

热重法研究绿原酸的热稳定性、分解动力学及贮存期

郭满满, 肖卓炳*, 于华忠, 彭密军

吉首大学 林产化工工程湖南省重点实验室, 湖南 张家界 427000

摘要: 目的 研究受热条件下绿原酸的热稳定性、分解动力学和贮存期。方法 利用 TG-DTG 技术测得绿原酸在氮气气氛中不同升温速率 (β) 下的热分解曲线, 协同使用 Achar 法、Coats-Redfern 法、Kissinger 法和 Ozawa 法等 4 种方法进行动力学处理, 根据热分解的表现活化能 (E_a) 和指前因子 (A) 计算推断绿原酸的贮存期。结果 随着升温速率的提高, 绿原酸的热分解温度逐渐升高; 绿原酸三步热分解的机制依次是三维扩散、二维扩散和化学反应控制, 对应的函数名称是 Zhuralev-Lesokin-Tempelman 方程、Janer 方程和反应级数方程; 根据第一步热分解的 E_a 和 A 推断, 在室温 (25 °C) 下, 绿原酸的贮存期为 1.5~2 年。结论 4 种热分解动力学方法相互验证, 获得了绿原酸的热分解动力学方程, 由动力学参数求得绿原酸的贮存期, 可以为目前大量含绿原酸药品的质量监控提供依据。

关键词: 绿原酸; 热分析; 非等温法; 热分解动力学; 贮存期

中图分类号: R927.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)05-0348-05

Study on thermal stability, decomposition kinetics, and shelflife of chlorogenic acid by thermogravimetry method

GUO Man-man, XIAO Zhuo-bing, YU Hua-zhong, PENG Mi-jun

Key Laboratory for Forest Products and Chemical Industry Engineering, Jishou University, Zhangjiajie 427000, China

Abstract: Objective To study the thermal stability, decomposition kinetics, and shelflife of chlorogenic acid under the heat condition. **Methods** Thermal decomposing curves of chlorogenic acid in different heating speeds were obtained in the nitrogen atmosphere by TG-DTG techniques. Four thermal analysis kinetic methods (Achar, Coats-Redfern, Kissinger, and Ozawa) were used to speculate the probable mechanism of thermal decomposing reaction and the kinetic parameters. The shelflife of chlorogenic acid at room temperature (25 °C) was calculated by the kinetic parameters of the first stage. **Results** With the improvement of the heating rate, thermal decomposing temperature of chlorogenic acid rose. The most probable kinetic mechanisms of the three-stage thermal decomposition were three-dimensional diffusion, two-dimensional diffusion, and chemical reaction, and the corresponding mechanisms followed Zhuralev-Lesokin-Tempelman Equation, Jander Equation, and Reaction Order, respectively. The shelflife of chlorogenic acid at room temperature was about 1.5—2 years. **Conclusion** With deducing the equation of decomposition kinetics, four thermal analysis kinetic methods verified each other. The shelflife of chlorogenic acid could be used as evaluation method, in order to provide reference for the quality control of the related drug contained chlorogenic acid.

Key words: chlorogenic acid; thermal analysis; non-isothermal method; thermal decomposition kinetics; shelflife

绿原酸是一种具有广泛生理活性和药理活性的物质, 具有保肝、利胆、抗病毒、抗菌、降压、增加白细胞及兴奋中枢神经系统, 抗肿瘤、清除自由基等多种药理活性, 对消化系统、血液系统和生殖系统疾病均有显著疗效。绿原酸在治疗糖尿病方面具有良好前景, 还是很有希望的抗艾滋病毒的先导

化合物。因此绿原酸在医药制剂上的应用越来越广泛, 是目前国际公认的“植物黄金”^[1]。国内外对其药理、提取、分离纯化、含量检测等均有大量研究, 但未见对其热分解及其动力学进行研究。为此, 本课题组应用 TG-DTG 技术研究其热分解行为, 协同使用 4 种热分析动力学方程来推导其最可能的热

收稿日期: 2011-08-05

基金项目: 国家科技部项目 (2009D20110440); 湖南省自然科学基金资助项目 (10JJ6024); 湖南省科技厅项目 (2009FJ3045); 湖南省高校“林产资源化学与林化产品开发”科技创新团队支持计划 (湘教通 (2010) 212 号)

作者简介: 郭满满 (1987—), 男, 硕士研究生, 主要从事天然产物分析。E-mail: guozhenhua.ok@163.com

*通讯作者 肖卓炳 (1961—), 男, 教授, 硕士, 主要从事食品和材料科学研究。E-mail: xiaoyddd@163.com

分解机制,并求出相关的动力学参数。另外由动力学参数求得绿原酸的贮存期,可以为目前大量含绿原酸药品的质量监控提供依据。

药用化合物的热稳定性和它的热分解历程在某种程度上与其稳定性有密切关系,也与制成的产品存放期有很大关系。所以,研究药用化合物的热稳定性和热分解历程对产品稳定性和存放期的评价以及产品生产中的质量监控具有重要意义。而热分析技术是研究化合物热稳定性的重要手段^[2-4]。传统的研究方法有等温法、单一升温速率法和多重升温速率法等^[5]。等温法只能反应同一温度下的热分解动力学,目前已很少采用此法。在非等温法中,单一升温速率法的优点是只需测定一条热分析曲线就可以获得有关的动力学参数,但由于该法是建立在假设反应为单步反应的基础上,而实际上大多数固相反应要复杂得多,实验中所测的速率是总反应速率,因此用单速率扫描法所得的同一组实验数据可能有几种机制函数与之匹配,在某种情况下即使良好的线性也未必能保证所选机制的合理性。目前使用比较普遍的有 Achar 法、Coats-Redfern 法、Agrawal 法、Madhuran-Krishnan-Ninan 法等^[5]。多重升温速率法在动力学的求算中不涉及反应机制函数的选择,并且可以较迅速准确地得到活化能(E_a),但是很难再得到更多的动力学信息。近年来该类方法发展非常迅速,不断地涌现出新方法。其中主要以 Flynn-Wall-Ozawa 法、Kissinger 法和 Friedman 法为代表^[5],此外 Starink 法^[6]、Malek 法^[7-8]和 Domlimore^[9-10]法等也都属于多重扫描速率法。所以,将单速率法和多速率法结合以确定反应机制和动力学参数是很有必要的^[11]。

1 主要仪器与试剂

1.1 仪器

Netzsch STA 409 PC/TG—DTG 型热重分析仪(德国 Netzsch 公司),高效液相色谱仪 LC—9A(日本岛津),SPD—6A 紫外-可见检测器,CR—4A 数据处理机,SIL—6A 自动进样器,SCL—6B 控制器,UV—160A 紫外-可见分光光度计,超声波发生器(13、26、80 kHz),PH—5 喷雾干燥机(日本 Yamato 公司);AE—3200 电子天平(日本岛津)。

1.2 试剂

乙腈、乙酸(上海试剂厂),绿原酸对照品(中国食品药品检定研究院),试剂均为分析纯,所用水均为超纯水。绿原酸样品由杜仲树叶(采自吉首大

学校园内 15 年生的杜仲树)中提取,并采用高效液相色谱检测其纯度。

2 方法

2.1 绿原酸的提取

本工艺根据杜仲叶中绿原酸等物质的化学性质,以水为溶剂,超声波预处理进行强化提取^[12],提取温度应控制在 50 °C,超声波发生器频率为 26 kHz,提取 2 次,每次 45 min 左右,并调成微酸性(pH 3),料液比为 1:6; pH 4, 30 °C, 0.15 MPa 下超滤法去除提取液中的蛋白质等大分子杂质;然后经过 D₁₁₀ 和 D₁₀₁ 树脂吸附浓缩后,用微酸性(pH 3)的 10%乙醇洗脱,经减压浓缩,回收溶剂后得到浅黄色浸膏,该浸膏用醋酸乙酯萃取 3 次后,用水进行重结晶 2 次,即可得绿原酸产品白色晶体。

2.2 样品测定

样品测定采用 HPLC 法^[12],色谱条件为检测波长 326 nm,色谱柱为 YWG-C₁₈ 不锈钢柱(150 mm×6 mm, 10 μm),体积流量 1 mL/min,柱温 25 °C,流动相为乙腈-水-乙酸(10:88:2)。

热重分析条件为样品质量为 10 mg,温度范围 35~680 °C(110 °C 时脱水,熔点 208 °C);氮气作保护气,氮气体积流量为 20 mL/min;升温速率为 5、10、15 °C/min。

2.3 热分析动力学处理方法

2.3.1 多重升温速率法

(1) Kissinger 法:

$$\ln \frac{\beta}{T_p^2} = -\frac{E_a}{RT_p} + \ln \frac{AR}{E_a} \quad (1)$$

式中 T_p 为 DTG 曲线的峰值温度, E_a 为表观活化能,单位为 kJ/mol, A 为指前因子,单位为 min^{-1} , R 为气体常数,单位为 J/(mol·K), β 为升温速率。

分别分析多个 TG-DTG 曲线,取出 β 对应的 T_p 。求出各个 $\ln\beta/T_p^2$ 和 $1/T_p$ 。利用 $\ln\beta/T_p^2$ 对 $1/T_p$ 作图,经最小二乘法线性拟合可得到动力学参数 E_a 、 $\ln A$ 和相关系数(r)。

(2) Ozawa 法:

$$\lg \beta = \lg \frac{AE_a}{Rg(a)} - 2.315 - 0.456 \frac{E_a}{RT} \quad (2)$$

式中 $g(a)$ 是最概然机制函数的积分形式, T 是热力学温度,其他各符号的意义同上。

利用 $\lg \beta$ 对 $1/T$ 作图,依据最小二乘法用自编程序对基本数据进行线性回归,得动力学参数 E_a 及 r 。

2.3.2 单一升温速率法

(1) Coats-Redfern 法:

$$\ln \frac{g(\alpha)}{T^2} = \ln \left(\frac{AR}{\beta E_a} \right) - \frac{E_a}{RT} \quad (3)$$

以 $\ln [g(\alpha)/T^2]$ 对 $1/T$ 作图, 采用最小二乘法进行线性回归可得到一条直线, 从截距 $\ln(AR/\beta E_a)$ 和斜率 $(-E_a/R)$ 可计算出 E_a 和 A 。

(2) Achar 法:

$$\ln \left[\frac{1}{f(\alpha)} \frac{d\alpha}{dt} \right] = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (4)$$

式中 T 为绝对温度, $f(\alpha)$ 是微分形式机制函数, 其他各符号的意义同上。

以 $\ln[(d\alpha/dt)/f(\alpha)]$ 对 $1/T$ 作图, 采用最小二乘法拟合数据, 从直线截距 $\ln A$ 和斜率 $(-E_a/R)$ 可计算出 E_a 和 A 。

将实验数据 T 、 α 、 $d\alpha/dt$ 用积分法 Coats-Redfern 方程和微分法 Achar 方程结合常用的 40 种机制函数^[13], 计算出 E_a 、 $\ln A$ 和 r 。当线性相关性较好 (r 接近于 1), 且两种方法所得 E_a 和 $\ln A$ 最为接近, 而且活化能与多速率扫描法处理结果一致时, 所对应的机制函数即为该反应最可能的反应机制函数, 相应的 E_a 和 A 即为该反应的活化能和指前因子。

本实验首先应用多重升温速率法求出反应的活化能 E_a , 再应用单一升温速率法 (结合多重升温速率法求出的 E_a) 推测出最可能的热分解反应机制。

3 结果

3.1 绿原酸样品测定结果

采用高效液相色谱法测定, 经外标法计算, 样品中绿原酸的量为 98.0%。

3.2 绿原酸的热分解行为

图 1 为绿原酸晶体在 5 °C/min 下测定的热分析曲线 (其他升温速率下与此相似)。

化合物的热分解分三步完成: 第一步从 35 °C 到 190 °C, 热分解失重率为 5.04%; 第二步从 190 °C 到 250 °C, 失重率为 5.88%, 结合 DTG 曲线和绿原酸的熔点 (208 °C), 可知此步 DTG 峰为熔融峰。第三步从 250 °C 至 447.5 °C, 反应结束时, 实验失

重率为 54.99%, 此步失重是绿原酸分子的裂解。

由表 1 可知, 随着升温速率的增大, 绿原酸的热分解温度也随着增大。由于第三步之后分解比较复杂, 不是简单的热分解过程, 且残留的物质较少, 所以只对前三步分解反应进行动力学分析。

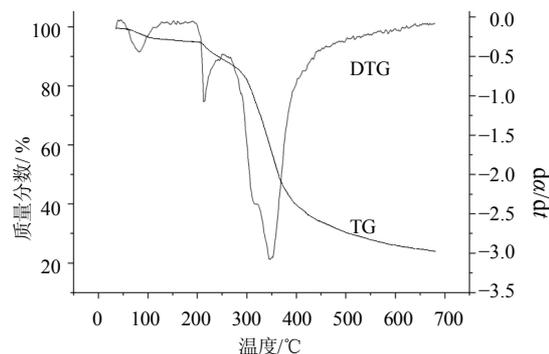


图 1 绿原酸晶体在 5 °C/min 下测定的 TG-DTG 曲线

Fig. 1 TG-DTG curve at $\beta = 5$ °C/min

表 1 采用 Kissinger、Ozawa 法计算三步热解失重 E_a 和 A 所需数据

Table 1 Kinetic data for three-stage thermal weightlessness by Kissinger and Ozawa methods

$\beta/(\text{°C} \cdot \text{min}^{-1})$	$t_p/ \text{°C}$		
	第一步	第二步	第三步
5	82.5	212.5	347.5
10	90	222.5	365
15	94	227.5	372.5

3.3 绿原酸的热分解动力学

3.3.1 多速率法求解动力学参数 5、10、15 °C/min 3 种不同升温速率下, 多速率 Kissinger 和 Ozawa 法计算标题化合物三步热分解在 TG-DTG 曲线所取的数据见表 1。根据方程可求得动力学参数, 见表 2。

3.3.2 热分解机制函数的推断 采用 β 为 5 °C/min 的 TG-DTG 曲线作为单速率法的基础数据。Achar 法和 Coats-Redfern 法同时进行, 相互印证。对三步失重的单速率法计算时, 数据见表 3。

将数据 T 、 α 、 $d\alpha/dt$ 用积分法 Coats-Redfern 方程和微分法 Achar 方程结合常用 40 种机制函数^[12], 计算出 E_a 、 $\ln A$ 和 r (表 4)。当线性相关性较好, 两种方法所得 E_a 和 $\ln A$ 最为接近, 且活化能与多速

表 2 采用 Kissinger 法和 Ozawa 法求得的动力学参数

Table 2 Kinetic parameters obtained by Kissinger and Ozawa methods

方法	第一步			第二步			第三步		
	$E_a/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\ln A$	r	$E_a/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\ln A$	r	$E_a/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\ln A$	r
Kissinger 法	97.10	32.06	0.999 4	138.46	33.24	0.998 7	132.92	24.17	0.991 5
Ozawa 法	98.20	—	0.999 5	139.68	—	0.998 8	136.61	—	0.996 3

率扫描法处理结果一致时, 所对应编号的机制函数即为该反应最可能的反应机制函数, 相应的 E_a 和 A 即为该反应的活化能和指前因子。

3.3.3 动力学参数确定 将表 2 与表 4 结果对比可知, 第一步失重机制函数为 9 号, 第二步为 4 号, 第三步为 36 号时, 线性相关性较好 (r 接近于 1), 两种方法所得 E_a 和 $\ln A$ 最为接近, 并且由 Achar 与 Coats-Redfern 方程计算出的 E_a 和 $\ln A$ 与 Ozawa 法和 Kissinger 法计算的结果较为接近。

表 5 比较了在不同 β 下这几个机制函数的动力学参数。可以确定第一步热分解为三维扩散 (3D)

控制机制, 符合 Zhuralev-Lesokin-Tempelmann 方程, $E_a=97.92 \text{ kJ/mol}$, $A=6.89 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$, $f(\alpha)=[(1-\alpha)^{-1/3}-1]^2$, $g(\alpha)=3/2(1-\alpha)^{4/3}[(1-\alpha)^{-1/3}-1]^{-1}$; 第二步热分解为二维扩散 (2D) 控制机制, 符合 Janer 方程, $E_a=136.96 \text{ kJ/mol}$, $A=2.79 \times 10^{13} \text{ s}^{-1}$, $f(\alpha)=[1-(1-\alpha)^{1/2}]^2$, $g(\alpha)=(1-\alpha)^{1/2}[1-(1-\alpha)^{1/2}]^{-1}$; 第三步热分解为化学反应控制机制, 符合反应级数方程, $E_a=134.58 \text{ kJ/mol}$, $A=1.04 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$, $f(\alpha)=(1-\alpha)^{-1}-1$, $g(\alpha)=(1-\alpha)^2$ 。

3.4 绿原酸贮存期的推断

根据求算得到 $E_a(97.92 \text{ kJ/mol})$ 和 $\ln A(29.05)$,

表 3 采用 Achar、Coats-Redfern 法计算所需的三步失重数据 ($\beta=5 \text{ }^\circ\text{C/min}$)

Table 3 Three-stage weightlessness data by Achar and Coats-Redfern methods ($\beta=5 \text{ }^\circ\text{C/min}$)

序号	第一步			第二步			第三步		
	T/K	α	$(d\alpha/dt)/(\text{min}^{-1})$	T/K	α	$(d\alpha/dt)/(\text{min}^{-1})$	T/K	α	$(d\alpha/dt)/(\text{min}^{-1})$
1	340.65	0.231	0.062 9	488.15	0.262	0.180 6	590.65	0.263	0.043 3
2	345.65	0.299	0.072 4	493.15	0.408	0.146 0	600.65	0.348	0.044 9
3	350.65	0.378	0.081 5	498.15	0.528	0.122 9	610.65	0.442	0.051 3
4	355.65	0.460	0.088 7	503.15	0.637	0.109 3	620.65	0.548	0.056 0
5	360.65	0.543	0.081 2	508.15	0.737	0.099 5	630.65	0.655	0.051 4
6	368.15	0.645	0.059 4	513.15	0.829	0.094 6	640.65	0.744	0.039 8
7				518.15	0.914	0.094 2	650.65	0.808	0.027 0
8							660.65	0.854	0.019 9
9							668.15	0.881	0.016 7

表 4 采用 Coats-Redfern、Achar 法求得的具有较好线性相关的动力学参数 ($\beta=5 \text{ }^\circ\text{C/min}$)

Table 4 Linear correlation kinetic parameters obtained by Achar and Coats-Redfern methods ($\beta=5 \text{ }^\circ\text{C/min}$)

步骤	序号	Achar 法			Coats-Redfern 法		
		$E_a/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\ln A$	r	$E_a/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\ln A$	r
第一步	9	96.91	29.13	0.989 0	99.46	25.95	0.995 6
	18	81.98	25.95	0.980 8	98.95	31.67	0.997 2
	19	134.40	43.56	0.989 2	151.36	49.30	0.997 3
	20	186.82	61.06	0.992 2	203.78	66.81	0.997 5
	35	59.07	18.68	0.987 8	23.62	6.46	0.986 7
第二步	36	59.07	18.68	0.987 8	62.83	19.87	0.999 7
	4	132.96	29.22	0.990 6	136.73	36.70	0.983 4
	6	166.45	35.70	0.988 6	226.27	50.82	0.988 0
	9	308.84	71.92	0.982 3	226.27	50.82	0.988 0
	18	235.95	56.10	0.985 2	270.34	64.11	0.994 1
第三步	19	375.30	89.78	0.994 6	409.68	97.80	0.994 2
	20	514.65	123.34	0.996 6	549.03	131.37	0.994 3
	32	-188.16	-47.61	0.993 4	41.81	7.44	0.890 2
	9	162.31	27.85	0.988 4	131.55	20.85	0.987 9
	19	204.85	37.95	0.982 4	240.05	44.69	0.994 0
第三步	20	288.35	54.13	0.986 7	323.55	60.89	0.994 1
	35	118.05	21.51	0.994 1	69.76	12.22	0.985 2
	36	138.05	21.51	0.994 1	130.74	21.96	0.999 4

表5 三步分解的动力学参数

Table 5 Kinetic datas for the three-stage weightlessness

方法	第一步			第二步			第三步		
	$E_a/(kJ\cdot mol^{-1})$	$\ln A$	r	$E_a/(kJ\cdot mol^{-1})$	$\ln A$	r	$E_a/(kJ\cdot mol^{-1})$	$\ln A$	r
Achar	96.91	29.13	0.989 0	132.96	29.22	0.990 6	138.05	21.51	0.994 1
Coats-Redfern	99.46	25.95	0.995 6	136.73	36.70	0.983 4	130.74	21.96	0.999 4
Ozawa	97.10	32.06	0.999 4	138.46	33.24	0.998 7	132.92	24.17	0.991 5
Kissinger	98.20	—	0.999 5	139.68	—	0.998 8	136.61	—	0.996 3
平均值	97.92	29.05	—	136.96	35.05	—	134.58	22.55	—

则在一定反应温度 T_c 下的反应速率常数 $k = Ae^{-E_a/RT_c}$ (2.89×10^{-5}), 进一步求算得到反应速率常数 (k) 的负对数值 pk (4.540)。在贮存温度 (室温 $25^\circ C$), β 为 $5^\circ C/min$ 条件下, 根据药品 pk 值和药品商品规定贮存期的相关性^[14], 即 $pk < 7.5$ 的区间内, 贮存有效期为 1.5~2 年; 在 $7.5 < pk < 11$ 的区间内, 贮存有效期为 3 年, 推断绿原酸的贮存期为 1.5~2 年。

4 讨论

升温速率的变化对绿原酸的热失重有明显的影 响, 随着升温速率的升高, 样品的起始分解温度和终止分解温度均向高温移动, 最大失重速率温度也随之升高。

通过热分析曲线, 可知绿原酸的失重分三步, 将单速率法——Achar 法 (微分法) 和 Coats-Redfern 法 (积分法) 求得的结果, 与多速率法——Kissinger 法和 Ozawa 法的结果相互验证, 基本一致。因此, 通过热分析及其动力学方法来研究中药活性成分的热稳定性及其动力学参数是可行的, 多种单速率法和多速率法相互印证更能确保结果的可靠性。

根据第一步热分解的动力学参数推断在室温 ($25^\circ C$) 下, 绿原酸的贮存期为 1.5~2 年, 这与一些文献中的结果完全吻合^[15-16]。此结果可以为目前大量含绿原酸药品的质量监控和评价提供依据。本文所用热分析动力学方法, 分析操作过程简便、快捷, 仅需要微量样品 (毫克级), 且可以得到各步分解过程的模型机制函数, 这些优势都是传统初匀速率法分析药物稳定性所不具备的。

参考文献

[1] 管淑玉, 苏薇薇. 杜仲化学成分与药理研究进展 [J]. 中药材, 2003, 26(2): 124-129.
 [2] 王韶旭, 赵 哲, 谭志诚, 等. 丙硫异烟胺的热稳定性及其热分解动力学 [J]. 物理化学学报, 2007, 23(9):

1459-1462.

[3] 韩 森, 朱小梅. 喹诺酮类药物诺氟沙星的热稳定性研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(14): 1104-1107.
 [4] 朱小梅. 氧氟沙星的热稳定性及其热分解动力学 [J]. 化学世界, 2008(6): 333-335.
 [5] 胡荣祖, 史启祯. 热分析动力学 [M]. 北京: 科学出版社, 2001.
 [6] Starink M J. A new method for the derivation of activation energies from experiments performed at constant heating rate [J]. *Thermochim Acta*, 1996, 288(1/2): 97-104.
 [7] Malek J. A computer program for kinetic analysis of non-isothermal thermoanalytical data [J]. *Thermochim. Acta*, 1989, 138(2): 337-346.
 [8] Malek J. The kinetic analysis of non-isothermal data [J]. *Thermochim. Acta*, 1992, 200(8): 257-269.
 [9] Lee Y F, Dollimore D. The identification of the reaction mechanism in rising temperature kinetic studies based on the shape of the DTG curve [J]. *Thermochim Acta*, 1998, 323(1/2): 75-81.
 [10] Wiburn F W, Dollimore D. Non-isothermal kinetics: A different approach [J]. *Thermochim Acta*, 2000, 357(8): 141-145.
 [11] 任 宁, 张建军. 热分析动力学数据处理方法的研究进展 [J]. 化学进展, 2006, 18(4): 410-416.
 [12] 彭密军. 杜仲中高纯活性成分的分离制备新工艺研究 [D]. 中南大学, 2004.
 [13] 任 宁, 张建军, 张存英, 等. 钐-邻硝基苯甲酸与 1, 10-邻菲咯啉配合物的热分解动力学 [J]. 无机化学学报, 2007, 23(6): 1078-1084.
 [14] 陈栋华, 唐万军, 李丽清, 等. 药物贮存期的热分析动力学 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2002, 21(4): 1-4.
 [15] 张振涛, 冷江涌, 卢春林. 计算机程序化的初均速法测定双黄连注射液的稳定性 [J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(3): 55-56.
 [16] 黄 可. 计算机程序化的初均速法预测银黄口服液的稳定性 [J]. 广西中医学院学报, 1999, 16(4): 87-88.