

· 工艺与制剂 ·

快速膜乳化-溶剂萃取/挥发法制备水飞蓟宾 PLGA 微球的工艺优选

何杨¹, 刘彬丽¹, 李木子¹, 戎堃¹, 蔡程科^{2*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

[摘要] **目的:** 制备粒径均一的水飞蓟宾 PLGA 微球, 并优选其制备工艺。**方法:** 采用快速膜乳化-溶剂萃取/挥发法制备水飞蓟宾 PLGA 微球, 以平均粒径和径距为指标, 通过单因素试验考察油相溶剂、膜孔径、过膜压力、油水相体积比 4 个影响因素, 正交试验考察药辅比、PVA 质量分数及油水相体积比对制备工艺的影响; 考察水飞蓟宾 PLGA 微球的平均粒径、粒径分布、载药量、包封率及形貌等理化性质。**结果:** SPG 膜孔径 2.8 μm , 过膜压力 1.0 MPa, 离心 20 min, 固化液为生理盐水; 水飞蓟宾 PLGA 微球的最佳制备工艺为药辅比 1:4, PVA 质量分数 3%, 油水相体积比 1:19。制备的微球圆整度好、表面光滑, 平均粒径 (2.634 \pm 0.35) μm , 径距 (13.326 \pm 3.06), 载药量 (14.84 \pm 0.76)%, 包封率 (56.16 \pm 3.77)%。**结论:** 快速膜乳化法可用于制备中药难溶性成分水飞蓟宾 PLGA 微球, 且制备的微球粒径均可控。

[关键词] 快速膜乳化法; 水飞蓟宾; PLGA 微球; 均一性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0001-06

Optimization of Preparation Technology of Silybin PLGA Microspheres by Premix Membrane Emulsification-Solvent Extraction/Evaporation Method

HE Yang¹, LIU Bin-li¹, LI Mu-zi¹, RONG Kun¹, CAI Cheng-ke^{2*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;
2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare uniform-sized silybin loaded poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microspheres and optimize its preparation technology. **Method:** Silybin PLGA microspheres was prepared by premix membrane emulsification-solvent extraction/evaporation method, with the average particle size and span as indexes, oil phase solvent, membrane pore size, membrane pressure and volume ratio of oil-water phase were investigated by single factor test, influence of pharmaceutical-accessories ratio, the mass fraction of PVA and volume ratio of oil-water phase on preparation technology was investigated by orthogonal test; The mean particle size, particle size distribution, drug loading, entrapment efficiency, morphology and other physical-chemical properties were evaluated. **Result:** Pore size of SPG membrane was 2.8 μm , membrane pressure was 1.0 MPa, centrifuged time of 20 min, physiological saline as hardening liquid; Optimum preparation technology of silybin PLGA microspheres was as following: pharmaceutical-accessories ratio of 1:4, the mass fraction of PVA of 3%, volume ratio of oil-water phase of 1:19. Prepared microspheres were round with smooth surface, the mean diameter was (2.634 \pm 0.35) μm , span was (13.326 \pm 3.06), drug loading was (14.84 \pm 0.76)% and entrapment efficiency was (56.16 \pm 3.77)%. **Conclusion:** Premix membrane emulsification method could be used to prepare

[收稿日期] 20120903(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173562)

[第一作者] 何杨, 硕士生, 从事新剂型与新制剂研究, Tel:15201391672, E-mail: dashixiong.2008@163.com.

[通讯作者] * 蔡程科, 博士, 副教授, 从事新剂型与新制剂研究, Tel:010-64286887, E-mail: cck98@126.com

silybin PLGA microspheres, which was an insoluble component from Chinese materia medica, and particle size of prepared silybin PLGA microspheres was uniform and controllable.

[Key words] premix membrane emulsification method; silybin; PLGA microspheres; uniformity

水飞蓟宾 (SLB) 是从菊科植物水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 干燥果实中提取分离得到的黄酮木脂素类化合物的最主要成分^[1], 以 2 种非对映异构体 (水飞蓟宾 A, 水飞蓟宾 B) 形式存在, 其可对抗多种毒物及药物对肝脏的损害作用, 促进肝细胞的再生和修复, 被称为“天然的保肝药”。但 SLB 难溶于水, 口服吸收差、生物利用度低, 影响了其临床疗效^[2]。目前国内外专家正积极开发研制其新剂型, 来改善 SLB 的生物利用度。本试验将 SLB 制备成微球, 拟通过控制微球的粒径, 来提高 SLB 的生物利用度及其制剂的稳定性, 同时可在几周至几个月内以一定速率释放药物, 减少给药次数, 增加病人的顺应性, 减少服药总量^[3]。膜乳化技术自 20 世纪 80 年代后期出现以来, 被认为是制备均一粒径的单分散乳液最简单有效的方法^[4], 与常规制备方法 (磁力搅拌乳化、超声乳化、均质乳化) 相比, 膜乳化法所制备的微球粒径均一可控。本试验尝试采用快速膜乳化-溶剂萃取/挥发法制备粒径均一的水飞蓟宾 PLGA 微球, 并对微球的粒径、粒径分布、形貌等理化性质进行研究。

1 材料

水飞蓟宾 (西安华萃生物技术有限责任公司, 批号 20111101), 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA, 相对分子质量 15 000, 山东医疗器械研究所, 批号 20120531), 聚乙烯醇 (PVA 1788, 天津市天大化工实验厂), 乙酸乙酯、甲醇、乙腈均为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

JFC-1600 型真空离子溅射仪 (日本 JEOL 公司), JEM-6700F 型冷场发射扫描电子显微镜 (日本 JEOL 公司), DL-5-B 型高速离心机 (上海安亭科学仪器厂), LGJ-12 型冷冻干燥机 (北京松源华兴科技发展有限公司), Mastersizer 2000 型马尔文激光粒径测试仪 (英国马尔文仪器有限公司), LC-20A 型高效液相色谱仪 (日本岛津), 快速膜乳化器和 SPG 膜均购自中国科学院过程工程研究所 (膜长 10 cm, 外径 1 cm, 膜孔径 1.4, 2.8, 5.3 μm)。

2 方法与结果

2.1 单因素试验 快速膜乳化法制备微球主要包括初乳的制备、膜乳化、固化、微球收集、冻干等环节, 整个制备过程存在诸多影响微球粒径的因素。

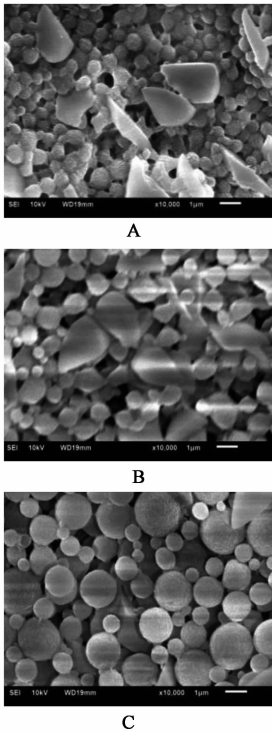
本试验首先通过单因素试验对油相溶剂、膜孔径、过膜压力、油水相体积比等因素进行考察。

2.1.1 油相溶剂的选择 O/W 型乳化-溶剂挥发法适用于制备载脂溶性药物的微球, 该法油相为有机溶剂, 要求该有机溶剂能溶解药物和载体材料, 且沸点低、易挥发、微溶于水相, 通常最理想的是二氯甲烷^[5]。但 SLB 易溶于丙酮、乙酸乙酯、甲醇, 略溶于三氯甲烷^[6], 故本试验尝试使用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合溶剂 (1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 0:1) 为油相。通过预试验, 测得 SLB 在混合溶剂中的平衡溶解度分别为 (1.00 \pm 0.05), (1.82 \pm 0.06), (2.45 \pm 0.18), (3.13 \pm 0.11), (6.60 \pm 0.11) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。随乙酸乙酯比例的增加, SLB 平衡溶解度逐渐增大, 故选择乙酸乙酯为油相溶剂, 但乙酸乙酯易挥发, 在水中溶解度 8.1% (20 $^{\circ}\text{C}$), 因此固化方式从单一的溶剂挥发转变成挥发与萃取共存, 可加快微球的固化速度。

2.1.2 SPG 膜孔径及过膜压力考察 在预试验基础上, 选择孔径分别为 1.4, 2.8, 5.2 μm 的 SPG 膜, 确定 3 种 SPG 膜最适宜压力分别为 1.2, 1.0, 0.6 MPa, 制备微球, 其扫描电镜照片和粒径分布见图 1, 2。结果平均粒径分别为 3.342, 2.107, 2.543 μm , 径距分别为 9.842, 1.301, 0.995。说明随膜孔径的增大, 微球粒径的均一性明显提高, 但粒径变化非线性关系。

在试验过程中, 小孔径 SPG 膜所制备的小乳滴比表面积大, 油相溶剂扩散量增大, 加速了乳滴的固化, 因此在反复过膜过程中有固体颗粒析出, 导致膜管堵塞; 由图 1 可知, 用 1.4, 2.8 μm 膜制备的微球中存在游离药物, 可能与 SLB 难溶于水有关, 本试验未在初乳中添加助悬剂来增加其稳定性, 因此初乳制备好后不迅速倒入膜乳化器中, 药物可能会在膜乳化过程中析出, 同样导致膜管堵塞, 降低乳液过膜通量, 影响膜乳化进程, 使破碎的小乳滴重新团聚在一起, 致使微球粒径和径距变大。

使用 2.8 μm SPG 膜, 分别在 1.0, 1.2 MPa 压力下制备载药微球, 结果平均粒径分别为 2.927, 2.726 μm , 径距分别为 4.341, 1.165。表明过膜压力对微球的平均粒径及分布有影响。因为随过膜压力增大, 乳滴与膜孔壁之间的剪切力增大, 大乳滴更



A. 1.4 μm -1.2 MPa; B. 2.8 μm -10 MPa;
C. 5.2 μm -0.6 MPa(图3同)

图1 不同孔径 SPG 膜所制水飞蓟宾 PLGA 微球的扫描电镜照片($\times 10\ 000$)

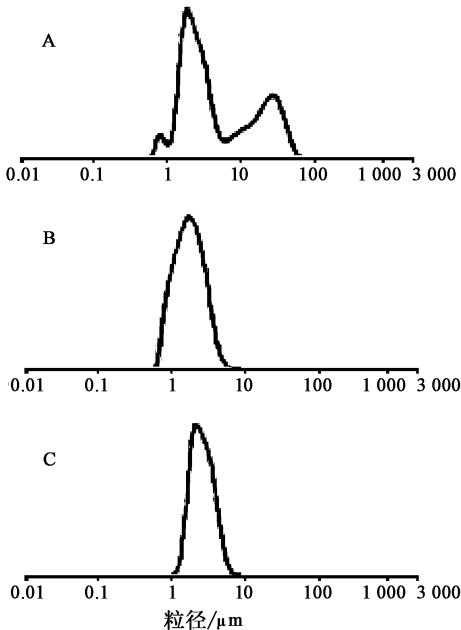


图2 不同孔径 SPG 膜所制水飞蓟宾 PLGA 微球的粒径分布
易被破碎成小乳滴,使粒径更小且均一^[7]。

2.1.3 油水相体积比考察 在其他条件一定的条件下,分别考察油水相体积比为 1:5,1:7,1:9,1:11 时所制备的载药微球。结果平均粒径分别为 3.436, 3.461, 4.424, 4.815 μm , 径距分别为

10.737,10.181,8.423,5.690。随油水相体积比的减小,平均粒径呈现增大趋势,而径距却呈现减小趋势,总体均一性差。可能是因为油水相体积比影响着初乳的浓度和黏度。本试验中随水相比比例增多,乳液浓度和黏度均降低,使预乳液过膜被破碎的程度降低,最终导致微球粒径的不均一^[8]。

2.1.4 离心时间考察 分别在离心 15,20,30 min 条件下制备微球。微球平均粒径分别为 2.865, 2.629,3.112 μm ,径距分别为 2.067,1.110,2.409。结果表明无论是离心 15,20,30 min,液体都较澄清;从粒径和径距检测结果来看,离心 20 min 的样品效果较好,而且随着 PVA 浓度增加,溶液的黏度增大,需要较长时间来收集微球,因此选择 20 min 作为离心时间。

2.1.5 固化液种类考察 分别选择生理盐水和 1% PVA 溶液作为固化液制备微球。所得微球平均粒径分别为 2.537, 3.312 μm ,径距分别为 1.031, 5.160,表明选择生理盐水作为固化液所制备微球的质量比 PVA 溶液所制备微球的好。这可能是因为氯化钠的存在使微粒带上同种电荷,彼此排斥,能稳定分散;PVA 浓度越高,微球在溶液中越稳定,不易凝聚。但是,PVA 浓度越高溶液黏度增大,使粘连的微球难以分散,最终导致平均粒径和径距变大。因此选择生理盐水为固化液。

综上所述,初步确定快速膜乳化法制备水飞蓟宾 PLGA 微球的工艺条件为采用 2.8 μm SPG 膜,过膜压力 1.0 MPa,离心 20 min,固化液为生理盐水。

2.2 水飞蓟宾 PLGA 微球的制备 将 SLB 溶于乙酸乙酯中作为油相,PVA 水溶液为水相。油相分散于 PVA 溶液中制备油/水(O/W)型乳液,迅速将乳液倒入快速膜乳化器中,氮气加压,连续过膜,将乳液分散在生理盐水中,磁力搅拌固化 0.5 h,离心收集,清洗 3 次,样品分散在生理盐水中,冷冻干燥,备用。

2.3 方法学考察

2.3.1 含量测定 Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm \times 200 mm,5 μm),流动相甲醇-水-冰乙酸(48:52:1),柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,流速 0.8 mL \cdot min⁻¹,进样量 10 μL 。以 SLB 质量浓度为横坐标,水飞蓟宾 A 和水飞蓟宾 B 峰面积之和为纵坐标,得线性回归方程 $Y = 31\ 288X - 12\ 656$ ($r = 0.999\ 9$),表明 SLB 在 10 ~ 320 mg \cdot L⁻¹ 与峰面积呈良好线性关系。该方法的重复性、精密度及稳定性 RSD 分别为 0.31%,0.06%,0.15%,均符合相关要求。

2.3.2 回收率试验 精密称取空白微球 3 mg, 置于 5 mL 量瓶中, 分别加入高、中、低 3 种质量浓度 (40, 160, 400 mg·L⁻¹) 的 SLB 提取物贮备液 0.5 mL, 用甲醇-乙腈(2:1) 混合溶液稀释至刻度。依法测定, 结果高、中、低质量浓度的回收率分别为 99.83%, 100.87%, 102.86%, RSD 分别为 1.84%, 1.06%, 1.09%, 均符合相关要求。

2.4 载药量和包封率的测定 精密称取微球冻干粉 5 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇-乙腈(2:1) 混合溶剂, 超声溶解, 稀释至刻度。依法测定, 按下式计算载药量和包封率。

$$\text{载药量} = \text{微球中药物质量} / \text{微球质量} \times 100\% ;$$

$$\text{包封率} = \text{微球中药物质量} / \text{投入的总药量} \times 100\%$$

2.5 正交试验 在单因素试验基础上, 选取药辅比, PVA 质量分数和油水相体积比为考察因素, 以平均粒径和径距为指标, 按 L₉(3⁴) 正交表进行试验, 优选水飞蓟宾 PLGA 微球制备工艺条件。用径距来表示粒径分布宽度 [$S = (D_{0.9} - D_{0.1}) / D_{0.5}$], 径距越小代表所制备微球粒径分布越窄, 均一性越好。因素水平见表 1, 试验安排及结果见表 2, 方差分析见表 3, 4。

表 1 水飞蓟宾 PLGA 微球制备工艺正交试验因素水平

水平	A	B	C
	药辅比	PVA 质量分数/%	油水相体积比
1	1:3	1%	1:4
2	1:4	2%	1:9
3	1:9	3%	1:19

表 2 水飞蓟宾 PLGA 微球制备工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D(空白)	平均粒径 D _{0.5} /μm	径距 S
1	1	1	1	1	3.848	11.175
2	1	2	2	2	4.139	2.986
3	1	3	3	3	2.481	1.117
4	2	1	2	3	4.044	8.456
5	2	2	3	1	2.113	1.521
6	2	3	1	2	3.331	23.439
7	3	1	3	2	3.001	1.619
8	3	2	1	3	4.260	31.604
9	3	3	2	1	3.585	53.709

由表 3 可知, 因素 A, B, C 均无统计学意义, 说明因素 A, B, C 对微球粒径分布影响不大。由表 4 可知, 因素 A, B 对微球粒径的影响显著, C 因素对

表 3 径距方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	925.249	2	462.625	5.604	0.151
B	329.988	2	164.994	1.999	0.333
C	927.007	2	463.503	5.615	0.151
D(误差)	165.091	2	82.545		

注: F_{0.05}(2, 2) = 19.00 (表 4 同)。

表 4 平均粒径方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.429	2	0.215	86.593	0.011
B	0.236	2	0.118	47.687	0.021
C	3.708	2	1.854	747.769	0.001
D(误差)	0.005	2	0.002		

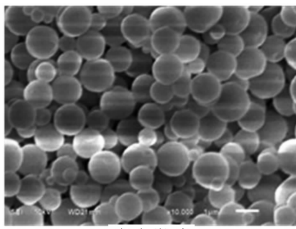
微球粒径的影响极显著。结合直观分析考虑, 确定最佳制备工艺为 C₃B₃A₂, 即药辅比 1:4, PVA 质量分数 3%, 油水相体积比 1:19。按优选处方制备 3 批微球样品, 结果平均粒径 (2.634 ± 0.35) μm, 径距 13.326 ± 3.06, 载药量 (14.84 ± 0.76)%, 包封率 (56.16 ± 3.77)%。

2.6 微球的理化性质

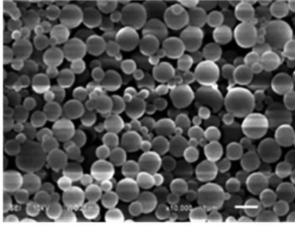
2.6.1 微球的粒径分布及其表征的测定 将微球冻干粉分散在去离子水中, 采用马尔文激光粒径仪测定微球的平均粒径及分布, 结果平均粒径 3.001 μm, 径距 1.619。取少量微球悬浮液滴于锡箔纸上, 自然晾干, 将铺满微球的锡纸, 用导电胶粘到样品台上, 采用离子溅射仪对样品喷金 (20 mA, 120 s) 后, 将样品台置于扫描电镜样品室中, 观察其形貌 (图 3)。由图 3 可知, PLGA 载体材料自身具有良好的成球性, 装载 SLB 后, 成球性同样良好, 且球与球之间单一分散, 无黏连。

2.6.2 SLB 分散状态的研究 采用 X-RAY 衍射法, 观察水飞蓟宾在载体材料 PLGA 中的分散状态。起始角度 5°, 终止角度 60°, 阳极靶材 Cu, 管电压 40 kV, 管电流 40 mA, 扫描速度 2.00°·min⁻¹。将样品放于玛瑙研钵中研细, 取样品细粉均匀填入玻璃试料板的凹槽中, 进行压片, 设定试验参数, 对供试品进行扫描, 采集试验数据, 用 X 射线衍射分析软件 (Jade 5.0) 处理原始数据, 得 X 射线衍射 (XRD), 见图 4。

由图 4 可知, A, B, C 的特征图谱在 10 ~ 30° 有很强的 SLB 结晶衍射峰; PLGA 为无定形结构, 其特征峰主要呈现为一个矮胖峰; 因为在制备过程中使用了生理盐水, 故 E, F 图谱中出现 NaCl 的结晶衍

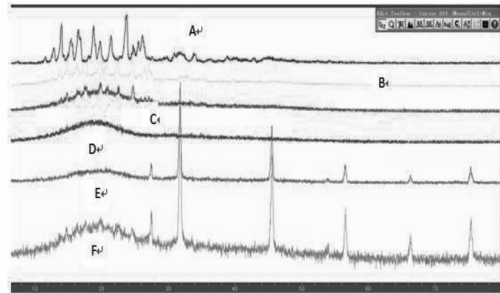


空白微球



载药微球

图3 水飞蓟宾 PLGA 微球扫描电镜照片(×10 000)



A. SLB 提取物; B. SLB-PLGA(1:4) 的物理混合物;
C. SLB-PLGA(1:4) 的乙酸乙酯溶解物; D. PLGA;
E. PLGA 空白微球; F. 水飞蓟宾 PLGA 微球

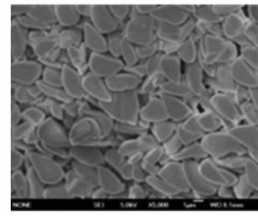
图4 水飞蓟宾 PLGA 微球 XRD

射峰,与使用软件配对结果一致。F 图谱无明显的 SLB 结晶衍射尖峰,推测 SLB 以无定形态分散于载体中,但 F 图谱也并不像 PLGA 空白微球图谱在 $10 \sim 30^\circ$ 那样平滑,可能因为在固化过程中,随乙酸乙酯向水相扩散,SLB 也随乙酸乙酯的扩散向微球表面迁移,且在清洗过程中未将游离药物清洗完全,导致小尖峰的出现。

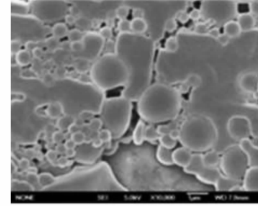
3 讨论

在单因素试验考察时,除上述几个影响因素外,还发现温度对微球的成形及粒径分布有重要影响。前期试验是在冬季展开,所制备的微球圆整、基本呈单一分散,而在夏季制备的微球粒径偏大、团聚严重、粒径分布宽。通过制备 SLB 膜乳化样品,PLGA 空白微球和水飞蓟宾 PLGA 载药微球,考察导致此种现象的原因。扫描电镜照片和粒径分布如图 5, 6。平均粒径分别为 $2.729, 2.752, 2.987 \mu\text{m}$, 径距分别为 $1.072, 2.155, 2.488$ 。

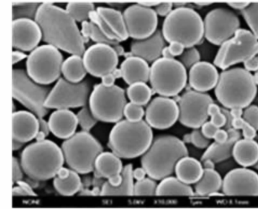
由图 5 可知,所制备的 PLGA 空白微球较圆整,但含有团状物质,可能是由于 PLGA 系列材料的玻



A



B



C

A. 水飞蓟宾乳化样品; B. PLGA 空白微球;
C. 水飞蓟宾 PLGA 微球(图 8 同)

图5 经膜乳化的扫描电镜照片(×10 000)

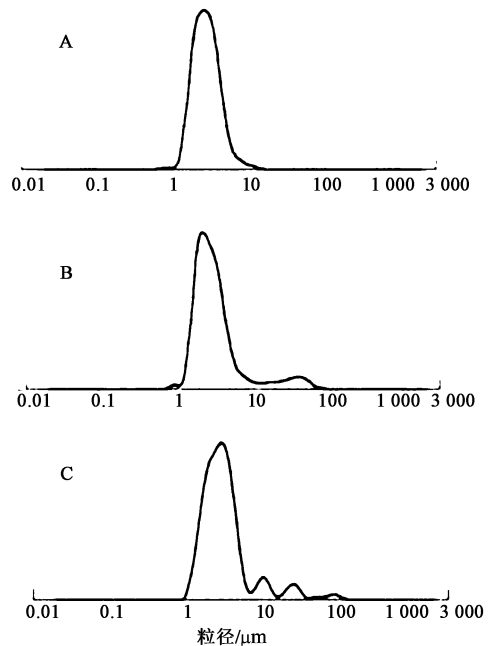


图6 经膜乳化的粒径分布

璃化转变温度($45 \sim 55^\circ\text{C}$)较低,当环境温度升高,载体材料向玻璃态转变,导致微球的成形不好,造成严重的团聚、黏连。由图 6 可知,SLB 膜乳化样品粒径分布较好,而空白微球和载药微球中均有少许大颗粒物存在,粒径分布变宽。推测载体材料的玻璃化转变是导致粒径分布差的主要原因。

采用快速膜乳化-溶剂萃取/挥发法制备水飞蓟

山茱萸提取、纯化工艺考察

宋春敬¹, 王艳^{1*}, 于顺禄², 王慧明³

(1. 天津中医药大学中药学院天津市中药化学与分析重点实验室, 天津 300193;
2. 天津市天津医院, 天津 300211; 3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

[摘要] 目的: 优选山茱萸的提取工艺及大孔树脂纯化工艺。方法: 以莫诺昔含量为指标, 选择乙醇体积分数、料液比、提取时间、提取次数为考察因素, 采用单因素试验和正交试验优选提取工艺。选取上样量、洗脱速度、洗脱剂浓度及用量为考察因素, 采用单因素试验考察 HPD-300 型大孔吸附树脂纯化工艺。结果: 山茱萸最佳提取工艺为加 8 倍量 50% 乙醇提取 3 次, 每次 3 h。纯化工艺为 3 BV 30% 乙醇以 1.5 BV·h⁻¹ 洗脱, 洗脱率达 94.9%。结论: 优选的提取工艺稳定可行; HPD-300 型大孔吸附树脂可较好地纯化山茱萸总苷。

[关键词] 山茱萸; 总苷; 正交试验; 提取工艺; 大孔吸附树脂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0006-04

Investigation of Extraction and Purification Technology of *Cornus officinalis*

SONG Chun-jing¹, WANG Yan^{1*}, YU Shun-lu², WANG Hui-ming³

(1. Tianjin Key laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM) Chemistry and Analysis, School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China;
2. Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China; 3. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

[收稿日期] 20120822(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30901988); 天津市高等学校科技发展基金计划项目(20110206)

[第一作者] 宋春敬, 硕士, 实验师, 从事中西医结合研究, Tel: 022-595962811, E-mail: songchunjingjing@126.com

[通讯作者] * 王艳, 硕士, 讲师, 从事中药炮制学和中药药理学研究, Tel: 022-59596235, E-mail: paozhijiaoxue@126.com

宾 PLGA 微球, 所制备微球圆整, 粒径分布较均一旦在一定范围内可控, 为膜乳化技术在中药制剂领域的应用提供试验依据。

[参考文献]

- [1] Jose F, Alvarez B. Extraction of nutraceuticals from milk thistle [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2003, 108(10): 105.
- [2] 万华, 席宏丽, 陶迎红, 等. 水飞蓟宾葡甲胺片治疗非酒精性肝炎 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(2): 157.
- [3] Pan Y, Li Y J, Zhao H Y. Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin *in vivo* [J]. Int J Pharm, 2002, 249(1/2): 139.
- [4] 朱志君, 卢建军, 刘妙青. 膜乳化法原理及其制备单分

散高分子微球的进展 [J]. 日用化学工业, 2008, 38(5): 322.

- [5] Bodmeier R, McGinity J W. The preparation and evaluation of drug-containing poly (dl-lactide) microspheres formed by the solvent evaporation method [J]. Pharm Res, 1987, 4(6): 465.
- [6] XIAO L, JIN S M, ZHANG L X, et al. Study and application of silymarin dosage forms [J]. Chin Rem Clin, 2005, 5(3): 205.
- [7] Wei Q, Wei W, Lai B. Uniform-sized PLA nanoparticles: preparation by premix membrane emulsification [J]. Int J Pharm, 2008, 359(1): 294.
- [8] 吕丕平. SPG 膜乳化法制备均一硅油乳液及壳聚糖纳微球研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2009: 56.

[责任编辑 全燕]