

木香提取物中木香烯内酯和去氢木香内酯的平衡溶解度和油水分配系数的测定

李慧敏¹, 马具淼¹, 王淑萍², 石磊², 张莉^{1*}, 张静泽^{1*}

1. 武警后勤学院军事药学教研室, 天津 300309

2. 武警特色医疗中心, 天津 300162

摘要: 目的 测定木香提取物中木香烯内酯和去氢木香内酯的平衡溶解度及表观油水分配系数, 为木香提取物新剂型研究提供实验依据。方法 分别采用饱和溶液法和摇瓶法, 使用高效液相色谱(HPLC)法测定木香烯内酯和去氢木香内酯的浓度, 以计算木香乙醇提取物中木香烯内酯和去氢木香内酯在不同体积分数乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇(PEG)、不同pH值磷酸盐缓冲液(PBS)中的平衡溶解度和在正辛醇-不同pH值PBS液中油水分配系数。结果 37℃时, 木香烯内酯和去氢木香内酯在水中的平衡溶解度分别为17.31、24.32 μg/mL; 木香烯内酯和去氢木香内酯在乙醇、PEG、甘油、1, 2-丙二醇的水溶液中平衡溶解度随着溶剂添加比例(5%、10%、20%)的增加而增加, 在20%乙醇中溶解度最大, 分别为108.81、125.61 μg/mL, 在5%甘油中溶解度最小, 分别为31.72、42.83 μg/mL。两者在pH 7.4和pH 9.0的磷酸盐缓冲液中平衡溶解度分别达到最大, 分别为16.63、26.14 μg/mL。两种成分在pH7.4的磷酸盐缓冲溶液中油水分配系数均达到最大, 分别为89 ($\log P_{app}=1.95$)、144.30 ($\log P_{app}=2.16$)。结论 木香烯内酯和去氢木香内酯水溶性差, pH值影响两者的平衡溶解度和表观油水分配系数。

关键词: 木香烯内酯; 去氢木香内酯; 平衡溶解度; 油水分配系数; 摇瓶法; 饱和溶液法

中图分类号: R944.9

文章编号: 1674-6376(2020)02-0242-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.012

Measurement of equilibrium solubility and oil-water partition coefficients of costunolide and dehydrocostusactone in *Aucklandia lappa* Decne. extract

LI Huimin¹, MA Jumiao¹, WANG Shuping², SHI Lei², ZHANG Li¹, ZHANG Jingze¹

1. Department of Pharmacy, Logistics College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300309, China

2. Department of Pharmaceutics, Special Medical Center of People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

Abstract: Objective To measure the equilibrium solubility and the oil-water partition coefficients of costunolide and dehydrocostusactone in *Aucklandia lappa* Decne. extract. **Methods** The oil-water partition coefficients in different volume fractions of ethanol, propylene glycol, glycerin, polyethylene glycol (PEG), phosphate buffer (PBS) with different pH value, and equilibrium solubility in *N*-octanol-phosphate buffer with different pH of costunolide and dehydrocostusactone was determined by shake-flask method and saturated aqueous solution method. The concentration of costunolide and dehydrocostusactone were analyzed by HPLC method. **Results** Under the temperature of 37 °C, the equilibrium solubility of costunolide and dehydrocostusactone in water is 17.31 μg/mL, and 24.32 μg/mL, respectively. The equilibrium solubility of costunolide and dehydrocostusactone in ethanol, PEG, glycerol and propylene glycol increased with the increase of the proportion of solvent addition (5%, 10%, 20%). And the highest solubility was found in 20% ethanol, the equilibrium solubility of costunolide and dehydrocostusactone in 20% ethanol were 108.81 μg/mL, and 125.61 μg/mL. The lowest was found in 5% glycerol, the equilibrium solubility of costunolide and dehydrocostusactone in 5% glycerol were 31.72 μg/mL and 42.83 μg/mL. The equilibrium solubility of costunolide and dehydrocostusactone reached the maximum at pH7.4 and pH9.0, which were 16.63 μg/mL and 26.14 μg/mL, respectively. The oil-water partition coefficients of

收稿日期: 2019-07-23

基金项目: 天津市救援医学临床医学研究中心(15ZXLCSY00040); 现代中药创新中心创新能力建设项目

第一作者: 李慧敏(1995—), 女, 陕西宝鸡人, 硕士在读, 研究方向为中药新剂型研究。Tel: 15091084125 E-mail: 1261387852@qq.com

*通信作者: 张莉 E-mail: zhli62tianjin@163.com

张静泽 E-mail: zhangjingze1977@163.com

costunolide and dehydrocostusactone were similar and reached the highest at pH7.4, which were [89 ($\log P_{app}=1.95$)] and [144.30 ($\log P_{app}=2.16$)], respectively. **Conclusion** The water solubility of costunolide and dehydrocostusactone are poor, and the pH value affects the equilibrium solubility and apparent oil-water distribution coefficient of costunolide and dehydrocostusactone.

Key words: costunolide; dehydrocostusactone; equilibrium solubility; oil-water partition coefficients; shake-flask method; saturated aqueous solution method

木香为菊科植物木香 *Aucklandia lappa* Decne. 的干燥根,具有行气、止痛、健脾、消食的功效,对脾胃气滞之脘腹胀满或疼痛、暖气、恶心呕吐以及湿浊中阻之胸闷腹胀、纳呆便溏均有良好的治疗作用^[1]。现代药理学表明,木香水提液、挥发油和总生物碱对小鼠离体小肠先有轻度兴奋作用,随后紧张性与节律性明显降低,对乙酰胆碱、组胺与氯化钡所致肠肌痉挛有对抗作用。木香小剂量煎剂对离体小肠的作用无一定规律性,大剂量则呈抑制作用,挥发油亦可抑制离体兔小肠运动,使其节律变慢,收缩不规则^[2-5]。木香烯内酯和去氢木香内酯为中药木香质量控制的指标成分,为倍半萜内酯化合物,相对分子质量分别为232.3和230.3,其药理作用较为广泛,具有抗炎、抗肿瘤等活性^[6-9]。目前关于木香烯内酯和去氢木香内酯理化性质和透皮吸收研究未见相关研究报道,毒理实验研究也较少,从而无法为其成药性、安全性提供相关数据支持。因此,本实验将测定木香提取物中两成分在不同体积分数乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇(PEG)、不同pH值磷酸盐缓冲液(PBS)中的平衡溶解度,正辛醇-不同pH值PBS液中的油水分配系数,以期为木香提取物生物利用度的改善及制剂开发提供参考。

1 材料

1.1 主要试剂

木香采购于河北省保定市东方药城,经天津大学药学院高文远教授鉴定为菊科植物云木香 *Aucklandia lappa* Decne. 的干燥根。

木香烯内酯标准品(中国食品药品检定研究院,批号111524-201710,质量分数 $\geq 99.5\%$);去氢木香内酯标准品(中国食品药品检定研究所,批号111525-201711,质量分数 $\geq 99.8\%$);正辛醇(Octanol,分析纯,天津市大茂化学试剂厂);甲醇为色谱纯(天津市科密欧化学试剂有限公司);其余试剂为分析纯;配制溶液所用水为纯化水。

1.2 主要仪器

LC20AT 高效液相色谱仪、SPDM20A 紫外可见检测器(日本岛津公司);AT250 1/100000 天平(METTLER 公司);JA3003N 电子天平(上海菁海

仪器有限公司);LDZ5-2 低速自动平衡离心机(北京医用离心机厂);SB5200DTN 超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司);水浴恒温振荡器(金坛市杰瑞尔电器有限公司);PHS-3C 型 pH 计(上海精密科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 木香乙醇提取物的制备

取木香适量,粉碎后用6倍量90%的乙醇60℃温浸提取3次,每次2h,将提取液合并,减压回收至干即得,平行提取3次,浸膏的得率为23.45%。其中木香烯内酯和去氢木香内酯在浸膏中的含量分别为2.51%和4.65%^[10]。

2.2 色谱条件

色谱柱采用 ODS HYPERSIL C₁₈ (4.6 mm×150 mm, 5 μm, Thermo Science 公司);柱温35℃;流动相:水(A)-乙腈(B)(1:1),体积流量1.0 mL/min;检测波长225 nm,进样量20 μL。在上述色谱条件下,木香烯内酯和去氢木香内酯的保留时间分别为11.0、12.25 min,分离度为2.62。

2.3 对照品溶液的制备

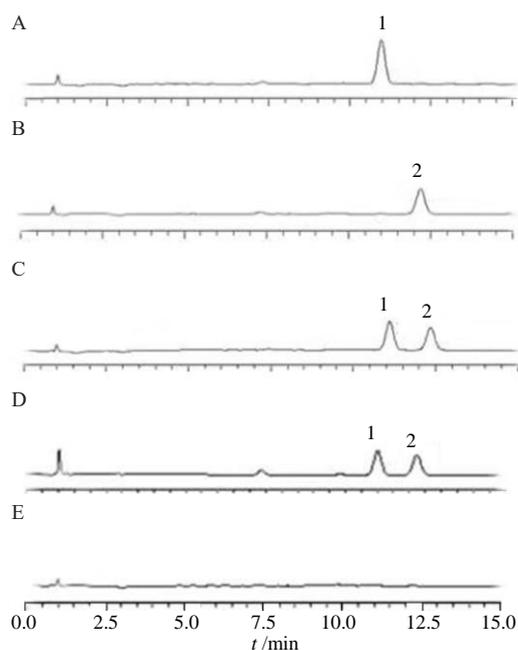
取精密称取木香烯内酯标准品10.30 mg于25 mL量瓶中,精密称取去氢木香内酯标准品21.10 mg于50 mL容量瓶中,甲醇定容,制成木香烯内酯和去氢木香内酯质量浓度分别为412、422 μg/mL的对照品储备液。精密量取木香烯内酯和去氢木香内酯储备液各0.5 mL于10 mL量瓶中,甲醇定容,配制成木香烯内酯和去氢木香内酯质量浓度分别为20.6、21.1 μg/mL的混合对照品溶液。

2.4 专属性考察

木香烯内酯标准品、去氢木香内酯标准品、木香烯内酯和去氢木香内酯混合标准品、纯甲醇、木香浸膏的甲醇溶液分别用0.22 μm的微孔滤膜过滤,在“2.2”项色谱条件下进样检测,结果见图1,在该色谱条件下,标准品和木香浸膏中木香烯内酯和去氢木香内酯的峰形均良好,且木香浸膏中其他成分对木香烯内酯和去氢木香内酯的吸收无干扰。

2.5 线性关系考察

精密量取“2.3”项下混合标准溶液5.0、4.0、2.0、



1-木香炔内酯; 2-去氢木香内酯

1-costunolide; 2-dehydrocostusactone

图1 木香炔内酯标准品(A)、去氢木香内酯标准品(B)、木香炔内酯和去氢木香内酯混合标准品(C)、木香浸膏甲醇溶液(D)、甲醇溶液(E)的HPLC图

Fig. 1 HPLC Chromatograms of Costunolide solution (A), Dehydrocostusactone solution (B), Costunolide and dehydrocostusactone solution (C), Aucklandia lappa extract in methanol solution (D) and Blank methanol solution (E)

1.0、0.5、0.2 mL 分别置于 10 mL 棕色量瓶中, 利用甲醇定容, 超声混匀, 制得系列木香炔内酯和去氢木香内酯标准品溶液。采用“2.2”项下 HPLC 法进行检测, 记录峰面积 A , 以质量浓度(α)对峰面积(A)作线性回归, 绘制标准曲线。得到木香炔内酯的线性方程为 $A=102\ 247\alpha+11\ 058$ ($r=0.999\ 7$), 线性范围为 0.412~10.300 $\mu\text{g/mL}$; 去氢木香内酯的线性方程为 $A=412\ 28\alpha+4479.9$ ($r=0.999\ 7$), 线性范围为 0.422~10.55 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.6 精密度试验

精密量取“2.3”项下混合标准品溶液 5.0、2.0、0.5 mL 分别置于 10 mL 棕色量瓶中, 利用甲醇定容, 超声混匀, 按“2.2”项方法分别于同 1 天内连续进样 3 次和连续 3 d 分别进样 1 次, 测两化合物的色谱峰面积。结果表明, 质量浓度为 10.3、4.12、1.03 $\mu\text{g/mL}$ 的木香炔内酯标准品溶液和质量浓度为 10.55、4.22、1.055 $\mu\text{g/mL}$ 的去氢木香内酯标准品溶液日内、日间精密度良好。木香炔内酯日内 RSD 值分别为 0.37% ($n=3$)、1.27% ($n=3$)、1.31% ($n=3$), 日间 RSD 值分别为 2.50% ($n=3$)、1.12% ($n=3$)、1.14% ($n=$

3)。去氢木香内酯日内 RSD 值分别为 0.12% ($n=3$)、1.24% ($n=3$)、1.42% ($n=3$), 日间 RSD 值分别为 1.17% ($n=3$)、0.50% ($n=3$)、0.33% ($n=3$)。

2.7 稳定性和重复性试验

取“2.4”项下质量浓度分别为 1.03 $\mu\text{g/mL}$ 的木香炔内酯和 1.055 $\mu\text{g/mL}$ 的去氢木香内酯的混合对照品溶液, 分别于 0、2、4、8、12 h 后进样测定。测得木香炔内酯的 RSD 值为 1.50%, 去氢木香内酯的 RSD 值为 1.80%, 表明木香炔内酯和去氢木香内酯在 12 h 内稳定。精密量取 1.5 mL “2.3”项下混合对照品溶液置于 10 mL 量瓶中, 甲醇定容后, 进样检测, 重复操作 6 次。重复性实验结果为木香炔内酯的 RSD 值为 0.66%, 去氢木香内酯的 RSD 值为 1.22%。证明该液相检测方法稳定、可靠, 满足测定要求。

2.8 加样回收率实验

称取提取物适量于锥形瓶中, 加适量甲醇超声溶解, 冷却至室温, 加甲醇补足质量, 适量稀释后进液相测定其浓度备用。取 3 个 10 mL 量瓶, 均加入上述提取液甲醇溶液 1 mL, 并分别加入木香炔内酯和去氢木香内酯混合对照品溶液 0.5、1.0、2.0 mL, 甲醇定容, 微孔滤膜过滤, 取续滤液 20 μL 进 HPLC 分析。结果表明, 木香炔内酯的低、中、高质量浓度分别为 1.03、2.06、4.12 $\mu\text{g/mL}$ 的标准品溶液的加样回收率分别为 101.40%、100.40%、100.71%, 去氢木香内酯的低、中、高质量浓度分别为 1.055、2.11、4.22 $\mu\text{g/mL}$ 的标准品溶液的加样回收率分别为 97.85%、100.83%、101.54%。RSD 值均在 5% 以下, 结果表明, 该液相测定方法加样回收率满足测定要求。

2.9 平衡溶解度测定

采用饱和溶液法, 取过量木香乙醇温浸提取物于 5 mL 具塞离心管中, 分别加入乙醇 (5%、10%、20%)、PEG (5%、10%、20%)、甘油 (5%、10%、20%)、丙二醇 (5%、10%、20%)、PBS (pH 3.0、4.5、6.0、6.8、7.4、9.0、10.0、11.0)、蒸馏水 2 mL。于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温振荡 24 h 后, 10 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 稀释适宜倍数, 滤过, 在“2.2”项下色谱条件下测定, 记录峰面积。平行操作 3 次, 结果见图 2~4。

木香炔内酯和去氢木香内酯在水中的平衡溶解度分别为 17.31、24.32 $\mu\text{g/mL}$; 木香炔内酯和去氢木香内酯在乙醇、PEG、甘油、1,2-丙二醇的水溶液中平衡溶解度随着溶剂添加比例 (5%、10%、20%) 的增加而增加, 在 20% 乙醇中溶解度最大, 分别为

108.81、125.61 μg/mL, 在5%甘油中溶解度最小, 分别为31.72、42.83 μg/mL。两者在pH 7.4和pH 9.0的磷酸盐缓冲液中平衡溶解度分别达到最大, 分别为16.63、26.14 μg/mL。

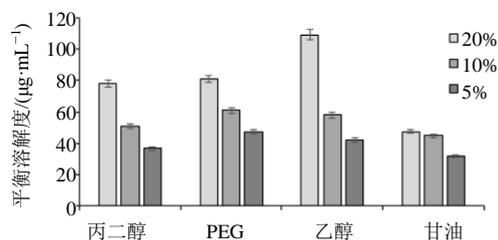


图2 木香炔内酯在不同溶剂中的平衡溶解度 (n=3)

Fig. 2 Equilibrium solubility of costunolide in ethanol, PEG, glycerol and propylene glycol (n=3)

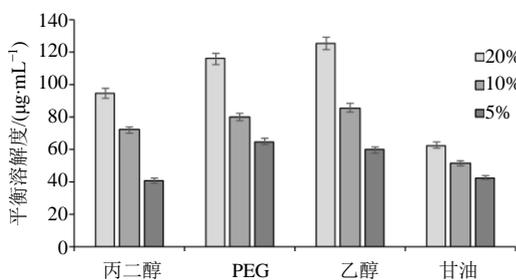


图3 去氢木香内酯在不同溶剂中的平衡溶解度 (n=3)

Fig. 3 Equilibrium solubility of dehydrocostusactone in ethanol, PEG, glycerol and propylene glycol (n=3)

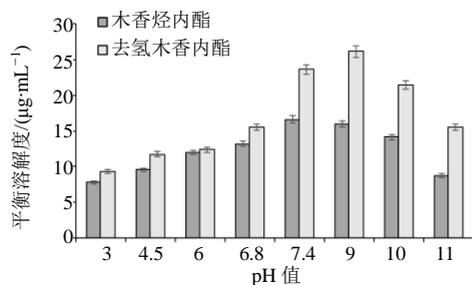


图4 木香炔内酯和去氢木香内酯在37 °C条件下正辛醇-缓冲液(不同pH值)中的平衡溶解度 (n=3)

Fig. 4 Equilibrium solubility of costunolide and dehydrocostusactone in phosphate buffer at different pH under the temperature of 37 °C (n=3)

2.10 油水分配系数测定

采用经典摇瓶法^[11], 将等量正辛醇和水(PBS)混合, 超声(400 W, 40 kHz)振荡后静置24 h, 制得正辛醇饱和溶液, 精密称取木香乙醇提取物适量, 加入5 mL PBS液饱和的正辛醇和蒸馏水饱和的正辛醇, 平衡4 h至完全溶解后离心(10 000 r/min, 15 min), 取上清液用甲醇稀释到标准曲线范围内后, 用0.22 μm的微孔滤膜过滤, HPLC测定进样10 μL

分析测得C; 另取1 mL上清液, 置于离心管中, 分别加入正辛醇饱和的水溶液、pH分别为3.0、4.5、6.0、6.8、7.4、9.0、10.0、11.0的磷酸盐溶液各5 mL, 在37 °C下恒温振荡24 h, 取上层用甲醇稀释到标准曲线范围内后, 用0.22 μm的微孔滤膜过滤, HPLC测定进样10 μL, 记录峰面积, 得C₀, 平行操作3次, 计算木香炔内酯和去氢木香内酯在正辛醇-PBS缓冲液(不同pH值)中的油水分配系数(P_{app}), 公式为P_{app} = C_{正辛醇}/C_水 = C₀/(C-C₀)/5。结果见表1。木香炔内酯和去氢木香内酯在pH7.4的磷酸盐缓冲溶液中油水分配系数均达到最大, 分别为89(lgP_{app}=1.95)、144.30(lgP_{app}=2.16)。

表1 木香炔内酯和去氢木香内酯在37 °C条件下正辛醇-缓冲液(不同pH值)中的表观分配系数 (n=3)

Table 1 Oil-water partition coefficients of costunolide and dehydrocostusactone in N-octanol-phosphate buffer under the temperature of 37 °C (n=3)

缓冲液	pH 值	木香炔内酯		去氢木香内酯	
		P _{app}	lgP _{app}	P _{app}	lgP _{app}
正辛醇-缓冲液	3.0	38.43	1.58	33.02	1.52
	4.5	53.02	1.72	60.66	1.78
	6.0	58.52	1.76	72.42	1.86
	6.8	77.44	1.89	100.12	2.06
	7.4	89.01	1.95	144.28	2.16
	9.0	86.08	1.93	89.85	1.95
	10.0	46.20	1.66	48.82	1.69
	11.0	43.82	1.53	43.84	1.63
正辛醇-水		91.20	1.96	162.18	2.21

3 讨论

本实验成功建立了测定木香浸膏中木香炔内酯和去氢木香内酯的液相方法, 其专属性强, 准确可靠, 能够满足木香炔内酯和去氢木香内酯含量测定的要求。准确测定了木香提取物中两成分在不同体积分数乙醇、丙二醇、甘油、PEG、不同pH值磷酸盐缓冲液(PBS)中的平衡溶解度, 正辛醇-不同pH值PBS液中的油水分配系数, 以期对木香提取物生物利用度的改善及制剂开发提供参考。

在测定木香炔内酯和去氢木香内酯在水中和PBS液中的饱和溶解度时, 由于两种成分水溶性很差, 浓度低, 且溶于水中的木香乙醇提取物色素等其它成分较多, 颜色较深, 直接进样检测容易造成液相色谱柱堵塞, 故采用将上述饱和水溶液减压旋转蒸干, 用适量甲醇稀释后进行检测。此外, 测定

木香烃内酯和去氢木香内酯在正辛醇和不同pH溶液中的油水分配系数时时,采用油相水相的比例为1:5,可提高药物在水相中的溶解量,以减小测定误差^[12]。

木香烃内酯和去氢木香内酯是木香中主要的倍半萜内酯类成分,也是药理活性研究最为广泛的化合物,目前未见有对木香烃内酯和去氢木香内酯的表观油水分配系数和平衡溶解度的报道。本实验研究了木香烃内酯和去氢木香内酯在正辛醇-不同pH值缓冲液中的表观油水分配系数以及两者在乙醇、甘油、PEG、丙二醇、PBS液中的饱和溶解度。预实验时曾尝试用正辛醇饱和的PBS平衡溶解木香乙醇提取物测其油水分配系数,尝试数次,用上述液相方法并未检测出木香烃内酯和去氢木香内酯,并且溶剂峰处峰面积过大,猜测可能由于提取物成分较复杂,在正辛醇饱和的PBS液中形成微乳,将木香烃内酯和去氢木香内酯包裹其中。通过超声破乳,然后进液相检测,证实了上述猜想。于是将实验方案修改成通过测定PBS饱和的正辛醇中木香烃内酯和去氢木香内酯的含量测定两化合物的油水分配系数。可以看出木香乙醇提取物在正辛醇饱和的PBS液中乳化能力较强,后续可以考虑将其制成微乳制进行透皮性能的研究。

木香烃内酯和去氢木香内酯属于倍半萜内酯的化合物,在过酸或过碱的条件下,内酯环会水解,本实验中木香烃内酯和去氢木香内酯在pH 7.4的磷酸盐缓冲液中,表观油水分配系数最大,与其以稳定的分子状态大量分布在油相(正辛醇相)有关,随着pH小于6.8或者大于9.0,可能由于内酯环的开裂,以分子状态在油相的木香烃内酯和去氢木香内酯减少。在pH 6.8~9.0木香烃内酯和去氢木香内酯的表观油水分配系数相对比较稳定。胃中的pH值通常在2~3之间波动,有时候可能会达到pH 1.0。木香烃内酯和去氢木香内酯在这种pH值下内酯环会水解,如果将其制成口服制剂的话,提示应将其改造为肠溶制剂以增加其稳定性^[13]。

一般认为,大多数药物吸收是通过被动扩散的,药物吸收需要适宜的水溶性和脂溶性^[14],以便能透过生物膜脂质双分子层。油水分配系数在预测药物定量结构-吸收上具有重要意义。本实验中测得的木香烃内酯表观油水分配系数为91.20($\lg P_{app}=1.96$),去氢木香内酯为162.18($\lg P_{app}=2.21$),木香烃内酯和去氢木香内酯在水中的平溶解度分别为17.31和24.32 $\mu\text{g/mL}$,可以看出这两个化合物的水溶性极

差,导致其不能像液体那样与脂质膜充分接触,所以吸收困难。因此可以考虑运用微乳、脂质体、聚乳酸-羟基乙酸共聚物-聚乙二醇(PLGA-PEG)纳米粒子等制剂学技术来提高木香烃内酯和去氢木香内酯的溶解度,以提高其生物利用度^[15-16],为进一步将其开发成微乳等制剂提供理论依据。

参考文献

- [1] 魏华,彭勇,马国需,等. 木香有效成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(3): 613-620.
- [2] Dutta N K, Sastry M S, Tamhane R G. Pharmacological actions of an alkaloidal fraction isolated from *Saussurea lappa* (Clarke) [J]. Indian J Pharm, 1960, 22: 6-7.
- [3] Gupta O P, Ghatak B J R. Pharmacological investigations on *Saussurea lappa* [J]. Indian J Med Res, 1967, 55(10): 1078-1083.
- [4] Jamshaid M, Amin M, Khokhar M Y. Chemical constituents of *Saussurea lappa* and their pharmacology [J]. Pak J Sci, 1986, 38(1/4): 51-59.
- [5] Guo H, Zhang J, Gao W, et al. Gastrointestinal effect of methanol extract of *Radix Aucklandiae* and selected active substances on the transit activity of rat isolated intestinal strips [J]. Pharm Biol, 2014, 52(9): 1141-1149.
- [6] 潘阳,王小静,潘娟,等. 木香烃内酯的药理作用及构效关系研究进展[J]. 中南药学, 2013, 2: 1672-2981.
- [7] Peng Z, Wang Y, Fan J, et al. Costunolide and dehydrocostuslactone combination treatment inhibit breast cancer by inducing cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc/p53 and AKT/14-3-3 pathway [J]. Sci Rep, 2017, 24, 7: 41254.
- [8] Dong S, Ma L Y, Liu Y T, et al. Pharmacokinetics of costunolide and dehydrocostuslactone after oral administration of *Radix Aucklandiae* extract in normal and gastric ulcer rats [J]. J Asian Nat Prod Res, 2018, 20 (11): 1055-1063.
- [9] Zheng H, Chen Y, Zhang J, et al. Evaluation of protective effects of costunolide and dehydrocostuslactone on ethanol-induced gastric ulcer in mice based on multi-pathway regulation [J]. Chem Biol Interact, 2016, 250: 68-77.
- [10] 周广涛,高鹏,戴兵,等. 木香中去氢木香内酯和木香烃内酯提取工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 40-42.
- [11] 彭倩,陈有权,曹梓珍,等. 溶解介质的性质对积雪草苷溶解度的影响[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2082-2086.
- [12] 穆顺达,郑国华,宋成武,等. 白杨素平衡溶解度、油水分配系数及解离常数的测定[J]. 药物分析杂志, 2018,

- 38(6): 997-1004.
- [13] 姚 媛, 廖琼峰, 曾丽英, 等. 穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯表观油水分配系数的测定及pH值对其的影响 [J]. 中药材, 2009, 32(10): 1610-1612.
- [14] Mohammadianf F, Pilehvarsoltanahmadi Y, Mofarrah M, et al. Down regulation of miR-18a, miR-21 and miR-221 genes in gastric cancer cell line by chrysin-loaded PLGAPEG nanoparticles [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, 44(8): 1972-1978.
- [15] 薛 璟, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤甲素表观油水分配系数的测定及其对吸收预测的研究 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(20): 1560-1563.
- [16] 王文俊, 严晓敏, 陈自强, 等. 木香烯内酯与去氢木香内酯共包封聚乙二醇化长循环脂质体的制备及表征 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4068-4075.