

# 聚羟基丁酸酯载噻嗪酮微球的制备及体外释药机理研究

张 婵\*, 白 雪, 梅 鑫, 席珍华

(太原科技大学环境科学与工程学院, 山西 太原 030024)

**摘要:**为减少农业生产中传统农药大量使用对环境的危害,采用 $W_1/O/W_2$ 复乳化-溶剂挥发法制备了聚羟基丁酸酯(PHB)载噻嗪酮(BPF)微球。以载药量、包封率为评价指标,采用正交设计法对微球制备工艺进行优化,并对微球进行了表征,研究了其体外释药机理与室内生物活性。结果表明,最佳制备工艺下制备的微球分散性良好、热稳定性较好、粒径分布均匀,平均粒径为 $1.04\ \mu\text{m}$ ,载药量和包封率分别为 $(25.01\pm 0.28)\%$ 、 $(56.26\pm 0.63)\%$ 。该微球具有良好的缓释效果,随着作用时间延长,其对目标生物的活性作用得到提高。

**关键词:**聚羟基丁酸酯;噻嗪酮;微球;复乳化-溶剂挥发法

中图分类号:TQ450.6

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2022)10-0185-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2022.10.036

## Preparation of polyhydroxybutyrate supported buprofezin microspheres and study on their *in vitro* release mechanism

ZHANG Chan\*, BAI Xue, MEI Xin, XI Zhen-hua

(School of Environmental Science and Engineering, Taiyuan University of Science and Technology, Taiyuan 030024, China)

**Abstract:**In order to reduce the harm to the environment caused by the large-scale use of traditional pesticides in agriculture, polyhydroxybutyrate (PHB) supported buprofezin (BPF) microspheres are prepared via  $W_1/O/W_2$  double emulsification-solvent volatilization method. The preparation process is optimized by orthogonal design method with drug loading amount (DL) and encapsulation efficiency (EE) as evaluation indexes. The prepared microspheres are characterized, and the *in vitro* release mechanism and indoor bioactivity are also studied. Results show that the microspheres prepared under the optimum conditions shows good dispersion, good thermal stability and uniform particle size distribution with an average particle size of  $1.04\ \mu\text{m}$ . Their DL is  $(25.01\pm 0.28)\%$  and EE is  $(56.26\pm 0.63)\%$ . Furthermore, these microspheres exhibits good sustained-release effect, and their activity to the target organisms improves with the longing action time.

**Key words:** polyhydroxybutyrate; buprofezin; microspheres; double emulsification-solvent volatilization method

传统农药以乳油、可湿性粉剂等为主,其药效持续时间较短,常通过反复、大量施药来达到杀灭有害生物效果<sup>[1-2]</sup>。近年来,农药缓释技术发展迅速,其利用物理或化学手段使高分子化合物载体与农药相互作用,在特定时间内使农药持续、稳定释放,以达到经济、安全、有效地控制有害生物,所制备的农药缓释微球普遍具有活性成分利用率高、持效期长、施用频率低等优势,因而在农药剂型、植物保护等方面的应用越来越多。微球制备过程中,合适载体材料的选择是决定微球理化性质的核心因素之一<sup>[3-4]</sup>。在众多材料中,聚羟基丁酸酯(PHB)是聚羟基烷酸酯(PHAs)中研究与应用最广泛的一种高分子聚合物,文献[5-6]中所制备的PHB载药微粒或纳米粒均具有良好的缓释性能。

笔者以PHB为载体材料,采用 $W_1/O/W_2$ 复乳化-溶剂挥发法制备PHB载BPF微球<sup>[7]</sup>。以载药量、包封率为评价指标,在前期单因素试验的基础上采用正交设计法对微球制备工艺进行优化。并对微球的体外释药机理、室内生物活性进行了研究。

## 1 材料试剂与仪器

### 1.1 材料试剂

噻嗪酮(98%),郑州市施沃德生物科技有限公司生产;PHB( $M_w$ 为 $2.21\times 10^5$  Da),山西大学赵良启教授提供;PVA( $M_w$ 为47 000 Da),天津市化学试剂三厂生产;司盘80(分析纯),上海埃彼化学试剂有限公司生产;二氯甲烷、甲醇(分析纯),天津市北辰方正试剂厂生产;甲醇(色谱纯),天津科密欧化

收稿日期:2022-05-11;修回日期:2022-07-30

基金项目:山西省高等学校科技创新项目(2019L0651)

作者简介:张婵(1984-),女,博士,副教授,研究方向为缓释农药剂型载体,通讯联系人,zhangchan@tyust.edu.cn。

学试剂有限公司生产;其余试剂均为分析纯;透析袋(MD44-1000D, USA);温室白粉虱(*Trialeurodes vaporariorum*)在智能人工气候箱的温室番茄上饲养(25℃,相对湿度75%,光照L:D=16:8)。

## 1.2 仪器

JSM-35C 扫描电子显微镜,日本电子株式会社生产;Eye Tech 激光粒度粒形仪,荷兰安米德有限公司生产;Vertex 80V 傅里叶变换红外光谱仪,德国布鲁克公司生产;差热分析仪,TGA/DSC 型,瑞士梅特勒-托利多公司生产;1525 高效液相色谱,美国waters 公司生产;78-1 磁力搅拌器,常州国华电器有限公司生产;HQB-H500 智能人工气候箱,上海跃进医疗器械有限公司生产。

## 2 实验方法

### 2.1 PHB 载 BPF 微球的制备与优化

采用  $W_1/O/W_2$  复乳化-溶剂挥发法制备 PHB 载 BPF 微球,如图 1 所示。具体步骤如下:准确称取一定量 PHB 溶解于含司盘 80(1%)的二氯甲烷形成油相(O);准确称取一定量 BPF 分散于去离子水形成内水相( $W_1$ );在高速搅拌条件下将  $W_1$  滴加入 O 中得初乳液( $W_1/O$ )。称取一定量 PVA 溶于去离子水中,即为外水相( $W_2$ );将上述初乳液( $W_1/O$ )滴加入  $W_2$  中,搅拌即得复乳( $W_1/O/W_2$ )。继续搅拌(600 r/min)8 h 使有机溶剂充分挥发,固化成球,高速离心从乳液中分离出微球,去离子水冲洗,30℃干燥 12 h 即得 PHB 载 BPF 微球。

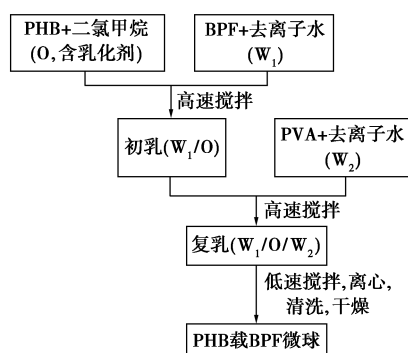


图 1 PHB 载 BPF 微球制备工艺流程

在前期单因素试验基础上,选择对微球性质影响较大的 PHB 质量浓度(A)、BPF 质量浓度(B)、PVA 质量分数(C)、搅拌速度(D)四个因素为主要影响因素,载药量( $S_1$ )、包封率( $S_2$ )为评价指标,采用四因素三水平正交设计优化制备工艺,如表 1 所示。

表 1 PHB 载 BPF 微球制备工艺优化的正交设计因素水平表

水平	因素			
	A/(mg·mL <sup>-1</sup> )	B/(mg·mL <sup>-1</sup> )	C/%	D/(r·min <sup>-1</sup> )
1	75	300	1.0	1000
2	60	200	1.5	1200
3	45	100	2.0	1400

### 2.2 PHB 载 BPF 微球粒径与形态观察

采用优化后的工艺条件制备 3 批微球,各取适量微球依次均匀分散于蒸馏水中,以激光粒度粒形仪测定粒径数据,并将每批微球的粒径数据按粒径分布范围进行整理,3 组数据取平均值并计算标准差;利用扫描电镜(SEM)观察其中一批微球形态。

### 2.3 PHB 载 BPF 微球载药量与包封率的测定

利用 HPLC 法对 PHB 载 BPF 微球载药量与包封率进行测定,操作如下:准确称取 25 mg PHB 载 BPF 微球溶于二氯甲烷-甲醇混合溶液(3:1)中,经 0.22 μm 滤膜过滤,滤液定容至 10 mL,采用外标法测定微球中 BPF 含量。

BPF 色谱条件:色谱柱为 Symmetry C<sub>18</sub> 硅胶色谱柱(2.1 mm×100 mm,3.5 μm);流动相为甲醇/水(体积比为 80/20);流速为 250 μL/min;紫外检测器波长为 245 nm;柱温为 25℃;进样量为 30 μL。

根据 BPF 标准曲线( $y = 368.042.03x - 260.62$ ,  $R^2 = 0.9997$ )计算微球中农药含量,载药量和包封率计算式分别为:

$$\text{载药量} = (\text{载药微球中 BPF 质量} / \text{载药微球质量}) \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{包封率} = (\text{载药微球中 BPF 质量} / \text{投入药量}) \times 100\% \quad (2)$$

### 2.4 PHB 载 BPF 微球的 FT-IR 分析

通过红外光谱仪分别对 PHB、BPF 和微球样品进行 FT-IR 分析,扫描范围为 400~4000 cm<sup>-1</sup>。

### 2.5 PHB 载 BPF 微球的 TGA 分析

利用差热分析仪对 BPF 和载药微球进行 TGA 分析。

### 2.6 PHB 载 BPF 微球的体外释药性能评价

采用透析法测定 PHB 载 BPF 微球的体外释药性能<sup>[8]</sup>。准确称取 25 mg 载药微球置于预处理的透析袋溶液(10 mL 含 30%甲醇的 pH 7.4 PBS)中,密封后浸入含 100 mL PBS 的烧杯中,37℃、100 r/min 振荡培养,每隔一定时间从烧杯中取 5 mL 上清液(同时补充等体积上述 PBS 溶液)。通过 HPLC 测定上清液中 BPF 含量,计算微球的累积释药率:

累积释药率 =

(释放的 BPF 含量 / 微球中 BPF 含量) × 100% (3)

绘制体外释药曲线,分别采用零级动力学方程、一级动力学方程、Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程对体外释药数据进行拟合,探索微球体外释药机理。

### 2.7 PHB 载 BPF 微球的室内生物活性测定

以温室白粉虱 (*Trialeurodes vaporariorum*) 为供试昆虫,采用叶片浸渍法测定 PHB 载 BPF 微球的生物活性<sup>[9]</sup>。试验当日选取带有温室白粉虱 1 龄若虫的番茄枝条(每枝 30 头),在不同浓度 BPF 或 PHB 载 BPF 微球悬浮液(8.4、2.1 mg/L 和 0.5 mg/L)中浸渍 20 s 后取出置于 25℃ 恒温箱,于 60、180 h 观察白粉虱存活状况。

## 3 结果与分析

### 3.1 PHB 载 BPF 微球制备工艺正交设计优化结果

采用正交设计优化 PHB 载 BPF 微球制备工艺,并综合考虑载药量、包封率 2 个指标对微球进行评价,结果如表 2、表 3 所示。由表 2 可知,PHB 在有机相中的质量浓度(A)、BPF 在内水相中的质量浓度(B)、PVA 质量分数(C)、搅拌速度(D)均对微球性质有影响;由表 3 方差分析结果可知,因素 A 和

表 2 PHB 载 BPF 微球制备工艺优化的正交试验结果

序号	A	B	C	D	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub>
1	1	1	1	1	22.65	50.95	73.60
2	1	2	2	2	18.92	54.40	73.32
3	1	3	3	3	10.24	48.63	58.87
4	2	1	2	3	21.42	42.83	64.25
5	2	2	3	1	17.30	43.26	60.56
6	2	3	1	2	7.01	28.03	35.04
7	3	1	3	2	17.63	30.85	48.48
8	3	2	1	3	12.49	26.54	39.03
9	3	3	2	1	7.83	25.45	33.28
X <sub>1</sub>	68.597	62.110	49.223	55.813			
X <sub>2</sub>	53.283	57.637	56.950	52.280			
X <sub>3</sub>	40.263	42.397	55.970	54.050			
S	28.334	19.713	7.727	3.533			

表 3 PHB 载 BPF 微球制备工艺优化的正交试验结果方差分析

因素	SS	df	MS	F	Significance
A	1206.796	2	603.398	64.43118	0.015
B	640.884	2	320.442	34.21698	0.028
C	106.179	2	53.0895	5.668927	0.149
D	18.727	2	9.3635	0.99984	0.500
ε	18.73	2	9.365		

B 对微球性质影响显著( $p < 0.05$ ),即 PHB 在有机相中的质量浓度、BPF 在内水相中的质量浓度是影响微球载药量、包封率的关键条件。而 PVA 质量分数、搅拌速度对微球性质的影响不显著。综合上述结果可知,四个因素影响主次顺序依次为  $B > A > C > D$ ,最优组合为  $B_1A_1C_2D_1$ 。

### 3.2 优化后微球制备工艺的验证与微球表征

#### 3.2.1 微球表面形态、粒径与载药量、包封率

采用优化后的工艺条件制备了 3 批微球,微球形态与粒径分布如图 2、表 4 所示。由图 2、表 4 中可以看出,粒径范围为 0.4~1.8 μm,平均粒径为 1.04 μm,大多数微球结构完整、形态均匀、分散性好,表明微球制备成功。载药量和包封率分别为 (25.01±0.28)%、(56.26±0.63)%。Grillo 等<sup>[10]</sup>制备了 PHB 载莠灭净微球,平均粒径为 (5.92±0.74) μm,载药量和包封率分别为 13.2%、34.3%。由此可知,所制备微球的粒径、载药量和包封率均优于 Grillo 等的研究结果,这与微球制备方法、载体浓度、乳化剂用量等因素均有关。

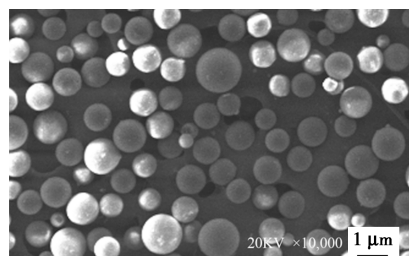


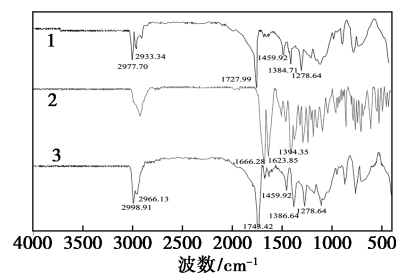
图 2 PHB 载 BPF 微球 SEM 形态

表 4 PHB 载 BPF 微球粒径分布

粒径范围/μm	0.4~0.6	0.6~0.8	0.8~1	1~1.2	1.2~1.4	1.4~1.8
频率/%	5.3	14.7	34.7	33.3	6.7	5.3

#### 3.2.2 FT-IR 分析

PHB、BPF 及微球的 FT-IR 分析结果如图 3 所示。



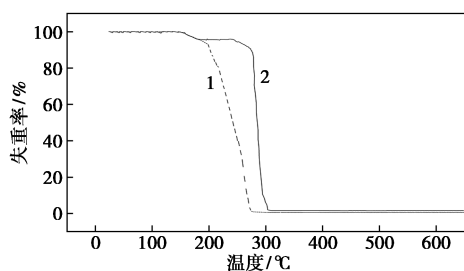
1—PHB; 2—BPF; 3—PHB 载 BPF 微球

图 3 FT-IR 光谱分析结果

由图 3 谱线 1 中可知, 2 977. 70、2 933. 34  $\text{cm}^{-1}$  处为 PHB 分子结构中的—CH 基团伸缩振动峰, 1 727. 99  $\text{cm}^{-1}$  处为—C=O 基团的伸缩振动峰<sup>[11]</sup>, 1 200~1 460  $\text{cm}^{-1}$  之间为载体材料—C—C 骨架结构的红外吸收峰。由图 3 谱线 2 可知, 1 666. 28  $\text{cm}^{-1}$  和 1 623. 85  $\text{cm}^{-1}$  分别为 BPF 中—C=O 基团和 C=N 基团的特征吸收峰<sup>[12]</sup>, 1 394. 35  $\text{cm}^{-1}$  为苯环的伸缩振动峰, 1 200~1 380  $\text{cm}^{-1}$  为—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 的伸缩振动峰。由图 3 谱线 3 可知, 微球的红外谱图中包括了 PHB 和 BPF 的特征吸收峰(2 998. 91、2 966. 13、1 743. 42、1 459. 92、1 386. 64、1 278. 64  $\text{cm}^{-1}$ )。与 PHB、BPF 相近位置处的特征吸收峰相比, 微球中的峰有较小位移, 这是由于在微球形成过程中 PHB 与 BPF 之间存在氢键的作用力。在 500~1 500  $\text{cm}^{-1}$  之间, BPF 和 PHB 均有特征吸收峰, 但微球谱图中 BPF 的部分特征吸收峰消失, 这是由于微球中 BPF 含量低于 PHB, 被 PHB 的峰所覆盖。微球谱图中特征吸收峰的变化说明制备的 PHB 微球含有 BPF, 这与 Suave 等<sup>[13]</sup> 的研究结果相一致。结果表明, PHB 成功将 BPF 包裹形成了微球, 且载体材料与农药之间未发生化学反应, 制备工艺未对 BPF 理化性质造成影响。

### 3. 2. 3 PHB 载 BPF 微球的 TGA 分析

BPF 及 PHB 载 BPF 微球的 TGA 分析结果如图 4 所示。由图 4 曲线 1 可知, 当温度达到 150℃, BPF 质量分数开始迅速下降, 在 297℃ 时失重率达最大(99. 32%), 此后分解速率平稳, BPF 几乎完全分解。由图 4 曲线 2 可知, 微球的分解过程可分为多阶段, 从升温开始至 158℃, 微球质量几乎不变; 158℃ 开始, 微球质量分数有所下降, 至 180℃ 时失重率为 4. 19%, 这是由于存在于微球表面的少量 BPF 分解所引起的; 从 158~240℃, 微球质量分数保持恒定; 240℃ 后质量分数开始下降, 至 275℃ 急剧下降, 最终失重率达 98. 45%, 该阶段的质量分数损



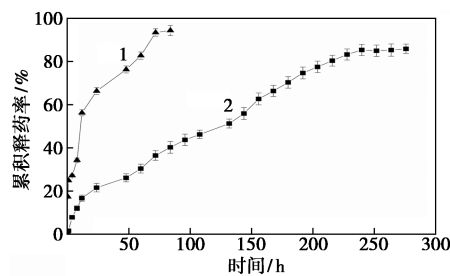
1—BPF; 2—PHB 载 BPF 微球

图 4 TGA 分析结果

失是由 PHB 和微球内部的 BPF 共同分解造成的。由以上分析结果可知, BPF 受热滞后, 已成功包裹于微球内, 所制备微球具有较好的热稳定性。

### 3. 2. 4 PHB 载 BPF 微球的体外释药性能与机理

PHB 载 BPF 微球体外累积释药结果如图 5 所示。



1—BPF; 2—PHB 载 BPF 微球

图 5 PHB 载 BPF 微球体外累积释药率

由图 5 中可以看出, BPF 的体外累积释药率均高于 BPF 微球, 释放速度一直较快, 60 h 已释放了 82. 33%, 72 h 累积释放量达 90% 以上, 基本完全释放。与其相比, BPF 微球在前 12 h 内释放速度较快, 有突释效应, 这是由于附着于微球表面的 BPF 快速溶于释放介质而造成的, 12 h 后累积释药率仍在缓慢增加, 216 h 释放 80% 左右药物, 比 BPF 晚 156 h, 具有明显的缓释效果。

体外释药数据拟合结果如表 5 所示。由表 5 中可以看出, Ritger-Peppas 方程的  $R^2$  高于其他 3 种数学模型, 说明 BPF 的体外释放行为更符合 Ritger-Peppas 方程的描述。游离 BPF 的  $n$  值为 0. 35 (<0. 43), 说明该剂型中 BPF 的释放是由药物本身扩散引起, 属于 Fick 扩散; BPF 微球的  $n$  值为 0. 66 (介于 0. 43~0. 85 之间), 说明在本研究条件和时间范围内微球中 BPF 的释放是由药物本身扩散和载体材料溶蚀共同作用的结果, 前期以微球表面药物扩散为主, 后期由 PHB 的溶蚀作用引起微球中 BPF

表 5 PHB 载 BPF 微球及 BPF 的体外释药数据

动力学方程拟合结果			
剂型	拟合类型	拟合方程	$R^2$
BPF	零级动力学方程	$Q=0. 88t+29. 44$	0. 893
	一级动力学方程	$\ln(1-Q)=-0. 07t$	0. 8554
	Higuchi 方程	$Q=9. 16t^{1/2}+13. 69$	0. 9671
	Ritger-Peppas 方程	$Q=20. 31t^{0. 35}$	0. 9907
PHB 载 BPF 微球	零级动力学方程	$Q=0. 31t+10. 38$	0. 9740
	一级动力学方程	$\ln(1-Q)=-0. 01t$	0. 9864
	Higuchi 方程	$Q=5. 63t^{1/2}-6. 91$	0. 9686
	Ritger-Peppas 方程	$Q=2. 23t^{0. 66}$	0. 9960

持续释放。这一释药机理与 Grillo 等<sup>[10]</sup>的研究结果较为一致。

### 3.2.5 PHB 载 BPF 微球的室内生物活性测定结果

室内生物活性测定试验结果如表 6 所示。由表 6 中可以看出,在试验所选质量浓度范围内,培养 60 h 后 PHB 载 BPF 微球和 BPF 的  $LC_{50}$  分别为 9.39、5.28 mg/L,说明此时微球对白粉虱的生物活性低于 BPF,这是由于 60 h 内 BPF 的释放速度明显高于微球,BPF 已释放了 82.33%,而微球仅释放了 30%左右。随着作用时间延长,BPF 在 72 h 累积释放量已达 90%以上,在 180 h 时已无足够药量作用于白粉虱;而微球中的药物不断释放,培养 180 h 后微球( $LC_{50}$ 为 2.92 mg/L)对白粉虱的作用与 BPF( $LC_{50}$ 为 2.42 mg/L)相当。由于微球的缓释性能,其中所包载的药物缓慢释放,对白粉虱的药效有显著提高的趋势。随着作用时间继续延长,微球中药物释放的越来越多,其  $LC_{50}$  必定会低于 BPF,从而达到“提高药效”的结果。以上结果表明,将 BPF 制备成载药微球不但具有良好的缓释性能,而且随着作用时间的延长会提高其对目标生物的活性作用,这一结果也与文献[14]中同类研究的结论基本一致。

表 6 PHB 载 BPF 微球及 BPF 室内生物活性测定结果

剂型	作用时间/h	回归方程	$LC_{50}/$ ( $mg \cdot L^{-1}$ )	95% 置信度
BPF	60	$Y = 3.75 + 1.73x$	5.28	3.35~8.30
	180	$Y = 4.29 + 1.84x$	2.42	1.82~3.22
PHB 载 BPF 微球	60	$Y = 3.59 + 1.45x$	9.39	4.48~19.65
	180	$Y = 4.28 + 1.56x$	2.92	2.06~4.14

## 4 结论

以 BPF 为模型药物、PHB 为载体材料,在前期单因素试验基础上,以 PHB 在有机相中的质量浓度(A)、BPF 在内水相中的质量浓度(B)、PVA 质量分数(C)和搅拌速度(D)为可变因素,载药量( $S_1$ )、包封率( $S_2$ )为试验指标,采用四因素三水平正交设计优化并确定了 PHB 载 BPF 微球的制备工艺条件为:PHB 质量浓度为 75 mg/mL、BPF 质量浓度为 300 mg/mL、PVA 质量分数为 1.5%、搅拌速度为 1 000 r/min。通过 SEM 形貌观察、粒径分析、FT-IR 及 TGA 分析表明,PHB 载 BPF 微球成功制备。在上述最优条件下制备的微球分散性好、粒径分布均匀,平均粒径为 1.04  $\mu m$ ,载药量和包封率分别为 (25.01 $\pm$ 0.28)%、(56.26 $\pm$ 0.63)%。体外释药结果表明,微球中 BPF 缓慢释放,216 h 释放 80%左右,

该微球在 pH 7.4 PBS 中的释药机理符合 Ritger-Peppas 方程,微球中 BPF 的释放是由药物本身扩散和载体材料溶蚀共同作用的结果。室内生物活性测定结果表明,微球不但具有良好的缓释性能,而且随着作用时间延长会提高其对目标生物的活性作用。

## 参考文献

- [1] Kaur R, Singh D, Kumari A, *et al.* Pesticide residues degradation strategies in soil and water: A review [J]. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 2021, *https://doi.org/10.1007/s13762-021-03696-2*.
- [2] Chen Z, Dong F, Jun X U, *et al.* Management of pesticide residues in China [J]. *Journal of Integrative Agriculture*, 2015, 14 (11): 2319-2327.
- [3] 梅兴国. 微载体药物递送系统 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 45-46.
- [4] 陈福良. 农药新剂型加工与应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 240-241.
- [5] Perveen K, Masood F, Hameed A. Preparation, characterization and evaluation of antibacterial properties of epirubicin loaded PHB and PHBV nanoparticles [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 144: 259-266.
- [6] Ma Y, Li L, Wang Y. Development of PLA-PHB-based biodegradable active packaging and its application to salmon [J]. *Packaging Technology and Science*, 2018, 31 (11): 739-746.
- [7] Matos M, Gutiérrez G, Coca J, *et al.* Preparation of water-in-oil-in-water (W1/O/W2) double emulsions containing trans-resveratrol [J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2014, 442: 69-79.
- [8] 洪雅真, 朱利会. 载阿霉素聚乳酸多孔微球的表征及释药性能 [J]. *化工进展*, 2018, 37 (3): 1130-1136.
- [9] 杨亚军, 王彩云, 徐红星, 等. 两种药剂亚致死浓度对稻纵卷叶螟生长发育及解毒酶活性的影响 [J]. *中国水稻科学*, 2018, 32 (3): 304-310.
- [10] Grillo R, Santo Pereira A E, De Melo N F S, *et al.* Controlled release system for ametryn using polymer microspheres: Preparation, characterization and release kinetics in water [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2011, 186 (2-3): 1645-1651.
- [11] Chaturvedi K, Kulkarni A R, Aminabhavi T M. Blend microspheres of poly (3-hydroxybutyrate) and cellulose acetate phthalate for colon delivery of 5-fluorouracil [J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2011, 50 (18): 10414-10423.
- [12] Armenta S, Quintás G, Moros J, *et al.* Fourier transform infrared spectrometric strategies for the determination of Buprofezin in pesticide formulations [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2002, 468 (1): 81-90.
- [13] Suave J, Dall'Agnol E C, Pezzin A P T, *et al.* Biodegradable microspheres of poly (3-hydroxybutyrate)/poly ( $\epsilon$ -caprolactone) loaded with malathion pesticide: Preparation, characterization, and in vitro controlled release testing [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 117 (6): 3419-3427.
- [14] Liu B, Wang Y, Yang F, *et al.* Construction of a controlled-release delivery system for pesticides using biodegradable PLA-based microcapsules [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, 144: 38-45. ■