

壳聚糖作为药物缓释载体的研究进展

罗华丽，鲁在君^{*}

(山东大学化学与化工学院高分子所，济南 250100)

摘要:壳聚糖作为药物缓释载体在减少给药次数,降低药物毒副作用,提高药物疗效等方面具有重要作用。本文综述了壳聚糖作为药物缓释载体的研究进展,主要包括壳聚糖纳米粒子、微球、片、膜和凝胶等的制备和缓释特性,并对其发展趋势进行了展望。

关键词:壳聚糖; 缓释载体; 纳米粒子; 微球; 片; 膜; 凝胶

引言

药物缓释载体在维持血药浓度水平,减少给药次数,降低药物毒性,提高药物疗效等方面具有重要的作用,因此,对药物缓释载体的研究一直非常活跃,例如:治疗糖尿病的胰岛素缓释纳米粒子^[1]、胃漂浮型微球^[2]、治疗癌症的缓释栓塞^[3]、基因药物的输送与缓释^[4]等。

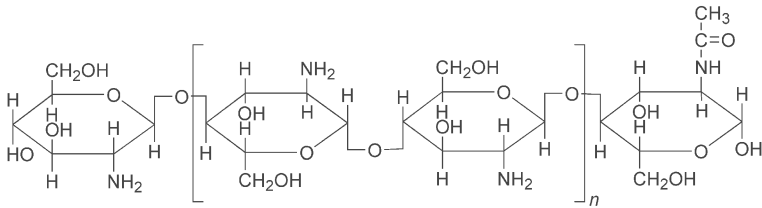


图 1 壳聚糖的分子结构通式

Figure 1 General structure of chitosan

高分子药物缓释载体分为合成高分子(聚乳酸、聚己内酯、聚丙烯酸酯等)和天然高分子(明胶、纤维素、壳聚糖等)。合成高分子载体常常生物相容性不好,有时还含有痕量引发剂等毒性杂质,例如在聚乳酸的一般生产方法中使用了有机锡催化剂,会产生细胞毒性。而天然高分子没有上述缺点,其中壳聚糖的研究备受关注,这是因为壳聚糖是天然存在的唯一碱性多糖(见图 1),是一种安全无毒的、可生物降解天然高分子,不但具有生物相容性,而且具有抗菌、止血、抑制癌细胞转移等作用。

本文对壳聚糖缓释载体的不同形态进行了分类(见表 1),按照从小到大、从简单到复杂的逻辑顺序对壳聚糖纳米粒子、微球、片、膜、凝胶等的制备和缓释性能进行了综述。

表 1 壳聚糖基药物缓释载体
Table 1 Chitosan-based drug delivery system

体系类型	制备方法	包载药物	治疗作用
纳米粒子	共价交联法	DNA, 5-氟尿嘧啶, 阿霉素	基因治疗, 抗癌,
	离子诱导法	胰岛素, 破伤风类毒素	治疗糖尿病, 治疗破伤风
	自组装法	阿霉素	消炎
	复凝聚法	DNA	基因治疗
	溶剂扩散法	胰岛素	治疗糖尿病

作者简介: 罗华丽 (1978-), 女, 硕士研究生, 周口师范学院讲师;
^{*} 联系人 鲁在君, 教授, 研究方向为聚合物合成与医用高分子材料, Tel: 0531-88361599, E-mail: z.lu@sdu.edu.cn.

续表 1

体系类型	制备方法	包载药物	治疗作用
微球	喷雾干燥法 乳化交联法 复乳法	法莫替丁, 甲氧咪胍 四环素 流感疫苗, 百日咳疫苗 金雀异黄素	胃溃疡、胃出血, 治胃癌 治疗流感, 百日咳 治疗癌症
片	制粒压片法 压片包衣法	己酮可可碱, 盐酸奈福泮 氧氟沙星 恶丙嗪, 阿司匹林 扑热息痛	解热镇痛、消炎 消炎 解热镇痛、消炎 解热、镇痛
膜	流涎法	新霉素, 盐酸左氧氟沙星 碘苷 氯曲米通	消炎 抗病毒 抗过敏
凝胶	交联法	水杨酸 氧氟沙星, 阿霉素 5-氟尿嘧啶	镇痛、消炎 作抗生素药物 治疗癌症

1 壳聚糖纳米粒子

纳米级聚合物粒子通常是指直径在 10~500nm 的胶体粒子, 作为药物传递和控释载体, 具有药物包封率高、稳定性强和释药时间长等优点。活性组分(药物、生物活性材料等)通过溶解和包覆位于粒子内部, 或者通过吸附和附着作用位于粒子表面^[5]。

Ohya 等^[6]首次报道了采用共价交联法, 制备内含 5-氟尿嘧啶(5-Fu)抗癌药物的壳聚糖纳米粒子。即用戊二醛共价交联壳聚糖分子链上的氨基, 制得壳聚糖凝胶纳米球, 5-氟尿嘧啶药物固定在纳米球里。5-Fu 壳聚糖微球的药物包封率可达 43.6%~84.8%^[7], 体外释放实验表明壳聚糖微球对 5-Fu 的缓释作用明显, 释放周期较长, 可作为 5-Fu 抗癌药物的理想载体。

Alonao 等^[8]报道了离子诱导法制备壳聚糖纳米粒子。将 pH 值为 7~9 的三聚磷酸钠(TPP)溶液滴加到 pH 值为 4~6 壳聚糖乙酸溶液中, 通过带负电的磷酸根离子与壳聚糖分子链上带正电的质子化氨基发生分子内和分子间交联反应, 迅速生成纳米粒子。当壳聚糖与 TPP 的质量比控制在 3/1~6/1 之间时, 可获得高产率、结构稳定的纳米粒子。2002 年 Shu 等^[9]采用同样的原理用离子交联剂柠檬酸盐、硫酸盐和 三聚磷酸盐(TPP)分别制备出具有不同性能的壳聚糖纳米粒子, 使用柠檬酸盐和硫酸盐得到的壳聚糖纳米粒子的成球性好, 表面更光滑, 而使用 TPP 得到的壳聚糖粒子的交联强度高, 更适于在低 pH 环境下的药物缓释, 可以发展成胃内药物缓释载体。当壳聚糖/三聚磷酸盐纳米粒包埋胰岛素或破伤风类毒素时, 可以透过鼻黏膜吸收, 用于治疗糖尿病或破伤风^[10]。

随后 Hu 等^[11]尝试大分子复合法制备壳聚糖纳米粒子。将壳聚糖溶解于一定浓度的丙烯酸单体溶液中, 随后加入引发剂进行模板聚合, 得到粒径介于 50~400nm 的壳聚糖/聚丙烯酸复合型纳米粒子, 用此法可以控制微粒的大小、表面形貌和结构。包载丝缩氨酸后, 在体外连续释放时间可达 10d, 并且具有 pH 敏感特性, 尤其适合作为胃道内的控制释放。

Ohya 等^[12]利用自组装法制备了壳聚糖纳米粒子。首先, 将聚乙二醇(PEG)接枝到壳聚糖骨架链上。然后, 这种改性壳聚糖在水溶液中发生胶束化作用, 自组装得到核壳型纳米粒子。粒子的大小可在 50~150nm 范围调控, 并且随着亲水支链 PEG 长度的增加, 壳聚糖纳米粒子的粒径逐渐减少。同样, Lee 等^[13]利用自组装的方法制备了脱氧胆汁酸改性壳聚糖纳米粒子, 包载阿霉素后的载药量可达 49.6%, 粒径随着载药量的增加而增大。

2001 年 Mao 等^[14]利用复凝聚技术制备了壳聚糖-DNA 纳米粒子, 并且确定了 DNA 及壳聚糖的浓度、分子量、温度、缓冲液 pH 等因素对粒径尺寸及分散性的影响, 结果发现壳聚糖-DNA 纳米粒子在一定程度上能延缓核酸酶降解质粒 DNA。

应晓英等^[15]利用溶剂扩散法制备了含胰岛素的壳聚糖纳米粒子。将含胰岛素的壳聚糖醋酸溶液滴

加到乙醇和 Span⁸⁵ 的混合溶液中,随后经离心、水超声处理得到纳米粒子。其粒径分布较窄,并且随乙醇加入量的增加、分散用超声次数的增多,以及壳聚糖分子量的降低,粒径变小。放射免疫法测得的胰岛素包封率达 72.6%。纳米粒子载体可保护胰岛素避免生物体酶的破坏,提高生物利用度,并具有缓释作用。

2 壳聚糖微球

壳聚糖微球是目前实际应用较多的药物缓释形式,壳聚糖微球系指药物溶解或分散在载体中形成的微小球型实体,粒径范围在 1~250 μm 之间。

早在 1999 年 He 等^[16]用喷雾干燥法制备出交联的和非交联的壳聚糖微球,交联型微球粒径 2 μm ~ 10 μm 之间,非交联型微球粒径 4 μm ~ 5 μm 之间。当负载甲氰咪胍(cimetidine)或法莫替丁(famotidine)时,可用来治疗胃溃疡、胃出血。后来,Shi 等^[17]采用类似法将维他命 D₂ 包载到壳聚糖微球里。

丁明等^[18]利用液体石蜡作有机分散介质,以甲醛、戊二醛作交联剂,通过悬浮交联法制备了微米级微球。结果表明,壳聚糖浓度需要控制在 1.5% 左右,而要得到粒度均匀、单分散性好的微球,液体石蜡与水溶液的最佳体积比为 1:1.5。最近,Peniche 等^[19]采用类似方法制备了具有超顺磁性的壳聚糖微球。向含有 FeCl₃·6H₂O 和 Fe(NH₄)₂(SO₄)₂ 的混合溶液中,滴加氨水并搅拌得到 Fe₃O₄ 磁性粒子,随后把该磁性粒子添加到壳聚糖的醋酸溶液中,Span²⁰ 和吐伦试剂用作混合表面活性剂,再加戊二醛交联,洗涤干燥后得到超顺磁性壳聚糖微球。络氨酸酶固定在该微球上与没有固载相比,稳定性得到加强。对苯酚的氧化活性,经十次重复使用后仍然保持较高的活性。Hejazi 等^[20]采用乳化交联法制备了包载四环素的壳聚糖微球。经沙鼠动物实验发现,该微球在酸性环境下的稳定性增加,并能够粘附在胃粘膜上。这种壳聚糖载药微球能增强抗生素在胃内的局部浓度,具有抗幽门螺旋杆菌感染的作用。

2003 年 Zhang 等^[21]用乳液相分离法制备了羧甲基壳聚糖(CM-壳聚糖)/海藻酸钠微球包载牛血清白蛋白(BSA)。将含有 BSA 的 CM-壳聚糖和海藻酸钠的水溶液,分散到含有 Span²⁰ 的液体石蜡中,快速机械搅拌 1.5h,接着滴加 CaCl₂ 溶液,最后经异丙醇洗涤即得微球。实验表明对 BSA 的包封率可达 80%,在 pH=1.0 的酸性条件下 BSA 的释放缓慢。

王毅超等^[22]采用复乳法制备包载幽门螺杆菌(HP)疫苗的壳聚糖-海藻酸钠微球,具有显著缓释作用,缓释时间可达 6d。壳聚糖包封其它疫苗,诸如流感疫苗、百日咳疫苗、白喉疫苗和呼吸合胞病毒疫苗,也在动物研究中获得了良好的缓释效果^[23~25]。

2002 年吴婉莹等^[26]用复乳法制备了金雀异黄素壳聚糖微球。金雀异黄素(抗肿瘤药物)溶于正己烷和甲醇的混合溶剂中,滴入到壳聚糖的醋酸溶液,得到 O/W 初乳;然后加入植物油中,乳化并交联;最后洗涤、过滤、干燥,平均粒径为 6.62 μm ,载药微球包封率达 38.4%。制成的口服胶囊^[27]比普通胶囊具有更好的缓释性能,并且在分布上对肺脾具有较高的选择性。

3 壳聚糖缓释片

壳聚糖缓释片剂一般是把不溶于水的药粉混合于壳聚糖浓溶液中,分散均匀并使之微粒化,50℃干燥 30min,再在压片机上压制成片。

1998 年 Inoyatov 等^[28]用壳聚糖制备己酮可可碱缓释片,加入柠檬酸、CaHPO₄ 做填充剂。经湿法制粒得到的片剂释放接近零级,在介质 pH=1.2 的缓释效果优于 pH=4 和 pH=7,验证了壳聚糖在低 pH 时形成的凝胶物有效延缓了药物的释放。

临床上进行解热镇痛抗炎治疗常用恶丙嗪片,但其释放迅速,局部浓度过高,对胃刺激性大。刘祖雄等^[29]研制了壳聚糖-恶丙嗪缓释片,使得恶丙嗪在胃中的溶出量很少,主要是在肠中释放,加上壳聚糖分子中含有氨基,可以中和过多的胃酸,对胃粘膜有保护作用,壳聚糖作为片剂辅料从而明显减轻了恶丙嗪对胃的刺激作用。

陆兵等^[30]用壳聚糖和海藻酸钠共同作为缓释基质,包载麻醉镇痛药物盐酸奈福泮,经湿法制粒压片制得口服 pH 非依赖性释放缓释片,12h 后药物才释放完全。Gungor 等^[31]在 2003 年用壳聚糖-海藻酸钠做骨架,湿法制粒并压制得到缓释片。体外溶出实验表明 8h 释药 40%,释药动力学曲线符合零级动力学模型。

2000 年 Makarand 等^[32]制成壳聚糖聚乙烯吡咯烷酮 pH 敏感缓释片,在胃液中的膨胀远远大于在肠液中,并且在胃液中膨胀速度快,易形成致密水凝胶层,从而达到缓释效果。

Macleod 等^[33]发现果胶和壳聚糖由于静电相互作用,能形成高分子复合物。改变果胶和壳聚糖的比例,膜膨胀性能和药物穿透性能都可以控制,从而将其用于片剂的包衣,即用普通压片技术制得的片剂再包一层果胶和壳聚糖复合物膜,具有药物缓释作用。

2004 年 Kwabena 等^[34]将纤维素、乳糖、扑热息痛和硬脂酸镁等压制成药片,然后将胶质、壳聚糖、甲基羟丙基纤维素和甘油混匀,通过喷雾包衣制得壳聚糖包衣片。发现制得的包衣片无突释,药物在体外释放 12h 时的累计释放度为 29.7%。

4 壳聚糖缓释膜

壳聚糖缓释膜是将药物溶解、均匀分散在成膜材料中制成的薄膜,厚度约几毫米,可贴敷在皮肤和黏膜创伤或溃疡的表面上进行覆盖,有利于创面愈合。

最早 Kawashima 等^[35]提出用壳聚糖和三聚磷酸钠的混合物薄膜来控制茶碱的释放。将含三聚磷酸钠的茶碱颗粒倒入壳聚糖盐酸溶液中制成一种多聚电解质的复合膜。该膜中茶碱的释放遵循零级动力学,其释放速率明显低于原来的三聚磷酸钠茶碱颗粒,倾向于聚合物复合基材的溶蚀缓释机理,这是由于茶碱的扩散和壳聚糖基材的溶蚀共同作用的结果。

Shu 等^[36]将壳聚糖膜浸泡在柠檬酸钠溶液中,然后晾干获得了柠檬酸钠交联的壳聚糖药物缓释膜。其对 pH 和离子强度等因素敏感,在酸性条件和添加电解质的情况下,柠檬酸钠/壳聚糖膜溶胀程度非常大,因为低 pH 和盐效应弱化了柠檬酸钠和壳聚糖之间的静电作用力,从而促进药物的释放。

王军等^[37]用流涎法制备了氧氟沙星壳聚糖口腔溃疡膜,该药膜具有无毒、生物相容性好、可生物降解,抗菌消炎止血以及促进溃疡面再生愈合等优点,与常规的聚乙烯醇的口腔溃疡药膜相比具有更高的临床使用价值。

段开文等^[38]将芦荟全叶冻干粉分散于含盐酸丁卡因注射液的壳聚糖水溶液中,流涎、自然晾干成膜后再在其上面涂一层不含药物的壳聚糖溶液,经晾干制成了壳聚糖双层复合膜。使用前在该膜上喷敷生长因子的水溶液,随后贴于患处,便可得到缓释治疗。

丁盈红等^[39]采用流涎成膜法分别制成壳聚糖-聚乙烯醇的复合膜和混合膜。实验发现复合膜优于混合膜,具有抗炎、止血、透气及促进伤口恢复的作用,适合作为烫伤治疗用人工皮肤膜。

壳聚糖是一种碱性多糖,而肝素是一种酸性多糖,吴扬哲等^[40]通过氨基与羧基(或磺酸基)的脱水形成共价键而制备出复合膜。复合膜的制备包括:(1)层层自组装膜,即利用自组装的方法在云母表面先组装一层壳聚糖膜,待风干后再自组装一层肝素膜;(2)混合膜则是直接将壳聚糖和肝素的混合液在云母表面组装成膜。

2005 年 Toru 等^[41]研究壳聚糖为阳离子聚合物,环氧烷烃与马来酸的共聚物为阴离子聚合物,两种聚合物组成聚电解质复合膜。在 pH 从 3.8 变为 7.2 时,药物释放速度变快。

5 壳聚糖缓释凝胶

壳聚糖缓释凝胶是指在水中溶胀、保持大量的水分但又不溶解的壳聚糖三维网络结构,它既能保护药物不被酶解或被胃酸破坏,又可以通过改变结构而延缓药物释放。

Berger 等报道了^[42]共价键交联和离子键交联的壳聚糖水凝胶的结构和药物缓释性能之间的关系。共价交联法制备的水凝胶因化学键连接不可逆,制备的水凝胶的机械强度大,即使在极酸性条件下也不

易被溶蚀,更利于药物的缓释。而离子交联法制备的水凝胶因为离子键连接弱,更易于解离,药物释放较快。但是,共价交联法选用的交联剂常有毒性,反而不如离子交联剂安全无毒。

利用壳聚糖水凝胶对 pH 有依赖性,Makarand 等^[43]研制出 pH 敏感型壳聚糖/聚乙烯吡啶(PVP)水凝胶。将壳聚糖和 PVP 混合,用戊二醛交联制成半互穿网络结构。结果表明,这种水凝胶在酸性条件下溶胀性增强,适于抗生素药物在酸性条件下给药。2004 年胡波等^[44]制得 pH 敏感型壳聚糖-海藻酸钠水凝胶,在胃液 pH 值为 1.4 时溶胀度很小,而在肠液 pH 值为 7.4 时溶胀度很大,利用该凝胶特性制备的酮洛酚微囊具有明显的缓释效果。孙立苹等^[45]以戊二醛为交联剂制备了 pH 敏感性羧甲基壳聚糖水凝胶,包埋的水杨酸在 pH=1.0 条件下的释放量大于在 pH=7.4,12.0 条件下的释放量,可进一步开发其作为抗酸和抗溃疡口服缓释制剂使用^[46]。

2002 年 Ruel^[47]利用交联法制得温敏性壳聚糖- β -甘油磷酸水凝胶,在体温下可迅速成胶,由此延长了低分子量亲水化合物的释放时间,物理性质至少可以保持 2 个月。蒋立霞等^[48]用壳聚糖和甘油磷酸盐反应制得温敏性凝胶,其凝固时间随 pH 值和温度的增加而减少。在低温下呈流体状液体,而当温度升高到体温时则成凝固的温敏性凝胶。2005 年张维颖等^[49]类似地用壳聚糖辅以甘油磷酸钠制备负载阿霉素(治疗恶性肿瘤的有效药物)的温敏性凝胶,注射至肿瘤内发生凝胶化以持续恒定释放阿霉素。与传统的静脉注射用阿霉素相比,具有更好的治疗效果和更低的毒副作用。

Hoffman 等^[50]注册了聚氧化丙烯(PPO)和聚氧化乙烯(PEO)三嵌段共聚物(PEO-PPO-PEO)接枝壳聚糖的缓释凝胶商品,适用于通过鼻腔的受体蛋白质给药。2005 年 Narayan 等^[51]用聚乙二醇接枝的壳聚糖制成水凝胶,以 BSA 为模型蛋白质,研究这种接枝水凝胶的药物缓释性能。结果发现这种凝胶对 BSA 的缓释持续长达 40 天,且呈很好的线性释放关系。

6 结束语

综上所述,壳聚糖及其衍生物是很有应用前景的药物缓释载体材料,未来发展的主要趋势是:

- (1) 对壳聚糖的化学改性、结构与性能的关系、药物缓释临床效果的研究仍会继续;
- (2) 为克服壳聚糖水溶性差的缺点,将壳聚糖降解为分子量很小、可以完全溶于水的壳寡糖,进而开发具有理想释药效果的壳寡糖载体;
- (3) 对壳聚糖载体表面进行修饰,使其具有靶细胞、靶组织和靶器官所要求的选择性,用于多肽、蛋白质、核酸、疫苗一类生物活性大分子药物的包埋和释放,具有潜在的应用前景;
- (4) 我国加入 WTO 后,传统中药要走向世界,急需开发出中药新剂型,因此,结合中药研究、开发能缓释中药的壳聚糖载体成为未来的发展方向之一。

参考文献:

- [1] Pan Y, Li Y, Zhao H, et al. J Chin Pharm Sci, 2002, 11(3): 97~100.
- [2] 卢耀炜,朱康杰,中国现代应用药学杂志,2004, 21(6): 475~479.
- [3] 章莹,侯春林,陈爱民,等. 中华实验外科杂志,2000, 17(2): 132~134.
- [4] Zhang H, Li Y, Li X, et al. Chin J Clin Rehabili, 2005, 9 (30): 244~246.
- [5] Mao HQ, Roy K J. Control Rel, 2001, 70: 399.
- [6] Ohya Y, Shiratani M, Kobayashi H, et al. Pure Appl Chem, 1994, A31: 629~642.
- [7] 何强芳,李国明,巫海珍,等. 应用化学,2004, 21(2): 192~196.
- [8] Alonao M J, Calvo P, Remunan C, et al. Aug, EP0860166, 1998.
- [9] Shu X-Z, Zhu K J. Int J Pharma, 2002, 233: 217~225.
- [10] Vila A, Sanchez A, Tobio M, et al. J Control Rel, 2002, 78: 15.
- [11] Hu Y, Jiang X, Ding Y, et al. Biomaterials, 2002, 23: 3193~3201.
- [12] Ohya Y, Cai R, Nishizawa H, et al. Proc Intl Symp Control Rel. Bioact Mater, 1999, 26: 655~656.
- [13] Lee K Y, kim J H, Kwon I C, et al. Colloid Polym Sci, 2000, 278: 1216~1219.
- [14] Mao H Q, Roy K, Troung Le V L, et al. J Control Rel, 2001, 70: 399~421.

- [15] 应晓英, 胡富强, 袁弘. 中国药学杂志, 2003, 38(12): 936~939.
- [16] He P, Davis S S, Illum L. Int J Pharm 1999, 187: 53~65.
- [17] Shi X Y, Tan T W. Biomaterials, 2003, 23: 4469~4473.
- [18] 丁明, 施建军, 皇甫立霞. 化学世界, 1998, 12: 636.
- [19] Peniche H, Osorio A, Acosta N, et al. J Appl Polym Sci, 2005, 98: 651~657.
- [20] Hejazi R, Amiji M. Int J Pharm, 2004, 272: 99~108.
- [21] Zhang L, Guo J, Peng X, et al. J Appl Polym Sci, 2004, 92: 878~882.
- [22] 王毅超, 邹全明, 任建敏, 等. 华西药学杂志, 2005, 20(5): 375~377.
- [23] Lisbeth I, Jabbal G I, Hinchcliffe M, et al. Drug Deliv, 2001, 51: 81~96.
- [24] Iqbal M, Lin W, Jabbal G I, et al. Vaccine, 2003, 21: 1478~1485.
- [25] Van der Lubben I M, Kersten G, Fretz M M, et al. Vaccine, 2003, 21: 1400~1408.
- [26] 吴婉莹, 李云谷. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 353~355.
- [27] 吴婉莹, 李云谷. 中药材, 2002, 25(4): 282~284.
- [28] Inoyatov N, Celebi N. Pharm Ind, 1998, 60(5): 472.
- [29] 刘祖雄, 李晓东, 汤韧, 等. 中国药房, 2001, 12(9): 532~533.
- [30] 陆兵, 石庭森. 中国药学杂志, 1999, 34(12): 812~815.
- [31] Gungor S, Yildi A, Ozsoy Y, et al. Farnaco, 2003, 58: 397.
- [32] Makarand V, Anandwardhan A H, Sujata V B, et al. J Control Rel, 2000, 68: 23~30.
- [33] Macleod G S, Collett J H, Fell J T, et al. J Control Rel, 1999, 58: 303.
- [34] Kwabena O, John T F, Harbans L S, et al. Int J Pharm, 2004, 270: 307~313.
- [35] Kawashima Y, Handa T, et al. J Pharm Sci, 1985, 74: 264.
- [36] Shu X Z, Zhu K J, Song W. Int J Pharm, 2001, 212: 19~28.
- [37] 王军, 何文, 李荣凌. 中国医院药学杂志, 2003, 23(6): 333~334.
- [38] 段开文, 谭葆春, 史朋, 等. 实用口腔医学杂志, 2005, 21(1): 102~105.
- [39] 丁盈红, 黄爱芬, 李婉湘. 中国海洋药物, 2001, (6): 32~34.
- [40] 吴扬哲, 王彬, 雷勇波, 等. 高分子材料科学与工程, 2005, 21(3): 258~261.
- [41] Yoshizawa T, et al. Eur J Pharm and Biopharm, 2005, 59: 307~313.
- [42] Berger J, Reist M, et al. Eur J Pharm and Biopharm, 2004, 57: 19~34.
- [43] Makarand V R, Anandwardhan A H, Sujata V B, et al. J Control Rel, 2000, 68: 23~30.
- [44] 胡波, 金仙华, 谭天伟. 中国临床康复, 2004, 8(11): 2162~3.
- [45] 孙立苹, 杜予民, 陈凌云, 等. 高分子学报, 2004, (2): 191~195.
- [46] Shin M N, Kang H S, Park T G, et al. Polym Bull, 2002, 47(5): 451~456.
- [47] Ruel EG, Leclair G, Hildgen P, et al. J Control Release, 2002, 82: 373.
- [48] 蒋立霞, 李智, 董加喜, 等. 上海生物医学工程, 2002, 23(2): 19~21.
- [49] 张维颖, 樊东辉, 徐政, 等. 中国海洋药物杂志, 2005, 24(5): 50~53.
- [50] Hoffman A S, Chen G H, Wu X D, et al. Polym Prep, 1997, 38(1): 524~525.
- [51] Narayan B, Hassna R R, Jonathan G, et al. J Control Rel, 2005, 103: 609~624.

Progress in Chitosan-based Drug Release Carriers

LUO Hua-li, LU Zai-jun^{*}

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China)

Abstract: As drug release carriers, chitosan has played an important role in the less administration frequency, low toxicity, and cure efficiency enhancement. In this article, the recent progress in the preparation and properties of chitosan-based release carriers has been reviewed, including nanoparticle, microsphere, tablet, film, and gel. Furthermore, their advance in the future was also introduced briefly.

Key words: Chitosan; Release carrier; Nanoparticule; Microsphere; Tablet; Film; Gel