

结肠靶向给药制剂研究的新进展

孙锡维 周芝芳 孙洁胤(杭州 3100013 浙江省医学科学院药物研究所)

随着生物药剂与制剂工业的发展,给药途径的研究由口服、静脉给药、肌肉注射发展到肠腔给药、口腔给药、粘膜给药、呼吸道给药、眼部给药、经皮给药等等,这些进展无一不凝聚着药剂工作者智慧的结晶和辛勤的劳动。近十多年来,结肠靶向给药受到了科学家们的关注,结肠给药对于结肠局部用药物(如 5-氨基水杨酸等)和易被小肠酶破坏的药物(如胰岛素等)具有独特的优点和魅力,本文就目前结肠靶向给药制剂的研究情况作一综述。

结肠靶向给药的生理学基础主要有四点:(1)胃肠道逐渐递增的 pH 梯度;(2)药物在小肠相对稳定的转运时间;(3)高浓度的肠道微生物;(4)结肠中水分少,内容物稠度高,所受压力大。由此,本文把结肠靶向给药制剂分为:pH 依赖型释药系统、微生物酶降解释药系统、时间依赖型释药系统、压力依赖型给药系统来描述结肠靶向的给药。

1 pH 依赖型释药系统

人体胃肠道 pH 由低到高逐渐递增,其中胃液(pH1~3)、小肠液(pH6.5~7)、结肠(pH7~8)。结肠 pH 相对较高,这是结肠靶向给药 pH 依赖释药系统的生理基础。目前,pH 依赖型释药系统主要通过用 pH 敏感材料进行包衣的方法来实现。作为理想的结肠靶向包衣材料,必须具备二个条件:①能耐酸性胃液而不溶解;②在回肠末端中性或弱碱性条件下溶解或蚀解。

肠溶型聚丙烯酸酯是良好的结肠靶向包衣材料,如德国 Rohm 公司产品 Eudragit L 和 Eudragit S。其结构如图 1^[1],它的水溶性取决于羧基与酯化基团的比例,Eudragit L 二者比例为 1:1,在 pH>6 的溶液中溶解,可用于制备肠溶型制剂;Eudragit S 二者比例为 1:2,在 pH>7 的溶液中溶解,可用于制备结肠靶向制剂。Dew 等^[2]以硫酸钡为模型药物,证明了通过 Eudragit S 包衣把药物输送到人体结肠的可行性。Khan 等^[3]把一定比例的 Eudragit S 和 Eudragit L 共聚物作为包衣材料,通过一定厚度衣膜的控制,达到了结肠靶向的目的。国外有一种产品(商品名 Asacol),它是 5-氨基水杨酸(5-ASA)用 Eudragit S 进行包衣制备的 pH 依赖型结肠靶向释药系统。

pH 依赖型释药系统结肠靶向性受材料溶解度、衣膜厚度及制剂在胃肠各段停留时间的影响。材料在不同 pH 中的溶解特性对制剂的靶向性有较大的影响。Peeters 等^[4]把 Eudragit S 部分羧基甲基化,可得到溶于更高 pH 溶液的聚合物,体内试验证明了甲基化 Eudragit S 结肠靶向的有效性^[5]。

郭圣荣等合成了甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(PMMA-co-MAA)^[6],应用 PMMA-co-MAA 对萘普生包衣微丸进行研究^[6],证实了通过 PMMA-co-MAA 包衣能把药物输送到结肠释药,并对共聚物 pH 敏感性与酸值的关系进行了研究^[7]。为 pH 敏感聚合物包衣材料的开发提供了理论指导。

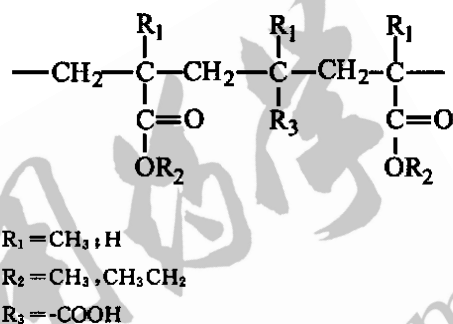


图 1 Eudragit Land S 的结构图

然而,不同个体胃肠 pH、药物在胃肠道驻留时间有差异,所以该制剂具有较大的个体差异,这也是该给药系统面临的主要问题。Stolk 等^[8]亦发现不同厂家生产的美沙拉嗪片剂在不同的 pH 介质中释药特性不同。

2 微生物酶降解释药系统

结肠用于靶向给药的一个重要特点是存在大量的菌群,它们产生各种酶,降解结肠中食物、药物。目前,偶氮降解酶和多糖酶被广泛应用于结肠靶向酶降解系统中,由此开发了一系列偶氮聚合物和多糖类聚合物。

2.1 偶氮聚合物

Scheline^[9]发现,偶氮键在结肠的降解是比较普遍的反应,而不是由少数细菌产生的酶所发生的,偶氮酶在结肠是一种比较普遍的酶。

Saffran 等^[10-12]把苯乙烯和 2-羟甲基丙烯酸酯共聚物、二乙烯基偶氮苯和 N,N'-二(β-苯乙烯磺酸基)-4,4'-二胺偶氮苯交联起来作为包衣材料,制备胰岛素和降压素结肠靶向口服制剂,具有一定的结肠靶向性。但同时发现,它的结肠靶向性具有很大的变异性。Mooter 等^[13]通过结肠细菌降解不同偶氮聚合物试验,发现偶氮聚合物的亲水性对偶氮降解酶的降解作用有较大的影响。Kakoulides 等^[14]通过微粒结肠靶向给药系统的体外降解和粘附试验,认为药物的生物粘附性能提高结肠靶向性,延长药物在结肠滞留时间,提高药物疗效。Kopeckova 等^[15]研究发现 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物是一种优良的结肠靶向载

体,其分子中既有偶氮基团又存在氨基多糖结构。偶氮基团使得聚合物到结肠后能被偶氮降解酶降解,保证药物释放;氨基多糖结构使得聚合物有更好的生物粘附性,提高制剂的靶向性。

2.2 多糖类聚合物

用于结肠靶向给药的多糖有:壳聚糖、果胶、瓜尔豆胶、葡聚糖、直链淀粉、硫酸软骨素。这类多糖受结肠微生物酶降解,具有良好的结肠靶向性。但是,它们的亲水性使这些天然的化合物易被上消化道消化液溶解,不能顺利到达结肠,所以其应用受到一定的限制。现在一般把它们与其它化合物交联,提高其疏水性,使药物能顺利到达结肠。

结肠微生物能产生特异性果胶降解酶,降解果胶。据此,Ashford等^[16]应用压缩包衣技术制备结肠靶向制剂,体外模拟人体胃肠道转运试验和 γ -闪射技术跟踪其体内情况均表明该制剂对结肠酶敏感,能把药物输送到结肠释放。

Hovgaard等人组成的研究小组应用糖苷酶降解葡聚糖做了大量的研究工作^[17],他们用葡聚糖与二异氰酸交联化合物形成水凝胶,通过控制交联密度控制药物的释放速率,体内、外试验均表明该制剂能被结肠糖苷酶降解。另外,他们还制成一种葡聚糖胶囊^[18],通过控制胶囊壳厚度、增塑剂数量、葡聚糖分子量制成具有一定交联度和膨胀率的胶囊壳。该胶囊在缓冲溶液中最初3h内释药10%,24h内释药35%,但在葡聚糖酶溶液中,胶囊壳迅速破裂,药物能迅速释放。

壳聚糖是一种优良的自然材料,它被粘膜上高浓度的溶菌酶和结肠微生物产生的酶所特异性降解,并且具有优良生物粘附性。但是,壳聚糖同样面临在上消化道有较大溶解度的问题。Berthold等^[19]用醛进行交联,提高壳聚糖在上消化道的耐受性,从而达到结肠靶向的目的。但用醛交联具有较大的毒性,Lorenzo La mossa等^[20]用壳聚糖制成微球后用肠溶聚合物包衣制成结肠靶向制剂,是一种结合酶降解和pH敏感包衣的手段,具有良好的结肠靶向性。另外,近年来,日本对壳聚糖制备结肠靶向胶囊壳做了大量的研究^[21],并已经由日本Aisero化学公司生产,月生产能力可达100万粒。

3 时间依赖型释药系统

尽管,胃的排空具有很大的差异性,但小肠的转运时间相对恒定,一般为3~4h,这为时间依赖型结肠靶向释药系统提供了生理基础。

时间依赖型释药系统一般采用包衣的方法,延缓片芯药物的释放时间。根据预算的到达结肠的时间,设计包衣,使制剂能在回肠末端释药。Gazzaniga等^[22]设计了一种时间依赖型结肠靶向制剂,它由三层包衣组成:最外层在pH>5的溶液中溶解的丙烯酸树脂组成,使制剂能顺利通过胃;中间层是高粘度的HPMC层,用喷雾干燥的方法制成,HPMC是一种亲水可膨胀聚合物,在小肠中膨胀阻止药物释放;内层由在碱性介质中溶解的丙烯酸树脂组成,使制剂顺利到达结肠释药。国外开发了Time Clock时间依赖型结肠靶向给药

系统,它由疏水材料和表面活性剂包衣组成,衣膜的溶解由制剂在胃肠道转运时间决定而不受pH的影响,根据达到结肠的时间决定衣膜厚度,从而达到结肠靶向的目的^[23]

4 压力依赖型释药系统

人体胃肠道蠕动产生压力,在胃和小肠中,因为有大量的消化液存在,缓冲了物体所受到的压力。在结肠中,水分被大量的吸收,肠道蠕动对物体产生直接压力,容易使物体破裂。这就是Muraoka等开发压力依赖型结肠靶向释药系统的基础^[24]。他们制备了一种胶囊,内装PEG与主药的混合物,胶囊壳为内包一定厚度乙基纤维素的明胶胶囊。当制剂进入体内后,PEG在体内熔化,胶囊壳破裂形成EC膜,整个制剂就象一个气球在胃肠道中转运。到达结肠后,由于所受到的压力增大,EC膜破裂,制剂开始释放药物。这种释药系统通过控制EC膜厚度达到结肠靶向,并受食物和胶囊大小的影响。故而,选择一定厚度的EC膜是该给药系统的技术关键。

尽管有多种方法开发结肠靶向给药系统,但是真正做成产品的尚不多见,尤其是国内,除了前几年报道的通便秘胶囊,尚未见其他品种。有待于科学家们开发更多品种的结肠靶向制剂,满足病人的需要。

参考文献

- 1 Mooter G V D, Kinget R. Oral colon-specific drug delivery; a review. *Drug Delivery*, 1995, 2(2):81.
- 2 Dew M J, Hughes P J, Lee M G, Evans B K, et al. An oral preparation to release drugs in the human colon, *Br. J. Clin. Pharmacol*, 1982, 14:405.
- 3 Zahurul M, Khan I, Prebeg Z, et al. A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. *J. Controlled. Release*, 1999, 58:215.
- 4 Peeters R, Kinget R. Film-forming polymers for colonic drug delivery. I. Synthesis and physical and chemical properties of methyl derivatives of Eudragit S. *Int. J. Pharm*, 1993, 94:125.
- 5 Peeters R. (1990) "Studie over de Ontwikkeling van een Colon-specifieke Artsenijvorm." Doctoral thesis, K. U., Leuven.
- 6 郭圣荣,方晓玲,黄惠琼,等.pH敏感性薄膜包衣高分子的合成及萘普生包衣微丸的溶出度. *上海医科大学学报*, 1998, 25(2):118.
- 7 郭圣荣,傅崇东,刘罡一,等.结肠靶向性高分子——甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物理化性质的研究. *中国药理学杂志*, 1999, 34(7):463.
- 8 Stolk L M L, Rietbroek R, Wiltink E H, et al. Dissolution profiles of mesalazine formulations in vitro. *Pharm. Weekbl. Sci*, 1990, 12:200.
- 9 Scheline R R. Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms. *Pharmacol. Rev*, 1973, 25:451.
- 10 Saffran M, Kumar G S, Savariar C, et al. A new approach to the oral administration of insulin and other peptide drugs. *Science*, 1986, 233:1081.
- 11 Saffran M, Field J B, Pena J, et al. Oral insulin in diabetic dogs. *Chin J MAP*, 2002 June, Vol. 19 No.3.

J. Endocrinal, 1991, 131:267.

- 12 Saffran M, Bedra C, Kumar G S, *et al.* Vasopressin: A model for the study of effects additives on the oral and rectal administration of peptide drugs. J. Pharm. Sci, 1988, 77:33.
- 13 Mooter G V D, Samyn C, Kinget R. Azo polymers for color-specific drug delivery. II: Influence of the type of azo polymer on the degradation by intestinal microflora. Int. J. Pharma, 1993, 97:133.
- 14 Kakoulides E P, Smart J D, Tsibouklis John. Azocrosslinked poly (acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: in vitro degradation and preliminary ex vivo bioadhesion studies. J. Controlled. Release, 1998, 54:95.
- 15 Kopeckova P, Rath R, Takeda S, *et al.* Bioadhesive N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymers for color-specific drug delivery. J. Controlled. Release, 1994, 28:211.
- 16 Ashford M, Fell J T, Attwood D, *et al.* An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon. J Controlled Release, 1993, 26:213.
- 17 Hovgaard L, Brondsted H. Dextran hydrogels for colon specific drug delivery. J. Controlled Release, 1995, 36:159.
- 18 Brondsted H, Andersen C, Hovgaard L. Crosslinked dextran-a new capsule material for colon targeting of drugs. J. Controlled. Release, 1998, 53:7.
- 19 Berthold A, Cremer K, Kreuter J. Influence of crosslinking on the acid stability and physicochemical properties of chitosan microspheres. S. T. P. Pharma Sci, 1996, 6:358.
- 20 Lorenzo Lamosa M L, Remunar-Lopez C, Vila-jato J L, *et al.* Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery. J. Controlled. Release, 1998, 52:109.
- 21 Tozaki H, Komoike J, Tada C, *et al.* Chitosan capsules for color-specific drug delivery: improvement of insulin absorption from the rat colon. J. Pharma. Sci, 1997, 86:1016.
- 22 Gazzaniga A, Iamartino P, Maffione G, *et al.* Oral delayed-release system for colonic specific delivery. Inter. J. Pharma, 1994, 108:77.
- 23 Wilding I R, Davis S S, Pozzi F, *et al.* Rapid Communication: Enteric coated timed release systems for colonic targeting. Inter. J Pharma, 1994, 111:99.
- 24 Muraoke M, Hu Zhaopeng., Shimodawa T, *et al.* Evaluation of intestinal pressure-controlled colon delivery capsule containing caffeine as a model drug in human volunteers. J. Controlled Release, 1998, 52:119.

收稿日期:2000-04-07