

二氢卟吩 e6 磁性声敏纳米脂质体的制备及质量评价

黄苏苏¹, 谢波², 凌家俊^{1*}, 郝建冬³

(1. 广州中医药大学 中药学院, 广州 510006; 2. 广州军区广州总医院, 广州 510010;
3. 广州意斯生物工程科技有限公司, 广州 510000)

[摘要] **目的:**优选二氢卟吩 e6 (Ce6) 磁性声敏纳米脂质体的处方及制备工艺, 建立其质量评价方法。**方法:**采用薄膜分散-真空冷冻干燥技术制备 Ce6 磁性声敏纳米脂质体, 以包封率为指标, 通过正交试验考察有机相种类、水化介质、水化温度、水化时间对脂质体制备工艺的影响, 考察卵磷脂与胆固醇的质量比、药脂比、药磁比、聚山梨酯-80 (tween-80) 用量对脂质体处方工艺的影响。采用透射电镜观察其形态, 粒度测量仪测定其粒径, 动态透析法考察其体外释放的声敏特性并与普通脂质体进行比较。**结果:**最佳制备工艺条件为有机相三氯甲烷, 水化介质水, 水化时间 50 min, 水化温度 55 ℃; 最佳配方为药脂比 1:50, 卵磷脂-胆固醇(5:1), tween-80 用量 0.5%, 药磁比 1:2。制备的 Ce6 磁性声敏纳米脂质体透射电镜下呈球形粒子分布, 其外观圆整、大小均一, 平均包封率 90.28%, 渗漏率 3.28%, 粒径 176.9 nm。随着超声时间(0~150 s)和超声强度(0~2.0 W·cm⁻²)的增加, Ce6 磁性声敏纳米脂质体的体外累积释放度增大。**结论:**采用薄膜分散-真空冷冻干燥法制备的 Ce6 磁性声敏纳米脂质体粒径均匀、包封率高, 具有良好的体外声敏特性。

[关键词] 二氢卟吩 e6; 声敏纳米脂质体; 薄膜分散-真空冷冻干燥法; 包封率; 体外释放度; 高强度聚焦超声

[中图分类号] R283.6; R284.1; R942 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)08-0021-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017080021

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170209.0857.002.html>

[网络出版时间] 2017-02-09 8:57

Preparation and Quality Evaluation of Chlorin e6 Magnetic Sound Sensitive Nano-liposomes

HUANG Su-su¹, XIE Bo², LING Jia-jun^{1*}, HAO Jian-dong³

(1. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;
2. General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, China;
3. EEC Bio-tech (Guangzhou) Co. Ltd., Guangzhou 510000, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation and preparation technology of chlorin e6 (Ce6) magnetic sound sensitive nano-liposomes, and establish its quality evaluation method. **Method:** The liposomes was prepared by thin film dispersion-vacuum freeze drying technique, taking encapsulation efficiency as index, orthogonal test was adopted to investigate effects of types of organic phase, hydration medium, temperature and time on preparation technology and effects of ratio of lecithin-cholesterol, ratio of lecithin-Ce6, ratio of Ce6-magnetic particle and dosage of tween-80 on prescription. Morphology was examined by transmission electron microscope, particle size was determined by laser particle sizer, *in vitro* release behavior of sound sensitivity was studied by dynamic dialysis and compared with ordinary liposomes. **Result:** Optimum preparation technology was as following: chloroform as the organic phase, water for hydration medium, hydration temperature at 55 ℃ for 50 min; optimum formula was as following: lecithin-cholesterol (5:1), lecithin-Ce6 (1:50), Ce6-magnetic

[收稿日期] 20161207(027)

[基金项目] 广东省科技计划项目(2014A020210022)

[第一作者] 黄苏苏, 硕士, 从事新剂型与新技术的研究, Tel:15360068022, E-mail:867330687@qq.com

[通讯作者] * 凌家俊, 教授, 硕士生导师, 从事现代药物制剂及药代动力学研究, Tel:020-39358043, E-mail:ljj@gzucm.edu.cn

particle (1:2) and tween-80 amount of 0.5%. Morphology of the liposomes showed sphere structure and rounded appearance with uniform diameter. Average encapsulation efficiency was 90.28%, rate of leakage was 3.28% and particle size was 176.9 nm. With increasing of ultrasonic time (0-150 s) and intensity (0-2.0 W·cm⁻²), the *in vitro* cumulative release of the nano-liposomes increased. **Conclusion:** Ce6 magnetic sound sensitive nano-liposomes has high encapsulation efficiency and good sound sensitive characteristics *in vitro*.

[**Key words**] chlorin e6; sound sensitive nano-liposomes; thin film dispersion vacuum freeze drying technique; encapsulation efficiency; *in vitro* release; high intensity focused ultrasound

高强度聚焦超声(HIFU)是一种肿瘤热疗技术,通过对肿瘤局部实施高强度的定位聚焦超声而产生以瞬间高温为主的多重杀伤效应,从而杀灭肿瘤细胞^[1]。但由于 HIFU 的高度定位特性,使实体瘤周边的肿瘤细胞无法有效杀伤。如果在 HIFU 治疗过程中辅以声敏剂进行药物治疗,利用 HIFU 治疗中的超声效应来激发声敏剂对肿瘤细胞的杀伤作用,则可弥补上述不足,从而与 HIFU 发挥肿瘤细胞的协同杀伤作用。

二氢卟吩 e6(chlorin e6,Ce6)是以天然叶绿素为原料,通过现代科技手段精制、提炼和修饰而得的叶绿素降解产物^[2],在特定频率和强度超声波的激发作用下,Ce6 释放活性氧,实现对肿瘤组织的特异性杀伤作用。Ce6 具有化学结构明确、对肿瘤组织选择性高、在体内清除速度快等优点^[3],同时具有很好的光动力及声动力能力,有望成为新一代声动力抗肿瘤药物。为了进一步增强 Ce6 对肿瘤细胞的靶向性,选择一种合适的药物载体,显得非常重要。

声敏纳米脂质体是一种新型药物载体,可以运载药物至特定组织及器官,并在局部超声波刺激下释放药物,从而达到靶向快速释药的目的,进一步提高靶向性及局部给药浓度,同时,纳米脂质体颗粒还可作为 HIFU 的增敏剂,能有效降低 HIFU 消融所需的强度阈值,并极大地增强肿瘤治疗的效果^[4]。磁性纳米脂质体作为一种磁导向新型药物传递系统,可利用外加磁场的引导来改变药物在体内的分布,提高其治疗部位的药物浓度,并降低其他非治疗部位的药物浓度,达到靶向治疗的效果^[5]。本实验在前期工作基础上^[6],选择 Ce6 为声敏剂,采用蛋黄卵磷脂与胆固醇作为声敏脂质体的膜材,通过正交试验进行制备工艺与处方工艺的优化,同时加入油酸改性纳米四氧化三铁,将 Ce6 声敏纳米脂质体制成 Ce6 磁性声敏纳米脂质体,在提高 Ce6 生物利用度的同时,还能增强 Ce6 的靶向治疗作用。

1 材料

TECNAT 10 型透射电子显微镜(荷兰飞利浦公

司),TK-12D 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司),UV-5500PC 型紫外-可见分光光度计(上海元析仪器有限公司),AUW-120D 型分析天平(日本岛津公司),HJ-3 型数显恒温磁力搅拌器(常州澳华仪器有限公司),2487 型高效液相色谱(美国 Waters 公司),雷磁 pH5-25 型 pH 计(上海精密科学仪器有限公司),LGJ-12 型真空冷冻干燥机(北京松园华兴科技发展有限公司),DW-HL398S 型超低温冷冻储存箱(中科美菱低温科技有限责任公司),超声天使治疗仪(天使科技发展有限公司,频率设置 1.0 MHz,声强 0.1 ~ 2.2 W·cm⁻²,连续可调),ELx800 型酶标仪(美国伯腾仪器有限公司),Zatasize 1000HSA 型纳米激光粒度仪(英国马尔文有限公司)。

二氢卟吩 e6(Ce6,广州 EEC 生物科技有限公司),维生素 E 和交联葡聚糖凝胶(sephadex G50)购自上海蓝季科技有限公司,大豆磷脂(广东环凯微生物科技公司分装),蛋黄卵磷脂(北京双旋微生物培养基制品厂),胆固醇(天津市致远化学试剂有限公司),氯化亚铁(广州牌化学试剂厂),氯化高铁(国药集团化学试剂有限公司),水为超纯水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 油酸改性的 Fe₃O₄ 磁性纳米粒子的制备^[7]
取 0.1 mol·L⁻¹ 的 FeCl₃·6H₂O 溶液和 FeCl₂·4H₂O 溶液各 40 mL 置于 250 mL 三口烧瓶中,电动搅拌使其充分混匀,于 30 °C 边搅拌边缓慢滴加 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液直至 pH 11,加热至 60 °C,搅拌 1 h,使 Fe₃O₄ 颗粒熟化,停止搅拌后冷却至室温,用水和无水乙醇反复交替洗直至 pH 7。加热至 60 °C 时逐滴加入油酸对 Fe₃O₄ 颗粒进行改性,搅拌反应 1 h,反应停止后冷却至室温,用水反复洗涤油酸包覆的 Fe₃O₄ 直至 pH 7,于 70 °C 真空干燥,得黑色的磁性纳米粒子。

2.2 磁性纳米脂质体的制备

2.2.1 Ce6 磁性声敏纳米脂质体 称取处方量蛋

黄卵磷脂、胆固醇、磁粉、维生素 E 和 Ce6,溶于适量三氯甲烷中,置于 500 mL 茄形瓶中,40 °C 减压蒸发除去三氯甲烷,形成均匀薄膜。往干燥薄膜中加入含 0.5% 聚山梨酯-80(tween-80)的水适量,45 °C 水化 30 min,得含药磁性声敏脂质体混悬液,挤压过膜(0.8, 0.45, 0.22 μm)。在上述溶液中加入适量 10% 甘露醇,搅拌溶解,分装至西林瓶,于 -80 °C 快速冷冻 12 h,转至冻干机中,于 -40 °C 打开真空泵,抽真空 24 h,得 Ce6 磁性声敏纳米脂质体冻干品,复水后即得 Ce6 磁性声敏纳米脂质体(声敏脂质体)。

2.2.2 Ce6 磁性纳米脂质体^[6] 称取处方量大豆卵磷脂、胆固醇、磁粉、维生素 E 和 Ce6,溶于适量三氯甲烷-甲醇(5:1)混合液中,其他操作同 2.2.1 项,得 Ce6 磁性纳米脂质体(普通脂质体)。

2.3 Ce6 磁性声敏纳米脂质体的包封率测定

2.3.1 检测波长的选择 配制 Ce6 甲醇溶液,于 200 ~ 600 nm 进行紫外吸收全波长扫描,结果显示 Ce6 在波长 403 nm 处有最大吸收峰,且空白辅料在此处无吸收峰,即辅料对其无干扰,故确定 Ce6 检测波长 403 nm。

2.3.2 线性范围考察 精密称取 Ce6 10.0 mg 于 100 mL 量瓶中,加甲醇稀释并定容至刻度,制备得 100 mg·L⁻¹ 储备液。用移液管移取适量,加甲醇稀释并制成质量浓度分别为 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0 mg·L⁻¹ 的溶液,于 403 nm 处测定吸光度 A,以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得标准曲线方程 $Y = 0.2123X - 0.0147$ ($R^2 = 0.9995$),线性范围 0.9 ~ 4.0 mg·L⁻¹。

2.3.3 精密度试验 精密移取 100 mg·L⁻¹ Ce6 储备液适量,加甲醇配制至质量浓度分别为 2.0, 3.0, 4.0 mg·L⁻¹,于 403 nm 处测定 A,每天测 6 次,计算日内精密度的 RSD 分别为 0.4%, 0.4% 和 0.2%,连续测定 5 d,计算日间精密度的 RSD 分别为 2.1%, 0.7% 和 0.8%。

2.3.4 加样回收率试验 精密吸取 10 mg·L⁻¹ Ce6 溶液 2, 4, 5 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,依次加入空白磁性脂质体溶液 2 mL,加甲醇定容至刻度,每组重复 3 次,使得 Ce6 质量浓度分别为 2.0, 4.0, 5.0 mg·L⁻¹,于 403 nm 处测定 A,计算样品液中 Ce6 的含量,结果平均加样回收率分别为 92.98%, 95.62% 和 93.13%, RSD 依次为 1.6%, 0.7% 和 0.4%。

2.3.5 样品测定 采用葡聚糖凝胶柱色谱法测定^[6]。精密吸取 Ce6 磁性声敏纳米脂质体混悬液

0.2 mL,加于 sephadex G50 凝胶柱顶部,用水洗脱,流速 2/3 mL·min⁻¹,收集脂质体部分洗脱液,用 10% 曲拉通破乳定容至 25 mL,摇匀,于 403 nm 处测定 A,计算 Ce6 的含量;另精密吸取 Ce6 磁性声敏纳米脂质体混悬液 0.2 mL,用 10% 曲拉通破乳定容至 25 mL,摇匀,同法测定。按包封率(EE_0) = (上柱后脂质体中药物质量/上柱前脂质体中药物质量) × 100% 计算 EE_0 。将 Ce6 磁性声敏纳米脂质体于 4 °C 冰箱避光保存 30 d,测定包封率(EE_1),按渗透率 = (1 - EE_0/EE_1) × 100% 计算渗透率。

2.4 处方工艺的优选

2.4.1 制备工艺的优化 精密称取 Ce6 1.25 mg,根据单因素试验结果,以包封率为指标,选择有机相、水化介质、水化时间、水化温度为考察因素,设计 L₉(3⁴) 正交试验,每次取样 3 份,试验重复 3 次,试验安排及结果见表 1。结果发现各因素对制备工艺的影响顺序为 C > B > A > D,优化的制备工艺条件为 A₃B₁C₂D₃,即有机相三氯甲烷,水化介质为水,水化时间 50 min,水化温度 55 °C。

2.4.2 处方优选 精密称取 Ce6 1.25 mg,以包封率为指标,选择药脂比、卵磷脂与胆固醇的质量比、药磁比及 tween-80 用量为考察因素,选用 L₉(3⁴) 正交表进行正交试验,每次取样 3 份,试验重复 3 次,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。由直观分析可知,各因素对 Ce6 磁性声敏纳米脂质体包封率的影响顺序为 A > D > B > C。以极差最小的 C 因素为误差项进行方差分析,结果发现 A 因素具有显著性差异,而 B, D 因素则无显著性差异,选择最佳配方组合 A₃B₃C₁D₂,即药脂比 1:50,卵磷脂-胆固醇(5:1),tween-80 用量 0.5%,药磁比 1:2。

2.5 验证试验 按优选的制备工艺和配方制备 3 批 Ce6 磁性声敏纳米脂质体,按 2.3 项下方法测定,结果包封率分别为 90.57%, 90.32% 和 89.96%,低温避光存放 30 d 后,计算渗透率 3.28%,表明该处方工艺稳定可行。

2.6 外观及粒径分布 在室温(25 °C)条件下,取适量 Ce6 磁性声敏脂质体用水稀释,测定粒径。结果发现制备的 Ce6 磁性声敏脂质体混悬液为均一、稳定的墨绿色半透明状分散体系,平均粒径 176.9 nm。

2.7 形态观察 取适量稀释后的真空干燥前的 Ce6 磁性声敏纳米脂质体悬液、真空干燥后的 Ce6 磁性声敏纳米脂质体悬液、超声后的 Ce6 磁性声敏纳米脂质体悬液样品,滴加在覆盖碳膜的铜网上,

表 1 Ce6 磁性声敏纳米脂质体制备工艺优选的正交试验分析 ($n=3$)

Table 1 Orthogonal test analysis of preparation process of Ce6 magnetic sound sensitive nano-liposomes ($n=3$)

No.	A 有机相	B 水化介质	C 水化时间/min	D 水化温度/℃	包封率/%	粒径/nm
1	乙醚	水	40	45	71.21	201.0
2	乙醚	PBS(pH 5.8)	50	50	89.14	289.2
3	乙醚	PBS(pH 6.5)	60	55	74.27	255.2
4	乙醇	水	50	55	95.70	363.3
5	乙醇	PBS(pH 5.8)	60	45	60.03	185.8
6	乙醇	PBS(pH 6.5)	40	50	37.06	156.1
7	三氯甲烷	水	60	50	90.21	142.4
8	三氯甲烷	PBS(pH 5.8)	40	55	69.31	338.0
9	三氯甲烷	PBS(pH 6.5)	50	45	76.74	341.0

表 2 Ce6 磁性声敏纳米脂质体配方优选的正交试验分析 ($n=3$)

Table 2 Orthogonal test analysis of formulation process of Ce6 magnetic sound sensitive nano-liposomes ($n=3$)

No.	A 药脂比	B 卵磷脂-胆固醇	C tween-80 用量/%	D 药磁比	包封率/%	粒径/nm
1	1:30	3:1	0.5	1:1	25.90	395.6
2	1:30	4:1	1.0	1:2	46.31	317.6
3	1:30	5:1	2.0	1:3	48.27	298.2
4	1:40	3:1	1.0	1:3	76.91	277.2
5	1:40	4:1	2.0	1:1	45.69	310.7
6	1:40	5:1	0.5	1:2	86.21	273.1
7	1:50	3:1	2.0	1:2	86.48	227.8
8	1:50	4:1	0.5	1:3	90.72	196.0
9	1:50	5:1	1.0	1:1	71.11	241.3

表 3 配方优选的方差分析

Table 3 Variance analysis of formulation process

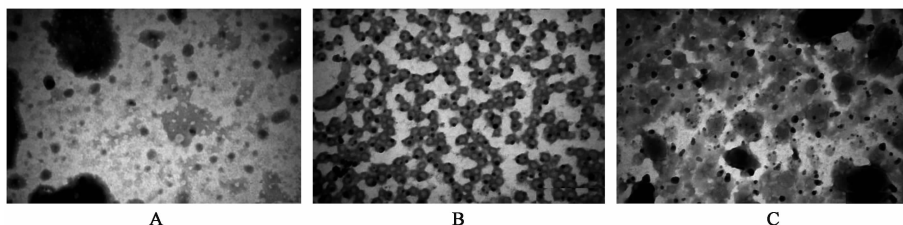
方差来源	SS	F	P
A	2 855.883	33.533	<0.05
B	92.432	1.085	>0.05
C(误差)	85.166	1.000	>0.05
D	1 243.282	14.598	>0.05

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

2~3 min 后,用滤纸吸去剩余溶液,用 2.0% 磷钨酸钠溶液染色 2 min,用滤纸吸去剩余溶液,自然干燥,至透射电子显微镜下观察该脂质体的形态,见图 1。结果显示真空干燥前脂质体形态大小不一,真空干

燥后可见脂质体结构完整,外观呈球形或类球形,粒径较小、分布均匀,而超声后可见脂质体的结构明显已被破坏,呈现不规则形态,说明利用薄膜分散-冷冻干燥法制备的脂质体工艺稳定。

2.8 体外磁响应性测定 将 3 批 Ce6 磁性声敏纳米脂质体置于塑料管中,底部端固定磁铁(钕铁硼磁钢),磁性脂质体迅速聚集在磁铁一侧,上层液体颜色明显浅于下层,放置数小时后分别吸取上下两侧脂质体悬液,测定两端 Ce6 浓度的差异。结果 3 批 Ce6 磁性脂质体样品近磁端的吸光度 A 分别为 0.286, 0.298, 0.307; 远磁端的 A 分别为 0.210, 0.229, 0.237, 表明 Ce6 磁性声敏纳米脂质体具有良



A. 真空干燥前; B. 真空干燥后; C. 超声后

图 1 Ce6 磁性声敏纳米脂质体的 TEM ($\times 93\ 000$)

Fig. 1 TEM of Ce6 magnetic sound sensitive nano-liposomes ($\times 93\ 000$)

好的体外磁场响应性。

2.9 体外声敏释放特性考察 由于 Ce6 在水中溶解度很小,以磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4, 下同)为溶出介质时,药物难以释放出来。为了更好地满足漏槽条件,选用含 30% 甲醇的 PBS 为溶出介质^[6]。采用微透析技术,将 Ce6 磁性声敏纳米脂质体和 Ce6 磁性纳米脂质体各 3 mL,置于已活化的透析袋中,以透析袋夹夹紧两端,放入含 30% 甲醇的 PBS 500 mL 的烧杯中,将烧杯放入透皮扩散试验仪中,37 °C 水浴(100 r·min⁻¹),分别于 0, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 84 h 吸取介质 2 mL,同时补充同温同体积的释放介质,以释放介质为参照,于 403 nm 处测定 A,计算药物累积释放量,绘制含药脂质体和原料药的累积释放曲线,见图 2。

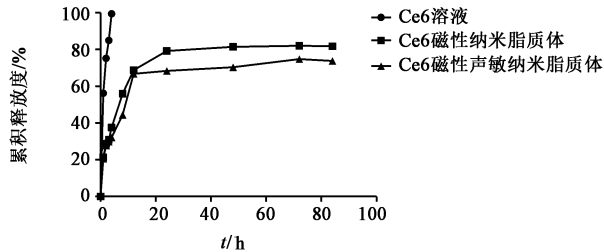


图 2 二氢卟吩 e6 的体外释放曲线
Fig. 2 *In vitro* release curves of Ce6 from different preparation

由图 2 可知, Ce6 溶液在 4 h 释药已完全,而 Ce6 磁性声敏纳米脂质体在 72 h 时累积释放度 < 80%, 略低于 Ce6 磁性纳米脂质体的,且均已达到平衡,说明 2 种脂质体均具有一定的缓释效果。为了考察 Ce6 磁性声敏纳米脂质体的体外声敏释放特性,并与 Ce6 磁性纳米脂质体进行比较,利用超声天使用治疗仪装置,固定频率 1 MHz,声强 1.5 W·cm⁻² 时,超声时间分别设置为 0, 30, 90, 150 s,取超声处理后的各脂质体 3 mL,按上述方法计算体外累积释放度,绘制累积释放曲线,见图 3。

由图 3 可知,随超声时间的增加,Ce6 磁性纳米脂质体的体外累积释放度呈明显下降的趋势,而 Ce6 磁性声敏纳米脂质体的体外累积释放度则呈明显升高趋势,提示超声时间的增加可促进 Ce6 磁性声敏纳米脂质体的释药。固定频率 1 MHz,超声时间 90 s,设置超声强度分别为 0, 1.0, 2.0 W·cm⁻²,取超声处理后的各脂质体 3 mL,按上述方法计算体外累积释放度,绘制累积释放曲线,见图 4。结果发现随着超声强度的增强,Ce6 磁性纳米脂质体的体外累积释放度有下降的趋势,而 Ce6 磁性声敏纳米脂质体的体外累积释放度则可见明显升高,提示超

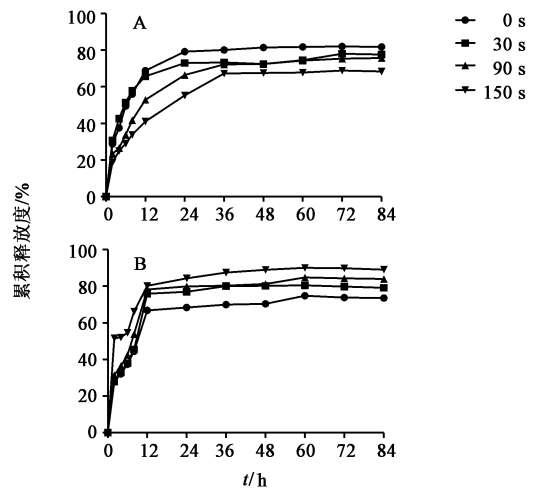


图 3 超声时间对 Ce6 磁性纳米脂质体 (A) 和 Ce6 磁性声敏纳米脂质体 (B) 累积释放度的影响

Fig. 3 Effect of ultrasonic time on cumulative release of Ce6 magnetic nano-liposomes (A) and Ce6 magnetic sound sensitive nano-liposomes (B)

声强度的增强也可促进 Ce6 磁性声敏纳米脂质体的释药。说明制备的 Ce6 磁性声敏纳米脂质体具有良好的体外声敏释放特性,符合制备要求。

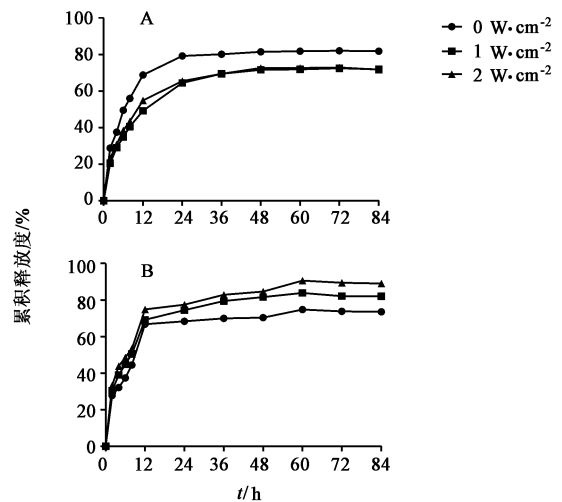


图 4 超声强度对 Ce6 磁性纳米脂质体 (A) 和 Ce6 磁性声敏纳米脂质体 (B) 累积释放度的影响

Fig. 4 Effect of ultrasonic intensity on cumulative release of Ce6 magnetic nano-liposomes (A) and Ce6 magnetic sound sensitive nano-liposomes (B)

3 讨论

磷脂的组成是影响脂质体性质的重要因素之一,在本研究中,声敏纳米脂质体的相变温度一般较低,常用材料有蛋黄卵磷脂(EPC),二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE),二棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG),二酰磷脂酰胆碱(DHPC)和胆固醇(CH)等,采用真空冷冻干燥法制备。研究表明 EPC 含有较高的饱和

脂肪酸,抗氧化能力强^[8],并且可将胆固醇乳化为极细的颗粒,可透过血管壁而被组织利用,降低血浆中胆固醇沉积的危险;另外,相较于其他合成磷脂,EPC 价格便宜,适合于实验室制备使用。本实验运用正交试验优选了 Ce6 磁性声敏纳米脂质体的工艺条件。在此优选条件下,制备的 Ce6 磁性声敏纳米脂质体性质稳定、形态完整、粒径大小适中、包封率高、渗漏率低、磁响应性好,具有良好的体外声敏释放特性,符合制剂要求。

体外释放度研究结果表明,固定频率 1.0 MHz, Ce6 磁性声敏纳米脂质体的体外累积释放度随超声时间(0 ~ 150 s)和超声强度(0 ~ 2.0 W·cm⁻²)的增强而缓慢增强,提示在此超声作用下,促进了脂质体中药物的释放,为进一步利用 HIFU 进行体外抗肿瘤试验提供了实验依据,但是否同时实现 Ce6 的激活,仍需进一步的体外抑瘤试验给予确定。制备的 Ce6 磁性声敏纳米脂质体是适应于声动力这一特殊治疗技术的靶向制剂,为进一步采用微透析技术进行肿瘤局部药物动力学及药代动力学-药效动力学(PK-PD)结合模型研究提供剂型支持。

[参考文献]

[1] Yarmolenko P S, Moon E J, Landon C, et al. Thresholds

for thermal damage to normal tissues; an update[J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27(4): 320-343.

- [2] 姚建忠,沈卫镛,陈文晖,等. 二氢卟吩 e6 的合成及其光敏化力和肿瘤光生物活性[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(5): 25-27.
- [3] 高慧洁,张为民,王晓怀,等. 二氢卟吩 e6 声动力对乳腺癌细胞生长的作用[J]. 肿瘤, 2010, 30(3): 175-179.
- [4] Kantarci M, Bayraktutan U, Karabulut N, et al. Alveolar echinococcosis: spectrum of findings at cross-sectional imaging[J]. Radiographics, 2012, 32(7): 2053-2070.
- [5] 凌家俊,古锦辉,谢毅,等. 羟基喜树碱磁性脂质体的制备及其靶向性特征试验[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 19-23.
- [6] 王安元,凌家俊,徐月圆,等. 二氢卟吩 e6 脂质体的制备及影响因素考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 36-39.
- [7] 朱春山,宋佳,邱莉,等. 油酸低温水洗改性磁性四氧化三铁纳米粒子[J]. 化工进展, 2011, 30(7): 1552-1555.
- [8] Palacios L E, WANG T. Egg-yolk lipid fractionation and lecithin characterization[J]. J Am Oil Chem Soc, 2005, 82(8): 571-578.

[责任编辑 刘德文]