

壳聚糖在口服结肠定位给药系统中的应用

卢晓慧, 周毅生

(广东药学院 中药学院, 广东 广州 510006)

摘要: 壳聚糖是甲壳素脱乙酰化的产物, 具有来源广泛、低毒、生物相容性好以及能够被生物降解等特性, 是多种口服给药系统的良好载体, 尤其在结肠定位系统中应用广泛。本文对壳聚糖理化性质、结构以及其在口服结肠定位给药系统中的应用作一综述。

关键词: 壳聚糖; 结肠定位; 给药系统; 理化性质

中图分类号: TQ460.4; R944.9 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1006-8783.2011.01.025

文章编号: 1006-8783(2011)01-0099-05

The application of chitosan in the oral colon-specific drug delivery system

LU Xiao-hui ZHOU Yi-sheng

(Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou, Guangdong 510006, China)

Abstract: Chitosan is the outcome of chitin's deacetylation, which has a wide range of sources. Chitosan is a good carrier for many oral drug delivery systems, especially the oral colon-specific drug delivery system for its low toxicity, good biocompatibility and biodegradability. The physicochemical property, structure and application in oral colon specific drug delivery system of chitosan are reviewed.

Key words: chitosan; colon-specific drug delivery system; physicochemical property

壳聚糖(chitosan)是由甲壳素在强碱性条件经脱乙酰基作用后形成的一种重要衍生物, 化学名称为聚葡萄糖胺(1-4)-2-氨基- β -D-葡萄糖, 呈白色或灰白色无定形、半透明、略有珍珠光泽, 在自然界中产量仅次于纤维素。壳聚糖的化学结构与纤维素相似, 是由多个N-乙酰氨基葡萄糖通过 β -(1-4)糖苷键连接起来, 不同的是壳聚糖是由2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖组合形成糖苷键。正是由于这些氨基基团的存在, 壳聚糖具有一些独特的生物活性和功能, 如能被人体结肠部位的菌群和酶所降解, 生物相容性好等。目前, 壳聚糖在药剂学中应用越来越广泛, 已成为酶触型结肠定位给药系统的优良载体^[1]。本文对壳聚糖的理化性质以及在结肠定位给药系统中的应用综述如下。

1 壳聚糖的理化性质和生物学特性

壳聚糖的理化性质和生物学特性与壳聚糖的脱乙酰度和相对分子量关系密切。壳聚糖的脱乙酰度从40%到98%不等, 相对分子量为50 000到2 000 000。脱乙酰度决定了壳聚糖分子上氨基的数量, 脱乙酰度越大, 氨基含

量越多。壳聚糖的pKa值为6.2~7.0, 易溶于酸性溶液, 在酸性溶液中, 壳聚糖分子上的氨基基团质子化, 使得壳聚糖溶解, 如乙酸、盐酸、丁二酸和乳酸等。此外, 壳聚糖可以与二价和多价阴离子反应生成水凝胶^[2]。

壳聚糖在水中的溶解度取决于壳聚糖的脱乙酰度和溶液的pH值。脱乙酰度小于40%的壳聚糖可以溶解在pH9.0的碱性溶液中, 当脱乙酰度大于85%时, 壳聚糖只能溶解在pH值6.5的溶液中。壳聚糖溶液的黏度随脱乙酰度的增大而增大。不同脱乙酰度的壳聚糖分子在溶液中的分子构象不同, 脱乙酰化程度大的壳聚糖分子由于电荷密度大, 分子之间的排斥力大, 导致分子流动性大, 黏度大; 脱乙酰化程度小的壳聚糖分子电荷密度小, 分子间作用力小, 因此, 每个分子都以盘曲的状态存在于溶液中, 从而黏度小。但此种说法存在一定的分歧^[3-4]。壳聚糖溶液的黏度还受到温度、浓度以及存放时间的影响。温度越高, 浓度越大黏度越大。温度升高, 壳聚糖分子动能增加, 分子间的流动性增大, 从而导致黏度增大。壳聚糖溶解在酸性溶液中时间越长, 壳聚糖会分解, 分子量降低, 黏度降

收稿日期: 2010-11-29

作者简介: 卢晓慧, 女, 硕士研究生, 现从事中药新剂型研究, Email: azyluxiaohui@163.com; 通讯作者: 周毅生, 教授, 主要从事中药新技术与新剂型研究, 电话: 020-39352168, Email: yishzhou@yahoo.com.cn。

网络出版时间: 2011-01-21 17:20 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1413.R.20110121.1720.019.html>

低^[5]。

壳聚糖还具有很好的生物学特性,如好的生物相容性和生物降解性,能特异性被结肠中的菌群产生的酶所降解,而这些酶又是人体消化道其他部位所不具有的,这也是壳聚糖能作为结肠定位给药载体的重要依据,引起了医药行业的广泛关注。壳聚糖的毒性很低,对于大鼠的 LD_{50} 为 16 g/kg,壳聚糖毒性的大小可能与其脱乙酰度、分子量、纯度以及给药方式有关,还有待进一步研究。此外,壳聚糖能抑制多种细菌,壳聚糖中的氨基基团易与细菌细胞壁上的大分子物质结合,干扰细菌营养物质的运输,导致细菌新陈代谢紊乱^[6];壳聚糖还能与细菌所必需的金属元素发生螯合反应^[7];低分子量的壳聚糖可以进入细菌细胞内,与细菌 DNA 分子结合,抑制信使 RNA 的生成,从而影响细菌蛋白质的合成^[8-10]。

2 壳聚糖在结肠定位系统中的应用

酶触型结肠定位给药系统的常用载体材料为天然多糖类,如果胶、壳聚糖,通过丰富的结肠细菌产生的多种活性酶,从内部裂解多糖的糖苷键,使多糖骨架失去机械性质而释放药物。目前已有许多将壳聚糖应用于结肠定位给药系统的研究,且获得了很好的结肠定位效果。

2.1 壳聚糖胶囊

壳聚糖胶囊的使用相对较简单,将药物填入壳聚糖胶囊内即可。这种壳聚糖胶囊外包包裹肠溶材料,使药物到达结肠处释放,增加药物在结肠处的吸收,从而达到更好的治疗效果。Tozaki 等^[11]采用 R68070(一种凝血烷合酶抑制剂)治疗三硝基苯磺酸钠(TNBS)诱导的大鼠结肠炎。对比了大鼠口服 R68070 壳聚糖胶囊(囊壳外包有羟丙甲纤维素钠邻苯二甲酸盐作为保护层)和 R68070 的羧甲基纤维素混悬液治疗大鼠结肠炎的疗效。以髓过氧化酶、结肠湿质量和体质量比值以及结肠黏膜损坏程度作为综合指标,壳聚糖胶囊组的综合指标下降指数明显高于羧甲基纤维素混悬液组。随后 Tozaki 等^[12]采用同法制备 5-氨基水杨酸壳聚糖胶囊,用于治疗 TNBS 引导的大鼠结肠炎,不同时间段解剖大鼠胃肠道系统,载药壳聚糖胶囊口服给药后 6 h 到达大鼠结肠部位。

Wang 等^[13]制备了一种具有不对称膜结构的壳聚糖渗透胶囊。这种胶囊既可适用于可溶性药物,也适用于难溶性药物。药物的释放速度主要依靠不对称膜的渗透压大小决定,因此可以根据这种不对称膜的渗透压参数计算药物的释放速率。相比于普通的壳聚糖胶囊,这种新型的壳聚糖胶囊可能成为结肠定位给药的更好载体。

2.2 壳聚糖衍生物

壳聚糖衍生物是对壳聚糖结构加以修饰而形成,所以壳聚糖衍生物的性质与壳聚糖不同,主要在溶解性和 pH 敏感性方面有较大变化。目前一些研究结果显示壳聚糖衍生物在结肠定位给药上更具优势。Bayat 等^[14]采用壳聚糖衍生物三乙基壳聚糖(TEC)、二甲乙基壳聚糖(DMEC)和壳聚糖制备胰岛素纳米粒,体内外释放试验显

示 3 种纳米粒中胰岛素的降解率很低,表明壳聚糖及其衍生物能很好保护胰岛素通过胃和小肠,有效避免胃和小肠内环境对胰岛素的破坏。此外还发现,胰岛素 TEC 和 DMEC 纳米粒突释效果比壳聚糖组好,可能因为 TEC 和 DMEC 的水溶性比壳聚糖好。Ma 等^[15]采用壳聚糖与丙烯酸羟乙酯发生迈克尔加成反应,生成一种新的壳聚糖衍生物 *N*-烷基化壳聚糖。这种壳聚糖衍生物可以直接溶解于纯水中,无需溶解在酸性溶液中,还保持了壳聚糖能被酶降解以及抗菌的特性。Konstantinos 等^[16]合成了 *N*-(2-苯甲酸)壳聚糖,以难溶性药物氟康唑为模型药,采用溶剂蒸发法制备载药凝胶。在 pH5.0~9.0 体外释放试验中,氟康唑的释放随 pH 值的增大而增大,随载药量的增大而减小,后者可能是受固体难溶药物性质的影响。这种壳聚糖衍生物凝胶,不仅保留了生物降解性,而且具有 pH 敏感性,可能成为结肠给药新载体。

壳聚糖结构上具有大量氨基基团,能与酸形成盐,将这些盐干燥所得粉末直接与主药混匀或作为黏合剂制备片剂都可以减小药物在上消化道中的释放。Orienti 等^[17]将壳聚糖溶解于天冬氨酸、谷氨酸、盐酸、乳酸和柠檬酸溶液,喷雾干燥得到壳聚糖不同种类的盐,将这些盐的固体粉末与双氯芬酸钠进行混合。利用这些混合物直接进行体外模拟实验。其中,壳聚糖天冬氨酸盐和壳聚糖谷氨酸盐在酸碱条件下降低双氯芬酸钠释放速度的效果最好,且在 β -葡萄糖苷酶存在的条件下,药物释放速度增加最快。Nunthanida 等^[18]采用脱乙酰度 88% 的壳聚糖与乙酸溶液反应,喷雾干燥得到壳聚糖乙酸盐粉末。以壳聚糖乙酸盐水溶液为黏合剂,制备茶碱片,茶碱在胃和小肠模拟液中的释放明显减小。

2.3 与其他辅料合用

2.3.1 与果胶合用 由于具有良好的生物降解性,果胶是目前在结肠定位给药系统中应用较多的天然多糖之一,但由于其水溶性好,易胶凝化,不能很好保护药物通过上消化道^[19],加入壳聚糖可以很好地改善这个问题。Ferna'andez-Herva's 等^[20]使用壳聚糖与果胶(质量比为 10:1)混合物包衣难溶性药物吡哆美辛和可溶性药物扑热息痛片芯,与单独使用果胶包衣相比,前者包衣厚度更薄,后者需达到很厚的包衣厚度才能达到结肠定位的效果。

果胶在二价金属离子的存在下易形成“鸡蛋盒”结构^[21],此结构对于难溶性药物具有一定的迟释作用,但对可溶性药物没有此作用^[22]。有报道^[23]使用果胶并采用浸渍法包衣含钙离子的载药小丸,利用果胶与钙离子在接触面发生交联反应,形成“鸡蛋盒”结构,虽具有迟释作用,但不能达到结肠定位的功能。Hiorth 等^[24]将含钙离子小丸浸于热果胶溶液(72℃)中,浸渍 10 min,滤过,用蒸馏水洗涤,置于冷的 $CaCl_2$ 溶液或热的壳聚糖溶液(72℃)中浸渍 5 min,滤过,洗涤;最后加入乙醇溶液中 5 min,滤过,洗涤,制备出 2 种包衣小丸。壳聚糖组药物的释放量明显小于 $CaCl_2$ 组,达到结肠部位释药,解决了“鸡蛋盒”结构的不足。

果胶属于多聚阴离子,而壳聚糖属于多聚阳离子,两者混合可以发生反应,形成聚合电解质的复合物。相比于单用壳聚糖或果胶,这样的复合物可以更大程度的减少药物在上消化道的释放。Biguccia 等^[25]采用壳聚糖与果胶混合组成聚合电解质的复合物作为结肠定位的载体,通过筛选当壳聚糖与果胶质量比为 1:9 时,混合物的黏附性和 pH 敏感性最大,适合结肠定位给药系统。以万古霉素为模型药物,将壳聚糖果胶混合物进行喷雾干燥,形成直径为 3 μm 的球状颗粒,后将万古霉素粉末直接与壳聚糖果胶颗粒混合均匀,直接压片。在 pH2.0 条件下,释药量很少,随着 pH 值的增大释药量逐渐增大。在 β -葡萄糖苷酶存在下 9 h 释药完全。有报道研究了壳聚糖与果胶混合使用以 HPMC 作为增塑剂时衣膜的性质,壳聚糖与果胶的质量比会很大程度影响药物的释放,且随 pH 值不同,达到良好释药条件时壳聚糖与果胶的质量比会不同^[26]。HPMC 的加入可改善壳聚糖与果胶混合衣膜的弹性和衣膜的渗透性,但 HPMC 的加入量对药物的释放影响也很大,当 HPMC 的加入量在 0~10% 内,随 HPMC 的增多,衣膜渗透性增加,药物释放量增加;当 HPMC 加入量大于 10% 时,随着 HPMC 加入量的增大,衣膜渗透性减小,药物释放量减少^[27]。

2.3.2 与海藻酸盐合用 壳聚糖与海藻酸盐的合用在微丸制剂领域使用比较广泛,一般以钙离子作为交联剂使壳聚糖与海藻酸盐发生交联反应来达到结肠定位的目的,比单用壳聚糖效果好。Mladenovska 等^[28]以 5-对氨基水杨酸为模型药,制备了壳聚糖-Ca-海藻酸钠微丸。海藻酸钠均匀分布在微丸内,壳聚糖则分布在微丸表面。通过体外模拟试验,微丸在上消化道很少释药,在结肠模拟液中大量释药;口服给药结肠炎大鼠 2 d 内发现 5-对氨基水杨酸高度聚集在大鼠结肠部位,全身分布很少。有研究采用同样的方法制备了曲安奈德微丸^[29],取得了良好的结肠定位效果。

Dodova 等^[30]制备了一种 5-Fu 的结肠定位给药微丸。首先采用一步喷雾干燥法制备耐酸性羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 5-Fu 微丸,然后将包好的耐酸 5-Fu 微丸与 1% (ρ) 壳聚糖乙酸溶液、2% (ρ) 海藻酸钠溶液和 2.5% (ρ) CaCl_2 溶液混合搅拌均匀,采用喷雾干燥法制备壳聚糖-Ca-海藻酸钠 5-Fu 耐酸微丸。后采用二步碳化二亚胺法在以上制备好的微丸外层共价结合麦芽凝集素(WGA),使微丸具有生物黏附性,延长在结肠部位的停留时间。这种微丸结肠定位性强,且在结肠内停留时间长,有效地提高了 5-Fu 在结肠部位的浓度。5-Fu 是治疗结肠癌的一种常用抗癌药,但口服给药具有很强的细胞毒性,易损伤人体正常细胞,将其制成结肠定位制剂,减小抗癌药物毒副作用,无疑具有重要意义。

2.3.3 与丙烯酸树脂合用 丙烯酸树脂在结肠定位给药系统中用作 pH 依赖和时滞释药系统的载体,而 pH 依赖和时滞型给药系统存在诸多缺陷,将壳聚糖与丙烯酸树脂合用便将酶触型释药原理和 pH 依赖、时滞型释药原理相

结合,克服了单用一种定位系统的缺陷。可以将壳聚糖与丙烯酸树脂混合使用,也可以分开使用。Moustafine 等^[31]制备了壳聚糖和 Eudragit L100 或 Eudragit L100-55 的聚离子混合物。通过采用 CHN-3 元素分析仪分析混合物中两种聚合物的摩尔质量比值,发现壳聚糖与 Eudragit L100 或 Eudragit L100-55 之间的阴阳离子反应能力主要由壳聚糖的分子量决定。高中低 3 种分子量的壳聚糖与 Eudragit L100、Eudragit L100-55 所形成的聚离子混合物中两种聚合物的摩尔质量比值变化范围分别为 0.82~1.17 和 0.79~0.60。Lorenzo-Lamosa 等^[32]以十二烷基硫酸钠(SD)为模型药,将 1% 壳聚糖谷氨酸盐水和 5% SD 甲醇溶液混合,经喷雾干燥和冷冻干燥得到微丸。将所制备的微丸分散在 Eudragit S(溶剂体积比为丙酮:乙醇=2:1)溶液中,混合均匀后倒入含 Span 85 和消泡剂的液体石蜡溶液中;常温放置 3 h 后挥干溶剂,正己烷洗涤后冷冻干燥得到 SD 小丸。这种具有 pH 依赖和酶解双重系统的控制 SD 小丸,在体外 pH5.8~6.8 模拟液中 4 h 不释药;在 pH7.4 条件下 12 h 释药完全。Shimono 等^[33]将壳聚糖与 Eudragit RS 按质量比为 1:2 混合作为包衣液包衣普通胶囊,由于壳聚糖不耐酸,为了保护胶囊完整通过胃部,在壳聚糖与外层包裹耐酸材料 Eudragit L100 包衣液。给药 beagle 犬 3 h 后,解剖 beagle 犬结肠,发现胶囊已达到结肠但形状完整;4 h 之后胶囊已开始降解。口服给药后,分别于 0~24 h 测定 5 只 beagle 犬血液中对乙酰氨基酚的浓度,血药浓度峰值集中在 3~7 h。

Onosjo 和 Oosegi 等^[34-36]合成了壳聚糖-强的松龙聚合物,通过乳化法制备了壳聚糖-强的松龙微球。并在微球表面包裹 Eudragit L100 和 Eudragit S100,体外释放度试验结果显示,所制备的微球在 pH1.2 条件下 6 h 基本不释药;在 pH6.8 条件下 6 h 释药 20%。体内试验也表明了给药大鼠 3~24 h,药物主要集中在结肠部位,且血药浓度比强的松龙对照组低。这种包衣微丸不仅增强了强的松龙治疗结肠炎的疗效,也降低了其毒副作用。

2.3.4 与纤维素类合用

2.3.4.1 与乙基纤维素合用 乙基纤维素是应用最广泛的水不溶性纤维素衍生物之一,目前乙基纤维素水分散体包衣技术比较成熟。壳聚糖与乙基纤维素水分散体混合衣膜可很大程度降低药物在上消化道的释放,当药物到达结肠部位,壳聚糖降解,药物释放。壳聚糖与乙基纤维素的比例和包衣增重对药物在胃肠道的释放具有很大影响。Nunthanid 等^[37]采用喷雾干燥法制备壳聚糖乙酸盐粉末,将其与乙基纤维素水分散体混合作为包衣材料,包衣 5-对氨基水杨酸薄片芯,当乙基纤维素与壳聚糖乙酸盐质量比为 87.5:12.5 时,所制备包衣片在上消化道不释药,5 h 后转移到结肠模拟液中开始释药,且在 10 h 内释药完全。

2.3.4.2 与乙酸纤维素合用 Liu 等^[38]制备了布地奈德结肠定位渗透泵片。将布地奈德粉末与适量壳聚糖粉末、柠檬酸以及其他成分混匀,直接压片,首先在片芯外层包衣壳聚糖半透膜,壳聚糖半透膜由壳聚糖粉末分散在乙酸

纤维素丙酮溶液中形成,然后再包裹肠溶层。当渗透泵片进入胃到小肠,肠溶层溶解,暴露出半透膜层,片芯开始吸水。在小肠酸性液体的作用下,片芯内的柠檬酸溶解,片芯内的壳聚糖在柠檬酸的作用下形成具有流动性的凝胶,此时布地奈德分散。由于半透膜层中的壳聚糖粉末此时未溶解,布地奈德在小肠不释放。到达结肠后,半透膜中的壳聚糖降解。片芯内外渗透压的差值,使得布地奈德沿半透膜上壳聚糖留下的空隙流出,达到结肠定位的目的。

2.3.4.3 与硫酸纤维素合用 Li 等^[39]将 4% 硫酸纤维素钠溶液与 1% 壳聚糖溶液以 4:3 的体积比混合制备聚合电解质混合制备游离膜。考察了游离膜分别在脂肪酶、胰蛋白酶、胃蛋白酶、 α -淀粉酶和纤维素酶作用下的降解能力。壳聚糖分子量大小和纤维素钠分子量大小对于游离膜的降解有很大影响。当壳聚糖相对分子量为 135 300,硫酸纤维素钠相对分子量为 10 800 时,游离膜在胃蛋白酶、淀粉酶和胰蛋白酶中降解能力最强;当壳聚糖相对分子量为 563 300,硫酸纤维素钠相对分子量为 169 700 时,游离膜在胃蛋白酶中降解能力最强;当壳聚糖相对分子量为 563 300,硫酸纤维素钠相对分子量为 5 200 时,游离膜在胰蛋白酶中降解能力最强。因此,壳聚糖与硫酸纤维素钠混合物膜在消化道内的降解速率和降解部位可以通过调节壳聚糖和硫酸纤维素钠的分子量达到,这种聚合电解质混合物可能成为结肠定位给药的良好载体。

2.3.4.4 与羟丙甲纤维素合用 羟丙甲纤维素作为水溶性包衣材料,具有溶液黏度适中、成膜性好等优点,常与壳聚糖混合使用。羟丙甲纤维素与壳聚糖混合溶液包衣时,包衣工艺简便,且衣膜外观光滑亮泽。Nunthanid 等^[40]将壳聚糖乙酸盐粉末与羟丙甲纤维素混合,包衣 5-对氨基水杨酸片。当壳聚糖与羟丙甲纤维素质量比为 40:60 或 50:50 时,体外 5-对氨基水杨酸达到良好结肠定位的效果。

3 展望

定位给药系统可以增加药物治疗效果,减少毒副作用,越来越多的学者致力于这方面的研究。壳聚糖自然产量大,具有独特的性质,能够抗炎、抑菌,具有良好的生物降解性和生物相容性,在结肠定位给药系统应用具有独特的优势。但壳聚糖在结肠定位给药系统应用中还存在很多问题:首先,壳聚糖的各种性质与其分子量和脱乙酰化程度息息相关,而壳聚糖的分子量及脱乙酰化度种类繁多,因此选择合适的壳聚糖需要作大量的研究。其次,壳聚糖疏水性差,易溶蚀,基于此,在制备过程中需常将壳聚糖进行改性、交联、与其他共聚物结合或与不溶性高分子材料混合、多层包衣等手段克服其亲水性和溶蚀性。此外,目前对于酶触型结肠定位制剂的释药行为更多的是限于体外释放试验,体内释放试验仍需作进一步研究,才能正确反映药物的结肠定位行为。综上所述,选择天然多糖壳聚糖及其衍生物作为结肠定位材料具有良好的发展前景。

参考文献:

- [1] BERSCHT P C, NIES B, LIEBENDORFER A *et al.* Incorporation of basic fibroblast growth factor into methylpyrrolidinone chitosan fleeces and determination of the *in vitro* release characteristics [J]. *Biomaterials*, 1994, 15(8): 593 - 600.
- [2] HEJAZY R, AMIJI M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems [J]. *J Controlled Release* 2003, 89(2): 151 - 165.
- [3] PEDRONI V I, SCHULZ P C. Chitosan structure in aqueous solution [J]. *Colloid Polym Sci* 2003, 282(1): 100 - 102.
- [4] SCHATZ C, VITON C, DELAIR T *et al.* Typical physico-chemical behaviors of chitosan in aqueous solutions [J]. *Biomacromol* 2003, 35(4): 641 - 648.
- [5] 李德鹏, 谭绩业, 丁仕强, 等. 壳聚糖溶液性质的研究 [J]. 大连大学学报, 2002, 23(6): 6 - 7.
- [6] HELANDER I M, NURMIAHO-LASSILE E L, AHVENAINEN R, *et al.* Chitosan disrupts the barrier properties of the outer membrane of Gram-negative bacteria [J]. *Int J Microbiol*, 2001, 71(2-3): 235 - 244.
- [7] 叶磊, 何立千, 高天洲, 等. 壳聚糖的抑菌作用及其稳定性研究 [J]. 北京联合大学学报: 自然科学版, 2004, 18(1): 79 - 82.
- [8] MARTINEZ-CAMACHO A P. Chitosan composite films: Thermal, structural, mechanical and antifungal properties [J]. *Carbohydr Polym* 2010, 82(2): 305.
- [9] ISSAM S T, ADELE M G, ADELEC P *et al.* Chitosan polymer as bioactive coating and film against aspergillus niger contamination [J]. *J Food Sci* 2005, 70(2): 100 - 104.
- [10] COMA V, DESCHAMPS A, MARTIALGROS A. Bioactive packaging materials from edible chitosan polymer antimicrobial activity assessment on dairy related contaminants [J]. *J Food Sci* 2003, 68(9): 2788 - 2792.
- [11] TOZAKI H, FUJITA T, ODORIBA T. Colon-specific delivery of R68070, a new thromboxane synthase inhibitor, using chitosan capsules: therapeutic effects against 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats [J]. *Life Sci*, 1999, 64(13): 1155 - 1162.
- [12] TOZAKI H, FUJITA T, ODORIBA T. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colitis in rats [J]. *J Controlled Release* 2002, 82(1): 51 - 61.
- [13] WANG Gen-ming, Chen Chien-ho, HO Hsiu'o. Novel design of osmotic chitosan capsules characterized by asymmetric-membrane structure for in situ formation of delivery orifice [J]. *Int J Pharm* 2006, 319(1-2): 71 - 81.
- [14] BAYAT A, FARID A, DEHPUR A R. Nanoparticles of quaternized chitosan derivatives as a carrier for colon-delivery of insulin: *Ex vivo* and *in vivo* studies [J]. *Int J Pharm* 2008, 356(1-2): 259 - 266.
- [15] MA Gui-ping, YANG Dong-zhi, ZHOU Ying-shan. Preparation and characterization of water soluble N-alkylated chitosan [J]. *Carbohydr Polym* 2008, 74(1): 121 - 126.
- [16] KONSTANTINOS P, AVGOUSTAKIS D, BIKIARIS D.

- Synthesis of crosslinked *N*-(2-carboxybenzyl) chitosan pH sensitive polyelectrolyte and its use for drug controlled delivery [J]. *Carbohydr Polym* ,2010 82(2): 181-188.
- [17] ORIENTI I ,CERCHIARA T ,LUPPI B ,BIGUCCI F. Biguucci. Influence of different chitosan salts on the release of sodium diclofenac in colon-specific delivery [J]. *Int J Pharm* 2002 , 238(1-2): 51-59
- [18] NUNTHANIDA J ,LAUNGTANA-ANANA M ,SRIAMORNSK P , et al. Characterization of chitosan acetate as a binder for sustained release tablets [J]. *J Controlled Release* ,2004 ,99(1): 15-26.
- [19] SINHA V R ,KUMRIA. Polysaccharides in colon-specific drug Delivery [J]. *Int J Pharm* 2001 224(1-2): 19-38.
- [20] FERNANDEZ-HERVAS M J ,FELL J T. Pectin: chitosan mixtures as coatings for colon-specific drug delivery: an *in vitro* evaluation [J]. *Int J Pharm* ,1998 ,169(1): 115-119.
- [21] GRANT G T ,MORRIS E R. Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the eggbox model [J]. *FEBS Lett* ,1973 32(2): 195-198.
- [22] LIU L ,FISHMAN M L ,KOST *et al.* Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route [J]. *Biomaterials* , 2003 24(19): 3333-3343.
- [23] SRIAMORNSAK ,PRAKONGPAN ,PUTTIPIATKHACHORN. Development of sustained release theophylline pellets coated with calcium Pectinate [J]. *J Controlled Release* ,1997 ,47(2): 221-232.
- [24] HIORTH M ,VERSLAND T ,HEIKKILA J ,*et al.* Immersion coating of pellets with calcium pectinate and chitosan [J]. *Int J Pharm* 2006 308(1-2): 25-32.
- [25] BIGUCCIA F ,LUPPIA B ,CERCHIARAC T. Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes: Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin [J]. *Eur J Pharm Sci* ,2008 35(5): 435-441.
- [26] GRAEME S M ,JOHN H C. The potential use of mixed films of pectin ,chitosan and HPMC for bimodal drug release [J]. *J Controlled Release* ,1999 58(3): 303-310.
- [27] OFORI-KWAKYE K ,JOHN T F. Biphasic drug release: the permeability of films containing pectin ,chitosan and HPMC [J]. *Int J Pharm* 2001 226(1-2): 139-145.
- [28] MLADENOVSKA K ,RAICKI R S ,JANEVIK E I *et al.* Colon-specific delivery of 5-aminosalicylic acid from chitosan-Ca-alginate microparticles [J]. *Int J Pharm* ,2007 342(1-2): 124-136.
- [29] LUCIND-SILVA R M ,SALGADO H R N ,EVANGELISTA R C. Alginate-chitosan systems: *in vitro* controlled release of triamcinolone and *in vivo* gastrointestinal transit [J]. *Carbohydr Polym* 2010 81(2): 260-268.
- [30] DODOVA M G ,CALIS S B ,CRCAREVSKAA M S. Wheat germ agglutinin conjugated chitosan-Ca-alginate microparticles for local colon-delivery of 5-FU: Development and *in vitro* characterization [J]. *Int J Pharm* 2009 381(2): 166-175.
- [31] MOUSTAFINE A R I ,MARGULIS A E B ,SIBGATULLINA L F. Comparative evaluation of interpolyelectrolyte complexes of chitosan with Eudragit L100 and Eudragit L100-55 as potential carriers for oral controlled drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2008 70(1): 215-225.
- [32] LORENZO-LAMOSA M L ,REMUNAN-LOPEZ C ,VILA-JATO J L. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery [J]. *J Cont Rel* ,1998 52(1-2): 109-118.
- [33] SHIMONO N ,TAKATORI T ,UEDA M. Chitosan dispersed system for colon-specific drug delivery [J]. *Int J Pharm* 2002 , 245(1-2): 45-54.
- [34] ONISHI H ,OOSEGI T ,MACHIDA Y. Efficacy and toxicity of Eudragit-coated chitosan succinyl-prednisolone conjugate microspheres using rats with 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid induced colitis [J]. *Int J Pharm* 2008 358(1-2): 296-302.
- [35] OOSEGI T ,ONISHI H ,MACHIDA Y. Novel preparation of enteric-coated chitosan-prednisolone conjugate microspheres and *in vitro* evaluation of their potential as a colonic delivery system [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2008 68(2): 260-266.
- [36] OOSEGI T ,ONISHI H ,MACHIDA Y. Gastrointestinal distribution and absorption behavior of Eudragit-coated chitosan-prednisolone conjugate microspheres in rats with TNBS-induced colitis [J]. *Int J Pharm* 2008 348(1-2): 80-88.
- [37] NUNTHANID J ,LUANGTANA-ANAN M ,SRIAMORNSAK P , et al. Use of spraydried chitosan acetate and ethylcellulose as compression coats for colonic drug delivery: Effect of swelling on triggering *in vitro* drug release [J]. *Eur J Pharm Biopharm* , 2009 71(2): 356-361.
- [38] LIU Hui ,YANG Xing-gang ,NIE Shu-fang. Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: Screening of formulation variables and *in vitro* investigation [J]. *Int J Pharm* ,2007 332(1-2): 115-124.
- [39] ZHUA Li-ying ,LINA Dong-qiang ,YAO Shan-jing. Biodegradation of polyelectrolyte complex films composed of chitosan and sodium cellulose sulfate as the controllable release carrier [J]. *Carbohydr Polym* 2010.
- [40] NUNTHANID J ,HUANBUTTA K ,LUANGTANA-ANAN M. Development of time-pH- and enzyme-controlled colonic drug delivery using spraydried chitosan acetate and hydroxypropyl methylcellulose [J]. *Eur J Pharm Biopharm* ,2008 68(2): 253-259.

(责任编辑:王昌栋)