

壳聚糖微 / 纳米粒在定向给药系统中的应用研究

周闻舞, 顾海铮*

中国药科大学高等职业技术学院, 江苏 南京 211198

摘要 目的: 介绍壳聚糖微 / 纳米粒在新型定向给药系统中的应用, 为发展安全高效的壳聚糖微 / 纳米粒定向给药系统提供参考。方法: 综合近年来出版的有关文献, 对壳聚糖基本性质, 定位给药于各组织部位进行了探讨。结果: 壳聚糖微 / 纳米粒可应用于脑、眼、鼻、口、肺、胃、小肠、结肠等器官靶向给药。结论: 壳聚糖微 / 纳米粒作为一种新型药用辅料, 在定位给药系统中已经得到了开发和应用。

关键词 壳聚糖; 微 / 纳米粒; 定位给药系统

中图分类号: R945 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 04-0290-06

Application of chitosan micro / nano particles in targeted drug delivery system

ZHOU Wen-wu, GU Hai-zheng

High Vocational School, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract **Objective:** Chitosan micro / nano particles in novel targeted drug delivery system were reviewed to provide reference in development of safe and efficient chitosan micro / nano particles targeting drug delivery system. **Methods:** According to the literature published in the recent years, the basic nature of chitosan and its targeted drug delivery in various tissues were discussed. **Results:** Chitosan micro / nano particles can be applied to brain, ophthalmic, nasal, buccal, pulmonary, stomach, small intestine, colon and other organs targeted drug delivery. **Conclusion:** Chitosan micro / nano particles, as a kind of novel pharmaceutical excipient, have been developed and applied in targeted drug delivery system.

Key words chitosan; micro / nano particles; targeted drug delivery system

微 / 纳米粒子给药系统应用于为药物或生物分子提供微 / 纳米相载体。微 / 纳米相载体一般包括粒径 $1\sim 40\ \mu\text{m}$ 的微球及粒径 $\leq 1\ 000\ \text{nm}$ 的纳米粒子形态, 其中纳米粒包括纳米球、纳米囊、纳米胶束、纳米脂质体和纳米药物等^[1]。微 / 纳米粒给药系统具有突出的优势: (1) 超小的体积可以通过最细的毛细血管, 避免巨噬细胞迅速清除, 因此其在血液中持续时间大大延长; (2) 可以穿透细胞和组织间隙到达靶器官, 如肝脏、脾、肺、脊髓和淋巴; (3) 可以通过生物降解性能、pH 值、离子及材料的温度敏感性控制其释放; (4) 可以提高药效并减少毒副作用等。在微 / 纳米给药系统中, 粒子将药物或者生物分子填充到它们的内部结构中或吸附药物及生物分子到他们的外部表面。目前, 微 / 纳米粒子已

被广泛用于输送药物、多肽、蛋白质、疫苗、核酸、基因等。多年来, 微 / 纳米粒子给药系统在生物、医疗和制药应用中都表现出巨大的潜力。其中以多糖类中的壳聚糖为代表的天然高分子材料^[2], 因其低毒性、低致敏性、生物相容性、生物降解性和生物活性, 在各领域作为生物材料的应用有很大的吸引力^[3], 尤其在生物医学领域有着极广阔的前景。

1 壳聚糖简介

壳聚糖 (chitosan, CS) 是相对分子质量为 $12\sim 59$ 万的生物大分子产品, CS 与纤维素结构相似, 只是糖环 C_2 上的乙酰氨基代替了羟基, 并通过 β -1, 4 糖苷键连接形成直链多糖。其独特性质由氨基表达, 相比其他许多天然聚合物, 壳聚糖带有正电荷, 并具有生物黏性^[4]。CS 具有可降解性、良好的成膜性、

收稿日期: 2010-03-26

作者简介: 周闻舞 (1981—), 男, 在读研究生, 研究方向: 药物剂型改造及药物新剂型开发。

* 通讯作者 顾海铮 (1977—), 男, E-mail: gu_h1@sina.com, 联系电话: 025-86185736

生物相容性及一定的抗菌和抗肿瘤等优异性能, 广泛应用于医药、食品、化工、环保等行业中^[5]。在制药工业中, 用于药物制剂和药物释放载体等; 在生物技术中, 它是酶、抗原、抗体等的良好载体, 可用于固定化细胞或酶载体等。

壳聚糖是由甲壳素经脱乙酰反应生成的衍生物, 甲壳素是一种天然产物, 在自然界的储量仅次于纤维素, 是一种极为丰富的天然资源。商业用的甲壳素主要来自于甲壳动物小虾、龙虾、磷虾和螃蟹壳废料等, 年产量可达数百万吨^[6]。壳聚糖可以生产出如粉、膏、薄膜、纤维状等各种形式, 市售CS一般相对分子质量介于3 800和20 000, 脱乙酰度在66%~95%之间。壳聚糖中的活性氨基使其具有许多特殊功能, 可进行多功能基活血反应和立体结构修饰, 并可与重金属离子螯合, 从而吸附有毒金属如汞、镉、铅等。Guibal^[7]指出通过改造壳聚糖的物理和化学性质, 及外部条件包括pH值及离子浓度等都可以影响其金属离子的吸附选择性, Du等^[8]也通过研究CS纳米粒结合多种金属离子, 结果表明除Fe²⁺外, 其他金属离子(如Ag⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺等)抗菌活性明显增强, 并发现抗菌活性与金属离子的Zeta电位成正比。壳聚糖毒性非常低, 实验中老鼠半数致死量(LD₅₀)为16 g/kg^[9], 接近糖或者食盐。在临床使用中, CS可以经受电离辐射、蒸汽及化学等灭菌处理。壳聚糖还具有良好的生物黏附性、凝结能力和免疫刺激活性, 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等有显著抑制作用, 某些壳聚糖衍生物可使膜上皮细胞紧密连接的结构发生改变, 从而打开跨膜通道, 提高黏膜通透性, 促进肽类等水溶性大分子药物的跨黏膜吸收。

2 壳聚糖微/纳米粒在各组织器官定向给药系统中的应用

近一个世纪来, 许多药理学家目标是要创建一个能被运送到人体特定器官并可控释放的药物, 诺贝尔奖得主Paul Ehrlich把它叫做“魔术子弹”(magic bullet), 随着现代纳米技术发展, 这个假设正逐渐成为现实^[10]。药物定向给药系统是由3部分组成: 治疗制剂、针对基团(targeting moiety)、载体系统^[11]。Faraji^[12]等提出各个组织和器官(如脑、肝、心脏、肠、肺、肾、脾等)的心输出量(cardiac output)及粒径, 可以作为纳米材料分布的生理筛选参数。

2.1 用于脑部给药系统

血脑障壁(blood-brain barrier, BBB)是体内平衡防御机制, 由致密的脑毛细血管内皮细胞、基底膜和围绕在血管壁外的星状胶质细胞形成的胶质膜所构成。这些组织结构致密, 能阻挡病原体和大分子物质从血液进入脑脊液或脑组织, 故能保护中枢神经系统。大脑微血管的生理功能大大限制了在全身用药后药物进入大脑的数目。只有具备了特殊理化特性如高亲脂性和相对分子质量<500的药物, 才能克服血脑屏障^[13]。

Roney等^[14]研究阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)血脑屏障靶向纳米粒时, 结合了Lin等^[15]方法, 通过离子凝胶法制备了亲水性小分子的聚γ-谷氨酸壳聚糖纳米粒(fCS-γ-PGA NP), 当CS占据粒子表面使其带正电荷时(0.10% γ-PGA; 0.20%CS), Caco-2单细胞的跨膜电阻(transsepithelial electrical resistance, TEER)降低50%, 细胞间紧密连接打开; 当移除纳米粒或者γ-谷氨酸占据粒子表面带负电荷时(0.10% γ-PGA; 0.01%CS), TEER增加且细胞间的紧密连接恢复。结果表明CS打开了细胞间紧密连接。因此其设计适用于血脑屏障的纳米给药系统。

Wilson等^[16]通过自发乳化反应制备他克林(Tacrine)-壳聚糖纳米粒, 测定其粒径和Zeta电位, 所制备的粒子具有良好的载药量。体外释放度研究表明, 在突释后, 所有批次的载药体提供了持续、缓释作用。纳米药物在聚山梨酯80包衣后释放略有减少。大鼠iv后的生物分布表明, 1%聚山梨酯80纳米涂层改变了纳米粒子的生物分布模式。

2.2 用于眼部给药系统

角膜和结膜上皮细胞及泪膜作为生物屏障, 保护着眼睛免受有害物质的侵害^[17]。在眼部给药系统中, 主要是增加药物的角膜穿透力及延滞时间以增加疗效治疗不同眼疾。CS是一个具有良好潜力的眼部给药材料, 可以延长抗生素药物角膜停留时间, CS涂层纳米胶囊更有效地增强一些特定药物的眼结膜透性^[18]。Diebold等^[17]研究脂质体壳聚糖纳米复合物(LCS-NP), 表明了LCS-NP最先保留在粘液层, 然后进入细胞结膜。研究模型指出除了微不足道的毒性, 体外和体内实验耐受性良好, CS可以作为药物载体通过眼粘膜, 进行眼部给药。De Campos等^[18]制备了环孢菌素A(CyA)的壳聚糖纳

米粒滴眼液, 其在眼球表面能发挥长效药力。该滴眼液中 CyA 纳米晶体被壳聚糖分子包封, 形成壳聚糖纳米粒悬浮液。在家兔的角膜和结膜等眼球表面组织中药物都能达到治疗浓度, 且在虹膜、睫状体和水晶体等眼球内部组织的浓度及血液中的浓度都很低, 给药后 48 h 均能维持这一浓度。作者在另一个研究^[19]胶体药物载体表面成分影响药物眼部生物分布时, 对聚- ϵ -己内酯纳米胶囊 (PECL) 及其聚乙二醇 (PEG) 和 CS 包衣进行比较, 以罗丹明 (rhodamine, RD) 作为指示剂, 结果 CS 包衣的纳米胶囊在 1~4 h 内比无包衣或者 PEG 包衣的纳米胶囊穿越眼角膜有明显改善 ($P < 0.05$)。因此可以研发能作用眼角膜上皮组织的作为眼部给药载体的纳米微囊。

2.3 用于鼻腔黏膜给药

鼻腔黏膜给药作为近年来研究比较热门的新型给药系统, 通过鼻腔黏膜给药发挥局部或全身治疗或预防作用, 尤其适用于非针给药 (Needleless), 其种类繁多, 包括蛋白质、肽及疫苗等。鼻黏膜给药后, 药物吸收会遇到 2 个主要问题: 一是药物需跨过上皮细胞膜进入皮下组织, 二是黏膜纤毛会迅速清除药物制剂。因为鼻腔黏膜的低渗透性, 极性分子、小型药物在此区域生物利用度一般为 10%, 而肽类, 如降钙素及胰岛素等正常不超过 1%^[20]。壳聚糖具有生物吸附性, 能与鼻黏膜上皮细胞结合较长时间, 抵抗黏膜纤毛对药物的清除, 保证药物的跨细胞膜传递。同时, 壳聚糖能暂时性打开上皮细胞之间的紧密连接, 促进离子型药物的跨细胞传递^[21-22]。壳聚糖鼻腔给药可以做成各种剂型, 通过喷雾干燥法做成粉末^[20]或者喷雾剂, 溶液或者凝胶形式的滴鼻剂及胶体颗粒 (微粒和纳米粒)、膜剂等。壳聚糖微球及纳米载药系统目前主要应用于鼻黏膜免疫。壳聚糖-抗原疫苗经鼻腔给药后, 会诱导黏膜特异性反应产生抗体 IgA, 并由于共同黏膜免疫系统 (common mucosal immune system, CMIS) 通过鼻腔相关淋巴组织 (nasal associated lymphoid tissue, NALT) 在其他黏膜组织, 如上、下呼吸道, 大、小肠, 鼻咽部, 唾液腺, 生殖道和扁桃体, 也有相应抗体反应^[23]。Kang 等^[23]评估了壳聚糖作为疫苗运载工具药物在抗原鼻腔黏膜给药中的控制释放、加强药物的保护和渗透等方面, 建议在佐剂的协同效应下, 通过化学改性壳聚糖微球如甘露糖化壳聚糖,

靶向受体介导抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APCs), 研发出能增加免疫刺激或辅助作用的鼻腔黏膜给药壳聚糖疫苗。

2.4 用于口腔黏膜给药

多肽和蛋白等大分子药物经由口腔黏膜给药途径直接进入全身循环, 不仅给药方便, 还能避免胃肠道吸收后的首过效应及肠道酸性蛋白酶的降解, 但是生物利用度通常较低。壳聚糖作为透性化物质参与到口腔黏膜给药系统, 有效地促进药物口腔黏膜吸收, 具有优良的促渗作用^[24]。Şenel 等^[24]通过研究一个大型生物活性肽——转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β), 对比其磷酸缓冲生理盐水 (PBS) 溶液和壳聚糖凝胶, 通过体外猪颊黏膜给药, 发现壳聚糖能够明显促进活性肽透过口腔黏膜上皮细胞, 效率达 6~7 倍。作用机制可能为壳聚糖的生物黏附特性增加了药物在应用部位的滞留时间, 维持了其在黏膜表面的局部高浓度及足够的浓度梯度, 从而保证大分子的跨膜渗透, 另一个原因为壳聚糖能够破坏药物进入口腔上皮的主要屏障——细胞浅层间的类脂膜, 从而暂时性地打开细胞间紧密连接, 使得药物能够渗入。

2.5 用于肺部给药系统

Grenha 等^[25]制备了由预制的壳聚糖 / 三聚磷酸盐纳米粒子和磷脂组成的脂类 / 壳聚糖纳米粒 (L/CS-NP) 复合物, 以甘露醇为辅料通过喷雾干燥将装载蛋白质的 L/CS-NP 微囊化, 实现肺部给药。结果表明, 制得的微球 (直径 2~3 μm , 表观振实密度 0.4~0.5 g / cm^3) 符合肺部给药空气动力学特征。L/CS-NP 可以很容易地从水溶液培养的甘露醇微球中回收, 并保持其形态和理化特性。包裹蛋白质 (胰岛素) 的微囊其带负电荷的磷脂在脂质层中 (特别是其与二棕榈酰基磷脂酸胆碱 (DPPC) 及双肉豆蔻磷脂酰甘油 (DMPG) 共存时) 发生作用, 从而有效提供了可控释放性质。微球在深吸入模式后接触肺部水环境将释放其有效载荷 (L/CS-NP 及包封的高分子), 为大分子经肺给药系统提供新的治疗发展方向。

Zaru 等^[26]研究了壳聚糖包衣的雾化脂质体肺部给药系统应用。用不同脂质制成小型单层空脂质体, 然后在脂质体分散体中滴加壳聚糖溶液使其包衣。包衣和无包衣的脂质体经离心分离后计算其包衣率。以壳聚糖溶液不同浓度建立最佳包衣条件,

装载利福平(PIF)形成带负电荷及无电荷的脂质体,分别评价包囊率(EE)、雾化率(NE)/雾化稳定性(NER)。含磷脂酰甘油的壳聚糖包衣带电荷脂质体EE及雾化后NER比无电荷明显增加。包衣后的脂质体黏膜粘性比无包衣的好,对A549上皮细胞PIF脂质体囊泡体毒性比游离药物低,壳聚糖包衣的脂质体雾化后可以作为肺部给药。

2.6 口服给药后用于胃肠道定位释药系统

口服定位释药系统是近几年来比较引人注目的一类新型释药系统,其特点是能将药物选择性地输送到胃肠道的某一特定的部位,以速释或缓释的形式释放药物。将口服药物设计成胃肠道定位释药系统的目的:①改善口服药物在胃肠道的吸收,避免某些药物在胃肠生理环境下失活。尤其是对于某些在胃肠道有特殊吸收位置的药物,或者是一些大分子量的药物。例如多肽和蛋白质,制成结肠定位释药系统,可增加其口服吸收,提高生物利用度;②治疗胃肠道的局部疾病例如胃肠的局部炎症或溃疡,可提高疗效,减少药物用量及降低全身副作用。一般情况下口服药物中大部分剂量通过小肠上端黏膜吸收、分布进入血循环,再由血循环将药物带到需治疗的组织或器官,仅有小部分剂量与肠壁表面接触起局部治疗作用。因此对于胃肠局部溃疡或炎症,可将药物直接输送到该治疗部位,使病灶部位的药物浓度高于体循环的浓度,提高治疗效应;③改善缓释或控释系统因受胃肠运动的影响而造成的药物吸收不完全、个体差异大等现象。

2.6.1 用于胃部给药系统

Lin等^[27]研究了对pH敏感的胃部靶向抗幽门螺杆菌壳聚糖/肝素纳米粒子,在室温及磁力搅拌下将肝素溶液加至壳聚糖溶液中,立即产生对pH值敏感的纳米粒子。粒径为130-300nm,表面带有正电荷,在pH1.2~2.5环境稳定,保护药物免受胃酸破坏。体内模型试验表明,纳米粒子能够到达小鼠胃绒毛局域地区,其机制为纳米粒子能粘附并渗透至细胞间连接并与间细胞处的幽门螺杆菌感染点产生局部反应。

Guggi等^[28]研究了肽类药物口服后经胃给药的方法。首先用2-亚氨基噻吩将巯基固化于壳聚糖上,得到壳聚糖-4-三正丁基胺共轭体(chitosan-TBA),此外通过碳二亚胺介导联动壳聚糖与胃蛋白酶抑制剂生成壳聚糖-胃酶抑素A共轭物聚合物(chitosan-

pepstatin A),每克聚合物中显示有壳聚糖抑制剂共轭物(291±58)nmol,然后将鲑鱼降钙素(salmon calcitonin)、壳聚糖、壳聚糖-TBA、壳聚糖-胃酶抑素A按一定比例(A,1:0:69:20:10;B,1:79:0:20:0;C,1:99:0:0:0)直接压缩制成5mg的小板。通过测试3种不同配比剂型,C剂型无任何明显变化,B剂型仅使血浆钙量缓慢下降,下降量只相当于iv给药的0.41%,而A剂型在至少12h内使血浆钙量下降了10%,药理效率为1.35%,因此这个方法可以做为一种无创的口服给药胃部定向肽类药物给药新剂型。

2.6.2 用于小肠给药系统

Sonaje等^[29]制备了对pH敏感的壳聚糖/聚-γ-谷氨酸包合胰岛素的肠溶纳米粒胶囊,冷冻干燥过程中没有破坏纳米粒内部结构。口服后,肠溶胶囊在胃部酸性环境中保存完好,但在小肠近端部位时迅速溶解。胶囊中冻干纳米粒全部被小肠吸收,加强了胰岛素的肠道吸收并提供长期降血糖作用,胰岛素的相对生物利用度大约在20%。因此其可作为有前景的蛋白质类口服给药方法。Shelma等^[30]也研究了疏水改性的壳聚糖参与提高口服胰岛素肠道吸收的方法,腰果酸化后的壳聚糖在中性pH胰岛素水溶液中自聚集成粒径214nm的纳米粒子。该疏水性纳米粒子经海藻酸钠包封后对pH敏感,帮助胰岛素在肠道环境持久稳定地释放。

2.6.3 用于结肠给药系统

Thanou等^[31]研究了壳聚糖及其衍生物作为肠道吸收促进剂的作用,当壳聚糖质子化后能增加肽类药物的间细胞渗透性从而使其通过黏膜上皮细胞。在不同程度的季铵化中合成三甲基壳聚糖(trimethyl chitosan chloride, TMC),在中性pH下证明了TMC可以增加阳离子肽类药物对Caco-2肠上皮细胞渗透性,其机制为TMC提高质子化壳聚糖肠道通透性,能与细胞紧密连接各部分产生可逆性相互作用,导致间细胞通路扩大。该壳聚糖衍生物不引起肠上皮细胞膜的损伤。TMC参与的多肽类药物给药能大幅增加大鼠和小猪中肽类药物的生物利用度。

Shimono等^[32]研发了壳聚糖分散系统(chitosan dispersed system, CDS)应用于结肠定位给药系统。将有效成分储层和药物释放调节层分散于壳聚糖粉末中,与很难溶解于酸性介质但极易溶解于壳聚糖

的氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物(丙烯酸树脂)构成疏水性聚合物。通过包衣该聚合物形成 CDS 胶囊获得定时定位复合释放功能,改变包衣层厚度达到控制释放率。通过外加肠溶衣防止壳聚糖分散层在胃部酸性条件下溶解。Beagle 犬体内实验表明 CDS 肠溶胶囊口服给药后 1~3 h 内到达大肠并在结肠降解。

3 结语

壳聚糖由于其独特的理化性质和生物特性,作为缓控释剂、黏膜吸附剂、吸收渗透促进剂、大分子药物载体、崩解剂、涂层材料等药物(或蛋白质、肽类、基因等)载体,广泛应用于定向给药系统。通过各种局部给药或部位特异性给药,能够延长接触时间,改善药物吸收,增强药效,减轻不良反应。Issa 等^[33]对从 1994 年至 2004 年的壳聚糖生物医用应用有关文献进行分析,认为这些微粒系统的潜在优势会超过它们复杂的准备程序(相较于其简单的解决方案和粉末配方)。虽然壳聚糖传统表现为无毒并被 EP 2002 收录,但其并不是一个无活性的药物添加剂,由于其带有正电荷,壳聚糖易与带负电的组织及细胞表面连接,提高上皮细胞组织屏障的通透性,并有刺激免疫作用,这些都与壳聚糖的相对分子质量及乙酰化程度有关。随着科技手段的日渐发展,物理化学方法的日趋进步,壳聚糖制剂将会得到更多的改良和发展。

参考文献

- [1] Liu Z H, Jiao Y P, Wang Y F, *et al.* Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60 (15): 1650-1662.
- [2] 郝英魁, 杨学东. 载药壳聚糖纳米粒的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40 (17): 1292-1295.
- [3] Şenel S, McClure S J. Potential applications of chitosan in veterinary medicine [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56 (10): 1467-1480.
- [4] Agnihotri S A, Mallikarjuna N N, Aminabhavi T M. Recent advances on chitosan-based microand nanoparticles in drug delivery [J]. *J Cont Rel*, 2004, 100 (1): 5-28.
- [5] Majeti N V, Kumar R. A review of chitin and chitosan applications [J]. *React Funct Polym*, 2000, 46 (1): 1-27.
- [6] 张 未, 潘仕荣. 壳聚糖在新型给药系统中的应用[J]. *药理学进展*, 2005, 29 (9): 404-409.
- [7] Guibal E. Interactions of metal ions with chitosan-based sorbents: a review [J]. *Separ Purif Tech*, 2004, 38 (1): 43-74.
- [8] Du W L, Niu S S, Xu Y L, *et al.* Antibacterial activity of chitosan tripolyphosphate nanoparticles loaded with various metal ions [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 75 (3): 385-389.
- [9] Dodane V, Vilivalam V D. Pharmaceutical applications of chitosan [J]. *Pharm Sci Tech Today*, 1998, 1 (6): 246-253.
- [10] Telling M. Magic bullets and plastic sponges-developing novel drug delivery materials: Biomaterials [J]. *Mater Today*, 2009, 12 (7/8): 65.
- [11] Park J H, Saravanakumar G, Kim K, *et al.* Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62 (1): 28-41.
- [12] Faraji A H, Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17 (8): 2950-2962.
- [13] Blasi P, Giovagnoli S, Schoubben A, *et al.* Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59 (6): 454-477.
- [14] Roney C, Kulkarni P, Arora V, *et al.* Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood - brain barrier for Alzheimer' s disease [J]. *J Contr Rel*, 2005, 108 (2/3): 193-214.
- [15] Lin Y H, Chung C K, Chen C T, *et al.* Preparation of nanoparticles composed of chitosan / poly- γ -glutamic acid and evaluation of their permeability through Caco-2 cells [J]. *Biomacromol*, 2005, 6 (2): 1104-1112.
- [16] Wilson B, Samanta M K, Santhi K, *et al.* Chitosan nanoparticles as a new delivery system for the anti-Alzheimer drug tacrine [J]. *Nanomed: Nanotech, Biol, Med*, 2010, 6 (1): 144-152.
- [17] Diebold Y, Jarrin M, Sáez V, *et al.* Ocular drug delivery by liposome - chitosan nanoparticle complexes (LCS-NP) [J]. *Biomater*, 2007, 28 (8): 1553-1564.
- [18] De Campos A M, Sánchez A, Alonso M J. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A [J]. *Int J Pharm*, 2001, 224 (1/2): 159-168.
- [19] De Campos A M, Sánchez A, Gref R, *et al.* The effect of a PEG versus a chitosan coating on the interaction of drug colloidal carriers with the ocular mucosa [J]. *Euro J Pharm Sci*, 2003, 20 (1): 73-81.
- [20] Gavini E, Rassa G, Muzzarelli C, *et al.* Spray-dried microspheres based on methylpyrrolidinone chitosan as new carrier for nasal administration of metoclopramide [J]. *Euro J Pharm Biopharm*, 2008, 68 (2): 245-252.
- [21] Illum L, Jabbal-Gill I, Hinchcliffe M, *et al.* Chitosan as a novel nasal delivery system for vaccines [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 51 (1-3): 81-96.

- [22] Lubbe I M, Verhoef J C, Borchard G, *et al.* Chitosan and its derivatives in mucosal drug and vaccine delivery [J]. *Euro J Pharm Sci*, 2001, 14 (3): 201-207.
- [23] Kang M L, Cho C S, Yoo H S. Application of chitosan microspheres for nasal delivery of vaccines [J]. *Biotech Adv*, 2009, 27 (6): 857-865.
- [24] Şenel S, Kremer M J, Kaş S, Wertz P W, *et al.* Enhancing effect of chitosan on peptide drug delivery across buccal mucosa [J]. *Biomater*, 2000, 21 (20): 2067-2071.
- [25] Grenha A, Remuñán-López C, Carvalho E L, *et al.* Microspheres containing lipid / chitosan nanoparticles complexes for pulmonary delivery of therapeutic proteins [J]. *Euro J Pharm Biopharm*, 2008, 69 (1): 83-93.
- [26] Zaru M, Manca M-L, Fadda A M, *et al.* Chitosan-coated liposomes for delivery to lungs by nebulisation [J]. *Coll Surf B: Biointerf*, 2009, 71 (1): 88-95.
- [27] Lin Y H, Chang C H, Wu Y S, *et al.* Development of pH-responsive chitosan / heparin nanoparticles for stomach-specific anti-Helicobacter pylori therapy [J]. *Biomater*, 2009, 30 (19): 3332-3342.
- [28] Guggi D, Krauland A H, Bernkop-Schnürch A. Systemic peptide delivery via the stomach: in vivo evaluation of an oral dosage form for salmon calcitonin [J]. *J Contr Rel*, 2003, 92 (1/2): 125-135.
- [29] Sonaje K, Chen Y J, Chen H L, *et al.* Enteric-coated capsules filled with freeze-dried chitosan / poly (g-glutamic acid) nanoparticles for oral insulin delivery [J]. *Biomater*, 2010, 31 (12): 3384-3394.
- [30] Shelma R, Paul W, Sharma C P. Development and characterization of self-aggregated nanoparticles from anacardoylated chitosan as a carrier for insulin [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, 80 (1): 285-290.
- [31] Thanou M, Verhoef J C, Junginger H E. Chitosan and its derivatives as intestinal absorption enhancers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 50 (S1): S91-S101.
- [32] Shimono N, Takatori T, Ueda M, *et al.* Chitosan dispersed system for colon-specific drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2002, 245 (1/2): 45-54.
- [33] Issa M M, Köping-Höggård M, Artursson P. Chitosan and the mucosal delivery of biotechnology drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 2 (1) 1-6.

中草药杂志社 售过刊信息

天津中草药杂志社是经国家新闻出版总署批准于2009年8月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、Chinese Herbal Medicines (CHM)、《现代药物与临床》(2009年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《药物评价研究》(2009年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974-1975年、1976年、1979年、1988-1993年(80元/年), 1996、1997年(110元/年), 1998年(120元/年), 1999年(135元/年), 2000年(180元/年), 2001-2003年(200元/年), 2004年(220元/年), 2005年(260元/年), 2006-2008年(280元/年), 2009年(400元/年);

《中草药》增刊: 1996年(50元), 1997年(45元), 1998年(55元), 1999年(70元), 2000、2001年(70元), 2002-2007年(65元/年), 2008、2009年(55元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊7折优惠, 款到寄刊。

《现代药物与临床》合订本: 2009年(100元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996~2008年(80元/年), 2006~2008年(90元/年)。

《药物评价研究》2009年单行本, 每册15.00元

《中文科技资料目录·中草药》: 1993-2006年合订本(全套2040元), 2007-2008年单行本, 每册定价30.00元, 全年订价210.00元(6期+年索引)

地址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮编: 300193

电话: (022) 27474913 23006821

传真: (022) 23006821

电子信箱: zcy@tiprpress.com

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

账号: 44114010010081504

户名: 天津中草药杂志社