

壳聚糖在药物缓释中的研究进展

Progress of chitosan on sustained drug delivery

周惠云, 陈西广, 刘成圣, 孟祥红, 于乐军

(中国海洋大学 海洋生命学院, 山东 青岛 266003)

中图分类号: Q539+7 文献标识码: A 文章编号: 1000-3096(2006)03-0085-05

壳聚糖也称甲壳胺或几丁聚糖壳聚糖,是一种天然聚阳离子碱性多糖,其化学名称为(1,4)-2-氨基-2-脱氧- β -D-葡萄糖,是甲壳素脱乙酰基的产物,而甲壳素是虾、蟹等甲壳动物外壳的主要成分,广泛存在于自然界。壳聚糖具有很好的生物相容性和生物可降解性,且其降解产物对人体健康无害,近年来在药物制剂中的应用越来越广泛,作者就壳聚糖在药物缓释、控释中的应用研究进展作一综述。

1 壳聚糖的药理作用

1.1 壳聚糖的药理特性

壳聚糖及其衍生物是来源于海洋的天然高分子化合物,是天然的动物性食物纤维,是自然界存在的惟一一种碱性多糖,壳聚糖的基本结构单位为葡萄糖胺,为人体内存在的物质。壳聚糖与人体细胞有良好的亲和性,无排斥反应,在体内的降解产物为低分子物质即寡聚糖和单糖,可被人体吸收,毒副作用小^[1]。壳聚糖还具有直接抑制肿瘤细胞的作用,并可通过活化免疫系统显示抗癌活性^[2,3]。

1.2 壳聚糖微球的作用

壳聚糖微球即由壳聚糖包埋固体或液体药物而形成的微小球状体,其外形取决于微球制备方法以及壳聚糖分子质量等,呈实体球体或多孔球体,表面光滑或呈现不规则结构等,在药物运送、释放及发挥疗效等方面发挥重要作用。

1.2.1 控制释药

壳聚糖包封药物制备微球后,改变了药物的释放方式,从而具有明显控制药物释放和延长药物疗效的作用。如 Jameela 等^[4]制备的黄体酮壳聚糖微球,40 d 仅释放药物 35%,并且可避免药物的突释效应,肌肉注射对兔子给药后可使血浆中药物浓度维持正常值达 5 个月之久; Hejazi 等^[5]制备的四环素壳聚糖微

球中四环素在 pH 1.2 时,12 h 仅释放 30%,因而能够在胃粘液中持续释药发挥抗菌效果,同时,壳聚糖的氨基葡萄糖残基与胃粘液中的唾液酸通过静电相互作用,延长药物在胃液中的驻留时间,进一步保证了药物的疗效。

1.2.2 降低药物的毒副作用

药物由壳聚糖载体运送到作用部位方释放药物,因而使药物在靶区很快达到所需的药物浓度,而在其他部位的分布量相对较少,从而减少药物对人体正常组织的毒副作用;壳聚糖本身具有一定的生理活性,对药物的疗效具有协同作用,达到提高疗效的目的。如 Mi 等^[6]用壳聚糖制备双氯灭痛复合微球,能选择性地药物运送至肠部,阻止了双氯灭痛在胃腔中的溶解,从而避免了它的局部副作用;Ganza-Gonzalez 等^[7]报道由于灭吐灵的半寿期短,每天需服药 3~4 次,并且由于二次释药会使药物血浆浓度高于治疗浓度,对中枢神经系统产生影响,制备成灭吐灵的壳聚糖微球后,可延缓药物释放速度,减少服药次数,同时,通过降低药物的血浆峰值而降低其毒副作用。

1.2.3 提高药物的稳定性

有些药物不稳定,易受温度、pH 值、给药途径等的影响而变性,经壳聚糖微球化后则可增加其稳定性,以保证疗效。如蛋白质、多肽类药物在胃肠道内极易水解,因而仅限于注射给药,制成壳聚糖微球后可明显提高药物的稳定性,以改善用药途径,方便临

收稿日期:2003-08-05;修回日期:2004-01-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30370344)

作者简介:周惠云(1967-),河南洛阳人,博士研究生,从事海洋生物材料药物缓释效果的研究,E-mail:zhouhuiyun@hotmail.com;陈西广,通讯作者,博士生导师,E-mail:xcgchen@ouc.edu.cn



床使用,提高疗效。如 Liu 等^[3]制备的白细胞介素-2 壳聚糖微球,改变了给药方式,提高了药物稳定性,使白细胞介素-2 在最初的 6 h 内仅释放 45%,然后以稳定的释放速率释放 4 d,同时壳聚糖具有激活免疫系统的双重抗癌作用,从而使白细胞介素-2 在肿瘤免疫治疗中发挥更好的疗效;Alonso 等^[8]制备的包被蛋白质(荧光标记牛血清蛋白)和抗炎药物(双氯灭痛)的壳聚糖微球因微球在低 pH 时稳定,从而使所包被药物不受胃酸及胃消化酶的作用而到达肠道发挥作用,使蛋白质类药物稳定性增强,适于口服给药,同时由于壳聚糖的抗酸和抗溃疡作用,降低双氯灭痛的胃肠道副作用,提高药物的疗效。

2 壳聚糖微球的制备方法

壳聚糖微球的制备方法很多,通常根据包封药物的特性及制备微球的功能选择相应的制备方法,现将几种常见的方法做一介绍。

2.1 乳化-化学交联法

将壳聚糖溶于醋酸水溶液中制成壳聚糖溶液,加入药物溶解或分散,混合均匀,将此溶液滴入含有司盘-85 及吐温-20 的油相中,搅拌乳化,滴加戊二醛等化学交联剂固化交联,抽滤或离心分离、纯化即得。如 Jameela 等^[9]报道用戊二醛化学交联法制备 DNA 嵌入剂壳聚糖微球,将含有药物的壳聚糖溶液分散于液体石蜡和汽油的混合油相中,加入表面活性剂,搅拌乳化,加入交联剂戊二醛,搅拌几分钟后,再次加入戊二醛及乙醛溶液,继续搅拌固化微球,过滤、清洗、干燥即得,随着戊二醛浓度的加大,所制得的载药微球可大大延长释药时间,DNA 嵌入剂 36 d 仅释药 25%。但因戊二醛等化学交联剂对人体的毒性而限制了乳化-化学交联法的应用,之后又出现了改进方法,改用新的交联剂甘油醛等,无毒副作用且交联效果好^[10]。

2.2 溶剂蒸发法

将模型药物溶于壳聚糖溶液,然后加入植物油中,经搅拌形成水/油(W/O)型乳液,持续搅拌并加热或抽真空直至溶剂完全蒸发,去除油相,经清洗纯化、过滤得到产品。如 Abd 等^[11]报道用 W/O 乳化溶剂蒸发法制备荧光标记右旋糖苷壳聚糖微球,即将右旋糖苷溶于壳聚糖溶液中形成药物/壳聚糖混合溶液,然后加入含有乳化剂的矿物油中,搅拌形成 W/O 乳液,以 2 000 r/min 不断搅拌,同时加热至 80 ℃,搅拌、加热保持 4.5 h,直至溶剂完全被蒸发除去,

层析分离矿物油,收集微球,用正己烷清洗,滤过、干燥即得,制得的壳聚糖载药微球 24 h 释药 12%。

2.3 复乳法

将药物溶于有机相中(如正丁烷与甲醇溶液),然后将含药物的有机相滴入壳聚糖溶液中形成水/油(W/O)初乳;再将初乳加入第二种油相中,加入乳化剂乳化,形成油/水/油(O/W/O)复乳,不断搅拌并加热使溶剂蒸发,分离纯化即得微球,适宜于疏水性药物的微球制备。如 Genta^[12]报道用此法制备疏水性药物 Ketoprofen 的壳聚糖微球,所制得的微球形状规则、表面光滑、呈球形,微球的性状可通过物理或化学交联方法来修饰达到调节药物释放的目的,戊二醛等交联剂浓度越高,则聚合物交联密度越大,药物释放越缓慢。

2.4 凝聚法

凝聚法适用于亲水性药物的微球制备,制备过程中不需有机试剂,是由壳聚糖的溶解性质来决定的。壳聚糖难溶于水,加入酸溶液后由于其氨基基团发生质子化而提高溶解度,壳聚糖的醋酸盐、乳酸盐、谷氨酸盐等具有良好的溶解性,而磷酸盐、硫酸盐则降低其溶解性,所以硫酸盐可作为微球形成的因素。如 Berthold 等^[13]用凝聚法制备抗炎药物强的松龙的壳聚糖微球,即在壳聚糖醋酸溶液中加入吐温-80 作为分散剂,将硫酸钠溶液逐滴滴入不断搅拌的壳聚糖溶液中,经超声处理,形成微球,微球的形成由浊度测定来判断,然后将微球分离纯化即得空白壳聚糖微球;将空白微球悬浮于磷酸盐缓冲液中,加入药物溶液,则药物吸附于微球表面,形成壳聚糖载药微球,分离纯化即得,所制备微球粒径小于 5 μm,且具有较高的载药效率和良好的控释效果。

2.5 喷雾干燥法

喷雾干燥是将液体成分在热气环境中雾化成小液滴,再加热干燥成固体颗粒的过程,是药物微球化的一个有效方法,具有快速、可重复及容易规模化的优点。He 等^[14]用喷雾干燥法制备甲氧咪呱等壳聚糖微球,由喷雾干燥器制备,制备过程如下:将药物溶于壳聚糖醋酸溶液中制成填充物,由蠕动泵泵入喷雾干燥器喷口,由压缩空气使其雾化形成小液滴,液滴与热空气一起进入干燥腔,使液滴中的溶剂蒸发并由废液管排出,已干燥微球分离收集即得。喷雾干燥法制备的微球有良好的球形和光滑的表面,药物以分子状态分散于壳聚糖微球中,但释药速度较快,并且



有突释效应, Huang 等^[15]报道用喷雾干燥法制备 BTM 壳聚糖微球, 加入明胶等作修饰剂, 则所制备微球有良好的药物稳定性和较高的载药效率, 同时由于明胶的作用, 可使药物缓释达 12 h。

2.6 喷雾-液体凝聚法

喷雾-液体凝聚是将液体成分雾化成小液滴, 在溶剂中凝聚形成固体颗粒的过程, 是对喷雾干燥法的进一步改进。FWU-LONG 等^[16]用喷雾-液体凝聚法制备抗生素药物氧四环素的壳聚糖微球, 即将壳聚糖溶于醋酸溶液中制备壳聚糖溶液, 并将药物溶解或悬浮于壳聚糖溶液中制备成填充物, 填充物用喷雾干燥器雾化成泡沫状小液滴, 小液滴喷入凝结槽中与凝结液相接触, 在凝结液中固化, 即壳聚糖微滴在乙酸酐中酰化凝聚成微球的过程, 然后经离心分离凝结微球, 用乙醚清洗并干燥即得。此法制备的微球是酰化壳聚糖微球, 与喷雾干燥法制备的亲水性的壳聚糖微球不同, 因酰化壳聚糖微球是疏水性的, 从而降低了微球的吸胀能力, 克服了喷雾干燥法制备的壳聚糖微球释药速度快的缺陷, 达到延缓药物释放的目的, 如氧四环素的释药量达 80% 时约需 80 h。

2.7 壳聚糖复合微球的制备

海藻酸钠、纤维素、聚丙烯酸钠等高分子材料均能与壳聚糖凝聚形成复合微球, 现仅以海藻酸钠和纤维素为例介绍壳聚糖复合微球的制备方法。

2.7.1 壳聚糖/海藻酸钠复合微球

壳聚糖和海藻酸钠通过正负电荷相互作用形成聚电解质膜, 用于制备复合微球, 先用复乳法制备海藻酸钠微球, 即先将亲脂性的药物溶于油相(如大豆油)中, 将此油相加入含有碳酸钙微晶的海藻酸钠溶液中, 形成 O/W 初乳, 再分散于第二油相形成 O/W/O 乳液, 制得海藻酸凝胶微球; 最后将微球浸入含氯化钙的壳聚糖溶液中, 使壳聚糖膜制得复合微球。如 Ribeiro 等^[17]用染料苏丹橘黄 G 为脂溶性标记物制备海藻酸钠/壳聚糖微球, 将苏丹橘黄 G 溶于大豆油中, 加入含有碳酸钙的海藻酸钠溶液中乳化, 形成 O/W 乳液, O/W 乳液再分散于硅酮油中乳化, 形成 O/W/O 复乳, 乳化均匀后加入含冰乙酸的硅酮油使海藻酸钠固化, 并用氯化钙溶液加固、洗涤微球除去残余油相, 由于海藻酸凝胶有大孔结构且不稳定, 因而将海藻酸微球浸入壳聚糖溶液中, 由于海藻酸的羧基基团与壳聚糖的聚阳离子氨基基团通过静电吸附而凝聚形成壳聚糖外被, 制得复合微球。复合微球的体外释放实

验表明亲脂性标记物在胃液中极少释放, 而在肠液中有一突释效应, 尔后平稳释放, 从而使亲脂性药物因与粘膜直接作用而产生的胃肠道副作用得以减弱, 提高药物吸收, 达到缓释目的。

2.7.2 壳聚糖/纤维素复合微球制备

亲水的壳聚糖微核包裹于疏水的纤维素聚合物中制备成复合微球, 可采用 W/O/W 溶剂蒸发方法来制备, 即将药物溶解或分散于壳聚糖的醋酸溶液中, 再将此溶液分散于纤维素聚合物(如醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素或乙基纤维素)溶液中, 超声波处理, 然后加入聚乙烯醇水溶液中匀速搅拌、乳化、振荡使溶剂挥发, 最后收集微球, 纯化、冷冻干燥即得。Alonso 等^[18]报道用抗炎药物双氯灭痛制备壳聚糖/纤维素复合微球, 可通过选择合适的制备条件(如壳聚糖/纤维素比、壳聚糖盐的种类等)来控制载药微球的药物释放, 随着壳聚糖/纤维素比值的升高, 药物释放速度减慢, 24 h 释放 20% 左右。

3 壳聚糖微球的质量评价及影响因素分析

3.1 微球形态

3.1.1 质量评价

微球形态是微球质量指标之一, 用于评价所制备微球的外观即形状, 包括表面形态、粒径及表面电荷等。微球表面形态与微球的形状、强度及释药特性有直接关系, 微球表面形态良好, 具有一定强度和膨胀性, 在释药时仍能保持完整, 可使包封于微球内部的药物通过溶渗逐渐释放, 达到控释的目的^[8]; 微球粒径大小及分布与微球的作用有直接关系, 据报道微球的体内分布取决于微球的粒径大小, 如小于 1 μm 的微球主要停留在肺部, 大于 10 μm 的微球停留在口腔粘膜等, 因此应根据微球所含药物的作用部位来控制合适的粒径, 提高疗效^[11, 18]; 壳聚糖微球表面带正电荷, 对微球的稳定性、粘着性、微球与荷电药物的相互作用等具有较大影响^[19]。

3.1.2 检测方法

可用以下几种方法加以检测: 取微球少许, 用含 2.0 g/L 吐温-80 的生理盐水分散, 在显微镜下观察微球的大小、分布、形态, 测定 300 个微球的颗粒, 并将所得数据进行统计处理^[20]; 或取微球适量悬浮于经 0.22 μm 硝酸纤维素膜滤过的水中, 采用 30 mW 的 He-Ne 激光器, 在 25 $^{\circ}\text{C}$ 温度和 90 $^{\circ}$ 散射角的条件下, 用光子相关光谱测定法测定微粒大小^[13, 17], 从累积



分布曲线计算平均直径和标准偏差^[17]；或将适量微球悬浮于 200 倍水中 (g/mL)，在 500 r/min 的旋转速度下用离心沉降法测定微粒大小^[13]；同时用扫描电子显微镜法测定微球的表面形态、粒径大小和表面特征^[8, 12, 11]；微球表面的电荷 (zeta-电位) 可用微量电泳法测定^[13]或激光多普勒速度计 (laser Doppler anemometry) 测定，即将微球悬浮于磷酸或醋酸缓冲液中形成悬浮液进行测定，测定值用标准温度进行校正^[14]，其测定值受测量介质的 pH 值影响。

3.1.3 影响因素

微球的表面形态与壳聚糖分子质量及溶液浓度有关，壳聚糖分子质量增大及溶液浓度升高，则粘度增大，微球平均粒径增大^[11, 14, 16]；同时还与微球制备方法 & 制备条件有关，如用喷雾干燥法制备微球时，喷头大小、喷雾速度都会影响粒径大小^[14, 16]，用乳化-溶剂蒸发法制备时，搅拌速度、温度、乳化剂浓度、壳聚糖与药物比等对粒径及其分布均有一定影响^[11]；微球的强度及表面形态还与有无交联剂有密切关系^[9, 14]。

3.2 微球载药量及载药效率

3.2.1 质量评价

微球载药量及载药效率是微球质量的重要指标之一，通常用以下 2 种方法来测定。

3.2.1.1 测损失药物法

即在制备微球过程中，逐步收集上清液、洗涤液等合并成合并液，根据不同药物采用不同的测定方法，测定合并液中药物的含量，如 Alonso^[8]采用分光光度法测定药物含量，按下式计算微球载药量及载药效率：

载药量 = $[(\text{药物总质量} - \text{损失药物质量}) / \text{微球质量}] \times 100\%$

载药效率 = $[(\text{药物总质量} - \text{损失药物质量}) / \text{药物总质量}] \times 100\%$

3.2.1.2 含量测定法

即取微球适量，根据微球化药物性质的不同，采用不同的提取方法，如挥发油类药物可采用提油法，疏水性药物采用有机溶剂提取法如己醚、氯仿、甲醇等，而水溶性药物可采用水提取法，彻底提取药物后测定含量，以确定微球的载药量。如 Abd 等^[11]用提取法测定荧光素标记右旋糖苷含量，将适量微球加入 0.02 mol/L 磷酸缓冲液 (pH 7.4) 中，搅拌过夜提取出其所含药物，样品回收，经 0.2 μm 滤膜过滤，用分光光度计测定，由其在磷酸缓冲液中的标准曲线计

算药物含量；Jameela^[9]用甲醇提取法测定药物含量，用下式计算：

载药量 = $[\text{药物含量} / \text{微球质量}] \times 100\%$

载药效率 = $[\text{微球中药物含量} / \text{药物总质量}] \times 100\%$

3.2.2 影响因素

壳聚糖的浓度与投药量的比例决定药物的载药效率。如凝聚法制备微球时药物以溶液状态加入壳聚糖溶液中，其载药能力随药物浓度提高而增强^[16]；而复乳法制备时，载药效率随投药量与壳聚糖的比例增高而降低，随交联剂的加入而显著提高^[12]；载药效率还与最初药物总量及溶液 pH 值有关，药物总量越大载药量越高，载药效率越低，在最适 pH 条件下有最大载药效率，并随壳聚糖分子量增大而降低^[13]。

3.3 微球药物溶出度

3.3.1 质量评价

药物溶出度是微球的重要质量指标，可直接反映微球中药物的释放速度，确定药物作用时间及作用部位，可用于比较各种微球制品的性能。

3.3.2 检测方法

一般采用动态透析法进行微球体外释药试验，即取壳聚糖微球适量，混悬于磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中，置于由透析膜制备的扩散细胞中，于 37 恒温条件下磁力搅拌，每隔一定时间取样，测定其中药物含量，并添加等体积的预热的缓冲液，计算释药量，评价微球的释药性能及影响因素^[11, 13]，释药速度由下式计算：

释药速度 = $[\text{某时间释放药物量} / \text{总的载药量}] \times 100\%$

3.3.3 影响因素

微球的制备方法是控制微球内药物释放的关键。传统的喷雾干燥技术、溶剂蒸发技术制备的壳聚糖微球因骨架密度低，难以包载药物，则药物只能吸附于微球表面，突释效应难以避免^[11, 14, 16]；乳化-化学交联法采用戊二醛等交联剂，形成的微球结构较为致密，释药速度减慢^[9]；喷雾-液体凝聚法制备的酰化壳聚糖微球，因降低微球的吸胀性能可达到长效释药的目的^[16]；复合微球可通过调节聚合物比例及选择壳聚糖盐的类型来控制药物的释放，取得较好的效果^[8, 17]。释药速度与药物的性质、壳聚糖的类型及药物与壳聚糖比例有密切关系，如亲水性药物比亲脂性药物释放速度快；不同的壳聚糖因其溶胀性、成胶性的不同导致药物释放速度的不同^[11, 16]。释药速度还与粒径大小有关，粒径越小，则微球表面积越大，释药速度加快^[9, 11]。

4 结论及展望

近年来壳聚糖在药物控释中的研究越来越深入、越来越广泛,随着技术的不断完善和发展,壳聚糖在制药工业中的应用将会取得突破性进展,为临床用药开辟广阔的前景。

参考文献:

- [1] 石玲,胡利平,孙秀珍.壳聚糖的安全性研究[J].中国海洋药物, 2000, **19**(1): 25-28.
- [2] 曾名勇.几种甲壳质衍生物在医药上的应用[J].中国海洋药物, 1995, **14**(1): 49-52.
- [3] Liu L S, Liu S Q, Ng S Y, *et al.* Controlled release of interleukin-2 for tumour immunotherapy using alginate/chitosan porous microspheres[J]. **Journal of Controlled Release**, 1997,**43**(1):65-74.
- [4] Jameela S R, Kumary T V, Lal A V, *et al.* Progesterone-loaded chitosan microspheres: a long acting biodegradable controlled delivery system[J]. **Journal of Controlled Release**, 1998,**52**(1-2):17-24.
- [5] Hejazi R, Amiji M. Stomach-specific anti-H pylori therapy I: preparation and characterization of tetracycline-loaded chitosan microspheres[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 2002, **235**(1-2):87-94.
- [6] Mi F L, Shyu S S, Chen C T, *et al.* Porous chitosan microsphere for controlling the antigen release of Newcastle disease vaccine: preparation of antigen-absorbed microspheres and in vitro release[J]. **Biomaterials**, 1999,**20**(17): 1 603-1 612.
- [7] Ganza-González A, Anguiano-Igea S, Otero-Espinar G J, *et al.* Chitosan and chondroitin microspheres for oral-administration controlled release of metoclopramide[J]. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 1999,**48**(2):149-155.
- [8] Alonso M J, Vila-Jato J L. Development of new chitosan-cellulose multicore microparticles for controlled drug delivery[J]. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 1998,**45**:49-56.
- [9] Jameela S R, Jayakrishnan A. Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres as a long acting biodegradable drug delivery vehicle: studies on the in vitro releases of mitoxantrone and in vivo degradation of microspheres in rat muscle[J]. **Biomaterials**, 1995,**16**(10):769-775.
- [10] Conti B M, Genta I T. A proposed new method for the cross-linking of chitosan microsphere[J]. **Drug Delivery**, 1998,**5**(2):87.
- [11] Abd M D, Hameed E L, Kellaway I W. Preparation and in vitro characterization of mucoadhesive polymeric microspheres as intra-nasal delivery system[J]. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 1997,**44**:53-60.
- [12] Genta I, Perugini P, Conti B, *et al.* A multiple emulsion method to entrap a lipophilic compound into chitosan microspheres[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 1997,**152**(2):237-246.
- [13] Berthold A, Cremer K, Kreuter J. Preparation and characterization of chitosan microspheres as drug carrier for prednisolone sodium phosphate as model for anti-inflammatory drugs[J]. **Journal of Controlled Release**, 1996,**39**(1):17-25.
- [14] He P, Davis S S, Illum L. Chitosan microspheres prepared by spray drying[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 1999,**187**(1):53-65.
- [15] Huang Y C, Yeh M K, Chiang C H. Formulation factors in preparing BTM-chitosan microspheres by spray drying method[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 2002,**242**(1-2):239-242.
- [16] Mi F L, Wong T B, Shyu S S, *et al.* Chitosan microspheres: modification of polymeric chem-physical properties of spray-dried microspheres to control the release of antibiotic drug[J]. **Journal of Applied Polymer Science**, 1999,**71**: 747-759.
- [17] Ribeiro A J, Neufeld R J, Arnaud P, *et al.* Microencapsulation of lipophilic drugs in chitosan-coated alginate microspheres[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 1999,**187**(1):115-123.
- [18] Illum L, Jorgensen H, Bisgaard H, *et al.* Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 1987,**39**:189-199.
- [19] He P, Davis S S, Illum L. Chitosan microspheres prepared by spray drying method[J]. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 1996,**4**(1):173.
- [20] 梁桂媛,方华丰,刘志伟. 5-氟尿嘧啶壳聚糖微球的制备[J]. 广东药学院学报, 2000, **16**(1): 7-10.

(本文编辑:张培新)