

聚乙二醇对盐酸伊立替康脂质体体外释放及在不同稀释介质中稳定性的影响

李哲*, 马海英#(中国医科大学附属第四医院药学部, 沈阳 110032)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)41-3898-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.41.19

摘要 目的:考察不同聚乙二醇含量对盐酸伊立替康脂质体体外释放特性及在不同稀释介质中稳定性的影响。方法:采用乙二胺四乙酸铵梯度法,以聚乙二醇2000含量分别为0、8、14、20、26 mg/ml的聚乙二醇2000-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(mPEG₂₀₀₀-DSPE)制备盐酸伊立替康脂质体,测定其包封率和粒径,评价其体外24 h内的累积释放度和在生理氯化钠溶液与5%葡萄糖注射液中的稳定性。结果:随着mPEG₂₀₀₀-DSPE含量的增加,盐酸伊立替康脂质体体外24 h累积释放度逐渐减小;以生理氯化钠溶液及5%葡萄糖注射液稀释后,随着mPEG₂₀₀₀-DSPE含量的增加,盐酸伊立替康脂质体的包封率和粒径变化均减小;当聚乙二醇2000质量浓度增加至20、26 mg/ml时,脂质体包封率和粒径基本不再变化。结论:mPEG₂₀₀₀-DSPE的加入可减慢盐酸伊立替康脂质体的体外释放,提高其在不同稀释介质中的稳定性。

关键词 盐酸伊立替康;脂质体;聚乙二醇2000-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺;体外释放;稳定性;包封率;粒径

Effects of Polyethylene Glycol on Drug Release and Stability of Irinotecan Hydrochloride Liposomes *in vitro* in Different Dilution Mediums

LI Zhe, MA Hai-ying (Dept. of Pharmacy, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of polyethylene glycol on drug release *in vitro* and stability of Irinotecan hydrochloride (CPT-11) liposomes in different dilution mediums. METHODS: The CPT-11 liposomes were prepared with PEG 2000-disteroylphosphoethanolamine (mPEG₂₀₀₀-DSPE) containing 0, 8, 14, 20 and 26 mg/ml PEG2000 by ammonium ethylenediaminetetraacetate gradient method. The entrapment efficiencies and particle size of CPT-11 liposomes were determined. 24 h accumulative release rate *in vitro* and stability of the liposomes were evaluated in physiological solution of sodium chloride and 5% Glucose injection. RESULTS: With the increase of mPEG₂₀₀₀-DSPE content, 24 h accumulative release rate *in vitro* of CPT-11 liposomes decreased gradually; the entrapment efficiencies and particle size of CPT-11 liposomes decreased after diluted by physiological solution of sodium chloride or 5% Glucose injection. When the concentration of PEG2000 reached 20 and 26 mg/ml, the entrapment efficiencies and particle size had almost no change. CONCLUSIONS: mPEG₂₀₀₀-DSPE can decrease drug release of CPT-11 liposomes *in vitro*, and improve stability of it in different mediums.

KEYWORDS Irinotecan hydrochloride; Liposomes; mPEG₂₀₀₀-DSPE; Release rate *in vitro*; Stability; Entrapment efficiency; Particle size

盐酸伊立替康(Irinotecan hydrochloride, CPT-11)是喜树碱的半合成衍生物,具有较好的水溶性,是拓扑异构酶 I 的特异性抑制剂。CPT-11 为一种前药,在肝脏羧酸酯酶作用下转变为其活性产物7-乙基-10-羟基喜树碱,从而产生抗癌作用;临床上用于非小细胞肺癌、小细胞肺癌、宫颈癌和卵巢癌的治疗^[1],对其他肿瘤如乳腺癌、恶性神经胶质瘤和胃癌也有一定的效果。与其他抗肿瘤药物相同,CPT-11也具有明显的毒性,不良反应主要包括中性粒细胞及白细胞减少、骨髓抑制和胃肠道功能紊乱等^[2-3]。脂质体作为药物载体,具有优良的生物相容性、对组织和细胞的靶向性以及提高药物的治疗指数与降低药物毒副作用等优点^[4-5],而聚乙二醇(PEG)化脂质体又

具有减弱脂质体长期贮存的聚集性、增加再分散性、延长体循环时间、提高半衰期、降低不良反应等优点^[6]。已有文献报道,PEG修饰的CPT-11脂质体能够减轻毒副作用,同时增加肿瘤组织内药物的分布,提高其抗肿瘤效果^[7]。目前已进入临床试验的CPT-11脂质体即以PEG修饰的^[8],但PEG修饰的CPT-11脂质体中PEG对脂质体的释放和在不同稀释介质中稳定性的影响并未见相关报道。笔者以乙二胺四乙酸铵梯度法制备CPT-11脂质体,考察不同PEG2000-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(mPEG₂₀₀₀-DSPE)含量对脂质体体外释放及在不同稀释介质中稳定性的影响,为PEG化脂质体研究与开发、临床应用提供依据。

1 材料

1.1 仪器

Nicomp-380 粒度测定仪(美国 Particle Sizing Systems 公司);756MC 型紫外-可见分光光度计(上海第三分析仪器厂);Anke TDL80-2B 离心机(上海安亭科学仪器厂,离心半径:50

* 药师。研究方向:药物靶向新剂型。电话:024-62027005。E-mail: lizhe19850301@126.com

通信作者:副主任药师,硕士研究生导师。研究方向:医院药学、医药经济学。电话:024-62041350。E-mail: cmu4h-mhy@126.com

mm); PHS-2C型数字显示酸度计(上海伟业仪器厂);透析袋(上海沪宇生物科技有限公司,截留分子量:8 000~14 000);DF-101S磁力搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂);732型阳离子交换树脂、717型阴离子交换树脂(国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 药品与试剂

CPT-11 原料药(成都元成生物科技有限公司,批号:20100712,纯度:≥99.0%);氯化大豆磷脂(德国 Lucas Meyer 公司,批号:201112S12,纯度:>99.8%);胆固醇(南京新百药业有限公司,批号:20100302);mPEG₂₀₀₀-DSPE(美国 Genzyme 公司,批号:Z1202X,纯度:>99.8%);CPT-11 对照品(中国食品药品检定研究院,批号:20110812,纯度:>99.9%);生理氯化钠溶液、5%葡萄糖注射液(沈阳志鹰制药厂);乙腈、甲醇为色谱纯,水为重蒸水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 CPT-11 脂质体的制备

采用乙二胺四乙酸铵梯度法,精密称取氯化大豆磷脂-胆固醇(3:1, W/W)各5份,制备成PEG2000质量浓度为0、8、14、20、26 mg/ml的mPEG₂₀₀₀-DSPE的空白脂质体。将所得空白脂质体混悬液依次通过0.8、0.45 μm微孔滤膜进行整粒。采用阴阳混合离子交换树脂建立梯度,取0.1 ml梯度脂质体,向其中加入6 mg/ml的CPT-11溶液0.3 ml,65 °C水浴孵化10 min,得CPT-11脂质体。

2.2 CPT-11 脂质体包封率的测定方法^[9]

采用阳离子交换树脂分离-紫外分光光度法测定CPT-11脂质体的包封率(E)。取已制备好的CPT-11脂质体100 μl 2份,一份以体积分数为90%的异丙醇(含0.75 mol/L盐酸)溶液稀释至25 ml量瓶中,摇匀,372 nm波长处测定脂质体混悬液中所含药物的吸光度值(A_总);另一份上样于阳离子交换树脂柱顶端,2 000 r/min离心4 min,继续加200 μl重蒸水于柱的顶端,2 000 r/min离心4 min洗脱,合并洗脱液,以90%异丙醇(含0.75 mol/L盐酸)溶液稀释,372 nm波长处测定包封于脂质体内药物的吸光度值(A_包)。根据公式 $E = A_{包}/A_{总} \times 100\%$ 计算包封率。

2.3 CPT-11 脂质体包封率及粒径的测定

取制备好的含0、8、14、20、26 mg/ml的mPEG₂₀₀₀-DSPE的CPT-11脂质体各适量,按照“2.2”项下方法测定包封率。另取制得的CPT-11脂质体分别以灭菌注射用水稀释,使光密度值在250~350,放入样品池内,采用基于动态光散射原理的Nicomp-380粒度测定仪测定脂质体的粒径。试验重复测定3次,包封率和粒径的结果见表1。

表1 不同质量浓度mPEG₂₀₀₀-DSPE对CPT-11脂质体包封率和粒径的影响(n=3)

Tab 1 Effects of different concentrations of mPEG₂₀₀₀-DSPE on entrapment efficiency and particle sizes of CPT-11 liposomes(n=3)

指标	mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的质量浓度,mg/ml				
	0	8	14	20	26
包封率($\bar{x} \pm s$), %	87.11 ± 1.86	91.17 ± 1.04	93.07 ± 0.73	96.01 ± 0.61	92.12 ± 0.89
粒径, nm	119.4	108.3	97.5	85.4	104.2

2.4 CPT-11 脂质体的体外释放度考察

2.4.1 色谱条件与系统适用性试验。色谱柱: Diamonsil C₁₈

(200 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相: 甲醇-乙腈-磷酸盐缓冲液(PBS, 即磷酸二氢钾6.8 g, 以800 ml水溶解, 加入三乙胺10 ml, 以磷酸溶液调pH至4.0, 加水至1 000 ml)(55:5:45), 流速: 1.0 ml/min;柱温: 35 °C;检测波长: 254 nm;进样量: 20 μl。在该色谱条件下, 空白辅料对CPT-11的测定无干扰, 色谱图见图1。

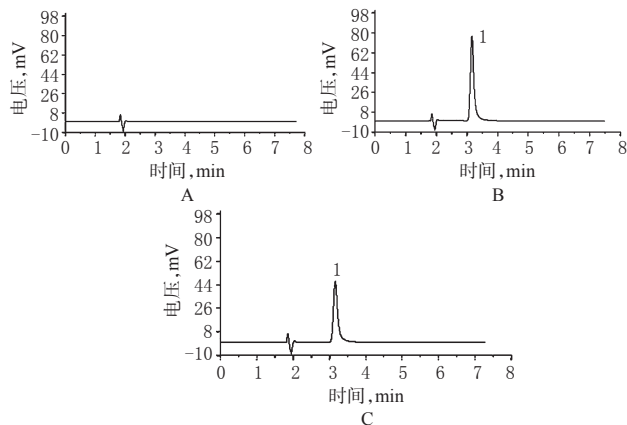


图1 高效液相色谱图

A. 空白辅料; B. 空白辅料+对照品; C. CPT-11 脂质体; 1. CPT-11

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank excipients; B. blank excipients+substance control; C. CPT-11 liposomes; 1. CPT-11

2.4.2 标准曲线的制备。考虑到CPT-11水溶液释放速度很快, 8 h即释放100%, 而CPT-11脂质体释放较慢, 0.5 h的累积释放率极少, 浓度跨度范围较大, 因此为了更好地确定线性范围, 笔者做了高、低质量浓度的标准曲线。(1)低质量浓度标准曲线: 以50.0 μg/ml的CPT-11水溶液作为贮备液, 精密量取贮备液0.04、0.1、0.15、0.2、0.3 ml, 分别置于10 ml量瓶中, 用pH 7.4的PBS稀释至刻度, 摇匀, 制得0.2、0.5、0.75、1.0、1.5 μg/ml的标准溶液, 进样分析, 记录峰面积。以峰面积(A)对质量浓度(c)进行回归分析, 得回归方程为: $A = 31.013c - 3.750$ ($r = 0.9995$), 表明CPT-11检测低质量浓度的线性范围为0.2~1.5 μg/ml。(2)高质量浓度标准曲线: 精密量取贮备液0.3、1.0、3.0、6.0、8.0 ml, 用pH 7.4的PBS稀释制成1.5、5.0、15.0、30.0、40.0 μg/ml的标准溶液, 进样分析, 记录峰面积。以峰面积(A)对质量浓度(c)进行回归分析, 得回归方程为: $A = 48.529c - 71.363$ ($r = 0.9996$), 表明CPT-11检测高质量浓度的线性范围为1.5~50.0 μg/ml。

2.4.3 精密度试验。将低质量浓度线性方程的0.5、1.0、1.5 μg/ml标准溶液及高质量浓度线性方程的1.5、15.0、50.0 μg/ml标准溶液各连续进样6次, 测定峰面积。结果上述质量浓度标准溶液中CPT-11含量的RSD分别为1.64%、1.80%、1.20%、1.20%、1.70%、0.80% (n=6)。

2.4.4 回收率试验。取低质量浓度线性方程的0.5、1.0、1.5 μg/ml标准溶液及高质量浓度线性方程的1.5、15.0、50.0 μg/ml标准溶液, 进样测定峰面积, 代入回归方程计算CPT-11浓度, 由测定浓度和实际浓度计算回收率。结果上述质量浓度标准溶液的CPT-11回收率分别为101.64%、100.59%、99.24%、99.24%、98.18%、101.26%, RSD分别为1.53%、1.80%、

1.16%、1.16%、0.91%、0.89%。

2.4.5 体外释放度的测定。分别精密吸取CPT-11水溶液(简称A)和含mPEG₂₀₀₀-DSPE分别为0、8、14、20、26 mg/ml的CPT-11脂质体(简称B、C、D、E、F),加入预处理过的透析袋中,夹好后置于100 ml pH7.4的PBS中。避光,37℃恒温、恒速搅拌,分别于第0.5、1、2、4、6、8、10、24小时吸取2 ml透析液,并补加等量PBS。透析液通过0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液进样测定CPT-11含量,按照公式计算累积释放度(R_n),公式为 $R_n = (c_n V_0 + \sum_{i=1}^n c_{i-1} V) / M_t \times 100\%$ ^[10],式中, V_0 为释放介质体积, c_n 为第n次取样时质量浓度, V 为取样体积, M_t 为总的药物浓度。以累积释放度对时间作图,释放曲线见图2。

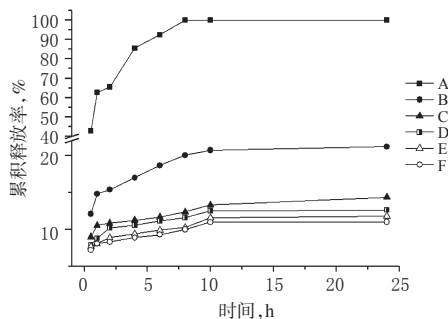


图2 CPT-11溶液和不同CPT-11脂质体的释放曲线

Fig 2 Release curves of CPT-11 solution and different CPT-11 liposomes

由图2可知,CPT-11水溶液在0.5 h释放约42%、6 h释放达90%以上、8 h即释放完全,显著大于CPT-11脂质体;在CPT-11脂质体中,不含mPEG₂₀₀₀-DSPE的CPT-11脂质体0.5 h释放约12%、24 h释放21.18%,明显高于其余含mPEG₂₀₀₀-DSPE的CPT-11脂质体(累积释放度均低于15%)。当mPEG₂₀₀₀-DSPE含量为8 mg/ml时,CPT-11脂质体的0.5 h累积释放度为9%,较不含的脂质体减小了约3%,可见加入mPEG₂₀₀₀-DSPE可减慢CPT-11脂质体的体外释放速率;但8 mg/ml还不足以使累积释放度降到最低,随着mPEG₂₀₀₀-DSPE含量增加到14 mg/ml才基本达到平台值(0.5 h累积释放度为7.92%),mPEG₂₀₀₀-DSPE含量继续增加而0.5 h累积释放率基本不再变化。

2.5 CPT-11脂质体在不同稀释介质中的稳定性研究

2.5.1 测定及计算方法。取含0、8、14、20、26 mg/ml mPEG₂₀₀₀-DSPE的CPT-11脂质体,分别取0.5、1.0、2.5 ml于3个5 ml量瓶中,以生理氯化钠溶液稀释至刻度,摇匀,即分别稀释10、5、2倍,分别放置0、2、4、6、8、24 h后测定上述溶液的包封率及粒径。另外用5%葡萄糖注射液代替生理氯化钠溶液,重复上述操作测定包封率和粒径。

2.5.2 对包封率的影响。不同CPT-11脂质体经生理氯化钠溶液或5%葡萄糖注射液稀释不同倍数后的包封率结果见表2。

由表2可知,不含mPEG₂₀₀₀-DSPE的CPT-11脂质体,采用两种介质稀释后,包封率变化显著,且随稀释倍数的增加包封率逐渐降低。当CPT-11脂质体中mPEG₂₀₀₀-DSPE含量较低时(8、14 mg/ml),采用两种介质稀释后,随稀释倍数的增加及时间的延长,包封率有所降低。当mPEG₂₀₀₀-DSPE含量的增加至

表2 CPT-11脂质体经生理氯化钠溶液或5%葡萄糖注射液稀释不同倍数后的包封率(%)

Tab 2 Entrapment efficiency of different CPT-11 liposomes by diluting with physiological solution of sodium chloride or 5% Glucose injection with different dilution times (%)

样品	时间, h	生理氯化钠溶液稀释倍数			5%葡萄糖注射液稀释倍数		
		10	5	2	10	5	2
不含mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	85.72	86.08	87.11	85.80	85.87	87.17
	2	79.01	80.10	81.50	78.78	79.90	81.07
	4	73.16	74.56	75.30	73.13	73.90	75.56
	6	67.11	68.12	69.15	67.61	67.17	69.76
	8	61.21	62.81	63.01	61.03	61.67	63.43
	24	55.03	56.07	57.02	55.68	55.46	57.34
含8 mg/ml mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	90.29	90.90	91.27	89.28	90.87	91.07
	2	84.61	85.09	86.25	84.70	85.13	86.61
	4	79.50	80.20	81.33	79.31	80.18	81.30
	6	74.33	75.87	76.70	74.90	75.90	76.98
	8	69.92	70.21	71.46	69.11	70.60	71.56
	24	64.74	65.72	66.66	64.04	65.96	66.05
含14 mg/ml mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	91.50	92.58	93.80	91.13	92.67	93.58
	2	89.10	90.82	91.90	89.63	90.31	91.48
	4	86.84	88.81	89.01	87.38	88.82	89.68
	6	84.12	86.97	87.42	85.93	86.91	87.80
	8	82.19	84.62	85.10	83.71	84.30	85.72
	24	80.71	82.82	83.52	81.51	82.27	83.01
含20 mg/ml mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	95.41	95.70	96.02	95.60	95.81	95.99
	2	95.62	95.30	95.60	94.54	94.98	94.69
	4	94.90	95.68	95.71	95.52	94.03	94.90
	6	94.63	94.70	94.62	94.97	94.65	93.78
	8	94.47	94.21	94.04	94.36	94.80	94.03
	24	94.09	94.53	94.73	93.98	93.69	93.79
含26 mg/ml mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	91.61	91.92	92.11	91.50	92.08	92.06
	2	91.09	91.31	91.71	91.25	91.30	91.16
	4	91.41	91.43	91.85	91.12	91.06	91.70
	6	90.90	91.01	91.70	91.56	91.99	91.52
	8	91.98	91.90	91.29	91.41	91.50	91.61
	24	91.32	90.89	91.60	92.12	91.39	91.07

20 mg/ml时,包封率基本不再变化。

2.5.3 对粒径分布的影响。不同CPT-11脂质体经生理氯化钠溶液或5%葡萄糖注射液稀释不同倍数后的粒径结果见表3。

由表3可知,mPEG₂₀₀₀-DSPE含量较低时(0、8、14 mg/ml),可使脂质体的粒径不同程度增加;mPEG₂₀₀₀-DSPE含量较高时(20、26 mg/ml),对脂质体粒径基本无明显影响。

3 讨论

脂质体作为药物传递系统,由于其具有靶向性、较高的器官分布选择性,能提高药物的疗效和减少毒副作用,所以成为药物制剂研究的热点。但是普通脂质体存在聚集融合、磷脂成分可与血液中的高密度脂蛋白的载脂蛋白A-1发生互换,以及易被单核巨噬细胞系快速清除而使药物不能到达靶部位有效发挥作用等问题。通过PEG修饰解决了普通脂质体的上述问题。mPEG₂₀₀₀-DSPE为一种PEG脂质衍生物,其两亲性的高分子化合物可在脂质体表面形成蘑菇状、毛刷状的位阻层,具有空间位阻作用,降低了脂质体之间的聚集和融合,提高了脂质体的稳定性。因mPEG₂₀₀₀-DSPE中含有PEG,具有较高的亲水性,使得磷脂头基周围产生强烈的水合作用,增大了膜表

表3 不同CPT-11脂质体经生理氯化钠溶液或5%葡萄糖注射液稀释不同倍数后的粒径(nm)

Tab 3 Particle size of CPT-11 liposomes by diluting with physiological solution of sodium chloride or 5% Glucose injection with different dilution times(nm)

样品	时间,h	生理氯化钠溶液稀释倍数			5%葡萄糖注射液稀释倍数		
		10	5	2	10	5	2
不含mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	124.8	124.3	119.6	125.6	123.1	119.8
	2	129.6	128.1	126.8	128.4	126.2	124.8
	4	138.1	133.9	131.3	135.2	132.9	129.3
	6	140.1	135.2	136.2	138.1	136.1	134.2
	8	145.5	142.1	140.1	144.3	141.4	138.3
24	148.2	146.7	141.8	147.7	145.3	143.2	
含8 mg/ml mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	110.5	109.1	108.9	110.8	109.1	108.7
	2	116.1	114.2	112.3	116.8	113.4	112.8
	4	118.3	116.1	116.1	121.3	118.8	116.8
	6	125.9	125.1	121.0	126.2	124.1	120.6
	8	130.7	127.9	124.9	131.2	128.5	124.4
24	137.7	134.9	127.0	136.2	134.3	128.2	
含14 mg/ml mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	97.9	97.7	97.5	97.9	97.6	97.7
	2	104.4	102.4	101.9	105.1	101.2	100.6
	4	110.1	106.1	103.1	109.5	105.1	103.2
	6	111.5	108.5	106.2	113.1	108.5	106.2
	8	115.3	114.8	109.4	115.8	112.8	109.6
24	119.1	117.7	114.1	118.1	115.1	113.1	
含20 mg/ml mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	85.4	85.5	85.6	85.9	85.1	85.2
	2	85.7	85.1	85.9	85.7	85.3	85.5
	4	86.2	85.8	86.1	86.2	85.1	85.4
	6	86.1	85.5	85.4	85.6	85.2	85.9
	8	86.7	86.2	85.9	86.9	85.9	85.6
24	86.9	86.1	85.8	86.8	86.6	85.5	
含26 mg/ml mPEG ₂₀₀₀ -DSPE的CPT-11脂质体	0	103.9	104.2	103.9	104.1	103.9	104.1
	2	104.1	104.8	104.3	103.9	103.2	104.2
	4	104.7	104.3	104.2	104.2	104.4	104.6
	6	105.1	103.9	104.5	104.3	104.1	104.1
	8	105.2	104.6	104.4	105.1	104.6	104.3
24	105.6	104.2	104.6	105.3	104.1	104.1	

面的侧向排斥力,故可减小脂质体的粒径^[11]。本试验证实了随着mPEG₂₀₀₀-DSPE浓度的增大,其修饰脂质体粒径减小;当mPEG₂₀₀₀-DSPE浓度为20 mg/ml时,再继续增加PEG的浓度,脂质体粒径略有增大。这可能是由于mPEG₂₀₀₀-DSPE在磷脂头基产生强烈的水合作用,双分子层表面侧向排斥力增大,阻止了脂质体之间的聚集与融合,脂质体粒径减小;但当mPEG₂₀₀₀-DSPE含量达到一定程度时,mPEG₂₀₀₀-DSPE在脂质体表面数量达到饱和,脂质体热稳定性达到最佳状态,再继续增加mPEG₂₀₀₀-DSPE含量不但不能减小脂质体粒径,反而使粒径略有增加。此结果与文献^[11-12]报道一致,其也发现随着mPEG₂₀₀₀-DSPE含量增大,脂质体粒径先减小后增大。

由于mPEG₂₀₀₀-DSPE在脂质体表面形成一定厚度的水化层,起到了屏障作用,减弱了血浆成分对脂质体的破坏与吸附作用,从而降低单核吞噬细胞系统(MPS)的摄取量,延长了血液循环半衰期,阻碍了药物的释放,使药物在脂质体中有一定的贮留^[13]。因此,本试验发现不含mPEG₂₀₀₀-DSPE的CPT-11

脂质体的24 h体外累积释放度大于其他含mPEG₂₀₀₀-DSPE的CPT-11脂质体。

由于脂质体制剂多作为注射剂,临床使用前多采用稀释后给药的方法,以满足剂量、渗透压等要求。稀释时,稀释介质与制剂直接接触,可能会对脂质体制剂的一些性质产生影响。本文考察了CPT-11脂质体在5%葡萄糖注射液和生理氯化钠溶液中的稳定性,发现采用两种稀释介质稀释后,随着mPEG₂₀₀₀-DSPE含量的增加,脂质体的稳定性增加,包封率及粒径变化减小。

参考文献

- [1] 陈果,彭健,何颖,等.伊立替康长循环脂质体的初步生物学活性研究[J].中国现代医学杂志,2013,23(9):18.
- [2] 于秋影,王慧玲,武瞳,等.1例盐酸伊立替康严重不良反应的病例分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(9):733.
- [3] 郑庆梅,韩景宾,宫新江,等.盐酸伊立替康脂质体临床前药代动力学、耐受性和药效学研究[J].中国新药杂志,2012,21(14):1591.
- [4] 杨付英,陈和莉,张文萍,等.盐酸伊立替康纳米粒的制备及体外评价[J].中国医院药学杂志,2012,32(21):1723.
- [5] 杨鹏波,张华.脂质体的研究新进展[J].浙江中医药大学学报,2013,37(7):936.
- [6] 张小洪,王建华.修饰性脂质体材料及其药学应用研究[J].化工新型材料,2013,41(5):2153.
- [7] 樊继涛,曹海强,刘泽莹,等.盐酸伊立替康脂质体的制备及体外抗肿瘤活性[J].中国医药工业杂志,2013,44(6):576.
- [8] Drummond DC, Noble CO, Guo Z, et al. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6):3271.
- [9] 张玲,黄微葳,王健,等.重酒石酸长春瑞滨脂质体包封率测定方法比较[J].沈阳药科大学学报,2010,27(2):105.
- [10] 仵文英,李莎,徐晓娜,等.苦参碱脂质体的稳定性及体外释放度研究[J].中国药房,2013,24(37):3542.
- [11] Garbuzenko O, Barenholz Y, Prieve A. Effect of grafted PEG on liposome size and on compressibility and packing of lipid bilayer[J]. *Chem Phys Lipids*, 2005, 135(2):117.
- [12] 徐洋,石莉,邓意辉.聚乙二醇-脂质衍生物修饰对脂质体稳定性的影响[J].药学学报,2011,46(10):1178.
- [13] Xu H, Deng Y, Chen D, et al. Esterase-catalyzed dePEGylation of pH-sensitive vesicles modified with cleavable PEG-lipid derivatives[J]. *J Control Release*, 2008, 130(3):238.

(收稿日期:2014-01-20 修回日期:2014-03-27)