

· 工艺研究 ·

黄藤素脂质体的制备及其体外透皮研究

陈观凤, 杨馥桢, 郑中杰, 黄丰科, 曹梦飞, 张军(广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 制备黄藤素脂质体, 考察其体外透皮行为。**方法** 薄膜分散法制备黄藤素脂质体, 测定其粒径、Zeta 电位、包封率、体外释放度, 考察包封率测定方法, 使用改良 Franz 扩散池考察体外透皮特性, 以及皮肤滞留情况。**结果** 鱼精蛋白法测得包封率为 59.22%, 阳离子交换树脂法测得包封率为 45.53%。大豆磷脂 1.0 g、胆固醇 0.15 g、黄藤素 0.02 g 以薄膜分散法制得黄藤素脂质体为球状或类球状粒子, 平均粒径 215.2 nm, Zeta 电位 -20.5 mV。体外释放结果表明, 黄藤素脂质体释药与黄藤素溶液剂相比, 呈缓释行为, 符合 Weibull 模型 ($r=0.993\ 0$); 体外透皮吸收试验显示, 黄藤素脂质体、黄藤素溶液剂中黄藤素 8 h 累积释放量分别为 (53.42 ± 5.96) 、 $(12.72 \pm 3.28) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$, 平均皮肤蓄积率分别为 0.93%、0.45%。**结论** 与黄藤素溶液剂相比, 黄藤素脂质体可以显著提高黄藤素透皮吸收速率, 增加皮肤蓄积量, 在皮肤外用中具有潜在的优势。

关键词: 黄藤素脂质体; 包封率; 透皮吸收; 皮肤蓄积

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)01-0115-05

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.01.016

Preparation and *in vitro* Transdermal Properties of Palmatine Liposomes

CHEN Guanfeng, YANG Fuzhen, ZHENG Zhongjie, HUANG Fengke, CAO Mengfei, ZHANG Jun (School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: Objective To prepare the palmatine liposomes and to investigate the *in vitro* transdermal behavior.

Methods For the palmatine liposomes prepared by thin film dispersion method, the particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency and *in vitro* release were determined. The determination method of encapsulation efficiency was investigated. The modified Franz diffusion pool was used to conduct an *in vitro* transdermal absorption experiment to investigate the transdermal absorption behavior and skin retention. **Results** The entrapment efficiency was 59.22% determined by protamine method and 45.53% by cation exchange resin. What's more, the palmatine liposomes prepared from soybean phospholipid 1.0 g, cholesterol 0.15 g and palmatine 0.02 g by film dispersion method demonstrated an average particle size of 215.2 nm and Zeta potential of -20.5 mV. *In vitro* release experiments showed that, compared with the solution, the palmatine liposomes showed sustained release behavior, which conformed to the Weibull equation ($r=0.993\ 0$). *In vitro* transdermal absorption test showed that the 8-hour cumulative permeation per unit area of palmatine liposomes and palmatine aqueous solutions were (53.42 ± 5.96) and $(12.72 \pm 3.28) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$, respectively, and the average skin accumulation rates were 0.93% and 0.45%, respectively. **Conclusion** The palmatine liposomes can increase the transdermal absorption rate of the palmatine and increase the skin accumulation compared with the aqueous solution, which has potential advantages in external use of skin.

Keywords: Palmatine liposomes; encapsulation efficiency; transdermal absorption; skin accumulation

收稿日期: 2021-06-21

作者简介: 陈观凤, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药新药研究与开发。Email: 3329949107@qq.com。通信作者: 张军, 男, 博士, 研究员, 研究方向: 中药药效物质评价与产品开发。Email: zhjxsh@aliyun.com。

基金项目: 广东省应用型科技研发专项资金项目(2016B020239005)。

黄藤是常用的清热解毒中药,以其组方的洗剂临床治疗霉菌性阴道炎效果显著,复发率低,安全性好^[1]。黄藤素是从其干燥藤与茎部位提取的生物碱^[2],对多种革兰氏阳性菌和阴性菌均有抑制作用,对真菌抑制效果更好^[3-5]。但黄藤素的脂溶性差,难以透过皮肤角质层到达皮肤或黏膜深部结构的病灶部位,限制了其在外用治疗浅部真菌类疾病的使用。现市面上黄藤素制剂主要有注射剂、胶囊和片剂,将其用于透皮给药制剂的报道较少。因此,如何改善皮肤透过量 and 蓄积率,提高生物利用度,是开发黄藤素外用制剂治疗浅部真菌类疾病时要解决的问题。局部皮肤应用脂质体制剂可以促进中药活性成分的透皮吸收或皮内滞留,还可使药物浓集于皮肤病灶部位发挥治疗作用,降低药物的全身吸收,减少出现全身性不良反应^[6-7],具有良好的研究价值和广阔的发展空间。中药药效成分的脂质体制剂已有报道,如盐酸小檗碱脂质体^[8]、白鲜皮脂质体凝胶剂^[9]等,但其包封率测定方法、透皮吸收行为等研究有待丰富与提高。本实验利用薄膜分散法制备黄藤素脂质体,以两种方法测定其包封率,考察其体外透皮给药的行为特点,从而为临床应用提供参考,也为解决中药药效成分外用透皮性能差和皮肤滞留量低的问题提供思路。

1 材料与仪器

1.1 药物及试剂 黄藤素对照品(成都曼斯特生物科技有限公司,批号: MUST-18022604);黄藤素原料药(西安小草科技有限公司);大豆卵磷脂(上海太伟药业公司);胆固醇(美国 GENVIEW 公司);乙腈、甲醇(色谱纯,德国 Merck 公司);水为超纯水。

1.2 仪器 安捷伦 1260 Infinity II 液相色谱系统(美国安捷伦公司); Zetasizer Nano ZS 激光粒度仪(英国 Malvern 公司); pH 计(上海仪电科学仪器有限公司, pHS-3E);透射电镜(Hitachi TEM system, 日立科学仪器有限公司); Float-A-lyzer 透析袋(美国 SpectrumLabs 公司,截留分子量 100 kDa);阳离子交换树脂(天津市大茂化学试剂厂);硫酸鱼精蛋白(源叶生物公司, S12029-1g); YB-P6 型智能透皮实验仪(天津药典标准仪器厂); N-1100V 型旋蒸仪(日本东京理化器械株式会社); CP225D 十万分之一分析天平、AB204-N 万分之一分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司); KQ-400KDE 型高功率数控超声波清洗器(最大功率 400 W, 频率 40 kHz, 昆山市超声仪器有限公司);磁力搅拌器(常州澳华仪器公司)。

1.3 动物 SD 大鼠, 雄性, 体质量 180~220 g, SPF 级, 由广州中医药大学动物试验中心提供, 实验动物质量许可证号: SCXK(粤)2019-0047。

2 方法与结果

2.1 黄藤素含量测定方法

2.1.1 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.05 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液(50:50)(每 100 mL 中加入十二烷基硫酸钠 0.4 g, 再以磷酸调节 pH 值为 4.0); 体积流量: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 30 °C; 检测波长: 345 nm。

2.1.2 方法学考察 取黄藤素对照品 5.0 mg, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得 200.0 μg·mL⁻¹ 黄藤素对照品母液。精密量取适量, 加甲醇依次稀释至 100.0、50.0、25.0、12.5、6.25、3.125 μg·mL⁻¹, 在“2.1.1”色谱条件下进行测定, 以峰面积(Y)为纵坐标, 进样质量(X)为横坐标, 绘制标准曲线, 进行线性回归分析, 得线性回归方程: $Y=3\ 831.2X+4.035\ 7(r=1)$ 。结果表明, 黄藤素在 0.031 25~2.00 0 μg 范围内线性关系良好。精密吸取上述母液 10 μL, 在“2.1.1”色谱条件下连续进样 6 次, 得峰面积的精密密度(RSD)为 0.11%, 表明仪器精密密度良好。取浓度为 25.0 μg·mL⁻¹ 黄藤素对照品溶液, 分别于 0、6、12、24、48 h, 在“2.1.1”色谱条件下进行测定, 得峰面积的 RSD 为 0.07%, 表明溶液在 48 h 内稳定性良好。取 0.2、0.4、1.0 mL 空白脂质体, 分别制备浓度为 40.0、20.0、8.0 μg·mL⁻¹ 的黄藤素样品溶液, 在“2.1.1”色谱条件下分别测定 3 次, 测得加样回收率分别为 99.74%、99.93%、99.98%, RSD 均小于 0.10%。

2.2 黄藤素脂质体的制备^[10-11] 取大豆磷脂 1.0 g、胆固醇 0.15 g, 加入无水乙醇 60 mL 溶解, 50 °C 减压(-0.05 MPa)蒸除无水乙醇, 至磷脂类膜材在瓶壁上形成均匀的薄膜; 将黄藤素 0.02 g 溶于 33 mL 超纯水中并预热至 65 °C, 缓慢加入上述薄膜, 65 °C 旋转水合 40 min, 得水性混悬液, 高速搅拌(1 200 r·min⁻¹) 20 min; 经 0.45 μm 微孔滤膜循环滤过 2 次, 即得黄藤素脂质体。

2.3 包封率测定方法验证

2.3.1 阳离子交换树脂法测定包封率的方法验证

2.3.1.1 阳离子交换树脂对空白脂质体的吸附 取空白脂质体 0.5 mL 4 份, 1 份加水稀释至 10 mL; 另外 3 份经阳离子交换树脂层析, 以超纯水为洗脱液, 收集洗脱液至流出液澄清, 加入超纯水定容至 10 mL。

用超纯水作为参比溶液,在 450 nm 波长处测定上述溶液吸光度。结果显示,空白脂质体经过阳离子交换树脂柱后,吸光度几乎不发生改变,故认为阳离子交换树脂对空白脂质体无吸附作用。

2.3.1.2 阳离子交换树脂对黄藤素的吸附 配制 3 种浓度的黄藤素溶液,经阳离子交换树脂层析,用超纯水作为参比溶液,在 345 nm 处测定吸光度。结果显示,3 种浓度的黄藤素溶液经过阳离子交换树脂柱后,吸光度均接近 0,表明高、中、低浓度的黄藤素溶液均可被该阳离子交换树脂柱完全吸附。

2.3.1.3 阳离子交换树脂对黄藤素药液和空白脂质体物理混合物的吸附 将黄藤素药液和空白脂质体按 1:4、2:3、3:2、4:1 比例混合成 4 种物理混合液,经阳离子交换树脂层析,以空白脂质体作为参比溶液,在 345 nm 处测定上述溶液吸光度。结果显示,不同比例的黄藤素、空白脂质体混合物经过阳离子交换树脂柱后,吸光度均接近 0,表明混合物中的黄藤素均可被该阳离子交换树脂柱完全吸附。

2.3.2 鱼精蛋白法测定包封率的方法验证^[12]

2.3.2.1 黄藤素加入鱼精蛋白含量损失情况考察 配制浓度为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的黄藤素溶液,分别精密移取 1 mL 于两个 2 mL 离心管中。一离心管加入鱼精蛋白溶液($5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)1 mL;另一离心管加入纯化水 1 mL,静置 5 min,于离心半径为 3 cm, $13\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 下离心 10 min,收集上清液至 10 mL 容量瓶,加甲醇至刻度,摇匀,照“2.1.1”色谱条件测定含量。结果显示两样品峰面积的 RSD 等于 0.7%,表明黄藤素含量无差异,黄藤素加入鱼精蛋白离心后并未造成黄藤素损失。

2.3.2.2 黄藤素药液与空白脂质体物理混合物鱼精蛋白法的回收率测定 配制浓度为 13.3、6.65、2.66 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的黄藤素溶液,分别精密移取 0.1 mL 黄藤素溶液、0.9 mL 空白脂质体、1 mL 鱼精蛋白($5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)溶液于 2 mL 离心管中,静置 5 min,于离心半径为 3 cm, $13\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 下离心 10 min;收集上清液至 10 mL 容量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,照“2.1.1”色谱条件测定含量。结果高、中、低浓度黄藤素溶液与空白脂质体混合物的回收率分别为 94.56%、95.71%、95.64%,表明用鱼精蛋白法测定包封率时,黄藤素加样回收率较高,且回收率不受黄藤素浓度影响。

2.3.3 高速离心法测定包封率的方法验证 黄藤素药液与空白脂质体物理混合物高速离心法的回收率测定:配制浓度为 13.3、6.65、2.66 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的黄藤

素溶液,分别精密移取 0.1 mL 黄藤素溶液、0.4 mL 空白脂质体、1 mL 无水乙醇于 2 mL 离心管中,于离心半径为 3 cm, $13\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 下离心 15 min,收集上清液至 10 mL 容量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,照“2.1.1”色谱条件测定含量。结果高、中、低浓度黄藤素溶液与空白脂质体混合物的回收率为 86.56%、88.56%、91.23%,表明用高速离心法测定包封率时,黄藤素加样回收率较高,但回收率受黄藤素浓度的影响。经验证,阳离子交换树脂法和鱼精蛋白法可作为黄藤素脂质体包封率测定方法。

2.4 包封率测定 根据包封率 $=\frac{(m_{\text{总量}}-m_{\text{游离}})}{m_{\text{总量}}}\times 100\%$,阳离子交换树脂法测得 3 批黄藤素脂质体样品包封率分别为 45.87%、45.19%、45.45%;鱼精蛋白法测得 3 批黄藤素脂质体样品包封率分别为 58.92%、59.60%、59.12%。

2.5 形态观察 将黄藤素脂质体混悬液适当稀释后,滴加于有碳膜覆盖的铜网上,铺展均匀后放置 3 min,2.0%磷钨酸钠液染色 2 min,晾干后在透射电镜下观察其形态,见图 1。可见该脂质体为球状或类球状粒子,外观完整。

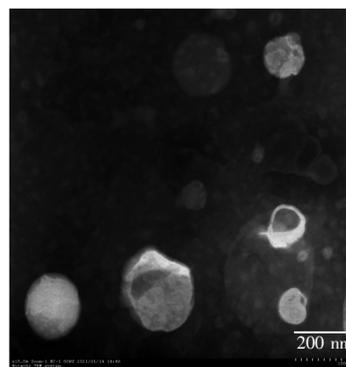


图 1 黄藤素脂质体透射电镜图($\times 15\,000$)

Figure 1 Transmission electron microscopy of palmatine liposomes($\times 15\,000$)

2.6 粒径、Zeta 电位测定 取黄藤素脂质体适量,蒸馏水稀释至一定浓度,激光粒度分析仪测定其粒径、PDI 及 Zeta 电位,并用动态光散射软件^[13]对实验数据进行处理,结果平均粒径为 215.2 nm,聚合物分散指数(PDI)为 0.251, Zeta 电位为 -20.5 mV 。见图 2。

2.7 体外释药 精密吸取 5 mL 黄藤素脂质体,置透析袋(截留分子量:100 kDa)中,以 30%乙醇-生理氯化钠溶液 100 mL 为释放介质,于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴中以 $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续转动,分别于 1、2、4、6、8、12、24 h 取样 1 mL,并及时补加 1 mL 空白介质,测定黄藤素含量,计算其累积释放度。相同方法处理黄

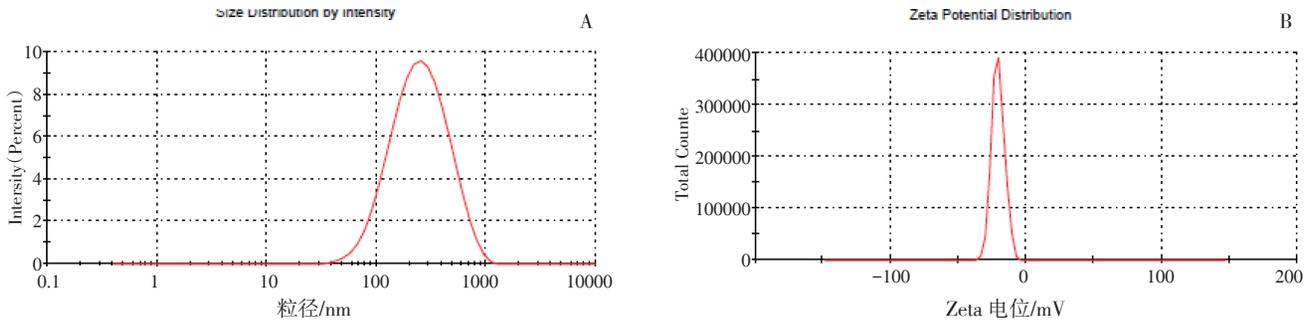


图2 黄藤素脂质体粒径分布(A)与 Zeta 电位(B)

Figure 2 Particle size distribution(A) and Zeta potential(B) of palmatine liposomes

藤素水溶液、黄藤素溶液与空白脂质体物理混合物。结果见图3。

结果显示,黄藤素水溶液、黄藤素水溶液与空白脂质体物理混合物释放较快,2 h后即达到释药平台期;黄藤素脂质体36 h仍未达到释放平衡,其释药过程符合 Weibull 方程: $\ln[-\ln(1-Q)] = 0.283 0 \ln t - 1.427 6 (r = 0.993 0)$ 。

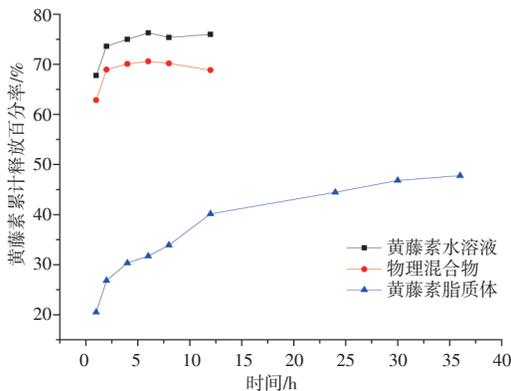


图3 黄藤素脂质体体外释药曲线

Figure 3 *In vitro* drug release profile of palmatine liposomes

2.8 透皮实验研究

2.8.1 离体鼠皮制备 取体质量约 200 g 的雄性大鼠 6 只,每组平行 3 只,脱颈处死后剃除腹部鼠毛,剪取腹部皮肤,剔除皮下脂肪和黏连物,用生理氯化钠溶液洗净,使用前检查皮肤有无破损。

2.8.2 体外透皮实验 采用改良的 Franz 扩散池,上室为供给池,下室为接受池。接受池容积 15 mL,供给池内径 1.5 cm,有效扩散面积 $1.766 3 \text{ cm}^2$, $(37.0 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 恒温水浴,并以 $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 磁力恒速搅拌。试验时,在接受池内加满接受液(30%乙醇-生理氯化钠溶液),将鼠皮固定在两室之间,角质层朝上,使真皮层与接受液充分接触,排除气泡,在供给池中加入待透皮药物。分别于 1、2、4、6、8 h 时从取样管中精密吸取 1 mL 接受液样品,随即补回相应量的空白接受液并排除气泡。吸取的样品液经 $0.45 \mu\text{m}$ 微

孔滤膜滤过后直接进行 HPLC 分析,测定黄藤素含量,按以下公式计算单位面积累积渗透量(Q_n)和透皮吸收百分率($W\%$)。按照以上方法分别对黄藤素脂质体、黄藤素溶液进行透皮吸收实验。每组透皮收实验各进行 3 次。

$$Q_n = \frac{V_0 \times C_n + \sum_{i=1}^{n-1} (C_i \times C_i)}{A}, W\% = \frac{Q_n \times A}{S} \times 100\%$$

公式中, Q_n 为第 n 个取样时间点的累积释放量; $W\%$ 为累积释放百分率; V_0 为释放介质总体积; C_n 为第 n 次取样液中药物浓度; C_i 为第 i 次取样液中药物浓度; V_i 为第 i 次取样液体积; S 为透析袋中药物(黄藤素)总质量; A 为 Franz 扩散池有效扩散面积。结果见图 4。

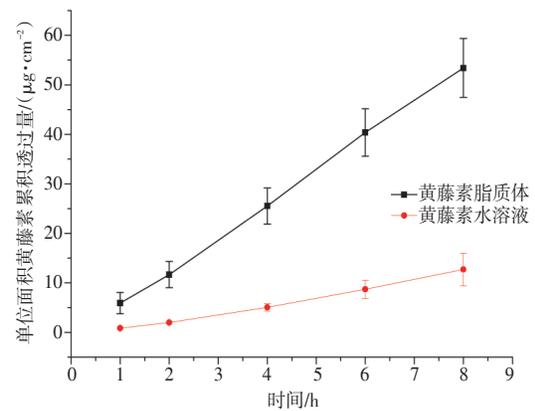


图4 黄藤素体外透皮渗透曲线

Figure 4 *In vitro* transdermal permeation curve of palmatine

结果表明,黄藤素水溶液和黄藤素脂质体中黄藤素的透皮吸收符合恒速过程,将累积透过量(Q_n)与时间(t)按零级释放方程拟合,结果分别为 $Q_n = 1.940t - 1.731 (r = 0.995 5)$; $Q_n = 6.890t - 1.543 (r = 0.999 5)$ 。黄藤素水溶液和黄藤素脂质体的透皮吸收速率分别为 1.940 、 $6.890 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。8 h 黄藤素累计透皮吸收百分率分别为 $(1.02 \pm 0.08)\%$ 、 $(3.82 \pm 0.43)\%$ 。与黄藤素水溶液相比,黄藤素脂质体透皮吸收速率更高,约为水溶液的 3.6 倍;累积透过百分率提高近 300%。

2.8.3 皮肤中蓄积量和蓄积率的测定 体外透皮实验结束后,用浸有生理氯化钠溶液的棉签将皮肤表面的药物擦净,剪碎后置于具塞锥形瓶,精密加入无水乙醇适量,称定质量;超声处理 30 min,再称定质量;用无水乙醇补足减失的质量,摇匀,微孔滤膜滤过,注入高效液相色谱仪测定。结果见表 1。结果表明,黄藤素脂质体透皮吸收的皮肤蓄积率为 0.93%,显著高于黄藤素水溶液的皮肤蓄积率(0.45%)。

表 1 黄藤素皮肤蓄积量和蓄积率($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Skin accumulation and accumulation rate of palmatine ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	蓄积量/($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	皮肤蓄积率/%
黄藤素水溶液	6.358±0.699	0.45±0.05
黄藤素脂质体	13.024±1.050	0.93±0.07

3 讨论

3.1 黄藤素脂质体包封率测定方法的选择 脂质体有多种包封率测定方法,如透析法、高速离心法、超滤法、葡聚糖凝胶柱层析法、鱼精蛋白法、离子交换树脂法^[14]。预试验发现,应用透析法测定包封率,若不更换透析介质,28 h 仍未达到透析平衡,若更换透析介质则会不断释放至接近完全释放,推测在透析过程中被脂质体包封药物会不断地释放成为游离药物,造成测定结果不准确;超滤法测定包封率,使用 10 kDa 或 100 kDa 超滤离心管不稀释脂质体的情况下会出现严重堵塞,将药物稀释 25 倍以上,堵塞现象不明显,但测定该方法回收率仅为 80%。因此,本研究进一步比较了鱼精蛋白法、阳离子交换树脂法、高速离心法测定黄藤素包封率。结果表明,鱼精蛋白法和阳离子交换树脂法的测定结果略有差异,但包封率变化趋势相同,且回收率不受黄藤素浓度影响,而高速离心法回收率受黄藤素浓度影响大。同时,黄藤素是生物碱,游离态的黄藤素易被树脂吸附,适宜用阳离子交换树脂法。本试验以更为适宜的阳离子交换树脂法验证了操作简便的鱼精蛋白法的可靠性,为后续工艺研究以鱼精蛋白法测定黄藤素脂质体包封率提供了依据。

3.2 黄藤素脂质体透皮吸收试验 黄藤素溶液剂 8 h 的累积皮肤透过量为(12.72 ± 3.28) $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, 累计透皮吸收百分率为(1.02 ± 0.08)%, 皮肤蓄积量为 $6.358 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$; 黄藤素脂质体 8 h 的累积皮肤透过量为(53.42 ± 5.96) $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, 累计透皮吸收百分率为(3.82 ± 0.43)%, 皮肤蓄积量为 $13.024 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。此结果与程玉钊等^[15]制备黄藤素纳米柔性脂质体膜剂对猪

口腔黏膜组织的渗透性结果一致。从累计透皮百分率结果来看,水溶性药物黄藤素皮肤、黏膜渗透性较差。与黄藤素水溶液相比,黄藤素脂质体显著提高了黄藤素的皮肤、黏膜渗透性,且增加黄藤素的皮肤滞留量,有利于其外用治疗皮肤浅部真菌疾病。

本研究证实了阳离子交换树脂法和鱼精蛋白法均适用于黄藤素脂质体包封率的测定,为后续工艺及相关质量标准研究提供了依据。黄藤素脂质体可以显著提高黄藤素的透皮吸收速率,增加皮肤滞留量,可为临床应用提供依据,也为解决因水溶性、皮肤渗透性差而不利于外用的生物碱类剂制研究提供了借鉴。

参考文献:

- [1] 李东英. 探析霉菌性阴道炎患者的临床治疗效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(29): 139.
- [2] 鲍泥满. 黄藤素化学成分的研究[D]. 西安: 西北农林科技大学, 2012.
- [3] 王慧敏. 黄藤素化学成分体外抗深部真菌活性研究[D]. 成都: 昆明医学院, 2008.
- [4] 汪承英, 马超瑜, 尹笋君, 等. 三种生物碱与氟康唑体外协同抗白色念珠菌活性研究[J]. 解放军药学报, 2015, 31(4): 310-312, 316.
- [5] 杨小良, 谢丽莎, 龚志强. 黄藤素的研究综述[J]. 中国医药指南, 2009, 7(17): 42-44.
- [6] FERREIRA L S, RAMALDES G A, NUNAN E A, et al. In vitro skin permeation and retention of paromomycin from liposomes for topical treatment of the cutaneous leishmaniasis[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2004, 30(3): 289-296.
- [7] 陈军, 李钰, 苏曼. 中药经皮给药脂质体的研究与展望[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 623-630.
- [8] 李莉, 王振华, 王玉蓉, 等. 盐酸小檗碱脂质体制备与质量评价研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(7): 221-223.
- [9] 冯淑华, 林强, 周晶, 等. 白鲜皮脂质体凝胶剂的研制与质量评价[J]. 中成药, 2007(12): 1774-1777.
- [10] 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.
- [11] 李伟泽, 付丽娜, 赵宁, 等. 黄藤素柔性纳米脂质体的制备及体外透黏膜给药研究[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(24): 2139-2145.
- [12] 付丽娜, 李伟泽, 赵宁, 等. HPLC法测定黄藤素纳米柔性脂质体的含量及包封率[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(1): 80-83.
- [13] 聂小玲, 王婴, 李明, 等. 星点设计-效应面法优化隐丹参酮长循环脂质体的制备工艺[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1123-1128.
- [14] 张艺, 杭太俊, 宋敏. 载药脂质体包封率测定方法的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(2): 245-252.
- [15] 程玉钊, 郝旭亮, 付丽娜, 等. 基于白及多糖的黄藤素纳米柔性脂质体膜剂的制备研究[J]. 中草药, 2018, 49(11): 2551-2556.

(编辑: 梁进权)