卡铂长循环脂质体的制备及其在大鼠体内的药动学

问天娇[1]，李思颖[2]，李　蝉[2]，张欣娜[2]，崔京霞[3]*

（1. 河北医科大学第四医院药学部，河北石家庄 050011；2. 石药集团中奇制药技术有限公司，河北石家庄 050035；
3. 河北医科大学药学院，河北省创新药物研究与安全性评价重点实验室，河北石家庄 050011）

摘要：该研究采用被动载药的方式制备了分别含卡铂 20 和 10 mg/ml 的卡铂长循环脂质体 A、B，对其理化性质进行了分析，并应用原子吸收光谱法测定血浆中的药物浓度以评价其在 SD 大鼠体内的药动学行为。研究结果表明，制得的卡铂脂质体分散性、流动性、重现性良好，粒径约为 100 nm。卡铂长循环脂质体 A、B 的 AUC 分别为（1 667.87±642.98）和（1 359.43±583.61）h·mg·L^{-1}，c_{max} 分别为（96.72±27.21）和（63.04±22.15）mg/L，$t_{1/2}$ 分别为（15.02±5.72）和（22.90±5.64）h，在同等给药剂量下与游离药物组相比，均显著提高。卡铂长循环脂质体可延长药物在血液中的循环时间，有利于提高药物在肿瘤组织中的浓度，进而增强疗效，有望为卡铂新剂型的研究提供思路和参考。

关键词：卡铂；长循环脂质体；原子吸收光谱法；药动学

中图分类号：R945　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）09-1286-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.008

Preparation and Pharmacokinetics in Rats of Carboplatin Long-circulating Liposomes

WEN Tianjiao[1], LI Siying[2], LI Chan[2], ZHANG Xinna[2], CUI Jingxia[3]*

（*1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011;*
2. CSPC Zhong Qi Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Shijiazhuang 050035;
3. Key Lab. of Innovative Drug Development and Evaluation, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011）

ABSTRACT: In this study, carboplatin long-circulating liposomes A（20 mg/ml）and B（10 mg/ml）were prepared by passive drug loading, and their physicochemical properties were analyzed. The plasma drug concentration was determined by atomic absorption spectrometry to evaluate the pharmacokinetics in rats. The results showed that the prepared carboplatin liposomes had good dispersibility, fluidity and reproducibility, and the particle size was about 100 nm. The AUC of carboplatin long-circulating liposomes A and B were（1 667.87±642.98）and（1 359.43±583.61）h·mg·L^{-1}, respectively, and the c_{max} were（96.72±27.21）and（63.04±22.15）mg/L, respectively, $t_{1/2}$ were（15.02±5.72）and（22.90±5.64）h, which were significantly increased compared with the free drug group at the same dose. Carboplatin long-circulating liposomes can prolong the circulation time of the drug in the blood, which is beneficial to increase the drug concentration in the tumor tissue, thereby enhancing the curative effect. This study provided ideas and references for researching new carboplatin dosage forms.

Key Words: carboplatin; long-circulating liposome; atomic absorption spectrometry; pharmacokinetics

卡铂（carboplatin，**1**）为第二代铂类化合物，属于细胞周期非特异性药物，可直接破坏 DNA 结构并影响其复制或转录功能，对处于各生长期的肿瘤细胞均有杀伤作用，是临床治疗恶性肿瘤的重要药物[1]。尽管 **1** 与顺铂相比毒性更低，但仍存在一些严重的缺陷[2]。首先，**1** 有严重的血液毒性，高

收稿日期：2021-12-30

基金项目：河北省医学科学研究重点课题计划项目（20221279）、河北省应用基础研究计划重点基础研究项目（12966417D）、河北省自然科学基金（H2012206039）

作者简介：问天娇（1987—），女，硕士，主管药师，从事临床药物研究。

通信作者：崔京霞（1976—），女，教授，研究生导师，从事纳米药物制剂研究。

E-mail：cjxlib@sina.com

剂量的 **1** 易造成骨髓抑制。其次，所有铂类药物的血液循环时间都相对较短，导致药效降低。理想的降低 **1** 毒性和提高疗效的办法是将药物选择性地递送至靶部位，提高药物在病灶的浓度，降低对正常组织的毒性。

脂质体是磷脂分散在水中形成的包封一部分水相的球形囊泡，其内部为一层或多层同心圆双层磷脂，直径从几十纳米到几十微米不等。因其具有高负载能力、被动靶向性、良好的生物相容性，且可通过结构修饰获得多功能和可调节特性（如大小、表面电荷、膜柔韧性、药剂载带模式和主动靶向性），被广泛用作药物载体以增强药物疗效 [3]，比如已成功研制的多柔比星脂质体剂型。在制备过程中添加聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）可改善脂质体的药动学特性，延长药物在体内的半衰期并改变其生物分布模式。脂质体表面形成的水合壳能大幅度减少囊泡聚集，提高配方的稳定性 [4]。

本研究选用被动载药方式中的乙醇注入法，并参考 PEG 化顺铂脂质体（SPI-77）及 PEG 化长循环顺铂脂质体（Lipoplatin）处方中的磷脂组成 [5—6]，制备了 **1** 长循环脂质体。加入 PEG 化磷脂后，脂质体表面能形成一定的空间位阻，阻止血浆蛋白在脂质体表面的吸附及单核巨噬系统（mononeuclear phagocyte system，MPS）的识别，期望可以提高药物的生物利用度及在体内的循环时间。

1 仪器与试药

LiposoFast-100 Jacketed 型小型高压挤出仪（加拿大 AVESTIN 公司）；Nano ZS 型纳米粒度测定仪（英国马尔文仪器有限公司）；OM819.C 型冰点渗透压测定仪（德国 Löser Messtechnik 公司）；S210-K 型酸度计（美国 Mettler Toledo 公司）；e2695 型高效液相色谱仪［沃特世科技（上海）有限公司］；ICE 3500 型原子吸收光谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）；FEI TECNAI G2 F20 S-TWIN 200KV 场发射透射电子显微镜（美国 FEI 公司）；0.08 μm 聚碳酸酯挤出膜（英国 Whatman 公司）；0.45 μm 聚醚砜膜（天津市津腾实验设备有限公司）。

1（昆明贵研药业有限公司，含量 100.2 %，批号 C20170808）；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99%，批号 100322-201803）；氢化大豆磷脂酰胆碱（HSPC）、二棕榈酰磷脂酰甘油钠（DPPG-Na）和培化磷脂酰乙醇胺（DSPE-PEG2000）均购自德国 Lipoid 公司；胆固醇（CHOL）购自日本精化株式会社；蔗糖购自德国 Merck KGaA；4- 羟乙基哌嗪乙磺酸（HEPES）购自美国 Sigma-Aldrich 公司；盐酸（药用级）购自湖南尔康制药股份有限公司；试验用水为 Milli-Q 超纯水。

SPF 级 SD 大鼠（雌雄各 9 只，周龄，160 ～ 200 g，北京维通利华实验动物技术有限公司，动物合格证编号：雄性 11400700343300、雌性 11400700343299），饲养于恒温恒湿［温度（25±2）℃，相对湿度 60%］条件，维持 12 h 光照及 12 h 黑夜循环，常规标准饲料喂养。试验设计、实施过程均符合动物福利和伦理原则。

2 方法与结果

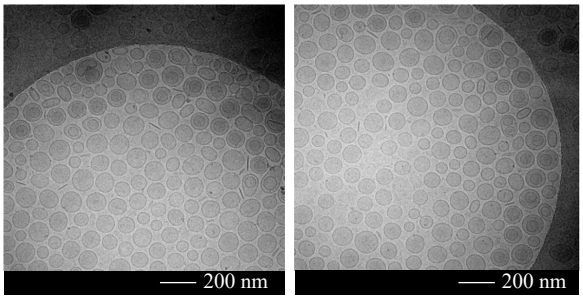
2.1 1 长循环脂质体的制备

设定脂相总浓度为 100 mol/L，精密称取 HSPC、DPPG-Na、CHOL、DSPE-PEG2000，使四者物质的量比例为 33.95 ∶ 33.95 ∶ 30 ∶ 2.1，溶于 90% 乙醇作为脂相；将 **1** 溶于含 300 mmol/L 蔗糖和 20 mmol/L HEPES 的溶液中作为水相。将 **1** 溶液匀速倒入正在搅拌的脂相溶液中，使脂相与水相体积比为 1 ∶ 9，充分混合后置 70 ℃水浴中振荡孵育 60 min。待磷脂水化完全后，置混合溶液于小型高压挤出仪内，通过 0.08 μm 规格孔径的聚碳酸酯挤出膜得到粒度均一的脂质体，挤出粒径控制在（105±10）nm。用含 300 mmol/L 蔗糖和 20 mmol/L HEPES 的溶液对挤出后脂质体进行透析，以除去未包封的药物，得到 **1** 长循环脂质体。分别制备水相中 **1** 质量浓度为 20 和 10 mg/ml 的处方 A 和处方 B。

2.2 理化性质表征

2.2.1 基本性质表征

冷冻后的样品将转变成无定形状态的冰（玻璃态的样品），且对透射电镜中电子辐射的耐受能力大大提高，样品颗粒呈现的是样品自然状态下的形貌，可用于观察 **1** 长循环脂质体的外观形态和表层状态。因此，采用冷冻透射电镜观察粒子形态。将溶液状态下的样品铺展在铜网上，将铜网投入液态乙烷中进行快速冷冻，取出后观察，结果（图 1）显示 2 种处方的脂质体球形结构完整，无 **1** 晶体泄露，说明物理稳定性良好。



处方A　　处方B

图 1　1 长循环脂质体的电镜照片（×150 000）

Fig.1　Electron Microscopic Images of **1** Long-circulating Liposomes (×150 000)

取本品 100 μl，置 10 ml 量瓶中，加 0.9%氯化钠溶液稀释至刻度，摇匀，然后取稀释后样品适量，置纳米粒度测定仪中，连续测定 3 次，取均值，用于考察脂质体的粒径和分布；在 25 ℃条件下，使用酸度计测定其 pH 值，平行测定 3 次，取平均值；参考《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部 0632 渗透压摩尔浓度测定法，取本品约 100 μl，置渗透压测定仪上测定，平行测定 3 次，取平均值。测定结果见表 1。

表 1　1 长循环脂质体的性质（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　Properties of **1** Long-circulating Liposomes ($\bar{x}\pm s$, n=3)

参数	处方A	处方B
粒径/nm	106.5±0.85	104.6±1.08
多分散性指数(PDI)	0.056	0.081
pH	7.38±0.51	7.40±0.77
渗透压/mOsmol·kg^{-1}	406±0.69	407±0.82

2.2.2　药物含量及包封率测定

参考 ChP 2020 二部中 **1** 的测定方法，建立了 **1** 长循环脂质体中 **1** 质量浓度的测定方法。

色谱条件：色谱柱 Waters Symmetry Shield RP_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；保护柱 Waters Symmetry Shield RP_{18} 保护柱（3.9 mm×20 mm，5 μm）；流动相 硫酸四丁基氢铵缓冲液（取硫酸四丁基氢铵 8.5 g，加水 80 ml 使溶解，加磷酸 3.4 ml，用 10 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 7.55）∶超纯水∶乙腈（20 ∶ 880 ∶ 100）；检测波长 220 nm；流速 1.0 ml/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μl。

本试验中 **1** 的质量浓度标准曲线方程为 y=893 5x+306.4（R^2=0.999 9），证明 **1** 质量浓度在 2 ～ 100 μg/ml 范围内与峰面积线性关系良好，符合定量分析要求。

取 2 种处方的 **1** 长循环脂质体，精密量取 1 ml，加入 3% Triton X-100 溶液 4 ml，再加水定量稀释制成 0.02 mg/ml 的 **1** 溶液，照上述色谱条件测定，计算得处方 A、处方 B 中 **1** 含量分别为（2.75±0.13）和（1.14±0.21）mg/ml（n=3）。

本研究采用凝胶柱过滤法测定包封率[7]。精密量取 **1** 长循环脂质体样品溶液 100 μl，加入 10 ml 琼脂糖凝胶于 4B 柱内（色谱析柱内径 10 mm），加洗脱液（含 300 mmol/L 蔗糖、20 mmol/L HEPES，用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 7.4，经 0.45 μm 聚醚砜膜过滤后使用）重力洗脱，分别收集脂质体组分和游离药物组分。洗脱曲线见图 2。按照上述高效液相色谱法分别测定脂质体组分和游离药物组分中 **1** 的含量，计算得处方 A 和处方 B 的包封率分别为（99.56±0.26）%和（99.27±0.31）%（n=3）。

2.3　血浆中 **1** 含量测定方法的建立

王世亮等报道利用石墨炉原子吸收分光光度法测定人血浆中的 **1**[8]，该文献中 **1** 的质量浓度在 0.02 ～ 1.00 mg/L 浓度范围内与原子吸收峰高值呈良好的线性关系。因此本研究建立了石墨炉原子吸收分光光度法测定 SD 大鼠血浆中的 **1**。

2.3.1　原子吸收光谱

检测器　石墨炉原子化器；光谱宽带 0.2 nm；波长 265.9 nm；检测信号 吸收峰高；背景校正 直流塞曼法；石墨管类型 延长寿命涂层石墨管（ELC）；惰性气体 高纯氩气；灯电流 80%；进样体积 20 μl。石墨炉升温程序见表 2。

2.3.2　含量测定

2.3.2.1　血浆中 **1** 标准曲线的建立

血浆样品预处理：取 SD 大鼠血浆样品溶液 100 μl，置离心管中，加入甲醇 300 μl，涡旋混合 30 s，离心（10 000×g）5 min，取全部上清液，氮气吹干，残留物用空白溶液（即 0.5%盐酸）100 μl

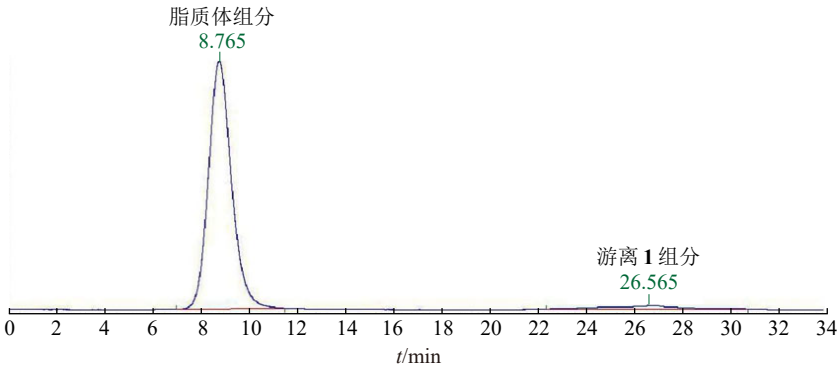


图 2　1 长循环脂质体的洗脱曲线

Fig.2　The Elution Profile of **1** Long-circulating Liposomes

表 2　石墨炉升温程序

Tab.2　Graphite Furnace Heating Process

温度/℃	维持时间/s	升温速率/℃·s^{-1}	气体流速/L·min^{-1}
100	30	10	0.2
200	10	10	0.2
1 200	20	1 500	0.2
2 500	3	0	—
2 600	3	0	0.2

溶解。

1 标准溶液配制：精密称取 **1** 对照品，用超纯水配制成 **1** 贮备液（1.6 mg/ml）。精密量取适量 **1** 贮备液，用空白溶液稀释成系列标准溶液（16、8、4、2、1、0.2 mg/L）。

血浆标准曲线的建立：取 EP 管，每管加入大鼠血浆 950 μl，分别加入 **1** 系列标准溶液 50 μl，混匀后照上述血浆样品处理方法处理，得到 **1** 质量浓度分别为 0.8、0.4、0.2、0.1、0.05、0.01 mg/L 的标准血样，分别进样分析。以待测物的吸收值（*A*）对 **1** 质量浓度（*c*）进行线性回归，得大鼠血浆中 **1** 标准曲线方程为 $A=6.2\times10^{-4}c+0.018$，$R^2 \geqslant 0.998\ 0$，表明 **1** 在 0.01 ～ 0.8 mg/L 范围内线性关系良好。

2.3.2.2　提取回收率、基质效应考察

A：取低、中、高浓度的含药血浆（**1** 质量浓度分别为 0.02、0.2、0.6 mg/L），按“**2.3.2.1**”项下血浆样品预处理方法操作后检测。

B：取空白血浆基质溶液［空白大鼠血浆 100 μl，按“**2.3.2.1**”项下血浆样品预处理方法操作即得］950 μl，再分别加入低、中、高浓度的 **1** 标准溶液各 50 μl，混匀即得 **1** 血浆基质溶液（**1** 质量浓度分别为 0.02、0.2、0.6 mg/L），按“**2.3.1**”项下原子吸收光谱检测方法，测定吸收值。照下式计算提取回收率。

提取回收率 =*A*/*B*×100%

C：取空白溶液 950 μl，加入不同浓度 **1** 标准溶液 50 μl，得到低、中、高浓度的 **1** 回收率溶液（**1** 质量浓度分别为 0.02、0.2、0.6 mg/L），按“**2.3.1**”项下原子吸收光谱检测方法，测定吸收值。照下式计算基质效应。

基质效应 =*B*/*C*×100%

结果表明，低、中、高浓度样品中 **1** 的提取回收率分别为（81.6±1.24）%、（83.2±1.7）%、（92.5±1.69）%（*n*=6）；平均血浆基质效应分别为（90.50±1.64）%、（105.40±1.07）%、（95.20±1.80）%（*n*=6），说明基质效应不影响 **1** 测定结果的准确度和精密度。

2.3.2.3　稀释准确性

配制一个浓度超过定量上限的质控样品（DQC，**1** 质量浓度为 120 mg/L），将此浓度水平的质控样品以空白大鼠血浆稀释 200 倍（重复稀释 6 次），使其质量浓度落在标准曲线线性范围内，最终得到稀释因子为 1 ∶ 200 的稀释后质控样品。按“**2.3.2.1**”项下血浆样品处理方法操作，代入当天的标准曲线求得测定浓度及平均值。结果（表 3）显示稀释因子为 1 ∶ 200 时，DQC 的检测浓度精密度均≤ 15.0%且所有质控样品检测浓度与其理论浓

表 3　1 稀释准确性结果

Tab.3　Dilution Accuracy of **1**

次数	**1** 测定浓度/mg·L^{-1}	偏差/%
1	126	5.0
2	122	1.7
3	118	－1.7
4	124	3.3
5	116	－3.3
6	118	－1.7

度偏差不超过 ±15.0%。

2.4　1 长循环脂质体药动学考察

选用 SD 大鼠为试验动物，共 18 只，雌雄各半，按体质量随机分为 3 组。将处方 A、处方 B、游离 **1** 用 5% 葡萄糖溶液稀释至含 **1** 1.0 mg/ml，以 5 mg/kg 的剂量尾静脉给药。文献中 SD 大鼠静脉注射游离 **1** 后设定的采血时间点为 5、15、30 min 和 1、2、4、8、24 h[9]。药物包裹在脂质体内后释放会减慢，因此设定 **1** 长循环脂质体的采血时间点为 5、15、30 min 和 1、2、4、8、24、48、72 h。眼眶采血 500 μl，采血后立即离心分离血浆，按“**2.3.2.1**”项下血浆样品预处理方法处理，用空白溶液稀释后进行检测。

采用 WinNonlin 6.2 软件计算 SD 大鼠体内的药动学参数（AUC、MRT、Cl、V_d、c_{max}、$t_{1/2}$），采用 SPSS 19.0 统计软件分析不同处方给药后所得到的主要药动学参数，P<0.05 时认为差异有统计学意义。

单剂量静脉注射后血浆中 **1** 浓度 - 时间曲线见图 3，可见脂质体组血药浓度显著高于游离 **1** 组。游离 **1** 组大鼠在注射 **1** 后立即达到最高血药浓度 (10.77±0.97) mg/L，并迅速降低，4 h 后在血液中已经无法检测出 **1**；而脂质体处方 A、B 组小鼠注射后血药浓度下降缓慢，15 min 时 **1** 峰浓度分别为 (96.72±27.21) 和 (63.04±22.15) mg/L，且持续时间长，72 h 后在血液中仍可检测出游离 **1**。

脂质体处方 A、处方 B、游离 **1** 组的药动学参数见表 4。数据显示，处方 A、处方 B 的 AUC 远高于游离 **1** 组；$t_{1/2}$ 分别为 (15.02±5.72) 和 (22.90±5.64) h，显著高于游离组的 (1.57±1.11) h。以上结果说明脂质体可大幅增加 **1** 在 SD 大鼠血浆中的暴露量，延长其在体内的循环时间。与处方 A 相比，

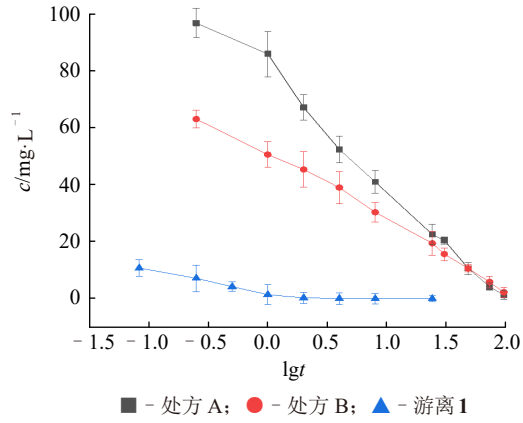


图 3　静脉注射后大鼠血浆中 1 浓度 - 时间曲线 (n=6)

Fig.3　Plasma Concentration-time Curves of **1** in Rats after Injection Administration (n=6)

处方 B 在血液循环中的损失较多，因此表现出较低的 AUC、c_{max}，单从大鼠体内药动学结果看，处方 A 优于处方 B。

表 4　大鼠注射给药后 1 的药动学参数 ($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab.4　Pharmacokinetic Parameters of **1** in Rats after Injection Administration ($\bar{x}\pm s$, n=6)

动力学参数	结果		
	处方 A	处方 B	**1**
AUC/h·mg·L^{-1}	1 667.87±642.98[1)]	1 359.43±583.61[1)]	6.41±0.72
MRT/h	23.52±5.37[1)]	33.17±6.44[1)]	0.97±0.43
Cl/ml·h^{-1}·kg^{-1}	3.48±1.70[1)]	3.93±1.36[1)]	783.99±88.50
V_d/ml·kg^{-1}	67.19±18.19[2)]	125.27±37.94[2)]	1 786.61±1 272.68
c_{max}/mg·L^{-1}	96.72±27.21[1)]	63.04±22.15[1)]	10.77±0.97
$t_{1/2}$/h	15.02±5.72[1)]	22.90±5.64[1)]	1.57±1.11

注：与 **1** 组对比，[1)]：$P \leqslant 0.001$，[2)]：$P \leqslant 0.01$。

3　讨论

本研究采用被动载药法制备了 **1** 长循环脂质体，所得产品从外观形貌上观察无沉淀、无絮凝和分层，分散性、流动性、重现性良好。脂质体粒径在 100 nm 左右，分布均匀，在生产上易于过滤除菌，可保证粒子进入体内行为一致。注射剂在临床静脉输注时，应该控制其渗透压为等渗或偏高渗，人体血液渗透压为 280 ～ 320 mOsmol/kg。由于本品为被动载药法制备的水溶性药物脂质体，可能存在药物无法有效释放等问题，故提高内水相渗透压至 400 mOsmol/kg，促进药物渗漏。注射剂 pH 值的改

变是诱发静脉炎的重要因素，应尽可能与血液 pH 值（7.35 ～ 7.45）相等，本试验制备的脂质体 pH 为 7.40，在此范围之内，因此该脂质体适宜临床静脉给药。

针对 **1** 包封率低的问题，研究者提出了多种改善脂质体的策略。亓晓温考察了不同磷脂浓度、药物含量对 **1** 长循环热敏脂质体包封率的影响，结果表明随着磷脂浓度、药物含量增加，包封率随之提高[10]。LI 等通过合成亲脂性铂类药物来解决包封率低的问题[11]。他们合成了亲脂性铂前体药物 cholesPt（Ⅳ），具有较好的治疗效果，并有效缓解了传统铂类药物带来的药物毒性。此外，研究表明 70 ℃时 **1** 在缓冲液中溶解度可达 40 mg/ml，可利用药物在不同条件下溶解度的差异，增加初始载药浓度[12]。为提高载药量，本研究在高温情况下制备脂质体，将被动载药包封率提高到 20%。

本研究制备的脂质体中 DSPE-PEG2000 的物质的量比例达到 2.1%，可通过在脂质体表面形成蘑菇云构象达到隐形效果[13—14]，不易被网状内皮系统吞噬，能在血液中长效循环。脂质体在体液循环中的清除受诸多因素影响，比如粒径、表面电荷、磷脂浓度以及血液中的磷脂酶、高密度脂溶性蛋白浓度等[15]。就本试验结果推断，磷脂浓度作为唯一变量，与脂质体在体内的清除速率相关，磷脂浓度高，单位体积中纳米粒子增多，可能提高脂质体在血液中的清除速率。

综上所述，采用乙醇注入法制备的 **1** 长循环脂质体具有良好的稳定性，可以显著增加药物暴露量，使 **1** 的血药浓度长时间维持在相对较高的水平，具备长循环、缓释的特点，这有利于提高药物在肿瘤组织中的浓度，为 **1** 新剂型的研究提供思路和参考，但仍需对该脂质体制剂的靶向性及安全性进行探讨。

参考文献：

[1] 魏秋红, 刘晓月, 王 盼, 等. 抗肿瘤药物的分类和药效学研究进展[J]. 医学综述, 2020, **26**(18): 3707-3711.

[2] 祝天慧, 李裕鑫, 游 松. 铂类抗肿瘤药物的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2016, **33**(6): 512-518.

[3] WANG N, CHEN M, WANG T. Liposomes used as a vaccine adjuvant-delivery system: from basics to clinical immunization [J]. *J Control Release*, 2019, **303**: 130-150.

[4] BRUCH G E, FERNANDES L F, BASSI B L T, *et al*. Liposomes for drug delivery in stroke [J]. *Brain Res Bull*, 2019, **152**: 246-256.

[5] MEERUM TERWOGT J M, GROENEWEGEN G, PLUIM D, *et al*. Phase Ⅰ and pharmacokinetic study of SPI-77, a liposomal encapsulated dosage form of cisplatin [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, **49**(3): 201-210.

[6] BOZTEPE T, CASTRO G R, LEÓN I E. Lipid, Polymeric, inorganic-based drug delivery applications for platinum-based anticancer drugs [J]. *Int J Pharm*, 2021, **605**: 12078.

[7] 张 艺, 杭太俊, 宋 敏. 载药脂质体包封率测定方法的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, **52**(2): 245-252.

[8] 王世亮, 叶红杨, 马晓芹, 等. 石墨炉原子吸收光谱法测定血浆中铂[J]. 理化检验: 化学分册, 2010, **46**(3): 257-259.

[9] WANG X N, AU-YEUNG S C F, HO Y P. Pharmacokinetics and tissue distribution of novel traditional Chinese medicine-platinum anticancer agents in rats [J]. *J Inorg Biochem*, 2007, **101**(6): 909-917.

[10] 亓晓温. 卡铂长循环热敏脂质体研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院硕士学位论文, 2008.

[11] LI Z B, XU Q, LIN X F, *et al*. Integrating of lipophilic platinum(Ⅳ) prodrug into liposomes for cancer therapy on patient-derived xenograft model [J]. *Chin Chem Lett*, 2022, **33**(4): 1875-1879.

[12] WEHBE M, MALHOTRA A, ANANTHA M, *et al*. A simple passive equilibration method for loading carboplatin into pre-formed liposomes incubated with ethanol as a temperature dependent permeability enhancer [J]. *J Control Release*, 2017, **252**: 50-61.

[13] IMMORDINO M L, DOSIO F, CATTEL L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential [J]. *Int J Nanomedicine*, 2006, **1**(3): 297-315.

[14] NIU G, COGBURN B, HUGHES J. Preparation and characterization of doxorubicin liposomes [J]. *Methods Mol Biol*, 2010, **624**: 211-219.

[15] SRIWIDODO, UMAR A K, WATHONI N, *et al*. Liposome-polymer complex for drug delivery system and vaccine stabilization [J]. *Heliyon*, 2022, **8**(2): e08934.