

文章编号: 1004-4353(2022)01-0066-06

# 一种烟碱固体脂质纳米粒杀虫剂的 制备与优化

林建胡<sup>1</sup>, 林文雄<sup>2</sup>

( 1. 莆田学院 教务处, 福建 莆田 351100; 2. 福建农林大学 农业生态研究所, 福州 350002 )

**摘要:** 针对传统烟碱类杀虫剂易污染环境的问题,设计开发了一种处方材料、生产过程都相对环保的烟碱固体脂质纳米粒杀虫剂.实验结果表明:烟碱固体脂质纳米粒的最优处方为 8.5% 的氢化葵花籽油(脂质)、2.0% 的聚乙烯醇 61000(稳定剂)、1.5% 的烟碱(主药)和加至 100.0% 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$  缓冲液(介质, pH 9.0).制备烟碱固体脂质纳米粒的最佳工艺为在 600 bar 下高压匀质法循环 7 次.在最优处方和最佳工艺下,制备得到的固体脂质纳米粒的平均动态光散射粒径(PCS)为 452 nm,其中 50% 颗粒的直径低于 342 nm,99% 颗粒的直径低于 850 nm,多分散指数(PDI)为 0.277,并且粒径在 30 d 内无显著变化,包封率达到  $(12.3 \pm 4.2)\%$ .因此,该烟碱固体脂质纳米粒杀虫剂可为研制环境友好型杀虫剂提供参考.

**关键词:** 杀虫剂; 高压匀质法; 烟碱; 固体脂质纳米粒; 氢化葵花籽油

**中图分类号:** R944.9

**文献标识码:** A

## Preparation and optimization of nicotine loaded solid lipid nanoparticles as insecticide

LIN Jianhu<sup>1</sup>, LIN Wenxiong<sup>2</sup>

( 1. Dean's Office, Putian University, Putian 351100, China;

2. Agroecological Institute, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China )

**Abstract:** The traditional neonicotinoid insecticide could broke ecological balance, thus we designed nicotine loaded solid lipid nanoparticles (N-SLN) which contain environmental friendly ingredients and producing process. The results showed that the optimized formulation is 8.5% hydrogenated sunflower oil (HSO) as lipid phase, 2.0% PVA 61000 as stabilizer, 1.5% nicotine as active agent and up to 100.0%  $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$  buffer (pH 9.0) as medium. The optimized preparation process of N-SLN is using high pressure homogenization at 600 bar for 7 cycles. Under the optimized formulation and preparation process, the size characteristics of the produced N-SLN did not make a significant change within 30 days as following: the photon correlation spectroscopy (PCS) mean size was 452 nm, the diameter analyzed by laser diffractometer was that more than 50% particles were smaller than 342 nm, more than 99% particles were smaller than 850 nm, and the polydispersity index (PDI) was 0.277. The encapsulation efficiency of nicotine was  $(12.3 \pm 4.2)\%$ . The N-SLN fabricated in this study paves the way for more environmental friendly insecticide.

**Keywords:** insecticide; high pressure homogenization; nicotine; solid lipid nanoparticles; hydrogenated sunflower oil

收稿日期: 2021-10-15

基金项目: 福建农林大学科技创新专项基金(CXZX2017308); 闽台作物特色种质创制与绿色栽培协同创新中心项目[闽教科(2015)75号]; 福建省教育科学“十四五”规划项目(FJJKBK21-077)

第一作者: 林建胡(1984—),男,硕士,助理研究员,研究方向为资源与环境生态学.

通信作者: 林文雄(1957—),男,博士,教授,研究方向为作物生理与分子生态学.

## 0 引言

研发环境友好型的杀虫剂对保护生态环境和人类健康具有重要意义. 烟碱(nicotine)是烟草中含量最高的生物碱<sup>[1]</sup>,它通过与乙酰胆碱受体结合而阻断昆虫神经系统信号的正常传导,进而导致昆虫活动减少和无法觅食<sup>[2-4]</sup>. 除此,烟碱还可以起到杀卵的作用,特别是对软体幼虫以及蚜虫的防治具有较好的效果<sup>[5-6]</sup>;因此,烟碱目前已被作为广谱杀虫剂应用于农业生产中<sup>[7]</sup>. 相比其他新型烟碱类农药<sup>[8]</sup>,烟碱易被光和空气氧化而失去杀虫活性<sup>[9]</sup>,因此制备烟碱类杀虫剂时,既需要考虑其药效时长,又要考虑其对人体的毒副作用及对环境的影响. 目前,国内外开发应用的烟碱农药主要有乳油、水剂、微乳、微囊、纳米粒和纳米脂质药物偶联物<sup>[10]</sup>等制剂,但是这些制剂在制备<sup>[3]</sup>或使用过程<sup>[4,11]</sup>中会影响生态;因此,需要开发一种对环境友好的新型烟碱制剂.

由于固体脂质纳米粒具有易于制备、成本低、稳定性好的优点,因此常用来替代脂质体、微乳和聚合物纳米粒<sup>[12-13]</sup>. 鉴于此,本文利用高压匀质法<sup>[14]</sup>制备了一种烟碱固体脂质纳米粒(nicotine loaded solid lipid nanoparticles, N-SLN),并筛选出最优处方和最佳工艺.

## 1 实验材料与方法

### 1.1 材料

仪器:1700 型紫外可见分光光度计(日本岛津有限公司);Nano ZS 纳米粒径电位分析仪、Mastersizer 2000 激光粒度分析仪(英国马尔文仪器有限公司);Moticam 3.0 MP 显微镜(厦门麦克奥迪实业集团有限公司);Micron LAB 40 高压匀质机(德国 APV 公司);差式扫描量热仪(上海梅特勒-托利多国际贸易有限公司);L-60 型超速离心机(美国贝克曼库尔特公司).

试剂:三肉豆蔻酸甘油酯 Dynasan<sup>®</sup> 114、三硬脂酸甘油酯 Dynasan<sup>®</sup> 118(上海帝科精细化工有限公司);氢化葵花籽油(法国 Société Industrielle des Oléagineux 公司);烟碱(98%,德国 Alfa Aesar 公司);PVA30000/PVA60000/PVA125000(美国 Sigma-Aldrich 公司);Tween<sup>®</sup> 20/Tween<sup>®</sup> 60/

Tween<sup>®</sup> 80(上海阿拉丁试剂有限公司);Poloxamer 188/Poloxamer 407(德国 Alfa Aesar 公司);PVP K25/PVP K30(连云港荣禾新);Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-NaHCO<sub>3</sub> 缓冲液(pH 9.0,北京诺博莱德科技有限公司);铝制坩埚(上海笛柏实验设备有限公司).

### 1.2 脂质材料对烟碱溶解性的考察

称取等量的三肉豆蔻酸甘油酯(Dynasan<sup>®</sup> 114)、三硬脂酸甘油酯(Dynasan<sup>®</sup> 118)和氢化葵花籽油(hydrogenated sunflower oil, HSO)分装在玻璃瓶中,然后将玻璃瓶加热至 80 ℃;待脂质熔融后分别向玻璃瓶中滴加质量分数为 7%、10%和 20%的烟碱,并轻晃玻璃瓶使之溶解. 常温下滚动瓶壁,使液体在玻璃瓶壁上凝固成均匀的薄层. 通过肉眼观察筛选出能融合烟碱的脂质,备用. 在筛选出的熔融脂质中继续滴加质量分数为 25%和 50%的烟碱,且在脂质未凝固前将其滴加到载玻片上,用显微镜观察脂质凝固后的形态. 当脂质凝固在瓶壁时,利用差式扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)测定烟碱在脂质中的最大包封量. 称取含有 2 mg 烟碱的凝固脂质置于铝制坩埚中进行 DSC 分析. DSC 分析时,以空的铝制坩埚为参比,氮气(99%)为保护气,温度设定程序为 25 ℃→-140 ℃(停留 10 min)→95 ℃(停留 10 min)→20 ℃,升温(降温)速率为 10 ℃/min.

### 1.3 乳化剂的筛选

利用高压匀质法制备 N-SLN,处方为脂质材料 8.5%(3.4 g)、烟碱 1.5%(0.6 g)、乳化剂 2.0%(0.8 g)和加至 40 g 的 0.01 mol/L 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-NaHCO<sub>3</sub> 缓冲液(pH 9.0). N-SLN 的制备流程如图 1 所示. 在缓冲液中加入 0.8 g 的乳化剂,搅拌均匀后水浴加热至 80 ℃(形成水相). 将 0.6 g 的烟碱滴入 80 ℃的脂质中(形成油相). 将油相缓慢加入到水相中后立刻使用高剪切分散乳化机(上海壹维机电设备有限公司,SAII-2)在 8 000 r/min 速度下持续剪切 1 min,然后将混合物转移至 85 ℃的高压匀质机中循环(压力为 600 bar);将所得产物倒入 80 ℃的玻璃瓶中,冷却至室温后即得 N-SLN. 取制备的 N-SLN 10 μL,用 5 mL 超纯水(Dura 12 型,美国泽拉布有限公司)稀释,然后利用纳米粒度仪(光子相关光谱法,photon

correlation spectroscopy, PCS) 和激光粒度仪测定 N-SLN 的平均粒径和粒径分布情况<sup>[15]</sup>。

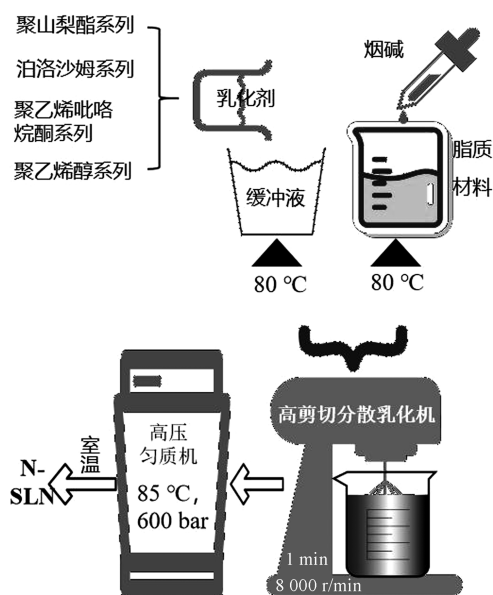


图 1 N-SLN 的制备流程

#### 1.4 稳定性的考察

将筛选出的乳化剂处方按 1.3 中的制备方法分别高压循环 1、3、5、7、10 次, 然后将其分别在室温下放置 1、7、30 d. 按 1.3 中的方法考察上述 N-SLN 的平均粒径和粒径的分布情况, 同时利用显微镜观察是否有大颗粒存在. 选择出最优处方后, 利用 Nano ZS 纳米粒径电位分析仪对最优处方下制备的 N-SLN 进行电位测定.

#### 1.5 包封率的测定

将不加烟碱的空白固体脂质纳米粒用甲醇破乳后, 用 0.01 mol/L 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ - $\text{NaHCO}_3$  缓冲液将其稀释, 然后利用紫外-可见分光光度计在 200~800 nm 范围内对其进行扫描; 对比所得的扫描峰与烟碱的扫描峰, 以此确定烟碱的最大吸收峰. 称取 40 mg 烟碱置于 100 mL 的容量瓶中作为标准储备液 (400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). 分别量取该溶液 30、40、60、80、100  $\mu\text{L}$  置于 10 mL 容量瓶中, 用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ - $\text{NaHCO}_3$  缓冲液定容后得到系列质量浓度分别为 12、16、24、32、40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的标准液, 然后用吸光度  $A$  对质量浓度  $C$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 做标准曲线. 移取 5 mL 在最优处方下制备的 N-SLN, 室温下超速 (120 000  $\times g$ ) 离心 5 h; 溶液过 50 nm 的滤膜, 续滤液用缓冲液稀释后用紫外分光光度计

测定烟碱的吸光度; 将吸光度代入标准曲线得到游离药物的浓度 ( $C_{\text{free}}$ ), 并将其作为未包封的量. 另取 N-SLN 5 mL, 用甲醇超声 10 min (破乳) 后将其定容至 50 mL; 溶液过 50 nm 滤膜, 续滤液用超纯水稀释后测定烟碱的吸光度. 根据吸光度计算出药物的总浓度 ( $C_{\text{total}}$ ), 并将其作为药物的总浓度. 包封率 ( $EE$ ) 的计算公式为:

$$EE = (C_{\text{total}} - C_{\text{free}}) / C_{\text{total}} \times 100\% \quad (1)$$

## 2 结果与分析

### 2.1 脂质材料对烟碱溶解性的考察

研究表明, 对药物溶解性高的脂质材料通常具有较高的载药能力<sup>[16]</sup>. 由图 2 可以看出, 三肉豆蔻酸甘油酯或三硬脂酸甘油酯与烟碱融合凝固后, 其表层有淡黄色的渗出物 (黑色虚线内), 这表明二者均无法溶解质量分数大于 7% 的烟碱. 而当质量分数为 7%、10% 和 20% 的烟碱融入 HSO 后, 其凝固层为纯白色, 表明 HSO 对烟碱的溶解度高于三肉豆蔻酸甘油酯和三硬脂酸甘油酯, 因此本文将 HSO 作为 N-SLN 的脂质材料.



图 2 不同质量分数的烟碱对不同脂质外观的影响

在 HSO 中继续滴加质量分数为 25% 的烟碱时, HSO 的外观与滴加质量分数为 20% 的烟碱



时无明显差异(图 3A),但当滴入质量分数为 50% 的烟碱时,可明显观察到全部脂质被渗出的黄色物质覆盖(推测黄色物质是超过包封能力的烟碱)。由图 3B 可以看出:在显微镜下,当滴加烟碱的质量分数为 0%~25% 时,HSO 为均匀的晶态;而滴加烟碱的质量分数为 50% 时,HSO 为液滴态(推测该液滴是超过包封能力的烟碱)。图 4 是 HSO 包封质量分数为 20%、25%、50% 烟碱后的 DSC 曲线。由图 4 可知,上述推测是正确的。

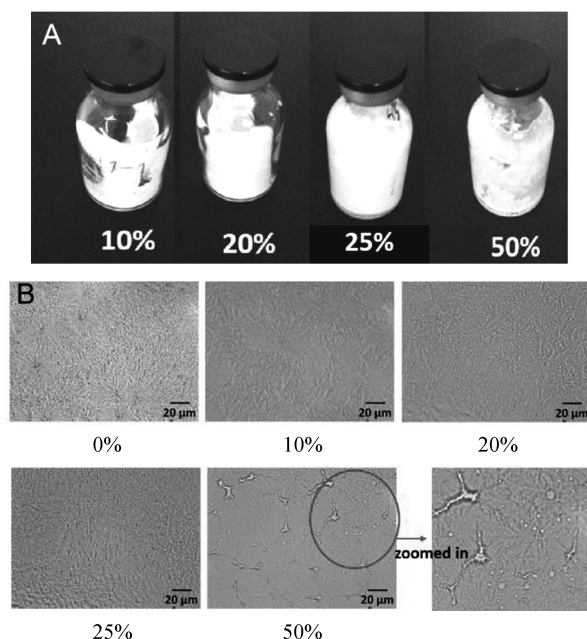


图 3 不同烟碱量在 HSO 中的包封能力(A 为外观图, B 为显微观察( $\times 600$ ))

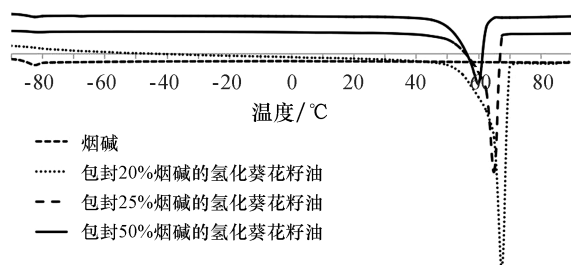


图 4 HSO 包封不同量烟碱后的 DSC 曲线

由图 4 还可以看出,烟碱在  $-83\text{ }^{\circ}\text{C}$  左右有 1 个放热峰。当质量分数为 20% 和 25% 的烟碱加入到 HSO 后,位于  $-83\text{ }^{\circ}\text{C}$  左右的放热峰消失,说明质量分数为 20% 和 25% 的烟碱均可成功包封于 HSO 中。而当烟碱的质量分数增加到 50% 时,在  $-83\text{ }^{\circ}\text{C}$  左右又出现了放热峰,说明 HSO 无法包

封质量分数为 50% 的烟碱。另外,脂质材料的熔融温度随烟碱质量分数的增加出现了下降的趋势,如包封烟碱的质量分数为 20%、25%、50% 时,其熔融温度分别为  $67\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $59\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。这种温度变化说明,加入烟碱会使脂质内部的结构趋于无序<sup>[16]</sup>。

## 2.2 乳化剂的筛选

研究<sup>[15]</sup>显示,固体脂质纳米粒易于出现胶凝现象,进而影响溶液的稳定性。本文实验发现,用超纯水取代缓冲液制备 N-SLN 仍会出现胶凝现象,因此本文以粒径的大小和均一性为指标,通过筛选乳化剂来延缓胶凝。在初步筛选乳化剂的过程中发现:由 Tween<sup>®</sup> 20、60、80 制备的固体脂质纳米粒在制备当天(室温下)就发生了胶凝现象;由 Poloxamer 188 制备的固体脂质纳米粒放置 1 d(室温下)后出现了胶凝现象;由 Poloxamer 407、PVP K25、PVP K30 制备的固体脂质纳米粒在放置 9 d(室温下)后出现了胶凝现象。以上表面活性剂使 N-SLN 在短期内就出现胶凝现象的原因可能是这些表面活性剂的稳定性较低,难以稳定由烟碱、HSO 和  $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$  缓冲液( $0.01\text{ mol/L}$ )形成的三维网络结构<sup>[17]</sup>。在 30 d 内未出现胶凝现象的有 PVA 30000、PVA 61000 和 PVA 125000,其原因可能是 PVA 在晶体表面具有较强的吸附能力,且其长链可阻碍微粒的相互接近,因此可有效阻碍胶凝现象的发生<sup>[15]</sup>。

将 PVA 系列乳化剂分别进行 1、3、5、7、10 次高压匀质循环,并考察制备当天和 7 d 后的粒径变化。由图 5 可知,PVA 125000 循环 3 次时,N-SLN 的 PCS 平均粒径和 50% 颗粒的粒径分布上限  $[d(v)50\%]$  均在 500 nm 左右,99% 颗粒的粒径分布上限  $[d(v)99\%]$  均大于  $1\text{ }\mu\text{m}$ ,且多分散指数(PDI)在 0.3 附近。这说明循环 3 次的固体脂质纳米粒虽然粒径较为均一,但仍有 1% 左右的大颗粒。PVA 30000 循环 3 次时,N-SLN 的 PCS 平均粒径和  $d(v)50\%$  均在 200 nm 左右,但  $d(v)99\%$  大于  $4\text{ }\mu\text{m}$ 。这说明 PVA 30000 作为乳化剂时得到的纳米颗粒粒径虽然大部分在 200 nm 左右,但仍存在小部分的大颗粒。产生大颗粒的原因可能是由 Ostwald 熟化作用导致 N-SLN 的混悬液不稳定造成的<sup>[15]</sup>。PVA 61000 循环 7 次

和 10 次时, N-SLN 的 PCS 平均粒径均小于 500 nm,  $d(v)99\%$  均小于  $1\ \mu\text{m}$ , 且 PDI 在 0.2 附近, 这说明由 PVA 61000 制备的 N-SLN 粒径大小均一、稳定. 其原因可能与 PVA 的性质(分子量越大, 稳定性越强, 亲水性越弱)有关<sup>[18]</sup>. 基于上述结果, 本文将 PVA 61000 作为制备 N-SLN 的考察对象.

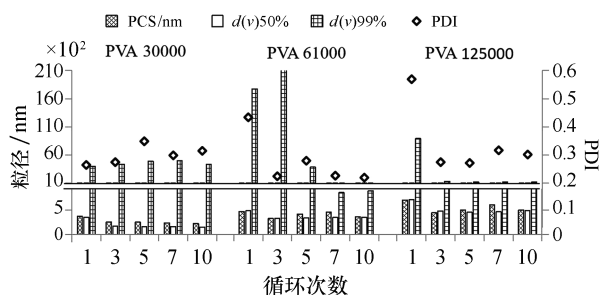


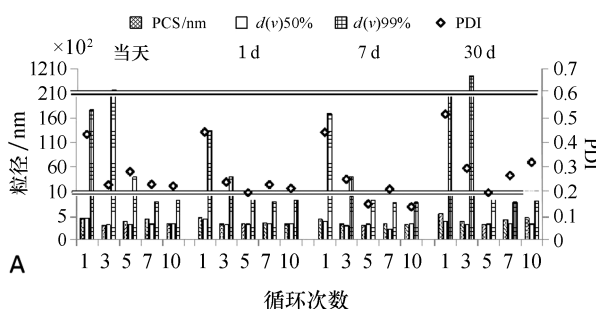
图 5 不同 PVA 系列乳化剂对烟碱固体脂质纳米粒粒径的影响

### 2.3 稳定性的考察

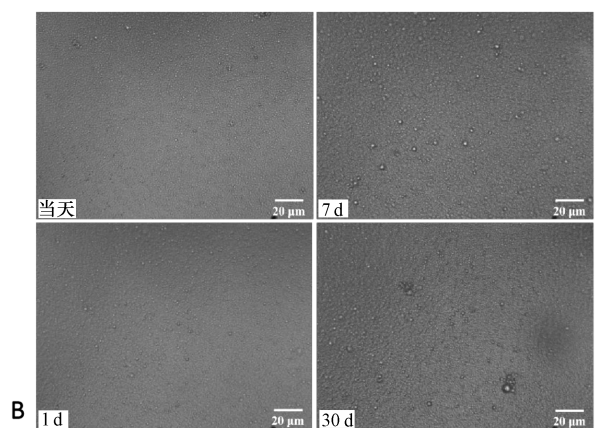
图 6 为以最优处方制备的 N-SLN 在放置 30 d 时的粒径变化. 由图 6A 可知, 乳化剂 PVA 61000 分别循环 7 次和 10 次时所制备的 N-SLN 在 30 d 内其  $d(v)99\%$  均小于  $1\ \mu\text{m}$ , 即所制备的 N-SLN 在 30 d 内(室温下)其粒径仍可保持在纳米级别. 其中循环 7 次的 N-SLN 的 PCS 平均粒径、 $d(v)50\%$  和  $d(v)99\%$  在制备当天的数据与 30 d 后的数据相近, 且 PDI 的变化也较小(由 0.227 变为 0.264); 循环 10 次的 N-SLN 虽然其  $d(v)50\%$  和  $d(v)99\%$  在制备当天的数据与 30 d 后的数据也相近, 但 PCS 平均粒径在 30 d 后增加了约 100 nm, PDI 也由 0.220 变为 0.318. 循环 10 次制备的 N-SLN 的粒径变化相对较大的原因可能是循环次数越多, 制剂获得的能量越多, 进而更容易导致颗粒聚集<sup>[19]</sup>. 图 6B 进一步证实了上述结果.

由于烟碱( $\text{pK}_a = 8.02$ )在 pH 9.0 的缓冲液中会以去质子态存在(易溶于脂质)<sup>[20]</sup>, 所以本文选用 pH 9.0 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$  缓冲液(0.01 mol/L)来增加烟碱的包封率. 通常脂质在处方中的质量比一般小于 10%(大于 10%会影响粒径的稳定性), 考虑到比例过小会影响载药效果, 故本实验在前期预实验基础上将脂质的比例确定为

8.5%. 对在最优处方(PVA 61000 2.0%、烟碱 1.5%、HSO 8.5%、88%的  $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$  缓冲液(pH 9.0))和最佳工艺(600 bar、85 °C 的高压匀质机中循环 7 次)下制备的 N-SLN 进行电位测定显示, 该 N-SLN 在溶液中的 zeta 电位为  $-33.2\ \text{mV}$ . 由于 zeta 电位绝对值大于 30 mV 即可证明其稳定性<sup>[21]</sup>, 由此可推测在该最优处方下制备的 N-SLN 可保持长久的稳定性.



A



B

图 6 N-SLN 30 d 后的粒径稳定性(A 为循环次数对粒径的影响; B 为显微观察( $\times 600$ ))

### 2.4 包封率的测定

为了测定烟碱在最优处方中的包封率, 对烟碱缓冲液和空白固体脂质纳米粒的紫外扫描图(图 7A)进行对比分析. 由图 7A 可知, 261 nm 可作为检测烟碱的最大吸收峰, 且在该波长下空白固体脂质纳米粒不会对烟碱的测定产生影响. 以烟碱标准液的质量浓度  $C(\mu\text{g/mL})$  为横坐标( $x$ )、吸光度  $A$  为纵坐标( $y$ )作图, 由此得烟碱的标准曲线回归方程:  $y = 0.0202x - 0.0022$ ,  $R^2 = 0.9997$ , 如图 7B 所示. 由图可以看出, 在  $12 \sim 40\ \mu\text{g/mL}$  范围内, 吸光度与质量浓度呈良好的线性关系. 根据公式(1)计算得最优处方的包封率为  $(12.3 \pm 4.2)\%$ .

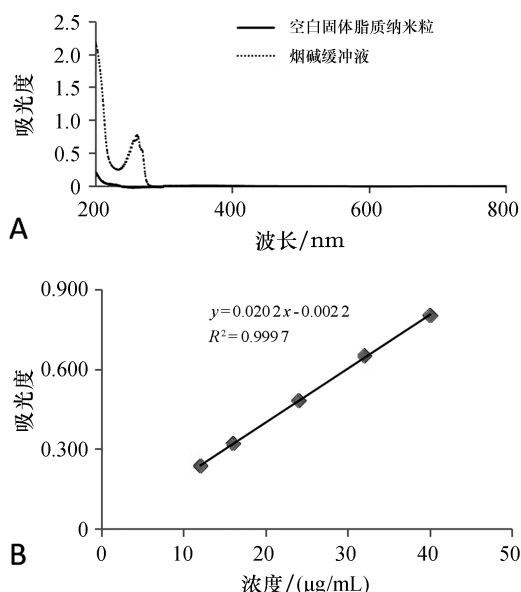


图7 烟碱溶液的最大吸收峰(A)和标准曲线(B)

### 3 结论

研究表明:N-SLN的最优处方为1.5%的烟碱、2.0%的PVA 61000、8.5%的HSO和88.0%的 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ - $\text{NaHCO}_3$ 缓冲液(pH 9.0)。制备N-SLN的最佳工艺为利用高压匀质机在600 bar压力、85℃条件下循环7次。在最优处方和最佳工艺下制备的N-SLN可在30 d内保持稳定。本文研究结果可为开发环境友好型农药新制剂提供良好参考。在本文的研究中,烟碱的载药量还有待进一步提高,今后我们将通过筛选更多的固体脂质来提高N-SLN的载药量。

### 参考文献:

- [1] 王杰,宋圆圆,胡林,等.植物抗虫“防御警备”:概念、机理与应用[J].应用生态学报,2018,29(6):2068-2078.
- [2] 赵丹,秦利军,孙洪荣,等.烟草CYP82E4v1基因调控降烟碱的生物合成[J].烟草科技,2014,325(8):68-74.
- [3] 吴德东,张国财,杨璟,等.响应面法优化北乌头微胶囊制备工艺及缓释性分析[J].吉林农业大学学报,2020,42(1):48-55.
- [4] 郭朝阳,高飞,程绎南,等.10%烟碱·高效氯氟氰菊酯水乳剂高效液相色谱分析[J].农药,2013,52(4):265-267.
- [5] 魏荣宝.烟草植物在有机医药和农药中的应用[J].化学教育,2009,30(7):1-4.
- [6] 黄长干,任健敏,梁英.烟草中烟碱的提纯及杀虫效果研究[J].江西农业大学学报,2001,23(5):151-152.
- [7] 沈嘉,程新胜.植物抗虫物质烟碱的研究进展[J].热带亚热带植物学报,2007,15(5):459-464.
- [8] 韩明慧,方虹霁,王园平,等.新烟碱类农药污染和人体暴露及有害效应研究[J].上海预防医学,2021,33(6):534-543.
- [9] YANG Y, CHEN J, GARAMUS V M, et al. Preparation of an environmentally friendly formulation of the insecticide nicotine hydrochloride through encapsulation in chitosan/tripolyphosphate nanoparticles[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018,66:1067-1074.
- [10] DING Y, NIELSEN K A, NIELSEN B P, et al. Lipid-drug-conjugate (LDC) solid lipid nanoparticles (SLN) for the delivery of nicotine to the oral cavity-Optimization of nicotine loading efficiency[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018,128:10.
- [11] 王韵馨.影响固体脂质纳米粒跨膜转运的制剂因素研究[D].杭州:浙江大学,2018.
- [12] 李海珍,胡彦武,姚慧敏.固体脂质纳米粒及其靶向作用的研究进展[J].通化师范学院学报,2018,39(4):43-49.
- [13] 周文忠,孙玥.固体脂质纳米粒佐剂效应研究[J].黑龙江畜牧兽医,2021(12):119-122.
- [14] 熊远果,沈瑶,张洪.泊那替尼固体脂质纳米粒的制备与质量评价[J].医药导报,2020,39(11):1541-1548.
- [15] 崔正刚.表面活性剂、胶体与界面化学[M].北京:化学工业出版社,2019:301-343.
- [16] LI S, JI Z S, ZOU M J, et al. Preparation, characterization, pharmacokinetics and tissue distribution of solid lipid nanoparticles loaded with tetrandrine[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2011,12:1011-1018.
- [17] 胡连栋,唐星,崔福德.维甲酸固体脂质纳米粒冷冻干燥工艺研究[J].中国医药工业杂志,2005,38(1):22-26.
- [18] SOLIS A C, BENTO D, NUNES S, et al. Rethinking transdermal drug delivery using PVA-NLC based films[J]. Polymer, 2021,230:124032.
- [19] KAKRAN M, SHEGOKAR R, SAHOO N G, et al. Fabrication of quercetin nanocrystals: comparison of different methods[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2012,80:113-121.
- [20] CIOLINO L A, TURNER J A, MCCAULEY H A, et al. Optimization study for the reversed-phase ion-pair liquid chromatographic determination of nicotine in commercial tobacco products[J]. Journal of Chromatography A, 1999,852:451-463.
- [21] JIN N, PYO S M, KECK C M, et al. Azithromycin nanocrystals for dermal prevention of tick bite infections[J]. Pharmazie, 2019,74:277-285.