

利用脂肪乳载体提高羟基喜树碱的胰腺靶向性

刘健华¹, 江荣高², 王春龙^{2,3*}

(1. 河南大学, 河南 开封 475004; 2. 天津药物研究院, 天津 300193; 3. 天津大学, 天津 300072)

摘要:目的 考察脂肪乳载体对羟基喜树碱胰腺靶向性的影响。方法 以大豆磷脂和大豆油为主要辅料, 采用两步乳化法制备羟基喜树碱脂肪乳。家兔分别静脉注射单剂量(3.5 mg/kg)的羟基喜树碱脂肪乳和羟基喜树碱注射液, 内标采用HPLC法测定药物在胰腺组织中的浓度。结果 所建立的HPLC法专属性好、灵敏度高; 与羟基喜树碱注射液相比, 羟基喜树碱脂肪乳显著提高了胰腺中药物的浓度。结论 脂肪乳作为载体可以明显提高羟基喜树碱对胰腺的靶向性。

关键词: 喜树碱; 羟基喜树碱; 脂肪乳; 胰腺; 高效液相色谱

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)06-0844-04

Improving pancreas targeting capability of hydroxycamptothecin using lipid emulsion as drug carrier

LIU Jian-hua¹, JIANG Rong-gao², WANG Chun-long^{2,3}

(1. Henan University, Kaifeng 475004, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 3. Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of lipid emulsion as drug carrier on pancreas targeting capability of hydroxycamptothecin. **Methods** Hydroxycamptothecin-loaded lipid emulsion was prepared by a two-step emulsifying process with soybean phospholipid and soybean oil as main excipients. Hydroxycamptothecin-loaded lipid emulsion and hydroxycamptothecin injection were iv administrated to rabbits at a single dose of 3.5 mg/kg. The hydroxycamptothecin concentration in the pancreas was determined by HPLC with camptothecin as the internal standard. **Results** The HPLC method for the determination of hydroxycamptothecin and camptothecin was sensitive and accurate. The hydroxycamptothecin concentration in the pancreas was greatly improved in hydroxycamptothecin-loaded lipid emulsion compared with hydroxycamptothecin injection. **Conclusion** The pancreatic gland targeting capability is greatly improved, when lipid emulsion is used as drug carrier.

Key words: camptothecin; hydroxycamptothecin; emulsion; pancreatic gland; HPLC

胰腺癌作为一种预后极差的恶性肿瘤, 发病率在世界范围内有逐渐上升的趋势^[1]。体外研究发现羟基喜树碱对人胰腺癌细胞株 SW-1990 有抑制其生长、增殖及促进凋亡的作用^[2]。胰腺癌细胞对羟基喜树碱敏感且其敏感性随药物质量浓度的增加而增高, 说明胰腺癌细胞对羟基喜树碱具有药物浓度依赖性^[3], 将药物富集于胰腺有助于提高羟基喜树碱对胰腺癌细胞的杀伤作用。脂肪乳作为一种新型药物传输系统, 在提高药物溶解度、增加药物稳定性、降低药物不良反应的同时提高了靶组织中的浓度, 因而有着广泛的应用^[4]。本研究对脂肪乳作为载体将羟基喜树碱以高活性的闭环结构^[5]转运至家兔体内, 以提高其抗癌活性; 并以羟基喜树碱注射液作比

较, 进一步研究脂肪乳对家兔胰腺组织的靶向性, 为进一步开发羟基喜树碱脂肪乳注射液用于临床胰腺癌治疗提供实验参考依据。

1 仪器与材料

RE52CS 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); FJ 200-S 型高速剪切仪(上海标本模型厂); M-110L 型高压微射流纳米均质机(美国 MFIC 公司); Series 1500 型高效液相色谱仪(美国 LabAlliance 公司); QL-901 型旋涡混合器(江苏海门市麒麟医用仪器厂); TGL 型高速离心机(上海安亭科学仪器厂); BI-9000AT 型光子相关光谱测定仪(美国 Brookhaven)。

羟基喜树碱对照品(湖北李时珍药业有限公司,

收稿日期: 2007-09-11

作者简介: 刘健华(1983—), 女, 河南永城人, 在读硕士研究生, 主要从事新型给药系统的研究。E-mail: jianhualiu986@163.com。

* 通讯作者 王春龙 Tel: (022)23003212

批号 20050502); 羟基喜树碱原料药(湖北浩信药业有限公司, 批号 20051001, 质量分数为 98.82 %); 喜树碱对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 100532-200401); 羟基喜树碱注射液(贵州汉方制药有限公司, 批号 20060903); 无水乙醇(天津市天河化学试剂厂, 批号 20060902); 大豆磷脂(上海太伟药业有限公司, 批号 060417); 维生素 E(巴斯夫维生素有限公司, 批号 200602003); 聚山梨酯-80(南京威尔化工有限公司, 批号 20060903); 泊洛沙姆 188(沈阳药大集琦药业有限责任公司, 批号 060407); 甲醇、乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

日本大耳兔(天津市动物中心, 合格证号: WJ 津实动质 R-A 准字第 001 号)。

2 方法与结果

2.1 羟基喜树碱脂肪乳的制备: 取羟基喜树碱 100 mg 置 150 mL 无水乙醇中溶解, 加入大豆磷脂 1.2 g、维生素 E、泊洛沙姆 188、聚山梨酯-80 各适量, 超声使其溶解, 60 °C 水浴旋转蒸发除去无水乙醇, 将蒸干混合物均匀分散至 20 g、70 °C 的大豆油中, 得油相; 另取 80 mL 注射用水并加入甘油 2.4 g、大豆磷脂适量, 70 °C 水浴中使其均匀分散得水相。水相 70 °C 水浴中 12 000 r/min 高速剪切, 同时将油相缓缓加入水相中, 加完油相后继续剪切 20 min 得初乳。将初乳通过高压微射流仪(压力 $>5.5 \times 10^5$ Pa) 3 遍, 得载药脂肪乳。

2.2 羟基喜树碱脂肪乳中羟基喜树碱的测定

2.2.1 色谱条件: 色谱柱: 迪马钻石 C_{18} 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 流动相: 10 mmol/L 磷酸盐缓冲溶液(pH 4.0)-甲醇(50 : 50), 体积流量: 1.0 mL/min, 柱温: 35 °C, 波长: 384 nm, 进样量: 20 μ L。

2.2.2 羟基喜树碱储备液的配制: 精密称取羟基喜树碱对照品 20 mg, 置 100 mL 量瓶中, 加适量甲醇溶解后定容, 配制成 0.2 mg/mL 的储备液, 置于 4 °C 冰箱中备用。

2.2.3 供试品溶液的配制: 取羟基喜树碱脂肪乳 100 μ L 于 1 mL 量瓶中, 加适量甲醇涡旋 10 min, 使脂肪乳中各成分均匀分散在甲醇中, 加甲醇至刻度, 摇匀即得。

2.2.4 标准曲线的制备: 精密量取羟基喜树碱储备液适量, 配制成含羟基喜树碱分别为 1.0、4.0、8.0、12.0、16.0、32.0、50.0 μ g/mL 溶液, 进样分析。以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 进行线性回归, 回归方程为 $Y = 114.5455X - 358.938$, $r = 0.9999$, 表明羟基喜树碱在 1.0~50.0 μ g/mL 与峰

面积线性关系良好。

2.2.5 精密度试验: 取羟基喜树碱对照品溶液 20 μ L 注入高效液相色谱仪, 重复进样 5 次, 测定其峰面积积分值, RSD 为 0.83% ($n=5$)。

2.2.6 稳定性试验: 将同一供试品溶液 1 d 内重复进样 5 次, 并连续测定 5 d, 得出羟基喜树碱的峰面积和相应的质量浓度, 其日内与日间 RSD 分别是 1.68%、4.05%, 说明供试品溶液在所测时间内基本稳定。

2.2.7 重复性试验: 取同一批样品 5 份, 制备供试品溶液, 进样测定, 计算样品中羟基喜树碱的质量分数, 其结果为 $(98.4 \pm 1.6)\%$, RSD 为 1.65%, 表明方法的重复性好。

2.2.8 回收率试验: 分别精密量取空白乳 0.1 mL, 加入羟基喜树碱储备液适量, 配制羟基喜树碱质量浓度分别为 1.0、12.0、50.0 μ g/mL 的溶液, 进样测定, 各测定 3 次, 结果平均回收率分别为 99.6%、98.7%、98.9%, RSD 分别为 0.76%、0.77%、0.78%。

2.2.9 测定结果: 精密量取羟基喜树碱脂肪乳 100 μ L, 于 10 mL 离心管中, 加适量甲醇涡旋 10 min, 使脂肪乳中各成分均匀分散在甲醇中, 加甲醇至刻度, 得澄清溶液。取 20 μ L, 直接注入液相色谱仪测定。同法测定 3 批样品, 每批测定 3 份, 结果见表 1。

表 1 羟基喜树碱脂肪乳中羟基喜树碱的测定结果 ($n=3$)

Table 1 Determination of hydroxycamptothecin in hydroxycamptothecin-loaded lipid emulsion ($n=3$)

批号	羟基喜树碱/%	RSD/%
061201	99.27	0.69
061210	98.43	0.67
061230	98.23	0.68

2.3 粒径的考察: 取羟基喜树碱脂肪乳适量, 用双蒸水稀释至澄清透明, 用动态光散射法测定粒径, 结果见图 1。可见粒径分布在 160~200 nm, 平均粒径 187.1 nm。

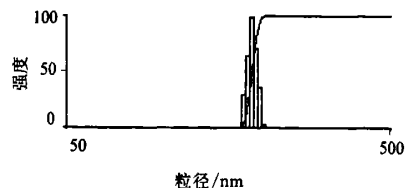


图 1 羟基喜树碱脂肪乳的粒径及粒径分布图

Fig. 1 Particle diameter and its distribution of hydroxycamptothecin-loaded lipid emulsion

2.4 胰腺组织中羟基喜树碱的测定

2.4.1 组织样品预处理:取家兔胰腺,精密称取1 g 剪碎,加入3 mL 生理盐水,12 000 r/min 剪切5 min,精密称取3 g 匀浆并加入浓磷酸30 μ L 和100 μ g/mL 内标液10 μ L,涡旋混合后冷藏过夜,加入5 mL 乙腈,涡旋10 min,离心后取上清液4 mL 置10 mL 离心管中,以乙腈定容至10 mL 并振摇1 min,再次离心后取上清液8 mL 氮气吹干,加入100 μ L 流动相,涡旋使充分溶解,离心后取上清液,即得。

2.4.2 色谱条件:同2.2.1。

2.4.3 专属性试验:取家兔空白胰腺和给药后的胰腺,进行预处理,进行测定,结果见图1。空白组织样品出峰时间均在6 min 之前,羟基喜树碱的保留时间约为13.7 min,内标喜树碱的保留时间为18.8 min。胰腺内源性物质对内标及羟基喜树碱均无干扰,且羟基喜树碱和内标分离良好。

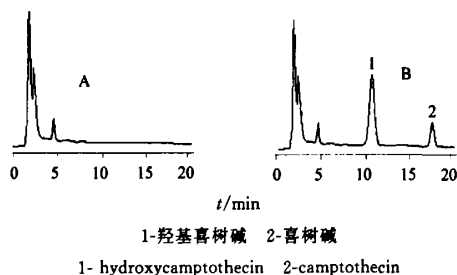


图2 空白胰腺(A)和胰腺样品(B)的HPLC色谱图

Fig.2 HPLC Chromatograms of blank pancreas (A) and pancreas sample (B)

2.4.4 内标液的配制:精密称取喜树碱对照品5 mg,加适量甲醇溶解并定容至50 mL,得100 μ g/mL 的内标溶液,置于4 $^{\circ}$ C 冰箱中备用。

2.4.5 线性范围和检测限:取空白胰腺组织匀浆3 g,配制成含羟基喜树碱分别为1.0、2.4、4.8、8.0、16.0、32.0、64.0、100.0、120.0、160.0 μ g/mL 溶液,进样分析。以羟基喜树碱/内标物喜树碱峰面积之比为纵坐标制备标准曲线,采用加权最小二乘法计算得回归方程为 $Y=0.718 X-6.336$, $r=0.999$ 。羟基喜树碱在1.0~160.0 μ g/mL 相关性良好。

配制羟基喜树碱对照品溶液0.1 μ g/mL,多次稀释,观察其峰高与噪音,以信噪比约等于3求得最低检测质量浓度为20 ng/mL。

2.4.6 精密度试验:取空白胰腺组织匀浆3 g,配制成含羟基喜树碱分别为2.4、32.0、120.0 μ g/mL 家兔胰腺组织匀浆样品,1 d 内连续测定5次,计算日内精密度;每天测定1次,连续测定5 d,计算日间精密度。结果见表2。

2.4.7 回收率试验:取空白胰腺匀浆3 g,加入浓磷酸30 μ L、喜树碱内标液(100 μ g/mL)10 μ L 和适量羟基喜树碱对照品溶液,涡旋混合后冷藏过夜,加入5 mL 乙腈,涡旋10 min,离心后取上清液4 mL 置10 mL 离心管中,以乙腈定容至10 mL 并振摇1 min,再次离心后取上清液8 mL 氮气吹干,加入100 μ L 流动相,涡旋使充分溶解,制得质量浓度为2.4、32.0、120.0 μ g/mL 羟基喜树碱溶液,离心后取上清液进样。各质量浓度依次测定3次,结果见表2。

表2 家兔胰腺组织中羟基喜树碱回收率、精密度试验结果

Table 2 Recovery rate and precision of hydroxycamptothecin in rabbit pancreas

羟基喜树碱/ (μ g $\cdot$ mL $^{-1}$)	回收率/%(n=3)		精密度/%(n=5)	
	平均值	RSD	日内RSD	日间RSD
2.4	103.0	1.42	2.35	3.17
32.0	98.3	0.60	0.78	1.83
120.0	99.6	0.27	0.81	1.42

2.4.8 羟基喜树碱脂肪乳和羟基喜树碱注射液在家兔胰腺中的分布研究:取家兔40只,随机分成两组,按3.5 mg/kg 的剂量经耳缘静脉分别推注羟基喜树碱脂肪乳或羟基喜树碱注射液,并于给药后0.5、1、3、4 h 将家兔处死,取其胰腺,滤纸吸干表面水分,进行处理,测定胰腺中的药物。两种制剂在家兔胰腺中的分布见图3。结果表明,羟基喜树碱脂肪乳给药后胰腺中的羟基喜树碱质量浓度远高于羟基喜树碱注射液。

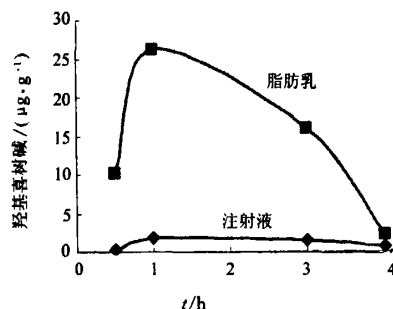


图3 羟基喜树碱脂肪乳和羟基喜树碱注射液在家兔胰腺中的浓度(n=5)

Fig.3 Hydroxycamptothecin level of hydroxycamptothecin-loaded lipid emulsion and hydroxycamptothecin injection in rabbit pancreas (n=5)

3 讨论

采用两步乳化法制备的羟基喜树碱脂肪乳载药量高,粒径均一。将乳剂用甲醇破乳后直接进样,样品处理简单,脂肪乳中的油脂、磷脂等主要脂类杂质被 C_{18} 柱较强吸附,而与羟基喜树碱分离开来且回收

率高达 99.07%，可作为羟基喜树碱脂肪乳质量控制的方法。实验证明，同一样品连续进样 10 次（每次色谱分析 18 min，不用 100% 甲醇洗脱脂类杂质），柱上吸附的脂类杂质对羟基喜树碱分离及测定均无影响。最后再用 100% 甲醇一次性把脂类杂质洗脱下来，从而降低对仪器的要求。另外，两种羟基喜树碱制剂在胰腺组织中药物浓度的检测采用 HPLC 法，本实验方法专属性高，灵敏，可靠，可作为羟基喜树碱体内组织分布研究的可靠检测方法。

临床研究将羟基喜树碱、顺铂、5-氟尿嘧啶和酞氢叶酸联合化疗治疗晚期胰腺癌，发现对于晚期首诊胰腺癌的治疗有较好的疗效和可耐受的毒性^[6]。羟基喜树碱对胰腺癌细胞的抑制率随药物浓度增加和作用时间的延长而增高，单药最大抑制率为 54.6%；羟基喜树碱与顺铂联用产生协同作用，抑制率最高可达 74.8%，与临床常用的 FEM 化疗方案（5-氟尿嘧啶、表阿霉素、丝裂霉素）相比无显著性差异^[7]。因而开发新的羟基喜树碱载体十分必要。

羟基喜树碱难溶于水，临床上常用的剂型是将其内酯环打开形成钠盐制备成注射液。内酯开环后形成的钠盐在生理条件下（pH 7.4）可部分闭环转化成为内酯型而发生药效，但其只占总药量的 10%~20%^[8]。然而喜树碱类药物的内酯结构是它们作用于靶酶的必要结构，开环结构的钠盐导致活性显著降低^[9]。本研究将羟基喜树碱包裹于粒径近 200 nm 的脂肪乳中，保护了具有活性的羟基喜树碱内酯结构。

本实验结果也表明，将羟基喜树碱制成脂肪乳以后，大大提高了药物在胰腺组织中的浓度。胰腺癌

是临床常见的恶性肿瘤，目前对其治疗仍缺乏有效的手段。胰腺癌细胞对羟基喜树碱敏感且其敏感性随药物浓度的增加而增高^[3]，说明胰腺癌细胞对羟基喜树碱具有药物浓度依赖性，因此羟基喜树碱富集于胰腺有助于胰腺癌的治疗。羟基喜树碱脂肪乳在胰腺中的浓度比羟基喜树碱注射液提高 3~32 倍，并且本研究是采用胰腺正常的家兔进行的，而肿瘤部位毛细血管通透性比正常部位高，因此该脂肪乳不仅有望进一步提高对癌变胰腺的靶向性，而且还可能同时降低羟基喜树碱对其他器官及胰腺未癌变部位的不良反应。

参考文献：

- [1] 李燕. 胰腺癌的内科治疗进展[J]. 癌症进展杂志, 2007, 5(1): 41.
- [2] 许青, 高勇, 王杰军, 等. 羟基喜树碱对人胰腺癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 第二军医大学学报, 2000, 60(1): 2-7.
- [3] 农先胜, 刘强, 陈建思. 羟基喜树碱诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展[J]. 中国医学文摘: 肿瘤学, 2005, 19(3): 231-232.
- [4] Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, et al. Formation and stability of nano-emulsions [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2004, 108-109: 303.
- [5] Zhou J J, Liu J, Xu B. Relationship between lactone ring forms of HCPT and their antitumor activities [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(9): 827-830.
- [6] 刘巍, 冯威健, 张树成, 等. 羟基喜树碱、顺铂、5-氟尿嘧啶和酞氢叶酸联合化疗治疗晚期胰腺癌[J]. 中国肿瘤临床, 2002, (8): 590.
- [7] 顾群浩, 廖泉, 张胜华, 等. 羟基喜树碱对人胰腺癌细胞作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(5): 570-571.
- [8] 张力, 李苏, 廖海. 羟基喜树碱 I 期药代动力学及人体耐受性临床研究[J]. 癌症, 2001, 20(12): 1391-1395.
- [9] Hatefi A, Amsden B. Camptothecin delivery methods [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(10): 1389-1399.

麝香缓释双层片和普通片单剂量口服的体内释药特征与生物利用度研究

程怡¹, 陈文俊², 郭波红³, 陈秀娟¹, 郭委¹

(1. 广州中医药大学 药剂教研室, 广东 广州 510405; 2. 广州汉方现代中药研究开发有限公司, 广东 广州 510400; 3. 广东药学院, 广东 广州 510400)

摘要:目的 研究麝香缓释双层片 MSDT 和普通片 (MT) 单剂量口服的人体释药药力学过程。进行缓释效果和生物利用度评价。方法 对 8 名健康自愿男性受试者随机交叉单剂量口服麝香缓释双层片和普通片, 用气相-质谱

收稿日期: 2007-09-15

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (980638); 广州市重大科技攻关资助项目 (02Z3-E5021)

作者简介: 程怡 (1955—), 女, 河北人, 教授, 博士生导师, 广州广药集团博士后流动站博士后导师, 世界中医药联合会新型给药技术专业委员会常务理事, 世界中医药联合会中药药剂专业委员会理事, 国家自然科学基金评审专家库专家, 进行 10 余项省部级科技计划项目, 获得国家中医药管理局中医药科技进步三等奖 1 项、国家成果证书 1 项、获得专利授权 3 项, 发表研究论文 40 余篇, 一直从事药剂学领域的研究和教学。E-mail: ncchenyi@21cn.com

利用脂肪乳载体提高羟基喜树碱的胰腺靶向性

作者: [刘健华](#), [江荣高](#), [王春龙](#), [LIU Jian-hua](#), [JIANG Rong-gao](#), [WANG Chun-long](#)
作者单位: [刘健华, LIU Jian-hua \(河南大学, 河南, 开封, 475004\)](#), [江荣高, JIANG Rong-gao \(天津药物研究院, 天津, 300193\)](#), [王春龙, WANG Chun-long \(天津药物研究院, 天津, 300193; 天津大学, 天津, 300072\)](#)
刊名: [中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39(6)
被引用次数: 1次

参考文献(9条)

1. [李燕](#) 胰腺癌的内科治疗进展[期刊论文]-[癌症进展](#) 2007(01)
2. [许青](#); [高勇](#); [王杰军](#) 羟基喜树碱对人胰腺癌细胞增殖及凋亡的影响[期刊论文]-[第二军医大学学报](#) 2000(01)
3. [农先胜](#); [刘强](#); [陈建思](#) 羟基喜树碱诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展 2005(03)
4. [Tadros T](#); [Izquierdo P](#); [Esquena J](#) Formation and stability of nano-emulsions[外文期刊] 2004(0)
5. [Zhou J J](#); [Liu J](#); [Xu B](#) Relationship between lactone ring forms of HCPT and their antitumor activities [外文期刊] 2001(09)
6. [刘巍](#); [冯威健](#); [张树成](#) 羟基喜树碱、顺铂、5-氟脲嘧啶和醛氢叶酸联合化疗治疗晚期胰腺癌[期刊论文]-[中国肿瘤临床](#) 2002(08)
7. [顾群浩](#); [廖泉](#); [张胜华](#) 羟基喜树碱对人胰腺癌细胞作用的研究[期刊论文]-[现代中西医结合杂志](#) 2004(05)
8. [张力](#); [李苏](#); [廖海](#) 羟基喜树碱 I 期药代动力学及人体耐受性临床研究 2001(12)
9. [Hatefi A](#); [Amsden B](#) Camptothecin delivery methods[外文期刊] 2002(10)

本文读者也读过(10条)

1. [王春龙](#), [江荣高](#), [刘健华](#), [薛艳](#) 羟基喜树碱脂肪乳的光照稳定性及其在家兔体内的药动学和肝靶向性[期刊论文]-[中草药](#) 2008, 39(5)
2. [赵荣丽](#), [侯世祥](#), [毛声俊](#), [郭丹丹](#), [何峻瑶](#), [ZHAO Rong-li](#), [HOU Shi-xiang](#), [MAO Sheng-jun](#), [GUO Dan-dan](#), [HE Jun-yao](#) 川芎嗪脂肪乳在小鼠体内分布的研究[期刊论文]-[中南药学](#) 2008, 6(3)
3. [董隽](#), [郭建新](#), [平其能](#), [DONG Jun](#), [GUO Jian-xin](#), [PING Qi-Neng](#) 羟基喜树碱脂肪乳的制备及其在人血浆中稳定性考察[期刊论文]-[中国新药杂志](#) 2005, 14(6)
4. [吴泊](#) 羟基喜树碱静脉注射脂肪乳的研究[学位论文] 2009
5. [唐斌斌](#), [郝保华](#), [岳奇峰](#), [李伟泽](#), [张寒](#), [杜书君](#), [刘森](#), [李凡](#) 连翘萜烯脂肪乳制备工艺研究[期刊论文]-[中成药](#) 2008, 30(10)
6. [黎卫明](#), [何瑾](#), [廖颂明](#), [蒋朱明](#), [王秀荣](#) 两种中/长链脂肪乳注射液在全合一(All-in-One)营养液中的稳定性对比研究[期刊论文]-[中国临床营养杂志](#) 2000, 8(4)
7. [刘丽岚](#), [马守栋](#), [梁东升](#), [李明春](#), [李晓](#) 尼莫地平脂肪乳制备条件的优选[期刊论文]-[实用医药杂志](#) 2009, 26(12)
8. [王亚红](#), [陈建明](#), [张仰眉](#) HPLC-ELSD法测定脂肪乳注射液的含量及有关物质[期刊论文]-[内蒙古科技与经济](#) 2005(23)
9. [黄义昆](#), [梁建成](#), [彭年秀](#), [国志红](#) 电解质对“全合一”中脂肪乳稳定性的影响[期刊论文]-[中国药房](#) 2002, 13(11)
10. [陈渝军](#), [易以木](#) 高效液相色谱法测定兔血浆中注射用纳米羟基喜树碱的浓度[会议论文]-2008

引证文献(1条)

1. [逯获](#), [任晓文](#), [王博](#), [李洪起](#) 载药脂肪乳剂的研究进展[期刊论文]-[现代药物与临床](#) 2011(5)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200806015.aspx