

青藤碱- β -环糊精包合物的制备及表征

朱士龙¹, 陈迪钊^{2,3*}, 李 勇¹, 林红卫^{2,3}, 段友构¹

1. 吉首大学化学化工学院, 湖南 吉首 416000

2. 怀化学院 化学化工系, 湖南 怀化 418008

3. 民族药用植物资源研究与利用湖南省重点实验室, 湖南 怀化 418008

摘要: **目的** 研究青藤碱- β -环糊精包合物的制备与性质。**方法** 通过溶液共混法制备青藤碱- β -环糊精包合物, 纯化后利用体式显微镜观察各包合物的结晶形态, 并通过红外光谱 (IR)、差热分析 (DSC)、X 射线粉末衍射 (XRD)、核磁共振氢谱 (¹H-NMR) 等方法对包合物进行表征。**结果** 对青藤碱- β -CD 包合物, XRD 检测到一组新的特征衍射峰, 2θ 分别为 6.98°、8.48°、9.74°、9.92°、18.50°; DSC 能观察到包合物与物理混合物存在明显不同; IR 检测到青藤碱的部分特征吸收峰, 受包合物形成的影响其强度降低, 峰形变宽, 发生位移或消失等现象; ¹H-NMR 能检测到 β -CD 空腔内壁的两个质子 H-3 和 H-5 受包合物形成的影响其化学位移减小。这些表征试验均证实, 青藤碱- β -环糊精包合物已经形成。**结论** 青藤碱与 β -环糊精可形成稳定的包合物; β -环糊精可显著增加青藤碱的溶解度。

关键词: 青藤碱; β -环糊精; 包合物; 红外光谱; 差热分析; X 射线粉末衍射; 核磁共振氢谱

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)07-1328-05

Preparation and characterization of sinomenine- β -cyclodextrin inclusion complex

ZHU Shi-long¹, CHEN Di-zhao^{2,3}, LI Yong¹, LIN Hong-wei^{2,3}, DUAN You-gou¹

1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Jishou University, Jishou 416000, China

2. Department of Chemistry and Chemical Engineering, Huaihua University, Huaihua 418008, China

3. Key Laboratory of Hunan Province for the Study and Utilize of Ethnomedicinal Plant Resources, Huaihua 418008, China

Abstract: **Objective** To investigate the preparation and characterizations of the inclusion complex of sinomenine (SN) with β -cyclodextrin (β -CD). **Methods** The inclusion complex of SN- β -CD was successfully prepared by mixed solution method, then the crystalline morphology and micromorphology of the inclusion complex were characterized and analyzed by stereomicroscope after purification and recrystallization. X-ray diffraction (XRD), infrared spectrography (IR), differential scanning calorimetry (DSC), and hydrogen nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) were used to characterize the structure and the properties of the inclusion complex. **Results** A group of new features diffraction peaks at 6.98°, 8.48°, 9.74°, 9.92°, and 18.50° of the inclusion complex were detected by XRD; The DSC data suggested that there was obvious difference between inclusion complex and the physical mixed samples of SN- β -CD; IR spectra showed that the intensity of a few characteristic absorption peaks of SN decreased, and the peak shape was widened and the displacement was changed or disappeared by the influence of inclusion complex; ¹H-NMR spectra indicated that the chemical shift of H-3 and H-5 in the intine of β -CD could be determined due to the formation of the inclusion complex. All these characteristics confirmed that the inclusion complex of SN- β -CD was formed. **Conclusion** SN and β -CD could form stable inclusion complex, and β -CD could sharply increase the solubility of SN.

Key words: sinomenine (SN); β -cyclodextrin (β -CD); inclusion complex; infrared spectrography (IR); differential scanning calorimetry (DSC); X-ray diffraction (XRD); hydrogen nuclear magnetic resonance (¹H-NMR)

青藤碱 (sinomenine, SN) 是从传统中药青风藤 *Sinomenii Caulis* 中提取的一种生物活性成分。具

有抗炎、免疫抑制、镇痛、降压、抗心律失常等多种药理作用^[1-2]。临床上主要用于治疗风湿性及类风湿

收稿日期: 2011-11-27

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (06JJ50020); 民族药用植物资源研究与利用湖南省重点实验室开放基金项目 (HHUW2010-68)

作者简介: 朱士龙 (1986—), 男, 山东省临沂人, 硕士研究生, 主要从事天然产物化学分离分析及应用研究。

Tel: 18774796270 E-mail: elicss@163.com

*通讯作者 陈迪钊 Tel: 13607410301 E-mail: dzchen2002@sohu.com

网络出版时间: 2012-05-11 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120511.0902.013.html>

性关节炎、关节肿大、四肢麻木及心律失常等症^[3-4]。随着对青藤碱研究的深入,其药理作用愈来愈受到重视。青藤碱本身易分解,对碱、光、热不稳定,使得青藤碱制剂生产过程复杂,易变质,有效期短;青藤碱具有促进组胺释放作用,可致皮疹、胃肠道不适等临床不良反应^[5]。青藤碱的上述不良反应,阻碍了以青藤碱为主要成分制剂的临床应用。

环糊精是环糊精葡萄糖基转移酶(cyclodextrin glucosyl transferase, CGTase)降解淀粉的产物^[6]。环糊精作为主体分子可以与不同系列的客体分子发生包合作用,形成的包合物分子在物理、化学性质及生物活性等方面会发生很大改变^[7-8]。在制药工业上常用环糊精与药物分子形成包合物以提高药物溶解度和稳定性^[9-11],从而增强其生物利用度,缓解药物对肠胃道刺激,消除药物异味,达到药物改性,提高临床疗效的目的^[12-14]。青藤碱与环糊精的包合研究未见报道,本实验首次成功制备了 β -环糊精(β -CD)与青藤碱的包合物,并通过X射线粉末衍射(XRD)、红外光谱(IR)、差热热重分析(DSC)、核磁共振氢谱(¹H-NMR)等技术对包合物进行表征及基本性质研究,为青藤碱制剂及现有含青藤碱成分制剂的研究和改进提供参考。

1 仪器与材料

Bruker D8 X射线粉末衍射仪,德国布鲁克公司;UV—2450紫外分光光度计,日本岛津公司;HPLC—10AT高效液相色谱仪(SPD—10A_{VP}紫外检测器),日本岛津公司;Nikon SMZ—1000体式显微镜,日本尼康株式会社;Magna—IR750型FTIR光谱仪,美国Nicolet公司;DSC—60差热分析仪,日本岛津公司;Inova—400核磁共振仪,美国Varian公司。

盐酸青藤碱,质量分数99.12%,陕西森弗生物技术有限公司,批号100802; β -环糊精(β -CD),质量分数98.00%,陕西礼泉化工有限实业公司,批号090412;其他试剂均为分析纯,水为二次蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 游离青藤碱的制备与 β -CD的纯化

由于实验所需药品为青藤碱,需对所购盐酸青藤碱进行游离青藤碱的制备;市售 β -CD一般含有杂质,需进一步纯化。

2.1.1 游离青藤碱的制备 按文献方法^[15]精确称取盐酸青藤碱5.012 g溶于一定量的二次蒸馏水中,搅拌使之充分溶解后逐滴加入氨水,产生乳白色胶状沉淀,继续加氨水至不再有新的沉淀产生为止。

然后用氯仿萃取,将氯仿层用新蒸蒸馏水反复萃洗至中性。氯仿层用无水硫酸钠干燥过夜,用旋转蒸发仪减压蒸干得白色青藤碱粉末4.224 g,收率93.85%,放入干燥器中备用。

2.1.2 β -CD的纯化 按文献方法^[16],称取一定量的 β -CD,加入少量二次蒸馏水,加热使之完全溶解,趁热抽滤(抽滤之前先将布氏漏斗和抽滤瓶加热,以防抽滤时析出),然后将滤液置于冰水浴中,以玻璃棒迅速剧烈搅拌,使环糊精结晶析出,再进行抽滤,得到 β -CD的晶体,如此重复3次,最后将得到的 β -CD放入真空干燥箱中,45℃下干燥至恒定质量,取出置于干燥器中备用。

2.2 青藤碱的测定^[17]

2.2.1 测定波长选择 取青藤碱、 β -CD,分别加二次蒸馏水溶解,以二次蒸馏水作为对照,分别在紫外分光光度计200~500 nm进行扫描, β -CD在此范围内无吸收,青藤碱在265 nm处有较大吸收,所以选择265 nm为青藤碱测定波长。

2.2.2 线性关系考察 精密称取青藤碱适量溶于甲醇,配制青藤碱储备液(0.010 mol/L)。分别精密量取1.0、5.0、10、20、50 mL青藤碱储备液至100 mL量瓶中用二次蒸馏水定容,配制浓度分别为0.1、0.5、1.0、2.0、5.0 mmol/L的青藤碱溶液。按照《中国药典》2010年版二部附录VID方法对青藤碱进行测定。色谱条件:十八烷基硅烷键合硅胶固定相柱;流动相为甲醇-5.0 mmol/L磷酸盐缓冲液(60:40);体积流量1.0 mL/min;进样量10.0 μ L;柱温25℃;灵敏度0.02 AuFs;检测波长265 nm。

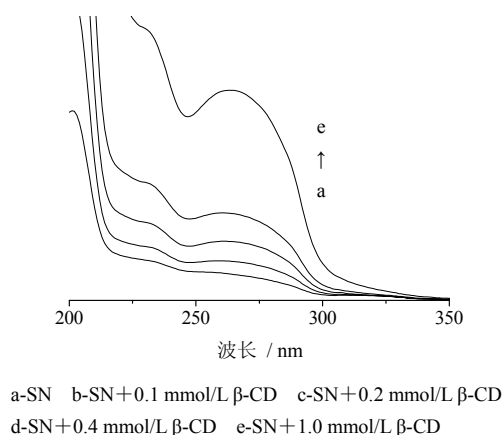
通过峰面积归一化处理,以青藤碱的峰面积对青藤碱质量浓度进行线性回归,得线性回归方程为 $Y=25\,147.22\,X-3\,346.18$, $r=0.999\,9$ ($n=5$),说明青藤碱在0.2~5.0 mmol/L线性关系良好。

2.3 β -CD对青藤碱的增溶作用

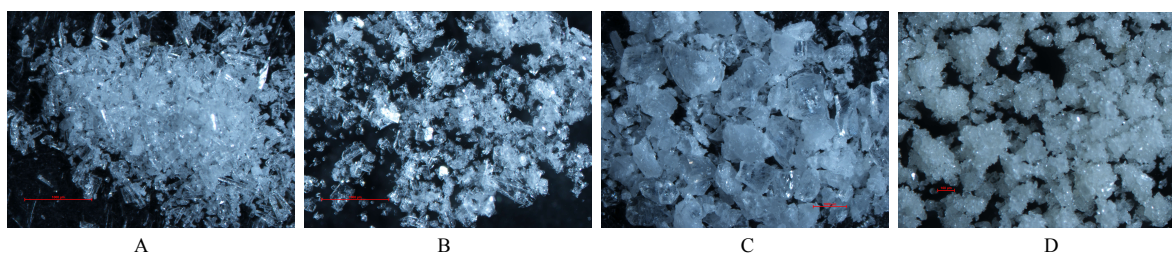
配制一组浓度分别为0、0.1、0.2、0.4、1.0 mmol/L的 β -CD溶液,将纯化后的青藤碱加入使之饱和,室温放置一夜,溶液再经0.45 μ m微孔滤膜滤过,除掉未溶的青藤碱,稀释相同倍数后测定其紫外吸收光谱,如图1。利用在265 nm处吸光度(A)值考察 β -CD对青藤碱溶解度的影响。由图1可以看出,随着 β -CD浓度的增加,青藤碱的溶解度逐渐增大, β -CD对青藤碱具有明显的增溶作用。

2.4 β -CD与青藤碱包合物的制备

β -CD与客体分子形成包合物的制备方法有共沉

图1 β -CD对青藤碱增溶的紫外光谱图Fig. 1 UV spectra of β -CD on SN solubilization

淀法、逐步滴加法、固体混合法等多种^[18]，通过溶液法制备 β -CD 与客体分子包合物是实验室和工业生产中最常用的制备路线^[19]。因此本实验利用溶液共混法制备 β -CD 与青藤碱的包合物。在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下，按 β -CD 与青藤碱物质的量之比 1:1 取样，在不断搅拌的条件下将青藤碱缓缓加入到 β -CD 的饱和水溶液中，50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 3 h 以确保包合反应进行完全。

图2 盐酸青藤碱 (A)、青藤碱 (B)、 β -CD (C) 和青藤碱- β -CD 包合物 (D) 的晶体显微图Fig. 2 Crystal micrographs of sinomenine hydrochloride (A), SN (B), β -CD (C), and inclusion complex of SN- β -CD (D)

无明显变化，取 5 $^{\circ}$ ~30 $^{\circ}$ 所得 XRD 图谱（见图 3）。青藤碱、 β -CD 及其包合物前 5 个强度较高的特征衍射峰的 2θ 角见表 1。

由图 3 可以看出，青藤碱、 β -CD、青藤碱- β -CD 包合物晶体存在明显的特征峰，说明它们都是较好的晶型化合物，有较为完整的结晶形态。青藤碱- β -CD 包合物明显出现既不同于青藤碱也不同于 β -CD 的一组新的特征衍射峰（ $2\theta=6.98^{\circ}$ 、 8.48° 、 9.74° 、 9.92° 、 18.50° ）；青藤碱的最强特征衍射峰（ $2\theta=14.32^{\circ}$ ）在包合物衍射峰中完全消失； β -CD 特征衍射峰（ $2\theta=9.78^{\circ}$ ）的位置上在青藤碱- β -CD 包合物的特征衍射峰中出现两个衍射峰（ $2\theta=9.74^{\circ}$ 、 9.92° ）；这说明青藤碱与 β -CD 形成的包合物是一种新的结

冷却至室温后置 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中放置 48 h，溶液底部有青藤碱- β -CD 的包合物结晶析出。小心将析出的包合物用少量石油醚洗涤，室温干燥，得青藤碱- β -CD 的包合物，置干燥器中，备用。

2.5 青藤碱- β -CD 包合物的性质考察

2.5.1 青藤碱- β -CD 包合物晶体的显微分析 将制备的包合物经纯化后的晶体置于 Nikon SMZ-1000 体式显微镜下观察，并拍摄晶体图片，见图 2。通过比较青藤碱与 β -CD 包合物的晶体图片可以看出，盐酸青藤碱晶体、青藤碱晶体、 β -CD 晶体与青藤碱- β -CD 包合物晶体存在较大区别，盐酸青藤碱是针状结晶，青藤碱是棱柱状结晶， β -CD 是块状结晶，青藤碱与 β -CD 形成的包合物的晶体形态不同于青藤碱也不同于 β -CD；由显微晶体图可以推断，青藤碱与 β -CD 形成的包合物是一种新的结晶形态。

2.5.2 青藤碱- β -CD 包合物的 XRD 分析 对青藤碱、 β -CD 及青藤碱- β -CD 包合物晶体进行 XRD 分析，分析条件：室温，Cu 靶（K α 射线，波长 0.154 187 nm），扫描电压 40 kV，管电流 40 mA，扫描速率 2 $^{\circ}$ /min，采样间隔为 0.02 $^{\circ}$ ，扫描范围 5 $^{\circ}$ ~80 $^{\circ}$ 。30 $^{\circ}$ 以后图谱

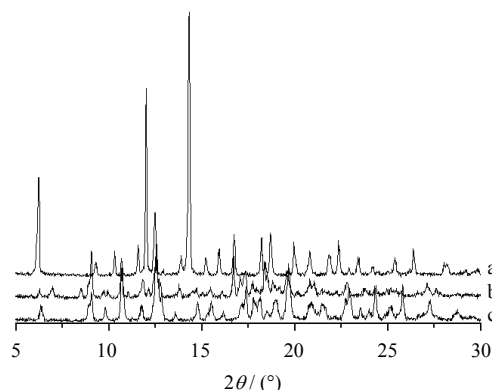
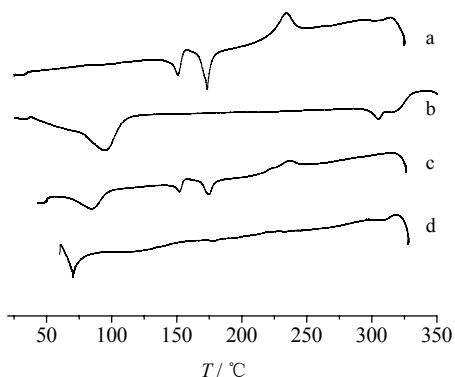
图3 青藤碱 (a)、青藤碱- β -CD 包合物 (b) 和 β -CD (c) 的 XRD 比较Fig. 3 XRD comparison on SN (a), inclusion complex of SN- β -CD (b), and β -CD (c)

表 1 青藤碱、 β -CD 及其包合物的 XRD 特征峰的 2θ 角

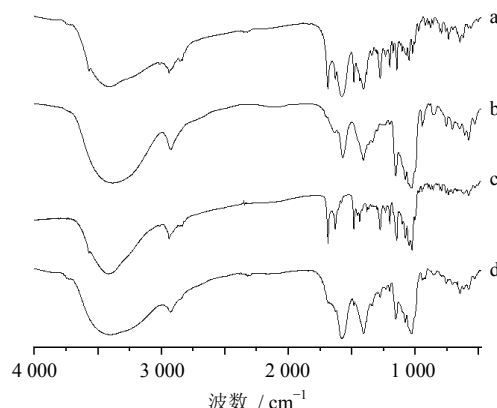
Table 1 2θ Angle of characteristic peaks of SN, β -CD, and inclusion complex					
样 品	$2\theta/ (^{\circ})$				
青藤碱	6.22	10.32	12.00	12.40	14.32
β -CD	10.16	12.32	15.32	16.36	18.66
青藤碱- β -CD 包合物	6.98	8.48	9.74	9.92	18.50

晶形态。

2.5.3 青藤碱- β -CD 包合物的差热分析 测试条件：坩埚为铝坩埚；参比物： Al_2O_3 ；气氛 N_2 ；升温速率为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ；升温范围为 $30\sim 350\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。结果见图 4。在 DSC 图谱中，青藤碱在 $160.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 及 $185.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 出现两个尖锐的吸热峰； β -CD 的 DSC 曲线表明 β -CD 的吸热峰在 $304.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ， $94.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ 出现的吸热峰说明 β -CD 含有少量水存在。在物理混合物的 DSC 图谱中，青藤碱的吸热峰明显降低，但峰的位置基本没有发生变化；而在包合物的 DSC 图谱中，在 $187.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 出现微小的吸热峰，青藤碱的吸热峰完全消失，且 β -CD 的吸热峰也没有出现，与青藤碱和 β -CD 的图谱有明显差异，说明青藤碱- β -CD 包合物已经形成。

图 4 青藤碱 (a)、 β -CD (b)、物理混合物 (c) 及包合物 (d) 的 DSC 图Fig. 4 DSC diagrams of SN (a), β -CD (b), physical mixture (c), and inclusion complex (d)

2.5.4 青藤碱- β -CD 包合物的红外光谱分析 采用 KBr 压片法测定青藤碱、 β -CD、两者物理混合物和青藤碱- β -CD 包合物的红外光谱，分辨率为 2 cm^{-1} ， $4\,000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 全谱扫描，所得图谱见图 5。从青藤碱的红外光谱图 (a) 可以看出酚羟基吸收峰在 $3\,500\text{ cm}^{-1}$ 附近，在 $3\,000\text{ cm}^{-1}$ 左右有芳环骨架上的 C-H 伸缩振动， $1\,688\text{ cm}^{-1}$ 左右出现了较强的羰基吸收峰， $1\,635$ 、 $1\,510\text{ cm}^{-1}$ 处出现芳环骨架振动， N-CH_3 及 O-CH_3 表现为 $1\,450\text{ cm}^{-1}$ 左右的弯曲振动；

图 5 青藤碱 (a)、 β -CD (b)、物理混合物 (c) 及包合物 (d) 红外光谱图Fig. 5 IR spectra of SN (a), β -CD (b), physical mixture (c), and inclusion complex (d)

β -CD (b) 主要红外特征吸收峰： $3\,384\text{ cm}^{-1}$ ：多缩合体-OH 的伸缩振动， $2\,924\text{ cm}^{-1}$ ：甲基、亚甲基 C-H 的伸缩振动， $1\,647\text{ cm}^{-1}$ ：结合水振动； $1\,417$ 、 $1\,259\text{ cm}^{-1}$ ：-OH 的平面弯曲振动， $1\,367$ 、 $1\,336$ 、 $1\,303\text{ cm}^{-1}$ ，C-H 弯曲振动； $1\,156\text{ cm}^{-1}$ ，C-O-C 的反对称伸缩振动， $1\,080$ 、 $1\,030\text{ cm}^{-1}$ ，C-C、C-O 或 C-C-O 的伸缩振动。在物理混合物的谱图 (c) 中青藤碱的吸收峰均明显存在，只是叠加了 β -CD 的某些吸收峰。包合物的红外谱图 (d) 中青藤碱的一些特征吸收峰强度明显降低，峰形变宽，其中羰基吸收峰消失 ($1\,688\text{ cm}^{-1}$)，芳环骨架振动吸收峰 ($1\,635\text{ cm}^{-1}$) 消失或产生了较大的位移 ($1\,587\sim 1\,488\text{ cm}^{-1}$)，单键伸缩振动及弯曲振动的指纹区 ($1\,300\sim 1\,000\text{ cm}^{-1}$) 的许多吸收峰也出现消失或较大位移，如 $1\,284$ 、 $1\,198$ 、 $1\,145$ 、 $1\,056\text{ cm}^{-1}$ 等。以上光谱变化充分说明 β -CD 与青藤碱主客体分子间发生了相互作用，客体分子所处的微环境发生变化，使得客体的峰强度减弱、消失或变宽。

2.5.5 青藤碱- β -CD 包合物的核磁共振分析 对青藤碱、 β -CD 及其包合物进行 $^1\text{H-NMR}$ 分析，分析条件： $\text{DMSO-}d_6$ ， 400 MHz ， $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，通过不同图谱的比较，氢质子位移变化见表 2。可以看出，客体青藤碱分子和主体 β -CD 分子包合后，2-OH、3-OH、6-OH 的化学位移有较大的偏移，质子 H-3 和 H-5 的化学位移有明显的偏移，H-2 和 H-4 的变化很小，H-1 和 H-6 没有变化。这种变化表明客体分子是从 β -CD 的大口端进入疏水内腔，并且穿透 β -CD 分子的小口端。造成这一现象的主要原因与 β -CD 的结构密切相关，2-OH、3-OH 位于 β -CD 的大口端，6-OH

表2 包合物形成前后 β -CD 的氢质子化学位移变化 (DMSO- d_6 , 25 °C)Table 2 Chemical shift of H proton in β -CD before and after forming inclusion complex (DMSO- d_6 , 25 °C)

质 子	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	2-OH	3-OH	6-OH
β -CD (δ_0)	4.83	3.35	3.66	3.32	3.58	3.63	5.72	5.65	4.42
包合物 (δ_1)	4.83	3.35	3.64	3.31	3.55	3.63	5.74	5.68	4.46
位移 ($\delta_0 - \delta_1$)	0	0	0.02	0.01	0.03	0	-0.02	-0.03	-0.04

位于 β -CD 的小口端, H-2 和 H-4 位于空腔外面, H-1 和 H-6 位于 β -CD 空腔最外侧。结合青藤碱的结构性质, 分析其可能原因是形成包合物后, 青藤碱分子进入 β -CD 空腔内部, 而且进入较深, 重心靠近 β -CD H-5 位置, 其较强的屏蔽效应导致 H-5 周围电子云密度升高, 由于客体分子芳香基团环电流的影响位于 β -CD 空腔内壁的两个质子 H-3 和 H-5 发生位移, 化学位移值减小。青藤碱分子上的基团与 β -CD 分子的 2-OH、3-OH、6-OH 形成分子间氢键, 电子屏蔽作用减小^[20], 吸收峰将移向低场, 化学位移值增大。从表中化学位移值的变化, 可以确定青藤碱与 β -CD 包合物的形成。

3 结论

通过饱和溶液共混法成功制备了青藤碱- β -CD 包合物。利用显微晶体图像发现青藤碱与 β -CD 所形成的包合物为一种新的结晶, 通过 XRD、差热重分析证明青藤碱与 β -CD 所形成的包合物是一种新的物质, 并进一步通过红外光谱、核磁共振等表征方法分析确定了青藤碱- β -CD 的包合物已经形成。通过溶解度实验证明 β -CD 对青藤碱有明显的增溶作用。实验结果对青藤碱制剂的研究与改进具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] Liu L, Buchner E, Beitz D, et al. Amelioration of rat experimental arthritides by treatment with the alkaloid sinomenine [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1996, 18(10): 529-534.
- [2] 朱士龙, 陈迪钊, 李 勇, 等. 青藤碱最新研究进展 [J]. 吉首大学学报: 自然科学版, 2011, 32(5): 95-100.
- [3] 叶仙蓉, 颜克序, 吴克美, 等. 青藤碱衍生物的合成及其抗炎镇痛活性 [J]. 药学报, 2004, 39(3): 180-183.
- [4] 游素芬, 戈 萌. 青藤碱的医药新用途 [P]. 中国专利: CN1679574, 2005-10-12.
- [5] 李 乐, 张彩玲, 宋必卫. 青藤碱的药理研究与临床应用 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(4): 310-313.
- [6] Li S, Purdy W C. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry [J]. *Chem Rev*, 1992, 92(6): 1457-1470.
- [7] Davis M E, Brewster M E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 1023-1035.
- [8] 吴文娟, 陈育珍, 谭载友. 水溶性高聚物对药物-环糊精包合作用的影响 [J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(2): 99-101.
- [9] Moore E, Casella R, Bergamo R. Direct compression tablets containing a series of four beta-cyclodextrin complexes formed by neutralizing an acidic drug [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, 26(12): 1259-1270.
- [10] 李仲谨, 杨 威, 陈玉苗, 等. 薄荷油- β -环糊精聚合物微球包合物的制备与表征 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 271-273.
- [11] Montassier P, Duchêne D, Poelman M C. Inclusion complexes of tretinoin with cyclodextrins [J]. *Int J Pharm*, 1997, 153(2): 199-209.
- [12] 任晓文, 王玉丽, 张士俊, 等. β -环糊精对黄酮类结构包合作用的理论研究 [J]. 中草药, 2008, 39(9): 1308-1312.
- [13] Szejtli J, Szenté L. Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 61(3): 115-125.
- [14] 张卫敏, 任晓文, 徐为人, 等. 分子模拟技术在释药技术中的应用 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 86-89.
- [15] 罗 烈, 罗顺德, 杨 健. 青藤碱衍生物的合成及镇痛抗炎作用的定量构效关系研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2005.
- [16] 孙聪善, 张毅民. β -环糊精与几种芳香族客体的包结物结构研究 [D]. 天津: 天津大学, 2009.
- [17] 郑杭生, 佐拉·沙肯迪克, 王湘林, 等. 离心沉淀-离心超滤法测定盐酸青藤碱脂质体的包封率 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1523-1527.
- [18] Mura P, Zerrouk N, Faucci M, et al. Comparative study of ibuprofen complexation with amorphous β -cyclodextrin derivatives in solution and in the solid state [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54(2): 181-191.
- [19] 续 浩, 陈 亮. 环糊精包结物的制备与研究方法 [J]. 分析测试技术与仪器, 2001, 7(3): 143-151.
- [20] 姚新生. 有机化合物波谱分析 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004.