

叶酸偶联壳聚糖载多西他赛纳米粒的制备^Δ

汪小乐^{1*}, 简晓顺¹, 庞廷媛¹, 程国华^{2#} (1. 广州医科大学附属肿瘤医院, 广州 510095; 2. 暨南大学药学院, 广州 510632)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2740-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.17

摘要 目的:探索靶向叶酸受体的多西他赛(DTX)纳米粒的制备方法。方法:利用叶酸活性酯与壳聚糖分子上的氨基反应,制得叶酸偶联壳聚糖(FA-CTS);再通过离子交联法,将DTX作为模型药物,制备叶酸偶联壳聚糖载DTX(FA-CTS/DTX)纳米粒。以载药量、包封率、粒径和跨距为指标,采用星点设计-效应面法优化搅拌速率、DTX加入量、壳聚糖-三聚磷酸钠(CTS-STPP)的质量比,并进行验证。利用激光粒度分析仪测定纳米粒粒径大小及分布,在磷酸盐缓冲液中对载药纳米粒进行体外释药试验。结果:最优处方(处方量为2.5 mg)为搅拌速率为1 300 r/min、DTX加入量为0.58 μg,CTS-STPP的质量比为5.55。所制备的FA-CTS/DTX纳米粒平均粒径为(232.8±0.43) nm,包封率为(86.74±0.60)%、载药量为(25.29±3.21)%、跨距为0.039±1.02;30 min内累积释药40.22%,随后缓慢释放,24 h内累积释药80.25%。结论:成功制备具有缓释作用的FA-CTS/DTX纳米粒。

关键词 叶酸;壳聚糖;多西他赛;纳米粒;制备

Preparation of Docetaxel-loaded Folate-conjugated Chitosan Nanoparticles

WANG Xiao-le¹, JIAN Xiao-shun¹, PANG Ting-yuan¹, CHENG Guo-hua² (1. The Affiliated Tumor Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China; 2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the preparation method of Docetaxel (DTX)-loaded folate-conjugated chitosan nanoparticles. METHODS: Folate-conjugated chitosan (FA-CTS) was prepared through amino reaction of folic acid active ester and chitosan molecules; FA-CTS/DTX nanoparticles were prepared with ion cross-linking technique using DTX as model material. Using drug-loading amount, entrapment efficiency, particle size and span as index, central composite design-response surface methodology was used to optimize stir speed, adding amount of DTX, mass ratio of chitosan-sodium tripolyphosphate (CTS-STPP). The validation test was repeated. The particle size and size distribution were determined by laser scattering particle analyzer. FA-CTS/DTX nanoparticles release in phosphate buffer *in vitro* was determined. RESULTS: The optimal formulation (formulation amount of 2.5 mg) was as follows: stir speed at 1 300 r/min, 0.58 μg DTX, mass ratio of CTS-STPP was 5.55. Mean particle size of FA-CTS/DTX nanoparticles was (232.8 ± 0.43) nm, entrapment efficiency was (86.74 ± 0.60)%, drug-loading amount was (25.29 ± 3.21)% and span was 0.039 ± 1.02. 40.22% of nanoparticles were released within 30 min and then released slowly; accumulative release rate was 80.25% within 24 h. CONCLUSIONS: FA-CTS/DTX nanoparticles with the sustained release effect could be prepared successfully with the method.

KEYWORDS Folate; Chitosan; Docetaxel; Nanoparticles; Preparation

快,药物很难进入胶束的疏水性内核,导致胶束的载药量和包封率降低。

本研究显示,β-CD-PPP共聚物作为疏水性药物载体,具有较低的临界胶束浓度和较高的载药量,而且能缓慢地释放药物,作为新型给药载体具有良好的应用前景。

参考文献

[1] 赵明刚. 功能性β-环糊精衍生物的合成及应用[D]. 济南: 山东大学, 2007: 1-7.

Δ 基金项目: 广州市科技和信息化局应用基础研究专项(N0. 2011J4100055)

* 硕士研究生。研究方向: 靶向制剂。电话: 020-66673666-2010。E-mail: wangxiaole119@126.com

通信作者: 主任药师, 教授, 硕士研究生导师, 博士。研究方向: 临床药学和药物制剂。电话: 020-85223869。E-mail: ghcheng661203@126.com

[2] 廖才智. β-环糊精的应用研究进展[J]. 化工科技, 2010, 18(5): 69.

[3] 郭浩昌, 姜益光. β-环糊精衍生物的研究进展[J]. 科技与生活, 2012(10): 200.

[4] Guo B, Sun XY, Zhou YF, *et al.* Supramolecular self-assembly and controllable drug release of thermosensitive hyperbranched multiarm copolymers[J]. *Sci China: Chem*, 2010, 53(3): 487.

[5] 陈鹰, 李高, 李海平, 等. 长春西汀自微乳化释药系统的体外释药特性研究[J]. 中国药师, 2006, 9(12): 1 092.

[6] Suo A, Qian J, Yao Y, *et al.* Galactosylated poly (ethylene glycol) -b-poly (l-lactide-co-β-malic acid) block copolymer micelles for targeted drug delivery: preparation and *in vitro* characterization[J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, doi: 10.2147/IJN.S14280.

(收稿日期: 2013-10-24 修回日期: 2014-04-18)

多西他赛(Docetaxel, DTX)是新一代紫杉烷类抗肿瘤药物,其作用机制是加快微管蛋白聚合成微管的速度并抑制微管解聚,形成稳定的非功能性维管束,从而破坏肿瘤细胞的有丝分裂^[1-2]。DTX抗肿瘤活性强且抗肿瘤谱广,目前已在临床应用用于乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等的治疗,单独用药及联合用药均有显著疗效。DTX水溶性差,临床上所用的注射剂常使用聚山梨酯80和乙醇作增溶剂,易引起严重过敏反应及正常组织的细胞毒性,从而限制了其应用。

自从发现叶酸(FA)受体在绝大多数恶性肿瘤细胞中大量表达而在正常细胞中几乎未见表达的特性以来,靶向FA受体成为了肿瘤药物靶向性传递研究的热点^[3]。FA对FA受体具有高度亲和性,可利用这一特性将FA作为抗肿瘤药物的靶向配体。壳聚糖(Chitosan, CTS)是甲壳素的脱乙酰基产物,是带正电的天然多糖,具有无毒、无刺激性、无致敏性的性质,且具有良好的生物相容性和生物降解性。近年来CTS作为一种新型药物辅料在生物医用材料及基因、药物载体等领域得到越来越广泛的应用,尤其在缓释、靶向给药的应用方面^[4]。本文选择CTS为基质,制备了靶向FA受体的FA偶联CTS载DTX纳米粒(FA-CTS/DTX纳米粒),现介绍如下。

1 材料

1.1 仪器

Mastersizer 2000 激光粒度分析仪(英国马尔文公司); 85-2A 恒温磁力搅拌器(江苏金坛市环宇科学仪器厂)。

1.2 药品与试剂

FA-CTS/DTX 纳米粒[广州医科大学附属肿瘤医院自制,批号:20130812、20130817、20130902,包封率:(86.74 ± 0.60)%,载药量:(25.29 ± 3.21)%];CTS(MYM 生物科技有限公司,脱乙酰度:≥95%,分子质量:161.16 kDa);DTX 原料药(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:626111003,含量:101.0%);FA(批号:20101001,含量:≥97.0%)、三聚磷酸钠(STPP,批号:20090405,含量:≥95%)和N-羟基丁二酰亚胺(NHS,批号:20110201)均购自成都市科龙化工试剂厂;N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC,上海晶纯生化科技股份有限公司,批号:48623);无水二甲基亚砷(DMSO,美国 Amresco 公司);其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 CTS 纳米粒的制备

依据离子交联法,称取适量 CTS 溶于 1% 醋酸溶液中,得 3 mg/ml CTS 醋酸水溶液,用 10 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 5.0,过 0.45 μm 滤膜。称取适量 STPP 溶于超纯水配制成 2 mg/ml STPP 溶液,过 0.45 μm 滤膜。CTS 持续磁力搅拌作用下,将 STPP 溶液缓慢滴入 CTS 醋酸水溶液中,磁力搅拌 10 min,得到具有蓝色乳光的 CTS 纳米粒。

2.2 FA 活性酯的制备

称取 FA 0.3 g、DCC 0.282 g、NHS 0.156 g,溶于 10 ml DMSO 中,室温避光反应过夜,过滤除去反应副产物二环己基脲,滤液在搅拌下逐滴滴入冰冷的含 30% 丙酮的无水乙醚溶液中,得黄色沉淀,再用无水乙醚洗 2 次,真空干燥,即得。

2.3 FA-CTS 冻干粉末的制备

称取 CTS 20 mg,溶于 5 ml 醋酸-醋酸钠缓冲液中,搅拌下缓慢加入 1 ml FA 活性酯的 DMSO 溶液(20 mg/ml),30 °C 下避光反应 16 h 后,调 pH 至 9.0。将沉淀出的 FA-CTS 用蒸馏水洗涤数遍后,重新溶于 1% 醋酸溶液,通过 SepHadex G-10 凝胶柱

进行分离,除去未反应的游离 FA,洗脱液为 1% 醋酸溶液,流速 1.5 ml/min。采用紫外-可见分光光度计在 363 nm 波长处检测洗脱过程,收集第一个流出的峰,冷冻干燥后即得 FA-CTS 冻干粉末,备用^[5]。

2.4 FA-CTS/DTX 纳米粒混悬液的制备

将 FA-CTS 冻干粉末溶于 1% 醋酸溶液中得 3 mg/ml FA-CTS 溶液。称取处方量 DTX 粉末溶于适量无水乙醇中,超声至完全溶解,得 DTX 无水乙醇溶液。将两者混合,持续搅拌下,缓慢加入 2 mg/ml STPP 溶液,搅拌 30 min,得到 FA-CTS/DTX 纳米粒混悬液。

2.5 包封率与载药量的测定^[6]

精密移取适量 FA-CTS/DTX 或 CTS/DTX 于 1.5 ml EP 管中,845×g 离心 10 min,精密吸取上清液及未经离心处理的纳米粒溶液适量,采用高效液相色谱法测定 DTX 含量,即得包封药物含量和纳米粒总药物含量。按公式计算包封率=(包封药物含量/纳米粒总药物含量)×100%;载药量=(包封药物含量/纳米粒质量)×100%。

2.6 粒径与跨距的测定

取 FA-CTS/DTX 纳米粒混悬液,使用激光粒度分析仪测定其粒径和跨距。

2.7 星点设计-效应面法优化 FA-CTS/DTX 纳米粒制备工艺^[7]

在预试验的基础上,选取对纳米微球性质影响较显著的 3 个因素作为考察对象,即搅拌速率 X_1 (r/min)、DTX 加入量 X_2 (μg)、CTS-STPP 的质量比 X_3 。以载药量、包封率、粒径和跨距为指标,根据星点设计-效应面法^[8],每个因素取 5 个水平,包括中心点、析因设计点、极值点,其中各因素的极值点设置为(处方量为 2.5 mg): X_1 为 300~2 000 r/min, X_2 为 0.1~1 μg, X_3 为 1~8。星点设计因素水平见表 1,试验结果见表 2。

表 1 星点设计因素水平

Tab 1 Factors and levels in the central composite design

因素	水平				
	-1.732	-1	0	1	1.732
X_1 , r/min	300	660	1 150	1 640	2 000
X_2 , μg	0.1	0.29	0.55	0.81	1
X_3 (mg/mg)	1(1.25:1.25)	2.50(2.5:1)	4.50(2.0:0.45)	6.52(2.17:0.33)	8(2.22:0.28)

表 2 星点设计试验结果

Tab 2 Results of central composite design

序号	X_1	X_2	X_3	载药量(Y_1), %	包封率(Y_2), %	平均粒径(Y_3), nm	跨距(Y_4)
1	-1	-1	-1	15.21	59.81	429.0	0.781
2	1	-1	-1	16.01	60.18	418.6	0.774
3	-1	1	-1	15.98	56.38	440.2	0.807
4	1	1	-1	16.22	61.21	452.9	0.796
5	-1	-1	1	16.32	73.21	250.1	0.202
6	1	-1	1	21.13	80.21	248.6	0.186
7	-1	1	1	17.76	79.95	289.1	0.227
8	1	1	1	22.32	81.62	330.8	0.198
9	-1.732	0	0	19.77	65.21	263.6	0.605
10	1.732	0	0	25.76	73.56	268.1	0.310
11	0	-1.732	0	19.61	72.68	298.1	0.112
12	0	1.732	0	25.87	78.89	350.2	0.206
13	0	0	-1.732	15.03	50.86	561.7	0.981
14	0	0	1.732	19.89	75.32	276.7	0.232
15~20	0	0	0	25.01	86.56	230.5	0.131

2.8 模型的预测和拟合

以 Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 作为指标, 采用 Design-Expert 8.0.6 软件分别对各因素各水平进行多元线性回归和二项式拟合。结果显示, 多元线性回归方程为: $Y_1 = 11.286 17 + 3.029 88 \times 10^{-3} X_1 + 4.048 36 X_2 + 0.800 56 X_3 (R^2 = 0.268 9, P > 0.05)$; $Y_2 = 47.271 48 + 4.130 12 \times 10^{-3} X_1 + 4.623 54 X_2 + 4.256 43 X_3 (R^2 = 0.453 8, P < 0.05)$; $Y_3 = 447.822 12 + 7.331 52 \times 10^{-3} X_1 + 71.971 95 X_2 - 39.649 41 X_3 (R^2 = 0.544 6, P < 0.05)$; $Y_4 = 1.013 65 - 8.366 69 \times 10^{-5} X_1 + 0.069 415 X_2 - 0.129 44 X_3 (R^2 = 0.592 4, P < 0.05)$ 。二项式方程为: $Y_1 = -8.541 9 + 0.012 028 X_1 + 27.038 17 X_2 + 6.413 14 X_3 - 8.103 24 \times 10^{-4} X_1 X_2 + 1.057 21 \times 10^{-3} X_1 X_3 + 0.402 4 X_2 X_3 - 5.789 92 \times 10^{-6} X_1^2 - 21.506 99 X_2^2 - 0.781 79 X_3^2 (R^2 = 0.848 2, P < 0.01)$; $Y_2 = -20.733 23 + 0.058 105 X_1 + 56.465 57 X_2 + 19.936 2 X_3 - 8.703 48 \times 10^{-4} X_1 X_2 + 4.404 \times 10^{-4} X_1 X_3 + 2.572 92 X_2 X_3 - 2.412 09 \times 10^{-5} X_1^2 - 56.256 75 X_2^2 - 1.952 86 X_3^2 (R^2 = 0.983 0, P < 0.01)$; $Y_3 = 1 064.040 92 - 0.202 39 X_1 - 688.767 18 X_2 - 204.794 72 X_3 + 0.066 327 X_1 X_2 + 4.810 13 \times 10^{-3} X_1 X_3 + 18.461 61 X_2 X_3 + 6.574 64 \times 10^{-5} X_1^2 + 541.623 19 X_2^2 + 16.559 59 X_3^2 (R^2 = 0.989 5, P < 0.01)$; $Y_4 = 2.436 94 - 1.263 19 \times 10^{-3} X_1 - 0.346 69 X_2 - 0.515 60 X_3 - 1.700 68 \times 10^{-5} X_1 X_2 - 3.426 74 \times 10^{-6} X_1 X_3 - 2.682 67 \times 10^{-3} X_2 X_3 + 5.236 57 \times 10^{-7} X_1^2 + 0.403 39 X_2^2 + 0.043 414 X_3^2 (R^2 = 0.958 3, P < 0.01)$ 。

比较方程发现, 采用二项式方程拟合的 R^2 均高于多元线性回归方程, 其中 Y_2, Y_3, Y_4 的 R^2 均大于 0.9, 表明拟合度更好; 同时, 二项式方程的 P 均小于 0.01, 表明可信度高, 因此本文采用二项式方程进行拟合。

以二项式方程拟合的数学模型为基础, 使用 Design-Expert 8.0.6 软件描绘三维效应面图。由于三维效应面图只能表达含有两个自变量的函数, 因此本试验固定其中一个影响较小的自变量, 设置其值为中心点值, 其余两个自变量对应相应考察指标, 代入目标函数方程, 绘制三维因变量效应图。由四个二项式方程可以看出, X_1 前的系数均相对较小, 即 X_1 对 4 个考察指标的影响较小, 故采用 X_2 和 X_3 对 4 个考察指标作三维效应面图。载药量、包封率与 X_2, X_3 的三维效应面预测图见图 1, 粒径、跨距与 X_2, X_3 的三维效应面预测图见图 2。

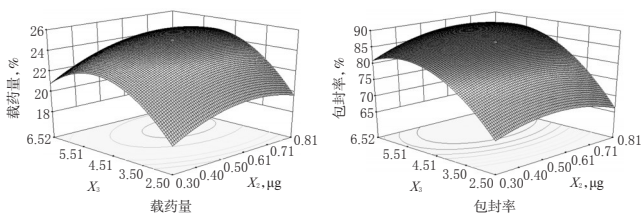


图 1 载药量、包封率与 X_2, X_3 的三维效应面预测图

Fig 1 Three-dimensional response surface plot of drug-loading amount and entrapment efficiency with X_2 and X_3

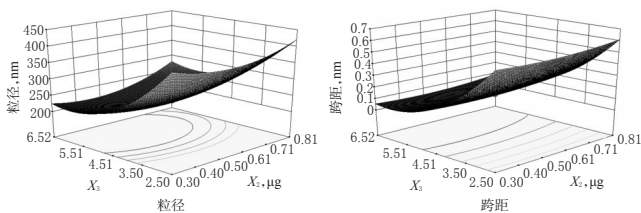


图 2 粒径、跨距与 X_2, X_3 的三维效应面预测图

Fig 2 Three-dimensional response surface plot of particle size and span with X_2 and X_3

由图 1 可知, 当 X_2 和 X_3 较小时, 载药量和包封率均较小; 随着两者的增大, 包封率和载药量亦逐渐变大; 而 X_2 和 X_3 超过一定值时, 包封率和载药量又有不同程度的降低。由图 2 可知, 当 X_2 增加时, 粒径和跨距均较大; 当 X_3 较小时, 粒径和跨距均较大, 随着 X_3 的增大, 粒径和跨距逐渐降低。综合各种因素, 确定最优处方工艺 $X_1 = 1 300 \text{ r/min}$, $X_2 = 0.58 \mu\text{g}$, $X_3 = 5.55 (2.12:0.38)$ 。

2.9 最优处方验证试验

按照最优处方制备 FA-CTS/DTX 纳米粒 3 批, 测定纳米粒的载药率、包封率、粒径和跨距。最优处方验证试验结果见表 3。

表 3 最优处方验证试验结果 ($n=3$)

Tab 3 Results of validation test of optimal formulation ($n=3$)

指标	预测值	测定值	误差, %
载药量, %	25.56	25.29 ± 3.21	1.06
包封率, %	89.16	86.74 ± 0.60	2.71
粒径, nm	212.84	232.8 ± 0.43	9.38
跨距	0.043	0.041 ± 0.001 5	4.65

2.10 FA-CTS/DTX 纳米粒的体外释药试验

采用动态透析法, 精密称取 FA-CTS/DTX 纳米粒 1.0 mg, 混悬于 2.0 ml 磷酸盐缓冲液, 置于透析袋中, 将透析袋置于大烧杯中, 加 20 ml 磷酸盐缓冲液, 将烧杯置于 $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ 恒温水浴, 100 r/min 搅拌 24 h。分别于 0.08、0.17、0.33、0.5、1、2、4、8、12、24 h 取释药介质 1 ml, 然后补加等量新鲜介质。将取出的释药介质过 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜后取续滤液, 测定其中 DTX 的含量, 计算累积释药率, 绘制释药曲线。结果显示, FA-CTS/DTX 纳米粒在 30 min 内的累积释药率为 40.22%, 随后缓慢释放, 24 h 内的累积释药率为 80.25%。累积释药曲线见图 3。

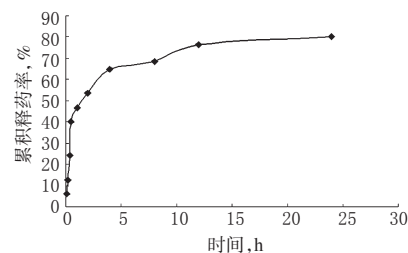


图 3 FA-CTS/DTX 纳米粒的体外累积释药曲线

Fig 3 Drug release curves of FA-CTS/DTX nanoparticles *in vitro*

3 讨论

CTS 是具有大量氨基基团的离子聚合物, 本研究利用氨基与 FA 活性酯反应形成酰胺键, 制备了 FA-CTS, 再采用离子交联法与 STPP 反应形成了 FA-CTS/DTX 纳米粒。试验中发现, FA-CTS/DTX 纳米粒的包封率和载药量随 CTS 的分子质量增大而提高, 主要是因为分子质量大的 CTS 分子链较长, 物理包裹作用强。体外释药试验证明, 该纳米粒具有一定的缓控释能力, 但在 30 min 内的累积释药率为 40.22%, 这可能归因于吸附在纳米粒表面的药物分子与纳米粒相互作用力较弱, 容易从表面脱落; 30 min 后曲线变平缓, 可能是由于药物基质的溶蚀降解, 药物经载体材料的水溶性孔道以扩散方式释放^[9]。

综上, 采用离子交联法制备 FA-CTS/DTX, 试验条件温和, 所得的纳米粒粒径均匀, 具有一定的缓释能力。

帕立骨化醇亚微乳注射液的处方和工艺研究

兰洁*,管璐晗,朱学琳(重庆华邦制药有限公司,重庆 401121)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2743-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.18

摘要 目的:确定帕立骨化醇亚微乳注射液的处方和制备工艺。方法:以粒径为评价指标,筛选制备亚微乳的均质压力(700~1 200 bar)和次数(6~14次);以含量为评价指标,筛选亚微乳的pH(4.0~9.0);以外观和杂质总量为评价指标,筛选灭菌温度和时间(115 ℃、30 min;121 ℃、15 min;126 ℃、3 min);以外观、粒径、包封率为评价指标,筛选亚微乳油相的组成[大豆油-中链甘油三酸酯(15:0~0:15)]、卵磷脂用量(0.6%~1.8%)、泊洛沙姆188用量(0.2%~0.6%);以Zeta电位和外观为评价指标,筛选油酸钠用量(0~0.1%);以pH和杂质总量为评价指标,筛选维生素E用量(0~0.08%)。按确定的工艺和处方制备的亚微乳注射液,分别在4、25、40 ℃下放置6个月,观察其理化性质变化。结果:优选处方和工艺为15%油相[大豆油-中链甘油三酸酯(7.5:7.5)],1.5%卵磷脂,0.5%泊洛沙姆188,0.1%油酸钠,0.08%维生素E,2.25%甘油;均质前调节至pH 8.0,900 bar压力下均质10次,再于121 ℃灭菌15 min。所制亚微乳注射液在4、25 ℃下6个月内理化性质各指标无明显变化,40 ℃下放置6个月样品的pH和Zeta电位略有下降,粒径和总杂质质量有所增大。结论:该制剂处方合理,工艺可行,在4~25 ℃下质量稳定。

关键词 帕立骨化醇;亚微乳;处方;工艺

Study on the Formulation and Preparation Technology of Paricalcitol Submicroemulsion Injection

LAN Jie, GUAN Lu-han, ZHU Xue-lin (Chongqing Huapont Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing 401121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To determine the formulation and preparation technology of Paricalcitol submicroemulsion injection. METHODS: Using particle size as index, homogenization pressure (700-1 200 bar) and times (6-14 times) of submicroemulsion were screened; using content as index, pH of submicroemulsion was screened (4.0-9.0); using appearance and total content of impurity as index, sterilization temperature and time were screened (115 ℃ for 30 min; 121 ℃ for 15 min; 126 ℃ for 3 min); using appearance, particle size and entrapment efficiency as index, the components of oil phase [soybean oil-median chain triglyceride oil (15:0-0:15)], the amount of lecithin (0.6%-1.8%) and poloxamer 188 (0.2%-0.6%) were screened; using Zeta-potential and appearance as index, the amount of sodium oleate was screened (0-0.1%); using pH and total content of impurity as index, the amount of vitamin E was screened (0-0.08%). The physicochemical property of submicroemulsion injection prepared by technology and formulation were observed after stored for 6 months at 4, 25 and 40 ℃. RESULTS: The optimal formulation was as follows: 15% oil phase [soybean oil-median chain triglyceride oil (7.5:7.5)], 1.5% lecithin, 0.5% poloxamer 188, 0.1% sodium oleate, 0.08% vitamin E, 2.25% glycerin. The optimal preparation technology was as follows: pH value was adjusted to 8.0 before homogenization; coarse emulsion was homogenized for 10 cycles with pressure of 900 bar; the submicroemulsion was sterilized by autoclaving for 15 min at 121 ℃. Prepared submicroemulsion injection was kept stable at 4 ℃ and 25 ℃ within 6 months. However, at 40 ℃, the pH value and Zeta potential decreased slightly within 6 months, meanwhile particle size and impurities amount increased obviously. CONCLUSIONS: The formulation is reasonable and preparation technology is feasible. Paricalcitol submicroemulsion injection is stable at 4-25 ℃.

KEYWORDS Paricalcitol; Submicroemulsion; Formulation; Preparation technology

参考文献

- [1] Zhang L, Zhang N. How nanotechnology can enhance docetaxel therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, doi: 10.2147/IJN.S46921.
- [2] Bissery MC, Guénard D, Guéritte-Voegelein F, et al. Experimental antitumor activity of taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(18):4 845.
- [3] 郭林峰, 蒋宗林, 李东红. 叶酸受体介导靶向药物载体的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(5):1 128.
- [4] Wolinsky JB, Colson YL, Grinstaff MW. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers[J]. *J Control Release*, 2012, 159(1):14.
- [5] 柳时, 徐喆, 罗智, 等. 叶酸偶联壳聚糖纳米粒的制备[J]. *医药导报*, 2006, 25(6):561.
- [6] 汪小乐, 邓燕芬, 庞廷媛, 等. 叶酸偶联载多西紫杉醇壳聚糖纳米粒包封率的测定[J]. *现代医院*, 2014, 14(2):77.
- [7] 吴伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. *国外医学药学分册*, 2000, 27(5):292.
- [8] 于飞, 奚廷斐, 张姝江, 等. 具有垂直孔道的壳聚糖乳酸盐海绵的制备及体外释药模型的拟合分析[J]. *高等学校化学学报*, 2012, 33(4):843.

(收稿日期:2014-02-28 修回日期:2014-05-29)