

内酯型槐糖脂固体分散体的制备及性质表征

马晓静*, 孟莉, 张慧敏, 韩建, 姚日生

(合肥工业大学食品与生物工程学院, 安徽合肥 230009)

摘要:内酯型槐糖脂(LSL)是具有良好抗癌效果的生物表面活性剂,但其亚微乳剂型不能发挥良好的抗癌效果。制备了内酯型槐糖脂固体分散体(LSL-SD),并以载药量和溶出度为筛选标准。以醋酸纤维素(CA)为载体、药物载体质量比为1:2时,采用熔融-溶剂法制备的LSL在模拟胃液中的溶出度由45.0%提高到98.5%,证明LSL在LSL-SD中的溶出度大幅度提高。利用FT-IR、TG、DSC和SEM对样品进行表征,结果表明,LSL-SD的物理结构和表面性能被改变,药物以无定形态存在于载体中。

关键词:内酯型槐糖脂;载药量;溶出度;醋酸纤维素;固体分散体

中图分类号:R931.6

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2021)05-0174-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2021.05.035

Preparation and characterization of lactone sophorolipids solid dispersion

MA Xiao-jing*, MENG Li, ZHANG Hui-min, HAN Jian, YAO Ri-sheng

(School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China)

Abstract:Lactone sophorolipids (LSL) is a kind of biosurfactant with good anti-cancer effect, but its submicron emulsion type cannot exert good anti-cancer effect. Lactone sophorolipids solid dispersion (LSL-SD) is prepared, with drug loading and dissolution as screening criteria. As cellulose acetate (CA) is used as the carrier and the drug-to-carrier ratio is 1:2, the dissolution rate of LSL that is prepared via melt-solvent method increases from 45.0% to 98.5% in simulated gastric juice, representing a greatly improved dissolution rate of LSL in LSL-SD. In addition, LSL-SD is characterized by Fourier infrared (FT-IR), thermogravimetric (TG) differential scanning calorimetry (DSC), and scanning electron microscopy (SEM). Test results all show that the physical structure and surface properties of LSL-SD have been changed, and the drug exists in an amorphous state in the carrier.

Key words:lactone sophorolipids; drug loading; dissolution; cellulose acetate; solid dispersion

生物表面活性剂是一种环境友好型表面活性剂^[1-2],具有和化学表面活性剂类似的表面活性,如杀菌^[3]、降低表面张力^[4]、修复土壤和重金属污染^[5-7]等性能。生物表面活性剂一般由微生物产生,在自然界中易降解^[8],其中鼠李糖脂和槐糖脂(SLs)被认为是最有发展前景的生物表面活性剂^[9],尤其是SLs发酵条件简单、产量高^[10-11],已经引起了人们广泛地关注。

SLs是一种由非致病型酵母菌产生的次级代谢产物,发酵条件简单,对底物的要求不高,像我国农业上无法处理的秸秆^[12]、食品业煎炸废油^[13]、植物油等都可以作为发酵底物^[14]。SLs根据结构可以分为酸型槐糖酯和内酯型槐糖酯(LSL)。酸型槐糖脂具有一般生物表面活性剂的性能,LSL还具有优异抗癌功能^[15-17]。通过对比几种生物表面活性剂

(LSL、鼠李糖脂、生物表面活性素)的抗癌活性发现,LSL具有最好的抗癌效果,比化学药物阿霉素具有更好的选择性,因此安全性高、副作用小^[15]。经过培养基发酵粗提的LSL在常温下为淡黄色的固体,具有一定的黏性。但是LSL水溶性较差、生物利用度低,是导致其药用困难的主要原因^[18]。因此,一直在开发剂型LSL,使其抗癌特性能够充分发挥。之前的研究证明,亚微乳的剂型并不能够发挥其特性,与原料药相比,抗癌性能反而被抑制了^[19]。因此需要开发LSL的其他剂型。

固体分散体是一种提高难溶药物水溶性和生物利用度的有效方法。醋酸纤维素(CA)在提高姜黄素等难溶性药物方面贡献突出^[20-21],笔者选择目前研究较多的羟丙基 β -环糊精(H- β -C)^[22-23]、水溶性载体聚乙二醇6000(PEG6000)、聚乙烯吡咯烷酮

收稿日期:2020-06-19;修回日期:2021-03-13

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(JZ2019YYPY0029);国家自然科学基金青年基金(31400049)

作者简介:马晓静(1985-),女,博士,副教授,研究方向为生物制药,通讯联系人,maxj@hfut.edu.cn。

(PVP K30)为载体。通过对比试验,选择载药量和溶出度高的为合适的载体。固体分散体的常用制备方法有熔融法、熔融-溶剂法、溶剂法^[24]。考虑选择的载体特点,CA的熔点为230~300℃,但其闪点和熔点接近,容易发生危险,所以,选择熔融-溶剂法和溶剂法来制备内酯型槐糖脂固体分散体。LSL制备成固体分散体之后水溶性大大提高,FT-IR、SEM、DSC和TG分析也证明了药物是以无定形态分布在载体中。

1 材料、试剂与仪器

1.1 材料与试剂

内酯型槐糖脂由安徽悦康生物公司发酵提取;醋酸纤维素(CAS号:9004-38-0)、羟丙基-β-环糊精(CAS号:128446-35-5)、聚乙二醇6000(CAS号:25322-68-3)、聚乙烯吡咯烷酮(CAS号:9003-39-8)、甲醇(色谱级)、丙酮、乙醇、纯水。

1.2 仪器

DF-101S型恒温水浴锅,河南予华仪器有限责任公司生产;101A-3型鼓风干燥箱,上海实验仪器厂生产;RC-16溶出度仪,天津盛达三合光学仪器生产;Nicolet 67型傅里叶红外光谱仪,美国Thermo Nicolet生产;HC-3018R型冷冻高速离心机,安徽中科中佳科学仪器有限公司生产;JSM-6490LV型钨灯丝扫描电子显微镜,日本电子制造生产;D7000-HSM液相色谱,日本岛津制造生产。

2 实验方法

2.1 固体分散体的制备

熔融-溶剂法:对于脂溶和水溶性载体分别选择丙酮和水为溶剂,分别配置20 g/L丙酮/水溶液。取0.33 g LSL,加入到100 mL的茄形瓶中,50℃水浴加热至LSL呈熔融状态。加入搅拌子,分别按照1:1、1:2、1:3、1:4、1:5的药物载体质量比加入相应的载体溶液。待药物在溶液中完全溶解,停止加热和搅拌,将搅拌子取出,旋蒸除去溶剂。低温干燥得到LSL-SD,粉碎过100目筛。取0.1 g粉末分装入2号胶囊壳中背阴处保存备用。

溶剂法:采用同样方法配置载体溶液,并配制10 g/L的LSL水溶液。制备方法同熔融-溶剂法。

2.2 固体分散体的物性检测

2.2.1 固体分散体的溶出度考察

首先测定LSL原料药在水、pH=6.8的磷酸盐

缓冲液和0.1 mol/L的盐酸溶液中的溶出度。按照《药典》(2015)中规定的片剂溶出度测定方法检测LSL-SD的溶出度,采用搅拌桨法测定2种固体分散体的溶出度。在加样时间5、15、30、60、120、240、480、720、1440 min后取5 mL样品,过滤膜,并补加5 mL 37℃的0.1 mol/L盐酸溶液。LSL含量的测定方法采用蒽酮-葡萄糖标准曲线: $Y = 3.23514x - 0.2378$,计算葡萄糖含量。其中内酯型槐糖脂和葡萄糖当量为1.91。

2.2.2 载体种类的筛选

以药物载体质量比分别为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5制备LSL-SD,按以下方法考察4种载体的载药能力:

(1)洗净足量的10 mL离心管和20 mL的具塞平底试管,干燥过夜备用。

(2)取0.1 g样品于离心管中,加5 mL乙酸乙酯,超声30 min,8 000 r/min离心10 min,取上清液于具塞平底试管中,下层固体重复超声离心。

(3)合并2次得到的上清溶液,干燥过夜加水,利用蒽酮法测定其中LSL的含量。

2.2.3 固体分散体的红外测定

利用美国Thermo Nicolet FT-IR光谱仪对2种固体分散体进行测定。采用KBr法压片,光谱测量范围为4 000~400 cm^{-1} 。

2.2.4 固体分散体的热重分析

热重分析在氮气流(20 K/min)下以10℃/min的扫描速率下进行,温度范围为0~600℃。

2.2.5 固体分散体的差示扫描量热分析

利用德国耐驰生产的DSC214型差示扫描量热仪进行DSC检测。在密封的铝盘中,在 N_2 吹扫(20 mL/min)下,将样品(3~5 mg)在0~200℃的温度范围内以10℃/min的速率加热。

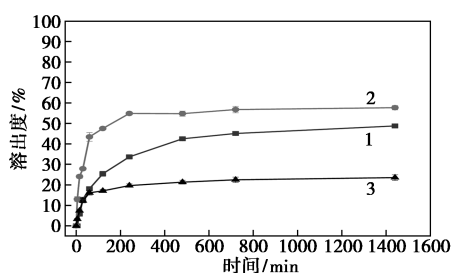
2.2.6 固体分散体的扫描电镜观察

固体分散体的扫描电镜分析在室温下进行,钨灯丝电子扫描电镜型号为JSM-6490LV,加速电压为0.5~30 kV,放大倍数为200。

3 结果与讨论

3.1 原料药的溶出度

LSL原料药在0.1 mol/L的盐酸溶液、pH=6.8的磷酸盐缓冲溶液(PBS)、纯水中的溶出曲线如图1所示。



1—盐酸;2—磷酸盐;3—纯水

图 1 LSL 原料药在不同介质中的溶出曲线

从图 1 中可以看出,LSL 在 3 种介质中的溶出呈现出先快后慢的趋势。在纯水和 PBS 溶液中,4 h 基本上达到了溶出平衡点;在 0.1 mol/L 的盐酸溶液中溶出缓慢,8 h 基本完全溶出。在水中的溶出度最高达到了 23%, pH = 6.8 的 PBS 中达到了 55%,而 0.1 mol/L 的盐酸溶液中溶出度为 48%。由此可以看出,LSL 原料药在水中的溶出度较差,在酸中和磷酸盐缓冲液中的溶出度较好。

3.2 固体分散体载体和制备方法的筛选

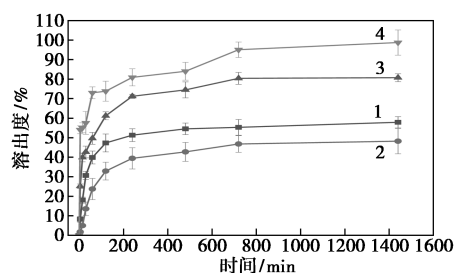
各载体在不同药物载体质量比下的载药率如表 1 所示。

表 1 各载体在不同药物载体质量比下的载药量 %

药物载体 质量比	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5
PVP K30	51.45± 1.25	54.37± 2.06	57.50± 1.08	58.40± 2.56	61.73± 3.31
PEG6000	42.70± 1.28	46.15± 5.02	52.50± 1.83	56.57± 1.89	55.78± 2.25
H-β-C	61.28± 3.37	68.39± 2.35	71.90± 9.45	75.67± 3.91	78.86± 2.58
CA	81.78± 3.18	92.12± 4.07	92.65± 6.76	94.48± 4.35	95.56± 1.98

从表 1 中可以看出,随着载体的比重变大,载药率越来越高。CA 组的载药率整体都比较高,当药物载体质量比为 1:5 时,载药率达到了 95.56%。但是载体是一种药物辅料,辅料添加过多会导致制剂活性成分含量较少。因此,仅考虑载药率是不合适的,还需要进行溶出度实验,如果药物载体质量比较高时的溶出度能达到与药物载体质量比低时的相当值,那么要优先考虑药物载体质量比较高的情况。

以药物载体质量比 1:2 为例,熔融-溶剂法制备的 LSL-SD 在不同载体下的溶出曲线如图 2 所示。

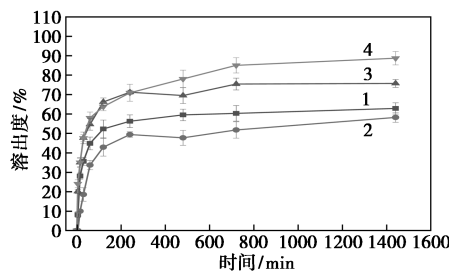


1—聚乙烯吡咯烷酮-K30;2—聚乙二醇 6000;
3—羟丙基-β-环糊糖;4—醋酸纤维素

图 2 熔融-溶剂法制备的 LSL-SD 在不同载体下的溶出曲线

从图 2 中可以看出,熔融-溶剂法制备的 SD 外溶出度从高到低分别为 CA、H-β-C、PVPK30、PEG6000。而且 CA 为载体时 LSL 溶出速度快,最终的溶出度达到 98.5%,与原料药相比提高了 43.5%,证明 CA 对 LSL 良好的载药能力。

溶剂法制备的 LSL-SD 在不同载体下的溶出曲线如图 3 所示。



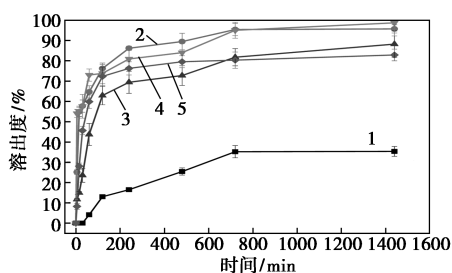
1—聚乙烯吡咯烷酮-K30;2—聚乙二醇 6000;
3—羟丙基-β-环糊糖;4—醋酸纤维素

图 3 溶剂法制备的 LSL-SD 在不同载体下溶出曲线

由图 3 中可以看出,溶剂法的溶出度表现趋势和熔融-溶剂法相同,溶出度最高组也是 CA 为载体,此时的溶出度最高值达到了 85.0%。相比于 LSL 原料药提高了 37%。而其他 3 种载体,H-β-C 的协助溶出能力较好,PEG6000 最差。这是由于 LSL 常温下是一种蜡状的固体,不易成型,与其他载体共存时,要求载体有很高的分散和渗透能力才能够改变 LSL 的状态。因此,固体分散体的制备方法选择熔融-溶剂法,载体种类选择 CA。

3.3 最优药物载体质量比的筛选

对以 CA 为载体,采用熔融-溶剂法对药物载体质量比分别为 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5 时的溶出度进行考察,结果如图 4 所示。



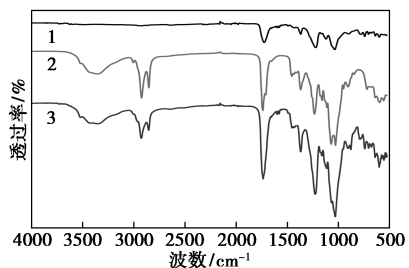
1—1:1;2—1:2;3—1:3;4—1:4;5—1:5

图4 不同药物载体质量比下 LSL-SD 的溶出度曲线

由图4中可以看出,溶出度随着时间呈现出先快后慢的增长趋势,约在12 h溶出度增加趋于平缓。当药物载体质量比为1:2和1:4时 LSL 溶出度最高,达到95%左右;药物载体质量比为1:1时溶出度最低,为35%,比原料药直接溶解的溶出度还要低,由此可以看出,载体含量过低也会抑制药物的溶出。考虑到药物含量较高更有利于后续加入辅料,以便于将固体分散体制备成片剂、胶囊剂、颗粒剂等剂型。因此最优药物载体质量比为1:2。

3.4 固体分散体的红外分析

傅里叶变换红外光谱(FT-IR)分析是一种表征固体分散体形成的高度灵敏的方法,可通过分子的一部分吸收峰被转移(或改变其强度)证明物质改变的原因。CA、LSL 和 LSL-SD 的红外光谱图如图5所示。



1—CA;2—LSL;3—LSL-SD

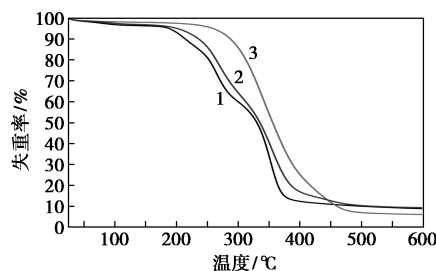
图5 CA、LSL 和 LSL-SD 的红外光谱图

从图5中可以看出,LSL 和 LSL-SD 在3400 cm^{-1} 附近有1个宽峰,为—OH 的振动吸收峰,在2900 cm^{-1} 和2800 cm^{-1} 处的2个尖锐吸收峰为面外 C—H 的伸缩振动吸收峰,对比于内酯型槐糖脂的分子式应该为— CH_3 和— CH_2 —的面外吸收峰。通过比较 LSL 和 LSL-SD 的这3个峰发现,固体分散体的峰型变宽,说明 CA 固体分散体的形成改变了原本槐糖脂的分子间作用力。而 H—O—H (分子间氢键)是形成分子间作用力的主要方式,吸收峰

的减弱有利于分子的分散,这也为溶出度的提高提供了依据。在1700 cm^{-1} 处有1个很强烈的尖峰,为—C=O 的振动吸收峰。1500~1000 cm^{-1} 之间的吸收峰为 X—H 面内弯曲振动峰,1000~500 cm^{-1} 之间的吸收峰为 C—H 面外弯曲振动峰。对比于 LSL 原料药和 LSL-SD 原料药并没有明显的区别。

3.5 固体分散体的热重分析

CA、LSL 和 LSL-SD 的 TG 分析曲线如图6所示。



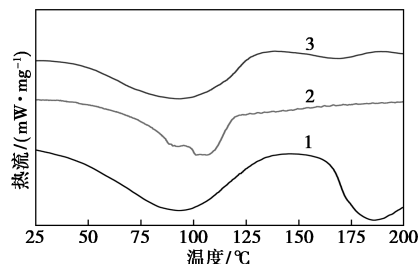
1—CA;2—LSL;3—LSL-SD

图6 LSL-SD 的 TG 分析图

从图6中可以看出,前20 min CA、LSL 和 LSL-SD 基本上没有质量损失,此时的小幅度质量下降应该是内部水分分解蒸发所致;20 min 之后载体和2种固体分散体质量出现断崖式下跌;35 min 后质量恒定,剩余不能溶解的杂质。2种原料药分别在28 min 和30 min 后出现断崖式下跌,在40 min 后质量保持恒定。LSL 的质量损失速率慢、熔点较高。加入载体 CA 后的质量损失速率变快、熔点下降。而且其热重分析曲线更加贴近载体的质量损失曲线。说明载体的加入改变了2种原料药的物理性质。

3.6 固体分散体的 DSC 检测

CA、LSL 和 LSL-SD 的 DSC 曲线如图7所示。



1—CA;2—LSL;3—LSL-SD

图7 CA、LSL 和 LSL-SD 的 DSC 曲线

高分子非晶固体存在3种状态,随着温度的逐渐升高有玻璃态、高弹态和黏流态。常温下以玻璃态形式存在,即物质的结构不会发生变化。高弹态

是物质能够发生形变,黏流态情况下物质会变成流体,发生不可逆转的形变。由玻璃态开始向高弹态转化的温度就是玻璃态转化温度 T_g 。从图 7 中可以看出,LSL-SD 的曲线与 CA 以及 LSL 相比第 1 个和第 2 个峰都出现了峰型变宽和峰的左移现象,证明了 LSL-SD 的形成。

3.7 固体分散体的 SEM 分析

采用 SEM 观察 CA、LSL 和 LSL-SD 的表面结构,结果如图 8 所示。

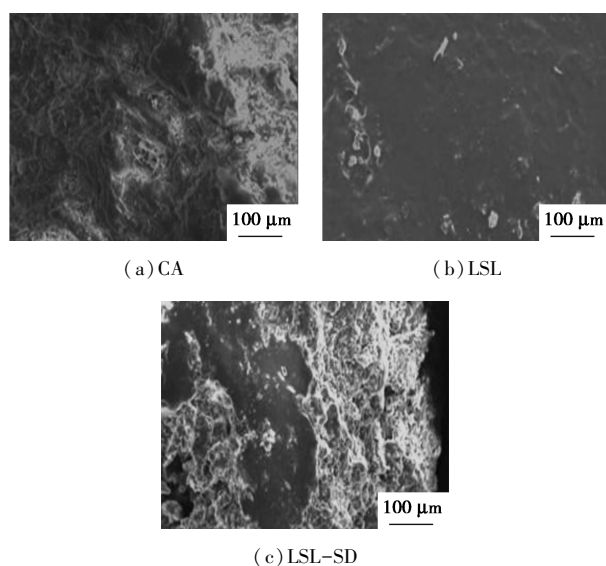


图 8 CA、LSL 和 LSL-SD 的 SEM 图

从图 8(a)中可以看出,CA 呈表面凹凸不平的多孔结构,这种结构更有利于水分的进入。从图 8(b)中可以看出,LSL 表面光滑,没有孔洞,水分不易入内。从图 8(c)中可以看出,将 LSL 制备成为 LSL-SD 之后的表面不再平整,保留了 LSL 的一些特性,更多的是孔状结构,增大了 SD 的比表面积,使得 LSL-SD 的溶出度提高。

4 结论

以溶出度、载药量为考察标准,选择最合适的制作方法、载体和最优药物载体质量比制备了 LSL-SD,为 LSL 的剂型开发提供参考。对于 LSL-SD 的制备,在载体选择 CA、制备方法为熔融-溶剂法、药物载体质量比为 1:2 时,溶出度由 45.0% 提高至 98.5%。利用 FI-IR、TG、DSC 分析固体分散体结构和熔点变化发现,红外峰数减少、峰型降低。TG 和 DSC 分析得到固体分散体结晶度降低、熔点降低。SEM 分析结构变化发现,醋酸纤维素使药物结构变的疏松,有利于溶出度提高。

参考文献

- [1] Santos D K F, Rufino R D, Luna J M, *et al.* Biosurfactants: Multifunctional biomolecules of the 21st century [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(3): 1-32.
- [2] Satpute S K, Banat I M, Dhakephalkar P K, *et al.* Biosurfactants, bioemulsifiers and exopolysaccharides from marine microorganisms [J]. *Biotechnology Advances*, 2010, 28(4): 436-450.
- [3] Oloveira M R, Magri A, Baldo C, *et al.* Review: Sophorolipids a promising biosurfactant and its applications [J]. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*, 2015, 16(2): 161-174.
- [4] Reis R S, Pacheco G J, Pereira A G, *et al.* Microbial biosurfactants production and applications [J]. *Applied Microbiology Biotechnology*, 2013, 87(3): 427-444.
- [5] Araujo H W C, Anadrade R F S, Montero D, *et al.* Sustainable biosurfactant produced by *Serratia marcescens* UCP 1549 and its suitability for agricultural and marine bioremediation applications [J]. *Microbial Cell Factories*, 2019, 18(2): 1-13.
- [6] Chandran P, Das N. Role of sophorolipid biosurfactant in degradation of diesel oil by *Candida tropicalis* [J]. *Bioremediation Journal*, 2012, 16(1): 19-30.
- [7] Rocha Juniro R B, Mrira H M, Almeida D G, *et al.* Application of a low-cost biosurfactant in heavy metal remediation processes [J]. *Biodegradation*, 2018, 30(4): 215-233.
- [8] Vitayakumar S, Saravanan V. Biosurfactants-types, sources and applications [J]. *Research Journal Microbiology*, 2015, 10(5): 181-192.
- [9] Elshikh M, Moya I, Roelanks S, *et al.* Rhamnolipids and lactonic sophorolipids: Natural antimicrobial surfactants for oral hygiene [J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2017, 123(5): 1111-1123.
- [10] Develter D W G, Laurysen L M L. Properties and industrial applications of sophorolipids [J]. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2010, 112(6): 628-638.
- [11] Hanque F V, Nitish K, Alfatah M. Sophorolipid exhibits antifungal activity by ROS mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction pathways in *Candida albicans* [J]. *RSC Advances*, 2019, 9(71): 41639-41648.
- [12] 刘新歌. 稻草秸秆发酵产槐糖脂及其应用研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2017.
- [13] Abdual S, Zhang J. Sweet sorghum bagasse and corn stover serving as substrates for producing sophorolipids [J]. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2017, 44(11): 353-362.
- [14] Ma X J, Meng L. Sophorolipid biosynthesis and production from diverse hydrophilic and hydrophobic carbon substrates [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2020, 10(4): 77-100.
- [15] Olufunke A, Daliya G. Systematic comparison of the functional physico-chemical characteristics and biocidal activity of microbial derived biosurfactants on blood-derived and breast cancer cells [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2016, 479(1): 221-233.

(下转第 181 页)

最好。

表3 分散剂种类及质量分数对微球粒径的影响

w(PVA)/%	w(TCP)/%	实验结果
0.13	0.13	粒径较小、无粘连
0.06	0.13	粒径较小、无粘连
0	0.13	粒径较大、大量粘连
0.1	0	粒径较小、少量粘连
0.076	0	粒径适中、少量粘连
0.076	0.053	粒径适中、无粘连

2.4 水油质量比对聚合的影响

水油质量比对微球粒径的影响如表4所示。

表4 水油比对微球粒径的影响

水油质量比	实验结果
4.3	粒径较小,分布均匀
3.9	粒径较小,分布均匀
2.6	粒径适中,分布均匀
2.0	粒径适中,分布均匀
1.6	粒径较大,分布不均匀

由表4中可以看出,随着水油质量比的增大,微球粒径逐渐减小,最佳水油质量比为(2~2.6):1,在此范围内,微球粒径适中且分布均匀。当水油质量比小于2.0时,液滴内反应放出的热量无法及时散出,反应加速,液滴黏度快速增加,液滴碰撞聚并速率增大,因此微球易粘连,粒径分布不均匀。

2.5 粒径分布

最优分散效果时的粒径分布如表5所示。

表5 最优分散效果时的粒径分布

粒径/mm	0.320	0.361	0.408	0.460	0.519	0.586
体积分数/%	0.1	0.82	0.46	0.87	8.83	17.52
粒径/mm	0.662	0.747	0.843	0.951	1.073	
体积分数/%	25.23	24.69	17.18	4.29	0	

由表5中可以看出,当增加70~80℃阶段反应时间、PVA质量分数为0.076%、TCP质量分数为

0.053%、搅拌速率为125 r/min、水油质量比为2.6:1时,微球粒径合格率高,粒径范围在0.425~0.850 mm内的微球占全部微球的94.3%。

3 结论

(1)分段升温且增加70~80℃的反应时间可有效解决反应后期粘连问题;分散剂质量分数、搅拌速率、水油质量比增大均会使微球粒径减小。

(2)合成主要粒径范围为0.425~0.850 mm的PS微球的最佳聚合工艺为:采用分段升温且增加低温段反应时间、PVA质量分数为0.076%、TCP质量分数为0.053%、搅拌速率为110~130 r/min,水油质量比为(2~2.6):1。

参考文献

- [1] 门金凤,贾铭椿,王晓伟.耐高温聚苯乙烯强碱阴离子交换树脂的研究进展[J].材料导报,2013,27(11):93-97.
- [2] Ogawara K I, Yoshida M, Higaki K, *et al.* Hepatic uptake of polystyrene microspheres in rats; Effect of particle size on intrahepatic distribution[J]. Journal of Controlled Release, 1999, 59(1): 15-22.
- [3] Simister C, Caron F, Gedye R. Determination of the thermal degradation rate of polystyrene-divinyl benzene ion exchange resins in ultra-pure water at ambient and service temperature[J]. Journal of Radio-analytical and Nuclear Chemistry, 2004, 261(3): 523-531.
- [4] Saravanan M, Dhanaraju M D, Sridhar S K, *et al.* Preparation, characterization and in vitro release kinetics of ibuprofen loaded polystyrene microspheres[J]. Indian Journal of Pharmaceutical sciences, 2004, 66(3): 287-292.
- [5] Qu J B, Zhou W Q, Wei W, *et al.* An effective way to hydrophilize gigaporous polystyrene microspheres as rapid chromatographic separation media for proteins[J]. Langmuir, 2008, 24(23): 13646-13652.
- [6] Chen T, Wang Y X, Yan C J, *et al.* Preparation of heat resisting poly(methyl methacrylate)/graphite composite microspheres used as ultra-lightweight proppants[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2015, 132(18): 41924-41924.
- [7] 潘祖仁,翁志学,黄志明.悬浮聚合[M].北京:化学工业出版社,1997:193-195. ■
- [8] Science and Technology, 2012, 13(1): 159-166.
- [9] Jiang T M, Tan F P, Du J L, *et al.* Preparation and in vitro release of glipizide loaded controlled release microspheres[J]. Journal of Tsinghua University, 2004; 44(6): 732-745.
- [10] Paz L, Dvorkin M. (2019) Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. The Lancet, 2019, 394(10212): 1929-1939.
- [11] William L, Seth S. Lymphoma: Diagnosis and treatment [J]. American family physician, 2020, 101(1): 34-41.
- [12] Scitiny A, Huwyler J, Puchlon M. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: A review [J]. Drug Delivery, 2020, 27(1), 110-127. ■

(上接第178页)

- [13] Li H, Guo W, Ma X J. In Vitro and in vivo anticancer activity of sopherolipids to human cervical cancer[J]. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2017, 474(1): 1372-1387.
- [14] Shao L J, Song X, Ma X J. Bioactivities of sopherolipid with different structures against human esophageal cancer cells [J]. Journal of Surgical Research, 2012, 173(2): 286-291.
- [15] Morya V K, Ahn C. Medicinal and cosmetic potentials of sopherolipids [J]. Mini-reviews In Medicinal Chemistry, 2013, 13(12): 1761-1768.
- [16] 于泽权. 槐糖脂-依托泊苷亚微乳的制备及其体内外评价[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2017.
- [17] Wan S X, Sun Y Q. Improved bioavailability of poorly water-soluble drug curcumin in cellulose acetate solid dispersion [J]. Pharmacy