

# The Sustained-Release Drug Delivery Based on Nano Calcium Carbonate\*

Huafeng Han<sup>1</sup>, Yang Xu<sup>2</sup>, Xiangdong Kong<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>College of Life Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou

<sup>2</sup>Qixin school, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou

Email: hanhuafeng.922@163.com, #kongxiangdong@gmail.com, 356305808@qq.com

Received: Sep. 22<sup>nd</sup>, 2013; revised: Oct. 20<sup>th</sup>, 2013; accepted: Oct. 24<sup>th</sup>, 2013

Copyright © 2013 Huafeng Han et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Abstract: Objective:** The review is to summarize the different preparation methods of nano calcium carbonate as well as the comparison of the advantages and disadvantages of the methods and the characteristics of drug control-released carrier system based on nanometer calcium carbonate, and then to discuss its prospect in the field of biomedical application as the drug carrier. **Method:** The typical national and international literatures looked up in recent years were analyzed, sorted and concluded. **Results and Conclusions:** The multifunctional nano calcium carbonate particles have demonstrated the potential as drug control-released carriers or gene carriers. However, they should be further studied with their powerful characteristics.

**Keywords:** Nano-Calcium Carbonate; Delivery Carrier; Drug-Loading Nanoparticles; Drug Delivery System

## 基于纳米碳酸钙的药物缓释载体研究\*

韩华锋<sup>1</sup>, 徐 阳<sup>2</sup>, 孔祥东<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>浙江理工大学生命科学院, 杭州

<sup>2</sup>浙江理工大学启新学院, 杭州

Email: hanhuafeng.922@163.com, #kongxiangdong@gmail.com, 356305808@qq.com

收稿日期: 2013年9月22日; 修回日期: 2013年10月20日; 录用日期: 2013年10月24日

**摘 要: 目的:** 本文综述了纳米碳酸钙的主要制备方法及其优缺点的比较, 以及纳米碳酸钙药物缓释载体系统的特性, 并展望了其作为药物载体在生物医药领域中的应用前景。**方法:** 查阅国内外近年具有代表性的文献, 进行分析、整理和归纳。**结果与结论:** 多功能纳米碳酸钙颗粒已经证明具有作为药物缓释载体或基因载体的潜力。然而, 它们的强大特性仍需进一步研究。

**关键词:** 纳米碳酸钙; 运输载体; 载药纳米颗粒; 药物缓释体系

### 1. 引言

药物缓释是指药物活性分子与高分子载体以物理、化学方法结合后, 将药物传递到生物活性体内再

\*浙江理工大学 521 人才培养计划、浙江省自然科学基金(项目编号 Y207217)和国家自然科学基金(项目编号 51272236、51002139、51172207)资助。

#通讯作者。

通过扩散、渗透等方式, 将其以适当的浓度和持续时间释放出来, 从而达到充分发挥药物疗效的目的<sup>[1]</sup>。

药物运输的中枢是载体, 目前药物缓释载体主要可分为有机载体和无机载体。有机载体主要包括天然高分子缓释载体(如壳聚糖<sup>[2]</sup>、环糊精<sup>[3]</sup>、丝素<sup>[4]</sup>、胶原<sup>[5]</sup>、淀粉<sup>[6]</sup>等)和合成高分子缓释载体(如 PLA<sup>[7]</sup>、

PEG<sup>[8]</sup>、PCL<sup>[9,10]</sup>、PLGA<sup>[11,12]</sup>等)、脂质体<sup>[13,14]</sup>等;无机载体主要包括碳酸钙<sup>[15,16]</sup>、磷酸钙<sup>[17,18]</sup>、羟基磷灰石<sup>[19]</sup>、二氧化硅<sup>[20]</sup>、碳纳米管<sup>[21]</sup>等。无机载体具有制备简单,易于控制颗粒大小和形貌等特性,且具有低毒性、稳定性。

随着纳米技术的发展以及材料科学、生物学和医学的交叉渗透,孕育了纳米生物学这一新领域。Farokhzad, O.C.等<sup>[22]</sup>阐述了纳米技术对药物运输方面产生了重要影响,因此纳米颗粒作为药物运输载体的开发逐渐受到广泛关注。其中,对纳米CaCO<sub>3</sub>颗粒的研究显示了其具有被发展成为药物运输载体的前景。一方面,Yaran Zhang等<sup>[23]</sup>研究表明相比其它无机材料,碳酸钙具有良好的生物相容性,可作为一种安全的药物运输载体;另一方面,碳酸钙具有较大孔隙率、大比表面积以及在相对温和环境下可迅速降解等特性,使其成为药物运输的理想载体<sup>[24,25]</sup>。加上碳酸钙的合成工艺稳定可控,近年来纳米碳酸钙作为新型药物缓释载体备受关注。

## 2. 纳米碳酸钙

碳酸钙由碳、氧、钙三种元素组成,这三种重要构成元素几乎存在于所有无机和有机材料中。它的化学分子式为 nano-CaCO<sub>3</sub>。碳酸钙的制备原料来源丰富,价格便宜且性能优良(如白度高,无毒性),所以其广泛应用于塑料、涂料、造纸、橡胶等传统工业上,也可在医学上用作价廉的钙补充剂等,它同时也是一种无毒且生物相容性良好的材料,具有生物降解性而且降解速率适宜,且比较稳定。它所具有的这些良好生物学特性,使其在制药学、生物学等方面也具有潜在的应用前景。

### 2.1. 纳米碳酸钙制备的方法

纳米碳酸钙制备简单,且制备过程易于调控颗粒大小和形貌。纳米碳酸钙的制备方法主要归纳为物理法和化学法。化学法包括:碳化法和复分解法两种。目前我国国内常用合成纳米碳酸钙粉体的工艺方法主要有复分解法、间歇鼓泡碳化法、连续喷雾碳化法、超重力碳化法、乳液法和溶胶-凝胶法等。

#### 2.1.1. 复分解法

复分解法是指在一定的工艺制备条件下,将水溶

性的钙盐与碳酸盐进行反应,通过液-固相反应过程制得纳米级碳酸钙颗粒。国内研究者王斌等<sup>[26]</sup>采用复分解法,以氯化钙和碳酸铵为原料,初步探讨了添加剂、温度、浓度等因素对制备碳酸钙粒子平均粒径和形貌的影响。结果表明,使用特定种类和适合用量的添加剂,在20℃,0.3 mol/L的氯化钙条件下,可制出粒度分布均匀、分散性好、平均粒径为50 nm左右的球形纳米碳酸钙颗粒。国外 Jianguo Yu<sup>[27]</sup>等通过在氯化钙和碳酸钠溶液的反应相中添加改性剂 PAAM、PMA、PAAL 或 PSSS 等,快速沉淀制备出粒径为1~2 μm的碳酸钙微球。

#### 2.1.2. 碳化法

碳化法是纳米碳酸钙生产的核心工艺之一。可分为间歇鼓泡、连续喷雾和超重力碳化法等工艺方法。

##### 1) 间歇鼓泡碳化法

该方法是目前厂家常采用的生产方法,如马祥梅<sup>[28]</sup>等利用氯化钙、氨水和二氧化碳为原料,制得粒度分布均匀、分散性好、平均粒径为45 nm的球形纳米碳酸钙。而徐慧等<sup>[29]</sup>探讨了碳化温度和结晶导向剂的用量等因素对纳米碳酸钙粒径及形貌所产生的影响,用该法制备出针状纳米碳酸钙微粒。

##### 2) 连续喷雾碳化法

喷雾碳化法是20世纪70年代末期开发的一种工艺。徐旺生<sup>[30]</sup>等研究了多级喷雾碳化法制备纳米碳酸钙的工艺,并探讨了雾化、碳化条件及添加剂量等对纳米碳酸钙粒径的影响,制备出平均粒径在30~40 nm的活性纳米碳酸钙粉体材料。

##### 3) 超重力碳化法

高明<sup>[31]</sup>等使用超重力RPB反应器,以CaO和CO<sub>2</sub>为主要原料,研究Ca(OH)<sub>2</sub>悬浊液浓度、转速和气液比对碳酸钙粒径的影响,在最优的工艺条件下制备出了粒度分布均匀、平均粒径为27 nm的立方型纳米碳酸钙粉末。

#### 2.1.3. 乳液法

乳液法可分为微乳液法和乳状液膜法。李珍等<sup>[32]</sup>采用氯化钙-碳酸钠微乳液法,以吐温-80(Tween-80)作为表面活性剂来制备纳米碳酸钙。结果表明,该方法制备出的纳米碳酸钙具有良好的多孔结构,平均粒径为25 nm且纯度较高。Walsh Dominic<sup>[33]</sup>等采用SDS作为表面活性剂,在水/油微乳液相中反应,可制备出

海绵状表面凹陷、孔径为 0.3~5  $\mu\text{m}$  半球形碳酸钙颗粒。吉欣<sup>[34]</sup>等使用乳液膜法探讨了以煤油为膜溶剂、司本-80 为表面活性剂，与碳酸钠水溶液制成的乳状液的稳定性，制备出粒径小于 100 nm 的超细碳酸钙微粒。

#### 2.1.4. 溶胶 - 凝胶法

溶胶 - 凝胶法就是将含高化学活性组分的化合物经过溶解、溶胶、凝胶而固化，再经热处理生成纳米碳酸钙或其它固体化合物的方法<sup>[35]</sup>。谢元彦<sup>[36]</sup>等采用溶胶 - 凝胶法，探究水浴温度、搅拌速度、热处理温度和时间等因素对碳酸钙晶须形貌的影响，制备出直径 100~150 nm，长约 4  $\mu\text{m}$  的碳酸钙晶须。

综上所述比较纳米碳酸钙主要制备方法间的优缺点，归纳如下(见表 1)。

### 2.2. 纳米碳酸钙用于药物载体的研究进展

纳米结构的  $\text{CaCO}_3$  多孔微球因具有较大比表面积，及高药物装载量，且具有良好的生物降解性能等特性，显示其在运输和缓释药物方面具有重要的研究价值，可被用作药物缓释载体。

#### 2.2.1. 纳米碳酸钙释放的药物类型

有研究<sup>[37]</sup>显示多孔球形结构的碳酸钙微球由于具有高比表面积、纳米尺寸的孔隙及通道，可通过物理吸附作用/孔隙扩散作用对携带生物大分子材料，例如蛋白质等提供机会，用于药物运输方面。Dmitry V. Volodkin 等<sup>[38]</sup>也制备出平均粒径为 4.75  $\mu\text{m}$  的多孔碳酸钙微球，用其作为模板制成可负载乳白蛋白的微囊剂，研究显示多孔碳酸钙微球中的蛋白负载量受颗粒孔隙分散限制影响，且依赖于蛋白质分子量及蛋白和碳酸根表面间相互作用。

碳酸钙不仅可用于负载生物大分子材料，对于非甾体类抗炎药物的负载也表现出良好的缓释性能。李亮等<sup>[39]</sup>制备出纳米结构碳酸钙空心球，进行布洛芬(BU)药物的装载和缓释性能研究。研究表明， $\text{CaCO}_3/\text{BU}$  多孔空心微球药物传输体系不仅具有较高的药物装载量，且明显地延长药物释放时间，持续时间达 50 小时以上，具有良好的药物缓释性能。而对于载体携带药物的缓释性能，在体内不同器官中则可能表现出不同的缓释效果。同样是药物布洛芬负载，Chaoyang Wang<sup>[40]</sup>等的研究结果显示装载在碳酸钙微

**Table 1. Main preparation methods of nano calcium carbonate and the comparison of their advantages and disadvantages**  
**表 1. 纳米碳酸钙的主要制备方法及优缺点的比较**

主要制备方法	优点	缺点
复分解法	方法简易	产品纯度低
碳化法	间歇鼓泡碳化法	生产效率低、碳化时间长、产品粒度粗且不均匀
	连续喷雾碳化法	生产效率高、技术成分高
	超重力碳化法	生产成本低、产品质量较高、适用范围广
乳液法	能耗低、稳定性较好	分子颗粒较大、粒度不易控制
溶胶 - 凝胶法	分子均匀性好、分散性较好、合成温度较低	原料成本昂贵且有些有害、耗时长、易变形

球多孔结构中的布洛芬，在胃液中可得到快速释放，在肠液中却是缓慢释放。

癌症始终是人类攻克的难题。面对治愈癌症这一困境，可携带抗癌药物的运输载体也日益成为研究的热点。因此，在负载方面表现出优越性的碳酸钙微球，对于抗癌药物的负载也逐渐成为科学家们的研究焦点。2008 年，Wei 等<sup>[15]</sup>制备了分等级中空碳酸钙微粒，并对其作为负载抗癌药物 DOX 的运输载体进行了研究。实验结果显示：制备的碳酸钙微粒具有能够响应肿瘤组织和溶酶体酸性环境的 pH 值的结构，可实现定位药物释放。

碳酸钙微球不仅能携带亲水性抗癌药物 DOX，作为一种传递非水溶性抗癌药物的运输载体同样具有巨大的应用前景。2012 年，Qiu 等<sup>[41]</sup>用牛血清蛋白 BSA 作为添加剂，合成具有良好稳定性球霰石晶型的多孔  $\text{CaCO}_3$  微球(NPCC)，并用其携带非水溶性抗癌药物喜树碱。研究发现，负载在 NPCC 上的喜树碱在 pH 为 4~6 酸性条件下，可持续完全地释放。

#### 2.2.2. 纳米碳酸钙携带药物的方式

碳酸钙微球不仅可携带不同类型的药物和生物大分子，而且因其制备方式不同，携带方式也不尽相同。

其一，可将碳酸钙颗粒制成药物微囊，用于药物缓释运输。刘新荣等<sup>[42]</sup>制备出负载肝素的球形碳酸钙微囊，药物装载率高，且其药物的缓释性能具有 pH

值依赖性, 在酸性条件下显示出良好的缓释效果。

其二, 共沉淀法制备碳酸钙颗粒并包裹入药物, 用于药物运输。Y. Ueno 等<sup>[43]</sup>开发了一种新的药物运输系统, 即将倍他米松(BP)等药物包裹入沉淀的纳米级碳酸钙中研究其缓释作用, 结果显示 Nano-CaCO<sub>3</sub> 对亲水性药物和生物活性蛋白质的运输可起到持续且稳定的释放作用。

其三, 用不同材料修饰而制备微球碳酸钙复合颗粒, 用于药物运输。2010 年, Wang 等<sup>[44]</sup>制备了纳米碳酸钙/羧甲基壳聚糖复合微米和纳米球, 负载水溶性抗癌药物盐酸阿霉素, 体外研究 DOX·HCl 药物的释放试验。结果显示, 负载在微球上的盐酸阿霉素的释放是一种有效的持续释放。而 Caiyu Peng 等<sup>[45]</sup>也制备出平均直径约为 5 μm 且掺杂羧甲基纤维素的多孔碳酸钙微球, 其孔径大小平均在 30~50 nm。将它们包被多层壳聚糖和藻朊酸盐, 研究显示该微球可自发负载带正电荷的阿霉素 DOX, 且能持续缓释药物长达 150 h。此研究也为多孔球状碳酸钙微球作为一种较安全的药物载体提供依据。此外, 通过添加适量藻朊酸盐改性修饰碳酸钙微球, 可有效提高碳酸钙微球负载抗癌药物 DOX 的药物运输效率<sup>[46]</sup>。

其四, 新颖的中空结构纳米材料, 为我们在设计药物运输载体方面提供了一个新视角。2012 年, Tang<sup>[47]</sup>等制备了碳酸钙中空纳米管(CCNTs)并用其做药物运输载体来研究其负载抗癌药物鬼臼毒素 PPT 的缓释效果。该实验中制备的 CCNTs 具有较大表面积和良好生物相容性, 对 CCNTs 的药物负载, 包裹率及毒性的研究结果显示: CCNTs 能够负载非水溶性药物, 并具有很高的包裹效率, 可被用作安全无毒的药物运输载体。可见, 制备的 CCNTs 具有潜在的生物医学应用价值。

### 3. 结论和展望

纳米碳酸钙微粒作为药物运输载体系统具有很多优势, 如较大比表面积、高药物装载量、良好的生物相容性等特性; 且从基于纳米碳酸钙微球的药物缓释载体的研究工作中不难发现: 研究结果中的药物释放动力学几乎都显示纳米碳酸钙缓释性能具有 pH 依赖性, 这对于实现肿瘤组织的靶向释放药物和治疗具有潜在应用价值。另外, 碳酸钙药物载体无毒, 是一

种安全的药物运输载体。但其仍有很多缺点亟待解决, 如低口服生物利用度、循环不稳定性、不当组织分布和毒性<sup>[48]</sup>。这些劣势也成为科学家们挑战的方向。

而对于目前癌症治疗领域的迅速发展, 将纳米 CaCO<sub>3</sub> 微球应用于药物传输载体的研究也逐渐成熟, 会由对人体组织细胞、器官如肺<sup>[49]</sup>等逐渐转向于大脑<sup>[50]</sup>, 这也将是更高难度的挑战。

理想的纳米颗粒载体需具有长流通量, 低免疫性, 好的生物相容性, 选择性靶向性, 对生理屏障(如血管内皮和血脑屏障)具有高效渗透作用, 外部激活作用, 自调节药物释放, 并且没有临床副作用等方面的特性<sup>[51]</sup>。由于纳米碳酸钙作为药物载体具有靶向及特异性、生物相容性等优势, 将其作为非病毒基因治疗载体应用于癌症靶向基因治疗的研究同样有着巨大的潜力<sup>[18,52,53]</sup>。因此, 对于纳米 CaCO<sub>3</sub> 微球的应用范围研究, 也由用于药物运输载体方面, 扩展为将其开发作为一种基因载体用于癌症基因治疗。Kong 等<sup>[16]</sup>制备出纳米碳酸钙微球后将其负载 p53 基因对其研究, 结果显示碳酸钙载体具有良好的生物相容性, 安全无毒, 可作为一种安全良好的基因载体。但对于纳米碳酸钙载体来说, 基因转染效率很低, 仍需科学家们进一步研究。

此外, 可作为药物运输载体或基因载体的无机生物材料碳酸钙载体, 也可同时实现基因传递和药物的靶向治疗。Si Chen 等<sup>[54]</sup>应用 CaCO<sub>3</sub> 共沉淀技术原理, 将 p53 表达质粒和阿霉素 DOX 同时包裹入纳米级 CaCO<sub>3</sub> 沉淀中, 形成 CaCO<sub>3</sub>/DNA/DOX 共沉淀, 实现传递基因和药物的靶向治疗。

### 4. 致谢

本项目受到浙江理工大学 521 人才培养计划、浙江省自然科学基金(项目编号 Y207217)和国家自然科学基金(项目编号 51272236、51002139、51172207)资助, 特此致谢。

### 参考文献 (References)

- [1] Gutowska, A., Bae, Y.H., Jacobs, H., Feijen, J. and Kim, S.W. (1994) Thermosensitive interpenetrating polymer networks: Synthesis, characterization, and macromolecular release. *Macromolecules*, **27**, 4167-4175.

- [2] Felt, O., Buri, P. and Gurny, R. (1998) Chitosan: A unique polysaccharide for drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **24**, 979-993.
- [3] Uekama, K., Hirayama, F. and Irie, T. (1998) Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical Reviews*, **98**, 2045-2076.
- [4] Hofmann, S., Wong Po Foo, C.T., Rossetti, F., Textor, M., Vunjak-Novakovic, G., Kaplan, D., Merkle, H. and Meinel, L. (2006) Silk fibroin as an organic polymer for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, **111**, 219-227.
- [5] Friess, W. (1998) Collagen-biomaterial for drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **45**, 113-136.
- [6] Elvira, C., Mano, J., San Roman, J. and Reis, R. (2002) Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems. *Biomaterials*, **23**, 1955-1966.
- [7] Kim, S.Y., Shin, I.G. and Lee, Y.M. (1998) Preparation and characterization of biodegradable nanospheres composed of methoxy poly (ethylene glycol) and dl-lactide block copolymer as novel drug carriers. *Journal of Controlled Release*, **56**, 197-208.
- [8] Riley, T., Stolnik, S., Heald, C., Xiong, C., Garnett, M., Illum, L., Davis, S., Purkiss, S., Barlow, R. and Gellert, P. (2001) Physicochemical evaluation of nanoparticles assembled from poly (lactic acid)-poly (ethylene glycol)(plga-peg) block copolymers as drug delivery vehicles. *Langmuir*, **17**, 3168-3174.
- [9] Pitt, C.G., Marks, T. and Schindler, A. (1980) Biodegradable drug delivery systems based on aliphatic polyesters: Application to contraceptives and narcotic antagonists. Academic Press, New York.
- [10] Pitt, C.G., Gratzl, M.M., Jeffcoat, A.R., Zweidinger, R. and Schindler, A. (1979) Sustained drug delivery systems II: Factors affecting release rates from poly ( $\epsilon$ -caprolactone) and related biodegradable polyesters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **68**, 1534-1538.
- [11] Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Nohara, M. and Kawashima, Y. (1995) Biodegradable submicron carriers for peptide drugs: Preparation of dl-lactide/glycolide copolymer (plga) nanospheres with nafarelin acetate by a novel emulsion-phase separation method in an oil system. *International Journal of Pharmaceutics*, **121**, 45-54.
- [12] Govender, T., Stolnik, S., Garnett, M.C., Illum, L. and Davis, S.S. (1999) Plga nanoparticles prepared by nanoprecipitation: Drug loading and release studies of a water soluble drug. *Journal of Controlled Release*, **57**, 171-185.
- [13] Malam, Y., Loizidou, M. and Seifalian, A.M. (2009) Liposomes and nanoparticles: Nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, **30**, 592-599.
- [14] Almeida, A.J. and Souto, E. (2007) Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **59**, 478-490.
- [15] Wei, W., Ma, G.-H., Hu, G., Yu, D., Mcleish, T., Su, Z.-G. and Shen, Z.-Y. (2008) Preparation of hierarchical hollow CaCO<sub>3</sub> particles and the application as anticancer drug carrier. *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 15808-15810.
- [16] Kong, X.D., Xu, S.J., Wang, X.M., Cui, F.Z. and Yao, J.M. (2012) Calcium carbonate microparticles used as a gene vector for delivering p53 gene into cancer cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **100A**, 2312-2318.
- [17] Chowdhury, E.H., Maruyama, A., Kano, A., Nagaoka, M., Kotaka, M., Hirose, S., Kunou, M. and Akaike, T. (2006) Ph-sensing nano-crystals of carbonate apatite: Effects on intracellular delivery and release of DNA for efficient expression into mammalian cells. *Gene*, **376**, 87-94.
- [18] Roy, I., Mitra, S., Maitra, A. and Mozumdar, S. (2003) Calcium phosphate nanoparticles as novel non-viral vectors for targeted gene delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **250**, 25-33.
- [19] Uskoković, V. and Uskoković, D.P. (2011) Nanosized hydroxyapatite and other calcium phosphates: Chemistry of formation and application as drug and gene delivery agents. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **96B**, 152-191.
- [20] Li, Z.-Z., Wen, L.-X., Shao, L. and Chen, J.-F. (2004) Fabrication of porous hollow silica nanoparticles and their applications in drug release control. *Journal of Controlled Release*, **98**, 245-254.
- [21] Bianco, A., Kostarelos, K. and Prato, M. (2005) Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*, **9**, 674-679.
- [22] Farokhzad, O.C. and Langer, R. (2009) Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano*, **3**, 16-20.
- [23] Zhang, Y. (2012) Biocompatibility of porous spherical calcium carbonate microparticles on hela cells. *World Journal of Nano Science and Engineering*, **2**, 25-31.
- [24] Schmidt, S. and Volodkin, D. (2013) Microparticulate biomolecules by mild caco3 templating. *Journal of Materials Chemistry B*, **1**, 1210-1218.
- [25] Volodkin, D.V., Petrov, A.I., Prevot, M. and Sukhorukov, G.B. (2004) Matrix polyelectrolyte microcapsules: New system for macromolecule encapsulation. *Langmuir*, **20**, 3398-3406.
- [26] 王斌, 马祥梅 (2007) 复分解法制备纳米碳酸钙的研究. *新技术新工艺*, **4**, 64-65.
- [27] Yu, J., Lei, M. and Cheng, B. (2004) Facile preparation of monodispersed calcium carbonate spherical particles via a simple precipitation reaction. *Materials Chemistry and Physics*, **88**, 1-4.
- [28] 马祥梅, 王斌 (2002) 碳化法制备纳米碳酸钙的研究. *建筑材料学报*, **5**, 326-329.
- [29] 徐惠, 常成功, 刘小育, 范宗良 (2010) 一种针状纳米碳酸钙的制备方法. *无机盐工业*, **1**, 17-19.
- [30] 徐旺生, 何秉忠, 金士威, 宣爱国 (2001) 多级喷雾碳化法制备纳米碳酸钙工艺研究. *无机材料学报*, **16**, 985-988.
- [31] 高明, 吴元欣, 李定或 (2003) 超重力法制备纳米碳酸钙的工艺研究. *化学与生物工程*, **6**, 19-21.
- [32] 李珍, 李正浩 (2002) 微乳液法合成多孔纳米碳酸钙实验研究. *中国粉体技术*, **8**, 34-36.
- [33] Walsh, D., Lebeau, B. and Mann, S. (1999) Morphosynthesis of calcium carbonate (vaterite) microsponges. *Advanced Materials*, **11**, 324-328.
- [34] 吉欣, 郭新勇, 武国宝, 仓向辉 (2002) 乳状液膜法制备超细碳酸钙. *化学研究*, **13**, 44-46.
- [35] 陈志军, 张秋云, 坝德伟, 马培华 (2010) 纳米碳酸钙的研究进展. *广州化工*, **38**, 20-22.
- [36] 谢元彦, 杨海林, 阮建明, 周忠诚 (2009) 溶胶-凝胶法制备碳酸钙晶须. *粉末冶金材料科学与工程*, **6**, 3.
- [37] Sukhorukov, G.B., Volodkin, D.V., Günther, A.M., Petrov, A.I., Shenoy, D.B. and Möhwald, H. (2004) Porous calcium carbonate microparticles as templates for encapsulation of bioactive compounds. *Journal of Materials Chemistry*, **14**, 2073-2081.
- [38] Volodkin, D.V., Larionova, N.I. and Sukhorukov, G.B. (2004) Protein encapsulation via porous caco3 microparticles templating. *Biomacromolecules*, **5**, 1962-1972.
- [39] Li, L., Zhu, Y.-J., Cao, S.-W. and Ma, M.-Y. (2009) Preparation and drug release properties of nanostructured caco3 porous hollow microspheres. *Journal of Inorganic Materials*, **24**, 166-170.
- [40] Wang, C., He, C., Tong, Z., Liu, X., Ren, B. and Zeng, F. (2006) Combination of adsorption by porous caco3 microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **308**, 160-167.
- [41] Qiu, N., Yin, H.B., Ji, B.Z., Klauke, N., Glidle, A., Zhang, Y.K., Song, H., Cai, L.L., Ma, L., Wang, G.C., Chen, L.J. and Wang, W.W. (2012) Calcium carbonate microspheres as carriers for the anticancer drug camptothecin. *Materials Science and Engineering: C*, **32**, 2634-2640.
- [42] 刘新荣, 黄先洲, 陈学宏, 刘睿颖 (2011) 肝素/碳酸钙微囊的制备及其药物缓释性能. *材料导报*, **25**, 29-31.
- [43] Ueno, Y., Futagawa, H., Takagi, Y., Ueno, A. and Mizushima, Y. (2005) Drug-incorporating calcium carbonate nanoparticles for a

- new delivery system. *Journal of Controlled Release*, **103**, 93-98.
- [44] Wang, J., Chen, J.S., Zong, J.Y., Zhao, D., Li, F., Zhuo, R.X. and Cheng, S.X. (2010) Calcium carbonate/carboxymethyl chitosan hybrid microspheres and nanospheres for drug delivery. *The Journal of Physical Chemistry C*, **114**, 18940-18945.
- [45] Peng, C.Y., Zhao, Q.H. and Gao, C.Y. (2010) Sustained delivery of doxorubicin by porous CaCO<sub>3</sub> and chitosan/alginate multilayers-coated CaCO<sub>3</sub> microparticles. *Colloid Surface A*, **353**, 132-139.
- [46] Zhao, D., Zhuo, R.-X. and Cheng, S.-X. (2012) Alginate modified nanostructured calcium carbonate with enhanced delivery efficiency for gene and drug delivery. *Molecular BioSystems*, **8**, 753-759.
- [47] Tang, J., Sun, D.-M., Qian, W.-Y., Zhu, R.-R., Sun, X.-Y., Wang, W.-R., Li, K. and Wang, S.-L. (2012) One-step bulk preparation of calcium carbonate nanotubes and its application in anticancer drug delivery. *Biological Trace Element Research*, **147**, 408-417.
- [48] Cho, K., Wang, X., Nie, S., Chen, Z. and Shin, D.M. (2008) Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical Cancer Research*, **14**, 1310-1316.
- [49] Sung, J.C., Pulliam, B.L. and Edwards, D.A. (2007) Nanoparticles for drug delivery to the lungs. *Trends in Biotechnology*, **25**, 563-570.
- [50] Boado, R.J. (2007) Blood-brain barrier transport of non-viral gene and RNAi therapeutics. *Pharmaceutical Research*, **24**, 1772-1787.
- [51] Portney, N.G. and Ozkan, M. (2006) Nano-oncology: Drug delivery, imaging, and sensing. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **384**, 620-630.
- [52] Cheang, T.-Y., Wang, S.-M., Hu, Z.-J., Xing, Z.-H., Chang, G.-Q., Yao, C., Liu, Y., Zhang, H. and Xu, A.-W. (2010) Calcium carbonate/caip6 nanocomposite particles as gene delivery vehicles for human vascular smooth muscle cells. *Journal of Materials Chemistry*, **20**, 8050-8055.
- [53] Chen, S., Li, F., Zhuo, R.-X. and Cheng, S.-X. (2011) Efficient non-viral gene delivery mediated by nanostructured calcium carbonate in solution-based transfection and solid-phase transfection. *Molecular BioSystems*, **7**, 2841-2847.
- [54] Chen, S., Zhao, D., Li, F., Zhuo, R.X. and Cheng, S.X. (2012) Co-delivery of genes and drugs with nanostructured calcium carbonate for cancer therapy. *RSC Advances*, **2**, 1820-1826.