

乳化 - 溶剂挥发法制备5-氟尿嘧啶聚乳酸微球及其缓释过程的研究

许俊¹, 钱文斌^{2*}

¹湖北科技学院医学部药学院, 湖北 咸宁

²湖北科技学院医学部基础医学院, 湖北 咸宁

收稿日期: 2022年10月1日; 录用日期: 2022年11月1日; 发布日期: 2022年11月8日

摘要

目的: 制备尺寸均一的聚乳酸载药微球, 考察其对5-氟尿嘧啶的体外缓释效果。方法: 通过乳化 - 溶剂挥发法制备微球, 考察因素包括表面活性剂种类、浓度及聚乳酸浓度; 采用电子显微镜技术对微球的形态进行表征; 利用粒径分析仪对微球粒径完成分析; 使用定量分析法, 测量药物在体外环境下的缓释曲线。结果: 所获得的聚乳酸微球粒径约为 $(65 \pm 12.5) \mu\text{m}$; 包封率和载药量分别达到85.35%和22.57%, 体外模拟缓释曲线证明药物的缓释时间可长达240小时。结论: 可为医用药物及缓释控制型聚乳酸载药复合微球的生产提供关键技术和参数支撑。

关键词

5-氟尿嘧啶聚乳酸, 聚乳酸, 微球, 乳化 - 溶剂挥发法

Preparation of 5-Fluorouracil Polylactic Acid Microspheres by Emulsification-Solvent Volatilization Method and Its Sustained Release Process

Jun Xu¹, Wenbin Qian^{2*}

¹School of Pharmacy, School of Medicine, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

²School of Basic Medicine, School of Medicine, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

Received: Oct. 1st, 2022; accepted: Nov. 1st, 2022; published: Nov. 8th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 许俊, 钱文斌. 乳化-溶剂挥发法制备 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球及其缓释过程的研究[J]. 化学工程与技术, 2022, 12(6): 365-374. DOI: 10.12677/hjct.2022.126047

Abstract

Objective: Preparation of polylactic acid drug-loaded microspheres with uniform size and investigation of its sustained release effect on 5-fluorouracil *in vitro*. **Methods:** Microspheres were prepared by emulsification-solvent volatilization method, and the factors to be investigated included surfactant type, concentration and polylactic acid concentration; the morphology of microspheres was characterized by electron microscopy; the microspheres were analyzed by particle size analyzer. The particle size analysis is completed; using quantitative analysis, the sustained release curve of the drug in the *in vitro* environment is measured. **Results:** The particle size of the obtained polylactic acid microspheres was about $(65 \pm 12.5) \mu\text{m}$; and the encapsulation efficiency and drug loading reached 85.35% and 22.57%, respectively. The simulated sustained release curve *in vitro* proved that the sustained release time of the drug could be as long as 240 hours. **Conclusion:** It can provide key technology and parameter support for the production of medical drugs and sustained release controlled polylactic acid drug-loaded composite microspheres.

Keywords

5-Fluorouracil Polylactic Acid, Polylactic Acid, Microspheres, Emulsification-Solvent Volatilization Method

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

聚合物微球通常指的是微小球状粒子的总称, 因为聚合物微球的孔径通常在微米范围内(通常为 1~1000 μm), 而聚合物微球的另外一中名称则被叫作微粒。近年来, 随着微球技术的发展, 其在食品打包[1] [2]、彩妆[3] [4] [5]、家居养护[6]、私人护理[7] [8]、生命医疗[9] [10]等等的方面都有着重大的运用, 它们能在各种因素下如酸碱度[11] [12] [13]、水温[14] [15]、压力[16] [17], 化学试剂[18]等有效地储存和释放包封的物质。

当聚乳酸或者聚乳酸与其他材料作为聚合物被制备成用于构建药物输送系统的载体, 如实心微球, 多孔微球, 微囊, 可以提高药物, 蛋白质, 抗体等在人体内部的稳定性并且能使包裹在内的物质缓慢地释放, 比如延长局部麻醉剂在使用时的持续时间, 疫苗等物在体内的持续有效的时间[19]。

在生产大分子物质材料微球领域中, 化学方法乳化-溶剂挥发法(O/W)是目前被使用最多的化学方式之一。生产过程中, 将大分子数量的聚合和药品在易失性的不溶于水的有机合成溶液中水解, 如二氯甲烷、氯仿, 乙酸乙酯等, 再利用磁力搅拌机的机械搅拌和超声机的超声波乳化后, 得到 O/W 型乳剂, 将有机相中的有机合成剂去除, 大分子数量的聚合和药品沉降并成为聚合微球[20]。其他相关论文中, 出现了尺寸不均一、粒径不是所需尺寸、所包裹的药物粘连在聚乳酸微球表面, 释放过快等问题。本文通过选择乳化-溶剂挥发法(O/W)成功进行了 5-氟尿嘧啶聚乳酸载药微球对微球粒径大小产生影响的主要原因的考察和解析, 从各种条件下制备的微球中选择出形态外貌良好, 尺寸均一, 并且将药物包含在聚合物内部, 并且能够缓慢释放的微球制备工艺; 并选择了数据中最好的制备方法制备了 5-氟尿嘧啶聚乳酸载药微球, 并且通过方法得到聚乳酸微球对 5-氟尿嘧啶包封率和载药量, 希望能在聚乳酸载药微球和药物缓释控制系统相关领域提供绵薄之力。

2. 材料和方法

2.1. 材料与仪器

论文中所用到的材料与仪器分别见表 1 和表 2。

Table 1. Materials

表 1. 材料

聚乳酸(PLA, $M_w = 10^5$)	安徽生物工程有限公司
聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯 Tween20	天津市光复精细化工研究所
失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚 Tween80	美国 Sigma 试剂公司
聚乙烯醇(PVA)	南通德瑞克化工有限公司
5-氟尿嘧啶标准品(99.5%)	美国 Sigma 试剂公司
5-氟尿嘧啶原药(93%)	盛天恒创生物科技(湖北)有限公司
二氯甲烷(分析纯)	北京化工厂

Table 2. Instrumentation

表 2. 仪器表

Hitachi SU-8010 型扫描电镜	日本日立株式会社
Zetasizer 粒径分析仪	英国马尔文公司
JY92-IIN 超声波粉碎机	宁波新芝生物科技股份有限公司
Elix Essential 5 纯水机	美国密理博公司
RCT digital 加热磁力搅拌器	上海微川精密仪器有限公司

2.2. 检测波长的确定

检测范围的确定: 精密称取 5-氟尿嘧啶并用稀盐酸水溶液后, 在 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描, 结果显示, 260 nm 处 5-氟尿嘧啶有最大吸收。

2.3. 标准曲线的确定

精密地称取 5-氟尿嘧啶标准品 3.5 mg, 将 5-氟尿嘧啶倒入纯水中溶解并定容到 10 mL。分别精密称取 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 mL 稀释至 3 mL。空白组用纯水来对照, 于 260 nm 处检测吸收度 A。以浓度 C 对 A 值进行线性回归。

2.4. 聚乳酸微球的制备

选用 O/W 型乳化溶剂挥发法作为制备聚乳酸复合微球的方式: 首先将设定好质量的 PLA 缓慢注入设定好体积的二氯甲烷中, 这一步就是为了形成有机相; 第二步, 称取已确定较好质量的表面活性剂(如 Tween20、Tween80, 聚乙烯醇), 并将其倒入超水中, Tween20 在 40℃ 的条件下, 在水温加热至 85℃ 的条件下, 加热搅拌聚乙烯醇(PVA), 使其配成所想要浓度的水溶液, 这一步就构成了水相; 通过机械搅拌, 将上述制备的有机相通过胶头滴管滴加到水相中, 边滴加边搅拌均匀, 并且放置超声机中超声乳化 30 min, 将磁力搅拌器的温度调节至室温下搅拌 5 h, 使整个体系中的有机溶剂尽可能的挥发走, 通过高速离心机

离心并且收集微球, 使用超纯水洗涤 3~5 次, 为了将微球周围的表面活性剂洗去, 最后通过真空冷冻就能得到粉末状固体微球。

2.4.1. 表面活性剂种类(Tween20、Tween80, 聚乙烯醇(PVA))对微球粒径的影响

论文重点研究了负载抗癌的 5-氟尿嘧啶的聚乳酸复合微球, 并分别选取了 Tween20、Tween80, 聚乙烯醇(PVA)三种低毒性, 在生物体内可以分解的表面活性剂作为乳化剂。其他条件: 聚乳酸浓度控制在 0.01 g/mL、有机相和水相的体积比为 1:10, 控制表面活性剂浓度为 0.01 g/mL, 并采用以上方法生产聚乳酸微球, 完成这一条件对微球形态外貌以及粒径的影响的研究。

2.4.2. 表面活性剂浓度变化对微球形态外貌以及粒径的影响

分析表面活性剂含量对制成聚乳酸微球形态外观以及粒径大小的影响, 选择表面活性剂 Tween20 为主要参考对象, 其他要求: 将聚乳酸含量控制范围为 0.01 g/mL、有机相和水相的总容积比为 1:10, 将表面活性剂含量确定所在的范围为 0.01~0.05 g/mL, 制成了聚乳酸微球, 完成这一条件对微球形态外貌以及粒径的影响与讨论。

2.4.3. 聚乳酸浓度对微球形态外貌以及粒径的影响

为研究聚乳酸含量对聚乳酸微球形态外观及其粒径大小的影响, 选择 Tween20 作为表面活性剂, 同时将其含量范围确定在 0.01 g/mL, 有机相和水相的重量之比为 1:10, 将聚乳酸含量范围设定在 0.01~0.05 g/mL, 并根据这些要求从而生产聚乳酸微球, 完成这一条件对微球形态外貌以及粒径的影响的分析。

2.5. 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球的制备

制备 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球并且构建 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球缓释系统, 可以减缓 5-氟尿嘧啶在特定区域的释放过程, 使 5-氟尿嘧啶在体内保持一定的有效浓度, 就可以达到延长 5-氟尿嘧啶在体内的持续有效的时间。

将 5-氟尿嘧啶作为聚乳酸微球载药的目标药物, 研究 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球对 5-氟尿嘧啶的包封以及负载效果。把各指标都限制在: 聚乳酸含量稳定在 0.01 g/mL、5-氟尿嘧啶与聚乳酸的含量比是 1:6、有机相与水相的重量比是 1:10、Tween20 浓度固定为 0.01 g/mL, 经过制备聚乳酸微球的步骤从而制备 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球。将确定好质量的聚乳酸和 5-氟尿嘧啶原药, 按先后顺序加入定好体积的二氯甲烷中, 这一步构成了有机相; 在水相连续搅拌的条件下, 将有机合成相慢慢滴加入水相中, 搅拌平衡后用超声波乳化 30 min, 在室内温度下磁力搅拌 5 h 左右, 使有机溶剂充分挥发, 用离心机离心收集聚乳酸微球, 超纯水反复清洗聚合物微球周围的表面活性剂后, 利用真空冷冻干燥机技术就可获得粉末状的固体聚合物微球。

2.6. 聚乳酸微球的表征

通过先进的扫描电子显微镜观察聚乳酸复合微球的形态外观和体积, 目前微球制备情况如下: 聚乳酸含量已确定为 0.02 g/mL、Tween20 含量为 0.03 g/mL, 有机相与水相的体积比为 1:10; 采用粒径分析仪, 进行对聚乳酸微球的均匀大小和分散指数(polydispersity, PDI)的测量, 将各组微球平行测量 3 次, 以取得平均数并表示标准差。

2.7. 载药量和包封率的测定

精密称取微球 5 mg, 加溶剂制成浓度为 0.01 g/mL 的 5-氟尿嘧啶溶液, 在 260 nm 处测出其吸收度, 用上述得到的标准曲线来算出 5-氟尿嘧啶的含量。

药物在载药微球中的百分比含量就是载药量, 计算公式为:

$$\text{载药量} = \frac{\text{微球中5-氟尿嘧啶质量}}{\text{微球总质量}} \times 100\% \quad (1)$$

包封率就是药物百分比含量与理论百分比含量之比, 计算公式为:

$$\text{包封率} = \frac{\text{微球中5-氟尿嘧啶质量}}{\text{实际加入5-氟尿嘧啶质量}} \times 100\% \quad (2)$$

2.8. 体外释放的模拟

体外释放的模拟是使用恒温振荡法。精密称取 5-氟尿嘧啶聚乳酸载药微球 50 mg, 将微球置于透析袋的底部, 把透析袋的袋口扎紧后放置于含有 50 mL 的 pH 为 7.4 的磷酸缓冲液, 恒温振荡机的温度设置为 36.5℃ 左右, 恒温振荡机内的转速为 100 r/min。确定时间后分时段取出磷酸缓冲液 5 mL, 同时将同温的磷酸缓冲液 5 mL 加入到之前的烧杯中, 于 260 nm 处测定吸收度。

3. 结果与分析

3.1. 标准曲线

以浓度 C 对 A 值进行了线性返回, 得到回归方程 $A = 84.72385C + 0.0938$, $r = 0.9995$ 。见图 1, 表明 3.5~29 $\mu\text{g/mL}$ 范围内浓度与 A 值所成比例的线性关系较好。

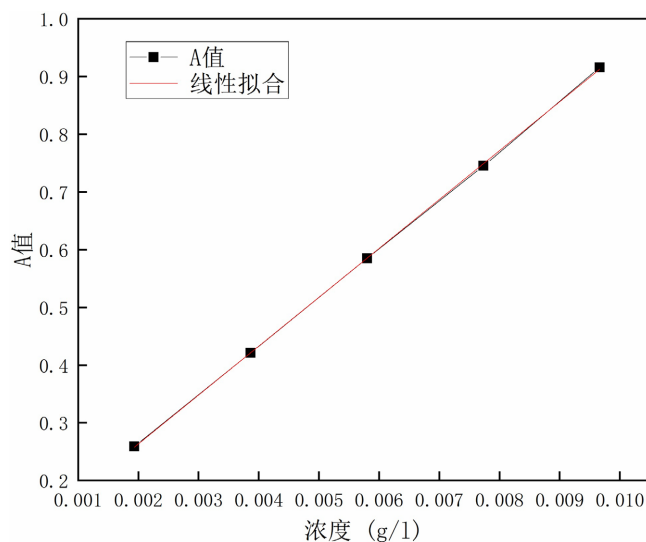


Figure 1. Standard curve line

图 1. 标准曲线

3.2. 表面活性剂对微球粒径的影响

表面活性剂的亲水能力, 一般都是用亲水亲油平衡值(hydrophilic lipophilic balance, HLB)来表示, HLB 的值越大, 表面活性剂的亲水能力就越好[21], 而从表 3 中可知, 相对应的 HLB 数值较高的表层活力剂, 它所生产出的聚乳酸复合微球的颗粒大小也就越小。表面活性剂的亲水功能比较好, 有机合成相也能够较好的溶于水相中, 从而提高了有机合成相在水相中的溶解性度, 可以让整个体系拥有更高的稳定性, 避免聚乳酸堆积, 便可以得到更小粒径的微球[22]。

Table 3. Effects of different surfactants on the particle size of microspheres
表 3. 不同表面活性剂对微球粒径的影响

表面活性剂	HLB	PDI	微球平均粒径
Tween20	16.7	0.105	50~70 μm
Tween80	15.0	0.224	126~285 μm
聚乙烯醇	13	0.385	350~420 μm

3.3. 表面活性剂浓度对微球粒径的影响

本文考察了表面活性剂浓度范围在 0.01 g/mL~0.05 g/mL 对制备微球的影响。在当表面活性剂浓度范围在(0.01 g/mL~0.03 g/mL), 制造出来的聚乳酸微球的粒径会越来越小, 同时 PDI 的数值都相对的小, 这些结果的造成是因为在一定浓度范围内, 当表面活性剂浓度在某个临界点前逐步增加的过程中, 形成的表面张力却越来越小, 因此时有机相可以更加均匀的分散在水相中, 同时会有一层较为亲水的膜在有机相和水相间之间形成了, 这个亲水膜能够防止微球与微球之间的聚合现象, 使得体系更加的稳定。而当表面活性剂含量达到了一定值时, 例如从 0.03 g/mL 上升至 0.05 g/mL, 所生产出的微球粒径和表面活性剂的 PDI 比例就会越来越大, 这也就是当表面活性剂含量过高时, 会在纯水中构建许多层结构, 对微球成球的结果产生了不好的影响[23]。由以上可知, 表面活性剂的含量对微球成球的影响并没有单纯的越高就好, 是一个合理的范畴, 当控制表面活性剂含量在合理范围内时, 才能制备出形态外貌良好, 尺寸均一的微球。从图 2 可以得知, 当表面活性剂含量在 0.03 g/mL 时, 其所合成的微球颗粒很小。

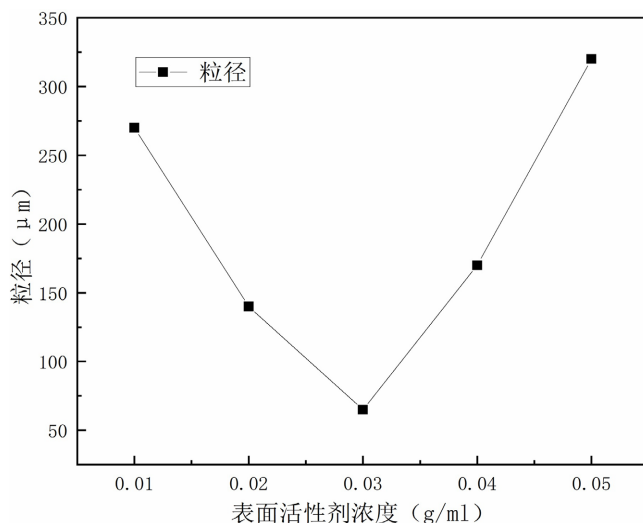


Figure 2. Effect of surfactant concentration on microsphere particle size
图 2. 表面活性剂浓度对微球粒径的贡献作用

3.4. 聚乳酸浓度对微球粒径的影响

由图 3 可看到, 微球粒径随着聚乳酸浓度(0.01~0.05 g/mL)的增长而先变小后加大, 究其原因是当聚乳酸浓度低于某个临界点时(0.02 g/mL), 微球的内部在形成过程中会破裂, 不能很好的形成形态良好的球[23]。但如果聚乳酸含量的增加, 在规定范围内时(0.02~0.05 g/mL), 则聚合物微球的颗粒也是随着聚乳酸含量的提高而扩大, 这由于聚乳酸含量提高, 周围有机相的黏度增加, 更不易于扩散, 而这样产生的聚合微球颗粒也会增加。聚乳酸微球的 PDI 在各组实验中变异不大。

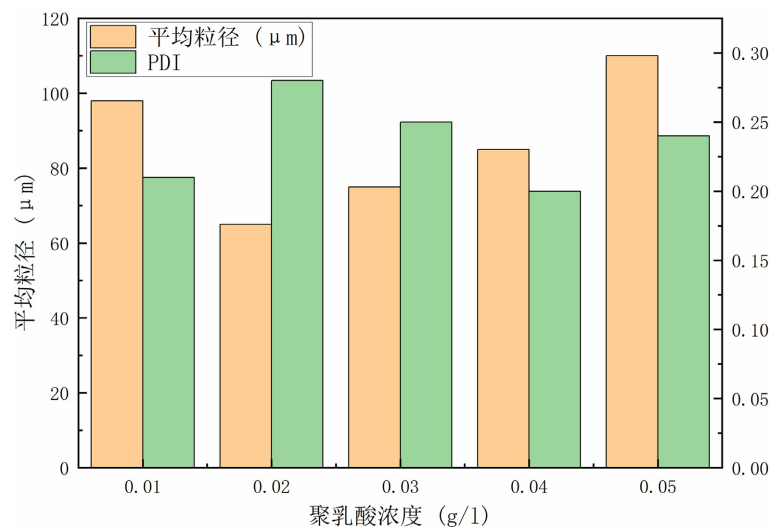


Figure 3. Effect of polylactic acid concentration on particle size of microspheres
图 3. 聚乳酸浓度对微球粒径的影响

3.5. 聚乳酸微球的电镜图片

通过上述步骤制得聚合物微球, 用扫描电子显微镜对其进行了观察, 由图 4 可以看出, 所制备的聚合物微球大小较为均一。

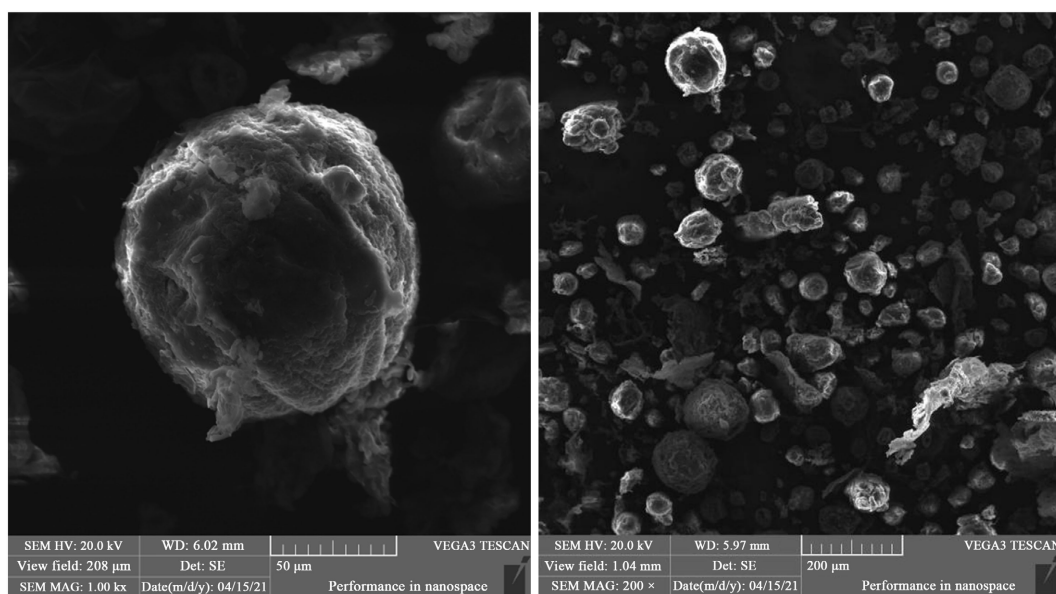


Figure 4. PLA microspheres photographed by scanning electron microscope
图 4. 扫描电子显微镜所拍摄的聚乳酸微球

3.6. 聚乳酸微球的载药性能

由表 3 可知, 聚乳酸微球的均匀粒度随着 Tween20 浓度(0.01g/ml~0.03 g/mL)的逐步增加时而逐渐减小, 当 Tween20 浓度为 0.03 g/mL 时, 5-氟尿嘧啶聚乳酸载药微球的均匀粒度为(65 ± 12.5) μm, 密封率和载药量依次达到 85.35%和 22.57%。由此可见, 在 Tween20 含量为 0.03 g/mL、聚乳酸含量为 0.02 g/mL、

有机相与水比为 1:10 的条件下制备的 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球, 既能获得形态外貌良好, 尺寸均一的圆形微球, 又能保证较高效的载药量和包封率。

3.7. 载药量和包封率

结果表明, 按照本文中最优化方法生产的 5 批微球产品, 分别按上述公式(1)和(2)计算载药量和包封率, 平均载药量为 22.57%, 包封率为 85.35%。

3.8. 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球体外释放结果

通过实验可知, 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球具有较明显的缓慢释放的效果, 5-氟尿嘧啶 240 h 就已完全释放, 而 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球 12.5 天的累计释放量为 88%。5-氟尿嘧啶的浓度及累计时间释放的多少采用上述得到的标准曲线计算。体外释放模拟结果见图 5。

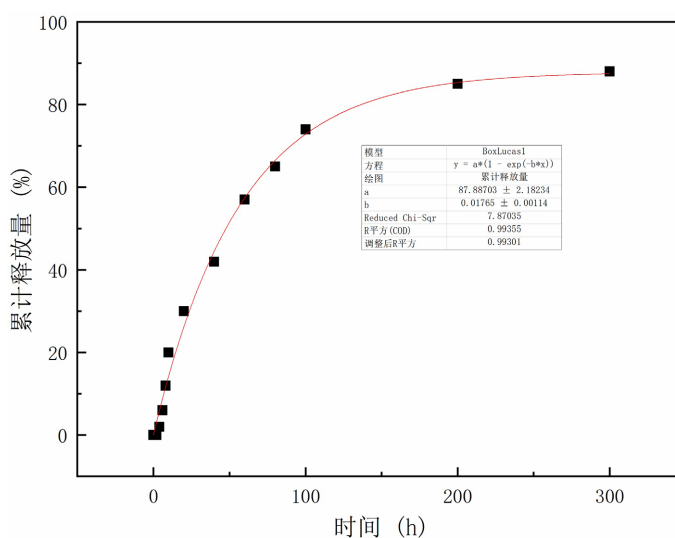


Figure 5. *In vitro* release curve of 5-fluorouracil polylactic acid microspheres
图 5. 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球体外释放曲线

对被测量的所有参数, 依次采用了零级、一级、Higuchi 方程综合, 具体结果见表 4, 可见, 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球与一级动力学方程拟合效果好。

Table 4. Fitting results of mathematical model of *in vitro* release rate
表 4. 体外释放度的数学模型拟合结果

模型	拟合结果	拟合优度
零级动力学方程	$y = 0.32547x + 15.03823$	$R^2 = 0.74445$
一级动力学方程	$y = 87.88703(1 - \exp(-0.01765x))$	$R^2 = 0.93161$
Higuchi 方程	$y = 6.21604(x^{1/2}) - 1.96409$	$R^2 = 0.99355$

4. 讨论

聚乳酸载药微球在医药领域有重要的作用, 采用 PLA 作为载药材料制备微球的研究也取得了重大发展, 但仍存在许多问题, 为此对聚乳酸载药微球的制备和改性进行以下展望: 开展新的聚乳酸微球制备

路线, 优化已有的制备方法, 生产出高载药量和包封率的聚乳酸微球, 并使其由实验室制备过渡到工业生产制备当中。合成不同粒径尺寸的微球可以对应不同的临床, 生物使用方法, 微球缓释系统对于目前乃至将来的医学领域都有着至关重要的作用, 开展聚乳酸载药缓释微球必将拥有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Peyratout, C.S. and Dahne, L. (2004) Tailor-Made Polyelectrolyte Microcapsules: From Multilayers to Smart Containers. *Angewandte Chemie International Edition*, **43**, 3762-3783. <https://doi.org/10.1002/anie.200300568>
- [2] Wei, J., Ju, X.-J., Zhou, X.-Y., Xie, R., Wang, W., Liu, Y.-M. and Chu, L.-Y. (2014) Drug Delivery: Multi-Stimuli-Responsive Microcapsules for Adjustable Controlled-Release. *Advanced Functional Materials*, **24**, 3312-3323. <https://doi.org/10.1002/adfm.201303844>
- [3] Kromidas, L., Perrier, E., Flanagan, J., Rivero, R. and Bonnet, I. (2006) Release of Antimicrobial Actives from Microcapsules by the Action of Axillary Bacteria. *International Journal of Cosmetic Science*, **28**, 103-108. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2006.00283.x>
- [4] Song, J. and Chen, H. (2018) Preparation of Aroma Microcapsules with Sodium Alginate and Tetradecyl Diallyl Dimethyl Ammonium Bromide (TADAB) and Its Potential Applications in Cosmetics. *Flavour and Fragrance Journal*, **33**, 160-165. <https://doi.org/10.1002/ffj.3411>
- [5] Tangsongcharoen, W. and Punyamonwongsa, P. (2019) High Performance Biocompatible Cellulose-Based Microcapsules Encapsulating Gallic Acid Prepared by Inverse Microsuspension Polymerization. *Polymer International*, **68**, 714-723. <https://doi.org/10.1002/pi.5757>
- [6] Lomova, M.V., Brichkina, A.I., Kiryukhin, M.V., Vasina, E.N., Pavlov, A.M., Gorin, D.A., Sukhorukov, G.B. and Antipina, M.N. (2015) Multilayer Capsules of Bovine Serum Albumin and Tannic Acid for Controlled Release by Enzymatic Degradation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **7**, 11732-11740. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b03263>
- [7] Carvalho, I.T., Estevinho, B.N. and Santos, L. (2016) Application of Microencapsulated Essential Oils in Cosmetic and Personal Healthcare Products—A Review. *Journal of Cosmetic Science*, **38**, 109-119. <https://doi.org/10.1111/jics.12232>
- [8] Kozłowska, J. and Kaczmarski, A. (2019) Collagen Matrices Containing Poly(vinyl alcohol) Microcapsules with Retinyl Palmitate—Structure, Stability, Mechanical and Swelling Properties. *Polymer Degradation and Stability*, **161**, 108-113. <https://doi.org/10.1016/j.polyimdegradstab.2019.01.019>
- [9] Wu, Y., Shen, J., Larcinese-Hafner, V., Erni, P. and Ouali, L. (2016) Hybrid Microcapsules with Tunable Properties via Pickering Emulsion Templates for the Encapsulation of Bioactive Volatiles. *RSC Advances*, **6**, Article ID: 102595. <https://doi.org/10.1039/C6RA21338C>
- [10] Zhou, Y., Han, X., Jing, X. and Chen, Y. (2017) Construction of Silica-Based Micro/Nanoplatforms for Ultrasound Theranostic Biomedicine. *Advanced Healthcare Materials*, **6**, Article ID: 1700646. <https://doi.org/10.1002/adhm.201700646>
- [11] Liao, W.-C., Lilienthal, S., Kahn, J.S., Riutin, M., Sohn, Y.S., Nechushtai, R. and Willner, I. (2017) pH- and Ligand-Induced Release of Loads from DNA-Acrylamide Hydrogel Microcapsules. *Chemical Society*, **8**, 3362-3373. <https://doi.org/10.1039/C6SC04770J>
- [12] Liao, W.-C., Lu, C.-H., Hartmann, R., Wang, F., Sohn, Y.S., Parak, W.J. and Willner, I. (2015) Adenosine Triphosphate-Triggered Release of Macromolecular and Nanoparticle Loads from Aptamer/DNA-Cross-Linked Microcapsules. *ACS Nano*, **9**, 9078-9086. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b03223>
- [13] Park, C.H., Lee, S., Pornnoppadol, G., Nam, Y.S., Kim, S.-H. and Kim, B.J. (2018) Microcapsules Containing pH-Responsive, Fluorescent Polymer-Integrated MoS₂: An Effective Platform for *in Situ* pH Sensing and Photothermal Heating. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 9023-9031. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b19468>
- [14] Messorn, W., Calvino, C., Natterodt, J.C., Zoppe, J.O. and Weder, C. (2019) Bio-Inspired, Self-Toughening Polymers Enabled by P-Lasticizer-Releasing Microcapsules. *Advanced Materials*, **31**, Article ID: 1807212. <https://doi.org/10.1002/adma.201807212>
- [15] Yim, T., Park, M.-S., Woo, S.-G., Lim, S.H., Cho, W., Song, J.H., Han, Y.-K. and Kim, Y.-J. (2015) Self-Extinguishing Lithium Ion Batteries Based on Internally Embedded Fire-Extinguishing Microcapsules with Temperature-Responsiveness. *Nano Letters*, **15**, 5059-5067. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b01167>
- [16] Mohanraj, B., Duan, G., Peredo, A., Kim, M., Tu, F., Lee, D., Dodge, G.R. and Mauck, R.L. (2019) Mechanically Activated Micro-Capsules for “On-Demand” Drug Delivery in Dynamically Loaded Musculoskeletal Tissues. *Advanced Functional Materials*, **29**, Article ID: 1807909. <https://doi.org/10.1002/adfm.201807909>
- [17] Rajamanickam, R., Baek, S., Gwon, K., Hwang, Y., Shin, K. and Tae, G. (2016) Mechanical Stimuli Responsive and Highly Elastic Biopolymer/Nanoparticle Hybrid Microcapsules for Controlled Release. *Journal of Materials Chemistry*

- B*, **4**, 4278-4286. <https://doi.org/10.1039/C6TB00410E>
- [18] Hong, C.-S., Park, J.H., Lee, S., Rhoo, K.Y., Lee, J.T. and Park, S.R. (2018) Fabrication of Protease-Sensitive and Light-Responsive Microcapsules Encompassed with Single Layer of Gold Nanoparticles by Using Self-Assembly Protein of α -Synuclein. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 26628-26640. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b07661>
- [19] Lasprilla, A.J.R., Martinez, G.A.R., Lunelli, B.H., *et al.* (2012) Poly(lactic Acid) Synthesis for Application in Biomedical Devices—A View. *Biotechnology Advances*, **30**, 321-328. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.06.019>
- [20] 张海龙, 林建华. 乳化溶剂挥发法在微球制备中的应用[J]. 西北药学杂志, 2007, 22(2): 97-98.
- [21] Housaindokht, M.R. and Pour, A.N. (2012) Study the Effect of HLB of Surfactant on Particle Size Distribution of Hematite Nanoparticles Prepared via the Reverse Microemulsion. *Solid State Sciences*, **14**, 622-625. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2012.01.016>
- [22] 刘星马, 马丽, 刘燕群, 等. 可生物降解聚乳酸纳米粒的制备与表征[J]. 化学世界, 2003, 44(2): 78-80.
- [23] 王哲, 倪宏哲, 张明耀, 等. 聚乳酸微球制备工艺的研究[J]. 高分子材料科学与工程, 2007, 23(6): 207-210.