

正交优化聚乳酸-羟基乙酸纳米粒的制备**

薛静, 黄岳山

Preparation of orthogonal optimized paclitaxel-loaded polylactide-co-glycolide nanoparticles

Xue Jing, Huang Yue-shan

College of Bioscience and Bioengineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Xue Jing★, Studying for master's degree, College of Bioscience and Bioengineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China xuejing2088@163.com

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 9151052005000006*

Received: 2010-05-30
Accepted: 2010-08-02

华南理工大学
生物科学与工程学院,
广东省广州市
510006

薛静★, 女, 1984年生, 河北省石家庄市人, 汉族, 华南理工大学在读硕士, 主要从事生物材料药物载体研究。
xuejing2088@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)42-07824-05

收稿日期: 2010-05-30
修回日期: 2010-08-02
(20100530001/W·Y)

Abstract

BACKGROUND: Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles or nano-preparation of biodegradable microspheres for sustained release or targeted delivery system have been studied for almost 30 years, considered as a hot spot of research. The system can control the particle size, delay drug degradation, prolong drug release time, conduct targeted release, reduce drug toxicity and irritation.

OBJECTIVE: To explore the preparation method of the drug-loaded nanoparticles on particle size, encapsulation efficiency and other effects, and to determine the optimal preparation conditions using paclitaxel as a model drug and PLGA as the coating material.

METHODS: PLGA nanoparticles were prepared using emulsion-solvent evaporation technique. The particle size of nanoparticles was measured, and the encapsulation efficiency and drug loading of the nanoparticles were calculated. The preparation techniques of nanoparticles were optimized by orthogonal method.

RESULTS AND CONCLUSION: Through orthogonal test, the preparation techniques of nanoparticles were optimized. The optimization parameters are 15 minutes ultrasonic emulsification, 1% concentration of emulsifier, organic to water ratio of 1: 25, temperature 25 °C. Under these conditions, the prepared nanoparticles size was 217.6 nm, drug loading was 1.79%, encapsulation efficiency was 85%. The preparation process is simple, stable and optimized. The paclitaxel-PLGA appropriate nanoparticles can be prepared at a high entrapment efficiency and suitable particle size.

Xue J, Huang YS. Preparation of orthogonal optimized paclitaxel-loaded polylactide-co-glycolide nanoparticles. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(42):7824-7828. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 聚乳酸-羟基乙酸纳米粒或纳米微球用于制备生物降解型缓释或定向给药体系已经研究了近30年, 是国内外研究的热点。该体系能够控制粒径大小、延缓药物降解、延长药物释放时间、靶向释放、降低药物毒性和刺激性等。

目的: 以紫杉醇为模型药物、聚乳酸-羟基乙酸为包裹材料, 探索载药纳米粒的制备条件对粒径、包封率等的影响, 确定最佳制备工艺条件。

方法: 采用乳化-溶剂挥发法制备聚乳酸-羟基乙酸纳米粒, 以粒径、包封率和载药量等为观察指标, 通过正交设计法优化纳米粒制备工艺条件。

结果与结论: 通过正交实验设计, 优化了制备工艺条件, 其最佳条件是超声乳化时间为15 min, 乳化剂浓度为1%, 油水相比为1:25, 合成温度为25 °C。在此条件下进行实验, 制备出的载药纳米粒粒径为217.6 nm, 载药量1.79%, 包封率85%。该制备工艺简单、稳定, 优化制备条件, 可制备出包封率高、粒径适宜的紫杉醇-聚乳酸-羟基乙酸纳米粒。

关键词: 聚乳酸-羟基乙酸; 紫杉醇; 纳米粒; 正交实验; 缓释

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.42.009

薛静, 黄岳山. 正交优化聚乳酸-羟基乙酸纳米粒的制备[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(42):7824-7828. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

近几十年来, 人们对一类新型的给药系统——纳米给药系统(NDDS)的研究赋予极大关注^[1-3]。纳米给药系统是指药物与药用材料一起形成的粒径为10~1000 nm的纳米级药物输送系统。作为一种药物传递和控释的载体, 纳米粒子基体可以溶解包裹药物, 或通过吸附、交联、共价结合等方式使得药物附着于粒子的表面^[4-8]。聚乳酸-羟基乙酸 (Poly(lactide-co-glycolide), PLGA) 纳米粒或纳米微球用于制备生物降解型缓释或定向给药体系已经研究了近30年, 是国内外研究的热点。该体系能够控制粒

径大小、延缓药物降解、延长药物释放时间、靶向释放、降低药物毒性和刺激性等^[9]。

紫杉醇具有强大的抗癌活性, 是治疗乳腺癌的一线药物, 同时还表现出抗非小细胞肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、结肠癌、头颈部癌、食管癌、生殖细胞肿瘤、淋巴瘤、黑色素瘤的活性^[10]。然而, 紫杉醇水溶性差, 目前主要是以聚羟乙基蓖麻油为增溶剂来增加其水溶性, 但存在超敏反应等副作用, 限制了紫杉醇的用量和给药速度, 从而影响了紫杉醇的治疗效果^[11]。PLGA共聚物是一种生物相容性良好的可降解材料^[12-14], 见图1, 在体内降解生成的乳酸单体可作为能量代谢物质参与三酸循环, 不引起明显的炎症性反应、免疫反应和细胞毒性反应,

是抗癌药物理想的载体材料^[15-20]。PLGA已被美国FDA批准用于药物输送系统。纳米载体系统较传统载体具有载药量大、使用方便、在体内易降解吸收等特点, 采用具有生物降解性的PLGA作为包裹脂溶性药物微球的载体材料, 已经越来越多地引起学者们的广泛关注。



(R=H: 乙交酯, R=CH₃: 丙交酯)

图1 PLGA的分子结构式

以往的研究多集中于单一制备工艺对紫杉醇-PLGA纳米粒性状的影响, 而对于纳米粒制备工艺的综合考察则较少有文献报道。采用具有生物降解性的PLGA作为包裹生长因子类药物微球的载体材料, 已经越来越多地引起学者们的广泛关注。制备微球的常用方法包括: 复乳溶剂挥发法、相分离法、喷雾干燥法等。本实验采用目前最为常用的复乳溶剂挥发法来制备微球, 其制备过程中有诸多因素对微球的相关性状, 如包封率^[21]、载药量^[22]、突释以及粒径等有显著的影响^[23-24]。本实验以紫杉醇为模型药物、PLGA为包裹材料, 采用乳化-溶剂挥发法, 首先以粒径为指标, 通过单因素实验探索影响粒径的主要因素, 再用正交实验法, 综合考察各工艺因素对纳米粒粒径、包封率、释放率等的影响, 从而达到制备工艺优化的目的, 为紫杉醇-PLGA缓释载药纳米微球的制备打下前期基础。

1 材料和方法

设计: 单一样本观察。

时间及地点: 实验于2009-10/2010-04在华南理工大学生物学院生物材料实验室完成。

材料:

试剂与仪器	来源
紫杉醇(纯度> 9.5%)	云南汉德生物技术有限公司
PLGA(L : G=50 : 50, M _w =15 000)	东医疗器械研究所
分析纯番茄红素	上海融禾公司
乙腈(HPLC级)	Sigma公司
甘油、Tween-80、Span-80、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、聚乙烯醇	国药集团化学试剂有限公司
恒温磁力搅拌器(HJ-3)	江苏宏华仪器厂
超声波仪(SK8200LH)	上海科导超声仪器有限公司
电子天平(BS124S)	特勒-托利多仪器有限公司
冷冻干燥机(FD-1C)	北京德天佑仪器有限公司
高速搅拌器(JB90-D)	上海素映仪器仪表有限公司
高速离心机(CR21G)	日本日立公司
动态激光粒度分布仪(LB550)	日本HORIBA公司
扫描电镜(JSM-6490LA)	日本 JEOL 公司

实验:

PLGA载药纳米粒的制备: 准确称取一定量的PLGA和紫杉醇, 溶于有机溶剂中, 组成有机相, 缓慢加到含乳化剂的水相溶液中, 超声乳化一段时间, 所得的泛蓝色乳光的乳液在磁力搅拌下蒸去有机溶剂, 使有机溶剂挥发完全, 所得纳米粒分散体于3 000 r/min离心除去大颗粒杂质, 上悬液在12 000 r/min下高速冷冻离心20 min, 沉淀加水重新分散, 洗涤3次, 最后所得沉淀超声分散在50 mL的蒸馏水中, 冷冻干燥48 h, 即得淡黄色粉状^[25]。

单因素考察: 以PLGA载药纳米粒的制备方法为基础, 采用单因素考察法对乳化剂含量(C₁)、油相种类(S₂)、超声时间(t₁)、挥发时间(t₂)、水相与油相体积比(W:O)以及聚合物质量浓度(C₂)等因素进行考察, 以筛选制备粒径适中的工艺。

各因素水平见表1。实验中考察主要因素时其余因素全部选择水平2。

表1 单因素考察实验方案
Table 1 Single factor test program

Level	C ₁	S ₂	t ₁ (min)	t ₂ (h)	W:O	C ₂ [g. (mol/L) ⁻¹]
1	2%	Dichloromethane	5	4	10:1	10
2	1%	Acetone	8	6	50:1	50
3	0.5%	Acetidin	10	8	25:1	25
4	0.25%	Dichloromethane + ethanol	12	10	100:1	100

表2 L₉(3⁴)正交实验水平因素表
Table 2 L₉(3⁴) orthogonal test factors

No.	A water-oil phase volume ratio	B ultrasonic time (min)	C volatilization time (h)	D emulsifier concentration (%)
1	5:1	5	6	1
2	25:1	10	8	0.5
3	50:1	15	10	0.025

PLGA载药纳米粒制备条件的优化: 以PLGA为载体, 紫杉醇为模型药物, 采用乳化-溶剂挥发法制备纳米粒, 通过一系列单因素实验摸索可知, 影响载药纳米粒合成实验的主要因素有乳化剂浓度、超声乳化时间、有机溶剂挥发时间、水油相比等。在大量单因素实验基础上, 确定了L₉(3⁴)正交实验水平和因素, 见表2。

紫杉醇-PLGA纳米粒表面形态学的评价:

PLGA载药纳米粒粒度和粒径分布的测定: 称取50 mg冻干后的纳米粒超声分散于蒸馏水中, 用动态激光粒度分布仪测定纳米粒的粒径大小及分布。

PLGA载药纳米粒外形的观察: 取少量紫杉醇-PLGA缓释纳米粒放置于贴有双面胶的金属板上, 喷金制成扫描电镜标本, 观察其外形。

PLGA载药纳米粒载药量和包封率的测定: 纳米粒药物的包封率和载药量采用高效液相色谱法测定^[26]。首先, 准确称量紫杉醇, 乙腈溶解, 配置一系列浓度C的标准溶液, 在227 nm处测得峰面积A, 以峰面积对浓度进行线性回归, 得标准曲线方程: $A=0.039 2C+0.010 8$, $R^2=0.999 4(n=5)$, 检测范围: 100~100 000 $\mu\text{g/L}$ 。然后, 准确称量载药纳米粒3 mg, 1 mL二氯甲烷溶解, 氮气吹干后加入5 mL乙腈萃取紫杉醇, 用0.22 μm 滤器过滤制得的待测样品于HPLC仪上测定。所有HPLC测定条件均为: Diamond ODS C_{18} 柱, 流动相为乙腈:水=50:50, 流速为1 mL/min, 柱温为25 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长为227 nm, 进样量为20 μL 。紫杉醇的保留时间为10 min, 空白纳米粒在此无干扰。

纳米粒药物的包封率和载药量采用高效液相色谱法测定^[26]。

纳米粒的载药量(Drug loading)是指单位质量纳米粒中所含药物的量, 其定义式为:

$$\text{载药量}(\%) = \frac{\text{纳米粒中所含药物质量}}{\text{纳米粒质量}} \times 100\%$$

纳米粒的药物包封率(encapsulation efficiency)是指单位体积或质量纳米粒中被载入纳米粒中的药物量与体系中药物总量之比。其定义式:

$$\text{包封率}(\%) = \frac{\text{纳米粒中实际药物量}}{\text{纳米粒中理论投药量}} \times 100\%$$

缓释性能研究: 采用动态透析袋技术考察药物体外释放行为^[27]。精密称取一定量的样品, 分散于5 mL PBS(pH=7.4)缓冲溶液中, 装入预先处理好的透析袋中, 两端扎紧, 放入装有适量体积pH=7.4磷酸盐缓冲溶液的具塞玻璃瓶中, 在温度(37.0 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 、搅拌速度120 r/min的条件下进行释放。

分别于2, 4, 8, 13, 18, 24, 32, 48, 64, 81, 100和120 h取样10 mL, 同时补充同温等量新鲜PBS液, 继续振荡。

主要观察指标: 样品高速离心后取上清液, 用1 mL二氯甲烷萃取紫杉醇, 氮气吹干后用乙腈溶解, 过0.22 μm 滤膜制成HPLC待测样, 高效液相色谱法测定药物含量。

2 结果与讨论

2.1 单因素条件对PLGA纳米粒制备的影响 在PLGA空白纳米粒的制备过程中, 影响粒径的主要因素为乳化剂含量、超声时间、水油相比、聚合物含量等因素。见图2~7。

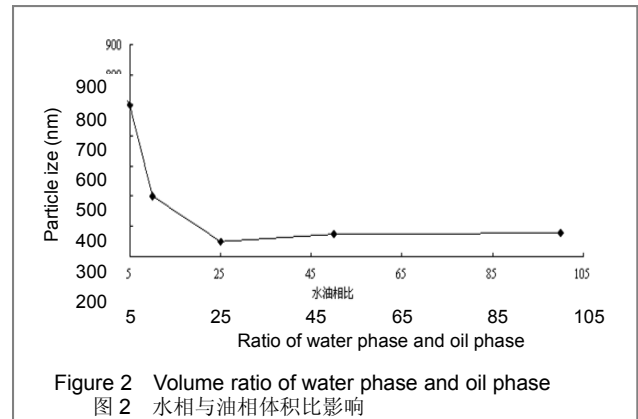


Figure 2 Volume ratio of water phase and oil phase
图2 水相与油相体积比影响

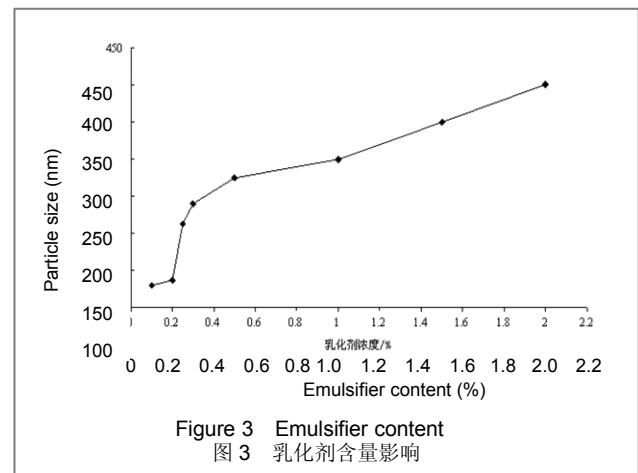


Figure 3 Emulsifier content
图3 乳化剂含量影响

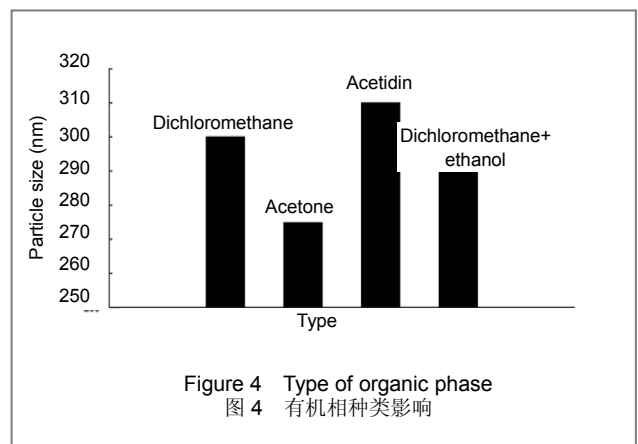


Figure 4 Type of organic phase
图4 有机相种类影响

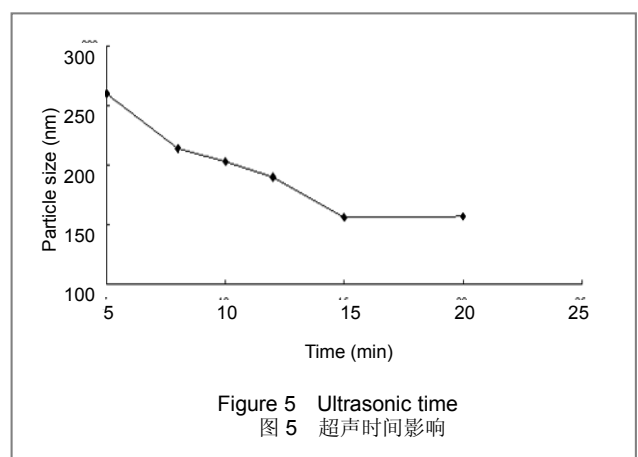
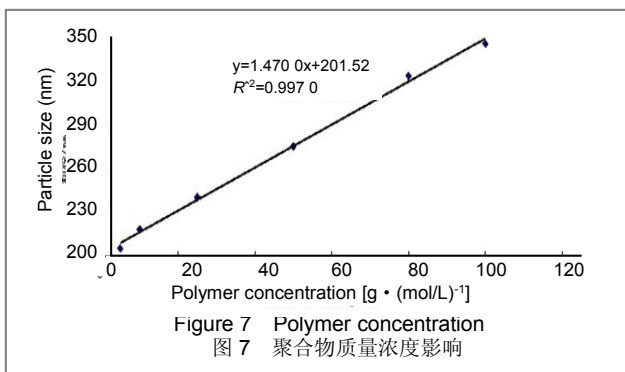
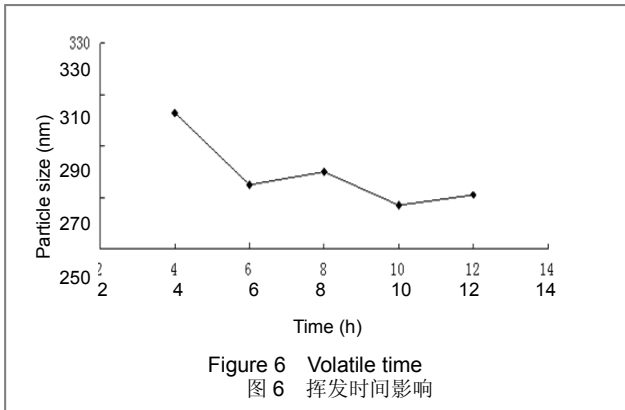


Figure 5 Ultrasonic time
图5 超声时间影响



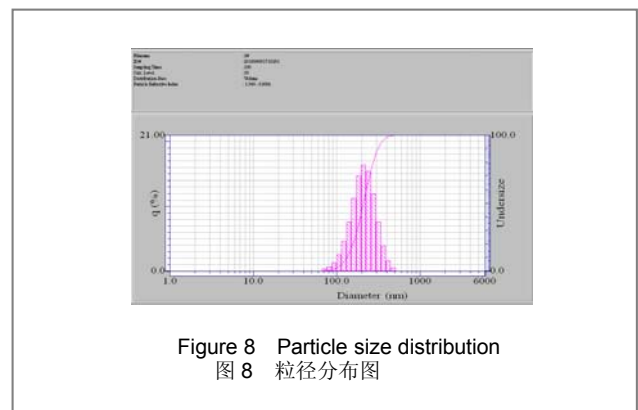
综合以上单因素实验, 可得出满足纳米粒粒径在200~300 nm之间的工艺条件为: 在室温下, 以一定的搅拌速度和滴加速度, 选择常用无毒的乳化剂, 浓度在0.3%~1%, 丙酮为有机相, 超声时间8~12 min、挥发时间6~10 h、水油相比> 25, 聚合物质量浓度<60 g · (mol/L)⁻¹。

2.2 正交实验优化载药纳米粒制备工艺 以PLGA为载体, 紫杉醇为模型药物, 采用乳化溶剂挥发法制备纳米粒, 通过一系列单因素实验摸索可知, 影响载药纳米粒合成实验的主要因素有乳化剂浓度、超声乳化时间、有机溶剂挥发时间、油水相比等。以载药纳米粒的粒径和载药率为目标值, 正交实验安排、结果及分析见表3。

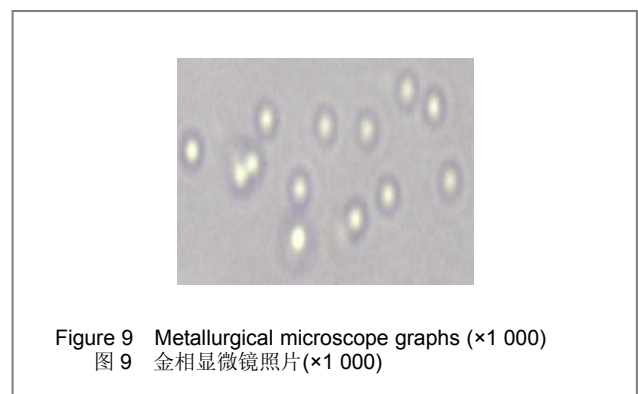
表3 正交实验安排、结果及分析 Table 3 Devise, results and analysis of orthogonal test						
No.	A	B	C	D	Particle size (nm)	Drug loading (%)
1	1	1	1	1	178	0.8
2	1	2	2	2	196	0.55
3	1	3	3	3	357	0.78
4	2	1	2	3	210.3	1.10
5	2	2	3	1	217.6	1.79
6	2	3	1	2	243.1	0.64
7	3	1	3	2	207.1	1.01
8	3	2	1	3	209.1	1.75
9	3	3	2	1	231.3	0.65
K1	731	595.4	630.2	626.9	K=2 049.5 particle size	
K2	671	622.7	637.6	646.2		
K3	647.5	831.4	781.7	776.4		
R	27.8	78.7	50.5	49.8		
T1	2.13	2.91	3.19	3.24		
T2	3.53	4.09	2.3	2.2		
T3	3.41	2.07	3.58	3.63	T=9.07 drug loading	
R	0.47	0.67	0.43	0.48		

从表3可以看出, 以纳米粒粒径为目标值时, 由极差大小排出的因素主次顺序为B₁>C₁>D₁>A₃或者B₂>C₁>D₁>A₃, 而以载药量为目标值时, 因素主次顺序为B₂>D₃>A₂>C₃, 综合分析两个目标值可知, 因素B无论是在粒径指标还是载药量指标中均处于最主要影响因素, 直观图表明B₂最好, 因素D在纳米粒粒径指标中处第三位, 但在载药量指标中处第二, 而因素C虽在纳米粒粒径指标中出第二, 但却是最弱的载药量指标影响因素, 所以综合评价因素D>C, 从图表中显示, 因素D的水平1和水平3的载药量相差较大而纳米粒粒径相差较小, 所以D₁较佳; 因素C的水平1和水平3的载药量相差较大而纳米粒粒径相差较小, 所以C₃较佳; 因素A的水平2和水平3的载药量相差较大而纳米粒粒径相差较小, 所以A₂较佳。由上述分析可得, 载药纳米粒合成优化的工艺条件为B₂D₁C₃A₂, 即超声乳化时间为10 min, 挥发时间10 h, 乳化剂浓度为1%, 油水相比为1:25。在此条件下进行实验, 制备出的载药纳米粒粒径为217.6 nm, 载药量1.79%, 高效液相色谱法测得包封率为85%。

2.3 PLGA载药纳米粒的形态 采用最优化的工艺条件制备出的载药纳米粒粒径分布见图8。从下图可以看出, 载药纳米粒的粒径较小, 符合给药条件, 粒径分布较窄, 并且较为均匀。



在金相显微镜和扫描电镜下观察, 见图9, 10。PLGA载药纳米粒成球规整, 表面比较光滑, 大小适中, 分散比较均匀。



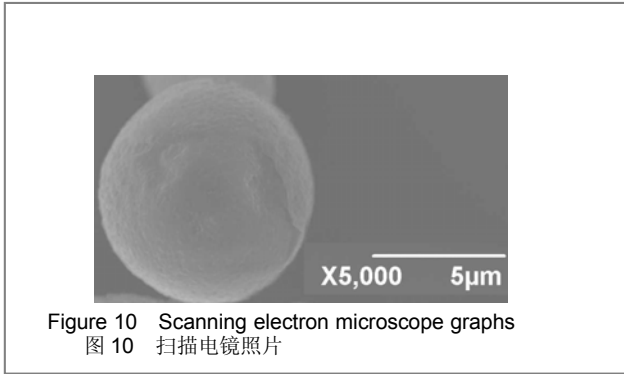


Figure 10 Scanning electron microscope graphs
图 10 扫描电镜照片

2.4 载药纳米粒的缓释性能 分别在不同时间间隔点定时取样并补充相同体积释放介质。高效液相色谱法测定药物含量, 见图11。结果表明, PLGA载药纳米粒释放具有时相性, 前期释药有一定的突释, 后期则具有明显的缓释特性, 5 d后药物释放率可约达80%。

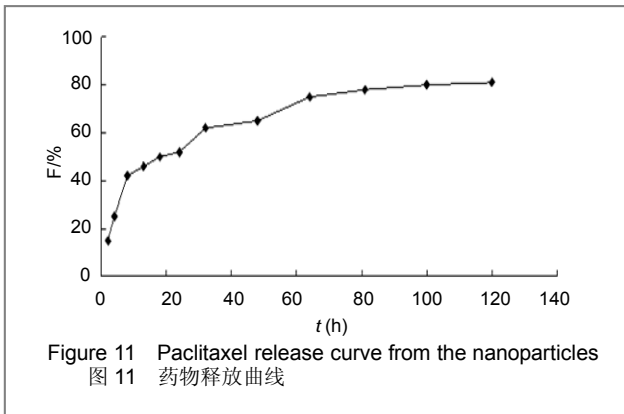


Figure 11 Paclitaxel release curve from the nanoparticles
图 11 药物释放曲线

3 讨论

PLGA控缓释材料可用于包裹紫杉醇, 用正交试验优化后的条件超声乳化时间为10 min, 挥发时间10 h, 乳化剂浓度为1%, 水油相比为25 : 1, 制备出的载药纳米粒粒径为217.6 nm, 载药量1.79%, 载药纳米粒子表面是规整圆球状, 纳米粒在前几天有明显的突释, 此后缓慢释药, 最终药物释药率在80%以上。正交优化试验发现纳米粒合成工艺参数中超声时间和表面活性剂浓度对纳米粒粒径和载药量影响较大, 综合选择各参数最优水平可获得性能优良的载药纳米粒。

4 参考文献

[1] Tiwari SB, Amiji MM. A review of nanocarrier-based CNS delivery systems. *Curr. Drug Delivery*. 2006;3:219.
 [2] Peppas LB. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology. *Int J Pharm*. 1995;11:1.
 [3] Lamprecht A, Ubrich N, Pérez MH, et al. Biodegradable monodispersed nanoparticles prepared by pressure homogenization-emulsification. *Int J Pharm*. 1999;184(1):97-105.
 [4] Zhu JQ, Chen T, Lin JP, et al. Gongneng Gaofenzi Xuebao. 2008; 21(3):348-352.
 朱健琦, 陈涛, 林嘉平, 等. 多响应性聚肽共混胶束的药物控释性能[J]. 功能高分子学报, 2008, 21(3):348-352.

[5] Sinha VR, Bansal K, Kaushik R, et al. Poly-[epsilon]-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *Int J Pharm*. 2004; 278(1):1-23.
 [6] Wang YY, Zhang DS. Dongnan Daxue Xuebao: Yixueban. 2004; 23(2):131-135.
 王子好, 张东生. 纳米药物的研究进展[J]. 东南大学学报: 医学版, 2004, 23(2):131-135.
 [7] Wang B, Pan JS, Liu Y, et al. Huaxue Xuebao. 2008; 66:487-491.
 王彬, 潘君, 刘颖, 等. 聚乙二醇接枝聚乳酸的自组装纳米微球的制备及性能[J]. 化学学报, 2008, 66:487-491.
 [8] Yi CX, Yu JN, Xu XM. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2008; 33(16): 1936-1940.
 易承学, 余江南, 徐希明. 纳米药物载体在中药制剂研发中的应用[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(16):1936-1940.
 [9] Wu CY, Quan J, Li SB, et al. Huaxue Shijie. 2009; 9:561-563.
 吴承尧, 权静, 李树白, 等. 高分子药物载体的应用及研究趋势[J]. 化学世界, 2009, 9, 561-563.
 [10] Khin YW, Feng SS. Effects of particle size and surface coating on cellular uptake of polymeric nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials*. 2006; 27: 2285-2291.
 [11] Musumeci T, Ventura CA, Giannone I, et al. PLA/PLGA nanoparticles for sustained release of docetaxel. *Int J Pharm*. 2006; 325(1-2): 172-179.
 [12] Maria Rosa Vitro, Begona Elorza, Susana Torrado, et al. Improvement of gentamicin poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) microspheres for treatment of osteomyelitis induced by orthopedic procedures. *Biomaterials*. 2007; 28:877-885.
 [13] Schnieders J, Gbureck U, Thull R, et al. Controlled release of gentamicin from calcium phosphate-poly(lactic acid-co-glycolic acid) composite bone cement. *Biomaterials*. 2006; 27(23):4239-4249.
 [14] Berchane NS, Carson KH, Rice-Ficht AC, et al. Effect of mean diameter and polydispersity of PLGA microspheres on drug release: Experiment and theory. *Int J Pharm*. 2007; 337(1-2): 118-126.
 [15] Jeong YI, Cheon JB, Kim SH, et al. Clonazepam release from core-shell type nanoparticles in vitro. *J Control Release*. 1998; 51(2-3): 169-178.
 [16] Tivadar Feczko, Judit Tóth, János Gyenis. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2007; 7: 1-8
 [17] Berchane NS, Carson KH, Rice-Ficht AC, et al. Effect of mean diameter and polydispersity of PLGA microspheres on drug release: Experiment and theory. *Int J Pharm*. 2007; 337(1-2):118-126.
 [18] Gabler F, Frauenschuh S, Ringe J, et al. Emulsion-based synthesis of PLGA-microspheres for the in vitro expansion of porcine chondrocytes. *Biomol Eng*. 2007; 24(5):515-520.
 [19] 钱军民, 张兴, 吕飞, 等. 聚合物微球制备及在药物缓释/控释中的应用[J]. 精细石油化工进展, 2002, 3(2): 22-25.
 [20] 潘卫三, 张汝华, 周新腾. 局部麻醉药生物可降解缓释微球的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(9): 658-661.
 [21] Yeo Y, Park K. Control of encapsulation efficiency and initial burst in polymeric microparticle systems. *Arch Pharm Res*. 2004; 27(1): 1-12.
 [22] Yang YY, Chung TS, Ng NP. Morphology, drug distribution, and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method. *Biomaterials*. 2001; 22(3):231-241.
 [23] Allison SD. Analysis of initial burst in PLGA microparticles. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008; 5(6): 615-628.
 [24] Ito F, Fujimori H, Makino K. Incorporation of water-soluble drugs in PLGA microspheres. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2007; 54(2): 173-178.
 [25] Liu MX, Ma L, Liu YQ. Huaxue Shijie. 2003, 2:79-90.
 刘明星, 马丽, 刘燕群. 可生物降解聚乳酸纳米粒的制备及表征[J]. 化学世界, 2003, 2: 79-90
 [26] Chen QK, Chen HY, Huang KH, et al. Clinical features and risk factors of patients with fatty liver in Guangzhou area. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 899-902.
 [27] Li YY, Li LX, Sun ZH, et al. Zhongguo Shengwu Zhipinxue Zazhi. 2007; 20(5): 365-368.
 李艳妍, 李立新, 孙智辉, 等. 含紫杉醇PLGA缓释微球的研制及理化性质[J]. 中国生物制品学杂志, 2007, 20(5): 365-368.

来自本文课题的更多信息——

基金资助: 广东省自然科学基金项目 (9151052005000006), 课题的名称: 叶酸受体介导载紫杉醇 PEG-PLGA/TPGS 纳米粒靶向抗癌研究。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的创新点: 课题设计的创新之处在于探讨最优优化实验方法, 使得制备方法简单可行, 及因叶酸受体介导载紫杉醇 PLGA 纳米粒靶向癌细胞治疗癌症得到相关基金资助。