

基于等温滴定量热技术表征的中药注射剂临床联合用药相容性评价

冯雪^{1,2}, 鄢丹^{1*}, 闫琰¹, 任永申¹, 张萍¹, 韩玉梅¹, 赵奎君², 肖小河^{1*}

(1. 解放军中药研究所解放军第三〇二医院, 北京 100039; 2. 首都医科大学附属友谊医院, 北京 100050)

摘要: 为建立一种快速评价中药注射剂临床联合用药相容性的方法, 采用等温滴定量热法 (isothermal titration calorimetry, ITC), 考察模式药益气复脉冻干粉针 (YQFM) 与常用联合用药维生素 C 注射液 (Vc) 及 5% 葡萄糖注射液 (5% GS) 的相容性, 以热力学参数吉布斯自由能 (ΔG)、焓变 (ΔH)、熵变 (ΔS) 判断溶合反应类型, 以反应活性谱判断反应热量变化, 辅以化学特征色谱法进行佐证。结果显示, YQFM 与 Vc 溶合过程中 $|\Delta H| > T|\Delta S|$, 为焓驱动反应, 且反应活性谱显示两者溶合放出大量热, 即溶合过程中化学反应起主导作用, 活性成分发生质变; 与 5% GS 溶合过程 $|\Delta H| < T|\Delta S|$, 为熵驱动反应, 且反应活性谱显示两者溶合放出较小热量, 即物理反应起主导作用, 活性成分被稀释, 未发生质变。化学特征色谱中特征成分的变化印证这一观点。借助 ITC 快速、灵敏、实时在线、差热功率补偿系统的技术优势, 及其结果参数多元化、量热变化易读取的特点, 该方法可作为中药注射剂临床联合用药相容性评价方法。

关键词: 等温滴定量热法; 中药注射剂; 相容性; 联合用药

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 03-0322-07

Compatibility evaluation of Chinese medicines injections based on isothermal titration calorimetry

FENG Xue^{1,2}, YAN Dan^{1*}, YAN Yan¹, REN Yong-shen¹, ZHANG Ping¹,
HAN Yu-mei¹, ZHAO Kui-jun², XIAO Xiao-he^{1*}

(1. China Military Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China;

2. Friendship Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: The paper is to report the establishment of a method for quickly evaluating compatibility of Chinese medicines injections. Isothermal titration calorimetry (ITC) was used to evaluate compatibility of Yiqifumai (YQFM) and vitamin C injection (Vc) / 5% glucose injection (5% GS). The diversification of Gibbs free energy (ΔG), enthalpy (ΔH) and entropy (ΔS) were used to decide reaction types of colliquesation procedures of different injections. The reactive profiles were used to determine signs and quantity of heat. And high performance liquid chromatography (HPLC) was used as a supportive method for ITC. Then, feasible binding sites were analyzed based on the information of spatial structures of major compositions. During the colliquesation procedure of YQFM and Vc, $|\Delta H| > T|\Delta S|$, so, the reaction is enthalpy-driving. And the reactive profile showed that a big deal of heat was given out during the procedure. Obviously, chemical reactions happened and the major compositions changed. On the other side, the reaction of YQFM mixed with 5% GS was entropy-driving, because $|\Delta H| < T|\Delta S|$. The reactive profile showed there was a little heat gave out. So, non-chemical reactions happened, and the major compositions did not change. The conformity

收稿日期: 2010-08-30.

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09308-005, 2009ZX09502-003, 2009ZX10005-017); 国家自然科学基金项目 (30873385, 30701109); 北京市自然科学基金项目 (7112128); 中药资源系统研究与开发利用省部级共建国家重点实验室培育基地开放基金资助。

*通讯作者 Tel: 86-10-66933322, Fax: 86-10-63879915, E-mail: pharmacy302@126.com

existed between the results of ITC and HPLC. ITC could be used to evaluate the compatibility of Chinese medicines injections because of the advantages of ITC, such as real time, fast, sensitive and having more parameters.

Key words: isothermal titration calorimetry; Chinese medicines injection; compatibility

中药注射剂在临床中广泛使用, 为满足基础疾病及并发症等治疗需要, 经常需要联合用药。但由于不同药物性质的差异, 药物合用可能会导致原有物质基础的改变、药效降低, 甚至不良反应的发生。现用于评价联合用药安全性的方法主要有肉眼观察法、不溶性微粒检测法^[1, 2]、pH 值测定法^[3, 4]、渗透压检测法^[4, 5]、HPLC 法^[5-9]等。运用这些方法对药物合用前后理化性质进行检测, 给临床安全用药提供参考, 但这些方法只能检测最终结果, 缺乏过程信息, 不能同时兼顾物理、化学信息, 因此亟待建立一种同时兼顾物理、化学特征变化的方法, 在线灵敏快速测定药物合用后理化特征的变化。

等温滴定量热法 (isothermal titration calorimetry, ITC) 是一种微量热方法, 以参加反应的物质总浓度变化和反应的热量变化为函数, 结合一定的数学模型, 获取热力学参数。ITC 具有灵敏度高、实时在线等特点, 并且具有差热功率补偿系统, 可以快速平衡以适应连续滴定。一次滴定可以获得多个热力学参数, 如吉布斯自由能变化 (ΔG)、反应焓变 (ΔH)、反应熵变 (ΔS) 及平衡常数 (K)^[10]。ITC 可以借助参与反应的分子结构特征, 将热力学参数与反应过程联系起来^[11], 根据热力学参数的相互间关系可以进一步判断滴定反应的类型^[12, 13]。ITC 可以在线监测快反应, 目前主要应用于大分子和/或小分子的相互作用^[14], 环境对反应的影响以及酶动力学等研究领域^[15, 16], 但尚未见将此法用于评价注射剂临床联合用药相容性的相关报道。

本研究以益气复脉冻干粉针 (Yiqifumai injection, YQFM) 为模式药, 根据其临床常用联合用药选择维生素 C 注射液 (Vc) 及 5% 葡萄糖注射液 (5% GS) 为合用注射剂, 采用 ITC 方法对两种合用注射剂与益气复脉冻干粉针水溶液溶合后热量特征信息进行采集, 得到反应活性谱, 获得相应的热力学参数, 判断反应的类型, 以 HPLC 图谱显示的有关物质加以验证, 并依据主要成分化学结构特点推测可能结合的部位, 捕获其共性特征, 以期建立一种快捷、灵敏的中药注射剂临床配伍相容性评价方法。

材料与方法

仪器与材料 NANO ITC 等温滴定量热仪 (美国 TA 公司), 仪器最低检测限为 0.1 nJ, 基线稳定性为 20 nW, 25 °C 时温度稳定性为 0.000 2 °C, 工作温度为 2~80 °C, 响应时间 12 s。安捷伦 1200 高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司)。注射用益气复脉冻干粉针 (批号: 090702, 天津天士力之骄药业有限公司), 注射用灭菌水 (批号: 09110118, 北京市永康药业有限公司), 5% 葡萄糖注射液 (批号: 091028257, 石家庄四药有限公司), 维生素 C 注射液 (批号: 1001301, 天津金耀氨基酸有限公司)。对照品人参皂苷 Rb₁ (1110704-200420) 购自中国药品生物制品检定所。

等温滴定量热法

供试品制备 取 YQFM 适量, 加注射用灭菌水溶解, 使其终质量浓度为 0.052 mg·mL⁻¹。

实验过程 在样品池中注满被滴定溶液, 恒温至 25 °C, 控制搅拌速率为 300 r·min⁻¹, 待仪器自动平衡后, 记录 60 s, 开始滴定, 连续滴定 25 滴, 每滴 4 μL, 间隔时间为 300 s。Launch NanoAnalyze 软件进行数据采集并进行分析。

参数及计算 每一次滴定都会伴随着热量的变化, 并达到平衡。假设每一次的热量变化为 Q , 则得到相应的计算方程^[12, 17]:

$$Q = V\Delta HC_M^b \quad (1)$$

$$\frac{Q}{n_L} = \Delta_r H_m^q \frac{C_M^b}{C_L^0} \quad (2)$$



$$\frac{[ML]}{C_L^f C_M^f} = K \quad (4)$$

以上各式中, V 是体积, $\Delta_r H_m^q$ 是摩尔反应焓, n_L 为样品池中反应物总物质的量, C_L^0 和 C_M^0 分别代表样品池中和滴定池中两种注射液的总浓度, C_M^b 是已经与样品池中样品反应的滴定液浓度, C_L^f 和 C_M^f 分别代表样品池中和滴定池中未反应的浓度, K 是该反应的平衡常数; $[ML]$ 为反应生成物的总浓度, $[ML] = C_M^b$; $C_M^f = C_M^0 - C_M^b$; $C_L^f = C_L^0 - C_M^b$ 。

由公式 (4) 可得:

$$\frac{C_M^b}{(C_M^0 - C_M^b)(C_L^0 - C_M^b)} = K \quad (5)$$

由 (5) 式可得:

$$K(C_M^b)^2 - (C_L^0 K + C_M^0 K + 1)C_M^b + K C_L^0 C_M^0 = 0 \quad (6)$$

$$C_M^b = \frac{(C_L^0 + C_M^0 + \frac{1}{K}) - \sqrt{(C_L^0 + C_M^0 + \frac{1}{K})^2 - 4C_L^0 C_M^0}}{2} \quad (7)$$

将 (7) 式代入 (2) 式可得:

$$\frac{Q}{n_L} = \Delta_r H_m^q \frac{(C_L^0 + C_M^0 + \frac{1}{K}) - \sqrt{(C_L^0 + C_M^0 + \frac{1}{K})^2 - 4C_L^0 C_M^0}}{2C_L^0} \quad (8)$$

$$= \frac{\Delta_r H_m^q}{2} \left[\left(1 + \frac{C_M^0}{C_L^0} + \frac{1}{C_L^0 K} \right) - \sqrt{\left(1 + \frac{C_M^0}{C_L^0} + \frac{1}{C_L^0 K} \right)^2 - 4 \frac{C_M^0}{C_L^0}} \right] \quad (9)$$

Launch NanoAnalyze 软件可运用上述公式对实验所得数据进行分析, 将实验用样品浓度输入, 软件自动对反应活性谱进行分析, 经过拟合可得到两种注射剂溶合的热力学参数反应焓变 ΔH 及平衡常数 K , 根据热力学参数关系式 (1)、(2) 进而求得反应的吉布斯自由能 ΔG 及熵变 ΔS , 其中 R 为气体常数^[12, 13]。

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (10)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (11)$$

高效液相色谱法

供试品制备 取 YQFM 内容物适量, 溶于注射用灭菌水中, 作为母液。取母液一份加灭菌水稀释至 $0.026 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。另取母液一份加灭菌水稀释至 $0.052 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 分别取稀释后溶液与等体积 5% GS、Vc 混合, 制备成混合溶液。

对照品制备 精密称取人参皂苷 Rb₁ 对照品 6 mg, 甲醇定容于 50 mL 量瓶中, 作为对照品母液。将对照品母液稀释为 10、20、30、40 和 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

液相条件 色谱柱为 HALO C₁₈ (75 mm × 4.6 mm, 2.7 μm)。流动相为 A: 水; B: 乙腈。梯度洗脱: 0~5 min, 15% B; 5~10 min, 15%~17%; 10~20 min, 17%~27% B; 20~25 min, 27%~33.5% B; 25~45 min, 33.5%~60% B; 45~50 min, 60%~50% B。流速 $0.25 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 检测波长 203 nm, 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$, 进样量 5 μL 。

结果

1 等温滴定热法

1.1 反应活性谱 等温滴定热仪通过记录每一次滴定反应产生的热量变化得到两种注射液溶合的反应过程谱 (功率-时间谱), 若图谱峰向上, 则溶合过程中放出热量; 若图谱峰向下, 则溶合过程中吸收热量^[18, 19]。分别对每一个滴定峰进行积分, 则得到连续滴定过程中热量变化的图谱 (热量-滴定次数谱)。反应过程谱和热量变化谱统称为反应活性谱。

应用 ITC 方法分别考察 YQFM 与 5% GS、Vc 的相容性, 反应活性谱如图 1、图 2 所示。图 1a、图 2a 中曲线为两种注射剂滴定结果。为扣除滴定液与样品池中溶剂相互作用产生热量, 考察了 5% GS、Vc 与无菌水的滴定反应。扣除背景信息后, 对滴定峰进行积分, 得到的滴定过程热量变化图谱如图 1b、图 2b 所示。

将注射液的浓度输入 Launch NanoAnalyze 软件中, 其中以人参皂苷 Rb₁ 浓度计量益气复脉冻干粉针水溶液的浓度。应用软件对所得数据进行分析, 经过拟合可得到两种注射剂溶合的热力学参数反应焓变 ΔH 及反应常数 K , 根据公式 (10)、(11) 可计算出反应的吉布斯自由能 ΔG 及熵变 ΔS , 见表 1。

Table 1 Thermodynamics parameters of colliquesfaction between different injections. Vc: Vitamin C; YQFM: Yiqifumai injection

Sample	K	$\Delta H/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta G/\text{kJ}$	$\Delta S/\text{kJ}\cdot\text{K}^{-1}$	$-T\Delta S/\text{kJ}$
5%GS+YQFM	2.26×10^3	-0.04	-36.26	-0.12	-36.22
Vc+YQFM	5.00×10^3	-50.00	-38.23	0.04	11.77

1.2 不同注射剂滴定结果比较分析 从反应活性谱可以看出 YQFM 与两种注射剂滴定产生的反应过程谱中峰形有较大差异。其中与 5% GS 滴定产生的图谱渐变性强, 且热量变化图谱中平均每滴放出的热量约为 40 μJ , 提示 YQFM 与 5% GS 溶合过程中主要发生了物理反应。YQFM 与 Vc 滴定的反应过程谱渐变性强, 规律明显, 且热量变化谱中每滴放出的热量均大于 1 800 μJ , 提示 YQFM 与 Vc 滴定过程中, 可能有化学键的生成或断裂。

从表 1 中可以看出, 扣除滴定注射剂对溶剂的作用后, 5% GS、Vc 与 YQFM 反应的 ΔG 均为负值, 由此可以判断出两种注射液与益气复脉冻干剂的溶合均发生了自发的反应^[11]。公式 (11) 显示 ΔG 由 ΔH 及 $-T\Delta S$ 两部分组成, 这两部分对吉布斯自由能贡献的大小决定了反应的类型^[11]。

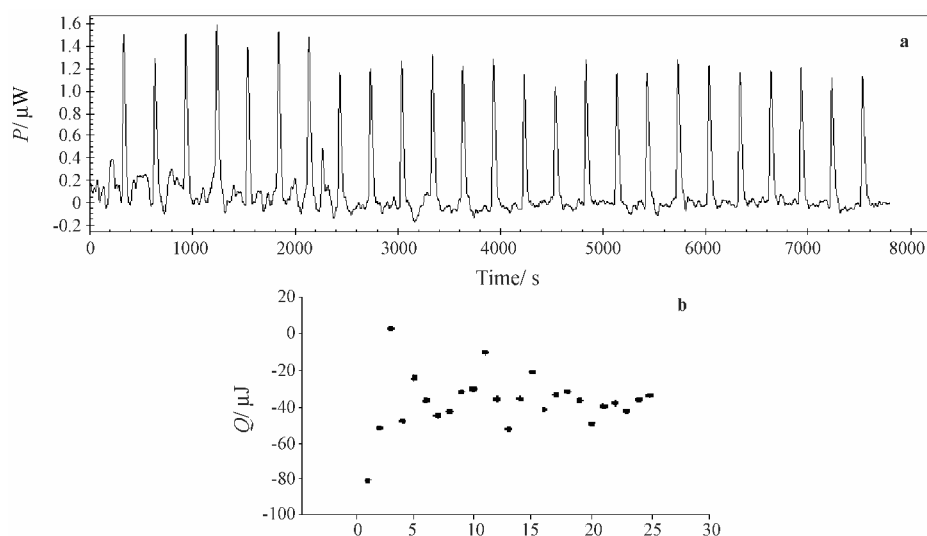


Figure 1 The reactive profiles of colligefaction between 5% glucose solution (5% GS) injection and YQFM injection. 25 °C, stirring rate 300 r·min⁻¹, timelike interval 300 s. a: Titration curve of 5% GS and YQFM; b: The illustration of heat variation

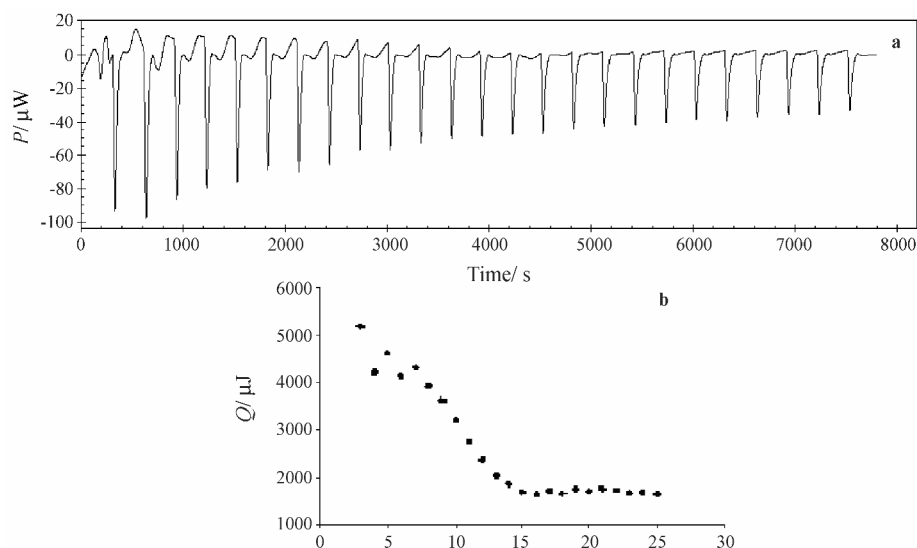


Figure 2 The reactive profiles of colligefaction between vitamin C (Vc) injection and YQFM. a: Titration curve of Vc and YQFM; b: The illustration of heat variation

若 $|\Delta H| > T|\Delta S|$, 则该反应为焓驱动反应, 即为化学反应。

若 $|\Delta H| < T|\Delta S|$, 则该反应为熵驱动反应, 即为物理反应。

不同注射剂间滴定产生的 ΔG 、 ΔH 、 $-T\Delta S$ 见图 3。从图 3 中可以直观判断出 Vc 与 YQFM 之间的溶合过程为化学反应, 而 5% GS 与 YQFM 之间的溶合过程为物理反应。可以推断, Vc 与 YQFM 溶合后, 物质基础发生了转变。因此, 在阐明物质基础改变对机体的影响前, 临床用药中应避免 Vc 与益气复脉冻干粉针混合使用。

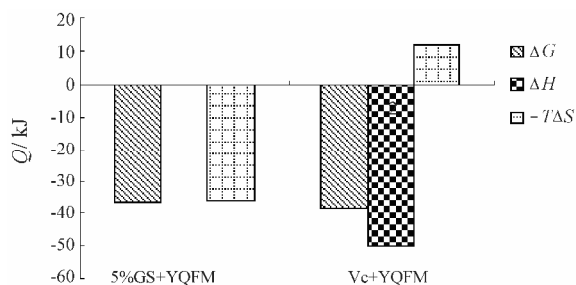


Figure 3 Comparison of thermodynamics parameters

2 高效液相色谱方法

2.1 皂苷含量测定 测定样品的特征图谱如图 4 所示, 得供试品中含有人参皂苷 Rb₁ 浓度为 24.8 μg·mL⁻¹

即 $44.8 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

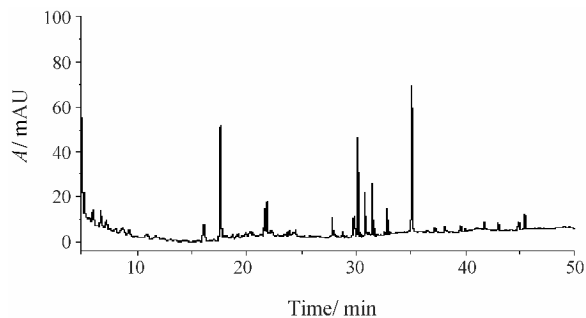


Figure 4 Typical chromatogram of YQFM

2.2 不同注射剂混合的液相图谱 Vc与益气复脉冻干粉针溶合的特征图谱如图5所示。从图中可以看到,两种注射剂溶合后,液相图谱发生了变化。

5% GS与YQFM溶合的液相图谱如图6所示。从图中可以看到,两种注射剂溶合后,没有明显的色谱峰的变化。

YQFM分别与Vc、5% GS混合后,肉眼观察无

明显变化。经HPLC测定后,分别对YQFM与5% GS、Vc溶合后的液相图谱与原图谱进行比较,发现混合后的图谱有3种变化趋势:①峰的数目发生了变化,如图5a中色谱峰减少,图5b中色谱峰增加;②保留时间发生了变化,如图5c所示;③相对峰面积发生了变化,如图5d所示。应用夹角余弦法进行相似度分析,结果显示,YQFM与5% GS溶合后与YQFM图谱相似度为0.90,而YQFM与Vc溶合后与YQFM

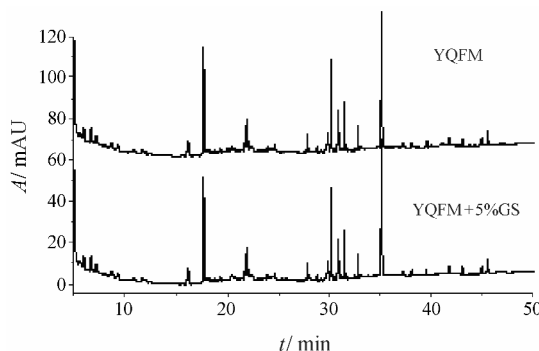


Figure 6 Finger prints of YQFM mixed with 5% GC injections

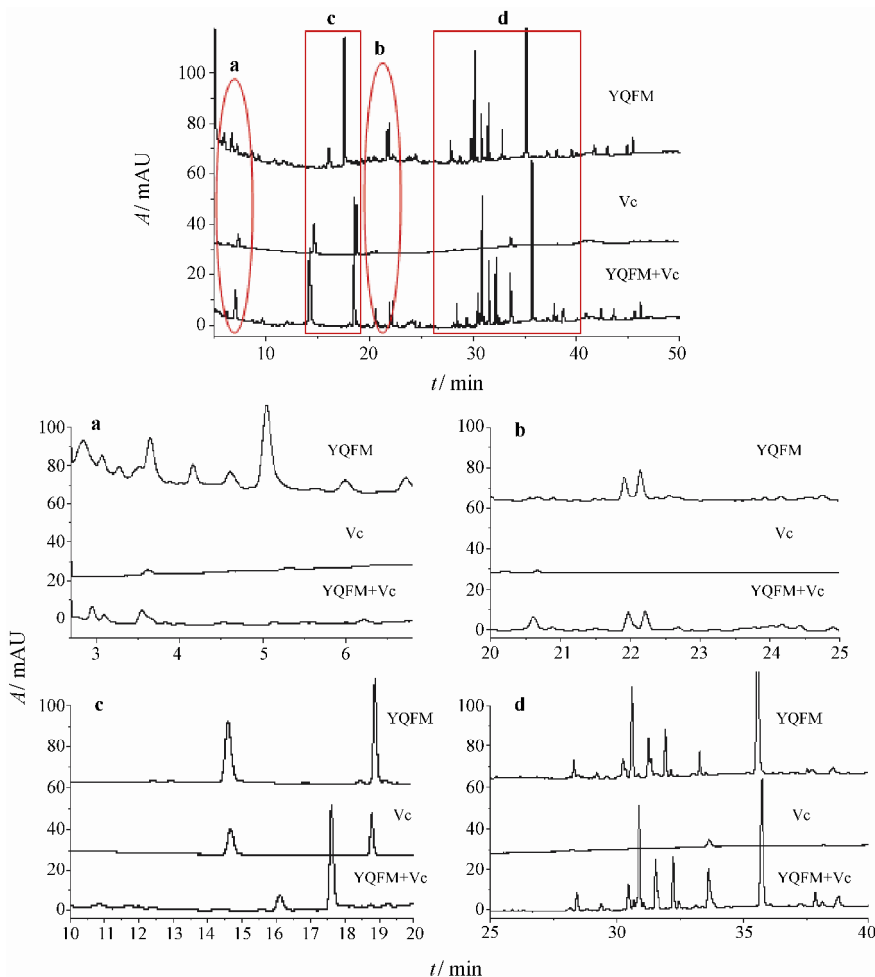


Figure 5 Typical chromatograms of YQFM mixed with Vc injections

图谱相似度为 0.56。可见 YQFM 与 Vc 溶合后, 使 YQFM 图谱发生了显著的变化, 而 5% GS 与 YQFM 溶合后, 图谱没有显著改变。由此提示: Vc 可使 YQFM 化学成分发生变化。该项实验结果对 ITC 方法所得结果加以验证, 显示出 ITC 方法定性判断的准确性及可靠性。

2.3 不同注射液溶合过程推测 益气复脉冻干粉针剂的主药为红参, 而红参中含有大量的皂苷。这些皂苷大部分为达玛烷型四环三萜结构。维生素 C 在水溶液中主要以烯醇式存在^[20]。当 Vc 滴定到 YQFM 水溶液中时, 可以使糖苷键断裂; 并且烯二醇可能会使苷元中羟基氧化, 皂苷中双键还原。此外, 两种溶液中羟基可相互形成氢键, 产生热量。但分子间氢键形成所产生的热量远远小于化学键的断裂或生成, 因此推测 Vc 滴定 YQFM 产生的热量变化, 主要是基于化学反应产生的热量变化。

葡萄糖有船式和椅式两种空间异构体^[21]。5% GS 中含有大量的羟基, 可与皂苷形成氢键。但同时由于空间位阻过大, 限制了葡萄糖的结合位点及结合数量, 所以热量变化较小。

结论

本文采用 ITC 方法测定了 YQFM 与 Vc 注射液、5% GS 合用后的热力学特征信息, 并借助此判断相应的物理、化学特征信息的变化, 为注射剂临床合用安全性评价提供技术参考。以人参皂苷 Rb₁ 计量益气复脉冻干粉针水溶液的浓度, 结果表明 YQFM 与 Vc 滴定反应的吉布斯自由能 $\Delta G < 0$, 显示两种注射剂溶合时发生了自发的反应, 根据 $|\Delta H| > T|\Delta S|$, 表示两种注射液间发生的反应为焓驱动反应, 即为发生了化学变化。而 YQFM 与 5% GS 溶合的热力学参数 $\Delta G < 0$, $|\Delta H| < T|\Delta S|$ 显示此两种注射液溶合时主要为物理反应。以上两个结论可以从高效液相色谱方法中的结果得到验证。此外, 本研究尝试从化学结构式角度推测不同注射剂溶合发生变化的可能原因, 如需明确反应机制, 还需进一步实验验证。

ITC 具有灵敏度高、操作简便、干扰因素少、重现性好等特点, 通过仪器等温功率补偿系统, 体系在线滴定时可以快速达到基线平衡, 以适应连续滴定, 增加测量准确性。无须知道反应溶液中全部成分即可通过参数判断反应类型, 对物质基础不是十分明确的反应尤其适用。注射剂类药品特别是中药注射剂, 由于辅料的加入使得成分复杂多样。化学方法研究药

物合用基于较明确的物质基础, 但由于注射剂合用的成分复杂性, 及发生反应的物质基础不确定性, 致使化学方法在该领域研究中有一定的局限性。ITC 法可以有效的弥补无标准品、成分无紫外吸收引起的化学方法无法检定的弱点, 且具有较好的普适性及反应活性指纹谱特征, 因此, ITC 在注射剂合用及药物联合使用评价中有广阔的应用前景。

References

- [1] Shen GP. The change of insoluble particle before and after qingkailing injection compatibility with four kinds of antibiotics [J]. Chin J Clin Ration Drug Use (临床合理用药杂志), 2009, 19: 43-45.
- [2] Pan L. Detection of insoluble particles in 6 traditional Chinese medicine injections [J]. China Pharm (中国药房), 2008, 6: 56-58.
- [3] Xiao XJ, Liu HY. Studies on stabilities of Qingkailing injections after used together with transfusions and antibiotics [J]. Med Pharm Yunnan (云南医药), 2008, 3: 64-65.
- [4] Xiong QJ, Zhu XS, Zheng F. Studies on Danhong injections and 5 kinds of transfusions [J]. China Pharm (中国药师), 2009, 8: 167-168.
- [5] Zhang YM, Yan D, Zhang P, et al. Quality control of Shuanghuanglian freeze-dried powder for injection based on its HPLC-ELSD fingerprints and biological profiles [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2010, 45: 93-97.
- [6] Zhu SM, Kuang R, Wang D, et al. Investigation of osmotic pressure and hemolysis ratio in Shenmai injection [J]. Drug Eval Res (药物评价研究), 2010, 1: 11-14.
- [7] Lu J, Li SF, Ma BZ, et al. Pansporin and 3 kinds of transfusions [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2008, 11: 76-78.
- [8] Hu CW, Xu MZ, Ma Y, et al. Determination of the allergic impurities in the parenteral injection of Chinese traditional medicines containing *Salvia miltiorrhiza* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 518-522.
- [9] Zhang B, Zhou XX, Wu JG, et al. Studies on stabilities of Shenmai injections after used together with fructose injections and physiological salt solution [J]. J Emerg Tradit Chin Med (中国中医急症), 2008, 12: 90-92.
- [10] Tan F. Studies on the Interactions Between Quinolone Drugs and Biological Materials (诺酮药物与生物大分子相互作用的研究) [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2005.
- [11] Li YS, Xia XX, Li XH, et al. Application of microcalorimetric in the science of life [J]. Chem Ind Times (化工时刊), 2007, 21: 64-67.

- [12] Hiroyasu O, Adrian VC, Dong X, et al. Strongest and most specific HIV-1 protease inhibitors have both strong enthalpy and entropy binding components [J]. *Protein Sci*, 2002, 11: 1908-1916.
- [13] Wu B, Wang LS, Gao PJ. The study on configuration and conformation of *p*-nitrophenyl-cellobiose combined to exocellobiohydrolase [J]. *Sci China Ser C (中国科学 C 辑)*, 2008, 6: 35-43.
- [14] Gulden CU, Nicola LBP. Thermodynamics of binding interactions between divalent copper and chitin fragments by isothermal titration calorimetry [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, 81: 8-13.
- [15] Xu H, Zhu QQ, Lu J, et al. Studies on thermodynamic nature of stereoselectivity for ruthenium (II) polytridyl complex binding to DNA [J]. *Inorg Chem Commun*, 2010, 13: 711-714.
- [16] Johannes B, Erik N, Vegard L, et al. Prediction of species specific forest inventory attributes using a nonparametric semi-individual tree crown approach based on fused airborne laser scanning and multispectral data [J]. *Remote Sens Environ*, 2010, 114: 911-924.
- [17] Liu P, Li X, Pan M. Binding thermodynamic constants of alkaline earth metal ions with 18-crown-6 studied by microcalorimetry [J]. *Acta Phys Chim Sin (物理化学学报)*, 2008, 24: 161-164.
- [18] Jiao M. Studies on the Unfolding of Catalase and the Interaction of Catalase with Superoxide Dismutase (过氧化氢酶去折叠及其超氧化物歧化酶相互作用的研究) [D]. Wuhan: Wuhan University, 2003.
- [19] Liu M. Studies on Solution Thermodynamics of Protein and Its Model Molecules (蛋白质及其模型分子的溶液热力学研究) [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2007.
- [20] Zheng H. *Pharmaceutical Chemistry (药物化学)* [M]. 5th ed. Beijing: The People's Medical Publishing House, 2006: 398-401.
- [21] Yao XS. *Naturally Occurring Drugs Chemistry (天然药物化学)* [M]. 4th ed. Beijing: The People's Medical Publishing House, 2006: 18-21.

关于推荐 2011 年中国药学会-石药集团青年药剂学奖的通知

中国药学会-石药集团青年药剂学奖是中国药学会与石药集团共同设立的青年药剂学奖,旨在奖励中国优秀青年药剂学工作者,致力于创新药物制剂研究。该奖项面向全国,从 2009 年起每年评选一次,每次奖励 6 名从事创新药物制剂研究的青年学者,奖励金额(含税)为每人 20000 元人民币,同时颁发获奖证书。

有关评奖条件、申报方式和推荐材料要求等事宜可从中国药学会网站 (www.cpa.org.cn) 查询相关通知。

申报截止时间:

2011 年 4 月 30 日,以邮戳为准。

联系方式:

地址:北京市朝阳区建外大街四号建外 SOHO 九号楼 1802 室; 邮编: 100022

联系人: 孙文虹 (010-58699280-819)、范玫杉 (010-58699280-820)

E-mail: sunwenhong2002@163.com; yxfms@163.com