

# pH 响应性阿维菌素/介孔硅的一步合成与释药性能

沈之川, 梁志铿, 周红军\*, 周新华, 徐 华, 陈铎耀

(仲恺农业工程学院 化学化工学院, 广州市农业化学品高效利用重点实验室, 广东 广州 510225)

**摘要:** 以三嵌段共聚物 F127 [(EO)<sub>106</sub>(PO)<sub>70</sub>(EO)<sub>106</sub>] 为模板剂, 正硅酸甲酯 (TMOS) 为硅源, 阿维菌素 (AVM) 为模型药物, 通过一步法合成了载药介孔硅材料 (AVM/HOMS), 采用铜、锌、锰 3 种金属离子改性, 制备了具有 pH 响应性的缓释材料 AVM/Zn-HOMS、AVM/Cu-HOMS 和 AVM/Mn-HOMS, 借助 FTIR、SEM、N<sub>2</sub> 吸附-脱附法和 TGA 表征了缓释材料, 并研究了其在不同 pH 下的释放行为。结果表明: AVM/Zn-HOMS、AVM/Cu-HOMS 和 AVM/Mn-HOMS 材料表面分别呈现层状、疏松多孔状以及气泡状结构, 比表面积分别为 308.581、101.218 和 318.011 m<sup>2</sup>/g, 氮气吸附-脱附等温线类型为具有 H2 型滞后环的 Langmuir IV 型。AVM/Zn-HOMS 和 AVM/Cu-HOMS 呈现良好的 pH 响应性, AVM/Mn-HOMS 则未表现出明显的 pH 响应性, 3 种材料的缓释行为均可用 Higuchi 动力学模型描述, 释放过程受扩散机制控制。

**关键词:** 一步法; 阿维菌素; pH 响应性; 缓释; 功能材料

中图分类号: TQ450.6 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214(2018)07-1126-05

## One-Step Synthesis and Drug Release of pH-responsive Avermectin/Mesoporous Silica

SHEN Zhi-chuan, LIANG Zhi-keng, ZHOU Hong-jun\*,  
ZHOU Xin-hua, XU Hua, CHEN Hua-yao

(Guangzhou Municipal Key Laboratory of Efficient Use of Agricultural Chemicals, College of Chemistry and Chemical Engineering, Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510225, Guangdong, China)

**Abstract:** Avermectin/mesoporous silica (AVM/HOMS) was prepared via one-step method by using F127 [(EO)<sub>106</sub>(PO)<sub>70</sub>(EO)<sub>106</sub>] as template agent, methyl silicate (TMOS) as silicon source, avermectin as model drug. Subsequently, copper, zinc and manganese ions were used to modify the resultant material. Finally, three kinds of pH-responsive sustained release materials (AVM/Zn-HOMS, AVM/Cu-HOMS and AVM/Mn-HOMS) were obtained. The prepared materials were characterized by FTIR, N<sub>2</sub> adsorption-desorption, SEM and TGA. And their release behavior under different pH values was studied. The results showed that the surface of AVM/Zn-HOMS, AVM/Cu-HOMS and AVM/Mn-HOMS were stratiform, multihole and bubbly, respectively. The specific surface areas of AVM/Zn-HOMS, AVM/Cu-HOMS and AVM/Mn-HOMS were 308.581, 101.218 and 318.011 m<sup>2</sup>/g. The N<sub>2</sub> adsorption-desorption isotherms of the three samples were the Langmuir IV type with hysteresis loops type H2. AVM/Zn-HOMS and AVM/Cu-HOMS showed excellent sensitivities to pH, while AVM/Mn-HOMS exhibited no obvious pH responsiveness. The release process of these materials could be described by Higuchi kinetic model and was controlled by diffusion mechanism.

**Key words:** one-step method; avermectin; pH responsive; sustained release; functional materials

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (21576303 and 21606262); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2016A030313375)

收稿日期: 2017-08-11; 定用日期: 2017-11-22; DOI: 10.13550/j.jxhg.20170652

基金项目: 国家自然科学基金 (21576303, 21606262); 广东省自然科学基金 (2016A030313375)

作者简介: 沈之川 (1992—), 男, 硕士生。联系人: 周红军 (1975—), 男, 教授, 电话: 020-89003329, E-mail: hongjunzhou@163.com。

介孔硅材料具有大的比表面积和高度有序的孔道结构, 其生物相容性好, 可作为医药和农药缓释载体<sup>[1-2]</sup>。为赋予其环境响应性, 通常采用后嫁接法和共缩聚法对介孔硅表面修饰改性<sup>[3]</sup>。Tian<sup>[4]</sup>等采用甲基丙烯酸丙酯和聚乙二醇改性介孔硅, 发现酸性环境能够提高喜树碱的缓释速率。Jin<sup>[5]</sup>等采用硅烷偶联剂和异丙基丙烯酰胺-丙烯酸共聚物改性介孔硅, 并将其用于布洛芬的负载和缓释研究, 发现体系在 pH=2 时缓释速率较快。本课题组<sup>[6-7]</sup>采用共缩聚法构筑功能化介孔硅-金属-农药缓释材料, 利用具有电子空轨道的金属离子与模型农药之间的配位作用赋予体系 pH 响应性, 使农药能够根据昆虫体液与环境 pH 的差异而以不同的速率释放。

虽然借助后嫁接法和共缩聚法能够赋予农药缓释材料 pH 响应性, 但制备周期长, 不利于缓释材料的应用。与之相比, 在抗癌药物缓释材料制备过程中应用广泛的一步法<sup>[8]</sup>, 由于作为模板剂的阳离子表面活性剂或嵌段共聚物可与抗癌药物产生协同作用且无需去除, 具有合成周期短的优点, 但采用此法制备农药缓释材料的研究尚未完全展开。Son<sup>[9]</sup>等利用硅源前驱体正硅酸乙酯在 25 °C, 酸性条件下与表面活性剂 F127 快速自组装, 并在反应过程中添加非离子型药物 C<sub>2</sub>-神经酰胺, 形成载药的聚合物-介孔硅材料。此外, Chen<sup>[10-12]</sup>等通过在硅源自组装过程中引入金属离子, 利用其与表面活性剂如三嵌段聚合物的聚环氧乙烷链段上的氧原子的孤对电子发生配位作用, 而金属离子剩余的空轨道可进一步与含有 N、O、P、S 等元素的农药分子产生配位键, 共同构筑具有 pH 响应性的介孔硅-金属-农药缓释材料。

阿维菌素<sup>[13]</sup>是一种大环内酯双糖类生物农药, 由于其具有低毒性和杀虫高效性, 在农业和畜牧业均有应用, 其结构组成中含有大量的含氧芳杂环, 氧原子上的孤对电子可与缓释体系中金属离子的空轨道形成配位键, 因而, 可作为借助配位作用而产生 pH 响应性的缓释材料的模型药物。

本文根据阿维菌素特有的含氧芳杂环结构, 借鉴一步法合成法, 以 F127 为模板剂, 金属离子为“桥梁”, 设计配位缓释材料控制模型药物阿维菌素的释放, 并考察了其释放特性。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

聚醚 F127、正硅酸甲酯, AR, 阿拉丁试剂有限公司; CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O、ZnCl<sub>2</sub> 和 MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, AR, 天津市福晨化学试剂厂; 无水乙醇、甲醇, AR, 天津市大茂化学试剂厂; 质量分数 36% 的浓盐酸, AR,

广州化学试剂二厂; 阿维菌素原药, CP (质量分数 ≥97%), 河南凯瑞农化工产品有限公司。

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器, 巩义市予华仪器公司; RE-52AA 型旋转蒸发器, 上海亚荣生化仪器厂; T6 新世纪型紫外-可见分光光度计, 北京普析通用仪器公司; SI 型 N<sub>2</sub> 吸附-脱附仪, 美国 Quantachrome 公司; Spectrum-100 型傅里叶变换红外光谱仪, 美国 Perkin Elmer 公司; SU8020 型扫描电子显微镜, 日本 Hitachi 公司; Q500 型热重分析仪, 美国 TA 公司。

### 1.2 材料的合成

将 1.2 g F127 和 3.0 g TMOS 于 100 mL 圆底烧瓶中混合后, 在 40 °C 水浴中振荡至 F127 全溶, 之后, 取 2 mL 质量浓度为 15 g/L 的阿维菌素甲醇溶液加入其中, 振荡 5 min 后, 再加入 1.5 g 金属离子盐酸水溶液 (金属离子和盐酸浓度分别为 0.33 和 0.05 mol/L) 并振荡, 充分反应 30 min 后, 用旋转蒸发器除去溶剂, 于 70 °C 干燥, 得到块状固体, 研磨, 过 200 目筛, 得到 3 种金属离子改性的粉末状缓释材料 AVM/Cu-HOMS、AVM/Zn-HOMS 和 AVM/Mn-HOMS。

### 1.3 结构表征和性能测定

#### 1.3.1 介孔硅结构表征

采用 N<sub>2</sub> 吸附-脱附仪测试样品比表面积、孔径等参数, 计算方法为 BET 和 BJH 法, 测试前 200 °C 下真空脱气 12 h; 采用 FTIR 表征样品的结构, 扫描波长范围 500~4000 cm<sup>-1</sup>, KBr 压片法; 采用 SEM 观察样品形貌; 采用 TG 测量样品失重率的变化, 升温范围 40~800 °C, 升温速率 10 °C/min, 氮气流量 50 mL/min。

#### 1.3.2 缓释性能测试

一步法合成的缓释材料的载药量 (LC, mg/g) 按式 (1) 计算:

$$LC = \frac{m_0}{m_1} \quad (1)$$

式中:  $m_0$  为 1 mL 原阿维菌素甲醇溶液中所含原药量, mg;  $m_1$  为干燥后缓释材料的质量, g。

称取缓释材料 ( $m_1$ , mg), 放入透析袋中并分别置于 pH=4、7、10 的 50 mL 体积分数为 40% 的乙醇水溶液的锥形瓶中, 每间隔一定时间 ( $t$ ), 用移液枪移取 1 mL 样品液, 并补充等量的体积分数为 40% 的乙醇水溶液于锥形瓶, 用 UV 法扫描测量其吸光度, 根据标准曲线  $A=0.0317c-0.00456$  ( $R^2=0.998$ ) 换算得到阿维菌素随时间变化的浓度, 并根据式 (2) 计算累积释放率 ( $R_i$ ), 绘制  $t-R_i$  曲线作为阿维菌素的缓释动力学曲线。

$$R_i / \% = \begin{cases} \frac{\rho_i \times 0.05}{m_1 \times LC} \times 100 (i=1) \\ \left( \frac{\rho_i \times 0.05}{m_1 \times LC} + \frac{\sum_{j=1}^{i-1} \rho_j \times 0.001}{m_1 \times LC} \right) \times 100 (i=2,3,4 \dots) \end{cases} \quad (2)$$

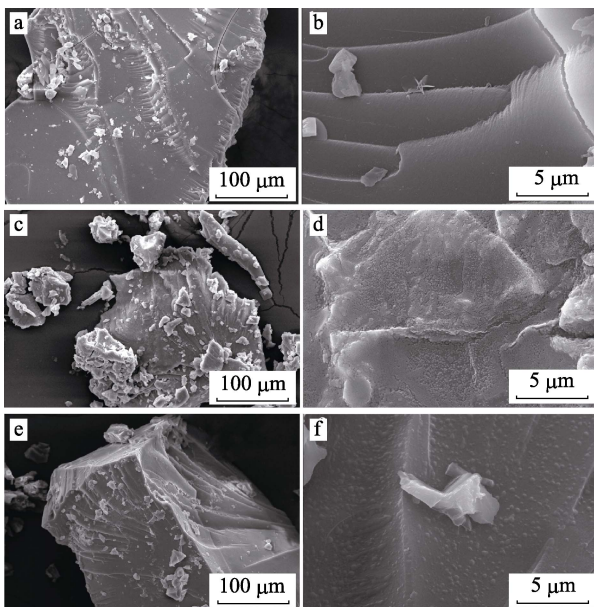
式中： $\rho_i$  为第  $i$  次取出液中阿维菌素的质量浓度，mg/L；0.05 和 0.001 分别代表锥形瓶中液体的体积和移液枪移取的液体体积，L。

## 2 结果与讨论

### 2.1 介孔硅材料的结构表征

#### 2.1.1 SEM 分析

不同缓释材料的 SEM 图见图 1。



a、b—AVM/Zn-HOMS；e、d—AVM/Cu-HOMS；e、f—AVM/Mn-HOMS

图 1 样品的 SEM 照片

Fig. 1 SEM images of samples

由图 1 可以看出，通过一步法合成的介孔硅为块状结构，且 3 种材料均呈现层状结构。其中，AVM/Zn-HOMS 表面比较光滑，表明该材料具有高的结晶度<sup>[14-15]</sup>。AVM/Cu-HOMS 表面呈现海绵状疏松多孔结构。AVM/Mn-HOMS 表面呈现细微凸起样。

#### 2.1.2 FTIR 分析

阿维菌素 AVM (a)、模板剂 F127 (b)、介孔硅 HOMS (c)、负载阿维菌素的 AVM/HOMS (d) 以及负载阿维菌素并经过离子改性的 AVM/Cu-HOMS (e)、AVM/Zn-HOMS (f) 和 AVM/Mn-HOMS (g) 的 FTIR 谱图见图 2。

介孔硅和负载阿维菌素的介孔硅谱线中， $3470 \text{ cm}^{-1}$  处较宽的峰对应于介孔硅表面硅羟基 Si—OH 的伸缩振动特征峰，其中，经过焙烧处理的介

孔硅谱线 c 在该处的峰趋于平缓，说明材料的表面羟基数有一定程度的减少<sup>[16]</sup>。 $1070 \text{ cm}^{-1}$  处是 Si—O—Si 键的反对称伸缩振动吸收峰， $948 \text{ cm}^{-1}$  处是 Si—O 键的弯曲振动峰， $820 \text{ cm}^{-1}$  归属于 Si—O 四面体对称伸缩振动峰。谱线 d、e、f、g 在  $2967$ 、 $1458$ 、 $1342$ 、 $785$  和  $595 \text{ cm}^{-1}$  处出现阿维菌素的 C—H 和芳杂环特征吸收峰，表明阿维菌素已负载在介孔硅中，并由于体系中 F127 的作用，这些特征峰出现不同程度的偏移和拓宽现象。

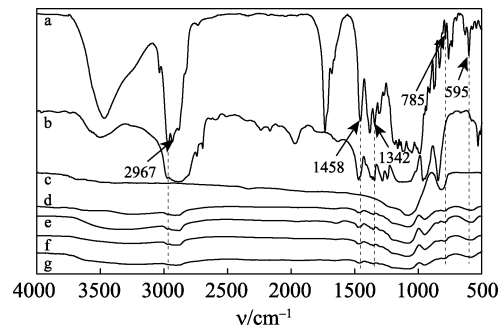


图 2 样品的 FTIR 谱图

Fig. 2 FTIR spectra of samples

#### 2.1.3 氮气吸附-脱附等温曲线分析

焙烧后介孔硅  $\text{N}_2$  吸附-脱附等温线以及相应的孔径分布图见图 3。

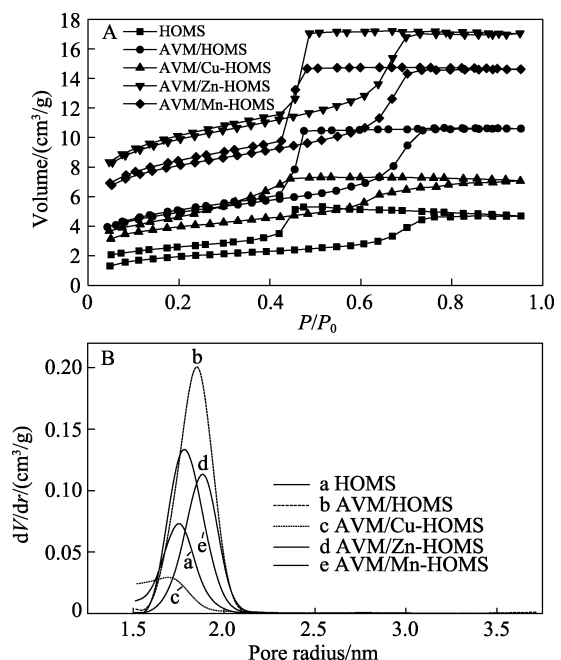


图 3 氮气吸附脱附等温吸附线 (A) 和孔径分布图 (B)  
Fig. 3  $\text{N}_2$  adsorption-desorption isotherms (A) and pore size distribution (B)

图 3 中的等温线均为具有 H2 型滞后环的 Langmuir IV 型曲线，表明材料为介孔材料<sup>[17]</sup>。同时也证明金属离子与 F127 的配位作用没有引起孔结

构的变化<sup>[18]</sup>, 其结构属于墨水瓶结构, 因为从脱附分支计算所得的孔径一般是孔隙窗口的大小<sup>[19]</sup>。HOMS 和 AVM/HOMS 的等温吸附线的低压段吸附和脱附分支无法重合, 说明材料在吸附过程中发生了体积膨胀<sup>[20]</sup>。从表 1 可看出, 药物的负载和金属离子的引入可以提高介孔硅的比表面积, 也可以增加介孔硅的孔体积 (Cu 离子除外), 而孔径则变化不大。

表 1 阿维菌素/介孔硅微粒的孔道结构参数

Table 1 Pore structural parameters of HOMS, AVM/HOMS, AVM/Cu-HOMS, AVM/Zn-HOMS and AVM/Mn-HOMS

	$S_{BET}/(m^2/g)$	$V_p/(cm^3/g)$	Pore radius/nm
HOMS	168.119	0.185	1.754
AVM-HOMS	436.603	0.403	1.864
AVM/Cu-HOMS	269.337	0.096	1.736
AVM/Zn-HOMS	476.700	0.278	1.892
AVM/Mn-HOMS	486.130	0.312	1.764

2.1.4 TG 分析

不同缓释材料的 TG 曲线见图 4。

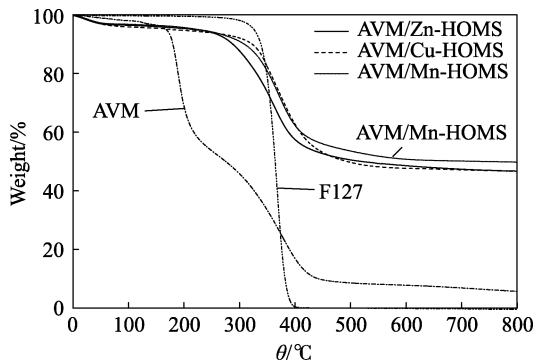


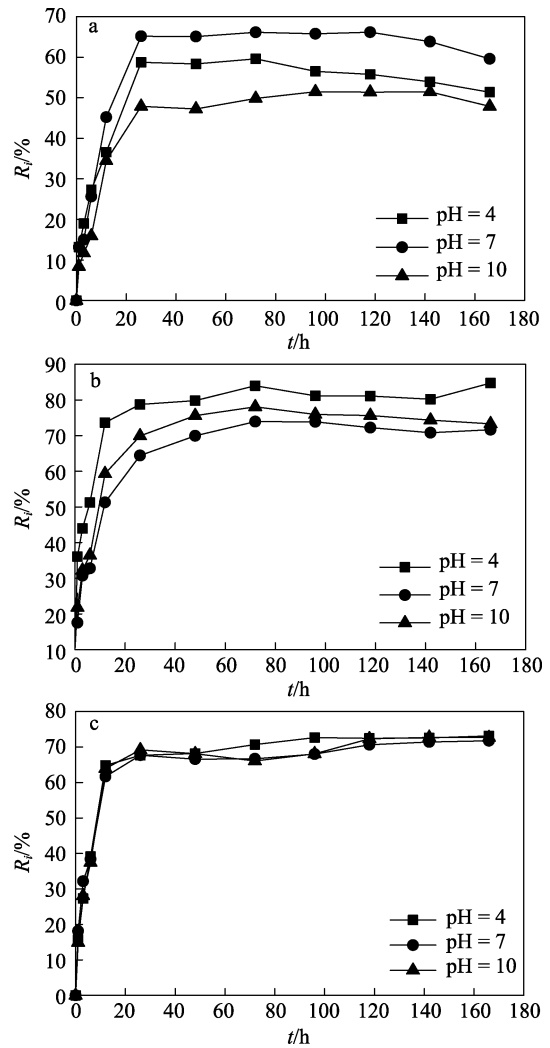
图 4 F127、阿维菌素和阿维菌素/介孔硅材料的 TG 曲线  
Fig. 4 TG curves of AVM/Zn-HOMS, AVM/Cu-HOMS, AVM/Mn-HOMS, avermectins and F127

由图 4 可见, 3 种缓释材料在 50~100 °C 内失重属于缓释材料中介孔硅表面的水分挥发和孔道中水分的物理脱附, 结合阿维菌素和 F127 的失重曲线分析, 3 种缓释材料在 200~650 °C 的失重由 F127 和阿维菌素的分解造成, AVM/Zn-HOMS、AVM/Cu-HOMS 和 AVM/Mn-HOMS 3 种缓释材料的失重率分别为 46%、47% 和 45%。阿维菌素开始分解的温度为 200 °C, 负载介孔硅孔道后, 分解温度提高至 300 °C, 表明该缓释材料提高了阿维菌素的稳定性。

2.2 缓释性能

依据式(1)计算载药量 LC, AVM/Zn-HOMS、AVM/Cu-HOMS 和 AVM/Mn-HOMS 3 种缓释材料的载药量分别为 24.79、27.52 和 24.49 mg/g。

不同 pH 下缓释材料的药物释放曲线见图 5。



a—AVM/Zn-HOMS; b—AVM/ Cu-HOMS; c—AVM/Mn-HOMS

图 5 不同 pH 下缓释材料的药物释放曲线

Fig. 5 Kinetic release of materials under different pH values

由图 5 可以看出, 锌离子和铜离子的引入使得缓释材料在平衡时的累积释放率表现出明显的 pH 响应性, 表明锌离子、铜离子与阿维菌素的配位能力受到环境 pH 变化的影响较明显, 其中, 锌离子的添加使得缓释材料在碱性条件下表现出较好的缓释效果, 而铜离子的添加则使该缓释材料在中性下展现较好的缓释能力, AVM/Cu-HOMS 在酸性下的累计释放率较大, 说明酸性环境下, 质子和铜离子与阿维菌素分子的竞争作用对铜离子与阿维菌素形成的配位键有破坏作用<sup>[21]</sup>。此外, 3 种缓释材料均出现不同程度的突释现象, 这是由于介孔硅外表面吸附的阿维菌素的释放造成的<sup>[22]</sup>。与 AVM/Zn-HOMS 和 AVM/Cu-HOMS 相比, AVM/Mn-HOMS 的 pH 响应性不明显, 可能是由于二价锰离子与阿维菌素的羧基和羟基的配位能力较弱, 容易发生断裂而造成的, 具体原因有待进一步研究。

为进一步研究不同缓释材料的释药规律,采用零级动力学模型<sup>[23]</sup>、一级动力学模型<sup>[23]</sup>、Higuchi 方程<sup>[24]</sup>以及 Korsmeyer-peppas 方程<sup>[25]</sup>对缓释数据进行拟合,结果如表 2 所示。由  $R^2$  可知,该缓释材料对阿维菌素的释放过程更加符合 Higuchi 方程,说明阿维菌素的释放过程为扩散机制<sup>[26]</sup>控制。

表 2 不同缓释材料的药物释放曲线拟合结果

Table 2 Fitting results for release curves of AVM/Zn-HOMS, AVM/Cu-HOMS and AVM/Mn-HOMS

Dynamic mode	pH value	$R^2$		
		AVM/Zn-HOMS	AVM/Cu-HOMS	AVM/Mn-HOMS
Zero-order equation	4	0.88074	0.81552	0.95279
	7	0.95558	0.86956	0.91081
	10	0.96652	0.88028	0.95164
First-order equation	4	0.91553	0.92170	0.98996
	7	0.97745	0.92154	0.96576
	10	0.97435	0.94135	0.98754
Higuchi equation	4	0.99650	0.97131	0.99134
	7	0.97389	0.98783	0.99515
	10	0.95281	0.98784	0.99003
Korsmeyer-Peppas equation	4	0.98699	0.88822	0.98752
	7	0.81153	0.93209	0.97157
	10	0.84577	0.92040	0.98528

### 3 结论

采用一步法合成载药介孔硅,并引入锌、铜和锰 3 种金属离子进行配位改性,制备出具有 pH 响应性的阿维菌素/金属离子介孔硅缓释材料。材料的表观构造呈现层状结构,其  $N_2$  吸附-脱附等温线为具有 H2 型滞后环的 Langmuir IV 型曲线。该缓释材料的释药曲线符合 Higuchi 动力学模型,遵循扩散控制机理。其中,铜离子和锌离子改性的缓释材料表现出较好的 pH 响应性,当缓释达到 120 h, AVM/Zn-HOMS 在 pH=4、7、10 时的累计释放率分别为 55%、65%和 50%,而 AVM/Cu-HOMS 在相同条件下的累计释放率则分别为 80%、72%和 75%。基于此,这种制备具有 pH 响应性的介孔硅-金属-农药缓释材料的一步法合成法将为农药剂型的进一步开发提供新的思路。

### 参考文献:

[1] Lin Yueshun (林粤顺), Zhou Hongjun (周红军), Zhou Xinhua (周新华), *et al.* Preparation and properties of pH-responsive control release system of PAA/chlorpyrifos/amino functionalized mesoporous silica[J]. CIESC Journal (化工学报), 2016, 67(10): 4500-4507.

[2] Wibowo D, Zhao C X, Peters B C, *et al.* Sustained release of fipronil insecticide in vitro and in vivo from biocompatible silica nanocapsules[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(52): 12504-12511.

[3] Alberti S, Soler-Illia G J, Azzaroni O. Gated supramolecular chemistry in hybrid mesoporous silica nanoarchitectures: controlled delivery and molecular transport in response to chemical, physical and biological stimuli[J]. Chem Commun (Camb), 2015, 51(28): 6050-6075.

[4] Tian Y, Kong Y, Li X J, *et al.* Light- and pH-activated intracellular drug release from polymeric mesoporous silica nanoparticles[J].

Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, 134: 147-155.

[5] Jin X Q, Wang Q, Sun J, *et al.* Dual (pH- and temperature-) stimuli responsive nanocarrier with bimodal mesoporous silica nanoparticles core and copolymer shell for controlled ibuprofen-releasing: Fractal feature and diffusion mechanism[J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2017. DOI: 10.1016/j.micromeso.2017.05.003.

[6] Chen H Y, Lin Y S, Zhou H J, *et al.* Highly efficient alginate sodium encapsulated chlorpyrifos/copper (II) Schiff base mesoporous silica sustained release system with pH and ion response for pesticide delivery[J]. RSC Advances, 2016, 6(115): 114714-114721.

[7] Chen H Y, Lin Y S, Zhou H J, *et al.* Synthesis and characterization of chlorpyrifos/copper (II) schiff base mesoporous silica with pH sensitivity for pesticide sustained release[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(43): 8095-8102.

[8] He Q J, Gao Y, Zhang L X, *et al.* One-pot self-assembly of mesoporous silica nanoparticle-based pH-responsive anti-cancer nano drug delivery system[J]. Journal of Materials Chemistry, 2011, 21(39): 15190.

[9] Son Y, Park M, Choy Y B, *et al.* One-pot synthetic route to polymer-silica assembled capsule encased with nonionic drug molecule[J]. Chemical Communications, 2007, (27): 2799-2801.

[10] Chen J, Wang W, Xu Y Q, *et al.* Slow-release formulation of a new biological pesticide, pyoluteorin, with mesoporous silica[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(1): 307-311.

[11] Gao C B, Izquierdo-Barba I, Nakase I, *et al.* Mesostructured silica based delivery system for a drug with a peptide as a cell-penetrating vector[J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2009, 122(1/2/3): 201-207.

[12] Zheng H Q, Huang Z H, Che S A. Mesostructured chitosan-silica hybrid as a biodegradable carrier for a pH-responsive drug delivery system[J]. Dalton Transactions, 2012, 41(16): 5038.

[13] Li Y X, Zhou M S, Pang Y X, *et al.* Lignin-based microsphere: preparation and performance on encapsulating the pesticide avermectin [J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2017, 5(4): 3321-3328.

[14] El-Safty S A, Hanaoka T. Microemulsion liquid crystal templates for highly ordered three-dimensional mesoporous silica monoliths with controllable mesopore structures[J]. Chemistry of Materials, 2004, 16(3): 384-400.

[15] El-Safty S A, Hanaoka T. Monolithic nanostructured silicate family templated by lyotropic liquid-crystalline nonionic surfactant mesophases[J]. Chemistry of Materials, 2003, 15(15): 2892-2902.

[16] Zhang F Q, Meng Y, Gu D, *et al.* A facile aqueous route to synthesize highly ordered mesoporous polymers and carbon frameworks with Ia3hd bicontinuous cubic structure[J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(39): 13508-13509.

[17] Dunphy D R, Sheth P H, Garcia F L, *et al.* Enlarged pore size in mesoporous silica films templated by pluronic F127: use of poloxamer mixtures and increased template/SiO<sub>2</sub> ratios in materials synthesized by evaporation-induced self-assembly[J]. Chemistry of Materials, 2015, 27(1): 75-84.

[18] Chang J H, Lee H, Jang S, *et al.* Facile preparation of size-controlled mesoporous silica particles by metal-chelating surfactant micelle complexes[J]. Materials Letters, 2016, 173: 50-54.

[19] Kruk M, Asefa T, Jaroniec M, *et al.* Metamorphosis of ordered mesopores to micropores: periodic silica with unprecedented loading of pendant reactive organic groups transforms to periodic microporous silica with tailorable pore size[J]. Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(22): 6383-6392.

[20] Zhou W Z, Zhao D Y, Wan Y. Ordered mesoporous molecular sieve materials[M]. Beijing: Higher Education Press, 2013: 151.

[21] Che S A, Cao Y, Xing L, *et al.* Coordination bonding based pH-responsive albumin nanoparticles for anticancer drug delivery[J]. Coordination Chemistry Reviews, 2013, 257(11/12): 1933-1944.

[22] Wan M M, Qian W J, Lin W G, *et al.* Multiple functionalization of SBA-15 mesoporous silica in one-pot: fabricating an aluminum-containing plugged composite for sustained heparin release[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2013, 1(32): 3897.

[23] Jain A, Jain S K. In vitro release kinetics model fitting of liposomes: an insight[J]. Chemistry and Physics of Lipids, 2016, 201: 28-40.

[24] Higuchi T. Mechanism of sustained- action medication[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1963, 52(12): 1145-1149.

[25] Korsmeyer R W, Gurny R, Doelker E, *et al.* Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1983, 15(1): 25-35.

[26] Patil H, Tiwari R V, Upadhye S B, *et al.* Formulation and development of pH-independent/dependent sustained release matrix tablets of ondansetron HCl by a continuous twin-screw melt granulation process[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 496(1): 33-41.