

文章编号: (2007)06-0298-08

桂利嗪包合物脂质体冻干粉针的研究

贾增荣, 孙英华, 王冬梅, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 制备一种新型的可供注射给药的桂利嗪(cinnarizine)羟丙基- β -环糊精(HPCD)包合物脂质体冻干粉针。**方法** 采用中和法制备桂利嗪 HPCD 包合物;采用薄膜-分散法制备桂利嗪 HPCD 包合物的脂质体,并考察其形态和粒径分布;将所得脂质体进行冻干,考察不同支撑剂对冻干脂质体形态及复溶效果的影响;同时考察包合物脂质体的体内药物动力学性质。**结果** 通过优化处方,桂利嗪包合物脂质体包封率可达到 68%,平均粒径为 128 nm;海藻糖和麦芽糖合用作支撑剂能得到外观良好且复溶合格的脂质体冻干品;药物动力学实验结果显示该包合物脂质体具有缓释效果。**结论** 该制备工艺和处方可用于制备具有较高包封率及稳定性的桂利嗪包合物冻干脂质体,并且该脂质体能改变包合物的体内药物动力学性质。

关键词: 药剂学;脂质体;薄膜分散法;桂利嗪;药物动力学;冻干;羟丙基- β -环糊精

中图分类号:R94 **文献标志码:**A

桂利嗪(cinnarizine),属于二苯哌嗪类钙离子拮抗剂,能直接扩张血管平滑肌,显著改善脑循环和冠脉循环,该药目前主要用于脑血管障碍。作为一种弱碱性药物,桂利嗪仅在 pH 值 1 以下的溶液中较易溶解,在 pH 值 3 以上的溶液中溶解度急剧减小,胃酸低者体内不易释放吸收,使得临床口服给药个体差异显著,生物利用度较差^[1]。环糊精应用于脂质体给药系统可以提高药物的包封率或载药量,还能控制药物释放,达到缓释效果^[2-3]。本实验中作者根据文献[2, 4]提出的将环糊精应用于脂质体的方法,利用环糊精和脂质体各自的优点,将包合物和脂质体整合于一个给药系统,制备可供注射给药的桂利嗪脂质体制剂,并将该包合物脂质体冻干,得到一种稳定的脂质体冻干粉针,同时考察了所制备的包合物脂质体注射给药后的药物动力学性质。

1 仪器与材料

RE52-99 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂), JY92-2D 超声波细胞粉碎机(宁波新芝科器研究所), DF-101S 集热式恒温磁力搅拌器(河南巩义英峪予华仪器厂), LS-230 Beckman Coulter 粒度测定仪(美国 Coulter Counter 公司), 高效液相色谱仪(体外样品测定: Jasco UV-2075 Plus Intelligent UV/VIS Detector, Jasco PU-2080 Plus Intelligent HPLC Pump, Jasco AS-2055 Plus Intelligent Sampler; 体内样品测定: Jasco FP-920 Intelligent Fluorescence Detector, Jasco PU-980 Intelligent HPLC Pump), JEM-1200 EX 透射电镜(日本电子公司), FDU-1100 冷冻干燥机(Tokyo Rikakikai Co., Ltd. Japan), MDF-U32V 超低温冰箱(Sanyo Electric Biomedical Co., Ltd.)。

收稿日期: 2007-04-13

作者简介: 贾增荣(1981-),女(汉族),河北沧州人,硕士研究生, E-mail jiazengrong@163.com;何仲贵(1965-),男(汉族),教授,博士,主要从事药物新剂型研究, Tel. 024-23986321, E-mail hezhonggui@gmail.com。

大豆磷脂(上海太伟药业有限公司), 胆固醇(天津博迪化工有限公司), 桂利嗪(珠海丽珠集团利民制药厂), 羟丙基- β -环糊精(西安德立生物化工有限公司)。

Wistar大鼠, 体质量(200 ± 15) g, 沈阳药科大学动物实验中心提供, 动物合格证号 辽实动字033号。

2 方法与结果

2.1 桂利嗪的含量测定

采用 HPLC 法^[5]。色谱条件: 色谱柱: Diamonsil (TM) 钻石 C₁₈ 柱(4.6 mm × 200 mm, 5 μ m); 流动相: 乙腈-0.01 mol·L⁻¹ 磷酸二氢铵缓冲液-三乙胺 (体积比 1 000:900:13), 用磷酸调节 pH 值为 4.70; 检测波长: 253 nm; 柱温: 30 ; 流速: 1 mL·min⁻¹。

精密称取桂利嗪对照品, 加流动相溶解制成质量浓度约为 400 mg·L⁻¹ 的贮备液。精密吸取一定量贮备液加流动相稀释配成质量浓度为 4、8、16、32、48、80、128、160、200 mg·L⁻¹ 的系列溶液。各精密量取 10 μ L 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以峰面积(*A*)对质量浓度(ρ)进行线性回归, 线性方程为 $A = 0.4578\rho - 0.1635$ ($r = 0.9999$)。桂利嗪峰面积与质量浓度在 4 ~ 200 mg·L⁻¹ 内呈良好的线性关系。在上述色谱条件下, 药物测定的日间与日内精密度 RSD 均小于 2%, 平均回收率为 97.1%。

2.2 桂利嗪在不同 pH 值下饱和溶解度的测定

将过量桂利嗪原料药分别加入 pH 分别为 6.84、4.98、4.00、3.05、2.02 的磷酸盐系列缓冲溶液中, 于室温下, 摇床振荡 5 d, 取出样品溶液过滤, 测定浓度, 所得结果见表 1, 桂利嗪在酸性条件下溶解度较高, 中性条件下溶解度急剧减小。

Table 1 Dissolubility of cinnarizine at different pH

pH	6.84	4.98	4.00	3.05	2.02
<i>c</i> /(mmol·L ⁻¹)	0.000	0.048	0.251	0.289	8.359

2.3 桂利嗪在不同 pH 值下表观油水分配系数的测定

配制 pH 分别为 6.84、4.98、4.00、3.05、2.02 的磷酸盐缓冲溶液(实际测定结果), 分别于(37 ± 0.5) °C 条件下与正辛醇饱和 24 h。用饱和后的正辛醇配制 70.3 mg·L⁻¹ 的桂利嗪溶液, 与饱和后的缓冲液以体积比 1:1 混合后于(37 ± 0.5) °C 恒温空气浴振荡平衡 24 h。离心分离两相, 采用 HPLC 法测定两相中的药物浓度, 按公式 $DC_{app} = \rho_a / (\rho_b - \rho_a)$ 计算各 pH 条件下桂利嗪的表观油-水分配系数 (DC_{app})。结果见表 2。由结果可知桂利嗪在不同 pH 条件下表观分配系数有较大差异, 随缓冲液碱性增强, 表观分配系数增大, 这与其结构相关, 在碱性条件下主要以分子型存在, 因此药物的疏水性更强。

Table 2 Apparent distribution coefficient (DC_{app}) of cinnarizine at different pH ($n=3$)

pH	6.84	4.98	4.00	3.05	2.02
DC_{app}	139.6	95.2	65.0	46.1	5.4

2.4 桂利嗪-环糊精包合物的制备

采用中和法制备桂利嗪 HPCD 包合物。配制一定浓度的 HPCD 水溶液, 称取处方量的桂利嗪原料药加入到上述 HPCD 溶液中, 搅拌状态下逐滴加入 0.2 mol·L⁻¹ 的盐酸, 使 pH 为 1.0, 超声使药物

溶解。用 $0.6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 NaOH 回调 pH 值至 4.0, 边滴加边搅拌 10 min, 用注射用水定容, 过滤以除去杂质及未能溶解的药物, 制得质量浓度约为 $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的桂利嗪-HPCD 包合物溶液, 药物-环糊精物质的量比为 1:3。

2.5 桂利嗪包合物脂质体的制备

以药物包封率(entrapment efficiency, E_E)为评价指标, 通过单因素试验考察表明, 药-脂质量比对包封率的影响最大, 结果见表 3。为兼顾载药量, 选用 1:20 的药脂质量比。采用薄膜-超声分散法制备桂利嗪包合物脂质体。将大豆磷脂和胆固醇(质量比 10:1)用适量无水乙醇溶解, 转移至 1 L 的茄形瓶中, 45°C 恒温水浴中减压旋转蒸发除去乙醇, 形成均匀类脂薄膜; 加入规定体积的上述桂利嗪包合物水溶液, 振摇使包合物溶液将脂质薄膜完全润湿, 继续在 45°C 恒温水浴旋转脱膜, 再加入规定量质量分数为 5% 的葡萄糖溶液稀释至一定体积, 于 45°C 水浴超声将类脂膜完全洗脱, 即得脂质体初混悬液; 首次探头超声(200 W, 单次超声 3 s 间隔 3 s)4 min, 再次探头超声(400 W, 单次超声 3 s 间隔 3 s)4 min, 分别过 0.8、0.45、0.22 μm 滤膜整粒, 即得。

Table 3 Effect of of drug to lipid ratio on entrapment efficiency of liposomes

$m(\text{drug}):m(\text{soybean phospholipid})$	1:3	1:5	1:10	1:15	1:20
$E_E/\%$	13.4	17.2	27.3	39.1	68.5

2.6 包合物脂质体的评价

2.6.1 脂质体包封率的测定

采用 Sephadex G-50 微柱离心法测定脂质体的包封率。以空白脂质体对柱子进行预饱和, 防止凝胶柱吸附含药脂质体。取脂质体 0.5 mL 上样于微型柱中, $1500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 3 min, 收集离心液, 用 0.5 mL 蒸馏水上样重复上述操作, 将 2 次离心液合并, 用无水乙醇溶解, 稀释至一定浓度按上述色谱条件进行测定, 测得微柱离心后包封于脂质体中的桂利嗪量记为 $m_{\text{entrapped}}$; 另取微柱离心前脂质体样品 0.5 mL, 重复上述加无水乙醇后的操作, 测得微柱离心前脂质体中桂利嗪的总量记为 m_{total} 。按 $E_E\%(\text{包封率})=m_{\text{entrapped}}/m_{\text{total}}\times 100$ 计算包封率。

2.6.2 方法学验证

将空白脂质体和桂利嗪 HPCD 包合物溶液分别上样, 收集每次离心后的组分, 用无水乙醇稀释, 在波长 253 nm 处分别测定紫外吸收。由于磷脂的无水乙醇溶液在 253 nm 下有一定的紫外吸收, 可以用来定性判断离心液中是否含有磷脂。图 4 仅为定性示意图, 说明被包封入脂质体的药物和游离药物可以完全分开。由图 4 可知, 脂质体在前两次离心中基本出柱, 游离药在第 4 次离心后才出柱, 该法分离度良好, 可用于所制备脂质体包封率的测定。将自制桂利嗪包合物样品上柱, 收集离心液, 分别测定被包封药物和游离药物的量, 同时测定微柱离心前脂质体样品中的含药量, 计算微柱离心法测定包封率的平均回收率为 $97.2\%(n=3)$ 。

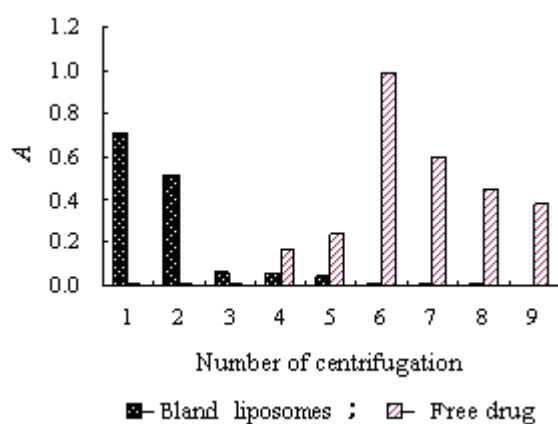


Fig. 1 Eluting profile of bland liposomes and free drug

2.6.3 包合物脂质体形态及粒度分布测定

在透射电镜下观察，该脂质体呈不规则类球形，见图 2。采用激光散射粒径分析仪测定脂质体的粒径及其分布，测定结果显示脂质体粒径范围在 70 ~ 311 nm 之间，平均粒径为 128 nm。

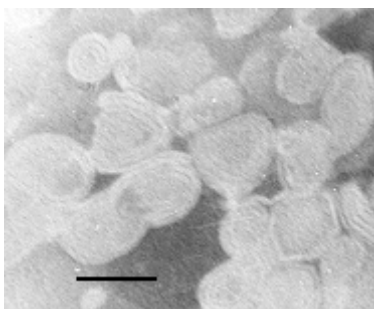


Fig. 2 Transmission electron microscopy of cinnarizine-cyclodextrin liposomes (staff=100 nm)

2.7 桂利嗪包合物脂质体冻干粉针的制备及稳定性考察

采用程序升温法制备脂质体冻干粉针。预试验表明，采取程序升温法所制备的冻干制剂效果优于单次升温法。制备 40 mL 的桂利嗪包合物脂质体，过滤分装于西林瓶中，加入各种冻干保护剂后，在 -70 超低温冰箱预冻，冻实后，转入冷冻干燥机，抽真空，-35 升华 2 h，升温至 -25 ，继续升华 12 h，升温至 10 干燥 3 h，即得脂质体冻干粉针。

2.7.1 不同支撑剂对冻干物形态的影响

脂质体冻干粉针的支撑剂一般为糖类，包括乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖等二糖，单糖类如葡萄糖，另有醇类，包括甘露醇、山梨醇等。作者考察了不同冻干保护剂及其合用对所制备的脂质体冻干粉针形态及再分散性的影响。支撑剂与磷脂质量比为 4:1，复溶时加入蒸馏水后振摇。所得冻干品外观光滑平整者说明支撑剂效果好，加入水复溶后 1 min 内呈现半透明状脂质体混悬液者，说明复溶佳。

通过对冻干保护剂进行筛选，发现甘露醇作为保护剂可使外观良好，但复溶效果很差，加水复溶不能形成半透明的脂质体溶液，而且速度慢。加蔗糖作保护剂虽然复溶效果好，但冻干品外观差，成型性不好。加麦芽糖和海藻糖为支撑剂成型性及复溶效果都较好，二者联合使用可得到外观饱满、

平整的冻干制剂，并且复溶效果好。

Table 4 Effect of different cryoprotectant on freeze-drying products

Cryoprotectant	Appearance	Reconstruction
Sucrose	Bad, shrinkage	good
Trehalose	Full, a little rough	Good
Maltose	Good, a little yellow	Not bad
Mannitol	Full, a little porous	Bad
Sucrose-mannitol	A little porous	Ordinary
Sucrose-trehalose	Good, a little porous	Good, Readily ease
Maltose-mannitol	Porous	Ordinary
Maltose-sucrose	Smooth, a little shrinkage	Good, Readily ease
Maltose-trehalose	Good, smooth, full, compact	Good, Readily ease
Trehalose-mannitol	Porous, a little rugged	Ordinary

2.7.2 冻干前后脂质体包封率及粒径变化考察

将以海藻糖-麦芽糖为冻干保护剂的处方，加入一定量蒸馏水复溶，测定包封率及粒径分布，与冻干前粒径分布进行比较。结果表明，冻干重建后，脂质体包封率下降约4%，平均粒径稍有下降，分布范围变宽，结果见表5。

Table 5 Comparison of liposomes before and after lyophilization

Index	Before lyophilization	After lyophilization
Entrapment Efficiency/%	68.5	63.6
Particle size distribution/nm	77-195	53-214
Mean diameter/nm	128	113

2.8 桂利嗪包合物脂质体体内药物动力学考察

2.8.1 桂利嗪的体内分析

桂利嗪的体内分析采用 HPLC 法，用荧光检测器对样品进行检测。色谱条件为色谱柱：Diamonsil (TM) 钻石 C₁₈ 柱 (4.6 mm × 200 mm 5 μm) 流动相：乙腈-0.01 mol·L⁻¹ 磷酸二氢铵缓冲液-三乙胺 (体积比 500:450:5)，用磷酸调节 pH 值为 4.90；检测波长：激发波长 260 nm，发射波长 315 nm；流速：1.2 mL·min⁻¹。

2.8.2 桂利嗪血浆样品处理

取 0.1 mL 血清置 5 mL 具塞玻璃试管中，加入内标(150 μg·L⁻¹ 联苯苄唑溶液)100 μL 和 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液 100 μL，用涡旋混合器振荡后，加入乙醚 1 mL，涡旋振荡 2 min，离心 5 min(3 000 r·min⁻¹)，收集上清液置另一具塞玻璃离心试管中。下层液体用乙醚 1 mL 再提取 1 次，合并上清液，于 40 水浴氮气吹干，加入 100 μL 流动相，涡旋 2 min，离心 2 min (3 000 r·min⁻¹)，取 20 μL 进样。

2.8.3 标准曲线的绘制

取 0.1 mL 空白血浆 6 份, 加入桂利嗪系列标准溶液配制成质量浓度为 25、50、125、250、500、1 000、2 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的样品, 加入内标(150 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 联苯苄唑溶液)100 μL 和 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液 100 μL , 按“2.8.2”条方法提取进样, 记录色谱图、样品峰面积(A_s)与内标峰面积(A_i)。以 A_s/A_i 的比值(R)对血药质量浓度(ρ)进行加权线性回归, 权重为 $1/\rho^2$, 得标准曲线回归方程 $R=2.06 \times 10^3 \rho - 1.34 \times 10^2$, $r=0.9938$, 血药质量浓度在 25 ~ 2 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 内与峰面积的比值呈良好的线性关系。该方法桂利嗪提取回收率平均为 83.6%, 内标提取回收率为 76.3%。日内精密度 $\text{RSD}<10\%$, 日间精密度 $\text{RSD}<13\%$ 。

2.8.4 药物动力学实验

取 185 ~ 215 g 大鼠 15 只, 随机分为 3 组, 每组 5 只。大鼠股静脉给药, 分别注射不含 HPCD 的对照溶液(pH 调至 3.0, 含质量分数为 10%的丙二醇)、桂利嗪 HPCD 包合物溶液(桂利嗪与 HPCD 物质的量比为 1:3)和桂利嗪包合物脂质体, 剂量为 $3.75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 分别于给药后 5、15、30 min, 1、2、3、4、6、8、12 h 静脉取血 0.5 mL, 10 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取 0.1 mL 血浆备用, 药物动力学实验结果见图 3, 采用统计距原理处理数据, 结果见表 6。

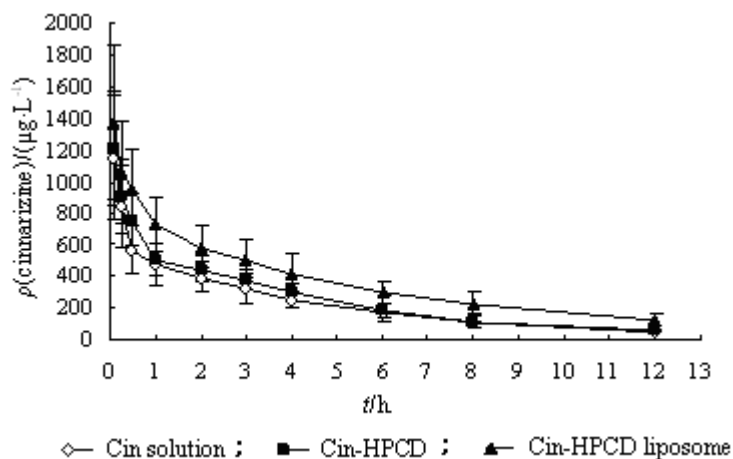


Fig. 3 Serum concentration-time profiles of cinnarizine after intravenous administration of 3 different formulations

Table 6 Pharmacokinetics parameters for cinnarizine after three different formulations of cinnarizine

Parameters	Free drug	Cinnarizine-HPCD complex	Liposomes
$t_{1/2}/\text{h}$	3.7	3.5	4.7
$\text{AUC}_{0-\infty}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h})$	2 999.4	3 311.6	5 273.9
$\text{AUMC}_{0-\infty}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h})$	15 103.1	15 902.2	29 697.9
T_{MR}/h	5.10	4.84	5.51
$\text{CL}/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	0.26	0.23	0.15

3 讨论

处方前研究表明, 桂利嗪在酸性条件下溶解度较高, 中性条件下溶解度急剧减小, 故采用中和法制备桂利嗪-HPCD 包合物, 先调节溶液 pH 值使桂利嗪溶解, 药物以溶解状态存在, 易于进入环糊精的疏水性空腔, 然后回调 pH 值, 从而制得包合物。

通常对于亲脂性好或亲水性好($\log P > 4.5$ 或 $\log P < -0.3$)的药物比较容易制备成脂质体, $\log P$ 值在 1.70 到 4 之间的药物包封成脂质体后, 将倾向于较迅速的渗漏。根据实验结果, 桂利嗪在近中性条件下的油-水分配系数 P 值为 139.6, $\log P$ 为 2.1。 $\log P$ 在此范围内的药物其脂质体包封率应不高。通过预实验发现, 单纯药物脂质体的包封率很低, 只有 10%左右。将药物包进环糊精后再制备脂质体, 通过正交实验优化包封率达到 70%左右, 包封率提高了约 6 倍。环糊精包合物制备的脂质体可以提高某些难以包入脂质体的药物的包封率, 为这类药物制备脂质体提供了可能, 同时又能弥补单纯环糊精包合制剂不能控制药物体内行为的缺陷。

文献报道亲水性的环糊精如 HP- β -CD 或 β -CD 很少导致药物从脂质体中渗漏^[6], 可能是因为磷脂分子和环糊精作用力较小, 但由于环糊精与胆固醇的结合能力较强, 可能会摄取磷脂双分子层中的胆固醇, 导致药物泄漏。在本实验中, 磷脂与胆固醇的质量比选定为 10:1, 胆固醇用量较小。胆固醇在脂质体中可以起到稳定磷脂双层膜的作用, 由于该制剂最终采用了冻干工艺处理, 脂质体的放置稳定性问题得以解决, 胆固醇用量减少不会影响脂质体的储存稳定性。

采用冷冻干燥法制备桂利嗪包合物脂质体, 有利于在低温真空条件下保证桂利嗪及磷脂的化学稳定性。文献[7]报道二糖的冻干保护效果优于单糖和多醇, 其原因在于冻干过程中二糖能有效替换与卵磷脂极性头基相结合的水, 并保持脂质体膜的柔韧状态, 防止脂质体的聚集和融合。在所用的 4 种冻干保护剂中, 海藻糖和麦芽糖防止脂质体聚集和融合的效果最好, 且成型性也好, 二者联合使用能够得到外观良好且复溶效果佳的冻干产品。

通过统计矩的非隔室动力学理论分析体内药物动力学实验结果表明, 所制备的桂利嗪包合物脂质体在血浆中有明显的缓释效果, 血药浓度大于对照组和 HPCD 包合物组。HPCD 对桂利嗪的体内药物动力学性质没有产生明显影响, 而把包合物载入脂质体后能明显改变药物的体内药物动力学性质, 达到缓释效果。

4 结论

将水难溶性药物桂利嗪制备成环糊精包合物后, 再载入脂质体, 采用麦芽糖和海藻糖合用作为保护剂进行冻干处理, 得到稳定且具有较高包封率的包合物脂质体。大鼠静脉给药后, 与单纯药物溶液和药物 HPCD 包合物相比, 脂质体可以改变包合物的体内药物动力学行为。

参考文献:

- [1] TOKUMURA T, TSUSHIMA Y, TATSUISHI K, et al. Evaluation of bioavailability upon oral administration of cinnarizine-beta-cyclodextrin inclusion complex to beagle dogs [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1985, 33(7): 2962-2967.
- [2] MC CORMACK B, GREGORIADIS G. Drugs-in-cyclodextrins-in-liposomes: A novel concept in drug delivery [J]. Int J Pharm, 1994, 112(3): 249-258.
- [3] MC CORMACK B, GREGORIADIS G. Drugs-in-cyclodextrins-in-liposomes: approach to controlling the fate of water insoluble drugs *in vivo* [J]. Int J Pharm, 1998, 162 (1/2): 59-69.

- [4] MC CORMACK B, GREGORIADIS G. Entrapment of cyclodextrin-drug complexes into liposomes: Advantages in drug delivery [J]. *J Drug Targeting*, 1994, 2(5): 449-454.
- [5] 张天虹, 赵春顺, 林昀, 等. 羟丙基- β -环糊精对桂利嗪稳定性的影响[J]. *沈阳药科大学学报*, 2004, 21(9): 241-244.
- [6] NISHIJO J, SHIOTA S, MAZIMA K, et al. Interactions of cyclodextrins with dipalmitoyl, distearoyl, and dimyristoyl phosphatidyl choline liposomes. A study by leakage of carboxyfluorescein in inner aqueous phase of unilamellar liposomes [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2000, 48(1): 48-52.
- [7] STRAUSS G, SCHURTENBDRGER P, HAUSER H. The interaction of saccharides with lipid bilayer vesicles: stabilization during freeze-thawing and freeze-drying[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1986, 858(1):169-180.

Studies on freeze-drying liposomes encapsulating cinnarizine-cyclodextrin complexes

JIA Zeng-rong, SUN Ying-hua, WANG Dong-mei, HE Zhong-gui

(*School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

Abstract: **Objective** To prepare a new kind of freeze-drying liposome containing cinnarizine hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD) complex for intravenous administration. **Methods** The cinnarizine HPCD complex was prepared using neutralization method. Liposomes containing the cinnarizine HPCD complex were prepared by the film-dispersion method, and the particle morphology and size distribution were also determined. Freeze-drying liposomes were prepared and the effect of different cryoprotectant on the appearance and reconstruction of freeze-drying liposome were evaluated. The pharmacokinetics of the liposome after intravenous injection was studied. **Results** The entrapment efficiency of optimized liposome formulation reached 68% and the particle size was 128 nm. Freeze-drying liposomes with good appearance and reconstruction could be attained by using the combination of maltose-trehalose as cryoprotectants. Results showed that liposomes encapsulating cinnarizine cyclodextrin complexes had a sustained release effect. **Conclusion** The results suggest that the conditions and technology are practical to prepare a freeze-drying liposome containing cyclodextrin complex with high entrapment efficient and stability. The pharmacokinetics of the drug cyclodextrin complex can be altered by encapsulating into liposomes.

Key words: pharmaceutics; liposome; film-dispersion method; cinnarizine; pharmacokinetics; freeze-drying; hydroxypropyl- β -cyclodextrin

(本篇责任编辑 高明)