

CI-921 混合胶束的制备及透析拟合法测定胶束的包封率

周卫赛¹, 吴子梅², BAGULEY Bruce C.³, 李彩宾¹, 张文丽^{1*}, 刘建平^{1**}

(¹中国药科大学药剂学教研室,南京 210009; ²奥克兰大学医药与健康学院,奥克兰 114,新西兰;
³奥克兰大学肿瘤研究中心,奥克兰 114,新西兰)

摘要 研制 CI-921 混合胶束(CI-Micelles),建立 CI-Micelles 包封率的测定方法,并对胶束进行处方优化和体外表征。采用薄膜分散法制备 CI-Micelles,通过透析法分离 CI-Micelles 的游离药物和载药胶束,测定药物含量,得到包封率和载药量的测定值,利用方程拟合法推算出 CI-Micelles 包封率和载药量的真实值。考察聚合物的总量、两种聚合物用量的比例和水合介质的种类对胶束粒径分布、包封率和载药量的影响;考察载药胶束 4 °C 下 6 d 内的放置稳定性。结果表明,以总聚合物浓度为 72 mg/mL,Pluronic F127 与 Solutol HS15 质量之比为 1:2,5% 葡萄糖溶液为水合介质时制备的 CI-Micelles 具有最佳的包封率(>90%)和粒径分布(17~25 nm,分布系数<0.210),在 4 °C 下放置 6 d,包封率及粒径均无显著变化。本实验所建立的新型包封率的测定方法——透析拟合法可以用来考察难以达到漏槽条件的弱碱性药物小粒径胶束的包封率。利用混合配比的聚合物材料 Pluronic F127 和 Solutol HS15 制备的 CI-Micelles 粒径分布均匀,包封率和载药量高,稳定性较好。

关键词 CI-921; Pluronic F127; Solutol HS15; 混合胶束; 透析拟合法; 包封率

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)05-0575-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160512

引用本文 周卫赛,吴子梅,BAGULEY Bruce C. ,等. CI-921 混合胶束的制备及透析拟合法测定胶束的包封率[J]. 中国药科大学学报, 2016,47(5):575-580.

Cite this article as: ZHOU Weisai, WU Zimei, BAGULEY Bruce C. , et al. Preparation of CI-921 mixed micelles and determination of its entrapment efficiency by method of dialysis and fitting[J]. J China Pharm Univ, 2016,47(5):575-580.

Preparation of CI-921 mixed micelles and determination of its entrapment efficiency by method of dialysis and fitting

ZHOU Weisai¹, WU Zimei², BAGULEY Bruce C.³, LI Caibin¹, ZHANG Wenli^{1*}, LIU Jianping^{1**}

¹Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

²School of Pharmacy, Faculty of Medical and Health Sciences, the University of Auckland, Auckland 114, New Zealand;

³Auckland Cancer Society Research Centre, University of Auckland, Auckland 114, New Zealand

Abstract The aim of this research were to prepare CI-921 mixed micelles (CI-Micelles), to establish a method for determining the entrapment efficiency of CI-Micelles, to optimize the formulation and to evaluate their *in vitro* properties. CI-Micelles were prepared by film dispersion. Dialysis and fitting were used to calculate true entrapment efficiency (EE) and drug loading (DL) of CI-Micelles. The influences of polymer concentration, polymer radio and hydrating media on the entrapment efficiency, drug loading and particle-size were investigated. The stability at 4 °C in 6 days was evaluated. The optimal formulation of CI-921-Micelles consisting of polymer concentration of 72 mg/mL, a mass ratio of Pluronic F127/Solutol HS15 at mass ratio of 1:2 and 5% glucose solution as hydrating medium, showed a EE of more than 90%, and mean particle-size of 17-25 nm and PDI < 0.210. There were no significant changes to CI-Micelles in EE and particle-size after treatment at 4 °C for

收稿日期 2015-12-17 通信作者 * Tel:025-83271293 E-mail:zwllz@163.com

* * Tel:025-83203784 E-mail:liujianpingljp@hotmail.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81503005);江苏省自然科学基金资助项目(No. BK20140669);江苏高校优势学科建设工程资助项目

6 days. The applied method of dialysis and fitting could be used to determine EE for micelles loaded with weakly basic drug which was difficult to meet sink conditions. Adjustment of the mass ratio of Pluronic F127 to Solutol HS15 had resulted in uniform particle size distribution, high entrapment efficiency and drug loading capacity and better stability of CI-Micelles.

Key words CI-921; Pluronic F127; Solutol HS15; mixed micelles; method of dialysis and fitting; entrapment efficiency

This study was supported by the National Science Foundation of China (No. 81503005); the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20140669) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions

CI-921 (9-[(2-甲氧基-4-甲基磺酰胺基苯氨基-N,5-二甲基-4-吖啶甲酰胺)]) 是由新西兰肿瘤研究中心开发的拓扑异构酶Ⅱ抑制剂,是 Amsacrine(安吖啶)的类似物,具有比安吖啶更广泛的抗肿瘤作用,经过临床Ⅰ期和Ⅱ期试验证明对肺癌和乳腺癌均具有很好的疗效^[1-2]。其作用机制是能够抑制癌细胞DNA的复制和RNA的合成,从而抑制快速生长的肿瘤细胞的复制。然而,由于CI-921是一种弱碱性药物(见图1),pKa在6.7左右,在酸性溶液中溶解度较高,在pH 7.4时溶解度仅为0.8 μg/mL,当CI-921溶液静脉滴注到血液时,会导致药物瞬间沉淀,药物沉淀随血流进入血管周围的正常组织,对正常组织产生很强的刺激性和毒性,引起静脉红热肿痛、溃疡坏死,导致静脉炎(发病率高达53%)^[3-5]。

两亲性聚合物 Pluronic F127 (F127) 在水溶液中能够自组装形成纳米胶束, PPO 嵌段作为疏水性内核,可以增溶难溶性的药物, PEO 嵌段环绕在外构成外壳,起到稳定胶束的作用^[6-7]。由于粒径比较小(<50 nm), F127 胶束还可以利用肿瘤血管的增强渗透滞留 (EPR) 效应,使药物富集于肿瘤靶区,并缓慢释放药物,降低药物对正常组织的不良反应^[8-9]。对比单一胶束,由两种或两种以上聚合物形成的混合胶束具有更高的稳定性和生物相容性^[10-12]。本文采用具有低毒性、低溶血性和良好的增溶效果的聚乙二醇十二羟基硬脂酸酯 15 (Solutol HS15) 与 F127 复配,利用薄膜分散法制备混合胶束,建立了一种新型的包封率测定方法,通过方程拟合校正由透析法测得的 CI-921 混合胶束 (CI-Micelles) 的包封率,可以用来测定难以达到漏槽条件的弱碱性药物小粒径胶束的包封率,并对载药胶束处方工艺进行筛选,以期获得较高的包封率和稳定性。

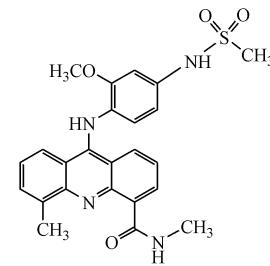


Figure 1 Chemical structure of CI-921 free base

1 材 料

1.1 试 剂

CI-921(新西兰奥克兰大学肿瘤中心惠赠); Pluronic F127、Solutol HS15(德国 BASF SE 股份公司);透析袋(分子截留量为8 000~14 000,南京晚晴化玻仪器有限公司);乙腈为色谱纯,其他试剂均为市售分析纯;实验用水为去离子水。

1.2 仪 器

岛津高效液相色谱仪(日本岛津公司); PHS-3C型pH计(上海精密科学仪器有限公司雷磁仪器厂); Nano-ZS90 纳米粒度仪(英国马尔文公司)。

2 方法与结果

2.1 CI-921 含量分析方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Phenomenon Luna C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相: 20 mmol/L 磷酸二氢钾缓冲液(pH 2.5)-乙腈(72:28);进样量: 20 μL;流速: 1.0 mL/min;柱温: 35 °C;检测波长: 254 nm。

2.1.2 专属性实验 分别取空白胶束溶液和 CI-921 标准溶液进样,记录色谱图结果表明,空白胶束对 CI-921 含量的检测无干扰。

2.1.3 线性关系、精密度和回收率实验 精密称量 CI-921 10 mg,置于 100 mL 量瓶中,加入含有体

积分数 0.1% 浓盐酸的甲醇,稀释定容,制成 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 CI-921 储备液。精密吸取不同体积的 CI-921 储备液,分别配成质量浓度为 0.5、1、2、4、6、8 和 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的一系列标准 CI-921 溶液,20 μL 进样,按“2.1.1”项 HPLC 条件进行测定,记录 CI-921 的峰面积,以 CI-921 浓度(c)对峰面积(A)进行线性回归,得标准曲线为 $A = 68306.427c - 486.681 (r = 0.9997)$,表明 CI-921 在 0.5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内线性关系良好。日内与日间精密度考察结果显示,色谱峰面积的 RSD 均小于 2%,回收率在 98.7%~100.7% 之间,其 RSD 均小于 2%,精密度和回收率实验均符合含量测定要求。

2.2 CI-921 聚合物胶束包封率和载药量的测定

2.2.1 透析时间的确立 分别精密移取 CI-921 游离药物溶液 1 mL 于透析袋中,以 0.2 mol/L, pH 3.8 的醋酸缓冲液为透析介质,置于摇床中,25 °C、100 r/min,分别于 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70, 90, 120 min,精密移取透析介质 0.5 mL 于 10 mL 量瓶中,用流动相稀释定容,在“2.1.1”色谱条件下测得峰面积,根据线性回归方程计算药物浓度和透析的游离药物量,并计算药物的累积释放率。以药物的累积释放率对透析时间的作图,结果如图 2 所示。

如图 2 所示,40 min 左右透析液中药物浓度达到最大值(98%),50~160 min 药物浓度不再变化,说明游离药物在 40 min 内释放较为完全,达到平衡,透析袋不会阻滞游离药物。

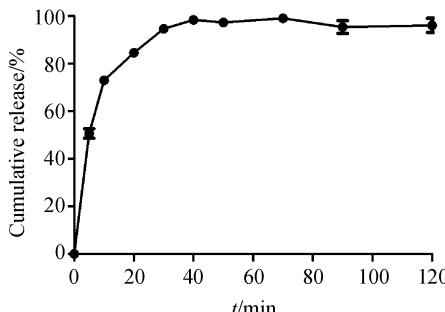


Figure 2 Curve of CI-921 cumulative release rate (%) with time ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

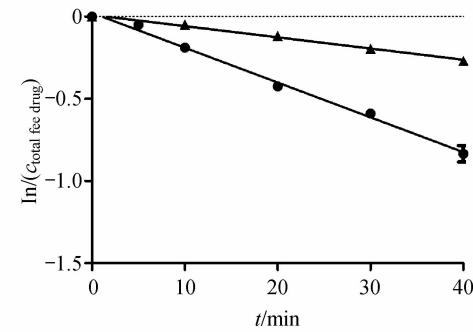
2.2.2 透析法得到包封率和载药量的测定值 按“2.2.1”项方法分别精密移取药物溶液(CI-Solution)和载药胶束溶液(CI-Micelles)1 mL 于透析袋中,分别于 5, 10, 20, 30, 40 min 时,取透析袋外的

溶液 0.5 mL 于 10 mL 量瓶中,用流动相定容至刻度,在“2.1.1”项色谱条件下进样 20 μL ,记录峰面积,代入“2.1.3”项下标准曲线得到不同时间透析袋外溶液中释放的游离药物量。取 40 min 后 CI-Micelles 中测定的游离药物的量($c_{\text{total free drug}}$),计算得到包封率和载药量的测定值(EE)和(DL)。

2.2.3 方程拟合计算包封率和载药量的真实值

取上述 CI-Solution 和 CI-Micelles 中不同 t 对应的 $c_{\text{total free drug}}$,借助一级动力学模型 $\ln c = -kt + s$ 拟合得到 $\ln(c_{\text{total free drug}})$ 与 t 之间的关系,式中 k, s 分别为斜率和常数项,其中游离药物的 k 和 s 固定不变,而载药胶束的 k 和 s 会随着处方的不同而变化。

图 3 是以测定最佳处方工艺条件下制备的胶束为例,对游离药物和载药胶束进行模拟,制备 $\ln(c_{\text{total free drug}}) \sim t$ 曲线,得到关系方程式及 k, s 。游离药物的一级动力学拟合为: $\ln c = -0.02204t + 0.02826 (r = 0.9963, n = 3)$; 载药胶束的一级动力学拟合为: $\ln(c + c') = -0.00682t + 0.0109 (r = 0.9966, n = 3)$ 。



—▲—CI-Micelles; —●—CI-Solution

Figure 3 Linear relationship between $\ln(c_{\text{total free drug}})$ and time of CI-Solution and CI-Micelles ($n = 3$)

2.2.4 精密度及重复性实验 分别于同日不同时间及不同日,精确吸取载药胶束溶液 1 mL,采用上述透析拟合法测定胶束的包封率,连续实验 5 次,结果显示日内与日间精密度 RSD 均小于 3%,说明该方法的精密度和重复性较好。

2.3 CI-921 混合胶束的制备及处方工艺条件的优化

称取处方量 CI-921、Pluronic F127 和 Solutol HS15 溶于适量甲醇-氯仿(1:3)中,50 °C 水浴条件下减压蒸发除去有机溶剂,在梨形瓶底部形成透明薄膜,加入水合介质 4 mL 充分水合,50 °C 下搅拌

直到药膜全部溶解,形成胶束水溶液,用0.22 μm水系微孔滤膜滤过,即得CI-921胶束溶液。

2.3.1 聚合物用量的考察 固定两种聚合物比例(1:1)、药物含量(1 mg/mL)以及制备工艺条件,考

察不同聚合物的量(144, 96, 72, 60, 48, 24 mg/mL)对胶束粒径、PDI、包封率和载药量的影响,结果见表1。

Table 1 Effect of polymer concentration on size distribution, entrapment efficiency and drug loading of CI-921 mixed micelles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Polymer concentration/(mg/mL)	Average size/nm	PDI	EE/%	DL/%
144	28.4 ± 2.4	0.194 ± 0.046	91.76 ± 1.56	0.61 ± 0.01
96	33.5 ± 4.6	0.214 ± 0.031	91.28 ± 1.77	0.87 ± 0.02
72	29.7 ± 3.5	0.169 ± 0.030	92.25 ± 1.41	1.23 ± 0.02
60	27.2 ± 2.2	0.264 ± 0.037	81.22 ± 1.48	1.19 ± 0.02
48	27.5 ± 2.3	0.225 ± 0.028	52.94 ± 0.49	1.00 ± 0.01
24	31.0 ± 1.8	0.210 ± 0.034	31.56 ± 1.63	1.20 ± 0.06

PDI: polymer dispersity index; EE: entrapment efficiency; DL: drug loading

由表1可见,聚合物的浓度对粒径分布没有显著影响,在24~72 mg/mL范围内,随着聚合物浓度的增大包封率增加较明显(从31.56%到92.25%),当聚合物浓度大于72 mg/mL时包封率没有明显上升,但是载药量明显下降。所以,选择72 mg/mL为最佳聚合物浓度。

2.3.2 聚合物比例的考察 固定聚合物总量(72 mg/mL)、药物含量(1 mg/mL)以及制备工艺条件,考察不同质量比的Pluronic F127和Solutol HS15(3:1, 2:1, 1:1, 1:2和1:3)对胶束粒径、PDI、包封率和载药量的影响,结果见表2。

Table 2 Effect of polymer mass ratio on size distribution, entrapment efficiency and drug loading CI-921 mixed micelles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Polymer mass ratio (F127:Solutol HS15)	Average size/nm	PDI	EE/%	DL/%
3:1	45.4 ± 6.7	0.294 ± 0.053	83.21 ± 0.64	1.11 ± 0.01
2:1	20.4 ± 3.1	0.350 ± 0.099	91.98 ± 1.34	1.17 ± 0.02
1:1	26.5 ± 4.6	0.172 ± 0.013	90.80 ± 0.78	1.15 ± 0.01
1:2	17.2 ± 2.2	0.190 ± 0.034	94.12 ± 1.48	1.21 ± 0.02
1:3	17.5 ± 4.3	0.133 ± 0.023	86.29 ± 1.41	1.09 ± 0.02

由表2可见,不同聚合物比例的载药混合胶束的平均粒径在17~45 nm之间,当Pluronic F127和Solutol HS15质量比在1:1到1:3之间时PDI小于0.23,说明粒径分布较窄,符合要求。包封率随着Solutol HS15增大而先增大后减少,Pluronic F127和Solutol HS15质量比为1:2时,制备的胶束有最高的包封率和载药量,故选择1:2为最佳聚合物

之比。

2.3.3 水合介质的考察 固定其他处方因素(聚合物总浓度72 mg/mL和聚合物的比例2:1),分别考察去离子水、5%葡萄糖溶液、磷酸缓冲液PBS(pH 7.4)和醋酸缓冲液(pH 3.8)作为水合介质,对混合胶束粒径、PDI、包封率和载药量的影响,结果见表3。

Table 3 Effect of hydration solutions on size distribution, entrapment efficiency and drug loading of CI-921 mixed micelles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Hydration solutions	Average size/nm	PDI	EE/%	DL/%
Water	25.4 ± 6.7	0.194 ± 0.013	92.25 ± 2.00	1.22 ± 0.03
5% glucose solution	20.4 ± 3.1	0.170 ± 0.099	91.73 ± 0.99	1.16 ± 0.01
PBS	86.5 ± 9.6	0.372 ± 0.053	58.25 ± 2.83	0.78 ± 0.04
Acetate buffer	19.3 ± 2.7	0.217 ± 0.020	90.68 ± 2.94	1.13 ± 0.04

由表3可见,用5%葡萄糖溶液和醋酸缓冲液(pH 3.8)代替去离子水为水合介质平均粒径、PDI(均小于0.23)和包封率(均大于90%)没有明显差别,而用PBS代替去离子水作为水和介质,粒径

和PDI增大,包封率减小,所以可用5%葡萄糖代替去离子水作为水和介质。

2.4 CI-921聚合物胶束稳定性考察

将载药胶束溶液装于西林瓶中,置于冰箱4 °C

下,观察其外观性状、粒径和泄漏率随着时间的变化。结果见表 4。其中,泄露率 (leakage ratio) = $(E_1 - E_t)/E_1 \times 100\%$, 式中 E_1 为新鲜制备的载药胶束溶液的包封率, E_t 为放置了 t 时间的载药胶束的包封率。

Table 4 Diameter and leakage ratio of drug loaded micelle solution of CI-921 mixed micelles after storage at 4 °C ($\bar{x} \pm s, n=3$)

t/d	Average size/nm	Leakage ratio/%
0	25.6 ± 1.3	-
2	28.4 ± 1.6	0.94 ± 0.01
4	27.8 ± 2.3	0.99 ± 0.05
6	31.5 ± 2.2	1.4 ± 0.03

从表 4 中可以看出,载药胶束溶液的粒径随时间变化不大,放置 6 d 内泄漏率小于 5%,符合要求。且胶束溶液仍然澄清透明,未发生明显聚集。表明采用本文优化后的处方制备的载药胶束在 6 d 内能够保持良好的稳定性。

3 讨 论

Solutol HS15 及 Pluronic F127 具有相同的亲水链,而疏水链不同,其疏水嵌段之间的相互作用促使混合胶束形成。CI-921 是弱碱性药物,在中性和碱性条件下具有很强的疏水性,当 pH 为 7 时,lgP 大于 3。Pluronic F127/Solutol HS152 形成外面亲水里面疏水的壳核结构,疏水性药物包载于胶束核心。随着 Solutol HS15 的增多,包封率载药量先增大后减小,说明 Solutol HS15 能提高 F127 胶束的增溶作用,但是随着 Solutol HS15 的进一步增多,相对分子质量较大的 Pluronic F127 减少,可能会使胶束的核心变小,造成包封率下降。

胶束包封率的常用测定方法是先通过离心、过滤或透析等方法将游离药物和载药胶束分离,再测得游离药物或者被包裹的药物量,计算得到包封率^[13-14]。然而通过薄膜分散法制备的 Pluronic 胶束粒径较小(10~30 nm),采用葡聚糖微柱离心法和超高速离心法分离游离药物和载药胶束比较困难^[15]。而 CI-921 可以溶于 5% 的葡萄糖溶液中,也不能通过低速离心法和过膜法将游离的药物除去^[3],所以本实验采用透析法测定 CI-921 胶束的包封率。

由于 CI-921 是一种弱碱性药物(在 pH 7.4 时溶解度仅为 0.8 μg/mL),在酸性溶液中溶解度较高,预实验发现采用 pH 7.4 的磷酸缓冲液作为释

放介质,通过添加表面活性剂 SDS、环糊精,使用助溶剂乙醇等方法,均不能达到溶解游离药物 CI-921 的漏槽条件同时满足检测限。使用 pH 3.8 的醋酸盐缓冲液 100 mL 为透析介质,CI-921 溶解良好,满足漏槽条件^[16]。但是,一方面随着透析进行,胶束中包载的药物很容易从壳核结构中释放出来,造成测定的包封率比实际值偏低,另一方面,采用醋酸缓冲液作为透析介质,由于醋酸根离子与弱碱性药物 CI-921 中的氨基发生静电结合更加速药物的释放^[4]。采用高效液相色谱法测定的透析介质中游离药物的量是胶束溶液游离药物和从胶束中泄露的药物总和,这样通过普通的透析法测定的包封率就偏低了,通过方程拟合法去除从胶束中释放出来的药物的量的干扰,得到真实的包封率和载药量。本实验将透析法和数学拟合法结合,建立了一种新型的测定胶束包封率的方法,该方法可用于难以达到漏槽条件弱碱性的药物的小粒径胶束包封率的测定,试验中为了满足这些药物的漏槽条件,使用能够使药物释放的介质为透析介质时,透析拟合法可以去除药物从胶束中释放的干扰。

参 考 文 献

- [1] Schneider E, Darkin SJ, Lawson PA, et al. Cell line selectivity and DNA breakage properties of the antitumour agent *N*-(2-(dimethylamino)ethyl) acridine-4-carboxamide: role of DNA topoisomerase II [J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1988, **24** (11): 1783-1787, 1789-1790.
- [2] Baguley BC, Denny WA, Atwell GJ, et al. Synthesis, antitumor activity, and DNA Binding properties of a new derivative of amsacrine, *N*-5-dimethyl-9-[(2-methoxy-4-methylsulfonylamino) phenylamino] 4-acridinecarboxamide [J]. *Cancer Res*, 1984, **44** (8): 3245-3251.
- [3] See E, Zhang W, Liu J, et al. Physicochemical characterization of asulacrine towards the development of an anticancer liposomal formulation via active drug loading: Stability, solubility, lipophilicity and ionization [J]. *Int J Pharm*, 2014, **473** (1/2): 528-535.
- [4] Zhang W, Wang G, Falconer JR, et al. Strategies to maximize liposomal drug loading for a poorly water-soluble anticancer drug [J]. *Pharm Res*, 2014, **32** (4): 1-11.
- [5] Fyfe D, Price C, Langley RE, et al. A phase I trial of amsalogen (CI-921) administered by intravenous infusion using a 5-day schedule [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, **47** (4): 333-337.
- [6] Zhao LJ, Liu DH, Liu ZH, et al. Preparation and characterization of docetaxel loaded Pluronic F127 polymeric micelles [J]. *Chin J*

- Bio Pharm* (中国生化药物杂志), 2011, **32**(2): 107-110.
- [7] Li YY, Li L, Dong HQ, et al. Pluronic F127 nanomicelles engineered with nuclear localized functionality for targeted drug delivery [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2013, **33**(5): 2698-2707.
- [8] Taha EI, Badran MM, El-Anazi MH, et al. Role of Pluronic F127 micelles in enhancing ocular delivery of ciprofloxacin [J]. *J Mol Liq*, 2014, **199**(9): 251-256.
- [9] Cai Z, Pan WH. Honokiol/Pluronic F-127 micelles: preparation and its *in vitro* anti-tumor study [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2014, **31**(2): 186-189.
- [10] Attia ABE, Zhan YO, Hedrick JL, et al. Mixed micelles self-assembled from block copolymers for drug delivery [J]. *Curr Opin Colloid In*, 2011, **16**(3): 182-194.
- [11] Li JF, Gao MY, Wang HM, et al. Optimization and *in vitro* characterization of resveratrol-loaded poloxamer 403/407 mixed micelles [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2015, **50**(8): 1045-1051.
- [12] Zhang W, Hao J, Shi Y, et al. Paclitaxel-loaded Pluronic P123/
- F127 mixed polymeric micelles: formulation, optimization and *in vitro* characterization [J]. *Int J Pharm*, 2009, **376**(1/2): 176-185.
- [13] Chen ZH, Liu GY, Wei YC. The research progress of methods of determining the entrapment efficiency of liposomes [J]. *Pharm J China PLA* (解放军药学学报), 2011, **27**(1): 79-82.
- [14] Gao L, Jin LN, Hong YE, et al. Determination of entrapment efficiency of methylprednisolone hemisuccinate loaded polymeric micelles [J]. *Acad Guangdong Coll Pharm* (广东药学院学报), 2014, **30**(1): 15-18.
- [15] Chen Y, Gu X. Preparation of bionic lovastatin-loaded nanostructured lipid carrier and its *in vitro* targeting and *in vivo* pharmacokinetics in rabbits [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2014, **45**(5): 544-550.
- [16] Zhang W, Wang G, See E, et al. Post-insertion of poloxamer 188 strengthened liposomal membrane and reduced drug irritancy and *in vivo* precipitation, superior to PEGylation [J]. *J Control Release*, 2015, **203**(4): 161-169.

· 校园信息 ·

中国药科大学 2016 年 1~8 月专利授权情况(3)

序号	专利名称	发明人
55	岩白菜素类衍生物及其制备方法和应用	冯锋, 同德彪, 柳文媛, 等
56	一种降血糖复方缓释胶囊及其制备方法	尹莉芳, 王广基, 周春燕, 等
57	一种 7-酮羰基苯并二氢呋喃型新木脂素及其制备方法、应用	曲玮, 冯锋, 黄丽茹, 等
58	1-苄基-2-吡咯啉酮-4-酰胺类化合物及其制备方法与应用	杨照, 王志祥, 方正, 等
59	5-溴-2'-乙氧基二苯甲烷的制备方法	薛晓文, 刘林义, 龙劲节, 等
60	基于协同组装的基因治疗药物递送系统	张灿, 孙琼, 张怡顿, 等
61	冬凌草甲素及其 <i>ent</i> -6,7-开环贝壳杉烯型衍生物在制备抗结核药物方面的用途	徐进宜, 徐盛涛, 裴玲玲, 等
62	一种靶向治疗和检测双功能的抗肿瘤双特异性小型化抗体	顾月清, 丁笠
63	一类藤黄属三氮唑衍生物、其制备方法和医药用途	张晓进, 尤启冬, 胡明阳, 等
64	新型平面色谱点样仪及分步重复点样方法	赵骥, 于清峰, 肖莹
65	一种去氧鬼臼毒素聚合物胶束冻干制剂	朱雄, 吴葆金, 黄金龙, 等
66	一种人胰腺腺癌细胞系及其建立方法和应用	秦宵然, 李富, 谢付波, 等
67	一种氨基葡萄糖单体的制备方法	徐开俊, 郭守河, 阮攀, 等
68	三环二萜衍生物及其制备方法、及其在制备神经保护药物中的应用	仇文卫, 庞涛, 汪滢滢
69	苄基嘧啶衍生物、其制备方法及其医药用途	徐云根, 刘魏, 何广卫, 等
70	康普瑞汀氨基糖缀合物、其制法及其医药用途	徐云根, 屠哲玮, 何广卫, 等

(科技处, 本刊编辑部)