

槐定碱热敏脂质体的制备工艺研究

胡鹏翼^{1,2}, 吴清², 郑琴¹, 张国松², 龚莹莹¹, 王佳¹, 杨明^{1*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘要: 目的 确定槐定碱热敏脂质体最佳处方及制备工艺。方法 比较 pH 梯度法、逆向蒸发法、pH 梯度结合逆向法 3 种制备方法对槐定碱热敏脂质体包封率的影响; 单因素考察脂药比、载药温度、载药时间对脂质体包封率的影响, 并以热敏脂质体分别于 37、43 °C 累积释药率为评价指标, 采用 Design-expert 8.05 软件进行中心复合设计, 建立各指标与因素之间的数学关系, 通过效应面法优化处方工艺条件, 通过验证性实验进行预测分析。结果 3 种制备方法中 pH 梯度结合逆向法制备的槐定碱热敏脂质体包封率较高; 载药温度为 35 °C、载药时间为 1 h, 脂药比小于 1:10 时, 脂质体的包封率达到 75% 以上; 中心优化设计考察得最佳处方工艺条件: 脂药比为 17.80, DPPC/MSPC 为 9.50 制得的脂质体在 37 °C 时释药达到 4.30%, 43 °C 释药 79.03%, 包封率为 $(81.33 \pm 1.24)\%$, 载药量为 $(3.95 \pm 0.76)\%$, 平均粒径为 136 nm。结论 以 pH 梯度结合逆向法制备槐定碱热敏脂质体包封率较高, 热敏释药性质良好。

关键词: 槐定碱; 热敏脂质体; 包封率; 释药; 中心复合设计

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2014)03-0349-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.03.010

Preparation of sophoridine thermosensitive liposomes

HU Peng-yi^{1,2}, WU Qing², ZHENG Qin¹, ZHANG Guo-song², GONG Ying-ying¹, WANG Jia¹, YANG Ming¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China

2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: **Objective** To optimize the formulation and preparation parameters of sophoridine thermosensitive liposomes. **Methods** The effects of three kinds of preparation methods, such as pH-gradients method, reverse evaporation technique, and pH-gradient method coupled with reverse evaporation technique on encapsulation efficiency (EE) were compared. The influences of sophoridine-DPPC ratio, temperature, and time on the entrapment efficiencies were investigated by single design. The cumulative release percents of sophoridine thermosensitive liposomes at 37 °C and 43 °C respectively were used as the influence factors, Design-expert 8.05 software was used to establish the mathematical relationship of parameters and factors, and response surface method was used to optimize formulation and process. The experimental results of the thermosensitive liposomes prepared under the optimal conditions were compared with the predicted value. **Results** The EE with pH-gradient method coupled with reverse evaporation technique was higher than those with other two methods. When the water bath temperature was 35 °C, the time was 1 h, and the ratio of sophoridine-DPPC was less than 1:10, the EE of thermosensitive liposomes was above 75%. The optimal conditions were as follows: the ratio of sophoridine-DPPC was 17.80 and the ratio of DPPC-MSPC was 9.50. In such conditions, the cumulative release percents of sophoridine thermosensitive liposomes at 37 °C and 43 °C were 4.30% and 79.03%, respectively, the EE was $(81.33 \pm 1.24)\%$, the drug loading was $(3.95 \pm 0.76)\%$, and the average particle size was 136 nm. **Conclusion** The sophoridine thermosensitive liposomes with high EE and good thermal drug release properties could be prepared by pH-gradient method coupled with reverse evaporation technique. **Key words:** sophoridine; thermosensitive liposomes; encapsulation efficiency; drug release; central compound design

收稿日期: 2013-09-24

基金项目: 江西省卫生厅项目 (2011A138); 江西省教育厅项目 (GJJ12534)

作者简介: 胡鹏翼 (1982—), 女, 江西九江人, 讲师, 在读博士, 从事药物新剂型与新技术、中药复方释药系统研究。

Tel: (0791)87118658 E-mail: hpy820515@126.com

*通信作者 杨明 (1962—), 男, 教授, 博士生导师, 从事药物新剂型与新技术、中药复方释药系统研究。

Tel: (0791)87118658 E-mail: yangming16@126.com

槐定碱是从豆科槐属植物苦豆子 *Sophora alopecuroides* Linn. 中提取分离的单体生物碱, 是江西中医学院自主研制的一类抗癌新药。槐定碱易溶于水、甲醇、乙醇、四氯化碳等, 解离常数为 4.90^[1]。临床上槐定碱对恶性滋养细胞肿瘤有显著疗效, 对恶性淋巴瘤和消化道肿瘤也有一定疗效, 是一种高效低毒的抗癌生物碱, 是国家一类抗癌新药。由于临床研究及药动学研究数据表明该药体内分布广、消除较快, 限制了其在临床上的应用^[1-2]。脂质体作为载体, 既起到对药物的保护作用, 又提高了机体特定部位的靶向性, 因此在提高药效方面具有很多优越的特点。热敏脂质体主要是通过改变温度进而改变脂质双层的磷脂组成, 从而在靶器官释放药物达到靶向治疗的目的, 具有明确的热靶向性^[3]。因此将槐定碱制备成热敏脂质体, 在血液中可长时间维持稳定状态, 当槐定碱到达靶部位, 在体外局部热疗 (41~45 °C) 作用下, 药物很容易从脂质体中释放出来, 达到热敏释药的目的。本实验采用 pH 梯度结合逆向蒸发法制备槐定碱热敏脂质体, 并进行单因素及中心优化设计确定其最佳处方, 制备热敏性能好且包封率较高的槐定碱热敏脂质体, 为进一步研究提供理论基础。

1 仪器与材料

高效液相色谱仪 Agilent 1200 (美国 Agilent 公司); B-490BVCHI 型旋转蒸发器 (厦门精艺兴业科技有限公司); UV2500 紫外检测器 (日本岛津); FLVKO 弗鲁克乳化机 (上海弗鲁克流体机械制造有限公司); JY92-IIIN 超声波细胞粉碎机 (宁波新艺超声有限公司); Nano-S 马尔文纳米粒度仪 (英国马尔文仪器有限公司); 高速冷冻离心机 (德国 Sigma 公司); ZRS-8G 智能溶出仪 (天大天发科技有限公司); BS124S 分析天平 (赛多利斯科学仪器北京有限公司); PHS-3E 雷磁 pH 计 (上海精密科学仪器有限公司)。

槐定碱原料药 (通化方大药业股份有限公司, 质量分数 >99%, 批号 20080421); 槐定碱对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号 110784-200804, 经 HPLC 峰面积归一化法计算质量分数大于 99%); 二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC, 批号 T0343)、溶血磷脂 (MSPC, 批号 EL10102), 上海艾韦特医药科技有限公司; 透析袋 (截留物质相对分子质量 12 000 左右); 曲拉通 X-100 (Triton X-100, 中国医药集团上海化学试剂公司); 磷酸氢二钾、磷酸二氢钾 (汕

头市西陇化工厂有限公司), 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 槐定碱热敏脂质体的制备

根据预实验结果制定槐定碱脂质体处方和工艺条件为 MSPC 与 DPPC 比例 1:10, 药物与磷脂的比例为 1:20, 药物最终质量浓度为 1 mg/mL, 磷酸盐缓冲液 pH 6.8, 200 mmol/L 柠檬酸缓冲液 (1 mol/L NaOH 调 pH 值至 4.0), 高速搅拌乳化的转速为 22 000 r/min, 乳化时间 10 min, 减压旋转蒸发压力 38 MPa, 超声波细胞粉碎机破碎时间 30 s (功率 100 W, 超声 1 s, 间歇 2 s), 每次脂质体的制备量为 5 mL。

2.1.1 pH 梯度法 将 MSPC 和 DPPC 用适量的三氯甲烷溶解, 置于旋转蒸发仪 (35 °C) 上减压除去三氯甲烷形成均匀薄膜, 加入 pH 4.0 柠檬酸缓冲液水化成空白脂质体混悬液, 将洗下的空白脂质体混悬液置于超声波细胞粉碎机减小粒径, 用 1 mol/L NaOH 溶液将脂质体混悬液 pH 值调至 7.8, 置 35 °C 水浴预热 10 min, 加入溶有槐定碱的水溶液中继续 35 °C 水浴 1 h, 即得到均匀的脂质体混悬液。

2.1.2 逆向蒸发法 将溶有槐定碱的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液, 用注射器缓慢加入溶有 MSPC 和 DPPC 的三氯甲烷溶液 (有机相-水相 6:1) 中, 高速搅拌乳化直至形成稳定的 W/O 型乳剂, 所得乳剂在旋转蒸发仪 (35 °C) 上减压除去三氯甲烷, 再加适量磷酸盐缓冲液继续旋转蒸发将磷脂膜洗下, 将洗下的脂质体混悬液置于超声波细胞粉碎机减小粒径, 即得到均匀的脂质体混悬液。

2.1.3 pH 梯度结合逆向蒸发法 将溶有槐定碱的 pH 4.0 柠檬酸缓冲液, 用注射器缓慢加入溶有 MSPC 和 DPPC 的三氯甲烷溶液中 (有机相-水相 6:1), 高速搅拌乳化, 直至形成稳定的 W/O 型乳状液, 所得乳剂在旋转蒸发仪 (35 °C) 上减压除去三氯甲烷形成均匀薄膜, 再加适量 pH 4.0 柠檬酸缓冲液继续旋转蒸发将磷脂膜洗下, 即得到均匀的脂质体混悬液, 将洗下的脂质体混悬液置于超声波细胞粉碎机减小粒径, 用 1 mol/L NaOH 溶液将脂质体混悬液 pH 值调至 7.8, 置 35 °C 水浴孵化保温 1 h, 即得到均匀的脂质体混悬液。

2.2 槐定碱热敏脂质体包封率的 HPLC 法测定^[4]

色谱柱为 Waters Xterra^{TR} RP-C₁₈ 柱 (150 mm×3.9 mm, 5 μm); 流动相为磷酸缓冲液 (取 0.01 mol/L 磷酸氢二钾 1 000 mL, 用 0.01 mol/L 磷

酸二氢钾调节 pH 值至 8.5) - 甲醇 (78 : 22); 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 205 nm; 柱温 25 °C; 进样量 20 μ L。

精密称取槐定碱对照品 5 mg, 用流动相溶解并定容至 10 mL, 得 0.50 mg/mL 的储备溶液。加入 5% Triton X-100 水溶液, 用流动相稀释得系列质量浓度 (5、10、20、40、80、100 μ g/mL) 对照品溶液。按上述色谱条件进样测定, 记录峰面积积分值 (Y)。以 Y 对质量浓度 (X) 进行线性回归, 得线性回归方程 $Y=43.112 X-2.519 2$, $r=0.999 2$, 线性范围 5~100 μ g/mL。空白脂质体与等体积不同质量浓度对照溶液混合, 加入 5% Triton X-100 水溶液, 流动相稀释得高、中、低质量浓度 (60、50、40 μ g/mL) 样品, 按上述方法测得加样回收率分别为 98.02%、100.11%、99.87%, RSD 分别为 0.84%、1.21%、0.95% ($n=3$)。

取脂质体适量, 加入 5% Triton X-100 水溶液破乳, 照上述色谱条件测定药物总量 (W_t); 另取脂质体, 高速冷冻离心 18 000 r/min (4 °C) 20 min, 取上清液, 同上操作, 供测定游离药物的量 (W_f)。另设制备时所取药物、DPPC、MSPC 的总量为 W_s , 计算包封率与载药量。

$$\text{包封率}=(W_t-W_f)/W_t$$

$$\text{载药量}=(W_t-W_f)/W_s$$

2.3 槐定碱热敏脂质体体外释放度测定^[5-6]

定量移取槐定碱热敏脂质体溶液 5 mL 于透析袋中, 两端用线扎紧, 固定于溶出仪的搅拌桨上, 150 mL 0.9% NaCl 溶液为释放介质, 搅拌桨的转速为 100 r/min, 分别在 37、43 °C 条件下进行释放实验, 于 1、1.5 h 取样, 同时补加同体积新鲜介质。样品经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 205 nm 处测定累积释放度。

2.4 处方及工艺研究

2.4.1 制备方法对包封率及载药量的影响 按“2.1 项”中的 3 种制备方法制备槐定碱热敏脂质体, 测定包封率及载药量, 结果 pH 梯度法、逆向蒸发法、pH 梯度结合逆向法的包封率分别为 (66.57 $\pm$ 1.33)%、(18.31 $\pm$ 1.89)%、(83.12 $\pm$ 2.03)% ($n=3$), 载药量分别为 (2.89 $\pm$ 0.98)%、(0.80 $\pm$ 1.23)%、(3.61 $\pm$ 1.57)% ($n=3$)。结果表明, 由于槐定碱具有碱性, 因此采用 pH 梯度结合逆向法制备的热敏脂质体的包封率及载药量最高, 以下单因素考察及中心复合设计均采用该方法制备。

2.4.2 载药温度对包封率的影响^[7] 由于热敏脂质体的释药对温度敏感, 当载药温度高于相变温度时, 包封率迅速下降, 研究发现槐定碱热敏脂质体调 pH 值至中性后 35 °C 温浴 1 h, 包封率可达 82.15%, 而温度上升至 40 °C, 包封率迅速下降至 40% 以下, 因此拟定载药温度为 35 °C。

2.4.3 载药时间对包封率的影响 载药时间的长短对槐定碱热敏脂质体的包封率也有较大影响, 当 35 °C 水浴 15 min 时, 包封率仅为 50.68%, 随着水浴时间的延长, 包封率提高, 当水浴 1 h 时, 包封率为 82.15%, 但当水浴时间大于 1 h 后, 对包封率的影响较小, 因此选择水浴载药时间为 1 h。

2.4.4 药脂比对包封率的影响 选择药脂比为 1 : 30、1 : 20、1 : 10、1 : 5 制备槐定碱热敏脂质体, HPLC 测定药物的量, 结果包封率分别为 85.33%、82.14%、75.89%、53.43%, 载药量分别为 2.51%、3.57%、6.32%、8.22%。表明随着 DPPC 用量的增加, 虽然脂质体的包封率在增大, 但是由于药物的比例减少, 因此载药量降低。由于《中国药典》2010 年版对脂质体包封率要求大于 80%, 而药脂比为 1 : 5 时远低于该要求, 因此在处方工艺优化时, 药脂比选择范围为 1 : 30~1 : 10。

2.5 中心复合设计优化槐定碱热敏脂质体的制备工艺

2.5.1 实验设计^[8] 在单因素考察实验的基础上, 选取对槐定碱热敏脂质体热敏性影响较显著的脂药比 (X_1)、DPPC/MSPC (X_2) 2 个因素为考察对象, 各因素水平值见表 1, 每个样品均制备 5 mL, DPPC 的量固定为 100 mg。以制备的热敏脂质体分别在 37 °C 释药 1 h、43 °C 释药 1.5 h 时槐定碱累积释放度 (Y_1 、 Y_2) 为评价指标, 采用 Design-expert 8.05 软件中的中心复合设计对槐定碱热敏脂质体制备工艺处方进行 2 因素 5 水平实验安排, 并进行相关评价指标测定, 实验设计和测定结果见表 1。

2.5.2 模型拟合 用 Design-expert 8.05 统计软件, 以 Y_1 、 Y_2 为评价指标分别对各因素 (自变量) 进行多元线性回归和二项式方程拟合, 结果多元线性回归方程的相关系数明显低于二项式拟合方程的相关系数, 因此选择二项式模型为最佳拟合模型, 方程如下: $Y_1=5.47-1.82 X_1-0.51 X_2+0.039 X_1X_2+0.39 X_1^2+0.21 X_2^2$ ($R^2=0.972 5$); $Y_2=74.06-1.18 X_1-6.99 X_2+0.056 X_1X_2+0.086 X_1^2-2.25 X_2^2$ ($R^2=0.961 4$)。

表1 中心复合设计与结果

Table 1 Central composite design and results

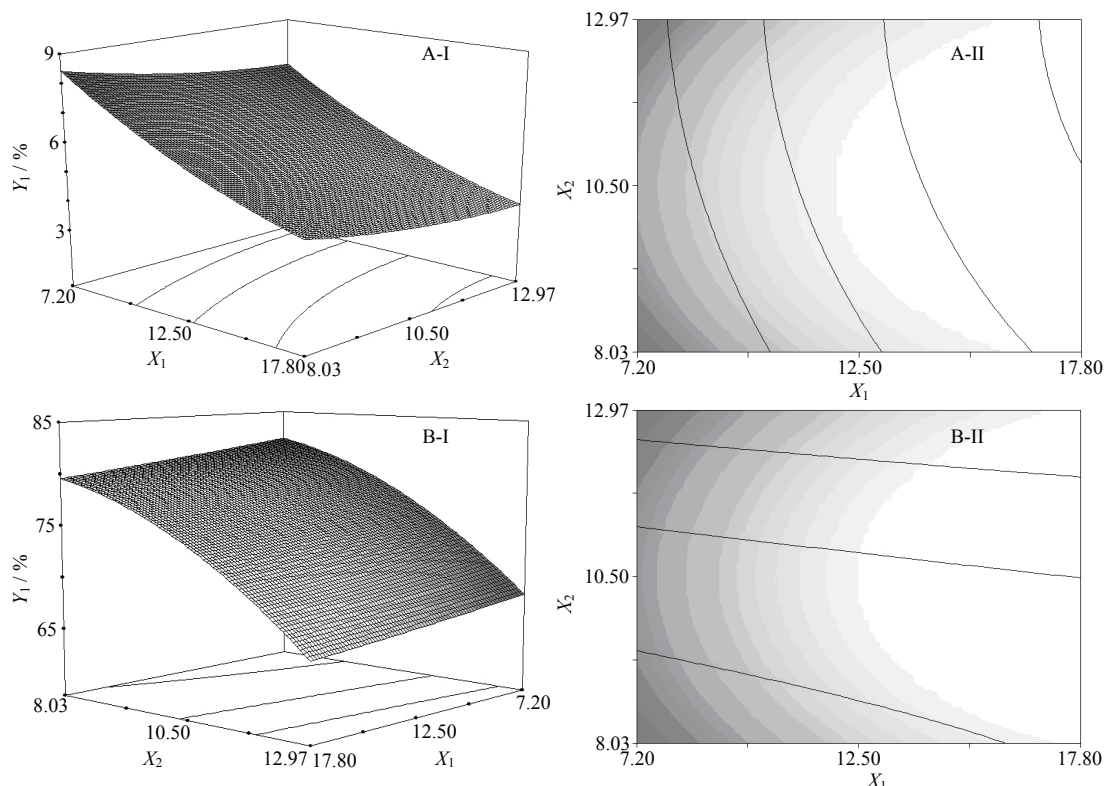
试验号	X_1	X_2	$Y_1 / \%$	$Y_2 / \%$
1	20 (0)	14 (1.41)	3.40	60.46
2	12.93 (-1)	12.98 (1)	5.07	67.57
3	27.07 (1)	8.02 (-1)	3.87	77.44
4	27.07 (1)	12.98 (1)	3.20	63.25
5	12.93 (-1)	8.02 (-1)	5.95	82.06
6	20 (0)	10.5 (0)	3.71	73.15
7	20 (0)	10.5 (0)	3.63	76.68
8	10 (-1.41)	10.5 (0)	6.43	75.09
9	30 (1.41)	10.5 (0)	3.78	74.33
10	20 (0)	10.5 (0)	3.81	74.40
11	20 (0)	10.5 (0)	3.97	75.31
12	20 (0)	10.5 (0)	3.25	73.18
13	20 (0)	7 (-1.41)	4.89	79.33

2.5.3 效应面优化和预测 根据二项式方程, 应用 Design-expert 8.05 软件分别绘制 2 个自变量的三维效应面图和二维等高图, 见图 1。从图 1 可以看出, X_1 对热敏脂质体 Y_1 影响具有显著性, 随着 DPPC 用量的减小, 包封率降低, 游离药物增加, 因此释药

较快; X_2 对热敏脂质体 Y_2 影响具有显著性, MSPC 用量越大, 43 °C 时释药越快。根据热敏脂质体的要求, 以槐定碱热敏脂质体在 Y_1 最小, Y_2 最大为目标, 然后按此要求重叠各指标的二维等高线图, 得到能同时满足以上条件的最佳区域。重叠等高线图见图 2, 图中重叠的白色区域即为处方的最佳区域。

2.5.4 优化工艺验证 依据拟合方程和效应面 Design-expert 8.05 软件给出了最佳处方: 脂药比为 17.80, DPPC/MSPC 为 9.50。依据最佳处方制备了 3 批槐定碱热敏脂质体, 依法测定 Y_1 分别为 4.09%、4.37%、4.45%, Y_2 分别为 79.58%、80.42%、77.08%; 根据拟合方程得到的 Y_1 为 4.26%, Y_2 为 77.38%, 可知评价指标的实际值和预测值相对偏差绝对值均小于 5%, 说明实验所得拟合方程可以很好地预测各因素和评价指标之间的关系, 同时测得 3 批热敏脂质体的包封率平均值为 $(81.33 \pm 1.24) \%$, 载药量为 $(3.95 \pm 0.76) \%$ 。

2.5.5 槐定碱热敏脂质体粒径分布 取优化工艺中的槐定碱热敏脂质体适量, 用双蒸水稀释 10 倍后, 纳米粒度仪进行测定, 应用动态光散射软件进行数据处理, 记录平均粒径及多分散性指数。结果平均粒径为 136 nm, 多分散性指数为 0.35, 见图 3。

图1 37 °C (A)、43 °C (B) 时 X_1 和 X_2 对 Y_1 影响的三维效应图 (I) 及等高线 (II)Fig. 1 3D-response surface (I) and contour plot (II) as a effects of X_1 and X_2 on Y_1 at 37 °C (A) and 43 °C (B)

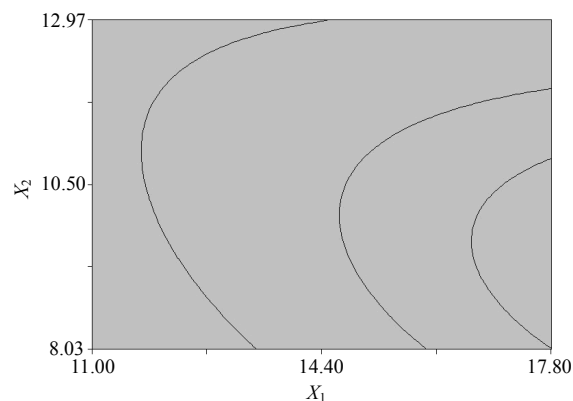


图 2 处方优化的重叠等高线图

Fig. 2 Overlay contour plot of optimized formulation

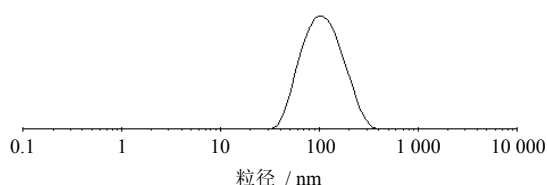


图 3 槐定碱热敏脂质体的粒径分布图

Fig. 3 Particle size distribution of sophoridine thermosensitive liposomes

3 讨论

目前常用的脂质体制备方法有薄膜分散法、逆相蒸发法、注入法、复乳法、冻干法、超临界流体法、梯度法等，其中薄膜分散法是制备脂溶性药物脂质体最常用的方法，逆向蒸发法适合于制备水溶性药物，pH 梯度法适合于制备弱酸性或弱碱性药物脂质体。槐定碱水溶性较好，单用逆向蒸发法，药物容易渗漏，包封率较低，仅为 18.31%，与彭海龙等^[9]采用同法制备的槐定碱脂质体的包封率为 50.8% 差异较大，原因为本实验在脂质体的制备过程中增加了超声波细胞粉碎脂质体的步骤，该法在减小粒径的时候会使包封率急剧减小，因此出现这种差异；而采用 pH 梯度法包封率提高较多。本实验采用前期的研究成果^[10]，以 pH 梯度结合逆向法制备槐定碱热敏脂质体，并用探头超声减小脂质体的粒径，制备方法可靠简便，包封率达 80% 以上，重现性好。

《中国药典》2010 年版二部规定脂质体的包封率不得低于 80%，因此在脂质体处方及工艺筛选时，首先以包封率及载药量为评价指标，对主要影响因素如制备方法、载药温度等进行考察，当脂质体的包封率满足要求时再对制备工艺进行优化，从而能达到体外热敏的效果。在中心复合设计优化槐定碱

热敏脂质体的制备工艺，其中的 1 个影响因素药脂比的范围为 1:30~1:10，单因素试验已证实包封率接近或大于 80%，另一影响因素 DPPC/MSPC 对包封率的影响较小，其主要影响脂质体的热敏性，因此优化试验时未选择包封率为评价指标，在优化工艺验证时，测得的包封率大于 80%，符合要求。

热敏脂质体是由具有热敏性质的特殊磷脂制备的脂质体，该脂质体在特定温度下脂质体膜的流动性发生急剧改变，产生突释效果，因此热敏脂质体的释药对温度敏感，pH 梯度载药时必须在相变温度以下。另外，在中心复合设计时，释药温度选择 37℃ 时，是评价正常体温下的释放，在这个温度下，热敏脂质体由于未达到相变温度而不释药或少量释药，这时测得的是未被包封的游离药物，因此包封率越小，37℃ 释药应该越多，这与药物与磷脂的比例对 37℃ 释药影响具有显著性的研究结果一致。而 MSPC 可以有效提高脂质体在加热部位的释药速度，满足快速释药要求，因此随着 MSPC 比例的增加，热敏脂质体在 43℃ 释药速度加快，但比例增加到一定程度后，对释药速度影响较小。根据中心复合设计得到的处方，制备了 3 批样品，结果优选的处方的理论值和预测值相近，说明所建立的数学模型的预测性较好。

在评价热敏脂质体热敏性能时，吴燕等^[11]采用荧光自淬灭法测定表柔比星热敏脂质体的体外热敏释药率，该方法利用表柔比星为荧光物质，直接对取样样品进行测定，而无需对脂质体和游离药物进行分离，因此 43℃ 水浴 4 min 的累积释药达到 90% 以上。而槐定碱非荧光物质，因此本实验采用透析法测定热敏脂质体的体外释药，但由于透析袋的存在，药物通过透析袋本身就存在一个过程，因此该方法下的释放结果往往比实际释放要慢，因此在脂质体在 43℃ 下释药 1.5 h，药物的累积释放度小于 80%，热敏的效果还需进一步进行体内评价。

参考文献

- [1] 吴清. 槐定碱肺靶向微球给药系统的研制及其药理学初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [2] 吴永江, 陈建军, 程翼宇. 液-质联用研究槐定碱、槐果碱和苦参碱在兔体内的药代动力学 [J]. 分析化学, 2005, 33(11): 1627-1630.
- [3] 周春丽. 热敏长循环脂质体的研究进展 [J]. 医药导报, 2010, 29(7): 906-908.
- [4] 胡鹏翼, 郑琴, 杨明, 等. 主动载药法制备槐定碱脂质体 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 5-8.

- [5] 朱铁梁, 胡霞, 张莉, 等. 黄芩苷温敏凝胶的处方筛选及体外释放研究 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2164-2167.
- [6] 曾昭武, 王小丽, 周伟华, 等. 替加氟磁性长循环热敏脂质体的制备与质量评价 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(45): 8839-8842.
- [7] 吴燕. 盐酸表阿霉素长循环热敏脂质体与复方脂质体的研究 [D]. 北京: 军事医学科学院, 2008.
- [8] 肖璐, 陈志鹏, 肖衍宇, 等. 中心复合设计优化甘草次酸修饰马钱子碱脂质体 [J]. 南京中医药大学学报, 2012, 27(5): 451-454.
- [9] 彭海龙, 雷志强, 刘燕燕, 等. 槐定碱脂质体的制备及理化性质的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(1): 32-36.
- [10] 胡鹏翼, 郑琴, 刘彦君, 等. pH 梯度结合逆向蒸发法制备槐定碱纳米脂质体及体外释放度研究 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(14): 1275-1279.
- [11] 吴燕, 吴诚, 梅兴国, 等. 盐酸表柔比星长循环热敏脂质体的处方优化及体外释药考察 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(9): 677-681.