

# 聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶复合微球的制备及体外释放\*\*\*◆

李 像<sup>1</sup>, 魏 坤<sup>1,2</sup>, 罗 云<sup>3</sup>, 高 新<sup>3</sup>, 赵 娜<sup>1</sup>, 郭武生<sup>1</sup>

## Preparation and *in vitro* release of 5-fluorouracil-loaded poly (lactic-co-glycolic-acid)/ nano-hydroxyapatite microspheres

Li Xiang<sup>1</sup>, Wei Kun<sup>1,2</sup>, Luo Yun<sup>3</sup>, Gao Xin<sup>3</sup>, Zhao Na<sup>1</sup>, Guo Wu-sheng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>College of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, Guangdong Province, China;  
<sup>2</sup>Key Lab for Special Functional Materials, Ministry of Education, Guangzhou 510641, Guangdong Province, China;  
<sup>3</sup>Department of Urinary Surgery, Third Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Li Xiang★, Studying for master's degree, College of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, Guangdong Province, China  
lx2694@163.com

Correspondence to: Wei Kun, Professor, Master's supervisor, College of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, Guangdong Province, China; Key Lab for Special Functional Materials, Ministry of Education, Guangzhou 510641, Guangdong Province, China  
weikun@scut.edu.cn

Supported by: the National High-tech Plan of China, No. 2007AA021807\*, 2007AA021908\*; the National Natural Science Foundation of China, No. 50732003\*

Received: 2009-07-18  
Accepted: 2009-10-12

### Abstract

**BACKGROUND:** Poly (lactic-co-glycolic-acid) (PLGA)/nano-hydroxyapatite (nHA) composite microspheres may continuously release drug in phosphate buffer solution *in vitro*.

**OBJECTIVE:** To prepare 5-fluorouracil (5-Fu)-loaded PLGA/nHA microspheres, and research the effect of nHA on drug loading, encapsulation efficiency and *in vitro* release.

**DESIGN, TIME AND SETTING:** An *in vitro* materials observation was performed at Laboratory of College of Materials Science and Engineering, South China University of Technology between February and July 2009.

**MATERIALS:** PLGA was provided by Jinan Daigang Biomaterial Co., Ltd.; nHA by Key Lab for Special Functional Materials, Ministry of Education; 5-Fu by Shanghai Kaiyang Biomaterial Co., Ltd.

**METHODS:** 5-Fu, a water-soluble anti-cancer drug, was used as model drug, and was firstly adsorbed by nHA and coated with biodegradable and biocompatible materials of PLGA so as to prepare PLGA/nHA-5-Fu composite microspheres by a single-emulsion solvent evaporation method (S/O/W). nHA and drug-loaded nHA were analyzed by transmission electron microscope (TEM), scanning electron microscope (SEM), and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). Drug loading and encapsulation efficiency as well as *in vitro* release of microspheres were studied with SEM, laser particle size analyzer, and UV-spectrophotometer.

**MAIN OUTCOME MEASURES:** Interaction between nHA and 5-Fu; drug loading, encapsulation efficiency, and *in vitro* release of microspheres

**RESULTS:** FTIR showed that nHA had a strong adsorption with 5-Fu. Drug loading and encapsulation efficiency of PLGA/nHA-5-Fu composite microspheres were 3.83% and 86.78%, respectively, which were significantly greater than PLGA-5-Fu microspheres. After initial burst, composite microspheres released more slowly than PLGA microspheres alone. At day 27, the cumulative release rate of composite microspheres and PLGA microspheres alone were 84.87% and 99.87%, respectively.

**CONCLUSION:** Because nHA has a strong adsorption with 5-Fu, PLGA/nHA-5-Fu composite microspheres compared to PLGA-5-Fu microspheres alone enhances drug loading and encapsulation efficiency, and has a better drug delivery effect.

Li X, Wei K, Luo Y, Gao X, Zhao N, Guo WS. Preparation and *in vitro* release of 5-fluorouracil-loaded poly (lactic-co-glycolic-acid)/ nano-hydroxyapatite microspheres. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(47):9282-9286. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 由聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石复合材料制备的微球, 在体外磷酸盐缓冲液中能够持续释放药物。

**目的:** 制备聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶复合微球, 探讨纳米羟基磷灰石对复合微球的载药量、包封率和体外释放等性质的影响。

**设计、时间及地点:** 材料学体外观察, 于 2009-02/2009-07 在华南理工大学材料学院实验室完成。

**材料:** 聚乳酸羟基乙酸为济南岱罡生物有限公司产品, 纳米羟基磷灰石由华南理工大学特种功能材料教育部重点实验室自制, 5-氟尿嘧啶为上海楷洋生物技术有限公司产品。

**方法:** 以水溶性抗癌药物 5-氟尿嘧啶作为模型药物, 先用纳米羟基磷灰石吸附药物, 外包装生物相容性好且可生物降解的聚乳酸羟基乙酸, 采用单乳化溶剂挥发法(S/O/W)制备聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶复合微球。对载药前后的纳米羟基磷灰石进行透射电子显微镜、扫描电子显微镜观察和 FTIR 分析。采用扫描电镜、激光粒度仪和紫外分光光度计对微球的理化性质及体外释药性质进行分析。

**主要观察指标:** 纳米羟基磷灰石与 5-氟尿嘧啶分子之间的相互作用, 微球载药量和包封率, 药物体外释放。

**结果:** FTIR 结果表明, 纳米羟基磷灰石对 5-氟尿嘧啶有较强的吸附作用。聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶复合微球的载药量和包封率分别为 3.83%, 86.78%, 明显高于单纯的聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球。经过体外释放药物突释后, 复合微球比单纯聚乳酸羟基乙酸微球的药物释放慢。在第 27 天, 复合微球和单纯的聚乳酸羟基乙酸微球累积药物释放率分别为 84.87%, 99.87%。

**结论:** 与单纯的聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球相比, 由于纳米羟基磷灰石对 5-氟尿嘧啶存在较强的吸附作用, 使聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶复合微球的载药量和包封率得到了较大提高, 具有更好的药物缓释效果。

**关键词:** 5-氟尿嘧啶; 乳酸-羟基乙酸共聚物; 纳米羟基磷灰石; 复合微球; 药物释放

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2009.47.017

李像, 魏坤, 罗云, 高新, 赵娜, 郭武生. 聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶复合微球的制备及体外释放[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(47):9282-9286. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

5-氟尿嘧啶能抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶, 阻断脱氧嘧啶核苷酸转换成胸腺嘧啶核苷核, 干扰DNA合成, 起抗癌作用; 而且又能以伪代谢物掺入RNA中, 从而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[1]</sup>。5-氟尿嘧啶一般以静脉注射或滴注给药, 但对肿瘤细胞的选择性差、毒副作用大、代谢快、半衰期短, 限制了使用剂量和周期。

高分子载药微球是近年来发展起来的新剂型, 可控释药物并延长药物的生物半衰期, 减轻毒副作用, 易于实现靶向或定位给药。国内外关于载5-氟尿嘧啶高分子微球报道很多, 主要集中在壳聚糖、牛血清白蛋白、明胶、PLA、聚乳酸羟基乙酸<sup>[2-3]</sup>, 但大部分都存在药物缓释时间短或包封率低等问题。

最近关于聚乳酸羟基乙酸和羟基磷灰石共同作为载体报道很多<sup>[4-12]</sup>, 但作为5-氟尿嘧啶载体并制成复合微球在国内外尚未见报道。实验以水溶性药物5-氟尿嘧啶为模型, 采用单乳化溶剂挥发法制备聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石微球, 利用纳米羟基磷灰石对5-氟尿嘧啶较强的吸附作用, 提高药物的包封率。

## 1 材料和方法

**设计:** 材料学体外观察。

**时间及地点:** 于2009-02/2009-07在华南理工大学材料学院实验室完成。

**材料:**

材料与仪器	来源
聚乳酸羟基乙酸, 批号20081127	济南岱罡生物有限公司
纳米羟基磷灰石	华南理工大学特种功能材料教育部重点实验室自制
5-氟尿嘧啶, 批号20090316	上海楷洋生物技术有限公司
甲基纤维素M450	国药集团化学试剂有限公司
H-7650型透射电子显微镜	日立公司
Nexus型傅里叶转换红外光谱仪	美国Nicolet公司
Quanta型扫描电子显微镜	FEI公司
LA-920型激光粒度分析仪	日本Hortiba公司
HP8453E紫外分光光度计	美国HP公司

**实验方法:**

**聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶复合微球的制备<sup>[8]</sup>:**

纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶的制备: 将

0.3 g羟基磷灰石和60 mg 5-氟尿嘧啶加入到一定质量分数的氢氧化钠水溶液中, 先超声混合, 再磁力搅拌24 h, 冻干, 得到白色冻干粉纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶。

复合微球的制备: 纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶冻干粉加入溶有1 g聚乳酸羟基乙酸的10 mL二氯甲烷溶液中, 10 000 r/min高速搅拌1 min, 充分混合分散后, 形成S/O乳液, 再将上述混悬液迅速倒入相对于二氯甲烷体积大得多的含4 g/L乳化剂甲基纤维素的去离子水溶液中, 得到S/O/W乳液, 以400 r/min磁力搅拌4 h, 使二氯甲烷直至挥发完全; 静置4 h后, 以100 00r/min的速度离心, 分离出沉淀, 以去离子水洗涤3次, 然后冻干, 所得微球颗粒干燥状态下保存。

**聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球的制备<sup>[8]</sup>:** 不需要加入纳米羟基磷灰石, 直接把60 mg 5-氟尿嘧啶加入到1 g聚乳酸羟基乙酸的10 mL二氯甲烷溶液中, 10 000 r/min高速搅拌1min, 充分混合分散后, 剩下处理过程与上述复合微球制备相同。

**纳米羟基磷灰石的结构表征:** 载药前后的纳米羟基磷灰石形貌和微观结构通过透射电子显微镜和扫描电子显微镜对样品进行观察。药物与纳米羟基磷灰石相互作用通过傅里叶转换红外光谱仪分析。

**微球的物化性质表征:** 用扫描电子显微镜观察所得微球外观形貌及分散性, 用激光粒度分析仪分析所得微球的平均粒径和粒径分布。

**标准曲线的绘制:** 精确称取5-氟尿嘧啶标准品20 mg, 用蒸馏水溶解并定容至100 mL容量瓶, 分别移取0.4, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 mL至25 mL容量瓶并稀释定容, 得到浓度范围为3.2~16.0 mg/L的标准样, 用紫外分光光度计在265 nm处测定吸光度。以5-氟尿嘧啶浓度(C)对吸光度(A)进行线性回归方程。

**载药量及包封率测定:** 精确称取5 mg微球溶于5 mL二氯甲烷, 待完全溶解后, 再加入5 mL浓度为0.1 mol/mL盐酸, 振荡摇匀萃取, 离心, 收集上层清液, 重复萃取3次。最后取一定量的上清液在265 nm处测定吸光度。

**体外释放:** 称取微球50 mg, 置于透析袋中, 加入10 mL pH=7.4的磷酸盐缓冲液, 两端扎紧, 放入90 mL pH=7.4的磷酸盐缓冲液中, 密封后放入37 °C恒温水浴摇床内, 以80 r/min速度振荡, 定时取样10 mL, 每次取样后及时补加10 mL磷酸盐缓冲液, 在265 nm测定吸光度, 根据标

<sup>1</sup> 华南理工大学材料科学与工程学院, 广东省广州市510641; <sup>2</sup> 特种功能材料教育部重点实验室, 广东省广州市510641; <sup>3</sup> 中山大学附属第三医院泌尿外科, 广东省广州市510630

李像★, 男, 1983年生, 江西省新建县人, 汉族, 华南理工大学在读硕士, 主要从事纳米生物材料药物载体方面的研究。lx2694@163.com

通讯作者: 魏坤, 教授, 硕士生导师, 华南理工大学材料科学与工程学院, 广东省广州市510641; 特种功能材料教育部重点实验室, 广东省广州市510641 weikun@scut.edu.cn

中国高新技术计划(2007AA021807, 2007AA021908)\*\*; 中国自然科学基金重点项目(50732003)\*

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2009)47-09282-05

收稿日期: 2009-07-18  
修回日期: 2009-10-12  
(20090718017/ZS-H)

准曲线计算微球的累积释药百分率。

设计、实施、评估者：实验设计为第一、二作者，实施为第一~六作者，评估为第二作者，均经过系统培训。

## 2 结果

2.1 载药前后纳米羟基磷灰石的形貌和粒径分析  
透射电子显微镜观察结果显示，纳米羟基磷灰石的形状是无规则形，粒径在20~50 nm，在PEG作用下分散均匀，见图1。

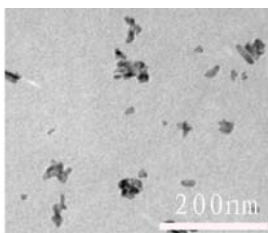


Figure 1 Transmission electron microscope of nano-hydroxyapatite  
图1 纳米羟基磷灰石透射电子显微镜观察结果

载药后纳米羟基磷灰石粒径明显变大，这是因为5-氟尿嘧啶通过吸附，包裹在纳米羟基磷灰石表面，见图2。

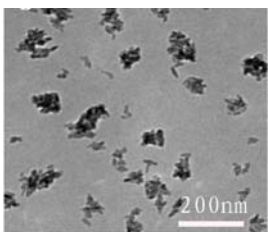


Figure 2 Transmission electron microscope of nano-hydroxyapatite-5-fluorouracil  
图2 纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶透射电子显微镜观察结果

扫描电子显微镜观察结果显示，纳米羟基磷灰石吸附药物后趋向于球形，见图3。

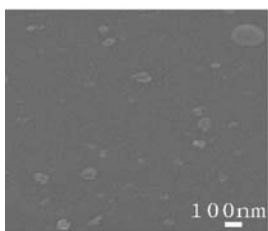
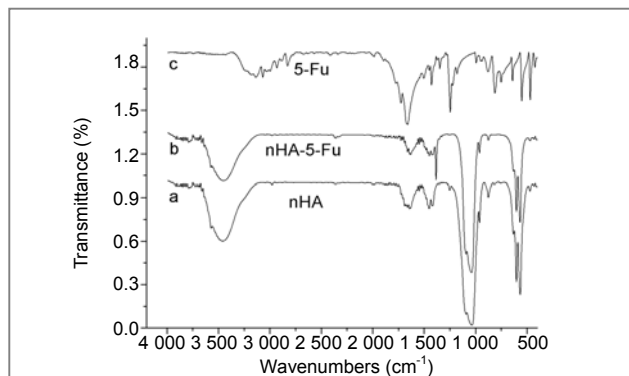


Figure 3 Scanning electron microscope of nano-hydroxyapatite-5-fluorouracil  
图3 纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶扫描电子显微镜观察结果

2.2 纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶的红外光谱图  
图4中，曲线a为羟基磷灰石的红外光谱，472，565，602，962，1 035  $\text{cm}^{-1}$ 对应的是 $\text{PO}_4^{3-}$ 的振动峰，在3 572  $\text{cm}^{-1}$ 和630  $\text{cm}^{-1}$ 是O-H的伸缩振动和弯曲振动峰。曲线b在1 641  $\text{cm}^{-1}$ 出现了5-氟尿嘧啶中的C=O伸缩振动峰，在1 253  $\text{cm}^{-1}$ 出现了5-氟尿嘧啶中的C-N伸缩振动峰，875  $\text{cm}^{-1}$ 出现了5-氟尿嘧啶中的CF=CH中的C-H的面外弯曲振动峰，这些峰都存在一定的位移；另外，3 572  $\text{cm}^{-1}$ 和630  $\text{cm}^{-1}$ 是O-H的伸缩振动和弯曲振动峰，这与纳米羟基磷灰石的红外光谱重合，但5-氟尿嘧啶在3 072  $\text{cm}^{-1}$ 处N-H的伸缩振动峰消失，这些峰的位移或消失是由于5-氟尿嘧啶与纳米羟基磷灰石之间形成氢键造成的。曲线c的光谱中，5-氟尿嘧啶的特征吸收峰为3 072  $\text{cm}^{-1}$ (N-H的伸缩振动峰)<sup>[13]</sup>，1 660  $\text{cm}^{-1}$ (C=O和C=C伸缩振动的重合吸收峰)，1 245  $\text{cm}^{-1}$ (C-N伸缩振动峰)，879  $\text{cm}^{-1}$ (CF=CH中的C-H的面外弯曲振动)。



a: Nano-hydroxyapatite; b: 5-fluorouracil-loading nano-hydroxyapatite; c: 5-fluorouracil

Figure 4 Fourier transform infrared spectroscopy of nano-hydroxyapatite, 5-fluorouracil-loading nano-hydroxyapatite and 5-fluorouracil

图4 纳米羟基磷灰石、纳米羟基磷灰石载药及5-氟尿嘧啶的FTIR光谱图

2.3 5-氟尿嘧啶标准曲线 根据试验结果绘制的5-氟尿嘧啶标准曲线见图5， $A=0.0684C+0.0336$ ， $R=0.9995$ 。

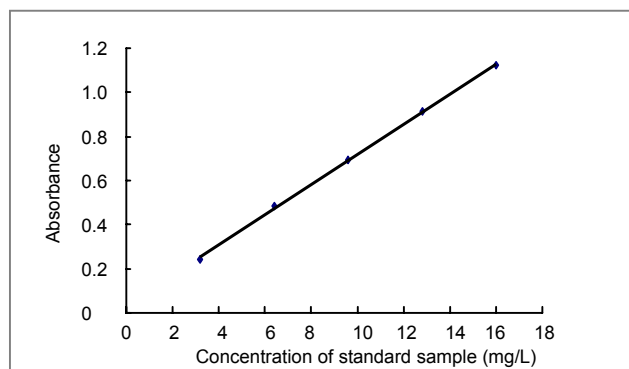
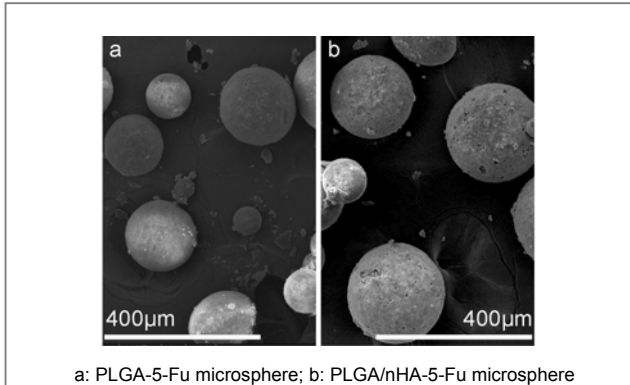


Figure 5 Standard curve of 5-fluorouracil

图5 5-氟尿嘧啶标准曲线

2.4 微球的形貌观察 聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球球形规整，表面有小孔，主要是因为微球固化中

有机溶剂从球粒内部扩散到表面形成的, 见图6a<sup>[14]</sup>。与聚乳酸羟基乙酸微球相比, 聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石复合微球粒径较大, 有的孔稍大或表面存在少量的缺损, 表面较粗糙, 这可能是因为微球表面吸附纳米羟基磷灰石造成的, 见图6b。



a: PLGA-5-Fu microsphere; b: PLGA/nHA-5-Fu microsphere

Figure 6 Scanning electron microscope of poly (lactic-co-glycolic-acid) (PLGA)-5-fluorouracil (5-Fu) microsphere and PLGA/ nano-hydroxyapatite (nHA)-5-Fu microsphere

图6 聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球、聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球的扫描电子显微镜观察结果

**2.5 微球粒径和载药量及包封率** 聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球、聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球的平均粒径分别为129.64  $\mu\text{m}$ , 219.42  $\mu\text{m}$ , 这与扫描电子显微镜观察的微球结果相吻合。

聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球的载药量和包封率均高于聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球, 见表1。

表1 微球粒径大小、载药量和包封率  
Table 1 Mean size, span, drug loading and encapsulation efficiency of microsphere samples

Microsphere	Mean size ( $\mu\text{m}$ )	Span	Drug loading (%)	Encapsulation efficiency (%)
PLGA-5-Fu	129.64	2.596 1	2.85	50.36
PLGA/nHA-5-Fu	219.42	1.500 6	3.83	86.78

PLGA: Poly (lactic-co-glycolic-acid)); nHA: nano- hydroxyapatite; 5-Fu: 5-fluorouracil

**2.6 药物体外释放** 聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球、聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球在第1天后释放药物分别为9.13%, 15.67%, 存在较大的突释; 突释过后, 聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球的药物释放速率小于聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球; 第27天时聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球药物释放99.87%, 聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球为84.87%, 这说明两种微球都能达到长期缓释效果, 但复合微球药物释放速度慢于单纯聚乳酸羟基乙酸微球, 见图7。

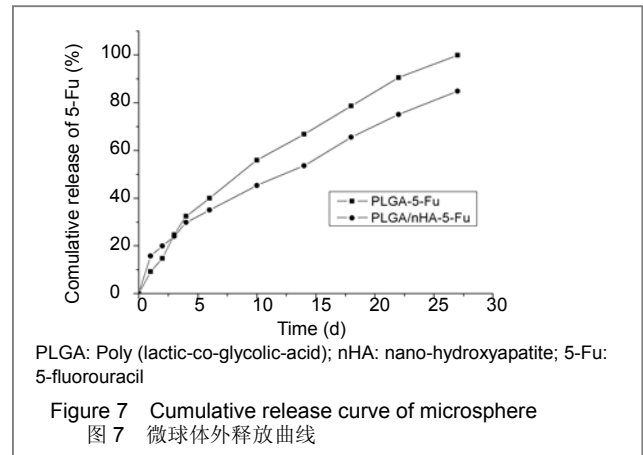


Figure 7 Cumulative release curve of microsphere  
图7 微球体外释放曲线

### 3 讨论

**3.1 药物载体材料的选择** 无机材料羟基磷灰石由于具有良好的生物相容性和生物活性而被广泛用作药物控释载体研究。因为纳米羟基磷灰石和多孔羟基磷灰石具有高比表面积, 吸附性强, 常用来单独作为药物载体研究<sup>[15-17]</sup>。然而这种载体只是通过吸附或机械混合的方式载药, 药物初始释放易发生突释, 随后的释放速度很慢甚至没有, 不能满足长效局部给药的目的。高分子材料具有良好的生物相容性和生物降解性, 可用来制备载药高分子微球, 具有药物缓释功能; 另外采用物理方法或化学方法与无机材料形成复合材料, 能改善无机材料的机械性能<sup>[18-20]</sup>。因此, 无机材料/聚合物材料的复合微球能综合两种材料的长处, 是一种理想的药物载体材料。聚乳酸羟基乙酸由于具有良好的生物相容性和生物降解性而被广泛用作药物载体, 但其有一个缺点是因降解产物呈酸性, pH值降低而易致发炎。羟基磷灰石在水溶液中释放碱性离子, 可以用来中和聚乳酸羟基乙酸降解产物的酸性, 另外还可以提高材料的生物活性, 因此可以用在聚乳酸羟基乙酸载体材料中引入羟基磷灰石解决酸性问题<sup>[4]</sup>。实验以聚乳酸羟基乙酸和纳米羟基磷灰石作为复合材料制备微球, 探讨纳米羟基磷灰石的加入对载药微球各方面性质的影响。

**3.2 纳米羟基磷灰石与5-氟尿嘧啶之间作用力的分析** 纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶的FTIR在1 253  $\text{cm}^{-1}$  (C-N伸缩振动峰)、875  $\text{cm}^{-1}$  (CF=CH中的C-H的面外弯曲振动) 处的峰都存在一定的位移, 以及5-氟尿嘧啶在3 072  $\text{cm}^{-1}$  处N-H的伸缩振动峰消失, 这些是由于5-氟尿嘧啶与纳米羟基磷灰石之间形成氢键造成的, 归于氢键效应。因为5-氟尿嘧啶的分子结构中有N-H、C=O、C-F, 极易与纳米羟基磷灰石中OH-结合成较强的氢键; 另外, 由于纳米羟基磷灰石自身具有纳米材料的高比表面, 易吸附5-氟尿嘧啶包裹在其表面。这两点是纳米羟基磷灰石吸附5-氟尿嘧啶的主要机制。

**3.3 纳米羟基磷灰石对微球载药量、包封率、体外释放的影响** 由表1结果可知,聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶复合微球比聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球载药量高,其包封率达到**86.78%**,远大于单纯聚乳酸羟基乙酸微球的**50.36%**,可见加入纳米羟基磷灰石明显提高了微球对5-氟尿嘧啶的包封率。这主要是因为纳米羟基磷灰石对5-氟尿嘧啶存在强吸附作用,在微球制备过程中,药物不易扩散至水相中,减少了药物损失。

聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球和聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球都存在突释,这主要是由于部分药物分散微球内表面和外表面,极易释放出来<sup>[21]</sup>。复合微球的药物突释效应较大是因为微球表面有吸附药物的纳米羟基磷灰石。突释过后,聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球的药物释放速率小于聚乳酸羟基乙酸-5-氟尿嘧啶微球,这主要是羟基磷灰石纳米粒子对5-氟尿嘧啶较强的吸附作用,使得复合微球药物缓释效果更好<sup>[22]</sup>。

总之,聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球提高了对药物的载药量和包封率,在体外具有良好的药物缓释效果,有望作为一种新的理想的长效药物释放载体。

#### 4 参考文献

- [1] Yang L, Wu DF, Luo KW, et al. Andrographolide enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis via caspase-8-dependent mitochondrial pathway involving p53 participation in hepatocellular carcinoma (SMMC-7721) cells. *Cancer letters*. 2009; 276(2):180-188.
- [2] Yin JB, Chen HD, Luo K, et al. Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao. 2005;26(6):1174-1176. 尹静波,陈红丹,罗坤,等.生物可降解5-氟尿嘧啶载药微球的制备及性能研究[J].高等学校化学学报,2005,26(6):1174-1176.
- [3] He QF, Li GM, Wu HZ, et al. Yingyong Huaxue. 2004;21(2): 192-196. 何强芳,李国明,巫海珍,等.5-氟尿嘧啶壳聚糖微球的制备及其释药性能[J].应用化学,2004,21(2): 192-196.
- [4] Ho ML, Fu YC, Wang GJ, et al. Controlled release carrier of BSA made by W/O/W emulsion method containing PLGA and hydroxyapatite. *Controlled Release J*. 2008;128(2):142-148.
- [5] Xu Q, Tanaka Y, Czernuszka JT. Czernuszka. Encapsulation and release of a hydrophobic drug from hydroxyapatite coated liposomes. *Biomaterials*. 2007;28(16):2687-2694.
- [6] Shi X, Wang Y, Varshney RR, et al. In-vitro osteogenesis of synovium stem cells induced by controlled release of bisphosphate additives from microspherical mesoporous silica composite. *Biomaterials*. 2009;30(23-24):3996-4005.
- [7] Niu X, Feng Q, Wang M, et al. Porous nano-HA/collagen/PLLA scaffold containing chitosan microspheres for controlled delivery of synthetic peptide derived from BMP-2. *J Control Release*. 2009;134(2):111-117.
- [8] Shi X, Wang Y, Ren L, et al. Enhancing Alendronate release from a novel PLGA/Hydroxyapatite microspheric system for bone repairing applications. *Pharm Res*. 2009;26(2):422-430.
- [9] Xu Q, Czernuszka JT. Czernuszka. Controlled release of amoxicillin from hydroxyapatite-coated poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres. *J Control Release*. 2008;127(2):146-153.
- [10] Nie H, Ho ML, Wang CK, et al. BMP-2 plasmid loaded PLGA/HAP composite scaffolds for treatment of bone defects in nude mice. *Biomaterials*. 2009;30(5):892-901.
- [11] Won-Shik Ha, Sang-Chul Chi, Sung-Geun Kim. Fabrication of a biodegradable drug delivery system with controlled release made of PLGA/5-FU/hydroxyapatite. *Rapid Prototyping J*. 2008;14(1): 293-299.
- [12] Boonsongrit Y, Abe H, Sato K, et al. Controlled release of bovine serum albumin from hydroxyapatite microspheres for protein delivery system. *Mat Sci Engineer B*. 2008;148:162-165.
- [13] Ywu-Jang Fu, Shin-Shing Shyu, Fu-Hu Su, et al. Development of biodegradable co-poly(D,L-lactic/glycolic acid) microspheres for the controlled release of 5-FU by the spray drying method. *Colloids and Surfaces. B*. 2002; 25(4):269-279.
- [14] Ibrahim MA, Ismail A, Fetouh MI, et al. Stability of insulin during the erosion of poly(lactic acid) and poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres. *J Control Release*. 2005;106(3):241-252.
- [15] Molskin M, Wright DM. Hydroxyapatite nano and microparticles: Correlation of particle properties with cytotoxicity and biostability. *Biomaterials*. 2009;30(19):3307-3317.
- [16] Yang PP, Quan ZW. Bioactive, luminescent and mesoporous europium-doped hydroxyapatite as a drug carrier. *Biomaterials*. 2008;29(32):4341-4347.
- [17] Cosjins A, Vervaeke C, Luyten J, et al. Porous hydroxyapatite tablets as carriers for low-dosed drugs. *Eur J Pharm Biopharm*. 2007;67(2):498-506.
- [18] Kim HW, Knowles JC, Kim HE. Hydroxyapatite/ poly (-caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone scaffold for drug delivery. *Biomaterials*. 2004;25(7-8): 1279-1287.
- [19] Kim HW, Lee SY. Porous ZrO2 bone scaffold coated with hydroxyapatite with fluorapatite intermediate layer. *Biomaterials*. 2003;24(19):3277-3284.
- [20] Kim HW, Kim HE, Knowles JC. Bioactive porous bone scaffold coated with biphasic calcium phosphates. *Key Eng Mater*. 2004; 254/256(2):1103-1106.
- [21] Hussain M, Beale G, Hughes M, et al. Co-delivery of an antisense oligonucleotide and 5-fluorouracil using sustained release poly (lactide-co-glycolide) microsphere formulations for potential combination therapy in cancer. *Int J Pharm*. 2002;234(1-2): 129-138.
- [22] Tang SH, Jin AM, Wang XD, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2007;11(18):3573-3576. 汤善华,靳安民,王旭东,等.纳米羟基磷灰石/硫酸庆大霉素缓释系统的制备及体内释放实验[J].中国组织工程研究与临床康复,2007, 11(18):3573-3576.

#### 来自本文课题的更多信息——

**课题的创新点:** 最近关于聚乳酸羟基乙酸和羟基磷灰石共同作为载体的报道很多,但作为5-氟尿嘧啶载体并制成微球在国内外尚未见报道。

课题以水溶性药物5-氟尿嘧啶为模型,采用w/o/w复乳溶剂挥发法制备聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石微球,利用纳米羟基磷灰石对5-氟尿嘧啶较强的吸附作用,提高药物的包封率,并使药物缓释作用明显,释放周期更长。故聚乳酸羟基乙酸和纳米羟基磷灰石可作为5-氟尿嘧啶的理想载体。

**课题的缺陷与不足:** 课题研究主要集中在体外进行,药物在体外控释好,并不一定在体内能达到同样的效果,需更进一步做体内评价,比如细胞实验和动物实验。

**提供临床借鉴的价值:** 课题制备的载药微球可作为植入剂植入体内适用,从而达到治疗癌症的作用。由于药物可以控制释放,可以提高药效,减轻药物对人体的毒副作用,所以聚乳酸羟基乙酸/纳米羟基磷灰石-5-氟尿嘧啶微球有望作为一种新的理想的长效药物释放载体,可用于治疗癌症。