

复合型结肠靶向给药系统的研究进展

祝典凡, 周良良*, 姜婕, 陈振华* (江西科技师范大学药学院, 江西省药物分子设计与评价重点实验室, 南昌 330013)

摘要: 口服结肠靶向给药系统(oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)具有明显的靶向定位性、可提高局部药物浓度、直接作用于病变部位、降低药物剂量、减少不良反应等优点, 常用于提高炎症性肠病和结肠癌的治疗效果。复合型 OCDDS 较单一型 OCDDS 具有靶向性好、局部刺激小和药效高等优势, 近年来备受研究者的关注。本文通过对复合型 OCDDS 在结肠性疾病治疗中的应用进行综述, 以期对 OCDDS 的深入研究和结肠性疾病的临床治疗提供参考。

关键词: 炎症性肠病; 结肠癌; 复合型口服结肠靶向给药系统

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)05-0705-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.05.023

引用本文: 祝典凡, 周良良, 姜婕, 等. 复合型结肠靶向给药系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 705-709.

Research Progress of Complex Oral Colon-specific Drug Delivery System

ZHU Dianfan, ZHOU Liangliang*, JIANG Jie, CHEN Zhenhua* (School of Pharmacy, Jiangxi Science and Technology Normal University, Jiangxi Provincial Key Laboratory of Drug Design and Evaluation, Nanchang 330013, China)

ABSTRACT: Oral colon-specific drug delivery system(OCDDS) has many advantages, such as targeting localization, increasing drug concentration at target position, acting on lesion site directly and reducing the effective dose and adverse reaction of drugs. It is often used to improve the therapeutic effect of inflammatory bowel disease and colon cancer. Compared with single OCDDS, complex OCDDS has the advantage of better targeting, less local stimulation and high efficacy, which has attracted much attention of researchers in recent years. The applications of complex OCDDS in the treatment of colonic diseases were reviewed in this manuscript, in order to provide reference for the further study of OCDDS and the clinical treatment of colon diseases.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease; colon cancer; complex OCDDS

口服结肠靶向给药系统(oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)可直接将药物递送至结肠病变部位, 提高结肠部位的药物浓度^[1]。因此, 在结肠炎、结肠癌的治疗过程中可显著增加给药部位的局部血药浓度达到增加疗效、降低用药剂量和提高患者顺应性的作用^[2-3]。根据结肠部位的生理学特点及不同给药体系的释药机制, 已开发出 pH 依赖型、时滞型、酶触型、生物黏附型和压力控释型等单一型 OCDDS^[4-5]。然而, 单一型 OCDDS 依然存在结肠定位不精准、易提前释放、易受个体因素影响及在靶部位释放缓慢或不释放等缺点^[6]。为解决单一 OCDDS 的这些缺点, 近年来, 研究者们聚焦于 pH-酶触发型、时间-酶触发型、pH-时滞型、pH-生物黏附型和 pH-时滞型-酶触型等复合型 OCDDS 的开发, 相比较于单一型 OCDDS, 这些复合型 OCDDS 的释药准确性和稳定性显著提高, 同时具备释药曲线平缓、局部刺

激小、药物吸收率增大和药效高等特点, 在治疗结肠性疾病过程中发挥着重要的作用^[7-8]。本文对近年来治疗结肠性疾病的复合型 OCDDS 的研究进行综述, 旨在为 OCDDS 的进一步深入研究和结肠性疾病的临床治疗提供参考。

1 单一型 OCDDS

具有局部效应的口服制剂在药物转运至胃肠道内的其他部位时, 不会被吸收或吸收较少, 而到达靶向部位时才开始释放, 大大减少了药物不良反应的发生, 增加了药物的利用度, 对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的治疗有着独特的优势。目前, 针对 IBD 的治疗药物剂型研究主要以基于结肠的特殊生理条件设计的传统的 OCDDS 为主^[4], 胃肠道的生理环境见图 1。

pH 依赖型 OCDDS 是利用胃肠道的 pH 差异, 用 pH 依赖材料包裹药物, 使药物在较低 pH 的胃和小肠不释放, 而在较高 pH 的结肠释放, 从而实

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703716); 江西省自然科学基金项目(20202BABL206151); 江西省级研究生创新专项资金资助项目(YC2020-S577); 大学生创新训练计划项目(20201404121)

作者简介: 祝典凡, 女, 硕士生 E-mail: zdfzjjhlx@163.com
陈振华, 男, 博士, 教授 Email: zhenhuachen@jxstnu.edu.cn

***通信作者:** 周良良, 男, 博士, 讲师 E-mail: zhouliang@163.com

现药物靶向释放。Chen 等^[8]以 pH 敏感聚合物材料 Eudragit S100 超微粉为壳,以药物为核制备 pH 依赖型白头翁总皂苷结肠靶向核壳复合粒子设计粉。结果表明,制备成复合粒子设计粉后,结肠组织中白头翁皂苷 D 的含量相对原药明显升高。然而,受病理因素影响,小肠和结肠的 pH 差异不明显,导致仅依赖于结肠 pH 的材料可能提前或者延后释放,靶向性能不可靠。

时滞型 OCDDS 是利用了药物在胃肠道各部位不同的滞留时间使药物在转运至结肠部位时释放从而达到结肠靶向的作用。李海华等^[9]用羟丙基纤维素和微晶纤维素为压制包衣材料制备了有突释性的美沙拉嗪压制包衣时间依赖型结肠定位释药片和用隔离层和 Eudragit RS30D 包覆湿法制粒所得有机酸片芯得到了具有缓释特性的美沙拉嗪时间依赖型结肠定位释药片,使美沙拉嗪的主要释放时间延长至 6 h 之后,将大部分药物输送到结肠部位释放,从而实现结肠靶向。然而,个体胃排空速度的差异性较大,同时,胃排空速度还受到进食等因素的影响,导致结肠释放靶向性不准确。

酶触型 OCDDS 是利用结肠部位与小肠部位的菌群梯度的区别使药物达到结肠靶向释放。Abid 等^[10]将右旋糖酐与双功能远端寡聚酯原位交联,再经纳米沉淀将药物包封后制备酶促型 5-氟尿嘧啶葡聚糖基低聚酯交联纳米颗粒,使药物只在结肠特有的菌群环境下释放。但依赖于菌群降解释

放药物的结肠靶向制剂易在上消化道泄漏,且成型性较差,在结肠部位的释放速度慢,部分释放不完全,难以准确在结肠部位释放,导致靶向性不可靠。

生物黏附型 OCDDS 是利用生物黏附性聚合物与黏液糖蛋白之间的相互作用,使药物黏附于结肠黏膜表面,增大药物在结肠部位的滞留时间,提高局部浓度和吸收速度,增大生物利用度,从而达到靶向作用。Chen 等^[11]利用 pluronic F127 和聚乳酸-乙醇酸制备成姜黄素多孔纳米微粒。结果表明,细胞对姜黄素多孔纳米微粒的摄取率远高于未修饰的姜黄素,靶向性良好。该方法依赖于特异性的生物黏附材料,在载体材料的选择上受到限制,所以开发新的安全、无毒、价廉的新型生物黏附材料对于该类制剂的研发具有重要意义。

此外,利用结肠对水重吸收后,内容物黏性增加,结肠收缩产生的压力使得载体基质破裂从而达到靶向作用的压力控释型 OCDDS^[12],因结肠压力的不可控因素较多,应用较少。

2 复合型 OCDDS

近年来,随着对 OCDDS 的深入研究,单一型 OCDDS 药物容易在上消化道提前释放、药物经消化道输送时会在回盲肠连接处停滞等报道逐渐增多。为解决单一型 OCDDS 的不足,两种或几种具有不同靶向运输机制的材料联合应用而成的复合型 OCDDS 被开发出来,目前研究较多的复合型 OCDDS 主要有 pH-酶触发型、时滞-酶触发型、pH-时滞型和 pH-生物黏附型、pH-时滞-酶触发型。

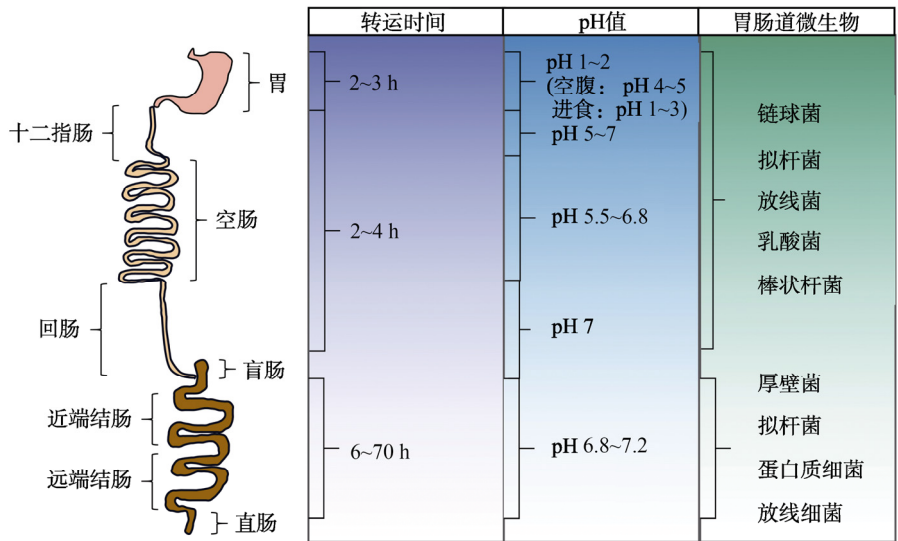


图 1 胃肠道的生理环境

Fig. 1 Physiological environment of the gastrointestinal tract

2.1 pH-酶触发型

pH-酶触型 OCDDS 是一种联合了 pH 依赖型和酶触发型结肠靶向原理设计而成的靶向制剂。酶依赖型材料在上消化道易溶胀、变形等,导致药物泄漏,靶向性差,可利用胃与小肠之间的 pH 差异较大的特点,可用 pH 依赖型材料包衣,减少药物在胃部的泄漏,提高药物的结肠靶向性。通过将 2 种独立释放机制的 pH 触发器(Eudragit S; 在 pH 7 下溶解)和微生物触发器(抗性淀粉)相结合制备 pH-酶触型的包衣微丸在炎症性肠病患者尤其是溃疡性结肠炎患者中的治疗效果最佳^[13]。以大黄总蒽醌(rhubarb total anthraquinones, RTA)为模型药物,壳聚糖为载体材料,Eudragit S100 为包衣材料,通过乳化-交联法制备的 pH-酶依赖型壳聚糖微球(RTA-chitosan microspheres, RTA-CMS),相比未包衣的微球,RTA-CMS 在胃及小肠液中释放减少,药物主要集中在结肠液中释放^[14]。与单功能纳米颗粒相比,以 Eudragit FS30D 和聚乳酸-羟基乙酸共聚物制备 pH-酶双重敏感纳米颗粒显著改善了药物在结肠中的分布,在减轻硫酸葡聚糖钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎方面显示出较好的治疗效果^[15]。还有学者以 Eudragit FS30D 为包衣材料,使用壳聚糖制备负载吡哆美辛的多单元型迷你片,研究结果显示该迷你片剂能够使吡哆美辛在结肠部位缓慢释放,避免了一单元制剂可能出现的“全或无”的情况,增加了用药安全性^[16]。青藤碱是从中药青藤中提取的具有免疫抑制作用的纯生物碱,以 Eudragit S100 为包衣材料,制备的 pH-酶触型的青藤碱壳聚糖微球,能显著抑制 DSS 诱导 TLR/NF- κ B 信号传导途径的激活,调节 TLR4、MyD88 和 NF-88 p65 的表达,减少黏膜炎症和组织损伤^[17]。

2.2 时滞-酶触发型

时滞-酶触发型 OCDDS 是一种联合了时间依赖型和酶触发型结肠靶向原理设计而成的靶向制剂。酶触发型材料在结肠部位有释放缓慢、释放不完全导致生物利用度低等问题,而时滞型材料可以在一定时间后利用自身崩解来加快酶触发型材料的崩解释放,加强其结肠靶向能力。以高直链淀粉和羟丙基甲基纤维素共混物为原料注塑成型制备的空胶囊壳层能保证药物的时间控制释放,其中高直链淀粉的存在确保了酶触发的药物

释放^[18]。以果胶和羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)混合物为包衣层,采用乳化溶剂法将 Eudragit RS100 与 5-氟尿嘧啶制成包衣型微海绵体,具有不受胃空影响、个体差异小的特点,且果胶的存在使对结肠中的果胶水解酶敏感,在结肠液中的突释效果较好^[19]。以淀粉衍生物 Nutriose 为酶触发因子,水不溶性棕榈硬脂酰甘油酯为时滞材料制得高载药量的美沙拉嗪微丸,该微丸能精准运送美沙拉嗪至炎症靶点,避免了药物从单孔突释对结肠黏膜的腐蚀,减轻了患者便血、腹痛症状^[20]。

2.3 pH-时滞型

pH-时滞型 OCDDS 是一种联合了 pH 依赖型和时间依赖型结肠靶向原理设计而成的靶向制剂。由于胃 pH 与小肠 pH 差异大,可利用两者 pH 差异包衣使药物顺利度过胃部到达小肠,而药物在小肠的滞留时间(2~4 h)相对比较稳定,可使药物转运至结肠部位释放。两者联用可弥补各自的不足,保证药物顺利到达结肠部位。用小伦包衣、乙基纤维素制备核桃肽微丸在模拟结肠液中释放完全,结肠靶向优势明显^[21]。以美多秀 E6、苏丽丝、雅克宜为包衣材料,制备 pH-时滞型丹皮酚结肠靶向片在人工胃液中少量释放,而在人工小肠液、人工结肠中释放完全,说明所得包衣片剂结肠靶向性良好^[22]。体外实验研究表明,Eudradit 与 Surelease 混合制备的卡培他滨 pH-时滞的释药系统,Eudragit 涂层的存在阻止了药物在胃中的释放,而内层 Surelease 涂层帮助药物在结肠组织中持续释放^[23]。将羟丙基甲基纤维素 K100M 和 Eudradit S100 分别作为内压包衣和外压包衣制备的酮咯酸氨丁三醇微片在人工胃和小肠作用下释药缓慢,而在结肠缓释速度显著升高,结肠靶向性明显^[24]。利用魔芋葡甘聚糖和海藻酸钠制备了对 pH 有明显相应的凝胶微丸,包覆以 Eudradit S100 和乙基纤维素,所得 pH-时滞双层包衣微丸在胃及小肠释放量 $\leq 10\%$,而在结肠释放量 $\geq 80\%$ ^[25]。

2.4 pH-生物黏附型

pH-生物黏附型 OCDDS 是一种结合了 pH 依赖型和生物黏附型结肠靶向原理设计而成的靶向制剂。由于在某些结肠炎环境中例如溃疡性结肠炎中结肠的 pH 较低,在这种酸性条件下,卡波姆等生物黏附型材料在结肠中的生物黏附性与在小肠中相比逐渐增强。同时 pH 依赖型材料则能保护

药物不在胃部泄漏,两者联用,能提高药物的结肠靶向性。采用挤出/滚圆法,以聚合物 Eudradit S100、卡波姆 940 和羟丙基纤维素为原料制备的姜黄素和环孢素的 pH-生物黏附性微丸具有较好的结肠靶向作用,与游离姜黄素和环孢素相比,姜黄素和环孢素包衣微丸在减轻醋酸诱导的结肠炎模型中具有明显的优势^[26]。以 Surelease1 和 Eudradit1S100 为 pH 依赖型材料,卡波姆 940 和羟丙基纤维素为生物黏附材料制备 5-氨基水杨酸结肠黏连小丸,其药物在 pH 1.0 的人工胃液中 2 h 内无药物释放,在 pH 6.0 的磷酸盐缓冲液中 2 h 内释放<10%,而在 pH 7.4 的结肠液中 20 h 完全溶出,提示该小丸具有明显的结肠靶向性^[27]。

2.5 pH-时滞-酶触型

pH-时滞-酶触型 OCDDS 是一种联合了 pH 依赖型、时间依赖型和酶触发型结肠靶向原理设计而成的靶向制剂。该类联用方式往往是利用部分多糖类材料在一定的工艺条件下,可以同时实现时间依赖和酶触发 2 种释放机制,在联合 pH 依赖型材料避免多糖类材料在上消化道中的泄漏,从而提高生物利用度,增强制剂的结肠靶向性能。以壳聚糖醋酸盐(chitosan acetate, CSA)和 HPMC 为包衣材料制备的 pH-时间-菌群依赖型 OCDDS,其延时机制是根据 CSA 和 HMC 在胃液中的溶胀和 CSA 在肠道高 pH 值的环境中溶解度较小的特性设计的,由于 CSA 能被结肠内的细菌产生的酶类降解,该制剂通过时滞效应到达结肠后降解加快,具有良好的结肠定位特性^[28]。

3 总结与展望

OCDDS 作为一种新型的给药系统,在临床结肠靶向给药中有着独特的优势。OCDDS 可以通过现代药剂学技术,增加药物与病变部位的接触面积,达到局部、靶向释药的目的,大幅度降低了药物的不良反应。pH 依赖型、时滞型、酶触型和生物黏附型等单一机制的定位系统由于其易受胃肠道微环境、病理因素和制备工艺等诸多因素的影响,在临床应用中受限。近年来,随着人们对结肠靶向给药系统的研究越来越深入,复合型的结肠靶向给药系统被开发出来。复合型 OCDDS 汇聚了多种单一机制给药系统的优点,降低了内外环境干扰因素的影响,能提高给药的靶向性,同时也提高了生物利用度。目前常见的复合型 OCDDS 主要包括 pH-酶触发型、时间-酶触发型、

pH-时滞型、pH-生物黏附型和 pH-时间-酶触发型等,这些复合型 OCDDS 有效地提高了 OCDDS 的精确性和稳定性,具有释药曲线平缓、局部刺激小、药物吸收率增大、药效高等优势,在结肠性疾病的治疗过程中发挥着巨大的作用。

虽然 OCDDS 的研究取得了较大的成果,但是目前关于复合型 OCDDS 的研究仍然存在一些问题亟待解决:①复合型结肠靶向制剂设计更为复杂,其中涉及的制备工艺更为繁琐,需控制的因素更多,成本增高。②复合型靶向制剂往往需要多种载体材料联合使用,对于材料的选择和要求也会更高,所以研发新的靶向材料已是目前亟须解决的问题。针对上述问题,现有研究利用疏水基团弥补壳聚糖易溶于水的缺点,合成了 pH 敏感壳聚糖-辛烯基琥珀酸酐这一新型材料^[29],为加强新型药用辅料的研发,提高复合型结肠靶向给药系统的应用与发展为开发出更多更具潜力的复合型结肠靶向系统提供了一种新的思路。

REFERENCES

- [1] ZHANG W Y, LI K D, WANG Q S, et al. Advances in the study of micro/nano oral colonic targeted delivery system in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药), 2020, 37(3): 355-360.
- [2] AMIDON S, BROWN J E, DAVE V S. Colon-targeted oral drug delivery systems: Design trends and approaches[J]. AAPS PharmSciTech, 2015, 16(4): 731-741.
- [3] YOU C Y, DENG W T, XU X L, et al. Characterization of oral colon-targeting pH-sensitive hydrogel of hydrocortisone sodium succinate and experiment about colon-targeting[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(1): 49-54.
- [4] HUA S, MARKS E, SCHNEIDER J J, et al. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Selective targeting to diseased versus healthy tissue[J]. Nanomedicine, 2015, 11(5): 1117-1132.
- [5] ZHANG T, ZHU G, LU B, et al. Oral nano-delivery systems for colon targeting therapy[J]. Pharm Nanotechnol, 2017, 5(2): 83-94.
- [6] 于秋菊. 吡啶美辛结肠定位给药制剂的研究进展[J]. 饮食科学, 2019(6): 28.
- [7] CHENG H, HUANG S Y, HUANG G L. Design and application of oral colon administration system[J]. J Enzym Inhib Med Chem, 2019, 34(1): 1590-1596.
- [8] CHEN Z, ZHAO T, ZHOU L, et al. Drug release *in vivo* and efficacy evaluation of a new colon targeted powder of total saponins of *Pulsatilla*[J]. Biomed Pharmacother, 2020(129): 110376.
- [9] LI H H, DI L Y, AN C X, et al. Preparation of two kinds of

- time-dependent colon specific release tablets of mesalazine[J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2018, 35(1): 6-12.
- [10] ABID M, NAVEED M, AZEEM I, et al. Colon specific enzyme responsive oligoester crosslinked dextran nanoparticles for controlled release of 5-fluorouracil[J]. Int J Pharm, 2020(586): 119605.
- [11] CHEN Q, GOU S, MA P, et al. Oral administration of colitis tissue-accumulating porous nanoparticles for ulcerative colitis therapy[J]. Int J Pharm, 2019(557): 135-144.
- [12] 杨志欣, 刘佳佳, 王海威, 等. 中药口服结肠靶向递药系统的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(22): 3143-3146.
- [13] VARUM F, FREIRE A C, FADDA H M, et al. A dual pH and microbiota-triggered coating (Phloral™) for fail-safe colonic drug release[J]. Int J Pharm, 2020(583): 119379.
- [14] LIU X G, LIU P, CHEN D W, et al. Optimization of preparation technology of colon-specific chitosan microspheres of rhubarb total anthraquinones[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(1): 38-42.
- [15] NAEEM M, OSHI M A, KIM J, et al. pH-triggered surface charge-reversal nanoparticles alleviate experimental murine colitis via selective accumulation in inflamed colon regions[J]. Nanomedicine, 2018, 14(3): 823-834.
- [16] DANG Y J, AO H, WANG Y, et al. Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of indomethacin multi-dosage mini tablets for colon target delivery[J]. Her Med(医药导报), 2017, 36(2): 196-201.
- [17] XIONG H, TIAN L, ZHAO Z, et al. The sinomenine enteric-coated microspheres suppressed the TLR/NF- κ B signaling in DSS-induced experimental colitis[J]. Int Immunopharmacol, 2017(50): 251-262.
- [18] CASATI F, MELOCCHI A, MOUTAHARRIK S, et al. Injection molded capsules for colon delivery combining time-controlled and enzyme-triggered approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 1917.
- [19] OTHMAN M H, ZAYED G M, ALI U F, et al. Colon-specific tablets containing 5-fluorouracil microsponges for colon cancer targeting[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2020, 46(12): 2081-2088.
- [20] KRENZLIN S, SIEPMANN F, WILS D, et al. Non-coated multiparticulate matrix systems for colon targeting[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2011, 37(10): 1150-1159.
- [21] LIU C T, MA F L, XIAO J Y, et al. Preparation and *in vitro* release evaluation of pH-based and time-lag type pellets of walnut peptides for colon-specific delivery[J]. Food Ind(食品工业), 2019, 40(2): 17-20.
- [22] XU B L, CAI Y Y, ZHANG Q, et al. Study on coating pH-time process for colonic delayed-release Paeonol Tablets[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2015, 37(7): 1447-1451.
- [23] PANDEY S, SWAMY S M V, GUPTA A, et al. Multiple response optimisation of processing and formulation parameters of pH sensitive sustained release pellets of capecitabine for targeting colon[J]. J Microencapsul, 2018, 35(3): 259-271.
- [24] VEMULA S K. Formulation and pharmacokinetics of colon-specific double-compression coated mini-tablets: Chronopharmaceutical delivery of ketorolac tromethamine[J]. Int J Pharm, 2015, 491(1/2): 35-41.
- [25] LI P P. The investigation of pH and time-lag double sensitive KGM-SA colon-targeted gel microspheres[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2016.
- [26] DESAI N, MOMIN M. Colon targeted bioadhesive pellets of curcumin and cyclosporine for improved management of inflammatory bowel disease[J]. Drug Deliv Transl Res, 2020, 10(5): 1288-1301.
- [27] XU M X, SUN M J, QIAO H Z, et al. Preparation and evaluation of colon adhesive pellets of 5-aminosalicylic acid[J]. Int J Pharm, 2014, 468(1/2): 165-171.
- [28] NUNTHANID J, HUANBUTTA K, LUANGTANA-ANAN M, et al. Development of time-, pH-, and enzyme-controlled colonic drug delivery using spray-dried chitosan acetate and hydroxypropyl methylcellulose[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 68(2): 253-259.
- [29] YU Z, MA L, YE S, et al. Construction of an environmentally friendly octenylsuccinic anhydride modified pH-sensitive chitosan nanoparticle drug delivery system to alleviate inflammation and oxidative stress[J]. Carbohydr Polym, 2020(236): 115972.

收稿日期: 2020-12-07
(本文责编: 曹粤锋)