

阿司匹林磷脂复合物脂微球的制备及评价*

贺智勇, 姜丰, 李婉蓉, 杨佳佳, 周雪, 吴林菁, 肖婷, 沈祥春**, 陶玲**
(贵州医科大学, 贵州省天然药物资源高效利用工程中心, 贵州省高等学校天然药物药理与成药性评价特色重点实验室, 贵州医科大学贵阳市联合重点实验室, 天然药物资源优效利用重点实验室, 贵州 贵阳 550025)

[摘要] 目的: 制备阿司匹林磷脂复合物脂微球(ASP-PC-LM), 并评价其性质。方法: 采用高速剪切法制备初乳, 高压均质法对初乳进行二次乳化, 以离心稳定常数(Ke)及平均粒径为考察指标, 单因素试验考察处方和制备工艺, 并对其外观、粒径、Zeta 电位及包封率进行考察。结果: ASP-PC-LM 最佳处方和工艺是橄榄油与辛酸甘油酯(MCT)以 1:1 配比(15%), 油酸(0.3%)、大豆磷脂(1.2%)于 70℃混合作为油相, Kolliphor® HS 15(2.0%)同温度下溶解于注射用水作为水相, 油水两相在 70℃下混合, 10 000 r/min 高速剪切 5 min, 然后在 110 MPa 高压均质 3 次, 所得 ASP-PC-LM 外观呈圆形, 平均粒径为(180.2 ± 12.8) nm, Zeta 电位为(-41.23 ± 1.53) mV, 包封率为(81.03 ± 0.797)%, Ke 为 32.93 ± 0.08。结论: 最佳工艺制备 ASP-PC-LM 的粒径适宜、包封率高, 工艺稳定性好。

[关键词] 阿司匹林; 磷脂复合物; 脂微球; 制备工艺; 评价

[中图分类号] R943 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2019)07-0786-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.07.009

Preparation and Evaluation of Aspirin Phospholipid
Compound Lipid Microsphere

HE Zhiyong, JIANG Feng, LI Wanrong, YANG Jiajia, ZHOU Xue,
WU Linjing, XIAO Ting, SHEN Xiangchun, TAO Ling

(State Key Laboratory on Efficacy and Utilization of Medicinal Plants, Guizhou Engineering Center for Efficient Utilization of Natural Drug Resources, High Educational Key Laboratory of Natural Medicinal Pharmacology and Drug Ability, Guizhou Medical University-Guiyang Key Laboratory of Natural Medicine Resources, Key Lab of Excellent and Effective Utilization of Natural Drug Resources, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To prepare aspirin phospholipid compound lipid microspheres (ASP-PC-LM) and evaluate its properties. Methods: The crude emulsion was prepared by high speed shear method and secondary emulsification was performed by high pressure homogenization method. The centrifugal stability constant (Ke) and mean particle size were taken as the evaluation indexes. The single-factor test examined the formulation and preparation process; its appearance, particle size, Zeta potential and encapsulation rate were also investigated. Results: The optimized prescription process was as follows: olive oil and MCT were mixed at 1:1 ratio (15%) with oleic acid (0.3%) and soybean phospholipid (1.2%) at 70℃ as oil phase. Kolliphor® HS 15 (2.0%) was dissolved with water for injection at the same temperature and then the oil-water two-phase mixed under 70℃; high-speed shear 5 minutes at 10 000 r/min, high pressure homogenization was performed for 3 times at 110 MPa. The appearance of ASP-PC-LM presented as round, the average particle size was (180.2 ± 12.8) nm, the Zeta po-

*[基金项目] 贵州省高等教育科技创新团队项目[黔教合人才团队字(2014)31]; 贵州省科技创新团队项目[黔科合人才团队(2015)4025 号]; 贵州省科技厅[黔科合人才(2015)4029 号]; 贵州省科技计划项目[黔科合 SY 字(2015)3032]; 贵阳市科技计划项目[筑科合同(20141001)12 号]; 大学生创新创业项目(201710660032)
** 通信作者 E-mail: 649511230@qq.com, shenxiangchun@126.com
网络出版时间: 2019-07-18 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190718.0039.009.html

tential was (-41.23 ± 1.53) mV, the encapsulation rate was (81.03 ± 0.797)% and the centrifugal stability constant was (32.93 ± 0.08). **Conclusion:** The optimum process preparation of ASP-PC-LM has the advantages of suitable particle size, high encapsulation rate and good process stability.

[**Key words**] aspirin; phospholipid complex; lipid microsphere; preparation process; evaluation

近年来,血栓性疾病上升趋势迅猛,严重威胁人类的生命健康,是当代医学研究的重点和热点之一。研究表明,血管内皮损伤是形成血栓的主要原因^[1]。阿司匹林(aspirin, ASP)在临床应用已有上百年的历史,30年来小剂量服用ASP广泛用于抑制血小板凝集、可有效预防由血栓引发的心脑血管疾病^[2],并在抗肿瘤^[3]、抑制动脉粥样硬化^[4]、抑制心肌纤维化中有防治作用^[5],在抑制肺间质纤维化^[6]等方面也体现较好疗效。但ASP对胃肠道具有显著的刺激作用,甚至伴随有胃出血的风险。脂微球(lipid microspheres, LM)是一种将药物溶解或者分散在脂肪油中,以脂肪油为软基质并被磷脂膜包封的微粒分散体系^[7-11],具有靶向性、缓释性等作用,特别是可以选择性蓄积于血管内皮损伤部位。本研究前期成功制备了阿司匹林磷脂复合物(ASP-PC),在此基础上进行阿司匹林磷脂复合物脂微球(ASP-PC-LM)的制备研究,以期心脑血管疾病药物提供更多的递送系统参考。

1 仪器与材料

1.1 药品与试剂

阿司匹林(阿拉丁试剂上海有限公司,批号D1316056,纯度99%),阿司匹林磷脂复合物(自制),15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(Killiphor HS 15德国巴斯夫公司,批号0339458800),注射用大豆磷脂(上海太伟药业有限公司,磷脂酰胆碱含量 $\geq 90\%$,批号20140702),辛酸甘油酯(MCT,上海佑创实业有限公司),橄榄油(国药集团化学试剂有限公司,批号20131703),油酸(国药集团工业股份有限公司,批号20131126)。

1.2 主要仪器

BT-9300H型激光粒度分布仪(丹东百特仪器有限公司),80-2型低速离心机(上海手术器械厂),PHD D-3L型高压均质机(美国PHD科技有限公司),NANOJ H10型高速剪切乳化机(ATS工业系统有限公司),电子天平(北京赛多利斯仪器有限公司),1290型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),Delsa Nano Zeta型电位及纳米粒度分析仪

(英国马尔文公司)。

1.3 方法

1.3.1 色谱条件 Ultimate[®] UHPLC AQ-C18(2.1 mm \times 100 mm, 1.8 μ m),流速0.5 mL/min,进样量0.5 μ L,柱温40 $^{\circ}$ C,检测波长276 nm和303 nm,流动相为乙腈-冰醋酸-四氢呋喃-水(20:5:5:70)。

1.3.2 ASP和水杨酸(salicylic acid, SA)含量测定方法学的建立 SA对照品溶液的配制:精密称取SA对照品15.1 mg,置于50 mL的容量瓶中,加入1%的冰醋酸甲醇溶解并定容,配制成浓度为302 mg/L的SA对照品储备液。ASP对照溶液的配制:精密称取ASP对照品15.1 mg,置于50 mL的容量瓶中,加入1%的冰醋酸甲醇溶解并定容,配制成浓度为302 mg/L的ASP对照储备液。供试品溶液的配制:精密称取按照最优处方制备的ASP-PC-LM适量,置于10 mL的容量瓶,加1%冰醋酸甲醇稀释并定容。空白对照溶液的配制:精密称取最优处方量的空白辅料,置于10 mL的容量瓶,加1%冰醋酸甲醇稀释并定容。

1.3.3 方法学考察 (1)专属性试验:精密吸取上述ASP对照品溶液,SA对照品溶液,空白溶液和供试品溶液各0.5 μ L进样分析,记录色谱图。(2)线性关系的考察:精密吸取ASP对照品溶液,配制成浓度分别为15.1、30.2、60.4、120.8、181.2、241.6 mg/L的标准溶液,按1.3.1项下色谱条件测定;精密吸取SA对照品溶液,配制成浓度分别为15.1、30.2、60.4、120.8、181.2、241.6 mg/L的标准溶液,同法操作。(3)精密度试验:分别精密吸取中浓度(120.8 mg/L)ASP标准溶液和中浓度(181.2 mg/L)SA标准溶液,连续进样测定6次,记录峰面积,计算RSD值。(4)重复性试验:精密吸取低(30.2 mg/L)、中(60.4 mg/L)、高(120.8 mg/L)浓度项下的ASP标准溶液以及低(30.2 mg/L)、中(60.4 mg/L)、高(120.8 mg/L)浓度项下的SA标准溶液,分别连续测定3次,记录峰面积,计算RSD值。(5)稳定性试验:分别精密吸取中浓度(120.8 mg/L)ASP标准溶液和中浓度(121.2 mg/L)SA标准溶液,分别于0、2、4、6、8、12 h进样测定其峰面积,计

算日内 RSD 值。(6)加样回收率试验:在回收率试验中,按主药含量质量分数的 80%、100%、120% 取 ASP 和 SA 对照品各 3 份,加入空白脂微球递送系统,计算平均回收率和 RSD 值。

1.3.4 包封率的测定 取 5 mL 的 ASP-PC-LM 至超滤管中,采用截留分子量为 3 kDa 的超滤膜,3 000 r/min 离心 15 min,收集滤液,直接进样分析,计算游离药物含量,并计算包封率,公式如下。

$$\text{包封率}\% = \frac{\text{投药量} - \text{外水相游离药物含量}}{\text{投药量}}$$

$\times 100\%$

1.3.5 离心稳定性测定 取最优处方制备的 3 批 ASP-PC-LM,置于 15 mL 的离心管中,3 000 r/min 离心 10 min,用微量移液器取试管底部澄清液体 100 μL ,置于 25 mL 量瓶,蒸馏水稀释并定容,用紫外分光光度计在 500 nm 处测定吸光度值 A,同法将未离心的乳剂定容离心后,在相同波长处测定吸光度值(A_0),计算离心稳定常数(Ke),计算公式如下为 $Ke = (A_0 - A)/A_0 \times 100\%$ 。

1.4 ASP-PC-LM 的制备

取处方量的 ASP-PC 溶于一定体积的有机溶剂中,再将处方量的油相,磷脂,稳定剂,预热至于 70℃。高速剪切分散至全部溶解,得油相;将亲水性的表面活性剂分散于同温度的高纯水中,得水相;将水相缓慢加入到油相当中,高速剪切机剪切一定时间后,再移至高压均质机中,均质一定时间和次数,得 ASP-PC-LM。

1.4.1 处方筛选 (1)油相种类的考察:确定 ASP-PC 为 138 mg(相当于投药量为 ASP 30 mg)、0.3% 的油酸、1.2% 的大豆磷脂和 2.0% 的 Kolliphor® HS 15,乳化温度为 70℃,乳化时间为 5 min,高速剪切速度为 10 000 r/min,均质压力为 110 Ma,均质次数为 3 次,以 Ke 和平均粒径为评价指标,固定两种混合油相 MCT:大豆油和 MCT:橄榄油均为 1:1,分别称取 10% 的两种混合油相进行制备考察。(2)油相用量的考察:参照(1)考察条件,以 Ke 和平均粒径为评价指标,考察 MCT:橄榄油为 1:1 的混合油相用量分别为 10%、15%、20% 和 30% 对于 ASP-PC-LM 制备的影响。(3)混合油相比例的考察:参照(2)考察条件,以 Ke 和平均粒径为评价标准,考察油相中 MCT 和橄榄油的比例为 1:1 和 2:1,3:1 和 1:2 时对 ASP-PC-LM 制备的影响。(4)水相表面活性剂 Kolliphor® HS 15 用量的考察:参照(3)考察条件,以 Ke 和平均粒径

为评价标准,考察水相表面活性剂 Kolliphor® HS 15 用量为 1.5%、2.0%、2.5% 和 3.0% 对 ASP-PC-LM 制备的影响。(5)稳定剂种类的考察:参照(4)考察条件,以 Ke 和平均粒径为评价标准,考察稳定剂种类为油酸、油酸钠、胆固醇对 ASP-PC-LM 制备的影响^[12]。

1.4.2 工艺考察 (1)初乳剪切速度的考察:参照 1.4.1 处方最优条件,以 Ke 和平均粒径为评价标准,考察剪切速度为 10 000 r/min、13 000 r/min、16 000 r/min、19 000 r/min 对 ASP-PC-LM 制备的影响。(2)初乳剪切时间的考察:参照(1)考察条件,以 Ke 和平均粒径为评价标准,考察初乳乳化时间分别为 3 min、5 min、7 min 和 9 min 对 ASP-PC-LM 制备的影响。(3)高压均质压力的考察:参照(2)考察条件,以 Ke 和平均粒径为评价标准,考察均质压力分别为 70 MPa、90 MPa、110 MPa 和 120 MPa 对 ASP-PC-LM 制备的影响。(4)高压均质次数的考察:参照(3)考察条件,以 Ke 和平均粒径为评价标准,考察均质次数分别为 5 次、7 次和 9 次对 ASP-PC-LM 制备的影响。

1.4.3 最佳处方工艺验证 根据单因素试验结果,得最佳处方工艺条件,即得 ASP-PC-LM,同法制备 3 份,测定 Ke 和平均粒径、包封率。

1.5 ASP-PC-LM 的药剂学性质考察

1.5.1 外观形态观察 取最优处方制备的 ASP-PC-LM,目测其外观,颜色以及流动性;然后用超纯水稀释分散均匀,滴至附有支持网膜的铜筛网上,用体积分数为 2% 的磷钨酸负染色,用滤纸吸走多余的液体,室温下自然干燥后于透射电镜下观察,并拍照,观察脂微球的物理形态。

1.5.2 粒径和 Zeta 电位 取最优处方制备的 ASP-PC-LM,纯化水稀释,25℃ 条件下,采用激光粒度分析仪及 Zeta 电位测定平均粒径及其粒径分布、Zeta 电位。

1.5.3 初步稳定性考察 将最优处方制备的 ASP-PC-LM,置于室温(25℃)和 4℃ 下,分别于 0、1、3 和 5 d 后,取样,观察外观,测定其粒径和包封率,并比较其变化;并于 48 h 内于 -20℃ 和 25℃ 条件下冻融循环 3 次,同法观察。

2 结果

2.1 ASP-PC-LM 含量测定

(1)专属性试验:图 1 显示空白溶液在 ASP 和

SA 相应出峰时间无吸收峰,对测定无干扰,ASP、SA 与辅料峰分离度良好。(2)线性关系的考察:以峰面积为纵坐标,浓度为横坐标,绘制 ASP 标准曲线得 $A=0.4058c-1.3680$, $r=0.9998$,表明 ASP 质量浓度在 15.1~241.6 mg/L 范围内与峰面积呈良好的线性关系;同法操作,绘制 SA 标准曲线得 $A=1.412c-2.2806$, $r=0.9999$,表明 SA 质量浓度在 15.1~241.6 mg/L 范围内与峰面积呈良好的线性关系。(3)精密度试验:计算得 RSD 分别为 0.72% 和 0.82%,表明仪器精密度良好。(4)重复

性试验:ASP 标准溶液低,中,高浓度下的 RSD 值为 0.54%、1.69% 和 1.55%,SA 标准溶液 RSD 值分别为 0.79%、0.66% 及 0.45%,表明该方法重复性良好,符合要求。(5)稳定性试验:ASP 和 SA 标准溶液 RSD 值为 2.44% 和 0.92%,表明药物溶液在 12 h 内稳定性良好。(6)加样回收率试验:ASP 平均回收率为 99.60% ($n=9$),RSD 为 0.90%,SA 平均回收率为 100.09% ($n=9$),RSD 为 0.60%,表明该方法回收率符合要求。

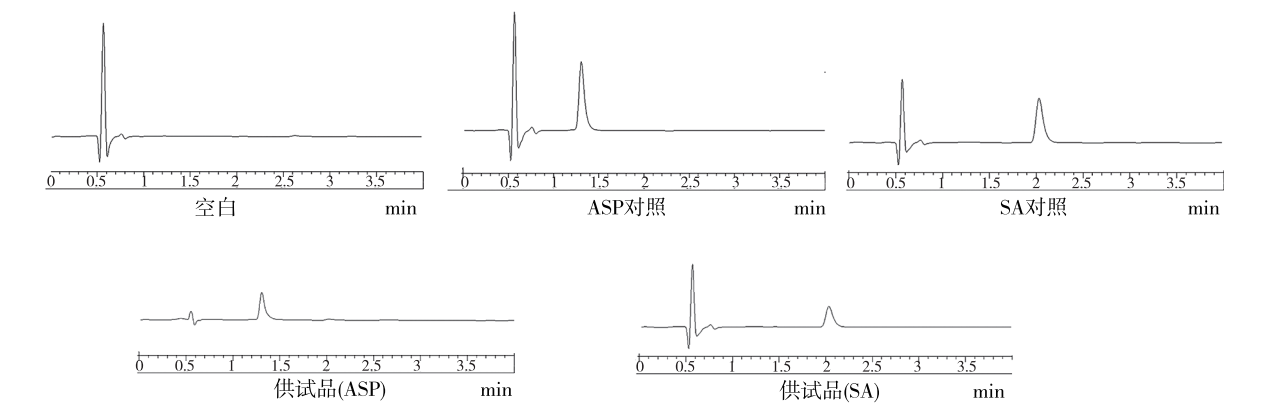


图1 对照品及样品的 HPLC 色谱结果

Fig.1 HPLC chromatogram of reference substance and sample

2.2 ASP-PC-LM 的制备

2.2.1 处方的考察 随着油相用量的增加,粒径和离心稳定常数均呈先下降后上升的趋势,当橄榄油和 MCT 以 1:1 混合作为油相,且油相用量为 15% 时,平均粒径和离心稳定常数最小;随着乳化剂用量的增加,粒径呈先下降后升高的趋势,故选择乳化剂用量较少的 2.0% 为最佳;采用油酸为稳定剂时,粒径最小。见表 1。

2.2.2 工艺考察 当剪切速度为 10 000 r/min;初乳剪切时间为 5 min,均质压力为 110 MPa 时,粒径和离心稳定常数均较小;随着高压均质次数的增加,粒径有所增加但不明显,考虑到仪器设备的损耗,选择较小的均质次数来得到最佳的均质结果,因此选择均质次数为 3 次。见表 2。

2.2.3 最佳处方工艺验证 所得最佳处方工艺条件为 ASP-PC 为 138 mg(投药量相当于 ASP 为 30 mg),油相为 MCT: 橄榄油 = 1:1,用量为 15%,乳化剂为大豆磷脂 1.2%,稳定剂为油酸 0.3%,预热至 70 ℃,得油相;Kolliphor® HS 15 用量为 2%,分散于同温度的注射用水中,得水相;将水相缓慢

表 1 处方考察结果		
Tab.1 The investigation results of formulation		
处方因素	平均粒径(nm)	Ke
油相种类		
MCT: 大豆油	443	40.53
MCT: 橄榄油	363	39.18
油相用量(%)		
10	363	39.18
15	344	32.94
20	392	42.09
30	442	48.73
油相比例		
1:1	344	32.94
1:2	483	17.06
2:1	487	23.14
3:1	418	43.39
乳化剂用量(%)		
1.5	424	56.26
2.0	344	32.94
2.5	448	43.05
3.0	529	33.01
稳定剂		
油酸	344	32.94
油酸钠	495	72.90
胆固醇	437	30.81

表 2 工艺考察结果

Tab.2 The investigation results of process

工艺条件	平均粒径(nm)	Ke
剪切速度(r/min)		
10 000	344	32.94
13 000	397	26.37
16 000	372	25.88
19 000	347	35.44
剪切时间(min)		
3	669	27.42
5	344	32.94
7	494	34.27
9	422	36.74
均质压力(MPa)		
70	590	25.54
90	494	39.63
110	344	32.94
120	475	27.68
均质次数(次)		
3	344	32.94
5	395	30.91
7	390	38.71
9	408	35.47

加入到油相当中,乳化时间为 5 min,剪切速度为 10 000 r/min,得初乳,再进行高压均质,均质压力为 110 MPa,均质次数为 3 次,即得 ASP-PC-LM。测定结果见表 3。

表 3 最佳处方工艺考察结果

Tab.3 The inspection results of optimum formulation process

批次	Ke	平均粒径(nm)	包封率(%)
1	32.94	171.70	81.52
2	33.01	174.10	81.46
3	32.85	194.90	80.11
$\bar{x} \pm SD$	32.93 ± 0.24	180.2 ± 12.8	81.03 ± 0.79

2.3 ASP-PC-LM 的药剂学性质考察

2.3.1 外观形态观察 3 批最优处方制备的 ASP-PC-LM,肉眼观察外观为乳白色,流动性良好。透射电镜观察结果表明 ASP-PC-LM 乳滴性状,呈球形或者类球形,分布均一。见图 2。

2.3.2 粒径和 Zeta 电位 ASP-PC-LM 的平均粒径为 (180.2 ± 12.8) nm,多分散系数为 0.136 ± 0.066 ,粒径范围较小,Zeta 电位为 (-41.23 ± 1.53) mV,为热力学稳定体系。见图 3 和 4。

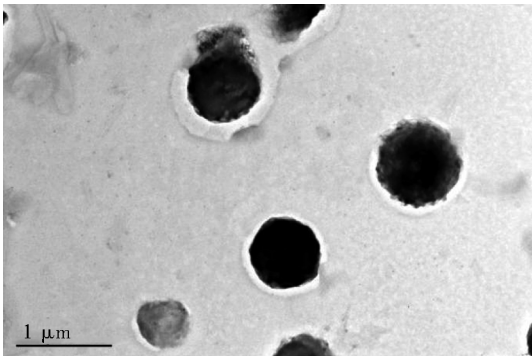


图 2 ASP-PC-LM 透射电镜图(15 000 ×)
Fig.2 Transmission electron microscopy of ASP-PC-LM

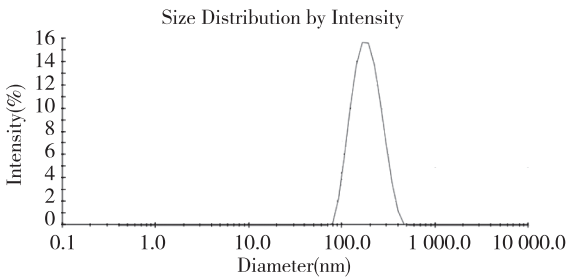


图 3 ASP-PC-LM 累积粒径分布
Fig.3 The accumulative total about particle size distribution of ASP-PC-LM

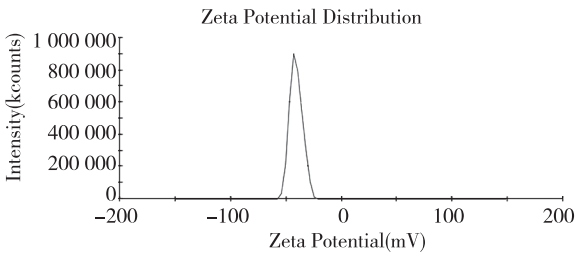


图 4 ASP-PC-LM 的 Zeta 电位
Fig.4 Zeta potential of ASP-PC-LM

2.3.3 初步稳定性考察 ASP-PC-LM 在 48 h 内冻融循环 $(-20 \sim 25)^{\circ}\text{C}$ 3 次,未出现分层现象;ASP-PC-LM 在置于室温 (25°C) 和 4°C 条件下,于 0、1、3 和 5 d 后观察,其外观均呈乳白色,未见分层,但室温 (25°C) 条件下粒径和包封率变化明显,而在 4°C 条件下放置 5 d 后,粒径和包封率变化均较小,说明 ASP-PC-LM 更适宜在此条件下短期储存,但考虑其仍有粒径增大和包封率下降的趋势,因此后期考虑进行冷冻干燥工艺的考察以期进一步提高稳定性。

3 讨论

脂质材料制备的纳米递送系统成为研究的热点,但是对于水溶性强的药物,具有载药量和包封率低的缺点,前期研究表明,单独的 ASP 不论在固体脂质材料,还是液体脂质材料中,载药量和包封率都较差。本研究采用磷脂复合物能改善药物油水分配系数的特点,在制备具有良好脂溶性的 ASP-PC 基础上,进行脂微球递送系统研究,成功制备了 ASP-PC-LM,为脂溶性差的药物脂质材料递送系统研究提供了一定参考。

在进行油相种类的考察时,根据实验室前期对 ASP-PC 在大豆油、MCT 和橄榄油 3 种油中的溶解度结果可知,ASP-PC 在 MCT 中的溶解度相对较高,在橄榄油和大豆油当中的溶解度相近。随着 MCT 量的增加,乳剂的粒径逐渐减小,可能由于 MCT 的黏度较 LCT 小,易分散。由于 MCT 大量摄入,进入体内透过血脑屏障会产生神经衰弱的副作用,因此考虑将 MCT 和大豆油、橄榄油分别进行配比考察,结果表明,MCT 和橄榄油混合作为油相时, K_e 和粒径都优于 MCT 和大豆油配比。在进行油相用量考察时,用量为 10% 和 15% 粒径和稳定性差别不大,但油相用量增加可以增加载药量和包封率,因此选择油相用量为 15%。脂微球常用的稳定剂有油酸和油酸钠。本研究中发现,加入稳定剂油酸钠,剪切分散后初乳粒径较大,很快分层,可能由于油酸钠水溶性太强,很难附着在油水界面上,故只选用油酸作为稳定剂。高速剪切速度和时间均为影响粒径和稳定性的重要因素,本实验中,时间的影响更大,剪切过快或者剪切时间太长都不利于粒子的稳定;另外,高速剪切制得的初乳球形均一性差,粒径范围较大。采用高压匀质法,利用空穴效应、撞击效应、剪切效应等可使初乳进一步完成分散、乳化、均质等工艺过程,使脂微球平均粒径减小至 200 nm 左右,粒度分布范围更小^[13-15]。

4 参考文献

- [1] 刘文丽,弓勇,韩建生. 不同剂型阿司匹林制剂的胃肠道不良反应比较[J]. 上海医药, 2012, 33(17): 22-24.
- [2] CHARLES H H, JAMES E D. Aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease: past and current

perspectives and future directions[J]. Am J Med, 2013, 126(5): 373-378.

- [3] JI M A, ZHONGLIN C, HONGHANG W, et al. The anti-tumor effect of aspirin: what we know and what we expect[J]. Biomed. Pharmacother, 2017, 95(7): 656-661.
- [4] WANG X W, JINGJUN L U, MAGOMED KHAIDAKOV, et al. Aspirin suppresses cardiac fibroblast proliferation and collagen formation through downregulation of angiotensin type 1 receptor transcription[J]. Toxicol App Pharmacol, 2012, 259(3): 246-354.
- [5] 涂琳,张彦燕,杨钰萍,等. 阿司匹林对大鼠急性心肌梗死后诱发实验性心肌纤维化的防治作用[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(11): 827-831.
- [6] 陶振钢,袁颖,顾俭勇,等. 阿司匹林对博莱霉素致大鼠肺间质纤维化的抑制作用及其机制[J]. 复旦学报(医学版), 2013, 40(4): 395-399.
- [7] LUO L F, WANG X Z, CHEN Q Y, et al. A parenteral docetaxel-loaded lipid microsphere with decreased 7-epidocetaxel conversion in vitro and in vivo[J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 109(8): 638-649.
- [8] 黄芳,罗晶,赵国巍,等. 星点设计-效应面法优化丹参酮 II A 脂微球处方工艺研究及质量评价[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(5): 346-351.
- [9] 黄惠锋,姚芳,白雪. 前列腺素 E1 冻干脂微球在比格犬体内的药动学[J]. 山东大学学报医学版, 2015, 53(12): 38-42.
- [10] 傅军霞,姚芳,胡爱珍,等. 前列地尔冻干脂微球的制备及其体内外评价[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(19): 1704-1708.
- [11] 胡园,余凤莲,汪琳. 前列地尔脂微球注射液的临床应用[J]. 内蒙古中医药, 2008, 14(1): 59-60.
- [12] 荣景宏,吴凡,王芳,等. 丁酸氯维地平脂微球注射液的制备及质量评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(7): 503-509.
- [13] FEI T, HUA Y, GUO F L, et al. Parenteral formulation of larotaxel lipid microsphere tackling poor solubility and chemical instability[J]. Int J Pharm, 2014, 460(3): 212-219.
- [14] JINGLONG M A, HUAN T, JUAN W, et al. A highly stable norcantharidin loaded lipid microspheres: preparation, biodistribution and targeting evaluation[J]. Int J Pharm, 2014, 473(6): 475-484.
- [15] 章秀丽,马月琴,李刚. 脂微球载药系统的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(6): 409-411.

(2019-03-16 收稿, 2019-06-26 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅