

姜黄素羟丙基- β -环糊精包合物的制备及其性质研究

高振坤^{1,2}, 王 兰²

1. 临沂大学化学化工学院 山东省资源与环境分析化学重点实验室, 山东 临沂 276005

2. 陕西科技大学生命科学与工程学院, 陕西 西安 710021

摘要: 目的 制备姜黄素-羟丙基- β -环糊精 (CUR-HP- β -CD) 包合物, 并对其进行性质考察。方法 采用搅拌-冷冻干燥法制备 CUR-HP- β -CD 包合物, 以 HPLC 法测定姜黄素 (CUR) 的量; 运用正交试验法, 以包合率和包合物收率为综合指标, 优化 CUR-HP- β -CD 包合物的制备工艺; 采用紫外光谱、X 射线衍射分析、熔点测定验证包合物; 通过相溶解度法考察包合物中主客体分子之间的包合物物质的量之比, 并对其油水分配系数、表观溶解度和水溶液的稳定性进行了考察。结果 采用搅拌-冷冻干燥法, 在温度 40 °C、CUR 与羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 质量比为 1 : 5 (mg/g)、包合时间 3 h 的条件下制备 CUR-HP- β -CD 包合物。经验证包合率达 97%、包合物得率达 99%, 其冻干粉经鉴别已形成包合物, 工艺优化成功。25 °C 下能形成物质的量之比为 1 : 1 的包合物, 相溶解度图呈 A_L 型, 表观溶解度 35 μ g/mL。样品溶液在室温 (25~30 °C) 自然放置 50 d 后测得包合物质量分数为 95%, 而 CUR 原料药则全部分解。结论 以最佳工艺条件制备的 CUR-HP- β -CD 包合物重现性好, 工艺稳定, 能显著提高 CUR 的溶解度及稳定性。

关键词: 姜黄素 (CUR); 羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD); 包合物; 制备工艺; 冷冻干燥法

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)10-1951-06

Preparation of curcumine-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex and its properties

GAO Zhen-shen^{1,2}, WANG Lan²

1. Key Laboratory of Resources & Environmental Analytical Chemistry in Shandong Province, College of Chemistry and Chemical Engineering, Linyi University, Linyi 276005, China

2. College of Life Science and Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China

Abstract: Objective To prepare the curcumine-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (CUR-HP- β -CD) inclusion complex and observe its properties. **Methods** The inclusion complex was prepared by the stirring-freeze-dry method and the content of CUR was determined by HPLC. The preparation technology was optimized by orthogonal test with inclusion rate and yield of inclusion complex as indexes. The inclusion complex was identified by ultraviolet (UV) spectrometry, X-ray diffraction (XRD), and melting point detection. The molar ratio between host and guest molecules was researched by phase solubility method. And the oil-water partition coefficient, apparent solubility, and the stability of aqueous solution were also observed. **Results** Using stirring-freeze-dry method, the optimum preparation procedure was: inclusion temperature 40 °C, the ratio of CUR with HP- β -CD 1 : 5 (mg/g), and inclusion time 3 h. The average inclusion rate of the complex was 97%, and the yield was 99%. Results showed that freeze-dried powder was made into inclusion complex. The 1 : 1 molar ratio inclusion complex of CUR with HP- β -CD could be formed at 25 °C. The phase diagram was A_L type with apparent solubility of 35 μ g/mL. The content of inclusion complex remained 95% after placing in the natural environment at room temperature for 50 d, while CUR raw material decomposed thoroughly. **Conclusion** The prepared CUR-HP- β -CD with optimized technology has good reproducibility, stable technology, and could obviously improve the stability and the solubility of CUR.

Key words: curcumine (CUR); hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD); inclusion complex; preparation technology; stirring-freeze-dry method

收稿日期: 2012-02-26

作者简介: 高振坤 (1981—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为药物与功能性食品。Tel: (0539)8031889 E-mail: zhenshengao@gmail.com

网络出版时间: 2012-08-14 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120814.1116.003.html>

姜黄素(curcumine, CUR)为中药姜黄 *Curcuma longa* L. 的主要成分。药理研究表明 CUR 具有抗肿瘤、抗炎、利胆、抗氧化、抗肝细胞毒性、抗风湿、抑菌、抗低血压、低胆固醇等广泛的药理作用^[1-4]。近年来对 CUR 的研究日趋活跃,但在水中溶解度极小,对光不稳定^[1,5],生物利用度低^[6],限制了其临床应用。羟丙基-β-环糊精(hydroxypropyl-β-cyclodextrin, HP-β-CD)是β-环糊精(β-CD)的羟丙基衍生物,与其母体β-CD相比,水溶性有了明显提高,能显著增大难溶性药物溶解度,为低毒、安全、有效的药物增溶剂^[7]。将 CUR 制成 HP-β-CD 包合物,增加其溶解度,提高其稳定性,以便更好地发挥其药理作用。

1 仪器与材料

高效液相色谱仪(2478 紫外检测器, Breeze 色谱工作站, Waters); UV-9100 型紫外可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司); 760CRT 双光束紫外可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司); XRD D/max-2200pc 型 X 射线衍射仪(日本理学株式会社); LYO-1 型真空冷冻干燥仪(东富龙有限

公司); X-5 熔点测定仪(巩义市科瑞仪器有限公司); HZQ-F160 振荡培养箱(哈尔滨市东联电子技术开发有限公司); DDB-300 多通道电子蠕动泵(浙江象山定山仪器厂)。CUR 对照品(批号 6823-9802, 中国药品生物制品检定所); CUR(批号 F20050802, 上海三爱思试剂公司), HP-β-CD(山东新大精细化工有限公司), 甲醇(色谱纯), 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 分析方法的建立

2.1.1 检测波长的选取 取 CUR 对照品加 95%乙醇溶解,在波长 200~800 nm 进行扫描, CUR 在波长 425 nm 处有最大吸收峰,空白辅料在此波长处无吸收,不干扰 CUR 的测定,因此选定 425 nm 作为检测波长。

2.1.2 色谱条件 色谱柱为 Scienhome Kromasil C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm), 室温(25~30 ℃), 流动相为甲醇-1%柠檬酸(70:30), 体积流量 1 mL/min, 检测波长 425 nm, 进样量 10 μL, 外标法定量。在上述条件下的色谱图见图 1。

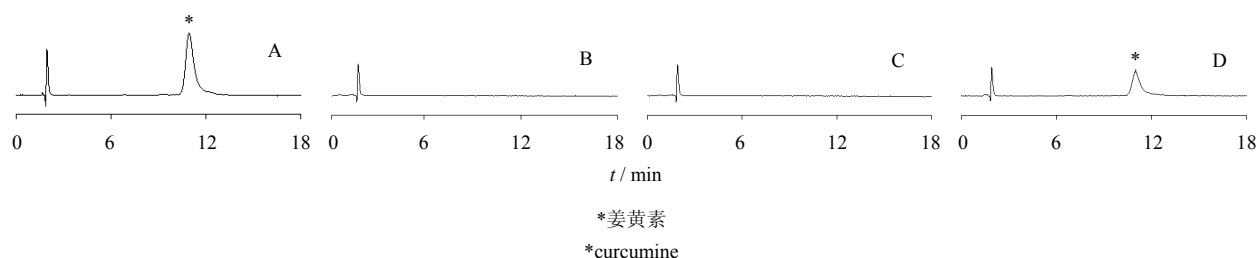


图1 CUR对照品(A)、阴性对照(B)、空白包合物(C)和CUR-HP-β-CD包合物样品(D)的HPLC色谱图
Fig. 1 HPLC chromatograms of CUR reference substance (A), negative control (B), blank inclusion complex (C), and CUR-HP-β-CD inclusion complex (D)

2.1.3 线性关系考察 精密称取 CUR 对照品 12.25 mg, 用甲醇溶解并定容于 100 mL 量瓶中, 得到质量浓度为 122.5 μg/mL 的母液。分别从母液中移取 0.2、0.4、0.8、1.6、2.4、3.2、5.0 mL 置 10 mL 量瓶中, 流动相定容至刻度, 得质量浓度分别为 2.45、4.90、9.80、19.60、29.40、39.20、49.00 μg/mL 系列对照品溶液。精密吸取 10 μL 上述 CUR 系列对照品溶液, 进样测定。由 CUR 峰面积(Y)对质量浓度(X)进行线性回归, 得回归方程 $Y = 13\,875X + 3\,146.8$, $r = 0.999\,6$, 表明 CUR 在 2.45~49.00 μg/mL 线性关系良好。

2.1.4 供试品溶液的制备 准确称取 CUR-HP-β-CD 包合物样品适量(约相当于 CUR 5 mg), 置于

棕色量瓶中, 加蒸馏水适量溶解, 再加 95%乙醇定容至刻度, 振摇, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 取续滤液适当稀释, 即得。

2.1.5 定量测定与包合率及包合物收率的计算 分别取对照品溶液和供试品溶液, 进样测定峰面积, 按照外标法计算样品溶液中 CUR 的量, 计算包合率和包合物收率。

包合率 = 包合物中的 CUR 质量 / CUR 投料质量

包合物收率 = 包合物实际质量 / (CUR 投料质量 + HP-β-CD 投料质量)

2.1.6 回收率试验 取适量 CUR-HP-β-CD(按 CUR 与 HP-β-CD 物质的量之比 1:1)加蒸馏水至刻度, 共 18 份, 分成 3 组, 每组 6 份, 每组分别加

入不同量的 CUR 对照品溶液配制成质量浓度分别为 2.45、9.80、19.68 $\mu\text{g/mL}$ 的高、中、低 3 种质量浓度样品溶液, 涡旋混合均匀后按照前述供试品的制备方法进行处理后进样 20 μL , 由测定的峰面积计算测得量, 并分别计算回收率为 99.17%、99.70%、100.13%, RSD 为 0.43%、0.55%、0.46% ($n=6$)。

2.1.7 精密度试验 取质量浓度为 9.8 $\mu\text{g/mL}$ CUR 对照品溶液, 按照色谱条件重复进样 5 次, 得色谱图按峰面积积分计算 RSD 为 0.97% ($n=5$)。

2.1.8 稳定性试验 取“2.1.4”项下的溶液 1 份, 室温下放置, 按照色谱条件分别在 12、24、36、48、60、72 h 进样分析, 峰面积 RSD 为 0.76%, 表明供试品溶液在 72 h 内稳定。

2.1.9 重复性试验 取同一样品, 按“2.1.4”制备 5 份供试品, 按照色谱条件进样分析, 峰面积 RSD 为 0.56%。

2.2 CUR-HP- β -CD 包合物的制备

2.2.1 研磨法 按物质的量之比 1:1 称取 CUR 和 HP- β -CD 适量, 用少量蒸馏水将 HP- β -CD 磨匀, 分次加入 CUR, 置研钵中充分研磨成糊状, 冷冻干燥。平行制备 3 份, 包合率为 (42.20 $\pm$ 0.12)%, 包合物收率为 (89.23 $\pm$ 0.61)% ($n=3$)。

2.2.2 超声波法 在 HP- β -CD 水溶液中加入 CUR (物质的量之比为 1:1), 混合后立即超声 (功率为 300 W, 频率为 40 kHz) 4 h, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 冷冻干燥。平行制备 3 份, 包合率为 (54.73 $\pm$

0.51)%, 包合物收率为 (85.47 $\pm$ 0.75)% ($n=3$)。

2.2.3 搅拌法 称取一定量的 CUR, 加少量无水乙醇润湿, 加入稀乙醇溶液溶解, 称取一定量的 HP- β -CD (物质的量之比 1:1), 加水 50 mL 溶解, 电磁搅拌 (中速) 下将 CUR 溶液滴加入 HP- β -CD 溶液中, 继续搅拌数小时。然后冷冻干燥, 收集干粉。平行制备 3 份, 包合率为 (87.12 $\pm$ 0.35)%, 包合物收率为 (99.34 $\pm$ 0.75)% ($n=3$)。

2.2.4 CUR-HP- β -CD 包合物制备工艺的优化 试验选取搅拌法进行制备工艺的优化, 选取包合温度 (A)、搅拌时间 (B) 和 CUR 与 HP- β -CD 质量比 (C) 为考察因素, 以包合率 (权重 0.5) 和包合物收率 (权重 0.5) 的综合得分为考察指标, 按 $L_9(3^4)$ 正交试验表设计试验方案, 进行工艺优选。正交试验设计及结果见表 1, 方差分析见表 2。

通过直观分析和级差 R 值的比较, 各因素对试验结果影响的大小顺序为 $C>A>B$, 由此可得最优包合条件为 $A_1B_2C_3$ 。方差分析结果表明, 因素 C 对综合得分有极显著影响 ($P<0.01$), 因素 A、B 无显著影响。综合直观分析和方差分析可知, 最佳工艺条件为 $A_1B_2C_3$, 即包合温度 40 $^{\circ}\text{C}$, 包合时间 3 h, CUR 与 HP- β -CD 质量之比为 1:5 (mg/g)。

2.2.5 验证试验 按照正交试验设计得到的最佳工艺条件, 制备 3 批样品, 测定包合率分别为 100.54%、99.05%、95.14%, 平均包合率为 96.58%; 包合物收率分别为 99.86%、99.82%、99.94%, 平均收率为

表 1 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果
Table 1 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A / $^{\circ}\text{C}$	B / h	C / (mg·g $^{-1}$)	D (误差)	包合率 / %	收率 / %	综合得分
1	40 (1)	2 (1)	1:3 (1)	(1)	67.25	99.87	83.56
2	40 (1)	3 (2)	1:4 (2)	(2)	83.89	99.93	91.91
3	40 (1)	4 (3)	1:5 (3)	(3)	88.40	99.96	94.18
4	50 (2)	2 (1)	1:4 (2)	(3)	69.46	99.90	84.68
5	50 (2)	3 (2)	1:5 (3)	(1)	87.24	99.96	93.60
6	50 (2)	4 (3)	1:3 (1)	(2)	56.13	99.83	77.98
7	60 (3)	2 (1)	1:5 (3)	(2)	90.31	99.96	95.14
8	60 (3)	3 (2)	1:3 (1)	(3)	65.26	99.86	82.56
9	60 (3)	4 (3)	1:4 (2)	(1)	73.19	99.90	86.55
K_1	269.65	263.38	244.10	263.71			
K_2	256.26	268.07	263.14	265.03			
K_3	264.25	258.71	282.92	261.42			
R	13.39	9.36	38.82	3.61			

表2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

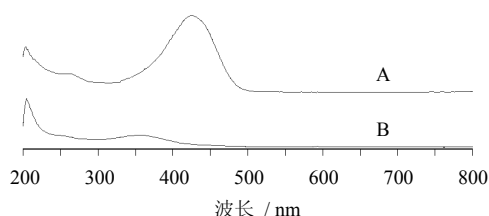
误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	30.255	2	13.604	
B	14.602	2	6.566	
C	251.196	2	112.948	$P < 0.01$
D (误差)	2.224	2		

$$F_{0.05}(2, 2) = 19.00 \quad F_{0.01}(2, 2) = 99.0$$

99.87%。包合率高于正交试验中的各次试验结果，重现性好，该制备工艺合理可行。

2.3 CUR-HP-β-CD 包合物的验证

2.3.1 紫外光谱扫描 称取适量 CUR、CUR-HP-β-CD 包合物，分别溶于 95%乙醇和水中，在室温下于波长 200~800 nm 进行扫描，结果见图 2。可以看出 CUR 在 425 nm 附近有较强吸收，其吸收位置在包合前后变化很大，CUR 单体的吸收（图 2-A）明显高于其包合物的吸收（图 2-B），说明包合物已经形成。



A-CUR/95%乙醇 B-CUR-HP-β-CD 包合物/水
A-CUR / 95% EtOH B-CUR-HP-β-CD inclusion complex / H₂O

图2 CUR及CUR-HP-β-CD包合物紫外吸收光谱
Fig. 2 UV absorption spectra of CUR and CUR-HP-β-CD inclusion complex

2.3.2 X射线衍射分析 Cu-K α 靶，石墨单色器，电压 40 kV，电流 40 mA，扫描速率 5°/min，采样宽度 0.02°，扫描范围 5°~80°，分别对 CUR、HP-β-CD、CUR-HP-β-CD、CUR 与 HP-β-CD 物理混合物进行 X 射线衍射粉末分析，结果见图 3。比较该 X 射线衍射图谱可以看出，CUR 的 X 射线衍射图谱有多个特异性的结晶衍射峰；HP-β-CD 的 X 射线衍射图谱无明显的晶型峰产生，说明其为无定型粉末；CUR 与 HP-β-CD 物理混合物的峰形为二种物质的叠加，CUR 的特征峰均存在，说明其未被包合，二者仅为物理混合；CUR-HP-β-CD 包合物 X 射线衍射图谱中 CUR 的特征峰已消失，提示因主客分子之间的相互作用，HP-β-CD 分子将 CUR 包合，后

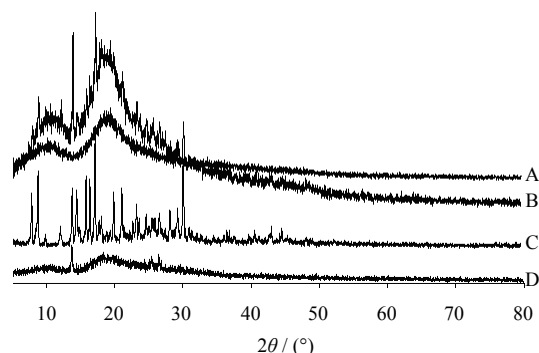


图3 HP-β-CD (A)、CUR 与 HP-β-CD 物理混合物 (B)、CUR (C) 和 CUR-HP-β-CD 包合物 (D) 的 X 射线衍射图

Fig. 3 XRD patterns of HP-β-CD (A), physical mixture of CUR and HP-β-CD (B), CUR (C), and CUR-HP-β-CD inclusion complex (D)

者的晶型特征消失，形成新的物相。

2.3.3 熔点测定 取 CUR 对照品、CUR-HP-β-CD 适量放入铝皿中进行熔点测定。升温速率 5 °C/min，升温范围 25~300 °C，测定 CUR 及 CUR-HP-β-CD 的熔点。测得 CUR 的熔点为 183.6 °C，Merk 索引中的数据为 183 °C，在 200 °C 以下 CUR 的稳定性良好。CUR-HP-β-CD 包合物的熔程为 167.0~175.9 °C。

2.4 CUR-HP-β-CD 包合物的性质考察

2.4.1 表观油水分分配系数测定 选择正辛醇为油相，生理盐水为水相，采用摇瓶法^[7]测定 CUR-HP-β-CD 包合物的表观油/水分配系数 (P)，油相与水相的比例设定为 1 : 10。结果 CUR-HP-β-CD 包合物的 P 值为 3.34 ± 0.02 ($n=3$)。

$$P = (10 C - C_w) / C_w$$

C 为水相中原来的药物质量浓度， C_w 为平衡后水相中药物质量浓度

2.4.2 相溶解度法^[8] 将过量 CUR 加入于一系列 0~40% HP-β-CD 水溶液中，置 10 mL 量瓶中密闭，于 25 °C 恒温震荡 (120 r/min) 中平衡 3 d，迅速用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液用 95%乙醇稀释适当倍数，测得饱和溶液质量浓度。以 HP-β-CD 溶液的质量浓度为横坐标，CUR 的表观溶解度为纵坐标作图，绘制相溶解度曲线，判断其包合类型并计算其表观稳定常数 ($K_{1:1}$)。

$$K_{1:1} = \text{slope} / [S_0(1 - \text{slope})]$$

S_0 为 25 °C 下不存在 HP-β-CD 时 CUR 溶解度， slope 为斜率

此公式适用于形成物质的量之比为 1 : 1 的包合物时计算其 K ，结果见图 4。可知 CUR 表观溶解

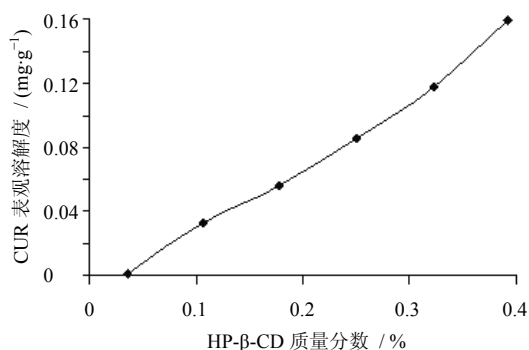


图4 25 °C下CUR在HP-β-CD中的相溶解度图
($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Phase solubility diagram of CUR in HP-β-CD
at 25 °C ($\bar{x} \pm s, n=3$)

度随 HP-β-CD 质量分数 (0~40%) 的增加而成线性增加, 其相溶解度图为典型的 A_L 型, 说明 HP-β-CD 质量浓度在 0~40%, CUR 与 HP-β-CD 可形成物质的量之比为 1:1 的包合物。25 °C 时的回归方程为 $[CUR] = 4.32 \times 10^{-4} [HP-\beta-CD] - 1.71 \times 10^{-5}$, $r=0.996$, 由公式计算得 25 °C 时 CUR-HP-β-CD 包合物的表观稳定常数 $K_{1:1}$ 为 25。

2.4.3 CUR-HP-β-CD 包合物在水中表观溶解度的测定 称取 CUR-HP-β-CD 包合物, 置 25 mL 量瓶中, 加水至刻度, 25 °C 振荡平衡 48 h, 形成 CUR-HP-β-CD 包合物的过饱和溶液。移取上述溶液, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液测定, 计算包合物质量浓度和表观溶解度。结果 CUR-HP-β-CD 包合物在水中的表观溶解度为 35 μg/mL。

2.4.4 稳定性试验 分别称取 CUR 和 CUR-HP-β-CD 包合物适量, 配制质量浓度为 20 μg/mL 的 CUR 乙醇溶液和 20 μg/mL 的 CUR-HP-β-CD 包合物水溶液各 2 份。1 份存于棕色量瓶中, 1 份存于普通量瓶中, 室温自然放置, 于试验的第 50 天取样测定, 考察其稳定性。室温 (25~30 °C) 自然放置 50 d 后, 存于棕色量瓶中样品的测定结果为 CUR 乙醇溶液的质量浓度为 16 μg/mL, CUR-HP-β-CD 包合物水溶液的质量浓度为 20 μg/mL; 普通量瓶中样品的测定结果为 CUR 乙醇溶液的质量浓度为 0 μg/mL, CUR-HP-β-CD 包合物水溶液的质量浓度为 19 μg/mL, CUR 剩余量为 95%。由此可见, 将 CUR 制成 CUR-HP-β-CD 包合物后, 明显改善了其溶液不稳定的特性。

3 讨论

本实验建立了 HPLC 检测 CUR 的分析方法, 该

方法简便易行, 精密度高、专属性强、回收率高, 可用于包合物中 CUR 的定量测定。实验中还考察了乙腈作为流动相, 峰形虽好, 但保留时间过长。

本研究中采用冷冻干燥法与搅拌法相结合制备了 CUR-HP-β-CD 包合物。包合工艺的优化采用正交试验设计, 结果综合直观分析和方差分析, 确定优化工艺为包合温度 40 °C, CUR 与 HP-β-CD 质量之比为 1:5 (mg/g) (对应样本量为 0.3 g CUR), 包合时间 3 h, 按优化工艺制备了 CUR-HP-β-CD 包合物。包合率表征包合物的形成, 而包合物收率在实际生产中具有重要意义, 综合考虑按照包合率和包合物收率的权重各为 0.5 优选指标。经验证, 包合率达 97%, 说明游离的 CUR 量很少; 各组试验的包合物收率均好, 优化后的包合物收率高达 99%, 表明原材料损失小, 优化工艺成功。

相溶解度法表明, 最终的包合物是按照物质的量 1:1 形成的, 但实际制备中物质的量 1:1 投料包合并不完全。试验所选包合材料 HP-β-CD 不同于 β-CD, 其在水中溶解度高且溶于乙醇, 综合考虑工业化的生产成本等因素, 在达到明显提高 CUR 溶解度的目的下, 实验中未采用饱和溶液法。其中试放大实验有待进一步研究。

CUR 的脂溶性较大, 在测定 P 值的过程中, 为了避免 CUR 在水相中质量浓度过低而引入误差, 将油相与水相的比例设定为 1:10。 P 可以表征药物的膜透过性。

CUR-HP-β-CD 包合物的形成能明显提高 CUR 的溶解度和稳定性。有文献报道, 将 CUR 制成脂质体^[9]、以纳米材料包裹 CUR^[10-11], 以提高其生物利用度和溶解性, 但都存在 CUR 的渗漏问题。本实验制备的包合物是固体粉末, 较液体形态稳定性好。包合过程本身是一种物理过程, 实验过程采取避光措施, 可以有效的保证包合物收率。选择的包合材料 HP-β-CD 生物相容性好, 几乎无溶血性和肾毒性, 是 FDA 批准的第一个可以静脉注射的 β-CD 衍生物。包合物与原药的生物利用度及药理学活性等的比较有待进一步实验研究。

参考文献

- [1] 余美荣, 蒋福升, 丁志山. 姜黄素的研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 828-831.
- [2] 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 等. 姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 附 18-附 21.
- [3] 张 娟, 金 城, 骆骄阳, 等. 姜黄素类化合物体外抗

- 凝血与抗血栓作用研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2070-2073.
- [4] 罗廷顺, 李洪文, 刘正文, 等. 姜黄素的提取分离与药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 102-107.
- [5] 崔 晶, 翟光喜, 姜红祥. 姜黄素微乳的研制及其性质研究 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 39(24): 1877-1880.
- [6] Lao C D, Ruffin M T 4th, Normolle D, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2006, 6(4): 10.
- [7] 胡士高, 孙 备, 杨士友. 羟丙基- β -环糊精在注射剂中的应用研究进展 [J]. 中国药业, 2010, 19(13): 1-3.
- [8] Yano H, Kleinebudde P. Improvement of dissolution behavior for poorly water-soluble drug by application of cyclodextrin in extrusion process: comparison between melt extrusion and wet extrusion. [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 11(2): 885-893.
- [9] 许汉林, 孙 芸, 邵继征, 等. 姜黄素脂质体的制备及理化性质考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(10): 1363-1365.
- [10] 琚 辉, 郝存江, 尹 飞, 等. 姜黄素固体脂质纳米粒的制备及表征 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 420-426.
- [11] Bisht S, Feldmann G, Soni S, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2007, 5(11): 3.

关于举办 2012 年中国药学会 暨第十二届中国药师周的通知（第二轮）

由中国药学会、江苏省人民政府共同主办，南京市人民政府、江苏省食品药品监督管理局、中国药科大学承办，南京市食品药品监督管理局、江苏省药学会、南京圣和药业有限公司、广西梧州制药（集团）股份有限公司等协办的 2012 年中国药学会暨第十二届中国药师周大会，定于 2012 年 11 月 12 日至 14 日在江苏省南京市举行。

一、大会时间和地点

时间：2012 年 11 月 13 日至 14 日，12 日报到；地点：主会场设在南京市金陵国际会议中心。详细信息请见 9 月底发出的第三轮通知。

二、征文范围和要求

1. 大会征文：欢迎广大药学科科技人员积极参会和投稿，征文范围包括药学各分支学科即中药和天然药物、药物化学、生化与生物技术药物、海洋药物、制药工程、药剂、抗生素、药物分析、医院药学、老年药学、药事管理、军事药学、药物流行病学、应用药理、药物经济学、药学史、药物临床评价研究、药物安全评价研究、医药知识产权研究、生物药品与质量、药物信息研究与利用等相关领域内容。

2. 征文要求：请参会代表提交未在公开发行人期刊发表的科研论文、专题报告或综述，每篇字数控制在 4 000 字以内，统一采用 Word 文档编辑，论文格式和参考文献请参照《中国药理学杂志》2012 年第 1 期稿约要求，文责自负。

3. 注意事项：请将论文电子稿以 Word 格式编辑后发 E-mail 至：yxhxs@vip.163.com，并注明稿件所属专业及作者姓名、单位、联系电话、电子邮箱，以便于论文评审及制作论文集光盘。我们收到每篇稿件后，将及时给作者邮件回复。征文截止日期：2012 年 9 月 20 日。

三、论文评奖

由两院院士及著名药学专家组成大会论文评审委员会，将遴选出 200 篇论文在分会场报告交流。根据现场论文报告情况，各分会场分别评出一等奖 1 名、二等奖 2 名、三等奖 3 名，奖励金额（含税）分别为 3 000、2 000、1 000 元人民币，并为获奖者颁发获奖证书。授予参会代表中国药学会继续药学教育 I 类学分 6 分。

四、壁报交流

大会期间进行论文壁报交流。提交论文代表可申请参加论文壁报交流，请在报名表上注明，经专家评审通过后将另行通知。请自行制作壁报，尺寸为宽 90 cm，高 200 cm，于报到当日提交大会签到处工作人员。

五、报名方式

传真、电子邮件、信件方式报名均可：请将回执表传真、发送电子邮件（yxhxs@vip.163.com）或邮寄至中国药学会学术部，注明详细地址和邮编，便于我们邮寄发票和下轮大会通知。只需要选择一种方式报名参会，已经提交回执表的代表不需要重复注册报名。代表现场报到时，报出个人姓名后即可领取大会指南、报告集、论文集光盘等大会学术资料。报名截止日期：2012 年 9 月 30 日。

六、大会情况查询

请登陆中国药学会网站（<http://www.cpa.org.cn>）查询大会情况。“2012 年中国药学会暨第十二届中国药师周报名回执表”、“各分支学科征文内容”、“中国药理学杂志稿约”请在中国药学会网站“关于举办 2012 年中国药学会暨第十二届中国药师周的通知（第二轮）”中下载。

（中国药学会）