普鲁兰多糖在药物制剂中应用的研究进展

杨柳榴，李铭岩，张隽齐，王　兵，陈　芳*
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：普鲁兰多糖（**1**）是一种天然高分子聚合物，因可溶性、可塑性、可纺性、可食用性、可生物降解性、无毒性和良好的生物相容性而在医药和食品等领域广泛应用。**1** 可作为成膜材料用于膜剂制备，作为囊材用于胶囊制备，作为生物可降解材料用于制造微针和注射剂，并可用作靶向制剂的载体材料。该文简要介绍了 **1** 的性能特点，综述了其在药物制剂中的应用现状，并展望了 **1** 未来的发展前景。

关键词：普鲁兰多糖；成膜材料；生物可降解；载体
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)06-0867-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.005

Application Progress of Pullulan in Pharmaceutical Preparations

YANG Liuliu, LI Mingyan, ZHANG Junqi, WANG Bing, CHEN Fang*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Pullulan(**1**), a natural polymer, has been increasingly widely used in the pharmaceutical and food industries because of its solubility, malleability, spinnability, edibility, biodegradability, non-toxicity, and well biocompatibility. It can be used as the film-forming material to prepare films, as the capsule shell material to prepare capsules, as the biodegradable material to prepare microneedles and injections, and as the carrier material for targeted drug delivery. This paper introduces the characteristics of **1**, briefly reviews its current status in application in pharmaceutical preparations, and offers a prospect of **1** development.

Key Words: pullulan; film-forming material; biodegradable; carrier

普鲁兰多糖（pullulan，**1**）是由出芽短梗霉有氧发酵产生的水溶性多糖[1]，隔氧性、生物相容性较好，且无臭、无味、无毒性和无致突变性，目前已被广泛用于食品、农业、纺织和化妆品等领域。1976 年，**1** 在日本作为食品添加剂投入商业生产，2002 年获得美国 FDA 公认安全（generally recognized as safe，GRAS）认证，2004 年欧盟批准其可作为食品添加剂。2006 年，我国国家卫生健康委员会第 8 号文件正式将 **1** 列为食品添加剂，2017 年国家药典委员会批准 **1** 作为药用辅料并对其辅料标准进行公示，中国药典 2020 年版收载 **1** 空心胶囊。本综述就近年来 **1** 作为药用辅料在药物制剂中应用的研究进展做简要综述。

1　1 的结构和性质

1 为无定形的白色或灰白色细颗粒粉末，无固定熔点，在 250 ～ 300 ℃熔化[2]。它是由重复的麦芽三糖单元经 α-(1→6) 糖苷键连接成的直链多糖，其中每个麦芽三糖单元由 2 个 α-(1→4) 糖苷键连接而成（图 1）[3]。**1** 不仅具有真菌多糖的生物相容性、生物降解性和可食用性等特性[4]，其 α-(1→6) 和 α-(1→4) 糖苷键共存的结构还赋予了它独特的黏附性、可塑性、水溶性、隔氧性和成膜性。**1** 水

收稿日期：2022-11-11
基金项目：国家药典委员会2021年度国家药品标准制修订研究课题项目(2021Y29)、上海科委项目(20DZ2255900)
作者简介：杨柳榴(1988—)，女，硕士研究生，专业方向：速释制剂。
通信作者：陈　芳(1979—)，女，研究员，从事速释制剂和黏膜给药制剂的研究。
E-mail：chenfang2001@hotmail.com

溶液表现出牛顿流体或近似牛顿流体行为，黏度和特性几乎不受 pH 值、盐类和酶的影响[5]，因此可作为黏合剂、崩解剂、稳定剂和成膜剂，广泛用于药物制剂中用以制备胶束、薄膜、水凝胶、微粒和纳米粒[6]。例如，**1** 分子间作用力强，具有较高的机械强度，可加工形成纳米纤维用于静电纺丝技术制备膜剂[7]。另外，**1** 的多羟基结构使其易于修饰，可设计并合成得到具有不同结构和性质的衍生物，在药物靶向递送系统的研发中也有许多应用报道[8]。药用辅料级 **1** 的主要质量参数如表 1 所示[9]。

2　影响 1 性能的主要因素及其调控机制

1 的平均相对分子质量与黏度大小密切相关，对流变学、力学性能和成膜性能均有较大影响。通常，相对分子质量越高，成膜性和力学性能越好；平均相对分子质量较大且分布较窄时，生物相容性较好[10]。因而，相对分子质量较大的 **1** 可能应用价值更高。

1 的相对分子质量受菌种和发酵过程中的培养条件等多重因素影响，通常为 2×10^4 ～ 2×10^6[5]。调控相对分子质量的机制尚不明确，有研究认为 α-淀粉酶、葡萄糖淀粉酶和异普鲁兰酶可调节生物合成 **1** 的相对分子质量[11]，敲除 P16 酵母菌株的 α-淀粉酶基因、葡萄糖淀粉酶基因和异普鲁兰酶基因后，**1** 相对分子质量均大幅增加，但产量下降。

由于发酵液中存在普鲁兰酶和淀粉酶，**1** 在发酵后期会不断降解，相对分子质量下降。AN 等[12]上调了葡糖基转移酶 (GTF) 的表达水平。结果显示，上调 GTF 表达水平后，发酵后期 **1** 的降解速度明显减慢，所得的 **1** 相对分子质量增大，可达 3 715 352（未上调的对照组仅为 288 403）。

1 相对分子质量的大小除了受多种酶的调节外，也受其他培养条件的影响，例如碳源和氮源的种类和浓度。丁浩等[13]以蔗糖为碳源合成 **1**，随着蔗糖质量浓度升高，**1** 的相对分子质量增大，蔗糖质量浓度为 20 ～ 160 g/L 时对应获得的 **1** 的 M_w 为 201 354 ～ 301 332。安超等[14]研究了硫酸铵质量

表 1　药用辅料级 1 的主要质量参数

Tab.1　Main Quality Parameters of Medicinal Excipient Grade **1**

质量参数	检测方法	标准规定
溶解度	—	易溶于水，在乙醇、乙醚、甘油中几乎不溶
重均分子量(M_w)	分子排阻色谱法	20万～40万
相对分子质量分布	分子排阻色谱法	1万～100万之间的占比≥80%，分布系数D(M_w/M_n)应<5.0
黏度	平氏毛细管黏度计测定法	100～180 mm^2/s
酸度	酸度计	4.5～6.5

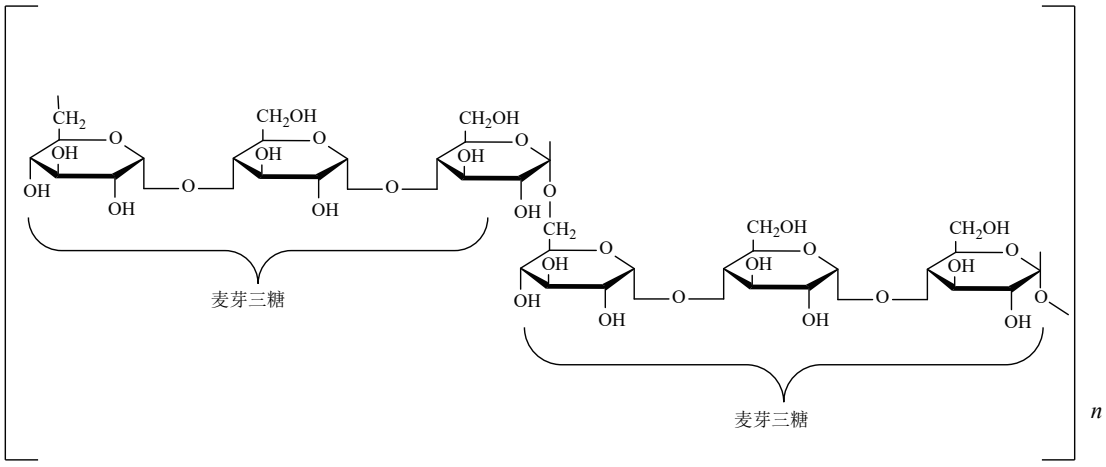


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

浓度对出芽短梗霉发酵产**1**的相对分子质量的影响，结果表明硫酸铵质量浓度对**1**的相对分子质量影响显著。当硫酸铵质量浓度从0.6 g/L增至2.1 g/L时，生成的**1**相对分子质量从177 925增至11 236 958。酵母粉作为常见的氮源，对**1**的相对分子质量也影响显著。有研究[15]以酵母粉为氮源合成**1**，未加酵母粉时，**1**的M_w为529 528，而当酵母粉浓度加至2.1 g/L时，M_w降低至183 278，表明有机氮源可能会诱导**1**降解酶的产生，导致M_w降低。

3 1在药物制剂中的应用

3.1 成膜材料

膜剂通常采用溶剂浇铸、热熔挤出和静电纺丝等方法制得。常用的成膜材料主要为半合成或合成聚合物，如羟丙甲纤维素（HPMC）、羟丙纤维素（HPC）和聚乙烯醇（PVA）等[16]。**1**作为天然聚合物材料，水溶性好，在冷水中即可迅速溶解形成具有一定黏度的水溶液，可用作膜剂的主要成膜材料[17]。**1**-膜阻气性较好、不易吸湿、稳定性高，透氧性比其他高分子薄膜低，因而对易氧化的活性成分有一定的保护作用。目前已有一些以**1**作为成膜材料的膜剂上市，如美国Pfizer公司推出的口气清新膜（Listerine®）[18]、日本小林化工株式会社上市的氯雷他定口溶膜（Loratadine OD Film）[19]等。

THORAT等[20]采用溶剂浇铸法分别以几种天然聚合物为成膜材料制备多潘立酮口腔速溶膜，与其他天然聚合物相比，使用**1**制备的速溶膜柔韧性较好、耐折性较优、崩解时间较快，2 min内释药率为99.36%；服用后可迅速粘贴于口腔，不易被吐出，改善了有呕吐症状患者的依从性，可作为口崩片和传统片剂的替代产品。SHAH等[21]以多种高分子聚合物为成膜材料制备硝酸异山梨酯舌下膜，结果显示，与HPMC E5相比，**1**成膜性好，相同比例下制得的**1**舌下膜的溶化时间至少缩短1/2，且机械强度、耐折力和可分离性均更优。舌下膜中的硝酸异山梨酯随**1**膜的溶化而迅速溶解，经口腔黏膜吸收进入体循环，与口服给药相比，避免了首过效应，生物利用度可提高约45%，在急性心绞痛发作时有明显优势。陈立等[18]以**1**为成膜材料，采用溶剂浇铸法制备奥氮平口溶膜，药物以松散状态吸附在高分子材料表面，亲水性增强，10 min内药物可溶出80%以上，溶出速率显著高于以HPMC或PVA为成膜材料制备的口溶膜。MEHDI等[22]采用静电纺丝技术制备载有利扎曲普坦的**1**纳米纤维口腔速溶膜，扫描电镜照片显示制得的纤维表面光滑，无珠状结构，药物以无定形形式物理吸附在纳米纤维表面。该速溶膜可在3 s内完全崩解，30 s内药物即可溶出完全，溶出速率显著高于原料药粉末，30 s时溶出度提高约10倍。这可能是由于**1**的高水溶性以及静电纺纤维的高孔隙率，使水分可迅速进入电纺纤维膜内，加速崩解和溶出。

糖类是常用的蛋白质稳定剂，**1**与海藻糖配合使用制成的蛋白质膜，机械性能显著优于单独使用海藻糖，由于**1**阻隔性好、玻璃化转变温度（T_g）高，在高温、高湿条件下能保证蛋白质长期稳定，弥补海藻糖在高温、高湿条件下对蛋白质保护性能的不足[23—24]。

以**1**作为成膜材料的处方中往往需要添加聚乙二醇（PEG）、甘油等增塑剂，以改善脆性和易碎性等物理性能。近年来，也有研究采用其他可食用的聚合物如HPMC、淀粉、壳聚糖等与**1**共混使用。但**1**不溶于有机溶剂，与其他聚合物联用易出现不混溶的问题。因此，共混聚合物的种类、比例和制备工艺对**1**膜的机械性能较为关键。SHAH等[25]将麦芽糊精和**1**按质量比3∶1共混作为成膜材料，制得的佐米曲普坦口溶膜机械性能良好、溶化迅速，在模拟唾液中18 s即可溶化完全，5 min内药物可溶出90%。大鼠体内评价结果显示，与直接灌胃给予药物混悬液相比，口溶膜的c_{max}提高约1.5倍、AUC提高1倍，表明口溶膜中的药物可经大鼠口腔黏膜迅速吸收而提高生物利用度。在共混聚合物中的组分及比例不变的情况下，增加增塑剂丙二醇的含量，所得膜的拉伸强度下降。这可能是由于低分子、高亲水的丙二醇穿插到聚合物链中，导致**1**-麦芽糊精之间的链结合受阻，降低了膜的刚性。ELBADAWI等[26]通过3D打印技术将**1**和HPMC混合并制成薄膜，解决了**1**与HPMC不易混溶的

问题，纵向拉伸性等机械性能较单独使用 **1** 制得的膜得到改善。

此外，对 **1** 进行衍生化，也可改善膜剂的口腔黏膜黏附性。LE 等 [27] 在 **1** 主链中引入巯基基团，可与黏液形成二硫键，使黏膜黏附时间增加 75 倍。对 **1** 进行多胺化结构改造，黏膜黏附时间可增加 120 倍，且具有良好的控释特性。

3.2　囊材

传统的硬胶囊壳多以动物来源的明胶作为主要原料，常呈现低湿度下变脆、高温下变软的缺点，明胶的氨基还可能与含有醛基的药物发生作用，引发安全性问题 [28]。而以 HPMC 为囊材的硬胶囊的缺陷在于：胶囊盖和囊体之间的间隙较大，药物易泄漏，易引发药品质量和安全性问题 [29]。**1** 具有优良的成膜性能，透明、无味、耐油且透气性低，有可能替代明胶作为硬质胶囊的新型囊材。

1 胶囊的吸湿能力较弱、保水性较好，囊壳中的水分向胶囊内的活性成分中迁移的量较少，能更有效地保证吸湿性强的活性成分的稳定性。DING 等 [30] 采用相对分子质量为 1×10^6 的 **1** 和结冷胶为复合材料，制备的新型硬胶囊在相对湿度 (RH) 50% 下水分含量约 6%，克服了传统明胶胶囊水分高 (13%～16%) 的缺陷。扫描电镜照片显示，其胶囊盖和囊体之间的缝隙小于 30 μm，明显小于 HPMC 硬胶囊 (88.77 μm 以上) 和明胶硬胶囊 (约 66.86 μm)，泄漏率低、密封性好。

但 **1** 胶囊在低湿度条件下的机械强度较差，这导致对生产技术要求较高，制造成本增加。目前已有基于 **1** 的非动物来源胶囊壳上市，例如美国 Capsugel 公司推出的 Plantcaps™ 胶囊 [31]。该产品性能类似明胶胶囊，且满足素食者的饮食需求；与其他材质的硬胶囊相比，透氧性低，封装对氧敏感的成分时可减少抗氧剂的用量。Plantcaps™ 胶囊在 37 ℃的水中能在 15 min 内崩解，可用于制备速释或速效制剂。自 2019 年以来，在国家药品监督管理局药品审评中心网站公示的辅料登记中，已有近 10 个厂家备案 **1** 空心胶囊，其中已有部分被批准在上市制剂中使用。

3.3　生物可降解材料

近年来，**1** 也被广泛用于制备生物可降解药物载体 [32]，如可溶性微针、注射水凝胶、阴道凝胶和眼用注射剂等。

3.3.1　可溶性微针

可溶性微针是一种以水溶性聚合物为基质的新型透皮给药制剂，微针穿透皮肤角质层后，聚合物快速溶解并产生微米尺度的孔道，实现药物递送。目前，用于可溶性微针的聚合物主要有糖类和纤维素类。

糖类吸湿性强，用于可溶性微针制备时可能会出现加工困难和稳定性差的问题 [33]。并且，水溶性聚合物的机械强度一般较弱，而封装的药物也会减弱其机械强度，因此通常需要 2 种及以上聚合物联用，或添加增塑剂，以获得足够的机械强度 [34]。**1** 吸湿性低、稳定性好，单用时就足以获得插入所需的机械强度，是制备可溶性微针的理想材料。VORA 等 [35] 报道了基于 **1** 的可溶性微针用于小分子和大分子药物透皮递送的研究。离体猪皮渗透试验显示，该微针在 10 min 内溶解 80%，成功地将药物递送至新生猪皮肤内。这说明 **1** 可溶性微针机械强度好，能穿透皮肤且能快速溶解，实现药物的有效渗透，具有良好的生物相容性。此外，异硫氰酸荧光素标记的牛血清白蛋白 (FITC-BSA) 等模型药物在 **1** 可溶性微针中稳定性良好。

1 的低吸湿性有利于微针在高湿环境下保持稳定，外观形态不易发生变化。FONSECA 等 [36] 将胰岛素和 **1** 直接混合后浇铸在模具上制备了胰岛素可溶性微针，用于糖尿病的无创治疗。所得微针耐高温 (分解温度约为 294 ℃)、机械性能好，可穿透皮肤达 381 μm 的深处。体外溶出试验结果显示，该微针在 2 h 内溶解，溶出率为 87%。在 4、20 和 40 ℃条件下保存 4 周，该微针内的胰岛素均能保持二级结构；在 RH 75%条件下放置 1 周，水分增加量 <16%，外观形态无变化。

药物可与 **1** 直接混合制成微针，工艺和给药方式均较简单，但如果载药量过大，所得微针的机械性能会显著降低，导致皮肤刺穿能力下降。因此，

1 微针不适合负载剂量较大的药物。

3.3.2 注射用水凝胶

多种聚合物材料，如明胶、海藻酸钠、胶原蛋白和透明质酸等可用于预防经腹膜切口的外科手术造成的组织粘连。然而，由于流失、早期分解和聚合等问题，这些产品的使用受到了限制[37]。**1** 水凝胶能驻留在受损组织上，克服上述缺点。

BANG 等[38]报道了一种采用辣根过氧化物酶和过氧化氢交联 **1** 制备的可注射 **1** 水凝胶，与预成型水凝胶相比，该可注射水凝胶可填充和覆盖任何形状的空间，且植入时不需要外科手术。**1** 水凝胶生物相容性良好，能显著抑制腹部缺损细胞的增殖，且不影响正常细胞活性；并且 **1** 在体内可自然降解，不需要后续去除。

1 与其他聚合物复合可制得缓控释水凝胶。SU 等[39]以结晶紫为模型药物，制备了 pH 敏感性交联 **1** 和聚多巴胺纤维复合水凝胶。在 pH 7.4 和 5.0 时，该水凝胶的最终累积释药率分别为 60.3% 和 87%，可见释药过程具有 pH 响应特征。疏水改性的 **1** 可自组装形成温度敏感性注射用纳米凝胶，用于延长药物传递时间、提高大分子药物的稳定性[40]。例如，依那西普与温度敏感性两亲性 **1** 衍生物形成的复合物在生理温度（37 ℃）下疏水作用增加，显著提高了药物对盐和血清的稳定性，大鼠药代动力学试验结果显示其具有延长释放的效果。HENRY 等[41]将 **1** 微球与基于纤维素的水凝胶结合开发了一种可注射的水凝胶双相给药系统，可用于转化生长因子 -β1（TGF-β1）和生长分化因子 -5（GDF-5）的持续给药，TGF-β1 被封装在 **1** 微球中，体外释放长达 28 d，且可保持生物活性。

3.3.3 阴道凝胶

凝胶通常由于给药方便、低毒和无黏膜刺激性而被用于阴道给药。而一般的凝胶在阴道上皮细胞上的停留时间短，易产生泄漏和剂量不准确的问题。将 3% 的 **1** 作为黏附剂加至克霉唑水凝胶中可显著提高其在阴道黏膜表面的黏附性，限制药物通过阴道黏膜渗透，有效作用于表面感染，且 **1** 浓度越高，黏附能力越强[42]。

3.3.4 眼用注射剂

视网膜和其他眼后组织给药一般需要通过侵入性的玻璃体内注射途径，而长效药物递送系统可避免频繁注射，减少疼痛、并发症、感染或组织损伤的风险。适当衍生化的 **1** 可构建缓控释胶体系统，用于长效眼用注射剂的制备。KICKOVÁ 等[43]首次将地塞米松通过腙键与 **1** 结合，自组装形成 **1**- 地塞米松缀合物纳米粒用于眼部药物传递。结果显示，基于 **1** 的纳米胶体粒子带负电、体积小、细胞摄取和安全性好。经玻璃体内注射后，地塞米松 2 周内释放 50%，约 2 个月释放完全，能实现药物缓控释的目的。

3.4 靶向载体

1 与一种在肝细胞窦状面表达的去唾液酸糖蛋白受体具有天然的亲和力，可作为肝靶向材料[44]。**1** 的多羟基结构使之亦可通过多种化学反应进行官能化或衍生化，如醚化、酰胺化、磺化、酯化、氧化和共聚等，继而通过制成微球、纳米复合物、纳米凝胶或纳米颗粒等来优化亲水 - 疏水平衡性，获得所需的物理化学性质，用于药物靶向传递[45]。

ZHU 等[46]将胆固醇与 **1** 主链结合，使 **1** 具有疏水性，并制备了自组装 **1** 纳米颗粒。作为一种理想的鼻脑递药系统，该纳米颗粒递送多柔比星的效率高于静脉给药。HORIE 等[47]将羧甲基引入 **1** 的结构中，所得产物相对分子质量较 **1** 更高并荷弱负电；用其制成的纳米粒可在血液中长时间循环，通过强渗透长滞留（EPR）效应增加在肿瘤组织中的累积，达到被动靶向肿瘤的效果。唐红波等[48]对 **1** 进行疏水改性制得乙酰化 **1**，并采用透析法制备了乙酰普鲁兰叶酸偶合体（FPA）纳米粒子，以表柔比星为模型药物对移植瘤裸鼠模型进行组织分布试验。结果表明，纳米载体 FPA 改变了表柔比星的体内分布特征，减少了其在心脏和胃肠道等非靶组织中的分布，增加了药物在肝、脾和肺的分布。TAMURA 等[49]将 **1** 与精胺共价结合使其阳离子化，从而增强其与外泌体表面负电荷间的静电作用。通过简单混合即可制得的阳离子化 **1** 修饰外泌体，对肝细胞高表达的脱唾液酸糖蛋白受体有较强的亲和

力，可增强对肝损伤的治疗效果。

3.5 其他

1 阻隔性能优异，用于片剂、丸剂和颗粒剂等制剂的包衣时，可延长药物保质期，同时也可作为苦味药物液体制剂的掩味剂，减少儿童药物制剂中甜味剂和抗氧剂的使用[50]。

4 展望

20 世纪 80 年代，我国已开始了关于 **1** 的研究，但由于纯化工艺技术壁垒和国外技术专利保护，目前生产 **1** 的厂家并不多，且多为食品级。与国外相比，国内生产药用辅料级别 **1** 的潜能仍待挖掘。近年来，由于 **1** 独特的性能，其在医药领域逐渐受到青睐，随着膜剂等新型制剂的兴起和科研水平的不断提高，**1** 在药物制剂领域的研究会更加深入，应用范围将会更加广阔。进一步挖掘 **1** 的药用潜力，同时注重 **1** 生产和纯化工艺的优化，使其符合药用辅料级产品的质量、安全性要求，降低生产成本，可能是未来的研究方向。

参考文献：

[1] SATYANARAYANA T, JOHRI B N, PRAKASH A. Microorganisms in sustainable agriculture and biotechnology [M]. New York: Springer, 2012: 509-553.

[2] SINGH R S, SAINI G K, KENNEDY J F. Pullulan production in stirred tank reactor by a colour-variant strain of *Aureobasidium pullulans* FB-1 [J]. *Carbohydrat Polym Technol Appl*, 2021, **2**: 100086.

[3] 刘　飞, 刁梦奇, 张金华, 等. 普鲁兰糖生物合成和分子量调控机制的研究进展[J]. 食品与药品, 2020, **22**(1): 72-77.

[4] HAGHIGHATPANAH N, MIRZAEE H, KHODAIYAN F, *et al*. Optimization and characterization of pullulan produced by a newly identified strain of *Aureobasidium pullulans* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **152**: 305-313.

[5] LAZARIDOU A, BILIADERIS C G, KONTOGIORGOS V. Molecular weight effects on solution rheology of pullulan and mechanical properties of its films [J]. *Carbohydr Polym*, 2003, **52**(2): 151-166.

[6] PACHECO M S, BARBIERI D, DA SILVA C F, *et al*. A review on orally disintegrating films (ODFs) made from natural polymers such as pullulan, maltodextrin, starch, and others [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, **178**: 504-513.

[7] PONRASU T, CHEN B H, CHOU T H, *et al*. Fast dissolving electrospun nanofibers fabricated from jelly fig polysaccharide/pullulan for drug delivery applications [J]. *Polymers* (Basel), 2021, **13**(2): 241.

[8] DUCEAC I A, VERESTIUC L, COROABA A, *et al*. All-polysaccharide hydrogels for drug delivery applications: tunable chitosan beads surfaces via physical or chemical interactions, using oxidized pullulan [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, **181**: 1047-1062.

[9] 国家药典委员会. 普鲁兰多糖[EB/OL]. (2017-06-12)[2023-03-13]. https://www. chp. org. cn/ydw/upload/userfiles/20170612/60851497249595226. pdf.

[10] LIU N N, CHI Z, WANG Q Q, *et al*. Simultaneous production of both high molecular weight pullulan and oligosaccharides by *Aureobasdium melanogenum* P16 isolated from a mangrove ecosystem [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, **102**:1016-1024.

[11] LIU N N, CHI Z, LIU G L, *et al*. α-Amylase, glucoamylase and isopullulanase determine molecular weight of pullulan produced by *Aureobasidium melanogenum* P16 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **117**: 727-734.

[12] AN C, MA S J, XUE W J, *et al*. Comparative study of different molecular weight pullulan productions by *Aureobasidium pullulans* CGMCC No. 11602 [J]. *3 Biotech*, 2019, **9**(4): 156.

[13] 丁　浩, 安　超, 马赛箭, 等. 碳源种类及浓度对普鲁兰多糖发酵特性研究[J]. 陕西农业科学, 2018, **64**(12): 35-36.

[14] 安　超, 马赛箭, 薛文娇, 等. 无机氮源对出芽短梗霉发酵普鲁兰多糖分子量的影响[J]. 现代食品科技, 2017, **33**(5): 213-219.

[15] 安　超, 马赛箭, 常　帆, 等. 酵母粉对出芽短梗霉发酵普鲁兰多糖相对分子质量的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2018, **37**(1): 76-81.

[16] 陈　立, 陈　芳. 膜剂的研究和应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(5): 557-564.

[17] PRAJAPATI V D, CHAUDHARI A M, GANDHI A K, *et al*. Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: development and optimization using factorial design [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **107**(Pt B): 2075-2085.

[18] 陈　立, 王　兵, 杨柳榴, 等. 奥氮平口溶膜的制备和体内

外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(7): 762-772.

[19] 小林化工株式会社. Loratadine OD Film 10 mg "KN" [EB/OL]. (2019-08)[2023-03-13]. https://file. wuxuwang. com/jpyaopin/270161_4490027F1073_1_012_1F. pdf.

[20] THORAT K V, KHADE P, KAKADE S, *et al*. Formulation and evaluation of fast dissolving mouth film of domperdone [J]. *World J Pharm Res*, 2021, **10**(12): 2104-2121.

[21] SHAH Y D, JOSHI H R, RAJBONGSHI S, *et al*. Formulation development and *in vitro* evaluation of sublingual film of isosorbide dinitrate [J]. *World J Pharm Res*, 2017, **6**(11): 493-507.

[22] MEHDI M, HUSSAIN S, GAO B B, *et al*. Fabrication and characterization of rizatriptan loaded pullulan nanofibers as oral fast-dissolving drug system [J]. *Mater Res Express*, 2021, **8**(5): 055404.

[23] CASTRO P M, FONTE P, SOUSA F, *et al*. Oral films as breakthrough tools for oral delivery of proteins/peptides [J]. *J Control Release*, 2015, **211**: 63-73.

[24] TIAN Y, VISSER J C, KLEVER J S, *et al*. Orodispersible films based on blends of trehalose and pullulan for protein delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **133**: 104-111.

[25] SHAH K A, GAO B B, KAMAL R, *et al*. Development and characterizations of pullulan and maltodextrin-based oral fast-dissolving films employing a Box-Behnken experimental design [J]. *Materials* (Basel), 2022, **15**(10): 3591.

[26] ELBADAWI M, NIKJOO D, GUSTAFSSON T, *et al*. Pressure-assisted microsyringe 3D printing of oral films based on pullulan and hydroxypropyl methylcellulose [J]. *Int J Pharm*, 2021, **595**: 120197.

[27] LE N M N, LE-VINH B, FRIEDL J D, *et al*. Polyaminated pullulan, a new biodegradable and cationic pullulan derivative for mucosal drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, **282**: 119143.

[28] CHEN Y Y, ZHAO H Y, LIU X W, *et al*. TEMPO-oxidized Konjac glucomannan as appliance for the preparation of hard capsules [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, **143**: 262-269.

[29] KU M S, LI W Y, DULIN W, *et al*. Performance qualification of a new hypromellose capsule: part Ⅰ. Comparative evaluation of physical, mechanical and processability quality attributes of VCaps Plus®, Quali-V® and gelatin capsules [J]. *Int J Pharm*, 2010, **386**(1/2): 30-41.

[30] DING Y Y, JIANG F, CHEN L, *et al*. An alternative hard capsule prepared with the high molecular weight pullulan and gellan: processing, characterization, and *in vitro* drug release [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, **237**: 116172.

[31] Huili Capsules. New pullulan-based capsules offer unique benefits for supplement manufacturers and healthy lifestyle market worldwide [EB/OL]. (2016-11-30)[2022-7-22]. https://www. hlcapsule. com/info/new-pullulan-based-capsules-offer-unique-benef-2391572. html.

[32] HASHIZUME M, OHASHI M, KOBAYASHI H, *et al*. Free-standing polysaccharide composite films: improved preparation and physical properties [J]. *Colloids Surf A*, 2015, **483**: 18-24.

[33] DONNELLY R F, MORROW D I J, SINGH T R R, *et al*. Processing difficulties and instability of carbohydrate microneedle arrays [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, **35**(10): 1242-1254.

[34] GONZÁLEZ-VÁZQUEZ P, LARRAÑETA E, MCCRUDDEN M T C, *et al*. Transdermal delivery of gentamicin using dissolving microneedle arrays for potential treatment of neonatal sepsis [J]. *J Control Release*, 2017, **265**: 30-40.

[35] VORA L K, COURTENAY A J, TEKKO I A, *et al*. Pullulan-based dissolving microneedle arrays for enhanced transdermal delivery of small and large biomolecules [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **146**: 290-298.

[36] FONSECA D F S, COSTA P C, ALMEIDA I F, *et al*. Pullulan microneedle patches for the efficient transdermal administration of insulin envisioning diabetes treatment [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, **241**: 116314.

[37] LIH E, OH S H, JOUNG Y K, *et al*. Polymers for cell/tissue anti-adhesion [J]. *Prog Polym Sci*, 2015, **44**: 28-61.

[38] BANG S, LEE E, KO Y G, *et al*. Injectable pullulan hydrogel for the prevention of postoperative tissue adhesion [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, **87**: 155-162.

[39] SU T, ZHAO W, WU L P, *et al*. Facile fabrication of functional hydrogels consisting of pullulan and polydopamine fibers for drug delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **163**: 366-374.

[40] JUNG Y S, PARK W, NA K, *et al*. Temperature-modulated noncovalent interaction controllable complex for the long-term delivery of etanercept to treat rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2013, **171**(2): 143-151.

[41] HENRY N, CLOUET J, FRAGALE A, *et al*. Pullulan

microbeads/Si-HPMC hydrogel injectable system for the sustained delivery of GDF-5 and TGF-β1: new insight into intervertebral disc regenerative medicine [J]. *Drug Deliv*, 2017, **24**(1): 999-1010.

[42] DE LIMA J A, PAINES T C, MOTTA M H, *et al*. Novel pemulen/pullulan blended hydrogel containing clotrimazole-loaded cationic nanocapsules: evaluation of mucoadhesion and vaginal permeation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, **79**: 886-893.

[43] KICKOVÁ E, SALMASO S, MASTROTTO F, *et al*. Pullulan based bioconjugates for ocular dexamethasone delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(6): 791.

[44] 熊青青, 王　建, 白　杨, 等. 纳米药物在肝癌治疗领域的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2018, **35**(2): 314-319.

[45] GANIE S A, RATHER L J, LI Q, *et al*. A review on anticancer applications of pullulan and pullulan derivative nanoparticles [J]. *Carbohydr Polym Technol Appl*, 2021, **2**: 100115.

[46] ZHU J X, ZOU J F, MU C F, *et al*. Intranasal administration of pullulan-based nanoparticles for enhanced delivery of adriamycin into the brain: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Pharmazie*, 2019, **74**(1): 39-46.

[47] HORIE K, SAKAGAMI M, KURAMOCHI K, *et al*. Enhanced accumulation of sialyl Lewis X-carboxymethylpullulan conjugate in acute inflammatory lesion [J]. *Pharm Res*, 1999, **16**(2): 314-320.

[48] 唐红波, 冯　欣, 王爱华, 等. 载表阿霉素乙酰普鲁兰叶酸偶合体抗宫颈癌的作用研究[J]. 肿瘤药学, 2019, **9**(4): 555-559.

[49] TAMURA R, UEMOTO S, TABATA Y. Augmented liver targeting of exosomes by surface modification with cationized pullulan [J]. *Acta Biomater*, 2017, **57**: 274-284.

[50] KRIESER K, EMANUELLI J, DAUDT R M, *et al*. Taste-masked nanoparticles containing Saquinavir for pediatric oral administration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **117**: 111315.