

功能材料

# 低相对分子质量聚乳酸及其与壳聚糖的共混为载体的药物控释研究\*

仲晓萍, 杨震宇, 赵 静\*

(北京化工大学 材料科学与工程学院 生物材料系 北京 100029)

**摘要** :以两种低黏均相对分子质量( $M\eta = 3\ 595$ 和 $10\ 306$ )聚乳酸及其与壳聚糖按 5:1, 10:1, 20:1, 40:1 质量比共混为载体,用熔融法制备了吡虫啉控释制剂;用体外实验测定了制剂中吡虫啉的释放动力学;通过测定释放过程中释放介质的 pH,初步考察了基体的降解性能;通过测定释放实验结束时制剂残留质量,考察了基体的溶蚀性能;初步探讨了释放机理。结果表明,低相对分子质量聚乳酸及其与壳聚糖共混材料为载体,可以用于吡虫啉的控制释放,呈现扩散和溶蚀共同控制的缓慢释放,和溶蚀控制的快速释放两阶段释放规律。提高聚乳酸的相对分子质量可以减缓吡虫啉的释放,使释放特征发生从初期的快速释放和后期的缓慢释放,到初期缓慢释放和随后的快速持续释放的转变。降低聚乳酸相对分子质量或在基体中加入壳聚糖,可加大基体的溶蚀,使溶蚀控制的吡虫啉快速释放阶段提前。在  $M\eta = 10\ 306$  的聚乳酸中加入不同质量比的壳聚糖,可使释放介质的 pH 约为中性,在 117 ~ 336 h 内调节快速释放开始时间,在 228 ~ 445 h 内调节释药中值时间。这种聚乳酸/壳聚糖共混载体可望在多功能型种子处理控释剂上获得应用。

**关键词** :低相对分子质量聚乳酸,壳聚糖,吡虫啉,控制释放,降解,溶蚀,功能材料

中图分类号 :TQ225 文献标识码 :A 文章编号 :1003-5214(2007)05-0445-05

## Low-relative-molecular-mass Poly ( D ,L-lactic acid ) Used Alone or Blended with Chitosan as Matrices in the Controlled Drug Delivery System

ZHONG Xiao-ping ,YANG Zhen-yu ,ZHAO Jing\*

( College of Materials Science &amp; Engineering ,Department of Biomaterials ,Beijing University of Chemical Technology ,Beijing 100029 ,China )

**Abstract** :The controlled release formulations of imidacloprid were prepared by a melt method using two low viscosity-average-relative-molecular-mass poly( D ,L-lactic acid ) ( PLA ) alone or in combination with chitosan at different ratios ( 5:1 ,10:1 ,20:1 ,40:1 ) as matrix materials. The release kinetics of the formulations were investigated *in vitro*. The degradation of matrix in the formulations was estimated by determining the pH values of water samples obtained during release experiment ,and the erosion of matrices was evaluated by measuring the dry mass of the formulation residues collected at the end of the release experiment. The release mechanism was also evaluated by fitting the release data to a generalized model. The results indicated that the PLA with viscosity - average relative molecular mass of 3 595 and 10 306 could be used alone or in combination with chitosan for the controlled release of imidacloprid , showing a slow release controlled by diffusion and erosion and a fast release controlled by erosion. An increase in the relative molecular mass of PLA resulted in a reduction in the release rates of imidacloprid and a transition from an initial fast release followed by a slow release to an initial slow release followed by a fast constant release. Reduction in the relative molecular mass of PLA and the

\* 收稿日期 2006-07-06,定用日期 2006-09-19

基金项目 :教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留[2002]247)和北京化工大学青年教师科研基金项目(QN0131)

作者简介 :仲晓萍(1981-)女,山东省龙口市人,北京化工大学硕士研究生,师从赵静副教授,从事聚乳酸改性及其应用方面的研究。

联系人 :赵 静,副教授,英国纽卡斯尔大学哲学博士, E-mail: zhaojing@mail.buct.edu.cn.

incorporation of chitosan in PLA matrix could alter the degradation and erosion of PLA, and cause an earlier occurrence of the fast constant release. The incorporation of chitosan in the matrix of PLA with  $M_n$  of 10 306 at different ratios could alter the release water to neutral, the initial time of fast release from 117 h to 336 h and the  $t_{50}$  value from 228 h to 445 h. Low-relative-molecular-mass PLA-chitosan matrix could thus be useful to produce multifunctional controlled release formulations for seed treatment.

**Key words** : low-relative-molecular-mass poly( D, L-lactic acid )( PLA ); chitosan ; imidacloprid ; controlled release ; degradation ; erosion ; functional materials

**Foundation items** : The project is sponsored by the scientific research foundation for the returned overseas Chinese scholar, State Education Ministry ( JWSK - 2002 - 247 ) and the scientific research foundation for young teachers, Beijing University of Chemical Technology( QN0131 ).

聚乳酸( PLA )具有优良的生物相容性、生物可降解性,自身及其降解产物无毒,对环境不会造成污染,它作为生物医学材料、药物控释载体材料等得到广泛研究。聚乳酸用作药物或农药等的控释载体材料时,可通过调节聚乳酸的降解速率改变释放速率,提高药效。这些研究多集中在以高相对分子质量聚乳酸为载体的控释性能,释放机理多为扩散控制<sup>[1]</sup>,其中包括药物控释制剂,以及化肥(如尿素)和除草剂(如 2, 4-D 钠盐和敌草隆)的控释制剂<sup>[2,3]</sup>。

最近作者报道了低相对分子质量聚乳酸为载体用于除草剂除草定( bromacil )的控制释放,研究表明,该控释制剂呈现初期扩散控制的缓慢释放和随后降解和溶蚀控制的迅速释放的两阶段释放特性,而且降解和溶蚀是控制除草剂释放速率的关键因素<sup>[4]</sup>。具有这种独特释放规律的制剂适用于种子处理,能对种子到植株的生长发育不同阶段起到保护作用,初期缓慢释放不会伤害刚萌发的种子和幼苗,后期迅速释放能很好地保护不断生长的植株。

聚乳酸的酸自催化降解导致其相对分子质量下降,低相对分子质量的降解产物从基体中溶出,造成基体失重。有研究报道,通过乳酸与其他单体(如乙二醇<sup>[5]</sup>、乙醇酸<sup>[6]</sup>)共聚、聚乳酸与其他生物可降解聚合物(如甲壳素<sup>[7]</sup>或壳聚糖<sup>[8]</sup>等)共混,可调节聚乳酸的降解速率。聚乳酸与甲壳素或壳聚糖共混的研究主要集中在相对分子质量较高的聚乳酸及其共混体系的降解和溶蚀性能,极少涉及共混体系的释放性能。

考虑到低相对分子质量聚乳酸独特的释放特性,可以利用壳聚糖这种天然碱性多糖与聚乳酸共混,来改变因聚乳酸降解产物造成的基体内部微环境较低 pH 的状况,以调节聚乳酸的降解和溶蚀速率,进而调节其释药速率。另外,聚乳酸/壳聚糖共混体系除完成控释功能外,基体及其降解产物还能发挥自身的生物活性,如聚乳酸降解产物和壳聚糖可作为植物生长调节剂<sup>[9,10]</sup>,壳聚糖还可作为杀菌剂和土壤改良剂<sup>[10]</sup>。聚乳酸与壳聚糖共混载体可望制得释药速率可控、控释农药广泛的多功能型种子处理控释剂。

本文研究了以低相对分子质量聚乳酸及其与壳聚糖的共混物为载体,用于内吸性广谱杀虫剂——吡虫啉( imidacloprid )<sup>[11]</sup>的控制释放,探讨了共混体系中聚乳酸的黏均相对分子质量及其与壳聚糖的配比对降解性能、溶蚀性能、释药性能的影响。

## 1 实验部分

### 1.1 材料

壳聚糖:工业纯,山东金湖甲壳制品有限公司;吡虫啉:有效成分质量分数 $\geq 96\%$ ,江苏盐城利民化工厂;聚乳酸:以乳酸为原料,氯化亚锡为催化剂,采用熔融法实验室制备;氯化亚锡:AR,汕头市西陇化工厂;其他试剂均为 AR。752 紫外-可见光栅分光光度计:北京光学仪器厂;万用调节炉:上海树立仪器仪表厂。

### 1.2 聚乳酸及其与壳聚糖共混材料为载体的吡虫啉控释制剂制备

称取定量聚乳酸或一定质量比的聚乳酸( PLA )和壳聚糖( CTS )(含设计载药量,即吡虫啉的质量分数为 10%)将其充分研磨混合,熔融共混,冷却至室温。取 0.1 ~ 0.3 g 再次熔融,在盖玻片上涂片,得到控释制剂。控释制剂基体组成及其代码如表 1 所示。

### 1.3 吡虫啉控释制剂的载药量和包封率测定

吡虫啉控释制剂的载药量(吡虫啉质量分数)的测定采用二氯甲烷浸提法,将已称重的片剂溶于 10 mL 二氯甲烷中,待充分溶解后,转入 25 mL 容量瓶定容,取 0.2 mL 提取液稀释后,用紫外分光光度计测定稀释液吸光度,从吸光度-吡虫啉质量浓度标准曲线求出吡虫啉质量浓度,按下式计算载药量和包封率( EE ):

$$\text{载药量}(\%) = \frac{\rho \times 125 \times V}{m} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{包封率}(\%) = \frac{\text{载药量}}{\text{理论载药量}} \times 100\% \quad (2)$$

式中,  $\rho$  为吡虫啉质量浓度( g/L ),  $m$  为片剂质量( g ),  $V$  为稀溶液体积( L )。

### 1.4 吡虫啉控释制剂的体外释放实验

制剂在 30 ℃ 的 100 mL 去离子水中释放,每隔一定时间取样,并用新鲜去离子水完全置换浸泡液,使浸泡液中的吡虫啉质量浓度始终满足“渗漏”条件(‘sink’ conditions)。取出的水样在 λ = 270 nm 处测定吸光度,根据吡虫啉溶液的质量浓度与其吸光度呈线性关系的标准曲线,计算吡虫啉释放量,绘制累积释放量-时间的吡虫啉释放动力学曲线。

1.5 吡虫啉控释制剂的降解性能测定

在体外释放实验过程中,所采集水样的 pH 采用 pH 计测定。

1.6 吡虫啉控释制剂的溶蚀性能测定

释放实验结束后,收集残留制剂,并在室温下干燥至恒重后称重,载药制剂在释放过程中基体的质量损失率,即降解和溶出的聚乳酸占原有聚乳酸的质量分数,即为溶蚀率(E%),可由式 3 计算:

$$E\% = \frac{M_s - M_r - M_i}{M_s - M_i} \times 100\% \quad (3)$$

式中:Ms 为制剂释放前质量(mg);Mr 为制剂释放后质量(mg);Mi 为释放出吡虫啉的质量(mg)。

2 结果与讨论

2.1 吡虫啉控释制剂的载药量和包封率

以 m(PLA):m(CTS) = 5:1、10:1、20:1、40:1 为载体的吡虫啉控释制剂的载药量和包封率结果如表 1 所示。

表 1 聚乳酸及其与壳聚糖按不同质量比共混为载体的吡虫啉控释制剂的载药量和包封率

Table 1 The drug loading and encapsulation efficiency(EE) of the imidacloprid formulations based on poly(D,L-lactic acid) and the blend of PLA and chitosan at different ratios

Code	Composition of matrix	m(PLA): m(CTS)	Drug loading /%	EE/%
P <sub>1</sub>	PLA( M <sub>n</sub> = 3595 )	—	10.35	103.57
P <sub>2</sub>	PLA( M <sub>n</sub> = 10306 )	—	9.76	94.75
P <sub>1</sub> B <sub>2</sub>	PLA( M <sub>n</sub> = 3595 )&CTS	10:1	10.52	105.32
P <sub>2</sub> B <sub>1</sub>	PLA( M <sub>n</sub> = 10306 )&CTS	5:1	10.36	103.57
P <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	PLA( M <sub>n</sub> = 10306 )&CTS	10:1	10.51	105.14
P <sub>2</sub> B <sub>3</sub>	PLA( M <sub>n</sub> = 10306 )&CTS	20:1	10.31	103.12
P <sub>2</sub> B <sub>4</sub>	PLA( M <sub>n</sub> = 10306 )&CTS	40:1	9.75	97.52

在制剂组成经过两次熔融共混和充分搅拌均匀后,制剂中吡虫啉载药量与理论载药量很接近(≤ ±5%),说明实验采用的制样方法可行。实测的吡虫啉载药量用于计算吡虫啉累积释放量。

2.2 吡虫啉控释制剂的释药性能

低相对分子质量聚乳酸为载体的体系对吡虫啉具有一定的控制释放作用,提高聚乳酸的黏均相对分子质量可降低吡虫啉的释放速率,且使释放动力学呈现先缓慢释放后快速释放的两阶段特征,当聚

乳酸黏均相对分子质量从 3 595 升至 10 306 时,吡虫啉控释制剂的释放中值时间(累积释放量达到 50% 所对应的时间 t<sub>50</sub>)延长 4 倍,如图 1 所示。

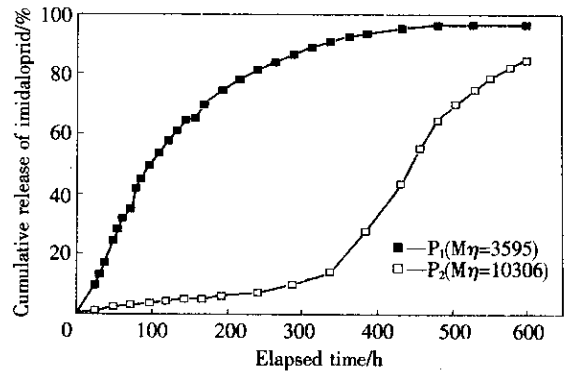


图 1 两种黏均相对分子质量聚乳酸为载体控释制剂的吡虫啉释放动力学曲线

Fig. 1 Release of imidacloprid from the formulations based on poly(D,L-lactic acid) with two different viscosity-average relative molecular masses (P<sub>1</sub> M<sub>n</sub> = 3 595 P<sub>2</sub> M<sub>n</sub> = 10 306)

图 2 为两种黏均相对分子质量聚乳酸及其与壳聚糖[m(PLA):m(CTS) = 10:1]共混为载体制剂的吡虫啉释放动力学曲线。

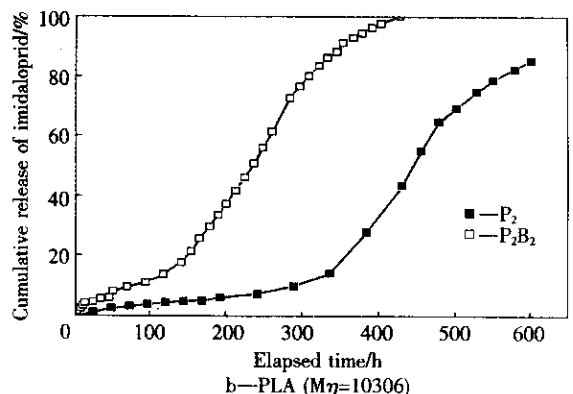
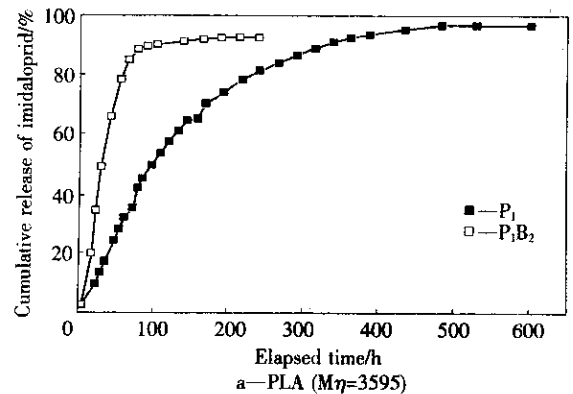


图 2 两种黏均相对分子质量聚乳酸及其与壳聚糖[m(PLA):m(CTS) = 10:1]共混为载体制剂的吡虫啉释放动力学曲线

Fig. 2 Release of imidacloprid from the formulations based on poly(D,L-lactic acid) with two different viscosity-average molecular masses and the blend of PLA and chitosan at the ratio 10:1

从图 2 可以看出,在两种黏均相对分子质量 ( $M\eta = 3\ 595$  和  $M\eta = 10\ 306$ ) 的 PLA 基体中加入壳聚糖 [ $m(\text{PLA}):m(\text{CTS}) = 10:1$ ],均可缩短吡虫啉的释放周期,两者中较高黏均相对分子质量制剂的释药时间(475 h)约为较低黏均相对分子质量制剂的 5 倍。壳聚糖的加入对二者释药性能的影响显著不同,在  $M\eta = 3\ 595$  的聚乳酸中添加壳聚糖,会进一步提高吡虫啉的释放速率。而在  $M\eta = 10\ 306$  的聚乳酸中添加壳聚糖,仅使快速持续释放阶段提前大约 200 h,但并未使这阶段的释放速率发生显著变化。从图 3 可以看出,随着壳聚糖在  $M\eta = 10\ 306$  的聚乳酸中添加质量比的增加,吡虫啉快速持续释放时刻提前的幅度加大,在 117 ~ 336 h 内可调节快速持续释放开始时刻,在 228 ~ 445 h 内可调节释放中值时间( $t_{50}$ )。

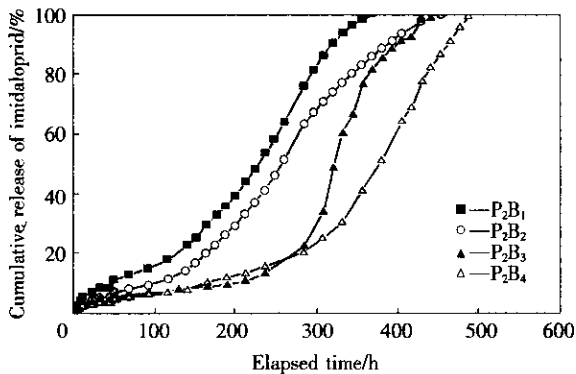


图 3 不同质量比的聚乳酸 ( $M\eta = 10\ 306$ ) 与壳聚糖共混材料为载体制剂的吡虫啉释放动力学曲线

Fig. 3 Release of imidacloprid from the formulations based on the blend of poly(D, L-lactic acid) ( $M\eta = 10\ 306$ ) and chitosan with different mass ratios

这些结果可解释为,基体中聚乳酸降解产物的存在造成体系 pH 降低,酸性环境便于壳聚糖溶解和溶出,使基体出现孔洞,有利于聚乳酸不完全降解产物和低聚物从基体中扩散和溶出。壳聚糖在聚乳酸 ( $M\eta = 10\ 306$ ) 基体中添加质量越多,基体中形成的孔洞越多,聚乳酸降解产物溶出越容易,吡虫啉持续快速释放阶段提前的幅度越大。而壳聚糖添加少的样品,只有较少聚乳酸降解产物从基体中溶出,药物释放缓慢,持续快速释放阶段滞后。

### 2.3 吡虫啉控释制剂的降解性能

聚乳酸降解产物从制剂向释放介质的溶出,会降低释放介质的 pH,其降解程度不同,水的 pH 降低程度也不同<sup>[4,8]</sup>。所以,测定释放介质的 pH,可以间接考察聚乳酸的降解程度。图 4 是制剂在吡虫啉快速释放阶段所采集释放介质的 pH 随释放时间的变化曲线。

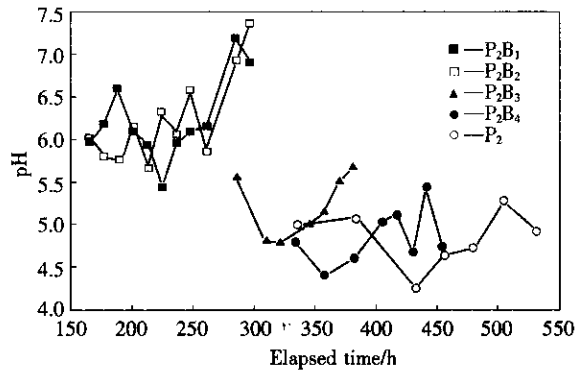


图 4 在释放过程中,浸泡不同质量比的聚乳酸 ( $M\eta = 10\ 306$ ) 与壳聚糖为载体的吡虫啉控释剂介质的 pH 变化

Fig. 4 pH of water samples collected during release experiment for the imidacloprid formulations based on PLA ( $M\eta = 10\ 306$ ) and the blend of PLA and chitosan at different mass ratios

可以看出,介质的 pH 随基体中聚乳酸与壳聚糖质量比的升高而降低。这是因为聚乳酸降解产物造成的低 pH 环境促使壳聚糖中的氨基质子化而溶解,溶解的壳聚糖及其降解产物(壳聚糖在酸性条件下易降解)会中和酸性微环境,使基体内部 pH 升高,壳聚糖对基体中微环境 pH 的调节作用随壳聚糖加入量的增加而加强。由于聚乳酸为酸催化降解,基体内部 pH 升高将减缓聚乳酸的降解。降解产物和壳聚糖的共同作用使介质的 pH 波动。

### 2.4 吡虫啉控释制剂的溶蚀性能

释放实验结束后,收集残留的吡虫啉控释制剂,将其干燥至恒重后称重计算溶蚀率,结果见表 2。

表 2 聚乳酸及其与壳聚糖按不同质量比共混为载体的吡虫啉控释制剂的溶蚀率

Table 2 The percentage of erosion of the imidacloprid formulations based on PLA and the blend of PLA and chitosan at different ratios

Code	Composition of matrix	$m(\text{PLA}):m(\text{CTS})$	Percentage of erosion / %
P <sub>1</sub>	PLA ( $M\eta = 3595$ )	—	31.04
P <sub>2</sub>	PLA ( $M\eta = 10306$ )	—	0.58
P <sub>1</sub> B <sub>2</sub>	PLA ( $M\eta = 3595$ ) & CTS	10:1	—
P <sub>2</sub> B <sub>1</sub>	PLA ( $M\eta = 10306$ ) & CTS	5:1	6.65
P <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	PLA ( $M\eta = 10306$ ) & CTS	10:1	4.58
P <sub>2</sub> B <sub>3</sub>	PLA ( $M\eta = 10306$ ) & CTS	20:1	2.14
P <sub>2</sub> B <sub>4</sub>	PLA ( $M\eta = 10306$ ) & CTS	40:1	1.47

表 2 表明,  $M\eta = 3\ 595$  的吡虫啉控释制剂的溶蚀率比  $M\eta = 10\ 306$  的制剂高出近 54 倍,可能是  $M\eta = 3\ 595$  的聚乳酸很快降解为乳酸单体或乳酸齐聚物而溶出,质量损失较大。而  $M\eta = 10\ 306$  的聚乳酸

降解产物相对分子质量仍较高,不能从基体中溶出所致。溶蚀率随基体中壳聚糖质量比增加而增加,证明壳聚糖可以促进聚乳酸基体的溶蚀。

### 2.5 吡虫啉控释制剂的释药机理

用 Ritger-Peppas 方程<sup>[12]</sup>:  $Q = kt^n$  (式中  $Q$  为累积释药质量分数,  $t$  为释放时间)对释放实验所得数据进行回归。Ritger-Peppas 指出,式中  $n$  可用来描述药物的释放机理:对于片状制剂,当  $n=0.5$  时,药物的释放机理为 Fickian 扩散;当  $0.5 < n < 1$  时,药物释放机理为 non-Fickian 扩散,药物从制剂中的释放为扩散和骨架溶蚀共同作用;当  $n > 1$  时,药物

释放为 Super Case - II 型传递机理,药物释放可能由骨架溶蚀控制。

表 3 表明聚乳酸为载体药物的释放机理与聚乳酸的相对分子质量有关。在  $M_n = 3\ 595$  的聚乳酸载体中添加壳聚糖会影响其药物释放机理,使扩散和溶蚀共同控制的阶段消失,溶蚀控制整个释放阶段。而在  $M_n = 10\ 306$  的聚乳酸载体中添加壳聚糖不会影响其药物释放机理,释放初期的缓慢释放阶段由扩散和溶蚀共同控制,其后的快速释放阶段由溶蚀控制。

表 3 吡虫啉控释制剂的释放数据回归方程

Table 6 The curve fitting results obtained for the imidacloprid formulations

Code	Elapsed time/h	Cumulative release of imidacloprid/%	Formula obtained from curve fitting	Correlation coefficient	Mechanism
P <sub>1</sub>	0 ~ 60	0 ~ 32	$\ln Q = 1.27799 \ln t - 2.22756$	0.9999	Erosion
	78 ~ 132	41 ~ 61	$\ln Q = 0.71011 \ln t + 0.65366$	0.9982	Diffusion&Erosion
P <sub>1</sub> B <sub>2</sub>	0 ~ 42	0 ~ 65	$\ln Q = 1.80487 \ln t - 2.22756$	0.9999	Erosion
P <sub>2</sub>	0 ~ 192	0 ~ 6	$\ln Q = 0.67577 \ln t - 1.77459$	0.9969	Diffusion&Erosion
	336 ~ 480	13 ~ 64	$\ln Q = 4.31709 \ln t - 22.43618$	0.9976	Erosion
P <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	0 ~ 117	0 ~ 8	$\ln Q = 0.80839 \ln t - 0.67832$	0.9986	Diffusion&Erosion
	153 ~ 250	14 ~ 65	$\ln Q = 1.96041 \ln t - 6.78630$	0.9986	Erosion

### 3 结论

低相对分子质量聚乳酸及其与壳聚糖的共混材料为载体可用于吡虫啉的控制释放,具有扩散和溶蚀共同控制的缓慢释放和溶蚀控制的快速释放的两阶段释放特性。提高聚乳酸的相对分子质量可以减缓吡虫啉的释放,发生从初期快速释放和后期减速释放,到初期缓慢释放和随后快速持续释放的转变。

在聚乳酸基体中加入壳聚糖可调节制剂的降解、溶蚀和释药性能。在  $M_n = 10\ 306$  聚乳酸载体中加入壳聚糖,可以调节基体微环境的 pH,当聚乳酸与壳聚糖的质量比为 5:1 时,可使释放介质水的 pH 约为中性。壳聚糖加入质量增加,释放介质 pH 上升、基体溶蚀率加大、吡虫啉快速释放阶段的提前幅度增大,但快速释药阶段的释放速率变化不显著。

### 参考文献:

[1] Göpferich A. Polymer degradation and erosion: mechanisms and applications [ J ]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1996, 42( 1 ): 1 - 11.

[2] Hanafi M M, Eltaib S M, Ahmad M B. Physical and chemical characteristics of controlled release compound fertilizer [ J ]. European Polymer Journal, 2000, 36: 2081 - 2088.

[3] Taki S, Badens E, Charbit G. Controlled release system formed by

supercritical anti-solvent coprecipitation of a herbicide and a biodegradable polymer [ J ]. Journal of Supercritical Fluids, 2001, 21: 61 - 70.

[4] Zhao J, Wilkins R M. Low molecular weight polylactic acid as a matrix for the delayed release of pesticides [ J ]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53: 4076 - 4082.

[5] 张景勃, 陆彬. 聚乳酸及其共聚物在药物释放系统中的研究进展 [ J ]. 国外医药 - 合成药、生化药、制剂分册, 2000, 21( 5 ): 310 - 313.

[6] 黄相丽, 张强. 聚乳酸/聚乙醇酸微球控释系统研究进展 [ J ]. 山东医药, 2006, 46( 11 ): 75 - 76.

[7] 陈长春, 程海涛, 孙康等. 生物可吸收性甲壳素纤维增强聚乳酸复合材料体内体外降解性研究 [ J ]. 生物医学工程学杂志, 2002, 17( 2 ): 117 - 121.

[8] 唐舫成, 孔力. 开发全生物降解材料 - 聚乳酸/壳聚糖 [ J ]. 塑料包装, 2000, 10( 1 ): 49 - 53.

[9] Chang Y N, Mueller R E, Jannotti E L. Use of low MW polylactic acid and lactide to stimulate growth and yield of soybeans [ J ]. Plant Growth Regulation, 1996, 19: 223 - 232.

[10] 李晓玲, 王欢, 栗原博等. 壳聚糖细胞微囊的结构表征及其功能活性 [ J ]. 华西药杂志, 2006, 21( 1 ): 1 - 5.

[11] 刘漪, 石德清. 吡虫啉的研究与进展 [ J ]. 高等函授学报( 自然科学版 ), 2004, 17( 1 ): 6 - 9.

[12] Ritger P L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices [ J ]. Journal of Control Release, 1987, 5( 1 ): 37 - 44.