

硫酸长春新碱脂质体含量测定及3种包封率测定方法的比较^Δ

陈颖翀^{1*},李翔^{1,2#},张婧³,刘微¹,罗晓健¹,孟拓⁴(1.江西中医药大学/中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,南昌 330006;2.江西本草天工科技有限责任公司,南昌 330006;3.江西中医药大学/现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004;4.中国药科大学药学院,南京 210009)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3504-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.16

摘要 目的:建立测定硫酸长春新碱脂质体含量的方法,并对其3种包封率测定方法进行比较。方法:采用高效液相色谱法测定药物含量,色谱柱为Agilent C₁₈,流动相为4.5%二乙胺水溶液(pH 7.0)-甲醇(1:7, V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为297 nm;分别采用超速离心法、超滤法、微柱离心法分离游离药物并测定包封率。结果:硫酸长春新碱检测质量浓度线性范围为1~160 μg/ml ($r=0.999\ 9$),平均回收率为(97.8±1.1)%;3种方法测定包封率的方法回收率均符合方法学要求(回收率均≥96.54%),测得样品的包封率分别为96.54%、96.84%、95.29%。结论:本品含量测定方法准确;包封率测定方法中以超滤法操作更简单且快速。建立的含量和包封率测定方法可用于该制剂的质量控制。

关键词 硫酸长春新碱脂质体;含量测定;包封率

Content Determination of Vincristine Sulphate Liposomes and Comparison of 3 Methods for Entrapment Efficiency

CHEN Ying-chong¹, LI Xiang^{1,2}, ZHANG Jing³, LIU Wei¹, LUO Xiao-jian¹, MENG Tuo⁴(1.Jiangxi University of TCM/National Pharmaceutical Engineering Center for TCM Solid Preparation, Nanchang 330006, China; 2.Jiangxi Herbfine Co., Ltd., Nanchang 330006, China; 3.Jiangxi University of TCM/Key Lab of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Nanchang 330004, China; 4.School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for the content determination of vincristine sulphate (VS) liposomes, and to compare 3 methods for entrapment efficiency. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Agilent C₁₈ column with mobile phase consisted of 4.5% diethylamine solution (pH 7.0)-methanol (1:7, V/V) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 297 nm. The entrapment efficiency was determined by ultracentrifugation, ultrafiltration and microcolumn centrifugation method, respectively. RESULTS: The linear range of VS were 1-160 μg/ml ($r=0.999\ 9$) with an average recovery of (97.8±1.1)%. Method recoveries of 3 methods for entrapment efficiency were in line with the methodology requirements (recoveries≥96.54%), entrapment efficiency were 96.54%, 96.84%, 95.29%. CONCLUSIONS: The method for content determination is accurate; ultracentrifugation method is more simple and rapid among 3 methods. Established methods for content determination and entrapment efficiency can be used for quality control of the preparation.

KEYWORDS Vincristine sulphate liposomes; Content determination; Entrapment efficiency

口服固体制剂提供参考和借鉴。

参考文献

[1] 王志良,冷健,催红燕.腺苷钴胺的临床应用进展[J].中国药事,2006,20(2):122.

[2] 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,2010:1 086、附录85、附

Δ 基金项目:江西省青年科学基金资助项目(No.20122BAB215018、20132BAB215022)、江西省科技支撑计划资助项目(No.20123BBG70181)、江西省卫生厅中医药科研计划资助项目(No.2012A157)、江西省教育厅青年科学基金资助项目(No.GJJ12536)

* 硕士研究生。研究方向:新药及药物新剂型。E-mail: 56581818@qq.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:新药及药物新剂型。电话:0791-87119661。E-mail: sterlinghawk@163.com

录199.

[3] 姜建国,张西如,宋更申,等.枸橼酸喷托维林制剂的溶出度试验方法的建立及42厂家样品考察[J].中国药房,2013,24(17):1 593.

[4] 刘春平,陈耀娣,王超,等.国产马来酸依那普利与进口片剂体外溶出度比较[J].中国药房,2013,24(21):1 991.

[5] 杨桂英,董琨,宫晓平,等.腺苷钴胺片溶出度试验方法的建立[J].中国药房,2014,25(25):2 376.

[6] 刘东,陈乃富,陈乃东,等.地拉罗斯分散片的处方筛选研究[J].中国药房,2013,24(45):4 282.

[7] 陈学军,李振东.腺苷钴胺原料药的稳定性研究[J].黑龙江医药,2011,24(1):82.

(收稿日期:2014-04-16 修回日期:2014-08-27)

长春新碱(Vincristine)是来自夹竹桃科植物长春花的生物碱类抗癌药物,主要用于治疗急性淋巴细胞白血病、乳腺癌、支气管肺癌、软组织肉瘤及神经母细胞瘤等^[1]。目前已有的上市制剂即注射剂存在半衰期短、可致神经系统及胃肠道毒性反应的缺点。为使长春新碱达到减毒、增效的抗肿瘤作用,微球、脂质体常用于长春新碱的载药系统。由于长春新碱为片状结晶,性质极不稳定,因此常用其硫酸盐,即硫酸长春新碱(Vincristine sulphate, VS)^[2]。如加拿大Inex公司研究开发的VS脂质体,其临床前及Ⅱ/Ⅲ期临床研究结果表明,将长春新碱制成脂质体,可改善其体内药动学行为,降低药物毒性,提高其疗效^[3-4]。本课题组通过pH梯度法自制VS脂质体,改善了美国FDA已批准上市的美商Talon公司的VS脂质体注射剂Marqibo®的临床应用性,通过3种常用分离方法(超速离心法、超滤法、微柱离心法),建立了以高效液相色谱(HPLC)法测定VS的含量及计算包封率的方法,结果证明本产品的主药包封率符合Marqibo®制剂学包封率要求(>90%)。另外,自制产品改善了该国外品种3瓶装的包装形式,利用1瓶装包装,一步完成脂质体制备及pH调节步骤,提高了脂质体制剂在分装、运输、临床配制时的安全性、便捷性,具有明显的技术优势。

1 材料

1.1 仪器与器具

1260 HPLC仪(美国Agilent公司);BSA224S电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);CS150GXL微量超速离心机(日本日立公司);HC-3018R冷冻超速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);UV-1200紫外-可见分光光度仪(上海美普达仪器有限公司);SCIENT-II D超声细胞粉碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

Pall超滤离心管(北京金欧亚科技发展有限公司,截留分子量10 K)。

1.2 药品与试剂

VS原料药(广州白云山汉方现代药业有限公司,批号:20130901,纯度:99.1%);VS对照品(上海通田生物技术股份有限公司,批号:20130405,纯度:99.8%);二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000(DSPE-PEG2000,批号:20130415,纯度:99.0%)、氢化大豆卵磷脂(HSPC,批号:20130208,纯度:95%)、胆固醇均来源于上海艾韦特医药科技有限公司;VS脂质体(课题组自制,批号:20131010、20131011、20131012,含量:2 mg/ml);葡聚糖凝胶G-50(北京瑞达恒辉科技发展有限公司,批号:HA-0240-02,纯度:100%);其余试剂为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 空白脂质体及VS脂质体的制备

根据pH梯度法制备脂质体^[5-6]。称取适量DSPE-PEG2000、HSPC、胆固醇,按质量比1:5:2溶于三氯甲烷中,减压蒸发除去三氯甲烷。以枸橼酸缓冲液(300 mmol/L, pH 4.0)为水化介质,60℃水浴搅拌30 min,使总脂质(DSPE-PEG2000、HSPC、胆固醇)质量浓度达到30 g/L,所得混悬液于300 W功率下探头超声8 min,然后依次通过0.8、0.45 μm的微孔滤膜,即得空白脂质体混悬液。取空白脂质体0.5 ml,加入1.0 ml VS溶液(4 g/L)及0.5 ml碳酸钠溶液(500 mmol/L, pH 11.0)适量,60℃水浴孵育30 min,即得VS脂质体。

2.2 VS含量测定

2.2.1 色谱条件。Agilent C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:4.5%二乙胺水溶液(pH 7.0)-甲醇(1:7, V/V),过滤、脱气,流速:1.0 ml/min;二极管阵列检测器(DAD),检测波长:297 nm;进样量:20 μl。

2.2.2 溶液的制备。(1)对照品溶液:称取VS对照品适量,加入甲醇溶解,稀释成质量浓度为20 μg/ml的溶液,摇匀,即得。

(2)VS脂质体及空白脂质体供试品溶液:取VS脂质体溶液1 ml,置于100 ml量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀即得VS脂质体供试品溶液;同法制得空白脂质体供试品溶液。

2.2.3 方法专属性试验。取VS溶液及脂质体,加入适量甲醇对供试品溶液进行破乳。取破乳后脂质体和空白脂质体破乳溶液各20 μl,过0.45 μm微孔滤膜,进样测定,记录色谱图。结果表明,辅料不干扰主成分测定,色谱见图1。

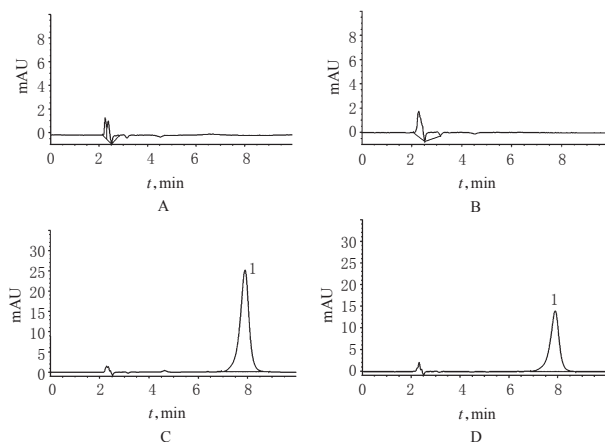


图1 高效液相色谱图

A. 甲醇; B. 空白脂质体; C. VS脂质体; D. VS溶液; 1. VS

Fig 1 HPLC chromatograms

A. methanol; B. blank liposomes; C. VS liposomes; D. VS solution; 1. VS

2.2.4 标准曲线的制备。精密称取VS对照品适量,甲醇溶解后制成1 mg/ml对照品贮备液。精密移取一定量的贮备液,用甲醇稀释成质量浓度分别为1、5、10、20、40、80、160 μg/ml的对照品溶液,过0.45 μm的微孔滤膜,进样测定。以VS峰面积(A)对其质量浓度(c)进行线性回归,得标准曲线方程为: $A = 18.408c - 0.1721$ ($r = 0.9999$),结果表明VS检测质量浓度线性范围为1~160 μg/ml。

2.2.5 精密度试验。照“2.2.4”项下方法制备5、20、80 μg/ml对照品溶液,连续进样6次,测定VS的峰面积,计算3 d的日间精密度和日内精密度。结果显示,低、中、高质量浓度日内RSD分别为1.13%、0.44%、0.32% ($n = 6$),日间RSD分别为1.78%、0.95%、0.50% ($n = 3$)。表明该方法的精密度符合方法学要求。

2.2.6 回收率试验。精密移取“2.2.4”项下VS贮备液0.15、1.00、2.00 ml,置于50 ml量瓶中,分别加入空白脂质体1 ml。按“2.2.2”项下方法制成供试品溶液,进样测定,计算回收率。结果显示,高、中、低质量浓度回收率分别为96.9%、97.6%、98.9%,RSD分别为1.0%、1.8%、1.9% ($n = 3$),平均值为(97.8 ± 1.1)%。表明该分析方法的回收率符合方法学要求。

2.2.7 样品含量测定。取3批样品,按“2.2.2”项下方法制成VS脂质体供试品溶液;另取对照品溶液,分别进样测定,以外标法计算VS的含量。结果显示,3批样品含量分别为2.085、2.088、2.123 mg/ml,标示百分含量分别为104.3%、104.4%、106.2%。

2.3 超速离心法测定包封率

2.3.1 方法回收率试验(方法①)。精密制备低、中、高3种质量浓度(5、20、80 μg/ml)的VS甲醇溶液,置于离心管(离心半

径:6.1 cm)中,50 000 r/min 超速离心 2 h,移取上清液进样分析,平行测定 3 次,计算游离药物回收率=测得质量浓度/样品已知质量浓度×100%,结果见表 1。

表 1 超速离心法回收率试验结果(n=3)

样品已知质量 浓度, μg/ml	测得质量浓度, μg/ml		回收率, %		RSD, %	
	方法①	方法②	方法①	方法②	方法①	方法②
5	4.99	4.94	99.8	98.7	98.7	0.30
20	20.10	19.78	100.6	98.9	98.9	0.36
80	80.40	79.28	100.5	99.1	99.1	0.11

2.3.2 加样回收率试验(方法②)。精密量取 VS 甲醇溶液适量,加入空白脂质体中,使 VS 溶液的质量浓度分别为 5、20、80 μg/ml,按“2.3.1”项下方法分离游离药物,计算游离药物加样回收率=测得浓度/样品已知质量浓度×100%,结果见表 1。

2.3.3 包封率的测定。精密量取 VS 脂质体 2 ml,置于离心管中,50 000 r/min(离心半径:6.1 cm)超速离心 2 h,移取上清液进样分析,计算游离药物量 $W_{\text{游}}$;另外取供试品溶液 2 ml,按“2.2.7”项下方法测定并计算总药量 $W_{\text{总}}$ 。包封率(%)计算方程如下:($W_{\text{总}} - W_{\text{游}}$)/ $W_{\text{总}}$ ×100%。结果显示,3 批样品的包封率分别为 96.53%、96.52%、96.57%,平均值为 96.54%。

2.4 超滤法测定包封率

2.4.1 方法回收率试验(方法①)。精密制备低、中、高 3 种浓度(5、20、80 μg/ml)的 VS 甲醇溶液,分别取 0.6 ml 置于超滤离心管中,收集滤液,将超滤前后药物溶液用流动相稀释至适当浓度,进样分析,平行测定 3 次,计算游离药物回收率,结果见表 2。

表 2 超滤法回收率试验结果(n=3)

样品已知质量 浓度, μg/ml	测得质量浓度, μg/ml		回收率, %		RSD, %	
	方法①	方法②	方法①	方法②	方法①	方法②
5	5.03	4.89	100.6	97.8	1.24	0.61
20	20.40	19.72	101.8	98.6	0.52	0.18
80	79.90	79.20	99.9	99.0	0.34	0.81

2.4.2 加样回收率试验(方法②)。精密量取 VS 甲醇溶液适量,加入空白脂质体中,使 VS 溶液的质量浓度分别为 5、20、80 μg/ml,按“2.4.1”项下方法分离游离药物,计算游离药物加样回收率,结果见表 2。

2.4.3 包封率的测定。精密量取 VS 脂质体 0.6 ml,置于超滤离心管中,12 000 r/min(离心半径:4.7 cm)离心 15 min,移取超滤离心管下层溶液进样分析,计算 $W_{\text{游}}$;另取供试品溶液 0.6 ml,按“2.2.7”项下方法测定,计算总药量 $W_{\text{总}}$ 和包封率。结果显示,3 批样品的包封率分别为 96.89%、96.85%、96.77%,平均值为 96.84%。

2.5 微柱离心法测定包封率

2.5.1 微柱的制备。将葡聚糖凝胶 G-50 用蒸馏水在 100 ℃充分溶胀后装填于 2 ml 注射针筒内(底部放 1 张略小于其内径的圆形滤纸),尽量排除气泡,于 1 000 r/min(离心半径:4.7 cm)离心 3 min 除去多余的蒸馏水,制备微柱待用。

2.5.2 VS 和空白脂质体的洗脱曲线。精密吸取 VS 溶液和空白脂质体各 0.5 ml,分别缓慢加入微柱的顶端。500 r/min(离心半径:4.7 cm)离心 3 min,使 VS 溶液和空白脂质体进入凝胶柱中。以 1 000 r/min(离心半径:4.7 cm)离心 5 min,收集洗脱液。再于柱子的顶部加入 1 ml 水溶液,以 1 000 r/min(离心半径:4.7 cm)离心 5 min,收集每次的洗脱液 0.7 ml,水定容至 3 ml。平行操作 3 份样品,以水作为空白溶剂于 297、500 nm 波

长处用紫外-分光光度计测定吸光度,每份样品共收集 17 管。从 1 号管开始,以管号为横坐标、吸光度为纵坐标作图,得到 VS 溶液和空白脂质体的洗脱曲线。结果显示,VS 游离药物可在第 10 管~第 17 管洗脱液中全部流出,与空白脂质体完全分离,详见图 2。

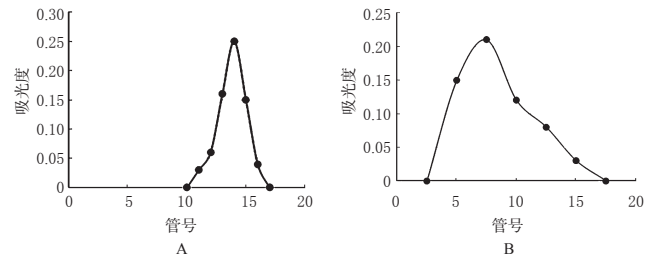


图 2 洗脱曲线

A. VS 溶液; B. 空白脂质体

Fig 2 Elution curve

A. VS solution; B. blank liposomes

2.5.3 空白脂质体的回收率试验。精密量取空白脂质体溶液 0.5 ml,按照“2.5.2”项下重复此操作 6 次,收集每次的洗脱液,将 6 次的洗脱液合并,用水定容至 3 ml,以水作为空白溶剂,于 297 nm 波长处用紫外-可见分光光度计测定洗脱液吸光度。再精密量取空白脂质体溶液 0.5 ml,加入水中定容至 3 ml,以水作为空白溶剂,于 500 nm 波长处用紫外-可见分光光度计测定洗脱前溶液吸光度。计算空白脂质体的回收率=洗脱液吸光度/洗脱前溶液吸光度×100%,结果为 97.6%。

2.5.4 游离药物的回收率试验。精密量取 VS 溶液(2 mg/ml) 0.5 ml,按照“2.5.2”项下重复此操作 6 次,收集洗脱液,用水定容至 3 ml 后进样,测定洗脱液中药物质量浓度。另精密量取 VS 溶液(2 mg/ml) 0.5 ml,用甲醇定容到 3 ml 后,进样测定洗脱前溶液中药物质量浓度。回收率=洗脱液中药物质量浓度/洗脱前溶液中药物质量浓度×100%,结果为 98.6%。

2.5.5 包封率的测定。精密量取 VS 脂质体 1 ml,按照“2.5.2”项下重复此操作 6 次,合并前 6 次的洗脱液,加甲醇定容至 2 ml;取 1 ml 此溶液进样分析,记录峰面积。同时精密量取 VS 脂质体 1 ml,用甲醇定容至 2 ml;取 1 ml 此溶液进样分析,记录峰面积。计算包封率=过柱后脂质体中药物含量/未过柱前脂质体中药物含量×100%,结果 3 批样品的包封率分别为 95.41%、95.16%、95.29%,平均值为 95.29%。

3 讨论

分离游离药物与脂质体的方法很多,常用的有葡聚糖凝胶过滤法、微柱离心法、透析法、超滤法、超速离心法、有机溶剂萃取法、柱层析法、固相萃取法等^[7]。本文尝试使用超滤法、超速离心法、微柱离心法分离 VS 脂质体与游离药物。结果可知,超速离心法所耗介质较多,使用仪器设备比较昂贵,由于离心时机械力的作用可能造成微粒聚集,导致脂质体被破坏,可能引起药物泄漏^[8]。微柱离心法分离游离药物和脂质体时,需要用适量的蒸馏水和缓冲液进行洗脱,存在稀释倍数过大、消耗时间过长等缺点^[9-10],且测得包封率数值略低于其他 2 种方法。超滤法得到的包封率最高,其可减少因加入稀释介质所引起的药物渗漏,且分离的时间大大缩短,效率也大大提高。故比较 3 种方法可知,超滤法操作更简单、快速,且重现性好。

考虑到分离游离药物的过程中可能会由于超滤膜对药物有吸附作用导致测量的误差,所以本文对超滤法进行了方法

柱前衍生 HPLC 法测定干髓糊剂中多聚甲醛的含量^Δ

危雪平^{1*}, 马金刚², 郭飞燕¹, 王鹏远¹, 王晓娟^{1#}(1.第四军医大学口腔医院药剂科, 西安 710032; 2.兰州军区联勤部药品仪器检验所, 兰州 730050)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3507-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.17

摘要 目的: 建立测定干髓糊剂中多聚甲醛含量的方法。方法: 采用 2,4-二硝基苯肼柱前衍生高效液相色谱法。色谱柱为 Diamonsil C₁₈(2), 流动相为甲醇-水(60:40, V/V), 流速为 1.0 ml/min, 检测波长为 355 nm, 柱温为 25 °C。结果: 多聚甲醛(以甲醛计)检测质量浓度线性范围为 5.05~252.50 μg/ml($r=0.9997$); 精密性、重复性、稳定性试验的 RSD 均小于 2%; 平均加样回收率为 99.12%, RSD=1.86%($n=9$)。结论: 建立的方法专属性强, 结果准确可靠, 可用于干髓糊剂中多聚甲醛的含量测定。
关键词 柱前衍生; 高效液相色谱法; 2,4-二硝基苯肼; 干髓糊剂; 多聚甲醛; 含量测定

Content Determination of Paraformaldehyde in Mummification Pastes by HPLC with Pre-column Derivatization

WEI Xue-ping¹, MA Jin-gang², GUO Fei-yan¹, WANG Peng-yuan¹, WANG Xiao-juan¹(1.Dept. of Pharmacy, Hospital of Stomatology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2.Institute for Drug and Instrument Control, Joint Logistics Department, Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of paraformaldehyde in mummification pastes. METHODS: HPLC with pre-column 2, 4-dinitrophenylhydrazine derivatization method was adopted. The determination was performed on Diamonsil C₁₈(2) column with mobile phase consisted of methanol-water (60:40, V/V) at the flow rate of 1.0 ml/min. The UV detection wavelength was set at 355 nm and the column temperature was 25 °C. RESULTS: The linear range of paraformaldehyde (calculated by formaldehyde) was 5.05-252.50 μg/ml ($r=0.9997$). RSDs of precision, reproducibility and stability tests were all lower than 2%. The average recovery was 99.12% (RSD=1.86%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is specific, accurate and reliable, and it can be used for the content determination of paraformaldehyde in mummification pastes.

KEYWORDS Pre-column derivatization; HPLC; 2,4-dinitrophenylhydrazine; Mummification pastes; Paraformaldehyde; Content determination

回收率和加样回收率试验^[11], 结果符合方法学要求, 证明该方法可用于 VS 脂质体包封率的测定。

本文横向比较了目前较常见的 3 种包封率测定方法测定 VS 脂质体的结果, 不仅对 VS 脂质体的质量控制研究具有一定意义, 而且对其他包封水溶性药物脂质体的研究也具有参考价值。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知: 化学药和生物制品卷[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 917.
- [2] 卢懿, 侯世祥, 陈彤. 长春花抗癌成分长春新碱研究的进展[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(11): 1 006.
- [3] Junping W, Takayama K, Nagai T, et al. Pharmacokinetics and antitumor effects of vincristine carried by micro-emulsions composed of PEG-lipid, oleic acid, vitamin E and cholesterol[J]. *Int J Pharm*, 2003, 251(1/2): 13.

Δ 基金项目: 军队医疗机构制剂标准提高计划资助项目 (No.13ZJZ08)

* 硕士研究生。研究方向: 中药药剂学。电话: 029-84773998。E-mail: wxp881127@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 天然药物化学与中药新制剂。电话: 029-84776189。E-mail: wxjyh231@fmmu.edu.cn

- [4] Kanter PM, Klaich GM, Bullard GA, et al. Liposome encapsulated vincristine: preclinical toxicologic and pharmacologic comparison with free vincristine and empty liposomes in mice, rats and dogs[J]. *Anti Cancer Drugs*, 1994, 5(5): 579.
- [5] Zhigaltsev IV, Maurer N, Akhong QF, et al. Liposome-encapsulated vincristine, vinblastine and vinorelbine: a comparative study of drug loading and retention[J]. *J Control Rel*, 2005, 104(1): 103.
- [6] 赵妍, 于彬, 邓意辉, 等. 主动载药法制备硫酸长春新碱脂质体及其包封率的测定[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(20): 1 559.
- [7] 陈召红, 刘皈阳, 魏亚超. 脂质体包封率测定方法研究进展[J]. 解放军药学报, 2011, 27(1): 79.
- [8] 贾献慧, 唐文照, 闫军. 氨苯砜的脂质体的制备及其质量考察[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(22): 2 179.
- [9] 李红茹, 李淑芬. 脂质体中药物包封率的测定方法[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(11): 1 844.
- [10] 康艳敏, 吴燕, 杨长青, 等. 紫杉醇脂质体的制备及质量考察[J]. 中国药房, 2008, 19(28): 2 208.
- [11] 李翔, 陈颖, 王雅晖, 等. 多西紫杉醇纳米结构脂质载体中主药含量及包封率测定[J]. 中国药房, 2008, 19(22): 1 743.

(收稿日期: 2014-03-28 修回日期: 2014-05-20)