

文章编号: 1000-5862(2016)01-0093-05

# P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球的表征与药物释放研究

邱宏伟<sup>1,2</sup>, 曹江平<sup>1,2</sup>, 魏娟娟<sup>1,2</sup>

(1. 宁夏师范学院化学与化学工程学院, 宁夏 固原 75600; 2. 宁夏师范学院六盘山资源工程技术研究中心, 宁夏 固原 756000)

**摘要:** 磁性高分子微球是利用微胶囊化方法, 使有机高分子与无机磁性粒子 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 结合起来形成的具有磁响应性的高分子微球. 对以聚(甲基丙烯酸-co-丙烯酰胺) (P(MAA-co-AAm)) 为高分子基材、四氧化三铁(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) 为磁性内核通过化学方法制备的 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性复合微球性能进行了表征. 扫描电镜(SEM) 照片显示, 复合微球呈现明显的交联结构特征, 分散性较好. 将茶碱负载到 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性交联复合微球上, 对其药物释放情况研究表明, 在 pH 值为 7.4 的碱性缓冲溶液及去离子水中茶碱释放速率较快, 在 8 h 左右达到释放平衡; 而在 pH 值为 1.4 的酸性缓冲溶液中, 茶碱的释放缓慢, 表明 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性复合微球有很好的 pH 值响应性. 因此, 载药交联微球在酸性胃液和碱性肠道液中能够自动调节药物释放速率, 具有靶向药物释放效果. P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性微球可做靶向药物载体.

**关键词:** 四氧化三铁; 交联结构; 磁性微球; 药物控制释放

**中图分类号:** TU 375 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2016.01.17

## 0 引言

磁性高分子微球是指用化学或物理方法将磁性粒子包覆于高分子材料内部或分散在表面形成的具有单分散、微米级、功能性的小球<sup>[1-2]</sup>. 磁性高分子微球除了具有普通高分子微球的特性, 如表面具有反应性官能团(—OH, —COOH, —NH<sub>2</sub>, —CHO 等)<sup>[3]</sup>、比表面积大、吸附性强等特性外, 还具有磁响应性, 能在外加磁场作用下与介质分离, 又能在撤消外加磁场时重新分散到介质中, 可以作为分离材料和载体, 因而在细胞的标记与分离、免疫分析、靶向药物、有机合成载体等方面<sup>[4-6]</sup> 显示出巨大的应用前景, 引起了人们广泛关注, 成为生物医用材料领域的研究热点.

近年来靶向药物控制释放体系是生物医用高分子材料研究的热点之一, 载药高分子磁性微球是其中的一个研究重点, 载药高分子磁性微球注入人体后, 经外加磁场导向定位到人体疾病部位, 然后释放药物, 使药物富集到患病区域, 做到有的放矢, 提高了药物利用率, 降低了用药量, 减少了药物对人体

正常器官的毒副作用. 同时利用高分子材料上的官能团具有酸敏或温敏等特性, 达到药物控制释放的目的, 延长药物作用时间, 或者利用人体不同部位的温度、pH 值的差异, 使载药高分子微球在患病部位释放药物, 使其具有靶向功能. 本文选用具有良好生物相容性的 P(MAA-co-AAm) 做为药物载体, 茶碱做为模拟药物, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 做为磁性内核, 制得负载茶碱的 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性复合微球, 并对其药物控制释放行为进行了研究.

## 1 实验部分

### 1.1 实验药品

氢氧化钠(NaOH)、磷酸(H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)、盐酸(HCl)均为分析纯, 购自成都科龙化工试剂厂; 二水合磷酸二氢钠(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O)、十二水合磷酸氢二钠(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O)均为分析纯, 购自西安化学试剂厂; 氯化钠, 分析纯, 购自上海埃彼化学试剂有限公司; 茶碱(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>), 分析纯, 购自阿拉丁试剂公司.

收稿日期: 2015-10-15

基金项目: 宁夏自然科学基金(NZ12226)和宁夏高等学校科学研究(宁教高【2011】263号文件)资助项目.

作者简介: 邱宏伟(1976-), 男, 黑龙江省牡丹江市人, 讲师, 博士, 主要从事功能高分子材料方面的研究.

## 1.2 实验仪器

真空干燥箱, DZF-6050型, 上海一恒科学仪器有限公司; 超声波发生器, SK3300LHC型, 上海贝善工业设备有限公司; 高速台式离心机, TGL-16B型, 上海龙捷仪器设备有限公司; 冷冻干燥机, VFD1000型, 北京博医康实验仪器有限公司; 酸度计, PHS-25型, 上海雷磁仪器厂; 紫外-可见分光光度计, TU-1901型, 北京普析通用设备有限公司.

## 1.3 样品的制备

P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>磁性复合微球的制备过程参见文献[7].

## 2 实验表征

### 2.1 扫描电子显微镜分析

使用日本电子公司生产的 JEOL JSM-5900 LV 型扫描电子显微镜观察 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、氨基化 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的形貌、粒径大小和分布状态.

将 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球在去离子水中浸泡 7 d, 然后用冷冻干燥机在 -50 °C 冷冻干燥 24 h, 保持样品形貌. 使用荷兰 FEI 公司的 Quanta200 型环境扫描电子显微镜观察样品的形貌、粒径大小和分布状态.

### 2.2 热分析

采用德国 NETZSCH 公司生产的型号为 209 F1 的热分析仪研究 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球的热稳定性及 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 含量. 实验条件是: 在束流 50 mL·min<sup>-1</sup> 空气气氛下, 以 10 °C·min<sup>-1</sup> 的升温速度从 40 °C 加热到 800 °C. 温度准确度: ±0.1 °C; 温度精度: ±0.05 °C.

### 2.3 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球的 pH 值敏感行为研究

2.3.1 缓冲溶液的配制 用盐酸、磷酸、氢氧化钠、二水合磷酸二氢钠、二水合磷酸氢二钠配制缓冲溶液, pH 值分别为 1.4、2.8、8.6 和 11.0. 将缓冲溶液的离子强度用氯化钠调至相同值  $I = 0.2 \text{ M}^{[8]}$ , 溶液的 pH 值用 TP-310 型酸度计测定.

2.3.2 磁性微球的粒径的测量 采用美国布鲁克海文仪器公司 BI-90Plus 型激光粒度仪研究在不同 pH 值溶液中 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球的粒径大小变化, 从而研究磁性微球 pH 值敏感行为.

### 2.4 药物的负载与释放

2.4.1 标准工作曲线的测定 称取 0.25 g 茶碱,

放入 50 mL 容量瓶中, 加入去离子水溶解至容量瓶刻度, 得  $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的茶碱溶液. 另外准备 7 个 50 mL 容量瓶, 从  $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的茶碱溶液中用移液枪分别移取不同量的茶碱溶液置于 50 mL 容量瓶中, 稀释至容量瓶刻度, 得到浓度分别为  $1.0 \times 10^{-3}$ 、 $2.0 \times 10^{-3}$ 、 $4.0 \times 10^{-3}$ 、 $6.0 \times 10^{-3}$ 、 $8.0 \times 10^{-3}$ 、 $1.0 \times 10^{-2}$  和  $1.2 \times 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的茶碱溶液. 采用紫外分光光度计在吸收光波长为 272 nm 处测定吸光度  $A$ , 以溶液的浓度  $c$  为横坐标, 吸光度  $A$  为纵坐标作图, 得到茶碱溶液的标准工作曲线.

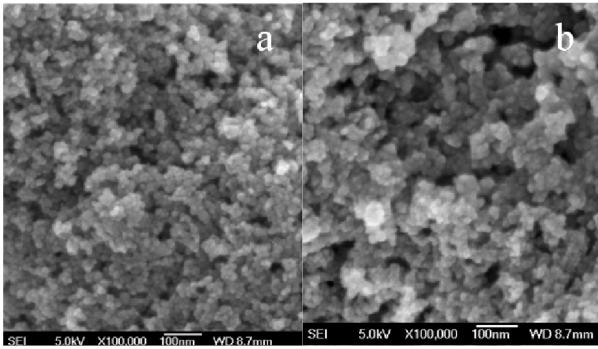
2.4.2 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球对茶碱的吸附 将一定量的 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球置于  $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的茶碱的水溶液中, 在室温下浸泡 3 d. 将已吸附茶碱的 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球在真空状态下干燥至衡重, 最后得到含有茶碱的 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球.

2.4.3 药物释放 称取 3 份一定质量含有茶碱的 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球, 分别放入 100 mL 容量瓶中, 以 pH 值为 1.4 和 7.4 的缓冲溶液和去离子水做为药物缓释溶液, 分别加入到 100 mL 容量瓶中至容量瓶刻度, 再将这 3 个容量瓶置于 37 °C、震荡频率  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  的恒温震荡器中. 每隔一段时间取一定量药物缓释溶液, 测定取出溶液在波长 272 nm 处的吸光度, 用茶碱溶液标准工作曲线的线性回归方程定量计算茶碱溶液的浓度. 线性回归方程为  $A = K_1 c + K_0$ , 其中  $K_1 = 72.73311$ ,  $K_0 = 0.03363$ .

## 3 结果与讨论

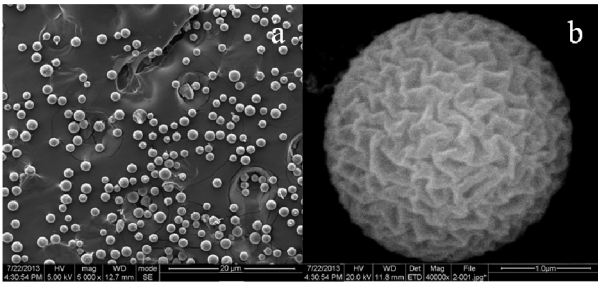
### 3.1 扫描电镜分析

图 1 是用场发射扫描电镜拍的各种纳米粒子粉末. 图 1(a)、图 1(b) 分别是 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子、氨基化的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子, 它们都有圆球的特征和较均一的尺寸, 它们的粒径范围分别在 12 ~ 16 nm 和 17 ~ 20 nm. 平均粒径分别为 12.5 nm 和 18.0 nm. 图 2 是 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球形貌的扫描电镜图. 由图 2(a) 和图 2(b) 可见 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 是均一的、分散良好的圆球, 粒径在 1.5 ~ 2.3 μm 之间, 平均粒径 2.0 μm (可能由于溶胀后冷冻干燥, 偏离了实际尺寸). 同时, 从图 2(b) 可见, 磁性交联微球的表面有大量的网孔, 由于网孔内外药物浓度的不同, 这使水能够扩散进交联网孔里或者药物从交联网络里扩散出来.



( a) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; ( b) 氨基化的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

图 1 场发射扫描电镜图



( a) 、( b) P( MAA-co-AAm) /Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球.

图 2 环境扫描电镜图

### 3.2 热失重分析

磁性高分子微球空气氛下的热重曲线如图 3 所示,用于检测热稳定性及磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 在微球中的含量,曲线大致分 3 段,在 120 °C 以前有 1.25% 的质量损失,这可能是残留的水分;在 250 ~ 350 °C 的质量损失可能是 P( MAA-co-AAm) 侧链—COOH、—CONH<sub>2</sub> 的损失,在 350 ~ 480 °C 的质量损失可能是 P( MAA-co-AAm) 聚合物的主链的损失;480 °C 之后质量保持恒定,剩余的就是不能分解的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,残余含量为 26.30% ,高于 MAA、AAm 与 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的投料比,这可能是聚合时部分单体发生自聚或共聚生成白球或低聚物,经过多次洗涤产物,将白球和低聚物洗掉,所以磁性微球的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 含量更高.

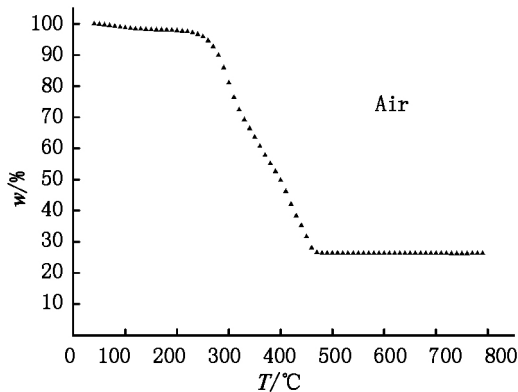


图 3 P( MAA-co-AAm) /Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球的 TG 图

### 3.3 P( MAA-co-AAm) /Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球的 pH 敏感行为研究

图 4 是不同 pH 值溶液中磁性复合微球的粒径变化情况图.从图 4 中可以看到:随着缓冲溶液 pH 值的增加(由酸性到碱性),微球的粒径逐渐增大,其平衡溶胀度在中性和碱性介质中明显大于酸性介质中.当溶液 pH 值为 1.4 ~ 2.8 时磁性微球的大小基本没变;当溶液 pH 值为 2.8 ~ 7.0 时,粒径快速增加;当溶液 pH 值为 7.0 ~ 8.7 时,粒径变化很小;当溶液 pH 值继续增大,粒径几乎不变.这是由于磁性微球上的官能团羧基会随着 pH 值的不同,选择性接受或释放质子,在 pH 值为 7.0、8.7 和 11.0 条件下, PMAA 聚合物交联网络中的官能团羧基逐步电离,引起静电排斥,使得网孔结构扩大,而在酸性缓冲溶液( pH 值为 1.4) 中,由于 PMAA 聚合物交联网络中氢键的形成,使得网孔收缩<sup>[9-10]</sup>.

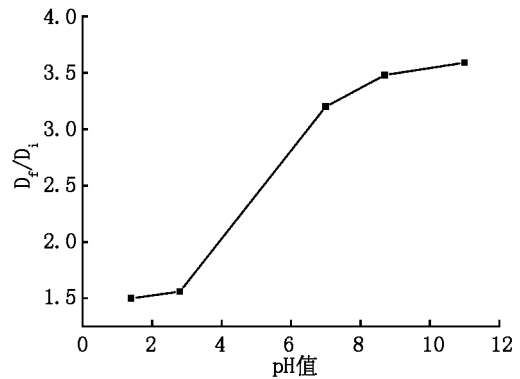


图 4 磁性微球在不同 pH 值溶液粒径平均变化图

### 3.4 P( MAA-co-AAm) /Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球的药物缓释行为研究

为了研究载药的 P( MAA-co-AAm) /Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球在不同 pH 值溶液中的药物释放情况,选择 3 种缓释溶液:去离子水( pH 值为 7.0)、类似酸性胃液缓冲溶液( S 溶液, pH 值为 1.4) 和类似碱性肠道液缓冲溶液( I 溶液, pH 值为 7.4),研究茶碱的缓释情况.

负载药物的交联微球的释药量通过 Peppas 公式<sup>[12]</sup>计算:

$$M_t/M_\infty = kt^n, \tag{1}$$

其中  $M_\infty$  为附载的药物总量;  $M_t$  为在  $t$  时刻总的药物释放量;  $k$  为特征常数;  $n$  为特征指数.

由茶碱的缓释图 5 可知,茶碱在碱性缓冲溶液和去离子水中的释放速率要高于在酸性溶液中的释放速率,而且达到释放平衡的速度快,8 h 基本达到释放平衡.而在酸性条件下的释放速率最慢,8 h 内药物释放率不到 70%.不同的释放速率是由

P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球的溶胀性能及 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球中药物成分的溶出速度共同决定的. 该 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球属于 pH 值敏感型, 在碱性缓冲溶液(I 溶液)的溶胀度要大于在酸性缓冲溶液(S 溶液)中的溶胀度, 使药物在碱性条件下更容易释放出来. 这是因为在碱性溶液中, 微球的交联高分子链上的羧酸根发生了电离, 由于羧酸根离子之间的静电排斥, 导致高分子链向外伸展, 从而增加了 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球的溶胀度, 药物的释放量也比酸性条件下高. 由此可见, 缓冲溶液的碱性越强, 溶胀速度越快, 溶胀度也越高; P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性微球的溶胀性能越好, 水分子的流动性越强, 释药速度也越快.

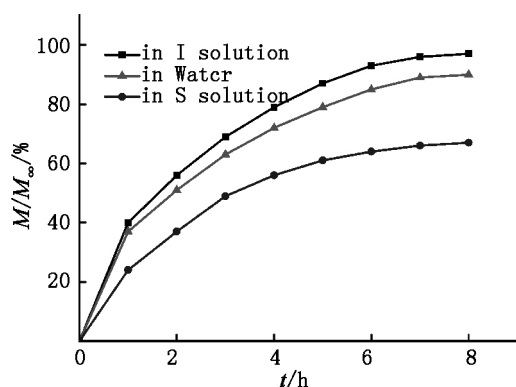


图5 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 吸附的茶碱在不同溶液中的释放曲线

Ritger-Peppas 公式是计算溶质扩散系数的常用公式<sup>[13]</sup>, 可用来研究药物传输机理.

表1 药物释放数据的线性回归方程和动力学参数

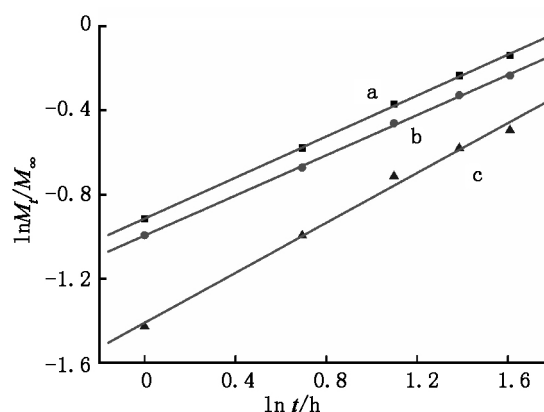
介质	回归方程	$R^2$	$n$	$\ln(k)$
I 溶液	$y_1 = 0.4868x - 0.9145$	0.9996	0.4868	-0.9145
去离子水	$y_2 = 0.4768x - 0.9953$	0.9993	0.4768	-0.9953
S 溶液	$y_3 = 0.5929x - 1.4094$	0.9932	0.5929	-1.4094

## 4 结论

P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性复合微球的扫描电镜(SEM)结果表明, 复合微球呈现明显的交联结构特征, 分散性较好. 用茶碱做的药物释放实验表明, 在 pH 值为 7.4 的碱性缓冲溶液和去离子水中茶碱释放速率较快, 在 8 h 左右达到释放平衡; 而在 pH 值为 1.4 的酸性缓冲溶液中, 茶碱释放速率慢, 8 h 药物释放率不到 70%, 说明 P(MAA-co-

$$\ln(M_t/M_\infty) = \ln(k) + n \ln(t). \quad (2)$$

对 Peppas 公式方程两边取自然对数导出 Ritger-Peppas 公式(公式(2)). 由图5选取的数据点取自然对数, 将所得数据点线性拟合得到图6, 图6中所得拟合直线的截距就是特征常数  $k$ , 斜率就是特征指数  $n$ . 当  $n \leq 0.5$  时, 药物扩散适用 Fickian 扩散定律; 当  $0.5 < n < 1.0$  时, 不适用 Fickian 扩散定律. 表1是药物释放数据线性回归方程的动力学参数. 由表1可知, 在去离子水和碱性缓冲溶液中,  $n < 0.5$ , 药物扩散机理适用 Fickian 扩散定律; 在酸性缓冲溶液中,  $n > 0.5$ , Fickian 扩散定律不适用. 载药交联微球在酸性胃液和碱性肠道液能够自动调节药物释放速率, 具有靶向药物释放效果, 所以交联磁性微球可做为靶向药物载体.



(a) I 溶液; (b) 去离子水; (c) S 溶液.

图6 药物释放数据的线性回归方程图

AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 有明显的 pH 值响应性, 载药交联微球在酸性胃液和碱性肠道液中能够自动调节药物释放速率, 具有靶向药物释放效果, 所以 P(MAA-co-AAm)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 交联磁性微球可做为靶向药物载体.

## 5 参考文献

- [1] Suslick K S, Fang Mingming, Hyeon T. Sonochemical synthesis of iron colloids [J]. J Am Chem Soc, 1996, 118 (47): 11960-11961.
- [2] 徐辉, 张国亮, 张风宝. 免疫磁性微球微球的研究 [J].

- 化学工业与工程 2003 20(1):27-32.
- [3] Zborowski M ,Moore L R ,Williams P S ,et al. Separations based on magnetophoretic mobility [J]. Sep Sci Technol , 2002 37(9) : 3611-3633.
- [4] Toublan F J ,Bopart S ,Suslick K S. Tumor targeting by surface-modified protein microspheres [J]. J Am Chem Soc 2006 128(11) : 3472-3473.
- [5] Shao Mingfei ,Ning Fanyu ,Zhao Jingwen ,et al. Preparation of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@ layered double hydroxide core-shell microspheres for magnetic separation of proteins [J]. J Am Chem Soc 2012 134(2) : 1071-1077.
- [6] 李咏兰 ,吕桂术 ,弓剑 等. 纳米磁性微粒固定化纤维素酶及水解秸秆的研究 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版 2011 35(6) : 574-578.
- [7] 邱宏伟. P( MAA-co-AAm) /Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 高分子磁性复合材料的制备与性能研究 [J]. 黑龙江大学学报: 自然科学版 2012 29(6) : 797-803.
- [8] Chen Shilan ,Liu Mingzhu ,Jin Shuping ,et al. Synthesis and swelling properties of pH-sensitive hydrogels based on chitosan and poly( methacrylic acid) semi-interpenetrating polymer network [J]. J Appl Polym Sci ,2005 ,98(4) : 1720-1726.
- [9] Zhang Kaipu ,Luo Yanling ,Li Zhanging. Synthesis and characterization of a pH- and ionic strength-responsive hydrogel [J]. Soft Mater 2007 5(4) : 183-195.
- [10] 卫世乾 ,俞嫣茹 ,张立科. 紫外-可见光度法测定茶碱缓释片中茶碱的研究 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版 2012 36(2) : 205-208.
- [11] Liu Zhanqing ,Luo Yanling ,Zhang Kaipu. P( AAm-co-MAA) semi-IPN hybrid hydrogels in the presence of PANI and MWNTs-COOH: improved swelling behavior and mechanical properties [J]. J Biomater Sci: Polym Ed 2008 , 19(11) : 1503-1520.
- [12] Ricka J ,Tznaka T. Swelling of ionic gels: quantitative performance of the Donnan theory [J]. Macromolecules , 1984 17(12) : 2916-2921.
- [13] Serra L ,Domenech J ,Peppas N A. Drug transport mechanisms and release kinetics from molecularly designed poly( acrylic acid-g-ethyleneglycol) hydrogels [J]. Biomaterials 2006 27(31) : 5440-5451.

## The Characterization and Drug Release Behavior Research of P( MAA-co-AAm) /Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> as Polymer Magnetic Microsphere

DI Hongwei<sup>1,2</sup> ,CAO Jiangping<sup>1,2</sup> ,WEI Juanjuan<sup>1,2</sup>

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering ,Ningxia Teachers University ,Guyuan Ningxia 760000 ,China;

2. Engineering and Technology Research Center of Liupanshan Resources ,Ningxia Normal University ,Guyuan Ningxia 756000 ,China)

**Abstract:** Magnetic polymer microsphere is a polymeric microsphere with magnetic response prepared by combining polymers with inorganic magnetic materials Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> based on a microencapsulation method. It can be observed by SEM that P( MAA-co-AAm) / Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> microspheres have an obvious cross-linked mesh structure with good distribution. The drug controlled release experiment with theophylline indicated that the release rate in pH 7.4 buffer solution and the distilled water were more rapid ,and the drug controlled release reach the balance in about 8 hours. However ,the drug controlled release rate in pH 1.4 buffer solution is very small ,indicated that P( MAA-co-AAm) / Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> microspheres have obvious pH response ,so the crosslinked microspheres loaded drug can automatically adjusted with the drug release rate in acidic gastric juice and alkaline gut ,and have the target drug release effect. P( MAA-co-AAm) / Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> crosslinked magnetic microsphere can be used as the target drug delivery carrier.

**Key words:** Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; cross-linked structure; magnetic microspheres; controlled drug release

(责任编辑: 刘显亮)