

• 制剂与质量 •

荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒的制备及其稳定性研究

孙 斌¹, 丁安伟^{2*}, 张 丽²

(1. 江苏省中医药研究院 江苏省现代中药制剂工程技术研究中心, 江苏 南京 210028;

2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046)

摘要:目的 制备荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒,并优化其制备工艺。方法 以粒径、分散度、包封率和载药量为指标,对溶剂挥发法、溶剂扩散法和溶剂-非溶剂法制备荆芥内酯纳米粒进行比较。在单因素考察基础上,采用正交设计法对纳米粒的处方和溶剂-非溶剂法制备工艺进行优化,并考察了 4 ℃ 和 25 ℃ 条件下纳米粒溶液的稳定性。**结果** 溶剂-非溶剂法制备的荆芥内酯纳米粒形态圆整,大小均匀,平均粒径(80.3±1.75) nm,分散度 0.014 4±0.006 25,包封率可达 52.53%±0.97%,载药量 27.56%±0.91%,显著优于溶剂挥发法和溶剂扩散法,且具有良好的稳定性。**结论** 溶剂-非溶剂法制备荆芥内酯纳米粒具有工艺简便,粒径和分散度小,包封率和载药量高,重复性好,质量稳定的优点。

关键词:荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒;溶剂-非溶剂法;正交设计;稳定性试验

中图分类号:R283.6;R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)12-1799-05

Preparation of schizonepetin poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles and its stability

SUN E¹, DING An-wei², ZHANG Li²

(1. Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Jiangsu Engineering Research Center for Pharmaceutical Preparation, Nanjing 210028, China; 2. College of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Abstract: Objective To study schizonepetin poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles (ST-PLGA-NP) and optimize its formulation. **Methods** ST-PLGA-NP was prepared by comparing with solvent evaporation method, solvent diffusion method, and solvent-nonsolvent method through taking particle diameter, dispersity, encapsulation ratio and loading dose as indexes. The orthogonal design was used for seeking the optimum formulation and preparing technics in solvent-nonsolvent method based on single factor tests. The stability of ST-PLGA-NP, which was obtained with optimum formulation, was observed at 4 ℃ and 25 ℃. **Results** The shape of ST-PLGA-NP with solvent-nonsolvent method was roundness, size was well-distributed, the mean diameter was (80.3±1.75) nm, the dispersity was 0.014 4±0.006 25, the encapsulation ratio was up to 52.53%±0.97%, the ST loading in the nanoparticles was 27.56%±0.91%, which were remarkably higher than other two methods, and its stability was good. **Conclusion** The solvent-nonsolvent method used for preparing ST-PLGA-NP has the advantages of simple technics, small diameter and dispersity, higher encapsulation ratio and loading dose, and good repeatability and stability.

Key words: schizonepetin poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles (ST-PLGA-NP); solvent-nonsolvent method; orthogonal design; stability test

荆芥内酯(schizonepetin, ST)是从荆芥 *Schizonepeta tenuifolia* Briq. 中提取分离得到的单体化合物,具有很强的抗病毒活性和明显的解热、镇痛、抗过敏作用^[1]。ST 的溶解度小,采用常规制剂方法很难解决其因溶解性差而导致的制剂生物利用度低的问题。因此拟以聚乳酸乙醇酸(poly(lactic-co-

glycolic acid, PLGA)为载体材料,采用溶剂-非溶剂法制备荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒(schizonepetin poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles, ST-PLGA-NP)。本实验在单因素试验考察的基础上,采用正交设计法对 ST-PLGA-NP 的处方和制备工艺进行优化,观察了荆芥内酯纳米粒

收稿日期:2007-02-08

基金项目:江苏省高校自然科学基金研究计划资助项目(02KJA360001);江苏省研究生创新工程资助项目(xm04-76)

作者简介:孙 斌(1982—),女,研究实习员,硕士,主要从事药物新剂型研究。 E-mail: sune0825@yahoo.com.cn

* 通讯作者 丁安伟

(schizonepetin nanoparticles, ST-NP)的形态、大小和粒径分布,优选出 ST-NP 的最佳制备工艺,并考察了按最佳工艺制备的 ST-PLGA-NP 在不同温度条件下的稳定性,从而解决其溶解性差的问题,提高 ST 的生物利用度,更好地发挥药物的疗效。

1 仪器与材料

Shimadzu AY220 电子分析天平(日本岛津公司);JY92—Ⅰ 超声波细胞粉碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司);JJ—1 精密增力电动搅拌机(常州国华电器有限公司);55P—7 型低温超速离心机(日本日立公司);Zetastzer—3000HSA 激光粒度分析仪(英国 Malvern 公司);Hitachi—6000 型透射电镜(日本日立公司);Bio—Tek 高效液相色谱仪(美国 Bio—Tek 公司);UV—2401PC 型紫外分光光度计(日本岛津公司);DZF—6050 型真空干燥箱(上海精密实验设备有限公司)。

ST(自制,采用 HPLC 主成分自身对照法测定质量分数为 99.69%);PLGA(自制,PLGA50/50, $M_w=10\ 000$);泊洛沙姆(F-68, $M_w=8\ 658$,南京威尔化工有限公司);二氯甲烷、无水乙醇、丙酮为分析纯,甲醇为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 ST-NP 的制备

2.1.1 溶剂挥发法^[2]:精密称取 10 mg ST 和 50 mg PLGA 溶于适量二氯甲烷溶剂中,加入一定体积 1%泊洛沙姆溶液,冰浴超声乳化 2 min 后,减压蒸发除去二氯甲烷,1%泊洛沙姆溶液定容于 50 mL 量瓶中,得到 ST-NP 的乳白色混悬液。

2.1.2 溶剂扩散法^[3]:精密称取 10 mg ST 和 50 mg PLGA 溶于适量丙酮中,再向其中滴加适量无水乙醇,构成有机相。机械搅拌下,将此有机相缓慢滴加到 1%泊洛沙姆水相中,继续搅拌 5 min 后,减压蒸发除去混合溶剂丙酮和无水乙醇,1%泊洛沙姆溶液定容于 50 mL 量瓶中,得到泛蓝色乳光的 ST-NP 胶体溶液。

2.1.3 溶剂-非溶剂法^[4]:精密称取 10 mg ST 和 50 mg PLGA 溶于适量丙酮中,构成有机相。配制 1%泊洛沙姆溶液,构成水相。将有机相用针头缓慢匀速注入以一定速度搅拌的水相中,继续搅拌一段时间后,减压蒸发除去丙酮。将溶液置于 50 mL 量瓶中,加水相至刻度,制得 ST-NP 的浅蓝色半透明胶体溶液。结果见表 1。

表 1 3 种制备方法的比较 (n=3)

Table 1 Comparison of three preparation methods (n=3)

制备方法	粒径/nm	分散度	封装率/%	载药量/%
溶剂挥发法	420.5±1.54	0.189 0±0.011 50	14.72±0.55	2.86±0.68
溶剂扩散法	256.4±1.77	0.074 1±0.006 34	23.66±0.35	4.52±0.44
溶剂-非溶剂法	154.5±1.23	0.026 1±0.004 89	36.90±0.29	6.87±0.33

2.2 ST-NP 的表征

2.2.1 外观形态观察:取 ST-NP 胶体溶液适量,加蒸馏水(0.22 μm 滤过)适量稀释,用质量浓度为 1.5%磷钨酸负染色,滴于镀膜的电镜铜网上,晾干后,置于透射电镜下观察,拍照,观察纳米粒的外观形态。

2.2.2 粒径大小和分布测定:取适量 ST-NP 的胶体溶液倒入比色皿中,调整激光入射角度为 90°,置于粒度分析仪上测定其平均粒径、分散度和粒度分布。

2.3 封装率和载药量的测定

2.3.1 色谱条件:色谱柱:江苏汉邦 Lichrospher C₁₈ (200 mm×4.6 mm, 5 μm);柱温:30 °C;流动相:甲醇-水(60 : 40);体积流量:1 mL/min;检测波长:220 nm。色谱图见图 1。

2.3.2 标准曲线的制备:取 ST 对照品 5 mg,精密称定,置 25 mL 量瓶中,加蒸馏水至刻度,得 0.201 2 mg/mL 对照品储备液。分别精密量取 0.1、0.5、

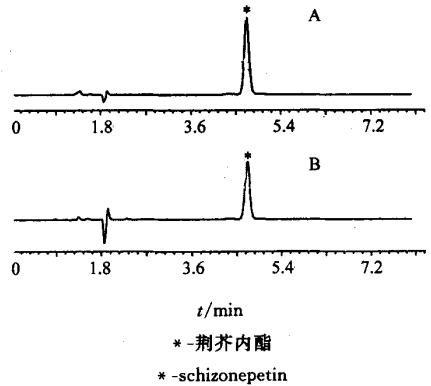


图 1 荆芥内酯对照品(A)和荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒(B)的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC Chromatogram of schizonepetin reference substance (A) and schizonepetin poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles (B)

1.0、1.5、2.0 mL 于 10 mL 量瓶中,加蒸馏水至刻度,分别进样 10 μL,记录峰面积。以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标绘制标准曲线,计算得回归方

程 $A=10\ 400\ 917\ C-6\ 604.09$, $r=0.999\ 9$, 表明 ST 在 $0.020\ 12\sim 0.402\ 4\ \mu\text{g}$ 与峰面积具有良好的线性关系。

2.3.3 供试品溶液的制备:将制得的 ST-NP 溶液用低温超速离心机 $40\ 000\ \text{r}/\text{min}$ 离心 $30\ \text{min}$, 静置后分别收集上清液和沉淀。从上清液中精密量取 $1\ \text{mL}$ 置 $10\ \text{mL}$ 量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,即得供试品溶液。将收集到的沉淀物,用蒸馏水适量洗涤 3 次,放入真空干燥箱中低温干燥,待干后称定质量,记为 W ,用于计算载药量。

2.3.4 精密度试验:精密吸取 $0.020\ 12\ \text{mg}/\text{mL}$ ST 对照品溶液 $10\ \mu\text{L}$,重复进样 6 次,记录峰面积,计算。结果其 RSD 为 1.28% 。

2.3.5 稳定性试验:取同一供试品溶液,分别于 0 、 2 、 4 、 6 、 8 、 10 、 $12\ \text{h}$ 进样 $10\ \mu\text{L}$,记录 ST 峰面积,计算其 RSD 为 1.69% ,表明供试品溶液在 $12\ \text{h}$ 内稳定。

2.3.6 重现性试验:取同一批样品,平行处理 6 份,制备供试品溶液,分别进样 $10\ \mu\text{L}$,记录 ST 峰面积,计算得其 RSD 为 2.13% 。

2.3.7 回收率试验:取同一批供试品溶液 $0.5\ \text{mL}$ 于 $10\ \text{mL}$ 量瓶中,平行 6 份,2 份 1 组,各组分别加入 $0.020\ 12\ \text{mg}/\text{mL}$ ST 对照品溶液 1.1 、 1.4 、 $1.7\ \text{mL}$,加蒸馏水至刻度,制备供试品溶液,进样 $10\ \mu\text{L}$,记录峰面积,计算得 ST 平均回收率为 95.95% ,RSD 为 2.18% 。

2.3.8 包封率和载药量的计算^[6]:将 HPLC 测得的供试品溶液 ST 峰面积代入标准曲线方程,得到上清液中 ST 的质量浓度,计算包封率和载药量。

包封率 = $(\text{ST 投药量} - \text{上清液中 ST 量}) / \text{ST 投药量} \times 100\%$

载药量 = $(\text{ST 投药量} - \text{上清液中 ST 量}) / W \times 100\%$

2.4 单因素的考察:将乳化剂泊洛沙姆的浓度、PLGA 用量、ST 用量、油相丙酮用量、水相用量、搅拌速度、搅拌时间、注射速度、注射孔径分别固定在 1% 、 $50\ \text{mg}$ 、 $10\ \text{mg}$ 、 $8\ \text{mL}$ 、 $50\ \text{mL}$ 、 $1\ 000\ \text{r}/\text{min}$ 、 $30\ \text{min}$ 、 $30\ \text{滴}/\text{min}$ 、 $7^\#$,只改变其中某一个条件进行考察。泊洛沙姆浓度分别考察 0.1% 、 0.5% 、 1.0% 、 2.5% 、 5.0% 5 种浓度;PLGA 用量考察 25 、 50 、 100 、 150 、 $200\ \text{mg}$ 5 种用量;ST 用量考察 5 、 10 、 15 、 $20\ \text{mg}$ 4 种用量;丙酮用量考察 5 、 8 、 10 、 15 、 $20\ \text{mL}$ 5 种体积;水相用量考察 20 、 40 、 50 、 60 、 $80\ \text{mL}$ 5 种体积;搅拌速度考察 500 、 $1\ 000$ 、 $2\ 000\ \text{r}/\text{min}$ 3 档转速;搅拌时间考察 10 、 30 、 $60\ \text{min}$;注射速度考察 15 、 30 、 $60\ \text{滴}/\text{min}$ 3 档;注射孔径考察 $4^\#$ 、 $7^\#$ 、 $9^\#$ 3 种。

结果得到搅拌速度 $1\ 000\ \text{r}/\text{min}$,搅拌时间 $30\ \text{min}$,注射速度 $60\ \text{滴}/\text{min}$ 。

2.5 正交试验

2.5.1 因素与水平:参考单因素考察结果,采用 7 因素 3 水平的正交设计考察乳化剂泊洛沙姆的浓度(A)、PLGA 用量(B)、ST 用量(C)、油相丙酮用量(D)、水相用量(E)、注射孔径(F)对 ST 纳米粒的粒径、分散度、包封率和载药量的影响,以确定最佳制备工艺。各因素水平见表 2。

表 2 因素与水平
Table 2 Factors and levels

水平	因素					
	A/%	B/mg	C/mg	D/mL	E/mL	F
1	0.5	25	5	5	20	4 [#]
2	1	50	10	10	50	7 [#]
3	2.5	100	20	20	80	9 [#]

2.5.2 正交试验设计及数据分析:采用多指标试验综合加权评分法处理数据。在加权评分时,考虑到粒径和分散度越小越好,而包封率和载药量越大越好,故将粒径和分散度的最小值定为 100 分,包封率和载药量的最大值定为 100 分。根据各指标的重要性,权重系数分别为 0.3 、 0.1 、 0.3 、 0.3 。以此为基础,进行正交试验的数据处理及方差分析,见表 3.4。

直观分析可知,A、B、C、D、F 因素对结果有显著性影响,而 E 因素影响不显著,故将 E 与 G 合并计算误差项。同时由极差大小可知,各因素影响大小次序为 $C>B>F>A>D$;另外通过比较各因素下各水平的评分总和可知,各因素的最优水平组合为 $A_1B_1C_3D_2F_1$ 。

方差分析结果表明,B、C 因素的 P 值均小于 0.01 ,表明 B、C 两因素对试验结果有极显著性影响;A、F 因素的 P 值均小于 0.05 ,表明 B、C 两因素对试验结果有显著性影响;而 D 因素对结果影响不显著。

综合直观分析和方差分析结果,并结合实际,确定最佳制备工艺为 $A_1B_1C_3D_2E_1F_1$,即乳化剂泊洛沙姆浓度 0.5% ,PLGA 用量 $25\ \text{mg}$,ST 用量 $20\ \text{mg}$,油相丙酮体积 $10\ \text{mL}$,水相体积 $20\ \text{mL}$,注射孔径 $4^\#$ 。

2.5.3 最佳工艺的验证试验:采用正交试验确定的最佳工艺条件制备 3 批样品,考察重现性,结果见表 5。透射电镜下 ST 纳米粒呈圆形,大小均匀,无黏连或贴壁现象,见图 2。激光粒度分析仪测定其平均粒径为 $(80.3\pm 1.75)\ \text{nm}$,分散度为 $0.014\ 4\pm 0.006\ 25$,呈偏正态分布,粒度集中分布在 $34.9\sim 178.0\ \text{nm}$,分布范围较窄,见图 3。HPLC 测得其平均包封率为

表 3 正交设计结果和分析

Table 3 Results and analysis of orthogonal design

序号	A	B	C	D	E	F	G	粒径/nm	分散度	包封率/%	载药量/%	综合评分
1	1	1	1	1	1	1	1	136.7	0.110 0	44.41	8.157	58.86
2	1	2	2	2	2	2	2	141.8	0.011 2	40.16	7.435	62.97
3	1	3	3	3	3	3	3	128.1	0.039 1	35.00	6.543	54.21
4	2	1	1	2	2	3	3	117.2	0.035 4	37.43	6.964	58.54
5	2	2	2	3	3	1	1	143.2	0.132 0	50.13	9.113	62.44
6	2	3	3	1	1	2	2	236.7	0.145 0	52.04	9.427	56.16
7	3	1	2	1	3	2	3	184.6	0.087 6	43.44	14.800	62.76
8	3	2	3	2	1	3	1	197.5	0.021 6	37.58	13.070	59.52
9	3	3	1	3	2	1	2	178.7	0.174 0	29.95	1.475	35.73
10	1	1	3	3	2	2	1	175.8	0.184 0	32.96	20.860	65.57
11	1	2	1	1	3	3	2	159.0	0.079 8	12.29	1.214	27.83
12	1	3	2	2	1	1	3	162.2	0.010 4	43.28	4.148	58.26
13	2	1	2	3	1	3	2	93.8	0.123 0	27.29	9.843	60.73
14	2	2	3	1	2	1	3	188.7	0.123 0	41.61	14.270	60.27
15	2	3	1	2	3	2	1	163.5	0.043 8	9.788	0.487	25.93
16	3	1	3	2	3	1	2	142.5	0.131 0	32.35	20.560	68.76
17	3	2	1	3	1	2	3	143.7	0.072 2	13.23	1.306	30.53
18	3	3	2	1	2	3	1	317.9	0.057 4	22.36	2.187	26.70
K ₁	327.72	375.23	237.42	292.58	324.08	344.33	299.03					
K ₂	324.08	303.57	333.87	333.99	309.79	303.93	312.19					
K ₃	284.00	257.00	364.50	309.22	301.95	287.54	324.57					
R	43.72	118.23	127.08	41.41	22.14	56.79	25.54					

表 4 方差分析

Table 4 Analyses of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F 值	显著性
A	196.169 6	2	98.084 8	7.213 4	P<0.05
B	1 182.290 0	2	591.145 0	43.474 5	P<0.01
C	1 466.043 0	2	733.021 5	53.908 6	P<0.01
D	144.722 9	2	72.361 4	5.321 7	
F	284.749 7	2	142.374 9	10.470 7	P<0.05
误差(E+G)	54.390 0	4	13.597 5		

$F_{0.05}(2,4)=6.94$ $F_{0.01}(2,4)=18.00$

表 5 重现性试验

Table 5 Results of reproducibility test

批次	粒径/nm	分散度	包封率/%	载药量/%
1	78.6	0.021 6	51.82	26.63
2	82.1	0.010 4	53.64	28.44
3	80.3	0.011 2	52.13	27.62

52.53%±0.97%，载药量为 27.56%±0.91%。

3 稳定性考察

取适量 ST-PLGA-NP 胶体溶液分别置于 4、25 ℃ 条件下放置 6 个月，考察其稳定性。观察项目为外观、粒径、分散度、包封率和载药量，结果见表 6。ST-PLGA-NP 胶体溶液于 4、25 ℃ 条件下放置 6 个月后，各项指标无明显变化，无沉淀和药物结晶析出，为均一、稳定的半透明状分散系，平均粒径和分散度略有增大，包封率和载药量略有下降，且 4 ℃ 条件下胶体溶液稳定性更好。结果表明，ST-PLGA-NP 胶体溶液在 4 ℃ 的稳定性优于 25 ℃，常温不利于其保存。因此，ST-PLGA-NP 胶体溶液应低温冷藏保存。

4 讨论

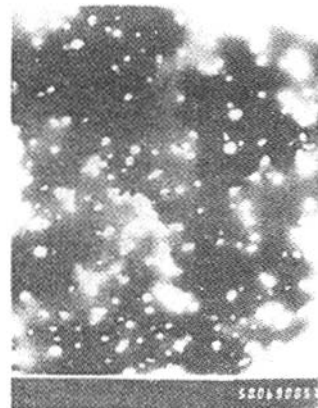


图 2 ST 纳米粒透射电镜照片

Fig. 2 Transmission electron microscope photograph of ST-NP

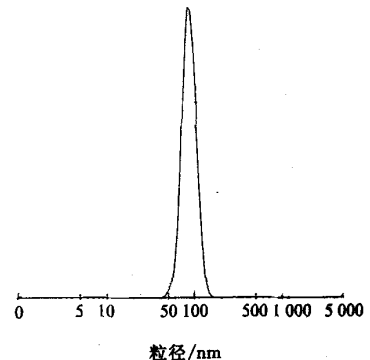


图 3 ST 纳米粒粒度分布图

Fig. 3 Size distribution curve of ST-NP

表 6 稳定性试验结果
Table 6 Results of stability test

考察内容	4 °C	25 °C
外观	浅蓝色半透明胶体溶液	浅蓝色半透明胶体溶液
粒径/nm	82.9±1.46	88.7±1.22
分散度	0.0177±0.00211	0.0181±0.00438
包封率/%	51.39±0.47	50.51±0.85
载药量/%	27.02±0.73	26.59±0.61

聚乳酸乙醇酸(PLGA)是由乳酸和乙醇酸(又称羟基乙酸)以不同比例嵌段共聚而成的高分子纳米材料,它兼有两种聚酯材料的优势,具有质量稳定、生物惰性、生物可降解性、降解速度可调节性等优点^[6]。因此,本实验采用 PLGA 作为纳米材料,延长药物作用时间,提高药物的疗效。

对于聚酯型高分子材料纳米粒的制备,一般可以采用溶剂挥发法、溶剂扩散法、溶剂-非溶剂法等。溶剂挥发法需要超声波分散以及二氯甲烷或三氯甲烷的使用,不符合大生产的实际,且易产生有毒溶剂残留;而溶剂扩散法需要对二元溶剂的浊点进行判断,操作复杂,且影响因素较多;因此,本实验采用溶剂-非溶剂法制备荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒(ST-PLGA-NP)。此法主要利用机械搅拌制备载药纳米粒,工艺简便,且避免了有毒溶剂的使用;同时制得的 ST-NP 的粒径可控制在 100 nm 以下,符合《中国药典》规定,且分散均匀,包封率和载药量也较高。

在正交工艺优选中,由方差分析可知 D 因素(油相丙酮体积)和 E 因素(水相体积)对试验结果没有显著性影响,可任选其中一个水平作为制备条件。但试验中发现,如果丙酮量太少,会导致 PLGA 和 ST 不易溶解,在制备过程中易析出成混悬液,包封率与载药量也会随之降低;而丙酮量太多会导致制备和回收时间延长,效率降低,还可能造成有机溶剂残留;因此油相丙酮体积选择 10 mL。而水相体积的选择,考虑到节约用水和减少乳化剂泊洛沙姆的用量,以及后期制剂工艺时便于冷冻干燥等问题,因此选择水相体积为 20 mL。

对于载药纳米粒的平均粒径大小,可以通过透射电镜照片上纳米粒的直径和放大倍数估算得到,也可以用激光粒度分析仪直接测得。但实验中发现,由电镜照片计算得到的粒径是实际测得粒径的 1/2 左右,可能是由于在前处理过程中,滴于电镜铜网上

的纳米粒在晾干或烘干时发生收缩造成。因此,用粒度分析仪测得的平均粒径比较准确,主观误差小,统计学意义高。

纳米粒的分散度(dispersity)是衡量纳米粒大小均匀程度的指标,其值越小表明所制备的纳米粒尺寸越均匀。但通常分散度小于 0.7 的纳米粒均合格,因此重要性较粒径、包封率和载药量这 3 个指标略低,所以将其权重系数设为 0.1。

包封率是纳米粒中包封的药量与总药量的比值,是衡量药物利用率的指标;而载药量是纳米粒所含药量与纳米粒总质量的比值,是衡量纳米材料利用率的指标,其大小体现了纳米材料负载药物的能力。两者并不具有一致性,因此本实验同时采用包封率和载药量作为评分指标,使结果更加全面、科学,不致有失偏颇。

《中国药典》规定纳米粒的包封率不低于 80%,而本实验制备的 ST 纳米粒的包封率为 52%,还有待于提高。然而,用同样的工艺条件,制备其他脂溶性药物成分的纳米粒,测得包封率可达 80%以上,应该与 ST 药物本身有关。可能是因为 ST 是一种内酯型化合物,易与水形成氢键,致使 ST 不易包裹于纳米粒中;其次,制备过程中采用的高速搅拌和乳化剂泊洛沙姆,对 ST 会产生增溶作用,从而导致包封率不高。

References:

- [1] Ding A W, Zhang L, Ding J. The extracting technology and usage of schizonepetin [P]. CN: ZL01108186. 4, 2004-11-10.
- [2] Zhu Y, Xi K, Jia X D, et al. Study on preparative condition for polylactide microsphere containing ST with orthogonal experiment [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中医药信息), 2005, 12(5): 1-2.
- [3] Sun L L, Ding A W, Zhang L, et al. Solvent irradiation method build PLA carry medicine nanometer microsphere [J]. *Chin J Pract Chin Mod Med* (中国实用中医药杂志), 2005, 18(11): 1675-1676.
- [4] Wang X Q, Zhang T, He Y, et al. Study on preparation conditions for polylactide nanoparticles loaded cyclosporine A and its oral bioavailability in rats [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2004, 39(1): 68-71.
- [5] *Ch P* (中国药典)[S]. Vol I. 2005.
- [6] Hi S P, Feng N P, Wu P Y. Progress of drug-loaded nano-system of polyesters [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2005, 22(3): 205-209.

荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒的制备及其稳定性研究

作者: 孙娥, 丁安伟, 张丽, SUN E, DING An-wei, ZHANG Li
作者单位: 孙娥, SUN E(江苏省中医药研究院, 江苏省现代中药制剂工程技术研究中心, 江苏, 南京, 210028), 丁安伟, 张丽, DING An-wei, ZHANG Li(南京中医药大学药学院, 江苏, 南京, 210046)
刊名: 中草药 **ISTIC** **PKU**
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS
年, 卷(期): 2007, 38(12)

参考文献(6条)

1. Ding A W;Zhang L;Ding J [The extracting technology and usage of schizonepetin](#) 2004
2. Zhu Y;Xi K;Jia X D [Study on preparative condition for polylactide microsphere containing ST with orthogonal experiment](#)[期刊论文]-[中医药信息](#) 2005(05)
3. Sun L L;Ding A W;Zhang L [Solvent irradiation method build PLA carry medicine nanometer microsphere](#) [期刊论文]-[实用中医药杂志](#) 2005(11)
4. Wang X Q;Zhang T;He Y [Study on preparation conditions for polylactide nanoparticles loaded cyclosporine A and its oral bioavailability in rats](#)[期刊论文]-[药学报](#) 2004(01)
5. [中华人民共和国药典\(二部\)](#) 2005
6. Hi S P;Feng N P;Wu P Y [Progress of drug-loaded nanosystem of polyesters](#)[期刊论文]-[中国现代应用药学](#) 2005(03)

本文读者也读过(8条)

1. 潘俊, 刘哲鹏, 张旭晖, 陆伟跃 [二种生物粘附微球体内外粘附性的评价](#)[会议论文]-2002
2. 张继芬, 侯世祥, 刘惠莲, ZHANG Ji-fen, HOU Shi-xiang, LIU hui-lian [沉淀法制备2种脂溶性抗癌中药聚乳酸纳米粒的载药过程比较](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#)2007, 32(4)
3. 张继芬, 侯世祥, 刘惠莲, 王立, 胡平, 叶利民, 王高森, ZHANG Ji-fen, HOU Shi-xiang, LIU Hui-lian, WANG Li, HU Ping, YE li-min, WANG Gao-sen [葫芦素-聚乳酸纳米粒的制备及载药过程研究](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#)2005, 30(6)
4. 刘明星, 马丽, 刘燕群, 张琪 [可生物降解聚乳酸纳米粒的制备及表征](#)[期刊论文]-[化学世界](#)2003, 44(2)
5. 周红玲 [丝裂霉素纳米粉针剂的生物相容性与稳定性试验研究](#)[学位论文]2007
6. 蒋新宇, 周春山, 唐课文 [二元溶剂分散法制备PLA和PLGA纳米粒](#)[期刊论文]-[应用化学](#)2003, 20(8)
7. 张勇, 袁超, 焦举, 沈辉, ZHANG Yong, YUAN Chao, JIAO Ju, SHEN Hui [改良自乳化溶剂挥发法制备MePEG-PLGA纳米粒的研究](#)[期刊论文]-[分析测试学报](#)2008, 27(9)
8. 胡颖, 欧阳五庆 [伊维菌素聚乳酸纳米粒的制备及质量评价](#)[期刊论文]-[黑龙江畜牧兽医](#)2009(4)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200712013.aspx