

# 蟾皮提取物固体脂质纳米粒的质量评价<sup>Δ</sup>

张磊<sup>1\*</sup>, 严子平<sup>2</sup>, 张莉<sup>3#</sup>(1.武警后勤学院附属医院药材科, 天津 300162; 2.武警天津总队医院, 天津 300162; 3.武警后勤学院药剂教研室, 天津 300162)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)10-1400-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.10.31

**摘要** 目的:对蟾皮提取物固体脂质纳米粒进行质量评价。方法:采用透射电子显微镜观察蟾皮提取物固体脂质纳米粒的形态,激光散射粒度分析仪测定其粒径,高效液相色谱法测定其中有效成分华蟾酥毒基和酯蟾毒配基的含量、包封率、载药量及华蟾酥毒基的累积释放率,另对纳米粒进行60、25、4℃3个温度下放置24 d内的稳定性考察。结果:蟾皮提取物固体脂质纳米粒大小均匀,呈球形或椭球形,平均粒径为(138.5±4.2) nm;华蟾酥毒基与酯蟾毒配基的包封率分别为90.60%、91.51%,载药量分别为35.82%、44.15%;蟾皮提取物固体脂质纳米粒中华蟾酥毒基在体外释放4 h时累积释放率约为50%,48 h时约为88%,符合Weibull方程模型( $r=0.9438$ );在3种考察温度下,纳米粒随放置时间的延长包封率逐渐下降,但以4℃时降低程度最小。结论:制备的蟾皮提取物固体脂质纳米粒质量评价结果均符合要求,并具有缓释性能,但建议在低温下保存。

**关键词** 蟾皮提取物;固体脂质纳米粒;华蟾酥毒基;酯蟾毒配基;包封率;载药量;稳定性

## Quality Evaluation of Solid Lipid Nanoparticle of the Skin Extract of *Bufo gargarizans*

ZHANG Lei<sup>1</sup>, YAN Ziping<sup>2</sup>, ZHANG Li<sup>3</sup>(1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 2.Tianjin Armed Police Corps Hospital, Tianjin 300162, China; 3.Teaching and Researching Office of Pharmacy, Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the quality of solid lipid nanoparticle of the skin extract of *Bufo gargarizans*. METHODS: The morphology of solid lipid nanoparticle of the skin extract of *B. gargarizans* was observed by TEM. The particle size was determined by laser scattering particle size analyzer. The contents of cinobufagin and resibufogenin, encapsulation efficiency, drug-loading amount and accumulative release rate of cinobufagin were determined by HPLC. The stability of nanoparticle was investigated within 24 h at 60, 25 and 4 °C. RESULTS: The solid lipid nanoparticle of the skin extract of *B. gargarizans* were uniform in particle size and showed round and spheroidicity shape; average particle size was (138.5±4.2) nm, The encapsulation efficiency of cinobufagin and resibufogenin were 90.60% and 91.51%, and drug-loading amount were 35.82% and 44.15%. The accumulative release rate of cinobufagin was 50% at 4 h and reached 88% at 48 h, which was in line with Weibull equation ( $r=0.9438$ ). Under 3 kinds of temperature conditions, encapsulation efficiency decreased gradually as the holding time of nanoparticle prolonged; the decrease degree was the smallest at 4 °C. CONCLUSIONS: The quality evaluation results of solid lipid nanoparticle of the skin extract of *B. gargarizans* are in line with the standard, and prepared nanoparticles show sustained-release effects and should be kept under low temperature.

**KEYWORDS** Skin extract of *Bufo gargarizans*; Solid lipid nanoparticle; Cinobufagin; Resibufogenin; Encapsulation efficiency; Drug-loading amount; Stability

蟾皮中主要有效成分为华蟾酥毒基和酯蟾毒配基等一类具有相同甾体骨架的内酯类稠环化合物,对多种癌症均有显著的疗效。但是其治疗安全范围较窄,尤其是心脏毒性等不良反应与其剂量直接相关<sup>[1-2]</sup>。20世纪90年代初发展起来的新一代亚微粒给药系统即固体脂质纳米粒作为一种新型给药载体,与其他给药系统相比,具有以下优点:(1)控制药物释放,并使药物具有靶向性;(2)能增加药物的稳定性;(3)既能结合亲脂性药物,也能结合亲水性药物,载药量大;(4)载体无生物毒性,安全性高<sup>[2-4]</sup>。为了将蟾皮提取物更好地应用于临床,本课题组研制了蟾皮提取物固体脂质纳米粒,其具备纳

米的物理稳定性好、有一定缓释作用等优势<sup>[5]</sup>。在本试验中,笔者建立了蟾皮提取物固体脂质纳米粒的定性定量方法,并从粒径分布、包封率和载药量、稳定性及体外累积释放率等方面对其进行了系统的质量评价。试验设计要求蟾皮有效成分华蟾酥毒基和酯蟾毒配基包封率和载药量分别应在80%、30%以上。

## 1 材料

### 1.1 仪器

高效液相色谱仪,包括LC-20ATvp溶剂输液泵、CTO-10Avp柱温箱、SPD-20Avp紫外检测器(日本岛津公司);Uitra-cell超声仪(美国Sonics公司);NH-600透射电子显微镜(日本日立公司);JA3003N电子分析天平(上海菁海仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

蟾皮提取物(课题组自制,批号:20111102,前期试验检测

<sup>Δ</sup> 基金项目:武警后勤学院科研项目(No.WHM201221)

\* 副主任药师。研究方向:中药新制剂研发。E-mail: 458zhanglei@sina.com

# 通信作者:教授。研究方向:药物制剂。E-mail: zhli62tianjin@163.com

浸膏中含有华蟾酥毒基和酯蟾毒配基的平均值分别为2.124、1.122 mg/g;华蟾酥毒基对照品(批号:110803-200504,纯度:99.99%)、酯蟾毒配基对照品(批号:110718-200507,纯度:99.99%)均来源于中国食品药品检定研究院;甲醇为色谱纯,大豆卵磷脂、山嵛酸甘油酯为分析纯,水为三蒸水;其他药品和试剂均为药用规格或分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 蟾皮提取物固体脂质纳米粒的制备

精密称取大豆卵磷脂(300 mg)、山嵛酸甘油酯(100 mg)、浸膏(300 mg)溶于10 ml无水乙醇中,加热至 $(80 \pm 5)^\circ\text{C}$ 使其熔融并充分分散,形成油相;同时将5%泊洛沙姆水溶液(42 ml)以及0.5%聚山梨酯80水溶液(8 ml)共50 ml加热至同温度,作为水相。用5 ml的一次性注射器将油相缓慢滴入到水相(油相中加入转子使其充分混匀),注射器针头距离液面高度大约为3 cm,以1 000 r/min高速搅拌乳化150 min形成初乳,体系温度始终保持 $(80 \pm 5)^\circ\text{C}$ 。随即用400 W探头超声将初乳超声分散4 min(间歇10 s、持续20 s),立刻置于 $0^\circ\text{C}$ 冰浴中,冰浴搅拌15 min然后转移置于冰箱过夜,即得。

### 2.2 形态观察及粒径分布测定

2.2.1 形态观察 将蟾皮提取物固体脂质纳米粒分别滴在载玻片上,盖上盖玻片,显微镜( $\times 400$ )下观察纳米粒的形态、分布情况,可见所制固体脂质纳米粒呈乳白色,且粒子分布均匀、纳米粒密集,见图1A;另取蟾皮提取物固体脂质纳米粒滴于专用铜网上,磷酸铀负染后,显微镜( $\times 50\ 000$ )下观察其形态,可见所得粒子大小均匀,呈球形或椭圆形,见图1B。

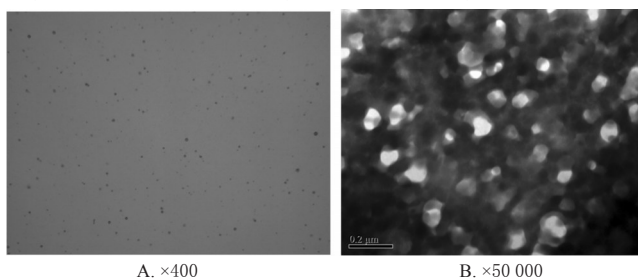


图1 蟾皮提取物固体脂质纳米粒形态图

Fig 1 Patterns of solid lipid nanoparticle of the skin extract of *B. gargarzans*

2.2.2 粒径分布 用激光散射粒度分析仪测定蟾皮提取物固体脂质纳米粒的粒径大小及分布范围。结果测得平均粒径为 $(138.5 \pm 4.2)$  nm,90%粒径小于 $(208.1 \pm 27.9)$  nm,多分散性指数为 $0.143 \pm 0.023$ 。

### 2.3 包封率和载药量的测定

2.3.1 高效液相色谱条件<sup>[4]</sup> 色谱柱:Inertsil ODS-SP(250 mm $\times$ 4.6 mm,5  $\mu\text{m}$ );流动相:乙腈-水(70:30, V/V);检测波长:296 nm;流速:0.5 ml/min;柱温: $50^\circ\text{C}$ ;进样量:20  $\mu\text{l}$ 。

同“2.1”项下方法制备不加入蟾皮提取物的空白固体脂质纳米粒。取空白纳米粒和“2.1”项下的蟾皮提取物固体脂质纳米粒于冰箱过夜后摇匀,微孔滤膜(0.2  $\mu\text{m}$ )过滤后进样分析;另取“2.3.2”项下混合对照品溶液进样分析。平行3次测定。结果,蟾皮提取物固体脂质纳米粒中华蟾酥毒基与酯蟾毒配基的峰间分离度为1.5,与其余峰之间的分离度大于1.5,均满足要求;其他成分对2个主峰测定未见干扰。色谱图见图2。

2.3.2 混合对照品溶液的制备 分别精密称取华蟾酥毒基对照品1.140 mg和酯蟾毒配基对照品0.940 mg,置于同一10 ml量瓶中,加入一定量的甲醇后超声使之充分溶解,置于阴凉处

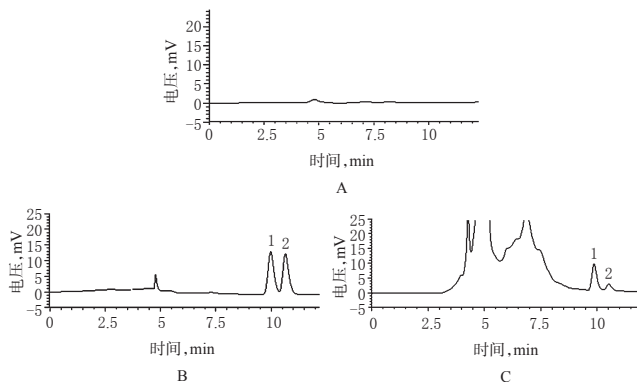


图2 高效液相色谱图

A. 空白固体脂质纳米粒;B. 华蟾酥毒基与酯蟾毒配基混合对照品溶液;C. 蟾皮提取物固体脂质纳米粒;1.华蟾酥毒基;2.酯蟾毒配基

Fig 2 HPLC chromatograms

A. blank solid lipid nanoparticle; B. cinobufagin and resibufogenin mixed control solution; C. solid lipid nanoparticle of the skin extract of *B. gargarzans*; 1. cinobufagin; 2. resibufogenin

冷却,定容,即得华蟾酥毒基和酯蟾毒配基混合对照品溶液。

2.3.3 灵敏度和线性关系考察 将混合对照品溶液逐级稀释后,以信噪比为3时的质量浓度为检测限,信噪比为10时的质量浓度为定量限,得华蟾酥毒基的检测限和定量限分别为5.47、21.88 ng/ml,酯蟾毒配基的检测限和定量限分别为6.25、31.25 ng/ml。

精密称取华蟾酥毒基对照品适量,用甲醇稀释制备成质量浓度分别为0.35、0.7、1.4、2.8、5.6  $\mu\text{g/ml}$ 的系列对照品溶液,微孔滤膜(0.22  $\mu\text{m}$ )过滤,精密量取续滤液20  $\mu\text{l}$ 进样分析。以华蟾酥毒基质量浓度( $c$ )为横坐标,峰面积( $A$ )为纵坐标,以最小二乘法进行线性回归,得华蟾酥毒基的线性方程: $A=36\ 793c+743.9(r=0.999\ 0,n=6)$ 。结果表明华蟾酥毒基的检测质量浓度线性范围为0.35~5.6  $\mu\text{g/ml}$ 。

精密称取酯蟾毒配基对照品适量,用甲醇稀释制备成质量浓度分别为0.3、0.6、1.2、2.4、4.8  $\mu\text{g/ml}$ 的系列对照品溶液,微孔滤膜(0.22  $\mu\text{m}$ )过滤,精密量取续滤液20  $\mu\text{l}$ 进样分析。以酯蟾毒配基质量浓度( $c$ )为横坐标,峰面积( $A$ )为纵坐标,以最小二乘法进行线性回归,得酯蟾毒配基的线性方程: $A=28\ 149c+2\ 084.5(r=0.999\ 0,n=6)$ 。结果表明酯蟾毒配基的检测质量浓度线性范围为0.3~4.8  $\mu\text{g/ml}$ 。

2.3.4 精密度试验 同“2.3.3”项下方法制备质量浓度分别为0.35、1.4、5.6  $\mu\text{g/ml}$ 的低、中、高3种质量浓度的华蟾酥毒基对照品溶液和0.3、1.2、4.8  $\mu\text{g/ml}$ 的低、中、高3种质量浓度的酯蟾毒配基对照品溶液,每个质量浓度同日内连续测定3次,考察测定方法的日内精密度;并将样品在第1、2、3天内也重复测定,考察该测定方法的日间精密度。结果,华蟾酥毒基和酯蟾毒配基低、中、高3种质量浓度的日内RSD分别为2.95%、1.04%、2.92%和2.92%、3.03%、2.41%( $n=3$ );日间RSD分别为6.28%、1.96%、2.67%和6.18%、3.51%、2.78%( $n=3$ )。精密度考察符合含量测定要求,表明此方法可以用于制剂中华蟾酥毒基和酯蟾毒配基的含量测定。

2.3.5 加样回收率试验 精密量取空白固体脂质纳米粒混悬液1.0 ml,置于10 ml量瓶中,然后分别准确加入高、中、低3种质量浓度的华蟾酥毒基对照品溶液和酯蟾毒配基对照品溶液适量,加入流动相破乳稀释定容,进样测定,计算华蟾酥毒基和酯蟾毒配基含量和加样回收率。结果,华蟾酥毒基高、中、

低3种质量浓度的加样回收率分别为104.30%、102.51%、101.89% (RSD<2%, n=3); 酯蟾毒配基高、中、低3种质量浓度的加样回收率分别为102.85%、102.89%、102.84% (RSD<2%, n=3)。结果表明本法准确度能满足测定要求, 详见表1。

表1 加样回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery test

待测成分	加入量, $\mu\text{g}$	测得量, $\mu\text{g}$	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
华蟾酥毒基	1050	1155.21	110.02	104.30	5.68
		1055.88	100.56		
		1074.57	102.34		
	750	770.70	102.76	102.51	0.26
		768.38	102.45		
		767.40	102.32		
	450	456.53	101.45	101.89	0.08
		460.53	102.34		
		458.51	101.89		
酯蟾毒配基	650	671.06	103.24	102.85	0.27
		663.72	102.11		
		670.87	103.21		
	475	489.82	103.12	102.89	0.28
		486.64	102.45		
		489.77	103.11		
	250	255.28	102.11	102.84	0.27
		263.05	105.22		
		252.98	101.19		

2.3.6 包封率和载药量的测定<sup>[5]</sup> 采用超速离心法测定固体脂质纳米粒的包封率和载药量。取蟾皮提取物固体脂质纳米粒置于离心管中, 在温度为4℃的离心机中离心(转速为20000 r/min, 半径为16 cm)2 h。取出离心管, 吸取上层澄清液, 微孔滤膜(0.22  $\mu\text{m}$ )过滤, 取20  $\mu\text{l}$ 进样分析。按下述公式计算载药量和包封率: 包封率 =  $(W_{\text{总}} - W_{\text{未包封}}) / W_{\text{总}} \times 100\%$  [式中,  $W_{\text{总}}$  为脂质体中药物总量;  $W_{\text{未包封}}$  为脂质体中未被包封的药物游离量(离心后, 未包封药物溶解分散于上层澄清液中)]; 载药量 =  $(W_{\text{总}} - W_{\text{未包封}}) / V_{\text{总重}} \times 100\%$  (式中,  $V_{\text{总重}}$  为纳米粒取样量)。经计算, 蟾皮提取物固体脂质纳米粒中华蟾酥毒基包封率、载药量平均值分别为90.60%、35.82%, 酯蟾毒配基包封率、载药量平均值分别为91.51%、44.15%。

## 2.4 体外累积释放率测定<sup>[6]</sup>

取3份蟾皮提取物固体脂质纳米粒混悬液及华蟾酥毒基溶液, 各精密量取3.0 ml, 放入装有pH 7.4磷酸盐缓冲液200 ml的透析袋中, 将袋口扎紧。水浴温度为(35  $\pm$  1)℃, 转速为100 r/min。分别于1、2、4、6、8、12、24、48 h取样5 ml, 每次取液后补加等量恒温磷酸盐缓冲液。取样液经微孔滤膜过滤后进样测定华蟾酥毒基含量, 计算蟾皮提取物固体脂质纳米粒及华蟾酥毒基溶液中华蟾酥毒基的累积释放率(本次试验重点考察纳米粒中华蟾酥毒基的体外释放情况, 酯蟾毒配基略)。

结果显示, 华蟾酥毒基溶液释放6 h时华蟾酥毒基基本释放完全; 而蟾皮提取物固体脂质纳米粒中华蟾酥毒基在释放4 h时累积释放率约为50%, 随后释放明显放缓, 48 h时约为88%。2种样品的体外释放曲线见图3。

将蟾皮提取物固体脂质纳米粒中华蟾酥毒基累积释放率平均值(Q)与时间(t)进行拟合, 其Weibull模型的r为0.943 8, 说明方程拟合度较好, 表明所制蟾皮提取物固体脂质纳米粒在体外以一级释药方程持续而缓慢地释放药物, 未见明显的突释现象产生, 具有缓释性能。

## 2.5 稳定性研究

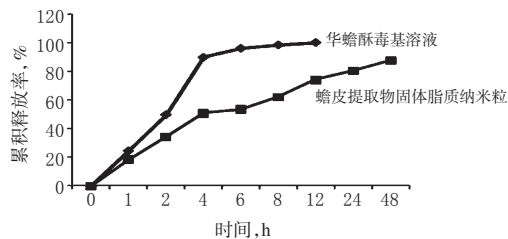


图3 2种样品中华蟾酥毒基的体外释放曲线

Fig 3 Release curves *in vitro* of cinobufagin in 2 kinds of samples

2.5.1 高温下稳定性 取15个装有蟾皮提取物固体脂质纳米粒混悬液的安瓿置于稳定性试验箱中, 温度设为60℃, 恒温保存样品。分别在放置0、3、6、12、24 d时取3瓶进行外观形态观察及包封率测定, 结果见表2。

表2 蟾皮提取物固体脂质纳米粒稳定性试验结果(n=3)

Tab 2 Results of stability test of solid lipid nanoparticle of the skin extract of *B. gargarzans* (n=3)

温度, $^{\circ}\text{C}$	时间, d	外观	包封率, %	
			华蟾酥毒基	酯蟾毒配基
60	0	乳白混悬液	90.22	91.03
	3	分层	68.34	69.11
	6	絮凝	30.19	30.45
	12	絮凝	10.23	13.11
	24	浑浊	无法检测	无法检测
25	0	乳白混悬液	90.22	91.03
	3	乳白混悬液	90.12	90.86
	6	略有分层	88.58	89.67
	12	絮凝	75.38	76.23
	24	絮凝	60.66	61.12
4	0	乳白混悬液	90.22	91.03
	3	乳白混悬液	90.16	91.02
	6	乳白混悬液	89.58	89.89
	12	乳白混悬液	88.45	89.45
	24	略有分层	83.23	84.56

2.5.2 室温下稳定性 取15个装有蟾皮提取物固体脂质纳米粒混悬液的安瓿置于室内(25℃)避光处保存样品。分别在放置0、3、6、12、24 d时取3瓶进行外观形态观察及包封率测定, 结果见表2。

2.5.3 低温下稳定性 取15个装有蟾皮提取物固体脂质纳米粒混悬液的安瓿置于冰箱冷藏室内(4℃)保存。分别在放置0、3、6、12、24 d时取3瓶进行外观形态观察及包封率测定, 结果见表2。

由表2可见, 随着放置时间的延长, 华蟾酥毒基和酯蟾毒配基的包封率逐渐下降; 温度越高, 对包封率的影响越大, 且高温下放置第3天就产生絮凝现象, 虽然振荡即可恢复到均匀分散状态, 但是纳米粒已经由乳白色慢慢变成乳黄色状态。常温放置和低温放置在第1周基本没有变化; 但是1周后随着时间的延长, 常温放置的样品外观也发生明显变化, 已经呈现乳黄色并有絮凝现象。

## 3 讨论

固体脂质纳米粒的包封率与药物的脂溶性关系很大: 药物如果亲脂性大则表明其水中溶解度较小, 在水相中溶解度较低, 则易与脂质材料结合, 形成纳米粒后分散在水中的比例较小、包封率较高; 相反, 亲水性药物在水相中溶解度大, 则其与脂质材料结合较少, 则药物进入脂质体中就少、包封率较

# 正交试验优化清解雾化液的提取工艺

陈少萍<sup>1\*</sup>,莫小林<sup>2#</sup>,陈晓明<sup>2</sup>,韦振源<sup>2</sup>(1.广西壮族自治区妇幼保健院,南宁 530003;2.广西中医药大学第一附属医院,南宁 530023)

中图分类号 R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)10-1403-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.10.32

**摘要** 目的:优化清解雾化液的提取工艺。方法:以金丝桃苷含量为考察指标,以加水量、提取时间、提取次数为考察因素,采用正交试验优化清解雾化液的提取工艺并进行验证。结果:最优提取工艺为药材加12倍量水提取2次,每次1h;3次工艺验证试验中金丝桃苷平均含量为4.129 μg/g(RSD=1.81%,n=3)。结论:优化工艺稳定、可行,可为清解雾化液的工艺及质量标准的建立提供依据。

**关键词** 清解雾化液;提取工艺;正交试验;金丝桃苷

## Optimization of the Extraction Technology of Qingjie Atomized Liquid by Orthogonal Test

CHEN Shaoping<sup>1</sup>, MO Xiaolin<sup>2</sup>, CHEN Xiaoming<sup>2</sup>, WEI Zhenyuan<sup>2</sup>(1.The Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530003, China; 2.The First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the extraction technology of Qingjie atomized liquid. METHODS: The extraction technology of Qingjie atomized liquid was optimized by orthogonal test with hyperoside content as index, using the amount of added water, extraction time and extraction times as factors, and the verification test was conducted. RESULTS: The optimal extraction technology was as follows as 12-folds water, extracting for 2 times and 1 hour each time. The content of hyperoside was 4.129 μg/g in 3 validation tests (RSD=1.81%, n=3). CONCLUSIONS: The optimal extraction technology is stable and practical, and can provide reference for the formulation of technology and quality standard for Qingjie atomized liquid.

**KEYWORDS** Qingjie atomized liquid; Extraction technology; Orthogonal test; Hyperoside

清解雾化液处方源于广西壮乡民间,由广西中医药大学第一附属医院儿科李伟伟主任医师挖掘整理而成。该药以喷雾方式给药,在儿科临床用于治疗呼吸道感染性疾病十多年,疗效确切。该药主要由千里光、岗梅根、一点红、桑叶组成,具

有疏风清热、解毒利咽的功效<sup>[1]</sup>。千里光为菊科植物 *Senecio scandens* Buch.-Ham.的干燥地上部分<sup>[2]</sup>,味苦、辛,性寒,可清热解毒、明目、利湿,用于痈肿疮毒、感冒发热、目赤肿痛、泄泻痢疾、皮肤湿疹等证。药理研究表明,千里光抗菌止痒有效部位

低<sup>[7]</sup>。笔者在本试验过程中考察高温对蟾皮提取物固体脂质纳米粒稳定性的影响时发现,放置3d时固体纳米粒就已经产生絮凝,并有变色等现象。究其原因,可能是本制剂选用的油相为大豆卵磷脂,其结构中的双键在高温下易发生氧化所致。且相关文献报道,大豆卵磷脂制备的脂质体相变温度大约为50℃<sup>[8]</sup>。因此,这可能是纳米粒在高温条件下包封率明显下降的原因。而在低温条件下保存时,纳米粒包封率变化较小,并且无絮凝现象,因此,建议在低温条件下保存蟾皮提取物固体脂质纳米粒<sup>[9]</sup>。

### 参考文献

- [1] 咎日增,胡万杨,黄玉叶,等.干蟾皮中蟾毒内酯类成分的提取工艺研究[J].中草药,2011,42(7):1330.
- [2] 严子平,彭国宇,张莉,等.多指标综合评价优选蟾皮脂溶性成分提取工艺[J].解放军药学学报,2012,28(5):400.

\*主管中药师。研究方向:医院药学。电话:0771-5802167。E-mail:fhycsp@163.com

#通信作者:副主任中药师。研究方向:制剂开发和质量标准。电话:0771-5645433。E-mail:moxiaolin@163.com

- [3] Muller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drug[J]. *Int J Pharm*, 2002, 242(1):121.
- [4] 艾颖娟,王东,代英辉,等. HPLC法测定蟾皮中蟾毒配基类成分的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(4):290.
- [5] 刘少彬,胡海洋,赵秀丽,等. 长春西汀固体脂质纳米粒的制备及其性质考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(5):335.
- [6] 丁立新,杨珊珊,张楠楠. 毛蕊花苷固体脂质纳米粒的处方优选及其质量评价[J]. 中国药房, 2014, 25(3):231.
- [7] 甘良春. 载带不同性质药物的PLGA纳米粒成型质量与规律的探讨[D]. 成都:四川大学, 2007.
- [8] 穆筱梅,钟振声,夏志伟,等. 大豆卵磷脂脂质体制备的研究[J]. 中国油脂, 2003, 28(3):451.
- [9] 杨鹏波,张华. 脂质体的研究新进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 39(7):936.

(收稿日期:2015-07-16 修回日期:2015-12-24)  
(编辑:刘萍)