

伊维菌素纳米乳注射液的研制与质量 安全性评价

刘根新^{1,3}, 张继瑜^{2*}, 吴培星², 李剑勇², 刘英¹, 周绪正², 魏小娟², 牛建荣², 胡宏伟¹

(1. 甘肃农业大学, 兰州 730060; 2. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 兰州 730050;

3. 甘肃畜牧工程职业技术学院, 武威 733006)

摘要: 本研究旨在研制伊维菌素纳米乳注射液(5%)并对其理化性能、载药量、稳定性和急性毒性进行评价。采用伪三元相图法进行处方筛选,在常温下,以黏度、电导率、折光率、Z电位、平均粒径为指标考察纳米乳的理化性能;在不同的温度、光照和湿度条件下以药物含量为指标考察纳米乳的稳定性;采用 HPLC 法测定载药量,用小鼠灌胃的方法进行急性毒性研究。结果表明,该纳米乳在透射电镜下观察其乳滴呈球状,平均粒径为 70 nm;不同温度、光照和湿度条件下含量无明显变化,稳定性良好;小鼠急性毒性试验表明该纳米乳注射液(0.1%)属于实际无毒。结果提示,本研究研制的伊维菌素纳米乳注射液(5%)制备简单,是一种质量稳定、安全性高的新制剂。

关键词: 伊维菌素; 纳米乳; 伪三元相图; 性能评价

中图分类号: S859.5

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2011)08-1161-07

Preparation and Property Evaluation of Ivermectin Nanoemulsion for Injection

LIU Gen-xin^{1,3}, ZHANG Ji-yu^{2*}, WU Pei-xing², LI Jian-yong²,

LIU Ying¹, ZHOU Xu-zheng², WEI Xiao-juan², NIU Jian-rong², HU Hong-wei¹

(1. *Gansu Agricultural University, Lanzhou 730060, China*; 2. *Lanzhou Institute of Animal and Pharmaceutical Veterinary Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730050, China*; 3. *Gansu Polytechnic College of Animal Husbandry & Engineering, Wuwei 733006, China*)

Abstract: This experiment was conducted to study the preparation of ivermectin nanoemulsion (5%) and its physicochemical properties, drug loading efficiency, stability and acute toxicity were evaluated. The physicochemical properties of ivermectin nanoemulsion was tested by the pseudoternary phase diagram method with the index of viscosity, conductivity, refractive property, Z potentiometer and average diameter in normal temperature; The stability of ivermectin nanoemulsion was investigated with the index of drug loading efficiency in different temperature, illumination and humidity; The acute toxicity was evaluated with the method of rat oral perfusion while the drug loading efficiency was detected by HPLC method. The results were as follows: 1) The ivermectin nanoemulsion was small spherical drops when observed by the electron microscopy and the average diameter was about 70 nm; 2) The ivermectin nanoemulsion was stable in different temperature, illumination and humidity; 3) The nanoemulsion (0.1%) was innocuous for mice when tested by the acute toxicity test. These results indicated that the preparation methods of ivermectin nanoemulsion (5%) was simple, and the preparation of ivermectin nanoemulsion was stable and with high safety quality.

收稿日期: 2011-01-23

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)重大课题(2006AA10A203)

作者简介: 刘根新(1968-), 男, 宁县人, 副教授, 博士生, 主要从事中兽医教学工作 and 兽医药物研制, E-mail: gsxmgclgx@163.com; Tel: 15352127535

* 通讯作者: 张继瑜, E-mail: infzjy@sina.com

Key words: ivermectin; nanoemulsion; pseudo-ternary phase diagrams; property evaluated

伊维菌素(Ivermectin, IVM)是阿维菌素的衍生物,是目前世界上较优秀的广谱抗寄生虫药,其主要成分为 22,23-二氢阿维菌素 B1a。IVM 具有广谱、高效、用量小和安全等优点,对体内外寄生虫特别是线虫和节肢动物均具有高效驱杀作用^[1]。但是 IVM 几乎不溶于水,严重制约着该类药物的使用。目前,虽然伊维菌素已制成预混剂、片剂、软膏剂、溶液剂、注射剂、透皮剂等常规剂型及缓释丸剂、埋植剂、微球剂等新剂型^[2-7],但未见有伊维菌素纳米乳注射液的研究报道。阿维菌素作为一类重要的抗生素,已经成为一种农用和兽用的高效生物源杀虫剂^[8]。研究伊维菌素纳米乳剂对于广泛研究阿维菌素类药物以及其它水难溶性药物的纳米乳剂具有重大的意义。

纳米乳(Nanoemulsion)是由表面活性剂、助表面活性剂、油相、水相组成的一种稳定透明的胶体分散系统,其粒径在 10~100 nm。纳米乳制备不需要特殊的设备,操作简单,且易于保存。由于粒径小,可采用过滤灭菌,作为一种新型药物载体,纳米乳制剂具有低黏度、稳定性好、吸收迅速、靶向释药、能显著提高药物的生物利用度、能极大提高难溶性药物在水中的溶解性、可以降低药物的毒副作用等特点^[9-12]。近年来,国内外用新型纳米乳载体对传统的、难溶性、药效高的药物进行改造,制备出了良好的药物传递系统^[13-21]。纳米乳可以广泛应用于农药、食品保鲜剂、防腐剂、兽药研制等,应用前景广阔^[22]。随着研究的深入及应用进一步引起了人们对药用纳米乳剂研究的重视。

本研究通过制备、评价伊维菌素的纳米乳剂新剂型,为水难溶性药物纳米乳剂的制备提供可靠的研究方法和思路。

1 材料与方法

1.1 试验材料

JEM1200EX 投射分析电镜(日本电子光学公司);Zetasizer Nano ZS ZEN 3600 激光动态散射仪(英国 Malvern 公司);NDJ-1 型旋转式黏度计(上海天平仪器厂);Agilent 1100 series 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);RH-KT/C 型恒温磁力搅拌器(IKA®, 德国);TGC-16C 台式高速离心机(上海安亭科学仪器厂);BS214S 电子天平(德国 Satorius 公司);HZ8802S 恒温水浴震荡床(化利达实验设备有

限公司)。

IVM 原药(由中国药品生物制品检定所提供);泊洛沙姆 188、聚氧乙烯氢化蓖麻油 Cremophor RH40(德国 BASF 公司);大豆卵磷脂(天津市光复精细化工研究所)、Tween-80、OP 乳化剂(天津福晨化学试剂厂);蓖麻油、油酸乙酯(天津光复化学试剂厂);注射用大豆油、肉豆蔻酸异丙酯(IPM, 上海高维实业有限公司);异丙醇、乙醇、丙三醇、1,2-丙二醇、正丁醇等均为分析纯。

1.2 试验方法

1.2.1 表面活性剂的筛选 将非离子型表面活性剂(SF)泊洛沙姆 188、Cremophor RH40(聚氧乙烯氢化蓖麻油)、OP 乳化剂(聚氧乙烯辛基苯基醚)、大豆卵磷脂、Tween-80 配成 $18 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的胶束水溶液,考察 IVM 在各胶束溶液中的溶解度。用 HPLC 法测定 IVM 在各胶束溶液中的溶解度。以胶束溶液中 IVM 溶解度最大的作为试验用表面活性剂。

1.2.2 油相的筛选 选择大豆油、蓖麻油、肉豆蔻酸异丙酯、油酸乙酯不同碳链长短的油,黏度大小依次为蓖麻油>大豆油>肉豆蔻酸异丙酯>油酸乙酯。分别取上述四种油适量,置于具塞锥形瓶中,加入过量的 IVM, $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴振摇 24 h 达到平衡。用 HPLC 法测定 IVM 在各油相中的溶解度。以 IVM 溶解度最大的油为试验用油。

1.2.3 助表面活性剂的选择 将“1.2.1”所选的表面活性剂和 5 种短链的助表面活性剂(CoSf),即乙醇、异丙醇、1,2-丙二醇、正丁醇、丙三醇按质量比(K_m 为 1:1、2:1、3:1)混合作为混合表面活性剂,再将“1.2.2”选择的油相分别与各种混合表面活性剂按质量比 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 混匀,在磁力搅拌下用超纯水滴定,观察各体系的变化,记录体系由浑浊变澄清时的临界加水量。滴定过程可借助丁达尔现象和偏光显微镜来判断是否形成了纳米乳。评价标准:液体外观透明,流动性良好且有丁达尔现象,偏光显微镜观察无双折射现象,投射电镜观察其粒径在 10~100 nm 则为纳米乳;液体透明,黏度大有双折射现象则为液晶态;液体不透亮成白色乳样则为普通乳。通过体系能否形成纳米乳从而确定助表面活性剂。

1.2.4 IVM 纳米乳的制备 采用滴定法绘制伪

三元相图^[23],将 Tween-80 与正丁醇按 Km 为 1:1、2:1、3:1 混匀后,再与油酸乙酯按不同比例混合,称取一定量的 IVM 加入其中混匀,磁力搅拌下用超纯水滴定到体系形成透亮的纳米乳(载药量达到 5%),记录临界加水量。分别以 SF-CoSF、Oil、Water 作为相图的 3 个顶点绘制相图确定纳米乳的界限。

1.2.5 纳米乳类型的鉴别 采用离心法^[24]、染色法^[25]鉴别。取“1.2.4”制备的 IVM 纳米乳适量,离心(15 000 r·min⁻¹)15 min。结果未见分层,仍为澄清,淡黄色纳米乳。染色法是利用水溶性染料亚甲蓝(蓝色)和油溶性染料苏丹红(红色)在纳米乳中扩散的快慢来判断纳米乳的类型,若蓝色扩散快于红色则为 O/W 型纳米乳,反之为 W/O 型纳米乳。

1.2.6 纳米乳形态观察 取试验制备的 IVM 纳米乳(5%)适量,用 2% 的磷钨酸负染,于透射电镜下观察。

1.2.7 纳米乳粒度分析 取试验制备的 IVM 纳米乳(5%)适量,用适量超纯水稀释后用激光粒度测定仪进行测定。

1.2.8 IVM 纳米乳含量的测定 用 HPLC 法进行测定,色谱条件:甲醇:水=85:15;流速 1.0 mL·min⁻¹;检测波长 245 nm;柱温 40℃;进样量 10 μL。纳米乳加流动相适量,超声 30 min,放冷至室温,摇匀,用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,即可进样检测。

1.2.9 IVM 纳米乳的急性毒性试验 健康小白鼠观察喂养 3 d 后,剔除不合格小鼠,称体质量编号

随机分组,每组 10 只,雌雄各半。采用灌胃法,按 5、6.58、8.66、11.4、15 g·kg⁻¹ 经口一次给稀释后的 IVM 纳米乳(0.1%),给药前禁食 8 h,不限制饮水,观察记录各组动物给药后的症状、体征、死亡数目和时间。

2 结果

2.1 处方设计与筛选

2.1.1 表面活性剂的筛选 IVM 的溶解度大小顺序: Cremophor RH40>泊洛沙姆 188> OP 乳化剂> Tween-80>大豆卵磷脂。前三者对 IVM 的溶解性差别不是很大。故初步选前三者为表面活性剂。

2.1.2 油相的筛选 IVM 在油酸乙酯中的溶解度最大,为 26 mg·kg⁻¹,IPM 次之,为 24 mg·kg⁻¹。这可能与油酸乙酯的碳链及黏度有关,有利于 IVM 在油中的分布和溶解。故选油酸乙酯为油相。

2.1.3 助表面活性剂的选择 纳米乳能形成的体系:OP 乳化剂-1,2-丙二醇(丙三醇、PEG400、正丁醇)-油酸乙酯-水;Cremophor RH40-1,2-丙二醇(PEG400)-油酸乙酯-水;Tween-80-正丁醇(1,2-丙二醇、PEG400)-油酸乙酯体系形成纳米乳的难易程度、载药量、稳定性及毒性试验综合确定最佳体系为 Cremophor RH40-1,2-丙二醇(PEG400)-油酸乙酯-水。

2.2 IVM 纳米乳的制备

IVM 纳米乳的伪三元相图见图 1,结果表明,当 Km=2:1 时纳米乳区面积最大。

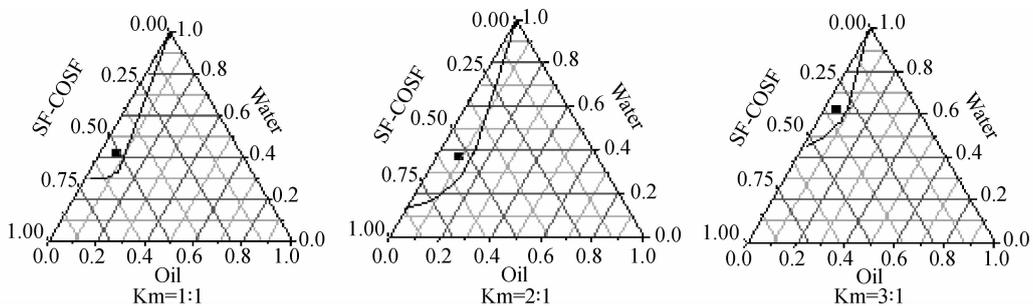


图 1 Tween-80+正丁醇+油酸乙酯体系的伪三元相图

Fig. 1 Pseudotertiary phase diagram composed of Tween80-n-butanol-ethyl oleate

2.3 纳米乳类型的鉴别

纳米乳类型的鉴别结果表明,本试验研制的 IVM 纳米乳为 O/W 型。

2.4 IVM 纳米乳的含量测定

2.4.1 方法专属性考察 分别取伊维菌素对照

品、伊维菌素微乳,分别进样 10 μL,分别测定,记录色谱图。结果见图 2 和 3。由图 3 可知,辅料和试剂不干扰药物的测定。

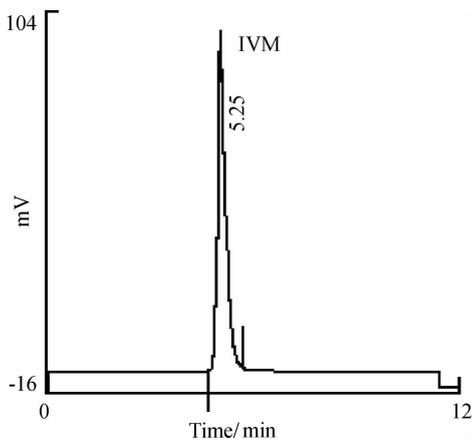


图2 伊维菌素色谱分析
Fig. 2 Chromatogram of ivermectin

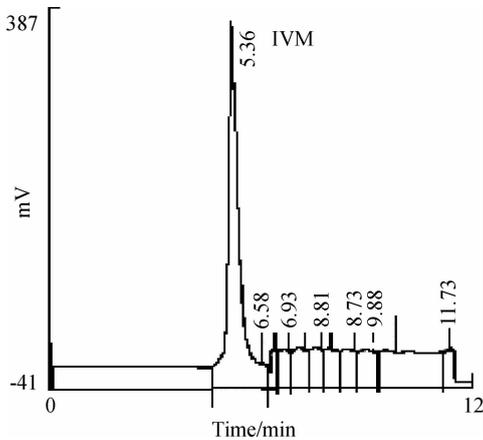


图3 伊维菌素微乳色谱分析
Fig. 3 Chromatogram of ivermectin nanoemulsion

2.4.2 对照品溶液制备 精密称取伊维菌素对照品 0.0111 g,以流动相溶解配置成浓度 $111.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为储备液。精密量取上述储备液 0.2、0.6、1.0、3.0、6.0、10.0 mL,分别置 10 mL 的容量瓶中,加流动相定容、摇匀,作为对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液制备 精密称取样品适量,置于 100 mL 容量瓶中,加流动相适量,超声 30 min,放冷至室温,摇匀,用微孔滤膜($0.45 \mu\text{m}$)滤过,即得。

2.4.4 标准曲线与线性范围 分别取上述对照溶液 $10 \mu\text{L}$ 进样测定。以对照品溶液浓度(c)为纵坐标,峰面积的平均值(A)为横坐标作图,绘制标准曲线,并计算得回归方程: $y = 0.032x + 0.2803$ 。 $R^2 = 0.9999$ 。结果表明,伊维菌素浓度为 $2.22 \sim 111.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时有良好的线性关系。

2.4.5 精密度试验 取伊维菌素标准曲线中 $60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液,重复进样 5 次,每次进样

$10 \mu\text{L}$,依法测定峰面积,计算得出 RSD 为 0.31%,结果证实方法精密度良好。

2.4.6 回收率试验 分别精密量取伊维菌素对照品储备液 3.0、6.0、7.0 mL,置 10 mL 容量瓶中,加入处方量的空白微乳,按外标法进行测定,并计算回收率。其平均回收率为 99.6%,RSD 为 0.60%。

2.4.7 样品含量测定 精密称取伊维菌素微乳液约 0.2 g,置于 100 mL 的容量瓶中,按“2.4.3”方法制备供试品溶液,按外标法计算伊维菌素含量。按上述色谱条件测定峰面积,计算样品中伊维菌素含量。

2.5 纳米乳的性能评价

2.5.1 纳米乳的形态 纳米乳呈球型,大小均匀,微乳滴之间界限清晰,表面平滑,乳滴平均粒径为 $53 \text{ nm} \pm 2.3 \text{ nm}$ (图 4)。

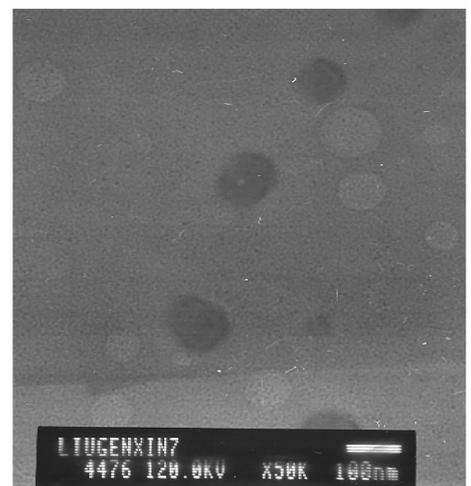
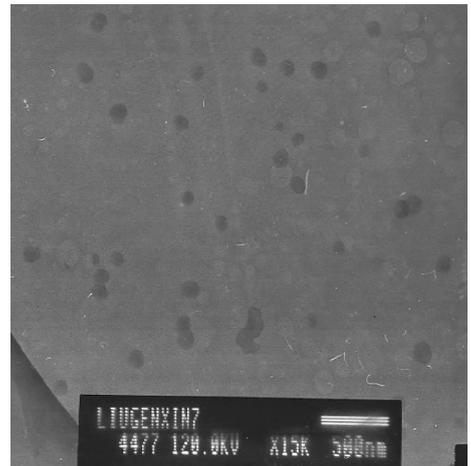


图4 IVM 纳米乳的透射电镜照片
Fig. 4 The electron microscope of ivermectin nanoemulsion

2.5.2 粒径和粒度分布研究 纳米乳的粒径与

粒度分布见图 5。结果表明:稀释后的 IVM 纳米乳粒径主要分布在 10~100 nm,平均粒径 70 nm(图 5)。

2.5.3 纳米乳的基本理化性质考察 分别考察了空白纳米乳和“2.2”制备的伊维菌素纳米乳(5%)的黏度、电导率、折光率、Z 电位和平均粒径(表 1)。

空白纳米乳中加入药物以后,电导率显著增加,粒度增加,Z 电位、黏度、折光率无明显变化。

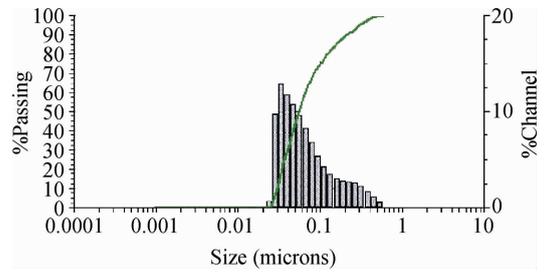


图 5 IVM 纳米乳的粒度分布

Fig. 5 The diameter distributes of ivermectin nanoemulsion

表 1 纳米乳的理化性质测定($n=5$)

Table 1 The physicochemical property measurement of nanoemulsion($n=5$)

样品 Sample	黏度/($\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) Index of viscosity	电导率/ ms^{-1} Conductivity	折光率 Refractive property	Z 电位/mV Z potentiometer	平均粒径/nm Average diameter
空白纳米乳 Blank nanoemulsion	7.02 ± 0.01	139.00 ± 1.43	1.26 ± 0.04	-1.35	62.0 ± 1.2
IVM 纳米乳 Nanoemulsion of IVM	7.13 ± 0.06	144.00 ± 2.31	1.37 ± 0.01	-1.41	70.0 ± 2.3

2.5.4 稳定性考察 IVM 纳米乳(5%)于室温放置 150 d 仍保持澄清透明,无分层、药物析出现象。将 IVM 纳米乳放置于高温(40、60 $^{\circ}\text{C}$)、低温(4 $^{\circ}\text{C}$)及光照(4 500 \pm 500)lx 下进行试验,于 5、10 d 取样测定,含量考察结果见表 2。

IVM 纳米乳的质量稳定,在上述条件下粒度和含量无明显变化。将“2.2”制备的 IVM 纳米乳分别加水稀释至浓度分别为 4%、3%、2%、1%、0.5%,采用上述同样的方法进行试验均质量稳定。

表 2 稳定性试验结果

Table 2 The results of stable tests

时间/d Time	4 $^{\circ}\text{C}$	40 $^{\circ}\text{C}$	60 $^{\circ}\text{C}$	光照 Illumination	相对湿度 92.5% Relative humidity
0	100.0	99.7	99.6	100.1	99.7
5	99.7	99.8	100.0	99.9	100.2
10	99.3	100.0	99.4	99.7	99.8

2.6 IVM 纳米乳的急性毒性试验

IVM 纳米乳(0.1%)给药剂量达到 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,小鼠的死亡率为 0%,属于实际无毒范围,该试验也说明 IVM 纳米乳在这个浓度条件下其所采用的辅料也属实际无毒。

3 讨论

3.1 O/W 型纳米乳剂可以有效提高药物的溶解度^[10]。IVM 几乎不溶于水,作为良好的抗寄生虫药

物,研究广泛^[2-7]。目前还没有见到该药物的纳米乳剂剂型的研究报道。本研究成功制备了 IVM 的 O/W 型纳米乳剂,且通过一系列试验证明其性质稳定,可以加水大量稀释。同时,该纳米乳剂可以有效提高 IVM 的药物含量,载药量高达 5%。

3.2 纳米乳剂中的不同组分对药物的性质和结构没有直接影响。本研究采用 HPLC 法测定 IVM 的含量,直接用调好 pH 值的流动相破乳、稀释、定容,用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤器过滤后进样,结果表

明:纳米乳中其它辅料对 IVM 的测定没干扰,该方法简便易行灵敏度高,重现性好。

3.3 纳米乳是含有有一定量表面活性剂、助表面活性剂、油和水的一个有机体,其对药物的增溶作用取决于油相、表面活性剂和助表面活性剂^[26]。本研究通过试验比较了不同油相、表面活性剂、及助表面活性剂对 IVM 的增溶作用,充分证明了这一点。但是,纳米乳剂因含有一定量的表面活性剂和助表面活性剂,这些成分对动物体都有不同程度的毒性或者副作用,而且这些成分和载药量的大小也对纳米乳剂的稳定性有一定的影响^[27-28]。临床应用时需要对其进行安全性和稳定性等方面的综合评价。该研究对由 Tween-80、正丁醇和油酸乙酯组成的纳米乳剂进行了综合评价,认为该制剂为稳定、安全、成本低廉的良好药物剂型。

3.4 采用拟三元相图结合纳米乳的稳定性考察能够在有效降低表面活性剂和助表面活性剂的情况下制备出适宜的药用纳米乳,而且制备条件简单、易行。本试验采用拟三元相图成功制备了 IVM 纳米乳剂。

通过对伊维菌素纳米乳的制备及检测方法的研究为阿维菌素类药物的广泛使用开创了新途径,对开发利用纳米乳作为药物剂型并解决水难溶性药物的使用提供了新的研究途径。

4 结 论

本研究采用拟三元相图用 Tween-80、正丁醇、油酸乙酯和水成功制备了伊维菌素 O/W 型纳米乳剂(5%)。该纳米乳呈乳滴呈球状,平均粒径为 70 nm;不同温度、光照和湿度条件下含量无明显变化,稳定性良好;小鼠急性毒性试验表明该纳米乳注射液(0.1%)属于实际无毒。

参 考 文 献:

- [1] DAVID W F. Analytical profiles of drug substances [J]. *Ivamectin*, 1988, 17:155.
- [2] 王敏儒,陈杖榴,冯洪辉. 伊维菌素聚乳酸微球制备条件的优化及药物含量测定[J]. 华南农业大学学报, 1998, 19(4):5-9.
- [3] 蒲文兵,杨帆,宋刚华,等. 伊维菌素(维力加)注射液对羊体内外寄生虫的驱虫试验[J]. 中国动物传染病学报, 2009, 17(1):54-57.
- [4] 赵永星,张雪晓,孙倩,等. 注射用伊维菌素亚微乳的制备及其稳定性研究[J]. 中国兽药杂志, 2010, 44(6):27-29.
- [5] 朱晓娟,李引乾,侯勃,等. 伊维菌素脂质体的制备及其质量评价[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2010, 38(4):24-30.
- [6] SHOOP W L, MROZIK H, FISHER M H. Structure and activity of avermectina and milbermycins in animal health[J]. *Vet Parasitol*, 1995, 59:139-156.
- [7] 夏晓静,周建平,王翔,等. 伊维菌素聚乳酸微球的制备[J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(5):429-432.
- [8] BLOOM R A, MATHESON I I I. Environmental assessment of avermectin by the US food and drug administration[J]. *Vet Parasitol*, 1993, 48(1-4):281-294.
- [9] UCHEGBUI F, VYAS S P. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 1998, 172(1):33-70.
- [10] 王晓黎,蒋雪涛,刘皋林,等. O/W 型微乳对水难溶性药物增溶作用的研究[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(1):84-86.
- [11] YILMAZ E, BORCHERT H H. Design of a phyto-sphingosine-containing, positively-charged nanoemulsion as a colloidal carrier system for dermal application of ceramides [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 60:91-98.
- [12] NORNOO A O, CHOW D S. Cremophor-free intravenous microemulsions for paclitaxel II. Stability, *in vitro* release and pharmacokinetics[J]. *Int J Pharm*, 2008, 349:117-123.
- [13] TRIMMLKE T, CHAIX C, DELAIR T. Interfacial depositon offunctionalized copolymers onto nanoemulsions produced by the solvent displacement method [J]. *Colloid Polym Sci*, 2001, 279(1):784-792.
- [14] SHAFIQ S, SHAKEEL F, TALEGAONKAR S, et al. Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66(2):227-243.
- [15] 毛世瑞,张磊,李茗,等. 硫酸沙丁胺醇油包水型口服纳米乳的制备及小肠吸收考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(6):401-404.
- [16] 吴旭锦,欧阳五庆,朱小甫,等. 黄芩甙纳米乳的制备[J]. 精细化工, 2007, 24(5):470-472.
- [17] 龚明涛,张钧寿,戴晓鸣. 羟喜树碱纳米乳在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(4):324-327.
- [18] 何蕾,王桂玲,张强. 紫杉醇纳米乳剂的体内外考察[J]. 药学学报, 2003, 38(3):227-230.
- [19] 孙红武,欧阳五庆. 黄连素口服纳米乳的研制、质量及

- 安全性评价[J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2007, 25(1):60-65.
- [20] 李先红,刘榛榛. 醋酸泼尼松龙纳米乳的制备[J]. 海峡药学,2006, 18(1):31-33.
- [21] 杨青艳,吴道澄,吴 红,等. 氟尿嘧啶纳米乳剂的制备与性质[J]. 解放军药学学报,2005, 21(3):170-173.
- [22] LAWRENCE M J, REES G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2005,45(1):89-121.
- [23] PONS R,CARRERA I,CAELLES J,et al. Formation and properties of mini-emulsions formed by microemulsions dilution[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2003,106:129-146.
- [24] SCHECHTER R S. Microemulsions and related systems[M]. New York:Marcel Dekker,1998:1-200.
- [25] HO H O, HSIAO C C, SHEU M T. Preparation of microemulsions using polyglycerol fatty acid esters as surfactant for the delivery of protein drugs[J]. *J Pharm Sci*,1996,85(2):138-143.
- [26] 姚 静,周建平,杨宇欣,等. 微乳对难溶性药物增溶机理的研究[J]. 中国药科大学学报,2004,35(6):495-498.
- [27] 沈 熊,吴 伟. 自乳化和自微乳化释药系统[J]. 复旦大学学报(医学版),2003,30(2):180-183.
- [28] 陈 婧,刘彩霞,朱晓薇. 影响微乳形成因素的研究[J]. 天津中医药大学学报,2007,26(1):31-33.

(编辑 白永平)