

聚乙二醇-蒙脱石/卡培他滨复合物的制备及工艺优化^Δ

孔令钰^{1*}, 陈灵芝², 杨萍¹, 王倩¹(1.天津市医药科学研究所, 天津 300020; 2.天津中医药大学药学院, 天津 300193)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0969-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.33

摘要 目的:制备聚乙二醇-蒙脱石/卡培他滨(PEG-MMT/CAP)复合物,并筛选其最优工艺。方法:先制备PEG-MMT复合物,再负载CAP制成PEG-MMT/CAP插层复合物。采用单因素考察和正交设计试验,以复合物中CAP的载药量为指标,以CAP初始质量浓度、磁力搅拌时间、反应温度、反应溶液pH为因素筛选处方工艺,并进行验证和体外释放度考察。结果:最优制备工艺为CAP初始质量浓度10.0 g/500 ml,磁力搅拌时间6 h,反应温度90 ℃,反应溶液pH 6。所制复合物的CAP的载药量为(22.79 ± 0.43)%,在pH 7.4磷酸盐缓冲液中7 h内的释放度为52%。结论:成功制得PEG-MMT/CAP复合物,可为CAP的制剂开发提供一定的试验依据。

关键词 聚乙二醇;蒙脱石;插层复合物;卡培他滨;制备;工艺优化;正交设计试验

Preparation of Polyethylene Glycol-Montmorillonite/Capecitabine Compound and Optimization of Process Technology

KONG Ling-yu¹, CHEN Ling-zhi², YANG Ping¹, WANG Qian¹(1.Tianjin Institute of Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China; 2.College of Pharmacy, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Polyethylene glycol-montmorillonite/capecitabine (PEG-MMT/CAP) compound, and to screen its optimal technology. METHODS: PEG-MMT compound was prepared firstly, and loaded with CAP to form PEG-MMT/CAP intercalated compound. The process technology was optimized by single factor test and orthogonal experiment design with drug-loading ratio of CAP in compound as index, using the initial concentration of CAP, stirring time, response temperature, the pH of reaction solution as factors. The validation test was conducted and release rate of preparation was investigated *in vitro*. RESULTS: The preparation formulation was as follows as the initial concentration of CAP was 10.0 g/500 ml; stirring time was 6 h; the reaction temperature was 90 ℃; the pH of reaction solution was 6. The drug-loading ratio of CAP was (22.79 ± 0.43)%, and the release rate in phosphate buffer (pH 7.4) was 52% within 7 h. CONCLUSIONS: PEG-MMT/CAP compound is prepared successfully, and it provides theoretic basis for the development of capecitabine preparation.

KEYWORDS Polyethylene glycol; Montmorillonite; Intercalated compound; Capecitabine; Preparation; Optimization of technology; Orthogonal experiment

检测项目进行装量差异、崩解时限、水分检测(结果见表4),表明该成型工艺合理、可行。

表4 验证试验结果

Tab 4 Results of validation study

编号	$\alpha, ^\circ$	堆密度, g/ml	CRH, %	装量差异, g	崩解时限, min	水分, %
1	31.5	0.334 3	61.5	0.223 8	18	7.3
2	32.3	0.309 9	62.8	0.251 4	18	7.9
3	31.6	0.281 2	62.1	0.245 5	20	8.2
均值	31.8	0.308 5	62.13	0.240 2	18.7	7.8
SD	0.44	0.03	0.65	0.02	1.15	0.46

3 讨论

3.1 辅料的选择

中药提取物通常具有较强的吸湿性、较差的流动性,直接制成胶囊具有一定的难度,为了降低其吸湿性、增加流动性,一般加入适量的辅料与之混合。根据相关文献,选择乳糖、 β -环糊精、可溶性淀粉、微粉硅胶、微晶纤维素为辅料进行筛选试验^[2-3]。通过对其吸湿率和休止角进行考察,结果表明,淀粉

和 β -环糊精虽然抗湿性强,但一旦吸湿,其外观容易结块,成型率低、流动性差;而微晶纤维素价格较高,且试验表明其对雪莲总黄酮提取物流动性和吸湿性改善效果不明显;而微粉硅胶既能明显改善雪莲总黄酮提取物的吸湿性,又能显著提高其流动性,而且用量少,符合胶囊制剂的要求。

3.2 相对湿度的控制

由试验结果可知,雪莲总黄酮胶囊的CRH为62%,当CRH>62%时,其吸湿量明显增加。故在制备该制剂时,环境的相对湿度按常规要求控制在62%以下,以免影响产品的质量。

参考文献

- [1] 陈伟强, 杨泽民, 胡太平, 等. 人工培植雪莲黄酮含量测定及其抗炎作用的研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(4): 12.
- [2] 牟洪, 刘树民, 杨补科, 等. 刺五加胶囊成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 4.
- [3] 赖筱娟, 李俊松, 刘汉清, 等. 养精胶囊成型工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 18.
- [4] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 291, 294.
- [5] 崔福德. 药剂学实验指导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 187.

(收稿日期: 2014-07-25 修回日期: 2014-12-25)

(编辑: 刘萍)

^Δ 基金项目: 天津市卫生局科技基金资助项目(No.2012KY33)

* 助理研究员。研究方向: 药物制剂、药物分析。E-mail: lingyu_kong@163.com

卡培他滨 (Capecitabine, CAP) 化学名为 5'-脱氧-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]胞嘧啶, 商品名为希罗达, 口服后在体内转变成具有细胞毒性的 5-氟尿嘧啶 (5-FU), 临床主要用于治疗晚期原发性或转移性乳腺癌、直肠癌、结肠癌和胃癌等^[1]。但其消除半衰期较短、腹泻副作用明显^[2]。蒙脱石 (MMT) 是由颗粒极细的含水硅铝酸盐组成的层状矿物^[3], 具有颗粒细小、表面积巨大、不均匀带电等结构特征。这种特殊的结构使其具有强吸附性、阳离子可交换性等特点, 是理想的医用材料^[4-5]。聚乙二醇 (PEG) 是由环氧乙烷与水或乙二醇加成聚合而成的一类分子质量较低的水溶性聚醚^[6], 可增加 MMT 的层间距, 从而增加载药量。

本试验利用 MMT 的阳离子可交换性的特点, 通过溶液插层法制备 PEG-MMT/CAP 插层复合物。基于单因素考察结果, 以复合物中 CAP 的载药量为考察指标, 通过正交设计试验对 CAP 初始质量浓度、磁力搅拌时间、反应温度、反应溶液 pH 进行筛选, 优选出最优制备工艺, 为 CAP 的制剂开发提供一定的试验依据。

1 材料

1.1 仪器

AE240 电子分析天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司); KQ-250B 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市英峪予华仪器厂); DZF-6051 型真空干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司); LXJ II 型离心沉淀机 (上海医疗器械三厂, 离心半径: 500 mm); LC-2010A HT 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); Tensor 27 OPUS 傅里叶红外光谱仪 (德国 Bruker 公司); D/max-2500 X-射线粉末衍射仪、PTC-10A 热重 (TG)-差热 (DTG) 分析仪 (日本理学株式会社)。

1.2 药品与试剂

CAP 原料药 (南京康德祥医药科技有限公司, 批号: 20130201, 纯度: 99.12%); CAP 对照品 (美国 USP 标准品公司, 批号: 1090706, 纯度: 99.7%); MMT 原料药 (寿光中联精细蒙脱石有限公司, 批号: 121102, 纳米级); PEG1000 (天津市光复精细化工研究所, 批号: 20120609)。

2 方法与结果

2.1 PEG-MMT 复合物的制备

称取 3 g PEG1000 置于 200 ml 烧杯中, 加水 150 ml, 放入超声清洗器中超声 45 min, 制得 PEG1000 水溶液。加入 10.00 g MMT, 超声 30 min 后, 于磁力搅拌器上搅拌 1 h, 5 000 r/min 离心 2 h。将沉淀转至表面皿, 于 65 °C 真空干燥 6 h, 研磨并过 200 目筛, 再于 65 °C 真空干燥 2 h, 密封保存, 即得。

2.2 PEG-MMT 复合物的表征与鉴定

2.2.1 傅里叶红外光谱仪测试 将 MMT 原料药和 PEG-MMT 复合物用 KBr 压片, 500~4 000 cm^{-1} 范围内进行傅里叶红外光谱测试, 分辨率为 4 cm^{-1} , 扫描次数为 128 次。MMT 原料药和 PEG-MMT 复合物的红外光谱图详见图 1。

由图 1 可知, 在高波数区域, 3 628 cm^{-1} 附近吸收峰为 Al—O—H 的伸缩振动, 3 415 cm^{-1} 附近的为层间水分子 H—O—H 键的伸缩振动。在低波数区, 最强的吸收带在 1 032 cm^{-1} 附近为 Si—O—Si 的伸缩振动。1 640 cm^{-1} 附近的吸收归属为 H—O—H 的弯曲振动。518 cm^{-1} 附近的吸收可能由 Si—O—Fe 引起^[7-8]。与 MMT 原料药比较, PEG-MMT 复合物的水峰强度明显减小, 可能是由于 PEG1000 插入 MMT 层间后, 将层间的水合钠离子置换出来所致。在复合物的谱图中, 2 875 cm^{-1} 和 2

923 cm^{-1} 处出现了明显的亚甲基 C—H 的伸缩振动峰, 表明 PEG1000 已通过溶液插层法进入到 MMT 的层间。

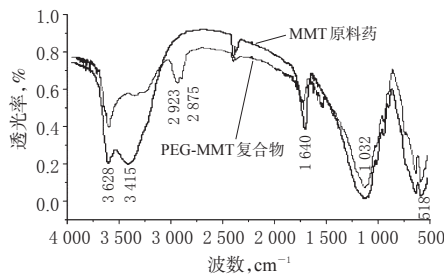


图 1 MMT 原料药和 PEG-MMT 复合物的红外光谱图

Fig 1 FTIR spectra of MMT raw material and PEG-MMT compound

2.2.2 X 射线衍射测试 测试条件: 管电压 40 kV, 管电流 40 mA, 扫描方式 $\theta/2\theta$ 连续扫描, Ni 滤片。取 MMT 原料药和 PEG-MMT 复合物进行 X 射线衍射测试。结果 PEG/MMT 复合物的层间距为 1.512 nm, 较 MMT 原料药的 1.322 nm 层间距有所增大, 表明 PEG1000 已插层进入 MMT 中, 并且增加了 MMT 的层间距。

2.2.3 热重-差热测试 对 MMT 原料药和 PEG-MMT 复合物进行热重-差热分析, 绘制曲线, 升温速率为 10 °C/min。MMT 原料药和 PEG-MMT 复合物的热重-差热分析曲线见图 2。

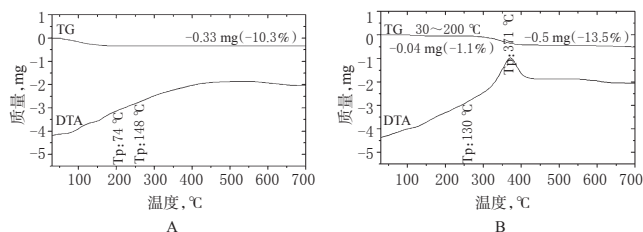


图 2 MMT 原料药和 PEG-MMT 复合物的热重-差热分析曲线
A. MMT 原料药; B. PEG-MMT 复合物

Fig 2 TG-DTA curves of MMT raw material and PEG-MMT compound

A. MMT raw material; B. PEG-MMT compound

由图 2 可知, MMT 原料药在 74 °C 和 148 °C 有吸收峰, 而用 PEG1000 处理过的 PEG-MMT 复合物则变为在 130 °C 有一个吸收峰, 且在 371 °C 有一个明显的放热峰, 并伴有 13.5% 的质量的缺失, 比单纯的 MMT 多了 3.2% 的缺失。这表明 MMT 层间的有关物质已被 PEG1000 置换出来, 且 PEG1000 能够较稳定地存在于 MMT 层间。

2.3 PEG-MMT/CAP 复合物的制备

称取不同量的 CAP, 分别置于 500 ml 适当 pH 的溶液中, 超声至完全溶解, 加入 10 g PEG-MMT 复合物, 超声 45 min 后, 在适当反应温度及反应时间下进行磁力搅拌。趁热真空抽滤, 将沉淀转至表面皿, 于 65 °C 真空干燥 6 h, 研磨并过 200 目筛, 再于 65 °C 真空干燥 2 h, 密封保存, 即得。

2.4 载药量的测定

2.4.1 上清液残余量供试品溶液的制备 取“2.3”项下磁力搅拌反应后的上清液约 2 ml, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 精密量取 1 ml 续滤液定量稀释后, 再取适量经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.4.2 检测方法与方法学验证 采用高效液相色谱法测定供试品溶液中 CAP 的含量, 计算载药率。色谱条件: 色谱柱为

Kromasil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为0.1%冰醋酸-甲醇-乙腈(43:55:2),流速为1.0 ml/min;进样量为10 μl;柱温为40 ℃;检测波长为250 nm。该色谱条件下,PEG1000及MMT不干扰CAP的测定;以峰面积(A)为纵坐标、质量浓度(c)为横坐标进行线性回归分析,得回归方程为 $A=16\ 559\ 209c+28\ 875$ ($r=0.999\ 9, n=6$),CAP检测质量浓度的线性范围为0.032 32~0.323 2 mg/ml;精密度的RSD为0.23% ($n=6$);重复性试验的RSD为0.31% ($n=6$);供试品溶液24 h内稳定性试验的RSD为0.18% ($n=8$);平均回收率为99.34%,RSD为1.35% ($n=9$)。

2.4.3 载药量公式^[9] 载药量=(药物载入质量/复合物质量)×100%=[(药物总量-上清液残余量)/(PEG-MMT/CAP复合物质量)]×100%。

2.5 PEG-MMT/CAP复合物制备的单因素考察

2.5.1 不同CAP初始质量浓度对载药量的影响 准确称取2.50、5.00、7.50、10.00 g的CAP,分别加入500 ml蒸馏水中,超声30 min至完全溶解,加入10.00 g PEG-MMT复合物,超声45 min后,于40 ℃水浴恒温磁力搅拌4 h,测定载药量。结果随着CAP初始质量浓度的增加,载药量也不断增加。但CAP在水中的溶解度为26 mg/ml,为保证CAP充分溶解,所以CAP初始质量浓度的范围选定为10~20 mg/ml。

2.5.2 不同磁力搅拌时间对载药量的影响 准确称取10.00 g的CAP,加入500 ml蒸馏水中,超声30 min至完全溶解,加入10.00 g PEG-MMT复合物,超声45 min后,分别于40 ℃水浴恒温磁力搅拌0.5、1、2、3、4、5、6、7 h,测定载药量。结果随着磁力搅拌时间的延长,载药量有着不同程度的提高,但6 h后载药量增长缓慢。综合考虑,磁力搅拌时间初定为2~6 h。

2.5.3 不同反应温度对载药量的影响 准确称取10.00 g的CAP,加入500 ml蒸馏水中,超声30 min至完全溶解,加入10.00 g PEG-MMT复合物,超声45 min后,分别于40、50、60、70、80、90 ℃水浴恒温下磁力搅拌4 h,测定载药量。结果随着反应温度的升高,载药量也不断提高。综合考虑,反应温度初定为50~90 ℃。

2.5.4 不同pH对载药量的影响 称取10.00 g的CAP,分别加至500 ml用盐酸或氢氧化钠调pH为3、4、5、8、9的溶液中,超声30 min后至完全溶解,加入10.00 g PEG-MMT复合物,超声45 min后,于90 ℃水浴恒温下磁力搅拌4 h,测定载药量。结果在强酸强碱条件下高温搅拌均会导致CAP分解。由于CAP在pH为1~3的强酸溶液及碱性条件下稳定性较差,所以反应溶液pH定为弱酸性至中性。

2.6 PEG-MMT/CAP复合物制备的正交设计试验

在单因素考察的基础上,以CAP的载药量为指标,以CAP初始质量浓度(A, mg/ml)、磁力搅拌时间(B, h)、反应温度(C, ℃)、反应溶液pH(D)为因素,采用L₉(3⁴)正交设计试验筛选制备工艺,正交设计试验因素和水平取值见表1,结果与极差分析见表2,方差分析见表3。

表1 正交设计试验因素水平

Tab 1 Factors and levels of orthogonal test

水平	因素			
	A, mg/ml	B, h	C, ℃	D
1	10	2	50	5
2	15	4	70	6
3	20	6	90	7

由表2和表3结果可知,影响CAP载药量的因素大小顺序

表2 正交设计试验结果与极差分析

Tab 2 Results of orthogonal test and range analysis

试验号	A, mg/ml	B, h	C, ℃	D	载药量, %
1	10	2	50	5	2.43
2	10	4	70	6	10.45
3	10	6	90	7	17.59
4	15	2	70	7	8.68
5	15	4	90	5	15.28
6	15	6	50	6	10.83
7	20	2	90	6	14.36
8	20	4	50	7	8.48
9	20	6	70	5	16.16
K ₁	10.157	8.490	7.247	11.290	
K ₂	11.597	11.403	11.763	11.880	
K ₃	13.000	14.860	15.743	11.583	
R	2.843	6.370	8.496	0.590	

表3 正交设计试验结果的方差分析

Tab 3 Results of orthogonal test and variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	F	P
A	16.184	2	157.126	<0.05
B	96.712	2	938.951	<0.05
C	173.277	2	1 682.301	<0.05
D	0.103	2	1.000	

注: $F_{0.05}(2, 2)=19.00, F_{0.01}(2, 2)=99.00$

Note: $F_{0.05}(2, 2)=19.00, F_{0.01}(2, 2)=99.00$

为C>B>A>D,即反应温度为最大的影响因素,其次是反应时间和CAP初始质量浓度,反应溶液的pH影响不大。其中A、B、C为显著因素。最优工艺为A₃B₃C₃D₂,即CAP初始质量浓度为20 mg/ml,磁力搅拌时间为6 h,反应温度为90 ℃,反应溶液的pH为6。

根据最优工艺制备3批次的PEG-MMT/CAP复合物,测定其CAP的平均载药量为(22.79±0.43)%。

2.7 体外释放度考察

以释放度测定法(2010年版《中国药典》二部附录XD)^[9]篮法装置,释放介质为pH 7.4的磷酸盐缓冲液900 ml,转速为100 r/min,温度为37 ℃,依法操作,考察复合物7 h内的体外释放度。结果PEG-MMT/CAP复合物7 h的累积释放度为52% (本部分试验详细内容将另文发表)。

3 讨论

参考文献^[10]的制备方法,前期以X射线衍射仪测得的层间距为指标对PEG的分子质量和加入量进行考察。结果显示,PEG分子质量为1 000和加入量为3 g时,可使MMT层间距达到最大。最终确定采用PEG1000进行PEG-MMT插层复合物的制备,并确定PEG1000加入量为3 g。

由单因素考察可见,载药量随着CAP初始质量浓度的增大而提高,这是因为初始质量浓度越大,CAP从溶液中进入MMT层间的竞争势能就越大,载药量也就越大。而反应温度对载药量的影响主要是由于磁力搅拌时,CAP在溶液中运动的方向和转速较为稳定,药物分子进行着相对规则有序的插层吸附。当反应温度升高时,药物分子热运动加剧,与PEG-MMT插层吸附几率增加,载药量提高。随着反应时间延长,交换和吸附到PEG-MMT复合物上的CAP增多,其载药量提高。但受到MMT交换容量和吸附位点的限制,当达到饱和状态后,载药量便趋于平缓。

参考文献

[1] 安富荣,戈升荣,祝德秋.卡培他滨的药理特性及临床应

脑靶向多柔比星胶束的制备及体外性质研究^Δ

牛江秀^{1*}, 李 锐², 李伟伟¹, 史建俊¹, 程子洋¹(1. 黄山学院化学化工学院制药工程系, 安徽 黄山 245041; 2. 黄河科技学院, 郑州 450063)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0972-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.34

摘要 目的: 制备脑靶向多柔比星胶束, 并评价其体外理化性质。方法: 合成葡萄糖修饰的泊洛沙姆P105衍生物(葡萄糖-泊洛沙姆P105), 考察其氢核磁共振(¹H-NMR)图谱, 计算葡萄糖的偶联率。用透析法以葡萄糖-泊洛沙姆P105制备脑靶向多柔比星胶束, 用单因素法考察处方中多柔比星的投药量、二甲基亚砷(DMSO)与水相的比例对胶束包封率和载药量的影响; 考察所制胶束的粒径、Zeta电位、形貌、体外释药情况; 以星型胶质细胞和小鼠脑微血管内皮(BMVECs)细胞模拟体外血脑屏障(BBB), 比较多柔比星水溶液、多柔比星普通胶束、多柔比星胶束透过BBB的转运率。结果: 合成的葡萄糖-泊洛沙姆P105的葡萄糖偶联率为88.7%。随着多柔比星投药量和DMSO有机相比例的增加, 包封率和载药量均呈先升高后降低的趋势, 其中多柔比星为7 mg、DMSO与水相的体积比为0.10:1时包封率和载药量最好; 所制胶束的平均粒径为(26.7±5.4) nm, Zeta电位为(-6.48±0.64) mV, 透射电镜照片显示呈球状; 体外释药动力学符合Weibull方程; 多柔比星胶束的BBB转运率明显高于多柔比星普通胶束。结论: 成功制得具有脑靶向功能的多柔比星胶束。

关键词 脑靶向; 泊洛沙姆P105; 葡萄糖; 多柔比星; 胶束

Preparation and *in vitro* Properties Study of Brain-targeting Doxorubicin Micelles

NIU Jiang-xiu¹, LI Kun², LI Wei-wei¹, SHI Jian-jun¹, CHENG Zi-yang¹(1. Dept. of Pharmaceutical Engineering, School of Chemistry and Chemical Engineering, Huangshan University, Anhui Huangshan 245041, China; 2. Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450063, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare the brain-targeting doxorubicin micelles and evaluate its physical and chemical properties *in vitro*. METHODS: The glucose-mediated poloxamer P105 derivatives (glucose-poloxamer P105) was synthesized, its ¹H-NMR was investigated and coupling rate was calculated. Glucose-poloxamer P105 brain-targeting doxorubicin micelles were prepared by dialysis. The effect of doxorubicin dosage and the proportion of DMSO and water phase on micelles encapsulation efficiency and drug loading amount was investigated with single factor. The diameter, the Zeta potential and appearance of micelles were investigated. Astrocytes and mice brain microvascular endothelial cells (BMVECs) were used to construct blood-brain barrier (BBB) *in vitro* to compare the transport ratio of doxorubicin solution, doxorubicin ordinary micelles and doxorubicin micelles through BBB. RESULTS: The glucose coupling rate of synthesis glucose-poloxamer P105 was 88.7%. As the drug feed and DMSO organic phase ratio increased, the entrapment rate and drug-loading amount were increased first and then decreased, especially best in the volume ratio of DMSO and water phase was 0.10:1 and 7 mg doxorubicin. The micelles had a mean diameter of (26.7±5.4) nm, and Zeta potential was (-6.48±0.64) mV. TEM images showed spherical micelles doxorubicin. The drug release kinetics *in vitro* of micelles met the Weibull equation. In the BBB model, drugs transport ratio of glucose-mediated doxorubicin micelles was significantly higher than ordinary ones. CONCLUSIONS: The brain-targeting doxorubicin micelle is obtained successfully.

KEYWORDS Brain-targeting; Poloxamer P105; Glucose; Doxorubicin; Micelles

- *****
- 用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(8): 503.
- [2] 贾宝辉. 新型选择性肿瘤化疗药物卡培他滨[J]. 国外医学药学分册, 2002, 29(5): 282.
- [3] 廖才智. 聚合物/蒙脱土纳米复合材料研究进展[J]. 广东化工, 2010, 37(8): 16.
- [4] 邓春兰, 于明安, 王馨, 等. 蒙脱石作为药用辅料及药物载体的研究进展[J]. 硅酸盐通报, 2013, 32(3): 414.
- [5] 郭文姬, 赵彦钊, 王兰. 蒙脱石制备插层复合材料的进展[J]. 陶瓷, 2011(11): 45.
- [6] 严涵, 杨延慧, 崔园园, 等. 聚乙二醇在生物材料中的应用研究[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(25): 15 189.
- [7] 卢其明, 余林梁, 陈敏, 等. 聚乙二醇/蒙脱石插层复合物的制备及结构表征[J]. 华南农业大学学报: 自然科学版, 2004, 25(1): 112.
- [8] 卢其明, 孙克君, 廖宗文. 不同分子质量聚乙二醇在蒙脱石层间的吸附作用[J]. 矿物学报, 2004, 24(4): 354.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录XIX E、X D.
- [10] 韦莉萍, 徐耿明, 邱玉超. 超声波技术制备聚乙二醇/蒙脱石插层复合物[J]. 第一军医大学分校学报, 2004, 12(27): 107.

Δ 基金项目: 安徽省自然科学基金项目(No. 1308085QH139)

* 讲师, 博士。研究方向: 药物新剂型。电话: 0559-2546637。

E-mail: niujxiu1982@126.com

(收稿日期: 2014-06-30 修回日期: 2014-09-10)

(编辑: 邹丽娟)