

高乌甲素脂质体凝胶的制备及体外释药特性研究[△]

肖卫红*, 徐宏峰, 张耕, 成薇婷(武汉市第一医院药学部, 武汉 430022)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2049-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.08

摘要 目的:优化高乌甲素脂质体的处方与工艺,制备高乌甲素脂质体凝胶并考察其体外释药特性。方法:采用薄膜分散法制备高乌甲素脂质体,以包封率为评价指标,卵磷脂-胆固醇质量比、药脂质量比、水化温度为考察因素设计 $L_9(3^4)$ 正交试验,优化高乌甲素脂质体的处方工艺并验证。以最优处方工艺制备高乌甲素脂质体,观察其形态并测其粒径分布和Zeta电位;以1.0%卡波姆940为凝胶基质,制备高乌甲素脂质体凝胶并采用透析袋扩散法考察其体外释药特性,并与高乌甲素凝胶比较。结果:高乌甲素脂质体最优处方工艺为卵磷脂-胆固醇质量比8:1,药脂质量比1:10,水化温度55℃。最优处方所制高乌甲素脂质体外观呈球状,结构完整,平均粒径为 (379.6 ± 0.71) nm(RSD=0.18%, $n=3$);多分散系数为 (0.171 ± 0.003) (RSD=1.58%, $n=3$);Zeta电位为 (-23.1 ± 0.02) mV(RSD=0.85%, $n=3$);包封率为 $(63.84 \pm 0.36)\%$ (RSD=0.57%, $n=3$)。所制高乌甲素脂质体凝胶呈黏稠状乳白色半固体;体外释放试验结果显示,高乌甲素凝胶与高乌甲素脂质体凝胶分别在9、15 h左右药物释放达到平衡,其累积释放率分别为70.2%、63.9%,两者释药均符合Higuchi方程。结论:采用优化后的高乌甲素脂质体的处方及工艺所制高乌甲素脂质体凝胶质量较好,可有效延缓药物的释放。

关键词 高乌甲素脂质体凝胶;薄膜分散法;正交试验;处方工艺;制备;体外释药

Study on the Preparation of Lappaconitine Liposome Gel and *in vitro* Drug Release Characteristics

XIAO Weihong, XU Hongfeng, ZHANG Geng, CHENG Weiting (Dept. of Pharmacy, Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation and technology of Lappaconitine liposome, to prepare Lappaconitine liposome gel and investigate the characteristics of its drug release *in vitro*. METHODS: Thin film dispersion method was used to prepare Lappaconitine liposome. $L_9(3^4)$ orthogonal test was designed to optimize the formulation technology of Lappaconitine liposome using encapsulation rate as evaluation index, the mass ratio of lecithin to cholesterol, the mass ratio of drug to lipid and hydration temperature as factors. Validation test was also conducted. Lappaconitine liposome was prepared by optimal technology. The morphology, particle size distribution and Zeta potential were observed. Using 1.0% carbomer 940 as gel matrix, Lappaconitine liposome gel was prepared and dialysis bag release test was used to investigate the characteristics of its drug release *in vitro*, and compared with Lappaconitine gel. RESULTS: The optimal formulation technology of Lappaconitine liposome was that mass ratio of lecithin to cholesterol was 8:1; mass ratio of drug to lipid was 1:10; hydration temperature was 55℃. The optimal formulation of lappaconitine liposome with a spherical appearance and complete structure, the average particle size was (379.6 ± 0.71) nm (RSD=0.18%, $n=3$); PDI was (0.171 ± 0.003) (RSD=1.58%, $n=3$); Zeta potential was (-23.1 ± 0.02) mV (RSD=0.85%, $n=3$); encapsulation rate was $(63.84 \pm 0.36)\%$ (RSD=0.57%, $n=3$). Prepared liposome gel was sticky milky white semisolid. *In vitro* release experiments showed that the drug release of Lappaconitine gel and Lappaconitine liposome gel reached balance at 9 h and 15 h, and the accumulative release rate were 70.2% and 63.9%, both drugs release were in line with Higuchi equation. CONCLUSIONS: Use the optimized formulation and technology of Lappaconitine liposome to prepared Lappaconitine liposome gel with good quality and can effectively delay the release.

KEYWORDS Lappaconitine liposome gel; Thin film dispersion method; Orthogonal test; Formulation and technology; Prepare; Drug release *in vitro*

高乌甲素(Lappaconitine)又称刺乌头碱、拉巴乌头碱,系由毛茛科乌头属植物高乌头(*Aconitum sinomontanum* nakai)根中提取的生物碱。临床研究发现,高乌甲

素的局部麻醉作用与可卡因效果相同^[1];浸润麻醉作用远远强于普鲁卡因和可卡因,神经传导阻滞作用为可卡因的5.25倍、普鲁卡因的13倍^[2]。由于其较强的镇痛作用和免疫调节作用被选为癌症“三阶梯”止痛药^[3],临床上也常将其作为早、中期癌症患者的止痛药和肿瘤患者的化疗辅助药。此外,高乌甲素还具有解热和抗炎消肿

[△]基金项目:湖北省自然科学基金项目(No.2015CFB213)

*副主任中药师。研究方向:药物制剂。电话:027-85332523。

E-mail: xiaoweihong2016@sina.com

的作用,以4 mg/kg剂量进行腹腔注射后的抗炎消肿疗效相当于以50 mg/kg氨基比林腹腔注射后的效果^[1]。

临床上高乌甲素常采用静脉滴注、肌肉注射和口服等给药途径进行镇痛治疗^[4]。但是其水溶性差、半衰期短,且口服给药易对胃肠道产生刺激,人体顺应性差。近年来,脂质体经皮给药制剂得到较多学者的关注,由于其具有良好的生物相容性,可以包裹难溶性药物穿透皮肤,避免了口服给药可能发生的肝首关效应及胃肠道不良反应,提高了治疗效果。由于高乌甲素具有强脂溶性^[4],因此,笔者考虑将高乌甲素制备成脂质体透皮凝胶制剂,以包封率为指标,通过正交试验筛选出最优高乌甲素脂质体处方;采用薄膜分散法制备高乌甲素脂质体,以卡波姆940为凝胶基质制备高乌甲素脂质体凝胶剂;以透析袋扩散法模拟高乌甲素脂质体凝胶的释药过程考察其体外释药特性,为后续该药物的开发和进一步预测其在体内的释药过程、作用时间及规律提供参考。

1 材料

1.1 仪器

BS124S电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);pH计(上海仪电科学仪器股份有限公司);1200高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);UV-2600紫外-可见分光光度计(日本岛津仪器有限公司);NanoZS90纳米粒径电位分析仪(英国马尔文仪器有限公司);H-7000透射电镜(日本日立公司);KQ-C玻璃仪器气流烘干机(巩义市英峪予华仪器厂);M-20R台式冷冻高速离心机(美国贝克曼库尔特公司)。

1.2 药品与试剂

高乌甲素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:200401,纯度:≥98%);高乌甲素原料药(上海三新科技研究所,批号:20161006,纯度:98.6%);维生素E油(浙江医药股份有限公司,批号:Y201507307,纯度:98%);胆固醇(上海山浦化工有限公司,批号:201404);卵磷脂(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号:20170401,纯度:≥99%);卡波姆940(河北固安希星药业有限公司);无水乙醇、三乙醇胺、甲醇均购自国药集团化学试剂有限公司;蒸馏水为实验室自制三蒸水。

2 方法与结果

2.1 脂质体的制备

2.1.1 高乌甲素脂质体的制备 采用薄膜分散法制备高乌甲素脂质体。根据相关文献^[5-7],选用卵磷脂和胆固醇为脂质材料,以高乌甲素、磷脂、胆固醇、磷酸盐缓冲溶液(PBS,pH=7)、维生素E油(抗氧化剂)为高乌甲素脂质体的处方组成。拟定卵磷脂-胆固醇-高乌甲素质量比为8:2:1,水化温度为60℃,制备高乌甲素脂质体样品。称取卵磷脂80 mg、胆固醇20 mg、维生素E油50 mg以及高乌甲素原料药10 mg,加入30 mL二氯甲烷使高乌甲素充分溶解,然后转移至250 mL圆底烧瓶中,旋

转蒸发(23℃,140 r/min)2 h去除溶剂,使其在瓶壁上形成均匀的薄膜;取20 mL 60℃下预热的PBS进行洗膜,60℃恒温搅拌水化一定时间,然后超声(功率:250 W,频率:34 kHz)3 min,得到脂质体混悬液,于4℃冰箱中保存备用。

2.1.2 空白脂质体的制备 称取卵磷脂80 mg、胆固醇20 mg、维生素E油50 mg,按“2.1.1”项下方法制得空白脂质体混悬液。

2.2 高乌甲素含量测定方法的建立

2.2.1 色谱条件 根据文献^[8]建立高乌甲素含量测定条件。色谱柱:Supersil ODS(250 mm×4.6 mm,2.5 μm);流动相:甲醇-磷酸二氢钠溶液(80:20,V/V),并加入适量三乙胺防止拖尾,再用磷酸调溶液pH至4.2;流速:1.0 mL/min;检测波长:252 nm;柱温:30℃;进样量:20 μL。

2.2.2 溶液的制备 (1)对照品溶液:精密称取高乌甲素对照品5.00 mg于25 mL棕色量瓶中,加入适量甲醇摇匀并定容至刻度,即得。(2)供试品溶液:精密吸取“2.1.1”项下高乌甲素脂质体混悬液1 mL加入5 mL甲醇破乳,以17 000×g离心30 min,取上清液1 mL,用流动相稀释至10 mL,经0.45 μm微孔滤膜过滤后,即得。(3)阴性对照溶液:精密吸取“2.1.2”项下空白脂质体混悬液1 mL,加入5 mL甲醇破乳,以17 000×g离心30 min,取上清液1 mL,用流动相稀释至10 mL,经0.45 μm微孔滤膜过滤后,即得。

2.2.3 专属性试验 取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。结果,对照品溶液和供试品溶液在各自图谱的相应位置出峰,阴性对照溶液在相应位置处未见相关峰,表明采用本色谱条件测定高乌甲素专属性良好。高效液相色谱图见图1。

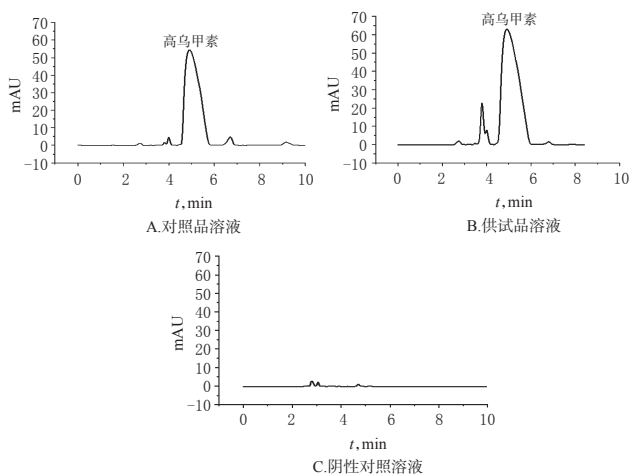


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.4 高乌甲素标准曲线的绘制 精密吸取“2.2.2”项下的对照品溶液,分别配制成质量浓度为10、20、40、60、80、120、200 μg/mL的溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样

测定,以高乌甲素的质量浓度为横坐标(x)、峰面积为纵坐标(y)作标准曲线,得到回归曲线: $y=16.455x-68.428(r=0.9996)$,表明高乌甲素检测质量浓度线性范围为 $10\sim 200\ \mu\text{g/mL}$ 。

2.2.5 精密度试验 精密吸取“2.2.2”项下的供试品溶液 $20\ \mu\text{L}$,按“2.2.1”色谱条件重复进样5次,记录色谱图。结果,高乌甲素峰面积的 $\text{RSD}=0.27\%(n=5)$,表明该方法精密度良好。

2.2.6 重复性试验 精密吸取“2.2.2”项下供试品溶液,平行进样4次,记录峰面积。结果,高乌甲素峰面积的 $\text{RSD}=0.78\%(n=4)$,表明该方法重复性良好。

2.2.7 稳定性试验 精密吸取“2.2.2”项下供试品溶液,于室温放置0、2、4、6、8、24 h后,按“2.2.1”色谱条件进样分析,记录峰面积。结果,高乌甲素在24 h内峰面积的 $\text{RSD}=0.32\%(n=6)$,表明供试品溶液在室温下24 h内稳定。

2.2.8 加样回收率试验 分别向已知质量浓度的供试品溶液(6份)中加入一定量的高乌甲素对照品溶液,加流动相稀释至 $10\ \text{mL}$,摇匀,按“2.2.1”色谱条件进样分析,记录峰面积,并根据标准曲线计算高乌甲素供试品溶液中高乌甲素的含量,计算加样回收率。结果,高乌甲素的平均加样回收率为 $(100.16\pm 0.55)\%$, $\text{RSD}=0.55\%(n=6)$ 。

2.3 高乌甲素脂质体包封率的测定

精密吸取高乌甲素脂质体混悬液 $2\ \text{mL}$,置于离心管中,于室温条件下以 $17\ 000\times g$ 离心 $30\ \text{min}$,吸取上清液 $1\ \text{mL}$,用甲醇定容至 $10\ \text{mL}$,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,计算得出的高乌甲素脂质体上清液中高乌甲素的含量($W_{\text{游}}$)。另取 $2\ \text{mL}$ 高乌甲素脂质体,用甲醇稀释至 $10\ \text{mL}$,超声(功率: $250\ \text{W}$,频率: $34\ \text{kHz}$) $5\ \text{min}$ 破乳。然后以“2.2.1”项下色谱条件测定高乌甲素脂质体中总高乌甲素含量($W_{\text{总}}$)。按照公式包封率($\%$)= $(W_{\text{总}}-W_{\text{游}})/W_{\text{总}}\times 100\%$ 计算高乌甲素脂质体的包封率。

2.4 正交试验优化高乌甲素脂质体处方

根据预试验结果及查阅的相关资料,筛选影响包封率较大的几个因素^[5-9],即卵磷脂-胆固醇的质量比(A)、药脂质量比(B)、水化温度(C)3个因素,以包封率作为评价指标,按 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验。因素水平及正交试验结果见表1、表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A(卵磷脂-胆固醇质量比)	B(药脂质量比)	C(水化温度), $^{\circ}\text{C}$
1	4:1	1:10	45
2	6:1	1:20	55
3	8:1	1:30	65

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

序号	因素				包封率, $\%$
	A	B	C	D	
1	1	3	1	2	32.47
2	3	2	3	2	66.31
3	1	1	3	3	40.13
4	3	3	2	3	62.00
5	2	3	3	1	22.74
6	1	2	2	1	50.33
7	2	2	1	3	25.30
8	2	1	2	2	52.50
9	3	1	1	1	51.49
K_1	40.98	48.04	36.42	41.52	
K_2	33.51	47.31	54.94	50.43	
K_3	59.93	39.07	43.06	42.48	
R	26.42	8.97	18.52	8.91	

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of analysis of variance

方差来源	离均差平均和	自由度	均方差	F	P
A	1 113.073	2	556.536	7.759	>0.05
B	148.941	2	74.470	1.038	>0.05
C	528.417	2	264.208	3.683	>0.05
D(误差)	143.446	2	71.723		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

由表2可知,各因素对包封率影响效果从大到小为 $A>C>B$,即卵磷脂-胆固醇的质量比 $>$ 水化温度 $>$ 药脂质量比。最优处方工艺组合为 $A_3B_1C_2$,即卵磷脂-胆固醇质量比为 $8:1$,药脂质量比为 $1:10$,水化温度为 $55\ ^{\circ}\text{C}$ 。

2.5 最优处方工艺验证试验

按照正交试验优选处方,精密称量高乌甲素 $18\ \text{mg}$ 、卵磷脂 $160\ \text{mg}$ 、胆固醇 $20\ \text{mg}$ 、维生素E油 $50\ \text{mg}$,经 $40\ \text{mL}$ 二氯甲烷溶解后, $23\ ^{\circ}\text{C}$ 旋转蒸发 $2\ \text{h}$ 制成透明的脂质体薄膜,取 $40\ \text{mL}$ $55\ ^{\circ}\text{C}$ 下预热的PBS进行洗膜,并于 $55\ ^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴搅拌 $4\ \text{h}$,然后超声(功率: $250\ \text{W}$,频率: $34\ \text{kHz}$) $3\ \text{min}$,得到高乌甲素脂质体混悬液。同法制备3批样品,测定其包封率。结果,3批样品的平均包封率为 $(63.84\pm 0.36)\%$, $\text{RSD}=0.57\%(n=3)$,表明该优选工艺方案合理可行。

2.6 高乌甲素脂质体的表征

2.6.1 形态 取“2.5”项下高乌甲素脂质体混悬液 $0.1\ \text{mL}$,蒸馏水稀释至 $5.0\ \text{mL}$ 。取 1 滴混悬液置于特制铜网上,静置 $5\ \text{min}$,再用 1% 磷钨酸负染,并用滤纸吸去多余染液,于透射电镜下观察并拍照。结果,高乌甲素脂质体粒径外观呈球状,结构完整。其透射电镜图见图2。

2.6.2 粒径及Zeta电位 取适量“2.5”项下高乌甲素脂质体混悬液,用PBS稀释,用纳米粒径电位分析仪对其粒径分布及Zeta电位进行分析。结果,高乌甲素脂质体粒径分布均匀,平均粒径为 $(379.6\pm 0.71)\ \text{nm}$ ($\text{RSD}=0.18\%$, $n=3$),多分散系数为 (0.171 ± 0.003) ($\text{RSD}=\dots$)

1.58%, $n=3$), Zeta 电位为 (-23.1 ± 0.02) mV ($RSD=0.85\%$, $n=3$), 表明高乌甲素脂质体粒径分布均匀, 稳定性较好。其粒径分布见图 3。

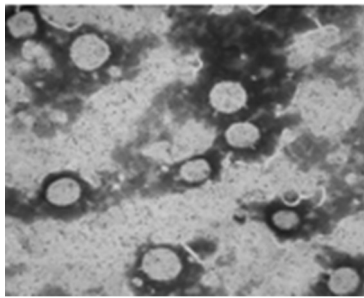


图2 高乌甲素脂质体透射电镜图($\times 30\ 000$)

Fig 2 TEM of Lappaconitine liposome($\times 30\ 000$)

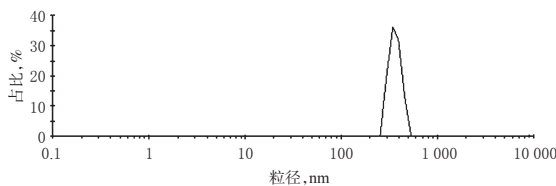


图3 高乌甲素脂质体的粒径分布

Fig 3 Distribution of particle size of Lappaconitine liposome

2.7 高乌甲素脂质体凝胶的制备

2.7.1 高乌甲素脂质体凝胶制备 参考凝胶剂制备方法^[10], 称取 1.0 g 卡波姆 940, 均匀分散于 50 mL 蒸馏水中, 过夜, 使之充分溶胀, 得到凝胶基质。取 50 mL 高乌甲素脂质体与凝胶基质混合均匀, 然后用三乙醇胺调节其 pH 值在 6.5~6.8 范围之间, 即制得高乌甲素含量为 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的黏稠状乳白色的高乌甲素脂质体凝胶, 置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存。

2.7.2 高乌甲素凝胶的制备 称取 1.0 g 卡波姆 940, 均匀分散于 80 mL 蒸馏水中, 过夜, 使之充分溶胀, 得到凝胶基质。再精密称取 18 mg 高乌甲素溶于 2 mL 乙醇中, 溶解完全后充分混匀至凝胶基质中, 并补充蒸馏水至 100 mL, 然后用三乙醇胺调节其 pH 值在 6.5~6.8 范围之间, 即制得高乌甲素质量浓度为 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的高乌甲素凝胶。

2.8 高乌甲素脂质体凝胶的体外释药特性研究

参考透析袋扩散法^[11]模拟体外释药。分别取 1 mL 的高乌甲素脂质体凝胶和高乌甲素凝胶置于透析袋中, 以 $V(\text{蒸馏水}):V(\text{乙醇})=6:4$ 为释放介质, 介质体积为 600 mL, 磁子搅拌速度适中, 以确保释放介质的流动性且不碰触透析袋。设置多个取样时间点, 于 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48 h 取样(取样后补充等体积的释放介质), 然后按“2.2.1”项下色谱条件测定高乌甲素的含量。结果, 高乌甲素凝胶在 9 h 左右药物释放达到平衡, 累积释放率为 70.2%; 高乌甲素脂质体凝胶在 15 h 左右药物释放达到平衡, 累计释放率为 63.9%; 表明高乌甲素脂质体凝胶存在缓释的效果, 两者释放曲线图见图 4。

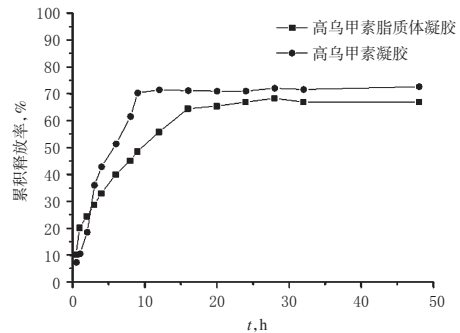


图4 高乌甲素两种凝胶体外释药曲线

Fig 4 *In vitro* release curves of 2 kinds of Lappaconitine gel

将高乌甲素脂质体凝胶和高乌甲素凝胶的累积释放率(Q)与时间(t)进行零级、一级、Higuchi 模拟拟合^[12-13], 拟合结果表明高乌甲素脂质体凝胶与高乌甲素凝胶的体外释放过程均符合 Higuchi 方程。体外释放拟合方程见表 4。

表4 体外释放拟合方程

Tab 4 *In vitro* release fitting equation

方程	高乌甲素脂质体凝胶		高乌甲素凝胶	
	拟合方程	r	拟合方程	r
零级方程	$Q=1.0133t+0.2334$	0.8931	$Q=0.0163t+0.2795$	0.7813
一级方程	$\ln(1-Q)=-0.0248t-0.2529$	0.9349	$\ln(1-Q)=-0.0360t-0.3486$	0.8565
Higuchi 方程	$Q=0.1065t^{1/2}+0.0695$	0.9731	$Q=0.1368t^{1/2}+0.0599$	0.9551

3 讨论

Bangham 研究发现磷脂是两性分子, 在水相中形成亲水头部向外、疏水部向内的囊泡结构^[14]。Jahadi M 等^[15]发现了由磷脂组成的小囊泡可以使囊泡内的药物免受高温、湿度、紫外的影响。Coelho L 等^[16]用脂质体、聚合物纳米颗粒包裹光不稳定性药物, 发现脂质体包裹药物的稳定性最好。因此, 由于脂质体成分与细胞膜结构的相似性, 常将其作为包封药物的膜和载体。脂质体易通过皮肤屏障, 携带药物进入血液从而达到治疗效果, 且包封药物的脂材无毒副作用, 在体内可自行降解^[14]。因此, 本试验考虑将高乌甲素制备成脂质体, 以期克服其水溶性低、对光不稳定^[14]的缺点。

脂质体的制备工艺对药物质量十分重要, 必须使其包封的药物均匀地分布于脂质内层且包封率高。范明辉等^[17]在制备红景天脂质体过程中发现, 胆固醇加入量对脂质体的包封率、渗漏率、Zeta 电位、粒径大小、分散系数影响显著。因此, 笔者采用正交试验, 以包封率为指标筛选卵磷脂-胆固醇质量比、药脂质量比、水化温度的最优水平, 发现卵磷脂与胆固醇的质量比对包封率的影响最大。这可能是由于胆固醇作为表面活性剂嵌入磷脂膜后, 改变了膜的流动性、通透性与电性所致^[18]。在本试验的预试验过程中, 曾采用葡聚糖凝胶柱层析法和透析法测定包封率。结果, 在葡聚糖凝胶柱层析法中, 以甲醇、蒸馏水为洗脱液得到的高乌甲素回收率均

小于75%,且甲醇对凝胶柱有损坏作用;透析法所需时间较长,可能会出现药物从脂质体泄漏的情况,影响试验结果,故不使用。

本研究通过正交试验优化高乌甲素脂质体处方及工艺,得到了包封率较高、粒径小、稳定性好的高乌甲素脂质体。经透析袋扩散法初步考察高乌甲素脂质体凝胶的释放特性,得出其符合Higuchi释放特性且具有缓释的效果。高乌甲素脂质体凝胶在突释阶段(0~9 h)的释药总量接近40%,推测该阶段可能是未被包裹、黏附在纳米粒表面或包埋较浅的部分高乌甲素发生了短暂的快速释放;9 h后,包裹在脂质体中的药物通过凝胶缓慢释放,出现缓释作用,释药机制可能是由于脂质体被致密的凝胶基质固定,使其聚集、相容更加困难,从而提高了脂质体的稳定性,进一步增加了药物的缓释作用。张登山等^[18]的研究也发现,相较于脂质体药物的体外释放,脂质体凝胶的缓释作用更加明显。

笔者查阅文献^[19],发现脂质体与细胞发生相互作用的主要过程(胞吞、胞饮)以及与血浆蛋白特异性识别而被清除的过程,均与脂质体的粒径和Zeta电位有很大关联。因此,本试验所制高乌甲素脂质体的最适宜的粒径及Zeta电位范围也需进一步研究。同时,高乌甲素脂质体凝胶的体内吸收过程与体外释放特性是否吻合也还需继续考察。

本试验优化了高乌甲素脂质体的处方及工艺,所制高乌甲素脂质体的包封率及稳定性较好,所制高乌甲素脂质体凝胶质量较好,可有效延缓药物的释放速率,延长药物作用时间,为高乌甲素新型透皮给药制剂的研究提供了参考。

参考文献

[1] 魏华波,张宝华,谭兵,等.氢溴酸高乌甲素的药理作用及临床应用研究进展[J].重庆医学,2014,43(20):2660-2662.

[2] 林密迦,杨锡馨.高乌甲素对手术致痛大鼠的镇痛及局麻作用的研究[J].海峡药学,2011,23(4):29-31.

[3] 黄维艳,欧珊.氢溴酸高乌甲素在镇痛的研究进展[J].中华卫生应急电子杂志,2016,2(6):377-381.

[4] 李思思,张洪兵,朱雪瑜,等.高乌甲素新型制剂的研究进展[J].现代药物与临床,2014,29(7):818-823.

[5] 郑杭生,黄绳武,李范珠,等.盐酸青藤碱脂质体的制备工

艺研究[J].中草药,2013,44(4):408-413.

[6] 朱可馨,王志成,王冰,等.白藜芦醇固体脂质纳米粒的处方和制备工艺优化[J].中成药,2015,37(2):409-413.

[7] 朱斌,许时婴,夏书芹.薄膜水化法制备辅酶Q₁₀脂质体[J].食品与机械,2006,22(6):39-41.

[8] 李悦,芦晓彤,韦悦,等.HPLC法测定高乌甲素凝胶贴膏的含量及含量均匀度[J].现代中药研究与实践,2016,30(5):62-71.

[9] 龚素娟,蒋艳博,杨琳琳,等.冬凌草甲素脂质体的制备及影响因素考察[J].沈阳药科大学学报,2010,27(2):87-92.

[10] 王鹏,杨秀丽,羊波,等.紫杉醇脂质体凝胶剂的制备及其镇痛抗炎作用[J].中国现代应用药学,2015,32(3):281-285.

[11] 袁子民,王博,王静.β-榄香烯聚氨基丙烯酸正丁酯纳米粒的体外释药特性研究[J].中国药房,2013,24(5):441-442.

[12] 马君义,陈香玲,亢俊瑞,等.高乌甲素聚乳酸纳米粒的制备及体外释药特性的研究[J].中国药学杂志,2015,50(7):613-618.

[13] 朱冷音,郑观涛,周昌妮,等.苦参总生物碱脂质体凝胶的制备及释药机制研究[J].中国中医药信息杂志,2017,24(1):77-81.

[14] 侯丽芬,谷克仁,吴永辉.不同制剂脂质体制备方法的研究进展[J].河南工业大学学报,2016,37(5):118-123.

[15] JAHADI M, DARANI K. Liposomal encapsulation enzymes: from medical applications to kinetic characteristics [J]. *Mini Reviews In Medicinal Chemistry*, 2017, 17(4): 366-370.

[16] COELHO L, ALEDA IF, SOUSA JL, et al. Photostabilization strategies of photosensitive drugs[J]. *Int J Pharm*, 2018, 541(1/2): 19-25.

[17] 范明辉,许时婴.胆固醇对红景天苷脂质体的制备及物化稳定性的影响[J].食品科学,2008,29(2):59-63.

[18] 张登山,刘留成.达托霉素脂质体的制备和体外释放度考察[J].中国药师,2017,20(5):827-832.

[19] 杨艳芳,谢向阳,杨阳,等.粒径与表面电荷影响脂质体内药物靶向递送的研究进展[J].药学学报,2013,48(11):1644-1650.

(收稿日期:2017-12-15 修回日期:2018-05-02)

(编辑:刘 萍)