

载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球的制备、表征及其药物稳定性**

蔡敏娟¹, 陈志奎¹, 林礼务¹, 薛恩生¹, 赖源发², 周小玲³, 杨菁⁴, 魏洪芬⁵

Preparation, characterization and drug stability of poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres containing docetaxel

Cai Min-xian¹, Chen Zhi-kui¹, Lin Li-wu¹, Xue En-sheng¹, Lai Yuan-fa², Zhou Xiao-ling³, Yang Jing⁴, Wei Hong-fen⁵

Abstract

BACKGROUND: Docetaxel injection and the solubilizer Tween 80 have a variety of side effects, while poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microspheres containing docetaxel used as interstitial chemotherapy can not only promote the drug concentration, but also reduce systemic toxicity.

OBJECTIVE: To prepare sustained-release PLGA microspheres containing docetaxel for tumor interstitial chemotherapy, and investigate the physiochemical properties, *in vitro* release, and drug stability.

MEHTODS: Sustained-release PLGA microspheres containing docetaxel were prepared by solvent evaporation method; thereafter, morphology and particle size were measured by scanning electron microscope, while drug loading, encapsulation efficiency, and *in vitro* release were examined by HPLC. The microspheres were performed with irradiation sterilization of 5, 15, 25 kGy ⁶⁰Co. The effects of irradiation sterilization were examined.

RESULTS AND CONCLUSION: Drug-loaded microspheres were round, smooth, and well scattered, with the mean diameter of 23.1 μm. The optimal drug loading rate (4.82%) and encapsulation efficiency (96.3%) were gained when the feed ratio of PLGA to docetaxel was 100 mg/5 mg. The cumulative release of docetaxel from microspheres was 81.6% within 4 weeks without occurrence of burst release, and docetaxel encapsulated in microspheres, detected by HPLC, kept stability of structure. No bacillus pumilus colony was cultured in microspheres after irradiation at three dosages of ⁶⁰Co. Sustained-release PLGA microspheres containing docetaxel were successfully prepared by solvent evaporation method with optimal particle size and encapsulation efficiency, suitable release period, and high drug stability.

Cai MX, Chen ZK, Lin LW, Xue ES, Lai YF, Zhou XL, Yang J, Wei HF. Preparation, characterization and drug stability of poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres containing docetaxel. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(21):3856-3860. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 目前临床使用的多烯紫杉醇注射液多采用吐温 80 作为增溶剂, 容易导致过敏反应, 且全身化疗不良反应大。采用聚乳酸-羟基乙酸包载多烯紫杉醇制备的缓释微球进行肿瘤间质化疗可提高肿瘤局部药物浓度, 减轻全身不良反应。

目的: 制备一种用于肿瘤间质化疗的载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸缓释微球, 并考察其理化性质、体外释放及药物稳定性。

方法: 采用溶剂挥发法制备不同投料比载药微球, 扫描电镜观察微球的表面形态、粒径, 高效液相色谱法检测包封率、载药率及体外药物释放情况。将制备的微球于 5, 15, 25 kGy ⁶⁰Co 3 种剂量辐照灭菌, 体外细菌培养观察灭菌效果。

结果与结论: 制备的载药微球呈圆球形, 表面光滑, 分散良好, 平均粒径为 23.1 μm。聚乳酸-羟基乙酸与多烯紫杉醇的投料比为 100 mg/5 mg 时可获得最佳的包封率(96.3%)和载药率(4.82%); 载药微球体外 4 周平稳释放药物达 81.6%, 无明显突释效应, 包裹在微球内的多烯紫杉醇结构稳定性明显提高; 3 种剂量 ⁶⁰Co 辐照后均未见短小芽孢杆菌生长。说明采用溶剂挥发法可制备粒径及分布适宜、释放周期较理想、药物稳定性好的载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸缓释微球。

关键词: 多烯紫杉醇; 聚乳酸-羟基乙酸; 微球; 缓释; 生物材料与药物控释

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.21.013

蔡敏娟, 陈志奎, 林礼务, 薛恩生, 赖源发, 周小玲, 杨菁, 魏洪芬. 载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球的制备、表征及其药物稳定性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(21):3856-3860. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

¹Department of Ultrasound, ²Central Laboratory, ³Department of Pharmacy, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China; ⁴Fujian Provincial Institute for Drug Control, Fuzhou 350001, Fujian Province, China; ⁵Ultrasonic Medicine Institute of Fujian Province, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Cai Min-xian★, Studying for master's degree, Department of Ultrasound, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
cmx1980@21cn.com

Correspondence to: Lin Li-wu, Professor, Department of Ultrasound, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
llwu@163.com

Supported by: the Natural Science Foundation of Fujian Province, No. 2009J05066*

Received: 2010-02-08
Accepted: 2010-03-26

0 引言

多烯紫杉醇是一种高效、抗癌谱广的抗肿瘤药物, 主要通过抑制细胞微管解聚, 使纺锤体失去正常功能, 导致细胞死亡^[1]。研究表明, 多烯紫杉醇还可以抑制细胞DNA、RNA或蛋白质的合成^[2], 对晚期乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、肝癌、头颈部肿瘤等有效^[3]。目前临床上使用的多烯紫杉醇多采用静脉注射给药, 易造成骨髓抑制、外周神经毒性、体

液滞留等不良反应作用^[4-5]。此外, 多烯紫杉醇难溶于水, 临床上使用的制剂常采用表面活性剂吐温80和乙醇增溶, 易导致患者发生过敏反应。

近年来, 随着高分子材料在医药学领域的应用, 微球、脂质体、凝胶等药物缓释新制剂不断涌现, 提高了包裹药物的稳定性, 并且维持药物稳定缓慢释放。将抗肿瘤药物制备成具有缓释作用的给药系统, 经不同方式, 如超声介导下注入肿瘤组织、瘤周组织或肿瘤切除后的瘤床进行间质化疗^[6-7], 使药物在肿瘤局部

缓慢、持续释放,可维持局部较高的药物浓度,同时降低全身毒副作用。Sampath等^[8]采用可生物降解聚合物聚[1,3-双(羧基苯氧基)丙烷-癸二酸]负载多烯紫杉醇进行大鼠恶性神经胶质瘤间质化疗,荷瘤大鼠的生存时间明显延长。聚乳酸-羟基乙酸是目前制备缓释微球和组织工程的常用材料,生物相容性好,可生物降解^[9],已通过美国FDA认证,作为药用辅料收录美国药典。本实验拟采用聚乳酸-羟基乙酸负载多烯紫杉醇,制备一种用于肿瘤间质化疗的缓释制剂,并考察其理化性质、体外释放及药物稳定性。

1 材料和方法

设计:观察性实验。

时间及地点:于2009-02/12在福建医科大学附属协和医院中心实验室完成。

材料:

实验材料	来源
多烯紫杉醇(纯度≥99.5%)	湖北宏中药业有限公司, 批号 20090201
聚乳酸-羟基乙酸 (乳酸/羟基乙酸均为 50/50; M_n 5 000 聚乳酸- 羟基乙酸的 M_w =5 000、 M_n =3 800、 M_w/M_n =1.32; M_n 10 000 聚乳酸- 羟基乙酸的 M_w =10 000、 M_n =7 000、 M_w/M_n =1.43; M_n 20 000 聚乳酸- 羟基乙酸的 M_w =20 000、 M_n =13 800、 M_w/M_n =1.45)	山东医疗器械研究所
聚乙烯醇(PVA-0588)	韩国东洋化学工业株式会社
羧甲基纤维素钠	上海展云化工有限公司
甲醇(色谱纯)	美国 TEDIA

实验方法:

载多烯紫杉醇的聚乳酸-羟基乙酸缓释微球的制备:采用溶剂挥发法制备载多烯紫杉醇的聚乳酸-羟基乙酸微球^[10]。精密称取聚乳酸-羟基乙酸100 mg,溶于1 mL二氯甲烷,分别加入不同量的多烯紫杉醇,涡旋振荡充分溶解,为有机相;缓缓注入50 mL 2% PVA水溶液中,600 r/min机械搅拌2 min,加入100 mL蒸馏水,继续低速磁力搅拌三四小时进行固化,蒸馏水洗涤2次,收集载药微球,以1 mL 1%羧甲基纤维素钠水溶液重悬,速冻后真空冷冻干燥,得载多烯紫杉醇的聚乳酸-羟基乙酸微球,

4 ℃保存备用。

载药微球表面形态观察及粒径测定:取适量载药微球冻干粉,置双面胶带上均匀涂布,离子镀膜仪溅金后,扫描电镜观察微球表面形态。采用Image Pro Plus 6.0软件测量300个载药微球的粒径,计算载药微球的粒径及跨距,根据公式计算跨距,跨距= $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ 。

载药微球包封率和载药率的测定:采用高效液相色谱检测。流动相为甲醇/水=70/30,流速1.0 mL/min,柱温30 ℃,检测波长227 nm。载药微球加入二氯甲烷后行超声破碎溶解,再加入甲醇,涡旋10 min,5 000 g离心10 min,测定上清液的多烯紫杉醇含量,并根据公式计算包封率和载药率:

$$\begin{aligned}\text{载药率} &= (\text{载药微球多烯紫杉醇含量} / \text{微球总质量}) \\ &\times 100\% \\ \text{包封率} &= (\text{载药微球多烯紫杉醇实际载药量} / \\ &\text{理论载药量}) \times 100\%\end{aligned}$$

载药微球的体外释放:精密称取载药微球2 mg置于离心管中,加入20 mL 0.02 mol/L pH为7.2的磷酸盐缓冲液(含0.02%Na₂N₃),涡旋1 min后37 ℃、(75±5) r/min振荡,分别于第1, 7, 14, 21, 28天,5 000 g离心10 min,取所有上清液后,补充等量释放液,继续振荡。测定释放液中的多烯紫杉醇浓度,绘制体外释放曲线。

载药微球的辐照灭菌:将制备的微球于5, 15, 25 kGy剂量⁶⁰Co辐照灭菌,以短小芽孢杆菌孢子为生物指示剂,参照中国药典2005版一部附录XIII B无菌检查法进行无菌检查,并考察微球形态、载药率、包封率及体外释放行为。

主要观察指标:①载药微球的形态、粒径、跨距、载药率及包封率。②载药微球体外累积释放率。③载药微球辐照灭菌后短小芽孢杆菌菌落生长情况。

设计、实验、评估者:均为第一、二、三作者,未进行盲法评估。

统计学分析:由第一作者对实验所得数据采用SPSS 16.0统计软件进行单因素方差分析及多组均数间的多重比较(LSD-*t*检验),计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 载药微球表面形态观察与粒径测定 采用

福建医科大学附属协和医院, 超声科, 中心实验室, 药学部, 福建省福州市350001; ²福建省药品检验所, 福建省福州市350001; ⁵福建省超声医学研究所, 福建省福州市350001

蔡敏娟★, 女, 1980年生, 福建省龙岩市人, 汉族, 福建医科大学附属协和医院在读硕士, 主要从事肿瘤超声介入治疗研究, cmx1980@21cn.com

通讯作者: 林礼务, 教授, 福建医科大学附属协和医院超声科, 福建省福州市350001 llwus@163.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225 (2010)21-03856-05

收稿日期:2010-02-08
修回日期:2010-03-26
(20100208017/GW-H)

溶剂挥发法制备的载多烯紫杉醇PLGA微球冻干后呈疏松白色粉末, 均匀涂布在双面胶带上进行扫描电镜观察, 显示微球呈圆球形、表面光滑、分散良好(图1)。载药微球平均粒径为23.1 μm , 跨距为1.1。不同剂量辐照灭菌前后微球表面形态无明显变化, 粒径大小比较差异无显著性意义(图2, $P > 0.05$)。

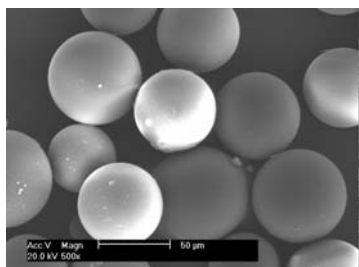


Figure 1 Scanning electron micrograph of poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres containing docetaxel
图1 载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球表面形态的扫描电镜观察

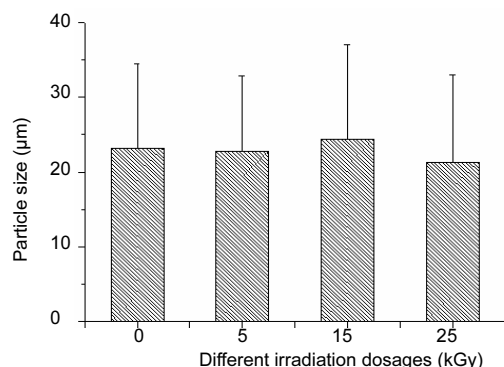


Figure 2 Comparison of particle size between pre- and post-irradiation of different dosages
图2 不同剂量辐照灭菌前后微球粒径的比较

2.2 载药微球包封率与载药率的测定 本实验采用不同投料比制备载多烯紫杉醇的聚乳酸-羟基乙酸缓释微球, 高效液相色谱测定载药微球的多烯紫杉醇含量, 计算微球的载药率与包封率。对样品各个浓度对峰面积进行直线回归得标准曲线: $Y = 2 \times 10^7 \times (-1.083.2)(R^2 = 1)$ 。测定载药微球所含的多烯紫杉醇峰面积, 代入标准曲线, 计算得聚乳酸-羟基乙酸/多烯紫杉醇投料比为100 mg/2 mg, 100 mg/5 mg, 100 mg/10 mg的包封率分别为97.1%, 96.3%, 69.4%, 载药率分别为1.94%, 4.82%, 6.94%。结果表明, 载体聚乳酸-羟基乙酸与药物多烯紫杉醇投料比为100 mg/5 mg时, 载体能封装住绝大部分药物, 微球具有较理想的包封率和合适的载药率。

选取聚乳酸-羟基乙酸与多烯紫杉醇投料比为100 m/5 mg制备的微球进行5, 15, 25 kGy 3种剂量 ^{60}Co 辐照灭菌, 不同剂量辐照前后载药微球的包封率和载药

率比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表2。

表1 投料比为100mg/5mg的多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球辐照前后的载药率和包封率比较
Table 1 Comparisons of encapsulation efficiency and drug loading rate between pre- and post-irradiation of different dosages when the feed ratio of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) to docetaxel was 100 mg/5 mg ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	Encapsulation efficiency	Drug loading rate
0 kGy	96.3 $\pm$ 3.7	4.82 $\pm$ 0.19
5 kGy	95.2 $\pm$ 4.8	4.76 $\pm$ 0.24
15 kGy	95.8 $\pm$ 5.3	4.79 $\pm$ 0.27
25 kGy	94.8 $\pm$ 4.1	4.74 $\pm$ 0.21

2.3 载药微球的体外释放测定 辐照灭菌前载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸缓释微球在含磷酸盐缓冲液中释放平稳, 无明显突释, 采用 M_r 5 000聚乳酸-羟基乙酸制备的载药微球第1天释放了3.7%, 至第28天累积释放了81.6%, M_r 10 000及20 000制备微球的体外释放速度明显慢于 M_r 5 000(图3)。如图4所示 M_r 5 000聚乳酸-羟基乙酸制备的载药微球不同剂量辐照灭菌后其释放行为与灭菌前无明显变化。

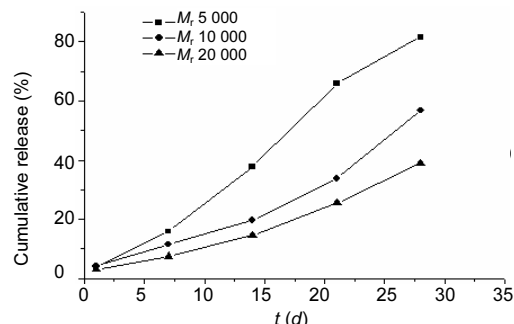


Figure 3 In vitro release curves of docetaxel-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres on different relative molecular weights

图3 采用不同相对分子质量的聚乳酸-羟基乙酸制备载多烯紫杉醇微球的体外释放曲线

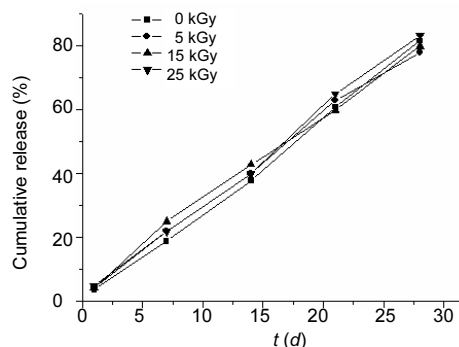
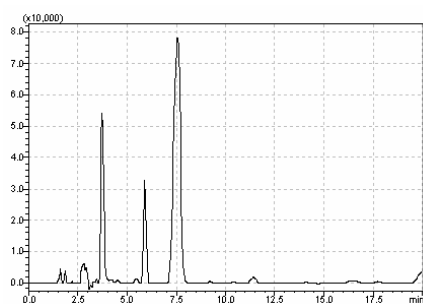


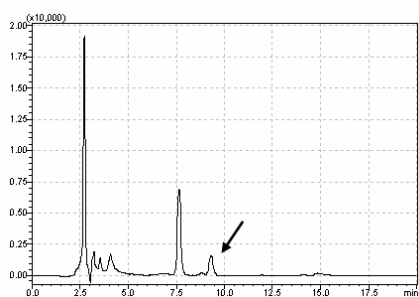
Figure 4 In vitro release curves of docetaxel-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres between pre- and post-irradiation of different dosages

图4 不同剂量辐照前后载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球的体外释放曲线

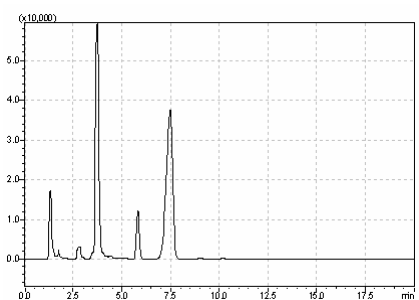
2.4 载药微球体外释放药物的结构稳定性 比较载药微球释放前与体外释放后上清液检测的高效液相色谱吸收峰可见, 载药微球体外释放后的上清液在保留时间约9.3 min时出现一新的吸收峰, 峰面积约为多烯紫杉醇峰面积的27.3%, 说明体外释放的多烯紫杉醇出现了降解, 形成了新的产物。体外释放后的载药微球在保留时间约为9.3 min未见明显新的吸收峰(图5)。



a: HPLC before *in vitro* release of drug-loaded microspheres, the retention time of docetaxel absorption peak was at 7.7 min approximately



b: HPLC of the supernatant by *in vitro* release for 28 d, a new absorption peak located at 9.3 min, and its peak area was 27.3% of docetaxel



c: HPLC of microspheres dissolved in methanol by *in vitro* release for 28 d, no absorption peak emerged at 9.3 min

Figure 5 Drug stability of drug-loaded microspheres by *in vitro* release

图5 载药微球体外释放药物的结构稳定性测定

2.5 不同剂量辐照强度的灭菌效果 取5, 15, 25 kGy不同剂量灭菌后的微球参照中国药典2005版一部附录XIIIB无菌检查法下进行无菌检查, 发现3种剂量灭菌后均无短小芽孢杆菌菌落检出, 说明 ^{60}Co 灭菌可使微球达到药品卫生学标准。

3 讨论

载药微球的肿瘤间质化疗通常是在影像学技术引导下, 将微球注射到肿瘤局部进行持续缓慢释放, 达到安全高效的效果。制备用于局部注射的载药微球, 要求有良好的通针性。微球的粒径过大容易阻塞针管, 导致注射困难, 而粒径过小, 缓释效果又不理想。因此, 控制载药微球的粒径是影响局部注射给药的重要因素。

目前用于制备缓释微球的方法主要有单乳化法、复乳化法、相分离法、喷雾干燥法和超临界流体法等^[11-12]。多烯紫杉醇为亲脂性药物, 微球固化时被留在了有机相^[13], 更适合采用单乳化法来制备。本实验采用聚乳酸-羟基乙酸为载体, 单乳化法制备载多烯紫杉醇的缓释微球。乳化时采用的电动搅拌速度和乳化剂聚乙烯醇的浓度是影响微球粒径的主要因素, 速度越快、聚乙烯醇浓度越高, 微球粒径越小; 反之则越大^[14]。采用电动搅拌速度为600 r/min, 2%聚乙烯醇法制备的微球平均粒径约为23.1 μm , 通针性好, 微球也不会穿过毛细血管间隙进入血液循环, 能保留在局部发挥抗肿瘤作用。

一般认为微球中的药物释放存在两种机制: 一为扩散机制, 溶液经微球的孔隙进入微球内部, 药物溶解后扩散释放到介质中; 第二种为降解机制, 随着载体降解, 微球的骨架逐渐溶蚀, 药物缓慢释放。多烯紫杉醇难溶于水, 载多烯紫杉醇的聚乳酸-羟基乙酸微球主要是通过聚乳酸-羟基乙酸缓慢稳定的溶蚀而释放出药物, 载体聚乳酸-羟基乙酸的降解速度是影响药物释放速度的主要因素, 而聚乳酸-羟基乙酸的相对分子质量与乳酸/羟基乙酸的组成是影响其降解周期的主要因素。聚乳酸-羟基乙酸的相对分子质量越低, 其玻璃化相变温度也越低, 释放速度越快^[15]; 当乳酸/羟基乙酸等摩尔比时, 其降解速度最快^[16]。本实验采用单乳化法制备多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球, M_r 10 000和20 000的聚乳酸-羟基乙酸微球28d的累积释放率分别为56.7%、38.9%, 远低于 M_r 5 000的81.6%。一般肿瘤的体积倍增时间约为1个月, 因此, 释放周期约为1个月的载药微球能发挥更好的抗肿瘤作用。

聚乳酸-羟基乙酸由于玻璃化温度较低, 其微球制剂不能采用一般的热力灭菌法。 ^{60}Co 辐照穿透力强, 不会升高温度, 不会产生感生放射线^[17], 已广泛应用于多种微球制剂的灭菌^[18]。但由于高能 γ 射线与聚合物相互作用可能影响聚合物的理化性质, 进而改变药物的释放行为, 因此辐照剂量的确定非常重要。Montannari等^[19]用25 kGy的剂量对载氯硝西泮的聚乳酸-羟基乙酸微球辐照后, 微球各方面的特征均能保持稳定。本实验选用的3种辐照剂量的灭菌效果均良好, 且对微球的平均粒径、载药率、包封率及药物体外释放无明显影响,

说明辐照剂量 ≤ 25 kGy时, 高能量的 γ 射线并没有改变载药聚乳酸-羟基乙酸微球的性质。

理想的药物缓释载体应具有良好的可生物降解性和生物相容性, 并能保护药物结构和功能的稳定, 使释放的药物充分发挥作用^[20]。聚乳酸-羟基乙酸为亲脂性共聚物, 特别适于包载脂溶性药物多烯紫杉醇。载药微球固化后, 多烯紫杉醇保留在微球骨架中, 避免直接与水接触, 减少其在水溶液中分解失效。本实验发现, 体外释放的多烯紫杉醇在水溶液中容易降解, 高效液相色谱检测在保留时间约为9.3 min可见新的吸收峰, 而包载在聚乳酸-羟基乙酸微球的多烯紫杉醇性质稳定, 无明显降解, 表明聚乳酸-羟基乙酸载体具有保护多烯紫杉醇、显著减轻其发生降解的作用。

羧甲基纤维素钠来自改性的天然纤维素, 是医药行业常用的混悬剂之一, 在眼科广泛用于微粒系统的分散。采用蒸馏水或生理盐水分散载药微球进行辐照灭菌后, 微球易聚集成团无法分散, 不能进行局部注射给药。本实验中采用1%羧甲基纤维素钠分散载药微球, 微球不容易沉淀聚集; 而且辐照灭菌后用生理盐水分散良好, 表明羧甲基纤维素钠具有防止载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球粘连、更方便注射给药的作用。

综上所述, 采用溶剂挥发法可制备粒径及分布适宜, 分散良好的载多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸缓释微球, 包封率高, 释放周期可达4周, 并能显著降低多烯紫杉醇的降解, 是一种较理想的肿瘤间质化疗的缓释制剂。

4 参考文献

- [1] Morse DL, Gray H, Payne CM, et al. Docetaxel induces cell death through mitotic catastrophe in human breast cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2005; 4(10):1495-1504.
- [2] Noguchi K, Shakuto S, Sakairi T, et al. Decrease in prostate specific antigen secretion correlated with docetaxel-induced growth inhibition and apoptosis in human prostate tumor cells. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009; 36(11):1863-1870.
- [3] Montero A, Fossella F, Hortobagyi G, et al. Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data. *Lancet Oncol*. 2005; 7(4):229-239.
- [4] Markman M. Managing taxane toxicities. *Support Care Cancer*. 2003; 11(3): 144-147.
- [5] Ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *Clin. Oncol*. 2005; 23(6): 1070-1077.
- [6] Brem H, Mahaley S Jr, Vick NA, et al. Interstitial chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurosurg*. 1991; 74(3): 441-446.
- [7] Tamargo RJ, Mysers JS, Epstein JI, et al. Interstitial chemotherapy of the 9L gliosarcoma: controlled release polymers for drug delivery in the brain. *Cancer Res*. 1993; 53(2): 329-333.
- [8] Sampath P, Rhines LD, Dimeco F, et al. Interstitial docetaxel (taxotere), carmustine and combined interstitial therapy: a novel treatment for experimental malignant glioma. *J Neurooncol*. 2006; 80(1):9-17.
- [9] Yang C, Plackett D, Needham D, et al. PLGA and PHBV microsphere formulations and solid-state characterization: possible implications for local delivery of fusidic acid for the treatment and prevention of orthopaedic infections. *Pharm Res*. 2009; 27(7): 1744-1757.
- [10] Anshul G, Ciftci K. Formulation and characterization of Paclitaxel, 5-FU and Paclitaxel +5-FU microspheres. *Int J Pharm*. 2004; 276(1-2):93-106.
- [11] Mao S, Xu J, Cai C, et al. Effect of WOW process parameters on morphology and burst release of FITC-dextran loaded PLGA microspheres. *Int J Pharm*. 2007; 334(1-2):137-148.
- [12] Chaisri W, Hennink WE, Okonogi S. Preparation and characterization of cephalexin loaded PLGA microspheres. *Curr Drug Deliv*. 2009; 7(1): 79-75.
- [13] Liggins RT, Amours SD, Dematrick JS, et al. Paclitaxel loaded poly(L-lactic acid) microspheres for the prevention of intraperitoneal carcinomatosis after a surgical repair and tumor cell spill. *Biomaterials*. 2000; 21(19): 1959-1969.
- [14] Fan L, Lu Y, Wu C, et al. Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi. 2006; 37(10):674-678.
樊莉, 鲁莹, 吴诚, 等. 干扰素-2b复合物PLGA微球的制备及影响因素[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(10):674-678.
- [15] Shenderova A, Burke TG, Schwendeman SP, et al. Stabilization of 10-hydroxyeapthothecin in poly(lactide-co-glycolide) microsphere deliver vehicles. *Pharm Res*. 1997; 14(10): 1406-1414.
- [16] Homayoun P, Mandal T, Landry D, et al. Controlled release of anti-cocaine catalytic antibody from biodegradable polymer microspheres. *J Pharm Pharmacol*. 2003; 55(7): 933-938.
- [17] Li JP. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2007; 32(19):2078-2081.
李计萍. γ 射线辐照灭菌法在中药及其制剂中应用现状和相关问题讨论[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(19):2078-2081.
- [18] Wang J, Ng CW, Win KY, et al. Release of paclitaxel from polylactide-co-glycolide (PLGA) microparticles and discs under irradiation. *J Microencapsul*. 2003; 20(3): 317-327.
- [19] Montanari L, Cilurzo F, Valvo L, et al. Gamma irradiation effects on stability of poly(lactide-co-glycolide) microspheres containing clonazepam. *J Control Release*. 2001; 75 (3):317-330.
- [20] Wang XB. Beijing: Zhongguo Yiyao Keji Chubanshe. 2007:25.
王晓波. 药物运释系统[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 25.

来自本文课题的更多信息——

基金资助: 福建省自然科学基金项目(2009J05066)。

利益冲突: 赞助情况不与其他利益冲突。

课题的创新点: 实验将强效、抗瘤谱广的药物多烯紫杉醇包载于聚乳酸-羟基乙酸微球中, 提高其药物稳定性, 可作为肿瘤间质化疗缓释制剂。目前国内外研究尚无多烯紫杉醇聚乳酸-羟基乙酸微球, 多烯紫杉醇体外释放情况如何, 稳定性较差的多烯紫杉醇是否会受到辐照灭菌、体外释放过程的影响等诸多问题还尚待研究, 本文着重对这几方面作出了回答, 也为该缓释制剂应用于抗肿瘤治疗提供实验依据。

课题评估的“金标准”: 实验主要结果指标评价采用了课题公认的“金标准”, 如粒径测量采用扫描电镜法; 包封率、载药率采用高效液相色谱法。

设计或课题的偏倚与不足: 作为一种可应用于临床的多烯紫杉醇缓释微球, 研究还欠缺完整的药物制剂稳定性方面的内容, 如加速试验、长期试验等。

提供临床借鉴的价值: 采用溶剂蒸发法制备载药聚乳酸-羟基乙酸方法简易、便于控制, 包封率高、药物制备过程损失较少, 降解周期适宜, 可应用于实体瘤性间质化疗。