精包合特性及包合常数的测定和预测[J]. 药学进展, 2005, 29(11): 491.
- [10] 汪世龙, 姚思德, 李义久, 等. 鬼臼毒素及其衍生物的光敏性研究[J]. 化学物理学报, 1997, 10(5): 432.

[责任编辑 仝燕]