

• 制剂与质量 •

喷雾干燥法制备川芎嗪壳聚糖微球的研究

蔡鑫君,程巧鸳,赵宁,李范珠*

(浙江中医药大学药学院,浙江 杭州 310053)

摘要:目的 制备川芎嗪壳聚糖微球,并对其体外释药模式进行研究。方法 采用喷雾干燥法制备川芎嗪壳聚糖微球,以包封产率为指标,考察处方及工艺因素对壳聚糖微球的影响,采用 $L_9(3^4)$ 正交设计对处方和工艺进行优化。结果 壳聚糖质量浓度0.01 g/mL,川芎嗪与壳聚糖的质量比1:4,进风温度120℃,空气流速500 L/h,所制得的川芎嗪壳聚糖微球表面圆整,载药量为 $(18.60 \pm 0.15)\%$,包封率为 $(93.01 \pm 0.76)\%$,平均粒径为 $(10.69 \pm 0.64) \mu\text{m}$ 。体外释放具有良好的缓释特性,在1~15 h内拟合Higuchi方程 $Q=19.798 t^{1/2}+25.209$ ($r=0.997$)。结论 采用喷雾干燥法制得的川芎嗪壳聚糖微球包封产率较高,制备工艺简单、过程稳定,可望成为实现中药微球工业化的有效方法。

关键词:川芎嗪;壳聚糖微球;喷雾干燥法

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)05-0679-04

Preparation of ligustrazine-chitosan microspheres by spray drying method

CAI Xin-jun, CHENG Qiao-yuan, ZHAO Ning, LI Fan-zhu

(College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China)

Abstract: **Objective** To prepare ligustrazine-chitosan microspheres and to investigate the drug release behavior *in vitro*. **Methods** Microspheres were prepared using the spray drying method. The encapsulation efficiency was used to evaluate the influence of different formulation and preparation factors, the formulation was optimized by $L_9(3^4)$ orthogonal design. **Results** The optimal formulation and preparation factors were as follows: chitosan concentration (0.01 g/mL), ratio of chitosan to ligustrazine (1:4), inlet temperature (120℃), air flow rate (500 L/h). The optimized microspheres had a spherical shape, the loading capacity was $(18.60 \pm 0.15)\%$, entrapment efficiency was $(93.01 \pm 0.76)\%$, the average diameter was $(10.69 \pm 0.64) \mu\text{m}$. The drug release profile *in vitro* could be described by Higuchi equation $Q=19.798 t^{1/2}+25.209$ ($r=0.997$) at 1–15 h, which showed the prepared microspheres obviously had the sustained release effect. **Conclusion** The encapsulation efficiency of ligustrazine-chitosan microspheres is higher, the preparation method is simple, and the process is stable. It will provide the basis for realizing the industrialization in Chinese materia medica microspheres.

Key words: ligustrazine; chitosan microspheres; spray drying

川芎嗪是从川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的根茎中提取的有效成分,具有活血化瘀、抗血小板聚集、扩张血管等多种作用,临床上主要用于治疗闭塞性脑血管疾病如脑供血不足、脑血栓形成及其他缺血性疾病等^[1]。但由于川芎嗪在体内的半衰期短^[2],药物消除较快,给药次数频繁造成患者依从性差,且给药后药物浓度有起伏的峰谷现象,容易引起中毒等不良反应。喷雾干燥法是流化技术用于干燥的方法,能直接将溶液、乳状液、混悬液等干燥成粉

末或颗粒。近年来,国内外应用喷雾干燥法制备微球已有大量文献报道^[3~5],它可以直接将囊心物与囊材的混合液分散成雾滴并迅速蒸发形成微球,具有一次成球、干燥时间短、易实现微球工业化生产等优点。本研究选用壳聚糖为载体,以喷雾干燥法制备川芎嗪壳聚糖微球,采用正交设计优化处方与工艺,并考察了体外释药特性。

1 材料与仪器

盐酸川芎嗪对照品(中国药品生物制品检定所,

收稿日期:2007-08-07

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371781)

作者简介:蔡鑫君(1985—),男,浙江东阳人,硕士研究生,研究方向为中药新剂型、新技术。

Tel: (0571) 86613726 E-mail: zjtcxj@163.com

* 通讯作者 李范珠 Tel: (0571) 86633030 E-mail: lifanzhu@zjtcn.net

批号 110817-200305); 盐酸川芎嗪(西安力邦制药有限公司, 批号 06100213, 质量分数为 99.8%); 壳聚糖(脱乙酰度 $\geq 90\%$, 黏度 <100 cps, 上海伯奥生物科技有限公司, 批号 050106); MD—25 透析袋(上海绿鸟科技发展有限公司); 浓盐酸(浙江杭州化学试剂有限公司); 其他试剂均为分析纯。

Büchi—290 小型喷雾干燥机(瑞士 Büchi 公司); UV—1700 紫外可见分光光度计(日本岛津); KYKY—1000B 扫描电子显微镜(中国科学院北京科学仪器研制中心); Winner 2000Z 智能全自动台式激光粒度分析仪(济南微纳仪器有限公司); CP225D 电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); HZ—92125 恒温振荡器(江苏太仓市科教器材厂)。

2 方法与结果

2.1 川芎嗪壳聚糖微球的制备: 精密称取适量壳聚糖, 用 0.1 mol/L 盐酸溶解并配成不同质量浓度备用。将盐酸川芎嗪溶解于壳聚糖溶液中, 并按一定比例配成待喷溶液, 充分搅拌均匀, 静置除去气泡后进行喷雾干燥。

2.2 盐酸川芎嗪测定方法的建立^[6,7]

2.2.1 检测波长确定: 称取适量的盐酸川芎嗪对照品用 0.1 mol/L 盐酸溶液溶解并稀释制成 17.63 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液, 在 200~600 nm 进行紫外扫描, 结果盐酸川芎嗪溶液在 295 nm 波长处有最大吸收; 称取适量的壳聚糖制成空白微球, 如上述方法溶解, 在 295 nm 波长处没有紫外吸收, 故确定最佳吸收波长为 295 nm。

2.2.2 标准曲线的建立: 精密称取盐酸川芎嗪对照品 2.27 mg, 用 0.1 mol/L 盐酸溶解定容至 25 mL, 配成 90.8 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液。分别用移液管移取 0.25、0.5、0.75、1.1、1.5、2 mL 溶液于 10 mL 量瓶中, 用 0.1 mol/L 盐酸溶液定容, 于 295 nm 测定吸光度(A)值。以 A 对质量浓度(C)回归得标准曲线, 其回归方程为 $A=0.0515C-0.0388$, $r=0.9999$ 。结果表明, 盐酸川芎嗪在 2.27~18.16 $\mu\text{g/mL}$ 与 A 值线性关系良好。

2.2.3 精密度试验: 配制质量浓度分别为 4.64、11.60、18.16 $\mu\text{g/mL}$ 盐酸川芎嗪对照品溶液, 在 1 d 内测定 3 次, 计算得日内 RSD 分别为 2.65%、1.70%、1.97%; 同时, 于第 1、2、3 天测定, 计算得日间 RSD 分别为 2.15%、1.74%、0.98%。

2.2.4 回收率试验: 分别精密称取盐酸川芎嗪对照品 1、3、5 mg, 按处方量加入壳聚糖空白微球, 用 0.1 mol/L 盐酸溶解, 配成质量浓度分别为 0.1、0.3、

0.5 mg/mL 的溶液, 测定 A 值。结果平均回收率分别为 99.39%、101.52%、98.98%。

2.3 载药量与包封产率的测定^[8]: 精密称取微球粉末约 10 mg 置 50 mL 量瓶中, 加入盐酸溶解并定容, 超声后摇匀, 吸取 1.0 mL 置 10 mL 量瓶中并用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度, 于 295 nm 波长处测定 A 值, 并利用回归方程计算出微球中的川芎嗪的质量分数。

$$\text{载药量} = \text{微球中含药量} / \text{微球总质量} \times 100\%$$

$$\text{包封产率} = \text{微球实际药物质量分数} / \text{微球理论药物质量分数} \times 100\%$$

2.4 正交试验设计: 考虑到诸多因素对微球成型和质量的影响, 本试验通过单因素考察了物料的进样速度分别为 1、3、5 mL/min 对微球的影响。结果表明, 进样速度为 1 mL/min 时, 微球收率较高, 但工作效率较低; 进样速度为 5 mL/min 时, 液滴未完全干燥便粘在干燥腔壁上, 微球收率较低, 三者收率分别为 56.17%、45.49%、34.10%, 因此, 初步选择进样速度 3 mL/min。

同时在预试验基础上选取影响微球成型较显著的 4 个因素作为考察对象, 即以进风温度(A)、空气流速(B)、壳聚糖质量浓度(C)、药物与壳聚糖比例(D)为考察因素, 采用 4 因素 3 水平的 $L_9(3)^4$ 正交设计来优化微球处方组成, 以包封产率为评价指标。正交试验的因素和水平见表 1, 正交设计试验方案与结果见表 2。通过极差分析可知, 各因素对盐酸川芎嗪壳聚糖微球包封产率影响大小的顺序为: $C > B > D > A$ 。最终得到制备川芎嗪壳聚糖微球的最优工艺和处方为 $A_3B_1C_1D_3$, 即进风温度为 120 $^{\circ}\text{C}$, 空气流速为 500 L/h, 壳聚糖质量浓度为 0.01 g/mL, 川芎嗪与壳聚糖的比例为 1:4。

表 1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	A/ $^{\circ}\text{C}$	B/(L·h ⁻¹)	C/(g·mL ⁻¹)	D/(g·g ⁻¹)
1	110	500	0.010	1:2
2	115	550	0.015	1:3
3	120	600	0.020	1:4

2.5 验证试验: 按照正交试验结果得出的最优工艺和处方条件, 制备川芎嗪壳聚糖微球 3 批, 考察微球制备工艺的重现性。按照优选后的最佳工艺, 进行微球的电镜扫描, 3 批微球均为圆球形, 表面光滑, 无黏连。包封产率、载药量、平均粒径分别为 $(93.01 \pm 0.76)\%$ 、 $(18.60 \pm 0.15)\%$ 、 $(10.69 \pm 0.64) \mu\text{m}$ 。微球扫描电镜下的照片见图 1。微球的粒度分布见图 2。

表 2 正交试验设计和分析

Table 2 Design and analysis of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	包封率/%
1	1	1	1	1	87.24
2	1	2	2	2	70.39
3	1	3	3	3	79.63
4	2	1	2	3	74.40
5	2	2	3	1	79.01
6	2	3	1	2	79.36
7	3	1	3	2	80.83
8	3	2	1	3	89.30
9	3	3	2	1	69.52
I	79.09	80.82	85.30	78.59	
II	77.59	79.57	71.44	76.86	
III	79.88	76.17	79.82	81.11	
极差 R	2.29	4.65	13.86	4.25	

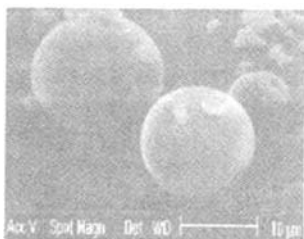


图 1 微球电镜扫描图

Fig. 1 Pattern of microspheres by SEM

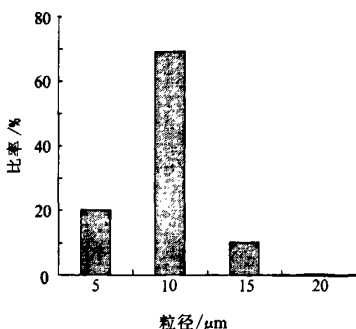


图 2 粒径分布

Fig. 2 Distribution of particle diameter

2.6 体外释放测定:采用恒温振荡法。精密称取川芎嗪壳聚糖微球适量,装入处理好的透析膜袋内,加入 5 mL 磷酸缓冲液(pH 7.4),置于具塞锥形瓶中并补加 45 mL 释放介质。在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 条件下恒温水浴,振荡频率为 100 r/min。定时取样 1 mL,并即时补加同体积、同温度的释放介质,样品用磷酸缓冲液(pH 7.4)定容至 10 mL,采用紫外分光光度法测定川芎嗪的质量浓度,计算微球的体外累积释放率,结果见图 3。结果表明,微球的体外释放分为两阶段:第一阶段为突释阶段,1 h 内累积释放了 43.21%;后一阶段(1~15 h)释药行为经拟合后符合 Higuchi 模型,方程 $Q=19.798t^{1/2}+25.209(r=0.997)$,说明

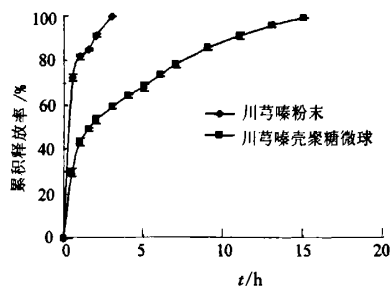


图 3 川芎嗪壳聚糖微球体外释放曲线($n=3$)

Fig. 3 *In vitro* releasing curve of ligustrazine-chitosan microspheres ($n=3$)

川芎嗪壳聚糖微球具有明显的缓释作用。

3 讨论

盐酸川芎嗪为水溶性和脂溶性均较强的药物,采用常规的乳化交联法、溶剂挥发法,由于外相的体积较大,所以药物的包封率较低,仅适合实验室制备,难以进行工业化生产。而喷雾干燥技术具有“一步成球”、包封率较高等优点,实验结果表明喷雾干燥法制备的微球包封率达到了 $(93.01 \pm 0.76)\%$,既无需使用任何有机溶剂,又避免了有机溶剂的残留,是较易实现工业化生产的手段之一。

本研究以 pH 7.4 的磷酸缓冲液为释放介质,体外释药结果发现,在开始 1 h 内的释放量达到了 43.21%,存在突释效应,可使药物在短时间内达到较高的浓度,同时减少滞后现象。这主要是由于微球表面有许多微孔,这可能是造成突释的主要原因。在释放的初期,释放介质可通过微孔迅速地进入微球内部,并溶解药物形成较高的、甚至是饱和的浓度,依据浓度差,药物分子由微孔快速地扩散出来形成突释;同时也可能是微球表面吸附有药物的微小晶体,从载药微球的电镜照片可以清晰地观察到此现象。1~15 h 内的释放相对缓慢,是由于壳聚糖吸水易溶胀,溶胀后使微孔口径减少甚至消失,微孔通道关闭,随后的药物释放只能通过骨架慢慢地扩散或通过壳聚糖的降解慢慢地释放。

川芎嗪壳聚糖微球的体外释放实验表明其具有良好的缓释作用,不过由于本实验仅应用 pH 7.4 的磷酸缓冲液作为缓释介质,这与体内条件差异较大,还需要体内实验进一步证实。

参考文献:

- [1] 陈学敏,曹永孝,李官武,等. 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪对心血管系统的药理作用[J]. 中国医药工业杂志,1998, 29(6): 258-260.
- [2] 郭军,孟华,王丽娟,等. 川芎嗪的药动-药效学研究近况[J]. 南京中医药大学学报:自然科学版,2002, 18(5): 318-320.

- [3] Huang Y C, Yeh M K, Chiang C H. Formulation factors in preparing BTM-chitosan microspheres by spray drying method [J]. *Inter J Pharm*, 2002, 242(1-2): 239-242.
- [4] Desai K G, Park H J. Effect of manufacturing parameters on the characteristics of vitamin C encapsulated tripolyphosphate-chitosan microspheres prepared by spray-drying [J]. *J Microencapsul*, 2006, 23(1): 91-103.
- [5] Corrigan D O, Healy A M, Corrigan O I. Preparation and release of salbutamol from chitosan and chitosan co-spray dried compacts and multiparticulates [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 62(3): 295-305.
- [6] 张瑞涛, 王 晖, 陈 丽. 均匀设计法筛选盐酸川芎嗪促透剂组方的最佳配比[J]. 中草药, 2007, 38(1): 50-52.
- [7] 丁广斌, 沈 腾, 徐惠南, 等. 磷酸川芎嗪骨架片的研制及其体外释药[J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32(4): 157-159.
- [8] 李凤前, 胡晋红, 朱全刚, 等. 干粉吸入环丙沙星缓释微球的制备及其体外释药调控[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(2): 110-113.

连续式泡沫浮选分离青黛的研究

王虎山¹, 张艳艳¹, 蒋巧梅¹, 韩 丽¹, 杨 明^{1*}, 邹文栓²

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 2. 四川大学 分析测试中心, 四川 成都 610054)

摘 要:目的 研究连续式泡沫浮选分离青黛最佳工艺条件。方法 以青黛中靛蓝质量分数和回收率为指标, 对捕收区高度、泡沫层高度、冲洗水速率、给料速率、充气速率进行了单因素考察, 研究其对连续式泡沫浮选青黛的影响效果并优化其工艺参数。结果 捕收区高度为 1.5 m, 泡沫层高度为 30 cm, 给料速率为 0.1 cm/s, 冲洗水速率为 0.01 cm/s, 充气速率为 1.5 cm/s, 在此条件下青黛浮选回收率可达 75% 以上, 靛蓝质量分数在 5.0% 以上。结论 连续式泡沫浮选分离青黛工艺稳定可行, 为中试放大提供了一定依据。

关键词:青黛; 连续式泡沫浮选; 靛蓝

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)05-0682-04

Separation of *Indigo Naturalis* by foam flotation technique in a continuous mode

WANG Hu-shan¹, ZHANG Yan-yan¹, JIANG Qiao-mei¹, HAN Li¹, YANG Ming¹, ZOU Wen-quan²

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Analytical and Testing Center of Sichuan University, Chengdu 610054, China)

Abstract; Objective To study the process of foam flotation in separation of *Indigo Naturalis* in a continuous mode and to optimize the operational conditions. **Methods** Taking content and rate of recovery rate of indigo as index to investigate the single factors, such as the height of collecting region, the height of froth layer, flushing water rate, delivery rate, air flow rate, and aerating velocity, to study the effect of continuous foam flotation on *Indigo Naturalis*, and to optimize the process conditions finally. **Results** The flotation performance is good when the height of collecting region is 1.5 m, the height of froth layer is 30 cm, the delivery rate is 0.1 cm/s, the flushing water rate is 0.01 cm/s, the aerating velocity is 1.5 cm/s. The recovery rate of indigo is more than 75% and indigo content is over 5.0%. **Conclusion** Foam flotation technique is stable and can be used to the separation of *Indigo Naturalis* in a continuous mode. And this study is the foundation of semi-works production of *Indigo Naturalis*.

Key words: *Indigo Naturalis*; foam flotation in a continuous mode; indigo

青黛为爵床科植物马蓝 *Baphicacanthus cusia* (Nees) Bremek.、蓼科植物蓼蓝 *Polygonum tinctorium* Ait. 或十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort. 的叶或茎叶经加工制得的干燥粉末或团块。青黛由 10% 左右的有机成分和 90% 左右的无机成分组成^[1], 主要有效成分靛蓝和靛玉红为同分异构

体, 均不溶于水。青黛传统产地加工是将粗靛加水后, 通过搅拌产生大量泡沫, 捞取泡沫晒干即得, 其操作方式与泡沫浮选工艺基本一致。本课题组采用间歇式分离, 将粗靛加适量水搅拌均匀后作为原料(原矿), 控制气体流速, 并快速加入浮选柱, 调整使泡沫夹带尽量少, 泡沫破泡干燥后即青黛(精矿),

收稿日期: 2007-07-01

基金项目: 国家“十五”科技攻关重点项目 (2004BA721A43)

作者简介: 王虎山(1973—), 男, 甘肃武威人, 中药学博士, 研究方向为中药新技术新剂型研究。

Tel: (028)61800456 E-mail: wtigers@126.com

* 通讯作者 杨 明 Tel: (028)61800456 E-mail: yangming16@126.com

喷雾干燥法制备川芎嗪壳聚糖微球的研究

作者：[蔡鑫君](#)，[程巧鸳](#)，[赵宁](#)，[李范珠](#)，[CAI Xin-jun](#)，[CHENG Qiao-yuan](#)，[ZHAO Ning](#)，[LI Fan-zhu](#)
作者单位：[浙江中医药大学药学院, 浙江, 杭州, 310053](#)
刊名：[中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39 (5)
被引用次数：4次

参考文献(8条)

1. 陈学敏, 曹永孝, 李官武 2-羟甲基-3, 5, 6-三甲基吡嗪对心血管系统的药理作用 1998 (06)
2. 郭军, 孟华, 王骊丽 川芎嗪的药动-药效学研究近况[期刊论文]-[南京中医药大学学报\(自然科学版\)](#) 2002 (05)
3. Huang Y C, Yeh M K, Chiang C H Formulation factors in preparing BTM-chitosan microspheres by spray drying method[外文期刊] 2002 (1-2)
4. Desai K G, Park H J Effect of manufacturing parameters on the characteristics of vitamin C encapsulated tripolyphosphate-chitosan microspheres prepared by spray-drying[外文期刊] 2006 (01)
5. Corrigan D O, Healy A M, Corrigan O I Preparation and release of salbutamol from chitosan and chitosan co-spray dried compacts and multiparticulates[外文期刊] 2006 (03)
6. 张瑞涛, 王晖, 陈丽 均匀设计法筛选盐酸川芎嗪促透剂组方的最佳配比[期刊论文]-[中草药](#) 2007 (01)
7. 丁广斌, 沈腾, 徐惠南 磷酸川芎嗪骨架片的研制及其体外释药[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#) 2001 (04)
8. 李凤前, 胡晋红, 朱全刚 干粉末吸入环丙沙星缓释微球的制备及其体外释药调控[期刊论文]-[中国药学杂志](#) 2002 (02)

本文读者也读过(10条)

1. [蔡鑫君](#), [柳琳](#), [程巧鸳](#), [李范珠](#), [CAI Xinjun](#), [LIU Lin](#), [CHENG Qiaoyuan](#), [LI Fanzhu](#) 喷雾干燥法制备神经毒素-I 壳聚糖鼻腔给药微球[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#) 2008, 39 (11)
2. [方芸](#), [裴云萍](#), [侯惠欣](#), [吴正红](#) 雪荔颗粒喷雾干燥法制备的工艺优化[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#) 2003, 34 (9)
3. [黄霁](#), [乔飞](#), [HUANG Ji](#), [QIAO Fei](#) 喷雾干燥法制备右美沙芬的口服液体缓释制剂[期刊论文]-[中国现代药物应用](#) 2010, 4 (9)
4. [王树才](#) 喷雾干燥流化制粒[会议论文]-2006
5. [赵艳花](#), [傅红兴](#), [蔺胜照](#), [胡淑平](#), [ZHAO Yan-hua](#), [FU Hong-xing](#), [LIN Sheng-zhao](#), [HU Shu-ping](#) 喷雾干燥法制备莪术油微囊[期刊论文]-[医药导报](#) 2008, 27 (5)
6. [夏红](#), [张宁](#), [晋仲民](#), [冯怡](#) 喷雾干燥法制备灯盏花素含药微球的工艺研究[期刊论文]-[中成药](#) 2007, 29 (5)
7. [盛江峰](#), [马淳安](#), [张诚](#), [李国华](#), [张维民](#), [SHENG Jiang-feng](#), [MA Chun-an](#), [ZHANG Cheng](#), [LI Guo-hua](#), [ZHANG Wei-min](#) 喷雾干燥法制备偏钨酸铵微球时的形貌与粒度[期刊论文]-[高校化学工程学报](#) 2008, 22 (1)
8. [蔡鑫君](#), [夏爱晓](#), [柴国宝](#), [魏颖慧](#), [冯健](#), [李范珠](#) 喷雾干燥法制备神经毒素壳聚糖鼻腔给药微球的研究[会议论文]-2008
9. [孙伟张](#), [曾仁杰](#), [景利](#), [张勤](#), [赵俊峰](#) 喷雾干燥法制备红霉素肠溶缓释微囊[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#) 2001, 21 (11)
10. [孙伟张](#), [曾仁杰](#), [景利](#), [张勤](#), [雷蕾](#) 喷雾干燥法制备阿司匹林肠溶微囊的实验研究[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#) 2000, 20 (7)

引证文献(4条)

1. [毛春芹](#), [陆兔林](#), [钱丽](#), [李争艳](#), [苏桃](#), [曾莉](#) [正交试验法筛选川芎嗪纳米粒制备的最佳工艺](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2013(8)
2. [赵国巍](#), [廖正根](#), [陈绪龙](#), [齐阳明](#), [梁新丽](#), [王光发](#) [喷雾干燥法制备三七皂苷缓释微球](#)[期刊论文]-[华西药学杂志](#) 2010(6)
3. [蒋红艳](#), [杨元娟](#), [杨宗发](#), [陈立书](#), [江尚飞](#), [张继芬](#) [微球给药系统及其质量评价](#)[期刊论文]-[中国药业](#) 2012(13)
4. [林雅铃](#), [张安强](#), [王炼石](#) [磷酸川芎嗪星型聚乳酸缓释微球的制备与体外释放研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(10)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200805015.aspx