

## 药物新剂型与新技术在中药制剂中的应用开发

任瑾, 杜倩, 艾凤伟, 王杰\*

(徐州医学院 江苏省靶点药物与临床应用重点实验室, 江苏 徐州 221004)

摘要: 本文介绍了纳米粒、聚合物胶束、前体脂质体、自微乳、原位凝胶、前体药物等药物新剂型和新技术在中药领域中的应用, 以期对中药制剂的研究提供参考。

关键词: 中药; 新剂型; 新技术; 应用

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-4528(2015)02-0392-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-4528.2015.02.036

中药是我国医学体系的一个特色和优势, 相对于西药而言, 传统中药存在化学成分复杂、给药剂量大、稳定性低和显效缓慢等缺陷, 妨碍了中药制剂走向国际医药市场。近年来, 随着中药活性成分分离和提取技术的发展, 许多中草药中的活性单体被确认, 将药物新剂型和新技术应用于开发更为安全、有效、可靠、稳定的中药活性单体制剂, 将更有利于推进中药制剂现代化。

### 1 纳米粒

纳米粒主要以低毒、无副作用、生物相容性好的高分子化合物作为载体材料, 常见的有壳聚糖<sup>[1]</sup>、白蛋白<sup>[2]</sup>等天然高分子化合物, 或聚丙交酯乙交酯 (PLGA)<sup>[3]</sup>、丙烯酸树脂<sup>[4]</sup>等人工合成的高分子化合物, 也可以以无机材料作为载体, 包括磁性纳米粒<sup>[5]</sup>、金纳米粒<sup>[6]</sup>等。纳米粒可分为骨架实体的纳米球和膜壳药库型的纳米囊两种。

Chellampillai B<sup>[7]</sup>等用沉淀法制备了穿心莲内酯丙烯酸树脂纳米球。经大鼠口服药物代谢动力学试验验证, 在同给药剂量下, 穿心莲内酯纳米球血药浓度曲线下面积和最大血药浓度较穿心莲内酯混悬液分别提高了2.2倍和3.2倍, 相对生物利用度提高了121.53%, 并且达峰时间缩短了近4倍, 药物清除率降低了近2.2倍。Li Q等<sup>[8]</sup>采用乳化/挥发法制备了丹参酮聚乳酸纳米粒用于治疗肝癌。大鼠体内药物代谢动力学试验数据显示, 与对照组相比, 注射丹参酮纳米粒后, 丹参酮的消除半衰期显著延长, 其体内平均滞留时间由2.585 h延长到6.003 h, 药物清除减慢。组织分布实验显示丹参酮在肿瘤组织中浓度最高, 其次是在肝组织中, 表明纳米粒可以被动靶向于肿瘤组织。药效学实验证明丹参酮纳米粒对肿瘤具有更好的抑制作用。Fan Junjun<sup>[9]</sup>等以壳聚糖和羟基磷灰石的混合物作为载体制备了淫羊藿苷纳米球用于骨修复, 体外释放试验显示淫羊藿苷从纳米球中释放缓慢, 可以持续大约90 d, 纳米制剂具

有缓释作用。

纳米粒属于胶体分散系统, 其纳米级别的粒径有助于改变药物在体内的药物代谢动力学行为, 包括促进药物吸收, 降低药物清除率, 被动靶向等<sup>[7-8, 10]</sup>。药物包载于纳米粒中, 由于药物的释放与纳米粒的结构和纳米材料的降解密切相关<sup>[3, 11]</sup>, 所以纳米粒可以控制药物的释放, 产生缓释<sup>[12-13]</sup>等作用。目前, 有的中药活性单体在使用时存在吸收差, 半衰期短, 生物利用度不高等问题, 纳米粒制剂可以有效解决此类问题, 中药纳米粒制剂的研究是中药现代化发展的重要方向之一。

### 2 聚合物胶束

聚合物胶束是以两亲性的高分子化合物作为载体的新剂型, 含有亲水基和疏水基的两亲性高分子化合物在水溶液中可自发的进行有序排列, 组装成外部亲水, 内部疏水, 具有“核-壳”结构的胶束, 药物可包裹在胶束的内核中。与小分子的表面活性剂相比, 高分子化合物具有更低的临界胶束浓度, 因此胶束结构更为稳定, 更适合作为各种难溶性药物的载体, 是目前研究的较为热门的药物传递系统。

Li H<sup>[14]</sup>等以普流尼克 P105 作为高分子载体, 通过薄膜法制备了雷公藤甲素胶束, 制备的胶束提高了雷公藤甲素在水中的溶解度。将制剂静脉注射入小鼠体内, 发现胶束可以有效的阻止药物被血液循环中的巨噬细胞吞噬清除, 使药物血药浓度在长时间保持在较高的水平。与注射雷公藤甲素溶液相比, 注射雷公藤甲素胶束后, 雷公藤甲素在肝、肾等器官的浓度降低, 而在靶器官卵巢中的浓度显著提高, 表明胶束具有被动靶向的作用, 雷公藤甲素在体内的生物利用度被提高了4.7倍。羟基喜树碱是继紫杉醇之后第二个获准上市的具有高效抗癌活性的天然产物, 具有广泛的抗癌作用。羟基喜树碱化学结构中的内酯环是其重要的活性官能团, 而在生理 pH 值下, 内酯环容易开环,

收稿日期: 2014-03-06

基金项目: 徐州市科学技术局项目 (XZZD1327); 徐州市科学技术局项目 (KC14SH077); 徐州医学院课题 (2012KJ20)

作者简介: 任瑾 (1984—), 女, 理学硕士, 实验师, 从事药剂学方向研究。Tel: (0516) 83262141, E-mail: 0341227@163.com

\* 通信作者: 王杰, 高级实验师, 从事神经退行性疾病发病机制及中药药理学研究。Tel: (0516) 83262141, E-mail: wangjie@xzmc.

edu.cn

大大降低药物活性。Zhang Can<sup>[15]</sup>等将羟基喜树碱载入聚合物胶束中,静脉注射于家兔体内,通过高效液相色谱对取得的血样进行分析,结果没有检测到开环的羟基喜树碱,表明胶束结构有助于提高药物稳定性。紫杉醇水溶性差,并且很容易会被小肠上皮细胞的P糖蛋白转运出细胞,因而限制了其口服制剂的开发。Yoncheva K<sup>[16]</sup>等将紫杉醇制备成胶束,实验结果表明,胶束制剂可以明显的减轻P糖蛋白对药物的外排作用,同时胶束的亲水外壳有助于胶束微粒粘附在肠道细胞上,增加药物在胃肠道停留的时间,促进药物吸收。与直接服用游离的紫杉醇相比,紫杉醇胶束的生物利用度大大提高,其血药浓度曲线下面积和静脉注射紫杉醇后的几乎相当。而Zhao Bingxiang<sup>[17]</sup>等用pH敏感多肽对紫杉醇聚合物胶束进行修饰,增加了胶束对肿瘤细胞的敏感性和主动靶向性,提高了紫杉醇的抗肿瘤活性,同时降低了其对正常细胞的杀伤和破坏。

胶束因其独特的“核-壳”结构,其亲水性的外壳不仅可以增加胶束微粒与体液间的相容性,提高药物的溶解度,促进药物吸收,延长药物在体内的停留时间,使具有长循环效果<sup>[18-19]</sup>,还可以保护包裹在内核中药物不被体液中的各种酶降解<sup>[20,25]</sup>,保持药物活性。不同的药物可以同时包载于同一胶束中,制成复方制剂<sup>[21-22]</sup>,利于联合用药。对两亲性高分子化合物进一步进行化学修饰,可使胶束具有主动靶向性<sup>[23,27]</sup>,这对于提高药物疗效,降低药物的毒副作用具有重要意义。因此胶束适用于一些溶解度较低,毒副作用较大的中药,如抗肿瘤药物等。

### 3 自微乳

自微乳是由油、表面活性剂和助表面活性剂组成的固体或液体制剂,在适宜的环境中(37℃,水相,温和搅拌)可自发形成纳米级别的O/W型乳滴。自微乳制剂对药物增溶能力强<sup>[24]</sup>,可以以液体的形式灌装成软胶囊,也可以与适宜的固体材料混合制备成微丸、片剂、滴丸等<sup>[25-27]</sup>。该类制剂制备工艺简单,不需要特殊的机械设备,处方容易按比例放大进行工业生产。

Xi Jia<sup>[28]</sup>等制备了齐墩果酸自微乳,制剂在4℃下存放3个月,药物的理化性质和含量没有显著变化,制剂稳定性好。长春西汀在水中不溶,溶出度差,“首过效应”明显。Chen Ying<sup>[29]</sup>等以中链甘油三酯和油酸作为油相,聚氧乙烯蓖麻油作为表面活性剂,Transcutol P作为助表面活性剂,将长春西汀直接溶解在上述混合液中,得到澄清透明的长春西汀自微乳制剂。体外溶出实验表明,长春西汀自微乳3h后溶出度达到68.45%,是长春西汀片的2.9倍,长春西汀粉末的3.4倍。药物代谢动力学实验显示,长春西汀自微乳每个时间点下的血药浓度均高于对照组。给药10h后,只有长春西汀自微乳组还可以检测到血药浓度,这可能是由于自微乳可以促进药物的淋巴系统吸收,降低药物在肝中代谢。靛玉红是一种蛋白酶抑制剂,并且具有抗癌作用。Chen Zhiqiang<sup>[30]</sup>等将其制备成自微乳制剂,制剂中除了含有油、表面活性剂和助表面活性剂,还添加

了高分子聚合物PVPK17。靛玉红自微乳在体液作用下形成微乳后,PVPK17溶解在水相中,对溶出的药物分子可以起到助溶和稳定的作用,使药物在吸收部位保持一个较高的浓度差,加快药物的溶出,同时高分子的加入可以减轻表面活性剂对胃肠道的刺激。

与传统乳剂相比,自微乳不存在破乳,油水分层等稳定性方面的问题,更易储存和运输。由于自微乳制剂中不含水相,所以更有利于保持药物稳定<sup>[31]</sup>。自微乳形成的乳滴粒径一般小于100nm,其O/W界面面积大,有助于增加药物的溶出速率<sup>[32]</sup>,促进药物释放。并且,自微乳中的油相可促进药物通过淋巴系统吸收,降低肝“首过效应”,增加药物口服生物利用度<sup>[33]</sup>。中药活性单体中脂溶性的,或易水解的,挥发油类的药物均适合采用自微乳制剂技术。

### 4 原位凝胶

原位凝胶是一类以溶液状态给药后,能在用药部位立即发生相转变,由液态转化形成非化学交联半固体凝胶的制剂,有温度敏感型、离子敏感型和pH敏感型等原位凝胶<sup>[34-37]</sup>。原位凝胶剂作为一种新型的药物剂型,广泛用于缓释、控释及脉冲释放等新型给药系统。

Lai J Y<sup>[38]</sup>等用明胶修饰聚(N-异丙基丙烯酰胺)作为原位凝胶基质包裹毛果芸香苷用于眼房内注射降低眼内压。体外释放实验表明,随着明胶的逐步降解,毛果芸香苷原位凝胶可以持续缓慢释放毛果芸香苷至14d,并且累积释放率可达到95%,基本释放完全。动物实验显示毛果芸香苷原位凝胶具有持久的降眼压和缩瞳作用,大约2周。Chen E<sup>[35]</sup>等制备了小柴胡温度敏感型原位凝胶,通过鼻腔给药。该凝胶以20%的Poloxamer407为凝胶基质,加入6%的PEG4000调节凝胶成型温度,使凝胶在鼻腔温度下(约30℃)由液体迅速转化成半固体的凝胶状态。药效学实验表明,小柴胡原位凝胶可以持续发挥退烧作用至24h,而小柴胡溶液仅能作用4~6h。并且体外毒性实验证明小柴胡原位凝胶有较小的纤毛毒性。Miyazaki S<sup>[36]</sup>等制备了茶碱海藻酸钠原位凝胶,大鼠口服药物代谢动力学实验表明,与口服茶碱糖浆(一种茶碱专利产品)相比,不同处方下的茶碱原位凝胶的口服生物利用度均得到提高,1.3~2倍不等。

一般,凝胶材料有较好的生物黏附性,因此凝胶剂在给药部位滞留时间长,有利于延长药物作用时间,提高药物生物利用度。原位凝胶形成的三维网状结构可将药物束缚其中或间隙中,从而可以控制药物释放。原位凝胶可通过皮肤、眼部、鼻腔、口腔、阴道、直肠等途径给药<sup>[34-40]</sup>,其突出特点是不经过肝脏而直接吸收进入血液循环系统,有效地避免了首过效应,可作为中医急症用药的一种中药新剂型。

### 5 前体脂质体

前体脂质体是脂质体的前体形式,虽然同样以磷脂为主要辅料,但其本身并不具备微粒分散特征,而是在应用前经水中分散才会形成传统的脂质体混悬液,因此前体脂

质体可以有效解决传统脂质体存在的药物渗漏、粒子聚集、磷脂氧化降解等稳定性问题,具有更高的稳定性,为一种具有开发前景的新型脂质体技术。前体脂质体可分为固体型和液体型两种<sup>[41-42]</sup>。

Xiao Yanyu<sup>[43]</sup>等采用固体分散法制备了固体型水飞蓟素前体脂质体。得到的前体脂质体可在水中可自发的分散成脂质体混悬液,脂质体粒径分布均匀(约196.4 nm),包封率可达到92.56%。加速试验表明该前体脂质体稳定性较好,在40℃下放置3个月,前体脂质体固体颗粒没有结块,遇水可迅速分散成脂质体混悬液,粒径和包封率没有显著变化。与口服水飞蓟素混悬液相比,服用水飞蓟素前体脂质体后,水飞蓟素血药浓度曲线下面积明显增加,表明前体脂质体提高了水飞蓟素的口服生物利用度。林薇<sup>[44]</sup>等制备了液体型川陈皮素前体脂质体,药物与脂质体膜材以一定比例溶于分散介质中得澄清溶液,加水或缓冲液稀释至一定程度后自发形成脂质体混悬液,制备工艺简单,大鼠体内药物代谢动力学实验表明,川陈皮素的生物利用度显著提高且在体内的清除率下降,平均滞留时间延长。

作为脂质体制剂的一种,前体脂质体具有脂质体制剂的一系列作用特点,如生物相容性好,可促进药物吸收,延缓药物从体内的消除等。另外,可通过物理手段,即加入不同附加剂的方法,来影响前体脂质体的性质和功能,得到如长循环<sup>[45]</sup>等具有特殊功能的脂质体。由于前体脂质体稳定性好,在开发过程中具有很大的灵活性和拓展性,在中药制剂现代化研究中也受到比较广泛的关注。

## 6 前体药物技术

前体药物技术是指将一种具有药理活性的母体药物,导入到另一种载体基团形成一种新的化合物,这种化合物在人体中经生物转化,释放出母体药物而呈现疗效。目前,有些提炼出的中药活性单体分子量大,分子结构复杂,水溶性和脂溶性都很差,有时候仅通过物理手段难以使药物具有合适的溶解性和理想的释放行为。因此有研究人员尝试对中药活性单体进行化学结构修饰,将其制备成前体药物<sup>[46]</sup>。

Yu Lin<sup>[47]</sup>等用水溶性聚合物PEG合成喜树碱前体药物。修饰后,喜树碱前体药物的溶解度得到有效改善,可以提高到150 mg/mL。Greenwald R B<sup>[48]</sup>等用PEG修饰鬼臼毒素得到鬼臼毒素前体药物,鬼臼毒素经水解可从前体药物中缓慢释放,因此修饰后的鬼臼毒素比原药具有更好的抗癌活性。Xie Zhigang<sup>[49]</sup>等合成了紫杉醇的PLGG-PEG-PLGG前体药物。紫杉醇与PLGG-PEG-PLGG以酯键的形式共价结合。在两亲性聚合物PLGG-PEG-PLGG的帮助下,紫杉醇前体药物能够形成胶束结构,提高紫杉醇在水中的溶解度。并且紫杉醇的释放不存在泄露和突释现象。同时,体外细胞实验表明,合成为前体药物后紫杉醇的抗癌活性并没有受到影响。

由于合成前体药物时,一般引入的为水溶性的载体基

团,所以前体药物可以显著改善原母体药物的溶解度。而载体基团与母体药物通常以化学合成的方式结合,药物的释放需要经过水解过程,药物释放缓慢,并且无明显突释现象。

## 7 结语

药物新剂型和新技术的引入可以有效的改善传统中药制剂中的缺点,提高中药制剂的安全性、有效性和稳定性,利于创制出具有传统特色的,同时与现代制药技术进步相适应的中药制剂。

## 参考文献:

- [1] 何黎黎,何慕菡,邓黎,等. 红景天苷壳聚糖纳米粒包封率的测定[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(1): 27-29.
- [2] 张勇,高敏姣,张来芳,等. 环孢素A白蛋白纳米粒的制备,体外释放及大鼠药代动力学评价[J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(3): 239-243.
- [3] 李楠,刘志东,范丽丽,等. 黄芩素PLGA纳米粒的体外评价及细胞相容性研究[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(1): 28-31.
- [4] 耿丽娟,唐丽华,游本刚,等.  $\alpha$ -常春藤皂苷丙烯酸树脂纳米粒的制备及其体外评价[J]. 中国药房, 2013, 22(3): 367-372.
- [5] 周丽君,刘建平,熊非,等. 聚乙二醇修饰的超顺磁性氧化铁纳米粒的制备及体外评价[J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(4): 316-320.
- [6] 何曼,刘颖,冯年平. 金纳米粒及其在药物传递系统中的应用研究进展[J]. 药学进展, 2013, 37(12): 623-627.
- [7] Chellampillai B, Pawar A P. Improved bioavailability of orally administered andrographolide from pH-sensitive nanoparticles [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 35(3-4): 123-129.
- [8] Li Qi, Wang Yan, Feng Nianping, et al. Novel polymeric nanoparticles containing tanshinone IIA for the treatment of hepatoma [J]. *J Drug Target*, 2008, 16(10): 725-732.
- [9] Fan Junjun, Bi Long, Wu Tao, et al. A combined chitosan/nano-size hydroxyapatite system for the controlled release of icaritin [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2012, 23(2): 399-407.
- [10] Duan Xiaopin, Li Yaping. Physicochemical characteristics of nanoparticles affect circulation, biodistribution, cellular internalization, and trafficking [J]. *Small*, 2013, 9(9-10): 1521-1532.
- [11] 郑爱萍,王奎书,郝睿,等. 胸腺五肽pH-敏感壳聚糖纳米粒的制备、体外释放及生物活性[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(9): 679-685.
- [12] Han Limei, Fu Yan, Cole A J, et al. Co-encapsulation and sustained-release of four components in ginkgo terpenes from injectable PELGE nanoparticles [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(4): 721-731.
- [13] Md S, Ali M, Baboota S, et al. Preparation, characterization, in vivo biodistribution and pharmacokinetic studies of donepezil-

- loaded PLGA nanoparticles for brain targeting [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(2): 278-287.
- [14] Li H, Wen X S, Di W. *In vitro* and *in vivo* evaluation of triptolide-loaded pluronic P105 polymer micelles [J]. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62(7): 340-344.
- [15] Zhang C, Ding Y, Yu L L, et al. Polymeric micelle systems of hydroxycamptothecin based on amphiphilic *N-alkyl-N-trimethyl chitosan* derivatives [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2007, 55(2): 192-199.
- [16] Yoncheva K, Calleja P, Agueros M, et al. Stabilized micelles as delivery vehicles for paclitaxel [J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1-2): 258-264.
- [17] Zhao B X, Zhao Y, Huang Y, et al. The efficiency of tumor-specific pH-responsive peptide-modified polymeric micelles containing paclitaxel [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(8): 2508-2520.
- [18] Huang Xuan, Huang Xiong, Jiang Xiaohong, et al. *In vitro* antitumor activity of stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles loading podophyllotoxin [J]. *J Microencapsul*, 2012, 29(1): 1-8.
- [19] Kawano K, Watanabe M, Yamamoto T, et al. Enhanced antitumor effect of camptothecin loaded in long-circulating polymeric micelles [J]. *J Control Release*, 2006, 112(3): 329-332.
- [20] Kwon S H, Kim S Y, Ha K W, et al. Pharmaceutical evaluation of genistein-loaded pluronic micelles for oral delivery [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(9): 1138-1143.
- [21] Tsallas A, Jackson J, Burt H. The uptake of paclitaxel and docetaxel into *ex vivo* porcine bladder tissue from polymeric micelle formulations [J]. *Cancer Chemo Pharmacol*, 2011, 68(2): 431-444.
- [22] Gill KK, Kaddoumi A, Nazzal S. Mixed micelles of PEG2000-DSPE and vitamin-E TPGS for concurrent delivery of paclitaxel and parthenolide: Enhanced chemosensitization and antitumor efficacy against non-small cell lung cancer (NSCLC) cell lines [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(1-2): 64-71.
- [23] Wang Feihu, Chen Yuxuan, Zhang Qian, et al. Folate-mediated targeted and intracellular delivery of paclitaxel using a novel deoxycholic acid-O-carboxymethylated chitosan-folic acid micelles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 325-337.
- [24] Kalhapure R S, Akamanchi KG. Oleic acid based heterolipid synthesis, characterization and application in self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Int J Pharm*, 2012, 425(1-2): 9-18.
- [25] Ali KA, Mukhejee B, Bandyopadhyay AK. Formulation development and *in vitro* evaluation of solidified self-microemulsion in the form of tablet containing atorvastatin calcium [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(11): 1742-1749.
- [26] Hu X, Lin C, Chen D, et al. Sirolimus solid self-microemulsifying pellets: Formulation development, characterization and bioavailability evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1-2): 123-133.
- [27] 樊红波, 王玉, 刘昕, 等. 葛根黄酮自微乳滴丸的制备及体外评价 [J]. *特产研究*, 2014(3): 44-47.
- [28] Xi J, Chang Q, Chan C K, et al. Formulation development and bioavailability evaluation of a self-nanoemulsified drug delivery system of oleanolic acid [J]. *AAPS Pharm SciTech*, 2009, 10(1): 172-182.
- [29] Chen Y, Li G, Wu X, et al. Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) of Vinpocetine: Formulation Development and *In Vivo* Assessment [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(1): 118-125.
- [30] Chen Z Q, Liu Y, Zhao J H, et al. Improved oral bioavailability of poorly water-soluble indirubin by a supersaturable self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012(7): 1115-1125.
- [31] Cho Y D, Park Y J. *In vitro* and *in vivo* evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system for the poorly soluble drug fenofibrate [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(2): 193-203.
- [32] Zhao Lili, Zhang Lin, Meng Lin, et al. Design and evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system for apigenin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 39(5): 662-669.
- [33] Sermkaew N, Ketjinda W, Boonme P, et al. Liquid and solid self-microemulsifying drug delivery systems for improving the oral bioavailability of andrographolide from a crude extract of *Andrographis paniculata* [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(3-4): 459-466.
- [34] Lo Y L, Hsu C Y, Lin H R. pH- and thermo-sensitive pluronic/poly (acrylic acid) *in situ* hydrogels for sustained release of an anticancer drug [J]. *J Drug Target*, 2013, 21(1): 54-66.
- [35] Chen En, Chen Jun, Cao Shilei, et al. Preparation of nasal temperature-sensitive *in situ* gel of *Radix Bupleuri* and evaluation of the febrile response mechanism [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(4): 490-496.
- [36] Miyazaki S, Kubo W, Attwood D. Oral sustained delivery of theophylline using *in-situ* gelation of sodium alginate [J]. *J Control Release*, 2000, 67(2-3): 275-280.
- [37] 杨军宣, 张海燕, 周年化, 等. 梔子环烯醚萜苷鼻用原位凝胶的制备 [J]. *中成药*, 2014, 36(7): 1402-1406.
- [38] Lai Juiyang, Hsieh A C. A gelatin-g-poly (N-isopropylacrylamide) biodegradable *in situ* gelling delivery system for the intracameral administration of pilocarpine [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2372-2387.
- [39] Yuan Y, Cui Y, Zhang L, et al. Thermosensitive and mucoadhesive *in situ* gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide [J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1-2): 114-119.
- [40] Radivojsa M, Grabnar I, Ahlin Grabnar P. Thermoreversible *in situ* gelling poloxamer-based systems with chitosan nanocomplexes for prolonged subcutaneous delivery of heparin: Design and *in vitro* evaluation [J]. *Eur J PharmSci*, 2013, 50(1): 93-101.
- [41] Sun Chuandi, Wang Ji, Liu Jianping, et al. Liquid Proliposomes of Nimodipine Drug Delivery System: Preparation, Characterization, and Pharmacokinetics [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(1): 332-338.

- [42] Chu Chang , Tong Shanshan , Xu Ying , *et al.* Proliposomes for oral delivery of dehydrosilymarin: preparation and evaluation in vitro and in vivo [J]. *Acta Pharmacol Sin* , 2011 , 32( 7) : 973-980.
- [43] Xiao Yanyu , Song Yunmei , Chen Zh-peng , *et al.* Preparation of silymarin proliposome: A new way to increase oral bioavailability of silymarin in beagle dogs [J]. *Inter J Pharm* , 2006 , 319( 1-2) : 162-168.
- [44] 林 薇 , 姚 静 , 周建平. 川陈皮素自组装前体脂质体的制备及其大鼠体内药代动力学研究 [J]. *药学报* , 2009 , 44( 2) : 192-196.
- [45] Zhao Liping , Hua Xiong , Peng Hailong , *et al.* PEG-coated lyophilized proliposomes: preparation , characterizations and *in vitro* release evaluation of vitamin E [J]. *Eur Food Res Technol* , 2011 , 232( 4) : 647-654.
- [46] 蒲俊勇 , 吴 酮 , 李勤耕. 水溶性紫杉醇前体药物的合成及其药动学、药效学 [J]. *光谱实验室* , 2013 , 30( 2) : 995-999.
- [47] Yu Lin , Chang Guangtao , Zhang Huan , *et al.* Injectable block copolymer hydrogels for sustained release of a PEGylated drug [J]. *Int J Pharm* , 2008 , 348( 1-2) : 95-106.
- [48] Greenwald RB , Conover CD , Pendri A , *et al.* Drug delivery of anticancer agents: water soluble 4-poly ( ethylene glycol ) derivatives of the lignan , podophyllotoxin [J]. *J Controlled Release* , 1999 , 61( 3) : 281-294.
- [49] Xie Zhigang , Guan Huili , Chen Xuesi , *et al.* A novel polymer-paclitaxel conjugate based on amphiphilic triblock copolymer [J]. *J Controlled Release* , 2007 , 117( 2) : 210-216.