

## 微乳液作为药物载体研究进展

吕锋锋 刘少杰 刘杰 李干佐 郑利强\*

(胶体与界面化学教育部重点实验室(山东大学) 济南 250100)

**摘要** 总结了微乳液型药物载体在药物缓释和控释方面的研究背景、现状及方法;介绍了微乳液型药物载体的组分选择原则;讨论了影响微乳液型药物载体中药物释放的因素以及斯潘,吐温系列的表面活性剂在药物载体的研究中的重要性。

**关键词** 微乳液 药物载体 药物缓释 研究进展

## Research Progress of Microemulsion-based Drug Delivery Systems

Lü Fengfeng, Liu Shaojie, Liu Jie, Li Ganzuo, Zheng Liqiang\*

(Key Laboratory of Colloid and Interface Chemistry (Shandong University), Jinan 250100)

**Abstract** The systems of microemulsions are currently of interest to the pharmaceutical scientist because of their considerable potential to act as drug delivery vehicles by incorporating a wide range of drugs. The microemulsion-based drug delivery systems are often used to control or delay the release of the entrapped drugs. This paper gives an overview of the formation, phase behaviour and characterization of microemulsions. The factors that influence the release of the incorporated drugs and the importance of the nonionic surfactants, such as Span and Tween are also discussed.

**Key words** Microemulsion, Drug Delivery

药物要制成一定的剂型才能用于疾病的预防和治疗。药物的剂型主要有口服型、注射型和外用型。为了提高药物疗效、降低药物毒副作用,人们一方面致力于开发新药,另一方面就是转换药物剂型。目前,国内外药物制剂的研究方向可以概括为以下两方面,即(1)毒性小、副作用小、剂量小(三小);(2)高效、速效、长效(三效)。

然而,开发新药耗资巨大,需历时数年且命中率极低。如 20 世纪 90 年代初,筛选化合物的命中率为万分之一,而 2000 年降为十万分之一。因此,转换或开发新的药物剂型就成为人们研究的热点。

药物载体就是人们转换药物剂型的一种有效方式。药物载体是指能改变药物进入体内的方式和在体内的分布,控制药物的释放速率,并将药物输送到靶向器官的物质<sup>[1]</sup>。载体可防止药物在体内的局部浓度过高,刺激或损伤某些器官,过早降解、失活、排泄以及发生人体免疫反应,从而达到缓释、控释、靶向的目的。为了寻找合适的药物载体,人们已经对各种体系进行了较为详尽的研究。载体种类繁多,主要有:白蛋白、红细胞、某些酶蛋白、脂质体以及表面

吕锋锋 女, 24 岁, 硕士生, 现从事表面活性剂物理化学的研究。\*联系人, E-mail: lqzheng@sdu.edu.cn

国家自然科学基金(20243005)、贵州省长基金黔科教办(2001)6 号资助项目

2003-07-09 收稿, 2003-10-10 接受

活性剂缔合体系等<sup>[2~4]</sup>。

20 世纪 70 年代, 因为脂质体的无毒、无副作用和无免疫性, 人们对脂质体作为通用的药物载体寄予很大希望, 但是脂质体有严重的局限性, 包括热力学不稳定, 粒子分散度大, 与许多生物活性的药物结合率不高, 以及在液态下易氧化和水解等<sup>[5]</sup>。20 世纪 90 年代, 立方液晶作为药物载体, 引起了人们的极大关注。立方液晶具有很多药物载体所应有的特性: 如热力学稳定、生物可降解等。但是, 立方液晶体系非常粘稠, 需要较长的平衡时间, 这给制备、科研和实际应用造成了一定的困难<sup>[6,7]</sup>。

微乳液是两种互不相溶的液体按一定的比例, 在表面活性剂存在下形成的热力学稳定的、各向同性的、无色透明或半透明的分散体系<sup>[8]</sup>。一般来说, 微乳液分为三种类型, 即水包油型微乳液(O/W)、油包水型微乳液(W/O)以及双连续型微乳液(B.C)。

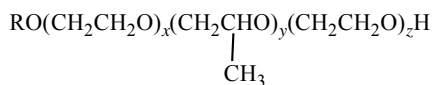
1974 年, Attwood 等<sup>[9]</sup>首次报道了有关微乳液作为药物载体的研究。然而, 微乳液作为药物载体, 真正引起人们的注意却是在 1987 年 Bhargava 发表了一篇有关这个课题的综述之后<sup>[10]</sup>。从此, 基于微乳液的药物载体的研究如雨后春笋般蓬勃兴起。

## 1 微乳液型药物载体的组成

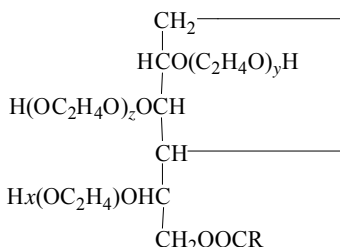
一般来说, 微乳液的形成与否取决于所选择的表面活性剂的种类和油水比例等。而作为药物载体的微乳液, 组分的选择更为苛刻。首先, 所选组分必须无毒、无刺激性; 其次, 要求药物在微乳液中的生物利用率高, 形成的微乳液区域大, 对药物的增溶能力好; 此外, 还要求微乳液型药物载体具有较好的贮存稳定性(对温度、pH、光、热等不敏感), 能够控制药物的释放速度, 具有缓释及靶向性等。

离子型表面活性剂通常由于其刺激性太大而较少使用。所以在药物载体中经常使用非离子表面活性剂<sup>[11,12]</sup>。制备微乳液型药物载体最经常使用的是以下几种表面活性剂<sup>[13]</sup>:

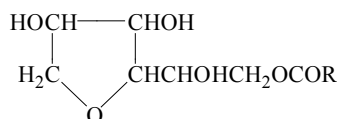
(a) 烷基聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物:



(b) 烷基山梨糖醇酐聚氧乙烯酯:

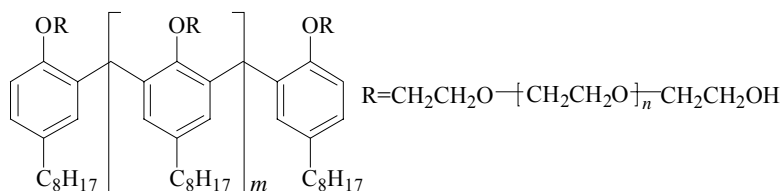


(c) 烷基山梨糖醇酐酯:



(d) 聚氧乙烯醚:  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$

## (e) 聚辛基苯聚氧乙烯醚：



在以上所述的表面活性剂中，(a)为两亲嵌段共聚物，(b)、(c)、(d)、(e)均为非离子表面活性剂，其中(b)、(c)所示的为 Tween、Span 型非离子表面活性剂。两亲嵌段共聚物允许人们在结构上对其物化性质进行优化，而且易于生物降解，因此在药物载体的研究中引起了人们的日益重视。但是嵌段共聚物的合成条件苛刻，工艺复杂<sup>[14]</sup>。Span 与 Tween 型非离子表面活性剂的复配使用，在药物载体的研究中应用非常广泛<sup>[15~23]</sup>。这是因为 Span 类表面活性剂的 HLB 值很低，亲油性较强；Tween 类表面活性剂的 HLB 值较高，亲水性很强。对被乳化药物，要求表面活性剂的 HLB 值尽可能与药物的 HLB 值接近，这样才易于形成微乳液。而 Span 和 Tween 这两种 HLB 值相差较大的表面活性剂复配使用，不同比例下可以达到不同的 HLB 值，对于不同 HLB 值的药物，均可以达到较好的乳化效果。其次，这两种表面活性剂原料来源于天然的绿色产品，对人体无刺激性，适于医药学研究。再加上 Span、Tween 属于非离子表面活性剂，对电解质、聚合物、pH 等的影响不敏感，便于应用。

油相及助表面活性剂对于微乳液的形成也很重要。可以根据 Bansol 的碳数相关性方程来选择体系中适合的油和助表面活性剂<sup>[8]</sup>。碳数相关性方程为  $L_S = L_O + L_{CS}$ 。  $L_S$ 、 $L_O$ 、 $L_{CS}$  分别代表表面活性剂分子、油分子以及助表面活性剂(一般为醇)分子中主链的碳原子数。碳数相关性原理认为，为了形成较大的微乳液区域，体系中所选用的组分应符合上述关系式，即油和助表面活性剂的碳链长度之和要等于表面活性剂的碳链长。例如，李干佐等<sup>[24,25]</sup>开展十二烷基磺酸钠/正辛烷/水体系，得出正丁醇在相图中所得微乳液总面积最大，后来 Yaghmur 等<sup>[26]</sup>研究了其它体系，也证明了这种碳数相关性规律。但 Kreilgaard<sup>[27]</sup>报道，碳链较长的油可以增溶多种尺寸的药物分子，而中等碳链的醇对生物体的刺激性较大。因此，在选择作为药物载体的微乳液的组分时，要根据实际情况，综合考虑以上因素。

## 2 微乳液型药物载体的研究现状

微乳液是自发形成的澄清透明的热力学稳定体系，易于制备，这给研究和应用提供了方便。另外，如上所述，可以有选择地选用某些组分，从而使体系达到无毒、无副作用和无刺激性的目的，这就满足了药物载体体系的要求。

微乳液中药物的释放研究主要分为体外和体内两种。使药物在体内缓慢释放和靶向释放是人们研究的目的，体外研究是体内试验的前提，为体内研究提供帮助和导向。体外研究的结果最终都要通过体内试验来检验。体外试验主要使用一种经典的 FRANZ 型扩散池<sup>[15]</sup>，这种扩散池与不同的渗透膜结合使用，就能够模拟人体环境，从而可以反映出药物在体内的释放过程。目前，基于微乳液的药物载体的体内、体外研究都很活跃<sup>[16~36]</sup>。

微乳液型药物载体相较于其它体系，最突出的一个特点就是可以增溶药物。最近研究发现

[26-28], 不管是水溶性的药物还是油溶性的药物, 在微乳液中都可以达到很大的增溶量。例如 Kreilgaard 等<sup>[28]</sup>研究了亲水性药物盐酸丙胺卡因(prilocaine hydrochloride)和亲油性药物利多卡因(Lidocaine)在纯水相和纯油相中的溶解度以及组成不同的微乳液中的增溶量。他们用  $S_{\text{mea}}$  表示实际测得的药物的增溶量, 用  $S_{\text{cat}}$  表示根据药物在水相和油相的溶解度, 再乘上微乳液中油相和水相的体积而计算得到的药物的理论溶解度。结果表明, 药物在微乳液中的增溶量( $S_{\text{mea}}$ )并不简单的等同于药物在水中和油中的溶解度之和( $S_{\text{cat}}$ ), 而是高出很多(20% ~ 58%)。这说明微乳液对药物不是溶解, 而是增溶。

药物在微乳液的小液滴内的增溶, 对于药物的缓释和控释具有十分重要的意义。因为小液滴内的药物要想释放, 必须先通过由表面活性剂分子组成的界面膜, 这一过程通常是比较慢的, 而药物在微乳液的小液滴内的总浓度可以达到很高。因此, 药物增溶在微乳液中, 就可以达到减少用药次数, 缓慢释放药物的目的<sup>[29]</sup>。微乳液的这些独特的结构特点决定了它在药物缓释方面具有潜在的巨大的应用前景。

由离子型表面活性剂形成的微乳液, 其小液滴界面是带电的。即使是非离子型表面活性剂形成的微乳液, 其液滴表面也常常因为吸附连续相中的离子而带电。微乳液的这种特点有着特殊的应用。例如人的眼角膜是带负电的, 带正电的微乳液液滴由于电性吸附作用, 可以在眼角膜上吸附较长的时间, 这就减少了药物随眨眼和泪液引流造成的损失。而且, 药物在角膜上吸附时间的延长有利于药物的缓慢释放<sup>[30]</sup>。Klang 等还证明了带正电的微乳液对于眼睛及人体无毒副作用<sup>[17]</sup>。

Kriwet 等<sup>[31,32]</sup>研究了药物在不同体系中的释放, 结果表明, 随着磷脂含量的增多, 体系中依次形成了微乳液、凝胶、溶致液晶及各相并存区。药物在微乳液中的有效扩散系数明显大于其它体系。有效扩散系数大, 意味着药物释放快, 有利于提高药物的生物利用率。所以, 微乳液作为药物载体, 有着其它体系无可比拟的优越性。

另外, 药物增溶在水包油型微乳液的小液滴中, 避免了与连续相的接触, 可以保护易水解的药物在到达病患部位之前不被体液分解<sup>[29]</sup>。还有一些药物容易被某些酶分解, 药物增溶在微乳液中可以提高其稳定性<sup>[33]</sup>。另有文献报道, 微乳液中存在的表面活性剂和助表面活性剂还可以提高药物在体内的渗透性<sup>[34,35]</sup>。

微乳液在眼部给药方面也有着重要的应用价值。滴眼液是人们经常使用的一种药品。但是滴眼液的生物利用率非常低(1% ~ 10%)<sup>[37]</sup>, 当人们将滴眼液滴到眼睛上时, 由于滴眼液的刺激性以及人体自身的条件反射, 大部分药液(>50%)随眼泪和人的眨眼而流失。而眼膏又容易造成糊视<sup>[38]</sup>。微乳液可以很好的解决这些问题。微乳液是透明的热力学稳定体系, 在外观上和普通滴眼液相似。又由于微乳液本身的结构特点, 使得它可以增溶各种药物, 这对于溶解度较小的药物来说非常重要。微乳液还可以增强药物的稳定性, 提高药物的生物利用率。基于以上的原因, 已经有很多学者研究了微乳液型药物载体在眼部给药方面的应用<sup>[39,40]</sup>。目前, 更多的研究者试图利用微乳液的特殊结构, 将微乳液型药物载体制成能够在眼部缓释药物和定向释放药物的载体体系, 这方面的工作已经取得了一些成果<sup>[36-42]</sup>。

### 3 微乳液型药物载体中的药物释放

药物都有一个最佳疗效浓度范围。超过这个浓度,药物可能就对人体产生毒副作用;而低于该浓度范围,药物又没有疗效。在微乳液型药物载体中,希望药物能够缓慢地释放入人体内,血药浓度“峰谷”波动小,药物作用时间长,既能避免超过治疗血药浓度范围而导致的毒副作用,又使药物保持在有效浓度范围之内以维持疗效<sup>[43]</sup>。另外,微乳液界面膜的组成不同,释放速率不同,这样就能达到控制释放的目的。

如上所述,微乳液作为药物载体的研究始于 1974 年。但这些研究既涉及胶体化学领域,又涉及生物化学及医药学等领域,给人们的研究带来了一定的困难。再加上人们对机理、模型等的探索艰难,微乳液型药物载体的研究曾一度止步不前。到了 80 年代末、90 年代初,伴随着科技的发展以及研究方法的改进,有关微乳液型药物载体的发展才蓬勃兴起。

现在的研究表明<sup>[36,38,40]</sup>,药物在微乳液体系中的释放过程,很大程度上取决于药物在微乳液体系中的浓度以及微乳液膜的结构。各种因素一般都是通过影响这两种因素来影响药物的释放过程。药物在载体中的浓度越高,药物释放就越快。构成液膜的表面活性剂分子排列越紧密,药物的扩散速率越小,药物释放就越慢。因此,可以通过控制其浓度和液膜结构的方法来达到控制药物释放的目的。

Baroli 等<sup>[29]</sup>研究了药物 8-methoxsalen 在包结入微乳液中后于皮肤上的释放情况。微乳液中的药物在皮肤上的聚集量和释放量比其在纯水中以及纯油相中的释放量高 1.9~4.5 倍。而且,组分比例不同的微乳液中,药物在皮肤上的聚集浓度和释放量也是不同的。药物在组成不同的微乳液中的释放量不同,主要是由于药物在这些体系中的浓度不同以及膜结构的致密性不同造成的。而有关研究表明<sup>[20,22,26]</sup>,虽然降低药物浓度可以减缓药物的释放过程,但是药物在载体中的浓度不可以太低,否则一方面药物分子会强烈的吸附于表面活性剂组成的液膜上,从而造成扩散受阻;另一方面,药物浓度低、体系浓度差小,扩散就慢,导致药物的生物利用率降低。这就要求人们选择药物浓度适当的微乳液体系。

Peira 等<sup>[44,45]</sup>研究了增稠的微乳液中药物的释放。他们向水包油型微乳液体系中加入约 7% 的水溶性高分子 Epikuron 200, Epikuron 200 的加入使得微乳液的粘度增大,导致了药物在微乳液中扩散受阻,有效扩散系数减小,也达到了缓释的目的。

还可以通过加入添加剂来控制微乳液体系中药物的释放。例如,皮肤表面有一层角质层,较难渗透。一般来说,在微乳液体系中加入油酸、类固醇等,均可以提高药物在皮肤的渗透率。Schmalfu 等<sup>[16]</sup>研究含亲水性药物 DPH 的微乳液在皮肤的渗透发现,类固醇可提高 DPH 在皮肤的渗透能力,而加入的油酸对 DPH 的渗透没有影响。这是因为油酸只提高疏水药物在皮肤的扩散能力,而类固醇可提高亲水性药物在皮肤的渗透。这也许是因为油酸和类固醇改善了微乳液液膜的结构。

此外,还可以通过控制粒径大小来提高溶液的靶向性<sup>[46]</sup>,对微球表面进行修饰来改善微球的表面特性<sup>[47]</sup>等方法来控制 ME 中药物的释放。

## 4 微乳液型药物载体的研究方法

### 4.1 相图

相图有二元相图、三元相图、拟三元相图以及四元相图等。由于组成微乳液的组分一般多

于三种,而四元相图又太复杂,所以研究微乳液最经常使用的就是拟三元相图,即把多于三种的组分的相行为表示在三元相图中。三角形的每个顶点不一定代表单组分,而可能代表配比固定的两个组分。如图 1 所示的柠檬油/乙醇/聚乙二醇/Tween 60/水体系的拟三元相图。三角形顶点为 1:1 的 R-(+)-柠檬油/乙醇,左下角为 1:1 的水/聚乙二醇(PG)。这个拟三元相图实际上表示了五组分体系的相行为。将微乳液用于药物载体的研究,首先要绘制三元相图或拟三元相图,以确定体系中的微乳液区域。这种方法是最基础但也是很重要的,只有找到体系中存在的微乳液区域,才能进行一系列的相关研究。

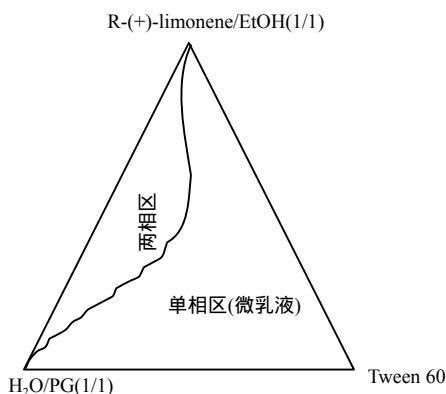


图 1 拟三元相图示意图<sup>[26]</sup>

Fig.1 A pseudo-ternary phase diagram<sup>[26]</sup>

#### 4.2 傅立叶变换脉冲梯度自旋回波法

根据物质的化学位移,核磁共振方法可以测定药物的增溶位置。而考察药物在体内的释放速度,可以用傅立叶变换脉冲梯度自旋回波法(FT-PGSE),这种方法通过测量物质的自扩散系数来研究药物的释放情况。物质的自扩散系数与聚集体的半径和介质粘度有关,能反映药物的增溶位置、相态聚集情况以及释放情况。脉冲梯度自旋回波方法(PGSE)能测量一个或两个组分的自扩散系数。在此基础上发展起来的 FT-PGSE 技术,能在标准 FT-NMR 谱仪上较准确地测量多组分体系中各个组分的自扩散系数<sup>[48]</sup>。例如, Kreilgaard 等<sup>[28]</sup>用 FT-NMR 方法研究了油溶性药物 lidocaine 在不同的微乳液中的自扩散系数的差别。研究表明,在组成不同的微乳液中各物质的自扩散系数是不同的。在 O/W 型微乳液中,水的扩散系数比较大,且与纯水差不多,说明水是连续相。表面活性剂分子的扩散系数在所有体系中均很小,表明表面活性剂分子是处于界面层和栅栏层中。药物分子 lidocaine 的自扩散系数较小,表明在水包油型微乳液中,药物是增溶在小油滴的内核油相中。由于油相为分散相、不连续,药物分子扩散时必须先通过表面活性剂分子组成的界面膜,所以药物分子的扩散系数较小。

#### 4.3 荧光

通过选用与药物分子结构相似的探针,然后把探针增溶到含药物的微乳液中,检测荧光强度。根据荧光位置,就能判断出药物在体内扩散的程度<sup>[31,43,49]</sup>。Kriwet 等<sup>[31]</sup>用这种方法研究了组成不同的微乳液对非类固醇抗炎药物 Diclofenac diethylamine 在皮肤上的渗透影响。如上所述,皮肤表面的角质层较难渗透。但从 Kriwet 等所得到的荧光图谱上可以看到,在角质层、生发层和真皮处均可见荧光,表明药物可以透过角质层渗透到真皮。另外还可以用稳态荧光光谱研究药物在微乳液中的包结位置<sup>[43]</sup>。通过比较不同类型的微乳液中探针的荧光衰减谱图,从而推断出药物包结位置的异同。郭荣等<sup>[49]</sup>用这种方法研究了吩噻嗪在微乳液中的增溶位置。由于 W/O 型微乳液中吩噻嗪对探针的荧光衰减谱图与其在 O/W 型微乳液中的类似,说明猝灭反应在相似的环境中进行,即药物均包结在微乳液液滴的栅栏层附近。

#### 4.4 理论计算

药物的释放过程还可以通过 FRANZ 型扩散池进行定量考察。药物在 FRANZ 扩散池中释放的自扩散系数可用下式进行计算<sup>[50]</sup>：

$$Q = 2 \cdot A \cdot C_0 \cdot (D \cdot t \cdot \pi^{-1})^{1/2} \quad (1)$$

$Q$  为药物释放量,  $A$  为膜面积,  $C_0$  为药物在载体中的原始浓度,  $D$  为药物分子的有效扩散系数。

通过有效扩散系数, 还可以计算药物的通量<sup>[51]</sup>：

$$J = D \cdot \Delta C \quad (2)$$

式(2)中  $J$  为单位面积上的平均通量,  $\Delta C$  为体系内外药物的浓度差,  $D$  为药物分子的有效扩散系数。根据以上公式进行计算, 就能定量地考察药物的释放过程。

值得注意的是, 虽然 FRANZ 扩散池可以比较形象地模拟药物在生物体内的释放情况, 对于临床应用的研究具有重要的意义。但药物在生物体内的实际释放情况与其在 FRANZ 扩散池中还是有些不同的<sup>[11]</sup>。如 FRANZ 扩散池中使用的人工膜并不完全等同于生物膜, 扩散池中内相体积是恒定的, 而生物体中并不是这样的<sup>[11]</sup>。总之, FRANZ 扩散池的研究结果对于人们有着重要的指导意义, 但不能忽视它与真实情况的差别。

#### 5 结束语

综上所述, 由于其特殊的结构, 微乳液在药物载体的研究中引起了人们越来越多的关注。现在人们正致力于研究具有零级反应的微乳液型药物载体以及探索合适的体外研究模型<sup>[11]</sup>。如果药物在微乳液型药物载体中的释放符合零级反应速率, 那么药物释放时就不会出现血药浓度的“峰谷”波动现象, 避免了超过治疗血药浓度而导致的对人体的毒副作用; 而且药物将会持续缓慢的释放入人体内, 药物作用时间长, 缓释效果好。另一方面, 体外研究模型的建立也是非常关键的。由于体内情况的复杂和临床研究的局限, 只有借助简单合理的体外模型, 才能尽可能的排除干扰因素, 为体内研究提供正确的帮助和导向。

总之, 随着人们对药物利用率的要求提高和对药物缓释、控释的日益重视, 相信在不久的将来, 微乳液型药物载体会有更广阔的应用前景。

#### 参考文献

- [1] 黄胜炎. 中国医院药学杂志, 1985, 5(3): 24~29.
- [2] M L Lynch, A O Boateng, A Hippe et al. J. Coll. Inter. Sci., 2003, 264(2): 404~413.
- [3] B J Boyd. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 260(2): 239~247.
- [4] C M Chang, R Bodmeier. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 160(1): 51~60.
- [5] P Vermette, L Meagher, E Gagnon et al. J. Control. Release, 2002, 80(1-3): 179~195.
- [6] C Francesca, S A Gaia. Chemistry and Physics of Lipids, 2001, 109(1): 47~55.
- [7] R F Turchiello, F C Vena, Ph Maillard et al. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2003, 70(1): 1~6.
- [8] 李干佐, 郭 荣. 微乳液理论及其应用. 北京: 中国石油工业出版社, 1995: 47~138.
- [9] D Attwood, L R Currie, P H Elworthy. J. Colloid Interface Sci., 1974, 46: 249~256.
- [10] H N Bhargava, A Narurkar, L M Lieb. Pharm. Tech., 1987, 11: 46~52.
- [11] Th F Vandamme. Progress in Retinal and Eye Research, 2002, 21(1): 15~34.
- [12] D Attwood. Microemulsions. In: Colloidal Drug Delivery Systems. Marcell Dekker, New York, 1994: 31~71.
- [13] D P Evitts, O Olejnik, D G Musson et al. EP: 0 480 690 A1, 1991.
- [14] T Kissel, Y X Li, F Unger. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54(1): 99~134.
- [15] T J Franz. J. Invest. Dermatol, 1975, 64: 190~195.

- [16] U Schmalfluss, R Neubert, W Wohlrab. *J. Control. Release*, 1997, 46(3): 279~285.
- [17] M Trotta, S Morel, M R Gasco. *Pharmazie*, 1997, 52(1): 50~53.
- [18] M J Alvarez-Figueroa, J Blanco-Mendez. *Int. J. Pharm.*, 2001, 215(1): 57~65.
- [19] L Boltri, S Morel, M Trotta et al. *J. Pharm. Belg.*, 1994, 49(2): 315~320.
- [20] S Kantaria, G D Rees, M J Lawrence. *J. Control. Release*, 1999, 60(2-3): 355~365.
- [21] J Kemken, A Ziegler, B W Muller. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1991, 43(2): 679~684.
- [22] J Kemken, A Ziegler, B W Muller. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1991, 13(2): 361~365.
- [23] J Kemken, A Ziegler, B W Muller. *Pharm. Res.*, 1992, 9(3): 554~558.
- [24] 李干佐, 杨伟华. *石油学报*, 1983, 4(4), 63~72.
- [25] 李干佐, 孔祥龙, 郭荣. *J. Surf. Sci. Tech.*, 1989, 5 (1): 29~39.
- [26] A Yaghmur, A Aserin, N Carti. *Coll. Surf. A*, 2002, 209(1): 71~81.
- [27] M Kreilgaard. *Advaned Drug Delivery Reviews*, 2002, 54(1): S77~S98.
- [28] K Kreilgaard, E J Pedersen, J W Jaroszewski. *J. Control. Release*, 2000, 69(3): 421~433.
- [29] V H L Lee. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 1988, 5(1): 69~97.
- [30] S Benita, M Y Levy. *J. Pharm. Sci.*, 1993, 82 (11): 1069.
- [31] K Kriwet, C C Muller-Goymann. *Int. J. Pharm.*, 1995, 125(2): 231~242.
- [32] I Siebenbrodt, S Keipert. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1993, 39 (1): 25~30.
- [33] J M Sarciaux, L Acar, P A Sado. *Int. J. Pharm.*, 1995, 120(2): 127~136.
- [34] P P Constantinides. *Pharm. Res.*, 1995, 12(1): 156~172.
- [35] E C Swenson, W J Curatolo. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1992, 8(1): 39~92.
- [36] B Baroli, M A Lopez-Quintela, M B Delgado-Charro et al. *J. Control. Release*, 2000, 69(1): 209~218.
- [37] K Jarvinen, T Jarvinen, A Urtti. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1995, 16(1): 3~19.
- [38] A Habe, S Keipert. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1997, 43(1): 179~183.
- [39] S Keipert, G Schulz. *Pharmazie*, 1994, 49(1): 195~197.
- [40] I Siebenbrodt, S Keipert. *Pharmazie*, 1991, 46(2): 435~438.
- [41] I Siebenbrodt, S Keipert. *Pharm. Ztg. Wiss.*, 1992, 137(1): 135~141.
- [42] F S Barbault, R Gref, P Russo et al. *J. Control. Release*, 2002, 83(3): 365~375.
- [43] 中华人民共和国药典. 北京: 化学工业出版社, 2000: 附录 pp. 200.
- [44] E Peira, P Scolari, M R Gasco. *Int. J. Pharm.*, 2001, 226(1): 226, 47~51.
- [45] E Acosta, D H Kurlat, M Bisceglia et al. *Coll. Surf. A*, 1996, 106(1): 11~21.
- [46] K Avgoustakis, A Beletsi, Z Panagi. *J. Control. Release*, 2002, 79(1): 123~135.
- [47] L A Dailey, T Schemhl, T Gessler. *J. Control. Release*, 2003, 86(1): 131~144.
- [48] 郝京诚, 李干佐, 汪汉卿. *日用化学工业*, 1996, (1): 37~40.
- [49] 郭霞, 刘燕, 郭荣. *物理化学学报*, 2001, 17(1): 982~985.
- [50] W I Higuchi. *J. Pharm. Sci.*, 1962, 51(3): 802~804.
- [51] G L Flynn, S H Yalkowsky, T J Roseman. *J. Pharm. Sci.*, 1974, 63(2): 479~509.