

# 新辅料和新技术在结肠定位制剂中的应用

苏诗娜<sup>1,2,3</sup>, 吕竹芬<sup>1,2</sup>, 梁超峰<sup>3,4,5,6</sup>, 卢克伟<sup>4,5,6</sup>, 黄韵然<sup>3</sup>, 陈燕忠<sup>1,2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>广东省药物新剂型重点实验室,广州 510006; <sup>2</sup>广东药科大学药学院,广州 510006;

<sup>3</sup>广州市药物一致性评价产学研技术创新联盟,广州 510180; <sup>4</sup>广州医药研究总院,广州 510240;

<sup>5</sup>广州市控释制剂研究开发中心,广州 510240; <sup>6</sup>广州市药物制剂新型释药技术重点实验室,广州 510240)

**摘要** 口服结肠定位释药系统由于具有提高局部给药浓度、降低用药剂量、减少不良反应等优点而备受关注。结肠定位释药系统主要分为酶降解型、pH 依赖型、时间依赖型、压力控制型以及释药机制联合应用型等,许多新辅料和新技术的发展对于制备新型精确的结肠定位制剂至关重要。本文综述了近年来口服结肠定位释药系统中辅料和技术的最新研究进展,为从事相关研究的科研工作者提供参考与依据。

**关键词** 口服结肠定位释药系统;辅料;技术;应用

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2017)02-0242-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170217

引用本文 苏诗娜, 吕竹芬, 梁超峰, 等. 新辅料和新技术在结肠定位制剂中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(2):242-250.

Cite this article as: SU Shina, LYU Zhufen, LIANG Chaofeng, et al. Advances of new excipients and technique in colon-specific preparations[J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(2):242-250.

## Advances of new excipients and technique in colon-specific preparations

SU Shina<sup>1,2,3</sup>, LYU Zhufen<sup>1,2</sup>, LIANG Chaofeng<sup>3,4,5,6</sup>, LU Kewei<sup>4,5,6</sup>, HUANG Yunran<sup>3</sup>, CHEN Yanzhong<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Advanced Drug Delivery of Guangdong Province, Guangzhou 510006; <sup>2</sup>School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006; <sup>3</sup>Guangzhou Union for Industry-University-Research Cooperation in Technology Innovation of Industry Controlled Correspondence Related to Generic Drug Development, Guangzhou 510180; <sup>4</sup>Guangzhou General Pharmaceutical Research Institute, Guangzhou 510240; <sup>5</sup>Guangzhou Controlled Release Agent Research and Development Center, Guangzhou 510240; <sup>6</sup>Key Laboratory of New Pharmaceutical Release Technology of Guangzhou Pharmaceutical Preparations, Guangzhou 510240, China

**Abstract** The oral colon-specific drug delivery system (OCDDS) has gained more attention from investigators in recent years since it can increase local drug concentration and reduce dosage and side effects. The type of colon-specific drug delivery system consists of enzyme dependent, pH dependent, time dependent, pressure dependent system and CODEDS<sup>TM</sup>. The development of many new materials and technology is very important for the preparation of new type of precise positioning colon-specific preparation. This article summarizes the advances in excipients and technique for oral colon-specific drug delivery system in recent years. It may provide a reference and a basis for the researchers concerned.

**Key words** oral colon-specific drug delivery system; excipients; technique; application

This study was supported by the Science and Technology Program of Guangzhou (No. 201508010050); Program of Building of Ordinary University Innovation Team of Guangdong Province (No. 2015KCXTD026); and Program of Ordinary University Innovation of Guangdong Province (No. 2015KTSCX075)

口服结肠定位释药系统(oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)是指使用适当的方法,使药物在胃、十二指肠、空肠和回肠前端基本不释放,直接运送到患者回、盲肠部位后大部分或全部释放而发挥治疗作用的一种释药系统,具有对结肠局部环境特异性响应、设计合理以及制备工艺简单的特点<sup>[1]</sup>。根据结肠生理特点设计的 OCDDS 主要分为 pH 依赖型、时间依赖型、酶依赖型、压力控制型等。在以上各类 OCDDS 中,其释药受多种因素的影响,如结肠疾病部位的病理学特征、活性成分的生物及物理化学性质、胃肠道的 pH、药物到达结肠的时间、饮食及结肠菌群等,给 OCDDS 的研究和设计工作带来了挑战。

20世纪90年代以来,OCDDS的研究不断发展,在释药机制方面进展缓慢,但新颖辅料及新技术的开发和应用给 OCDDS 的研究和设计带来了新的突破,如何选择恰当的具有结肠定位释药作用的辅料和制备方法是目前研究的关键所在。因此,本文综述了 OCDDS 中辅料和技术的最新研究进展,旨在为 OCDDS 的深入研究提供理论参考。

## 1 OCDDS 中新辅料的应用

在结肠定位释药系统中,辅料占有不可替代的地位。传统的结肠定位释药系统辅料主要有虫胶和丙烯酸树脂,近年来,不少新型辅料脱颖而出,如酶特异性材料、复合材料、联合应用型材料等。

### 1.1 酶特异性材料的应用

结肠中寄存着许多独特的细菌,可特异性产生多糖酶、糖苷酶、纤维素酶、硝基还原酶、偶氮还原酶等,用来降解某些特定的聚合物,使得药物在结肠中定位释放。常用的酶依赖型高分子材料有多糖、植物胶及偶氮聚合物等。其中多糖主要有瓜尔豆胶、壳聚糖、果胶和糊精等,植物胶主要有魔芋胶、瓜耳胶、刺梧桐树胶和辣木胶等。

Varshosaz 等<sup>[2]</sup>采用挤出滚圆法制备布地奈德小丸并用果胶与 Eudragit RS30D、Eudragit NE30D 或者 Surelease 混合进行薄膜包衣,在 pH 1.2(2 h)、pH 7.4(4 h)、pH 6.8 和大鼠盲肠内容物(18 h)中进行释放试验,最佳处方在硝基苯磺酸(trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的溃疡性结肠炎大鼠模型中验证。结果发现布地奈德在大鼠盲肠内容物中的释放由聚合物、果胶与聚合物比例以及包衣膜厚度

决定,当果胶与 Surelease 质量比为 1:3,包衣增重为 35% 时,可增加布地奈德在大鼠盲肠内容物中的释放且保证药物在 pH 1.2 和 pH 7.4 时不释放。Bose 等<sup>[3]</sup>利用挤出-滚圆法制备 5-氟尿嘧啶小丸,并将乙基纤维素和果胶以质量比 8:3 混合后对小丸进行包衣,装入胶囊。结果表明氟尿嘧啶包衣小丸胶囊可以增加药物在结肠处的累积浓度,减少全身不良反应,从而达到治疗结肠癌的效果。Das 等<sup>[4]</sup>设计了以锌离子作为交联剂,戊二醛作为硬化剂的果胶聚合物载体,以白藜芦醇作为模型药物制备结肠定位释药微粒,进行体外释放试验和以成年雄性大鼠(250~300 g)作为模型的体外试验,结果发现,药物进入胃后延迟 4~5 h 才开始释放,表明该制剂进入结肠处在果胶酶的作用下才释药。Huang 等<sup>[5]</sup>制备一种载有姜黄素的自微乳释药系统片剂(图 3),这种以高乙氧基果胶/乳糖为栓塞的脉冲胶囊表现出了局部脉冲释放及时间滞后的特征,滞后的时间取决于高乙氧基果胶/乳糖的比例,药物在加入了果胶酶和大鼠盲肠内容物的介质中释放加快,说明该体系对结肠菌群具有特异性,该体系可应用于水不溶性药物的结肠定位释药。

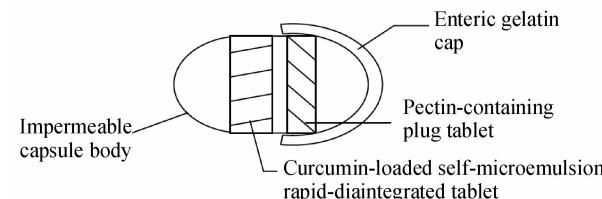


Figure 1 Configuration of colon-specific plug-controlled pulsatile capsule delivery system with curcumin-loaded self-microemulsion tablet<sup>[5]</sup>

Omwancha 等<sup>[6]</sup>采用挤出滚圆法并用壳聚糖和 Aquacoat™ ECD 混合物进行包衣制备 5-氨基水杨酸(5-ASA)复合微粒,模拟胃肠道环境进行体外释放试验并与加入大鼠盲肠内容物和结肠菌群的介质进行比较,结果显示,药物在含大鼠盲肠内容物和结肠菌群的介质中释放得更快,从药物在结肠处的释放行为表明,该复合微粒可以到达结肠处释放。Mura 等<sup>[7]</sup>采用喷雾干燥法制备了 N-琥珀酰壳聚糖为载体的 5-ASA 微粒,在 pH 7.4 介质下经过 24 h 药物释放超过 90%。Chen 等<sup>[8]</sup>选择 5-ASA 水杨酸为模型药物,采用乳化交联法,以水溶性壳聚糖(WSG)作为交联剂制备氧化型海藻酸钠(OSA)微凝胶,结果显示 OSA/WSG 微凝胶可以应

用于口服结肠定位释药系统,并有利于提高溃疡性结肠炎的治疗效果。

Nath 等<sup>[9]</sup>以硝基咪唑硫嘌呤为模型药物,刺梧桐树胶为载体进行双层包衣(壳聚糖/Eudragit RLPO 层和肠溶聚合物层)制备渗透片,结果表明该片可以耐酸并到达结肠处通过酶降解释药。

## 1.2 复合材料的应用

复合材料是由两种及两种以上物理和化学性质不同的物质组合而成的一种多相固体材料,既保持了原组分材料的主要特点,又显示了原组分材料所没有的新性能。复合材料分为金属基复合材料、无机非金属基复合材料和聚合物基复合材料,其中聚合物基复合材料是目前研究的主要方向。应用于药物制剂中的复合材料有功能性接枝材料、脂质材料、甲基丙烯酸树脂材料等。

Gao 等<sup>[10]</sup>以具有生物相容性的交联聚乙烯醇(crosslinked polyvinyl alcohol, CPVA)微球为基质,通过接枝聚合与分子表面印迹技术,采用铈盐-羟基氧化还原引发体系,在 CPVA 微球表面引发接枝对苯乙烯磺酸钠(sodium 4-styrene sulfonate, SSS),制得功能接枝微球 CPVA-g-PSSS,接着制备了载甲硝唑(metronidazole, MTZ)接枝微球 CPVA-g-PSSS,模拟胃肠道 pH 环境进行体外释放试验,结果显示载药微球在模拟胃液(pH 1.0)中基本不释药,在模拟小肠液(pH 6.8)中只有少量释药,而在模拟结肠液(pH 7.4)中有突释现象发生,表明载药微球释药具有明显的 pH 敏感性,是一种新型高效的 pH 敏感-时滞双重型结肠定位释药系统。

Gan 等<sup>[11]</sup>发现一种由 Eudragit S100 和固体脂质山嵛酸甘油酯 888 制备而成的脂质聚合物复合材料微球(LP-MS)可以作为新型 pH 敏感材料,通过载药羟基喜树碱(HCPT)应用于结肠定位释药,用香豆素-6-标记 LP-MS,检测肠黏膜组织中的 HCPT,从而观察结肠定位的体内分布和吸收情况,该实验结果显示,体内-体外相关性良好。许多药物能够到达结肠部位并且能够长时间维持较高水平的药物浓度;体内生物利用度试验以传统肠溶微球作为对照评价,发现 LP-MS 可以减少 HCPT 的全身吸收,且 LP-MS 的  $AUC_{0-24\text{h}}$  ( $2.186 \pm 0.27$ ) 明显低于传统肠溶微球( $6.352 \pm 0.696$ ),因此 LP-MS 可作为新型 pH 敏感型材料。

Barba 等<sup>[12]</sup>利用复乳化-溶剂蒸发法合成甲

基-甲基丙烯酸酯-丙烯酸(MMA-AA),制备茶碱 MMA-AA 微粒作为结肠定位释药体系,模拟胃肠道 pH 环境进行体外释药试验,结果显示该体系表现出良好的抗胃酸能力,且只能在小肠或结肠处有较高 pH 条件下才释药,具有 pH 敏感性。

Tian 等<sup>[13]</sup>制备了  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{SiO}_2$  @ PMAA 纳米复合材料,以 5-ASA 为模型药物进行体外试验研究,结果发现药物在 pH 1.2 的酸性环境下释放很少,在 pH 7.4 下大部分释放,说明  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{SiO}_2$  @ PMAA 纳米复合材料具有 pH 依赖型的结肠定位性能。

## 1.3 联合应用型材料的应用

随着对口服结肠定位给药系统研究的深入,发现单一结肠定位释药系统普遍具有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缺点。为解决单一释药机制的不足,发展酶降解型、pH 依赖型、时间依赖型、压力控制型等两种或几种材料联合应用成为结肠定位释药系统的研究热点。

1.3.1 应用 pH-菌群依赖型结肠定位释药系统的材料 结肠靶向给药技术 CODES<sup>TM</sup>是将一类 pH 依赖型和菌群依赖型两者结合起来起到结肠靶向作用的技术<sup>[14]</sup>。Sharma 等<sup>[15]</sup>研制了醋氯芬酸双相脉冲胶囊,先制备 Eudragit S100 包衣的胶囊壳,采用造粒技术将药物及微晶纤维素以 1:1.5 混合制备能在小肠处速释的颗粒为第一脉冲,采用直接压片法以菊糖为载体制备能在结肠处缓释的骨架片为第二脉冲,最后将颗粒和骨架片(均含药物 100 mg)装入胶囊内(图 2)。结果显示服药后 2 h 在胃液中不释药,3 h 时药物在小肠处出现了突释,12 h 内释药超过 97%,之后药物进入结肠处在菌群作用下缓慢释放,从而达到持续释药的目的,用于治疗夜间疼痛和晨僵风湿关节炎等。

1.3.2 应用时间-酶依赖型结肠定位释药系统的材料 Liu 等<sup>[17]</sup>用灌注法制备非渗透性胶囊体,粉末直接压片法压制柱塞片,湿法制粒法制备含药速崩片,将速崩片与柱塞片密封于非渗透性胶囊体内制备 5-ASA 结肠定位柱塞型脉冲胶囊(图 3),结果显示胶囊在体外呈明显的脉冲释放,释药时滞随柱塞片中高酯果胶-乳糖或羟丙甲纤维素-低酯果胶比例的增加而增加,具有相同处方柱塞片的脉冲胶囊在模拟结肠释放介质中释药时滞明显缩短,当高

酯果胶-乳糖质量比为 4:6 和 6:4, 低酯果胶-羟丙甲纤维素质量比为 9.5:0.5 和 9:1 时, 可达到结肠定位所需的 4~5 h 释药时滞, 因此调节柱塞片处方组成可获得具有适当释药时滞的脉冲胶囊, 应用于时间-酶依赖型结肠定位释药机制中。Santos 等<sup>[18]</sup>发现果聚糖和甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS 型(ER)联合使用可以应用于时间-酶联合应用机制中。Akhgari 等<sup>[19]</sup>以果胶为载体, Eudragit RS 和 Eudragit RL 作为时间依赖型材料制备 5-ASA 小丸, 发现药物在胃液中不释放, 由于果胶酶的作用在结肠处药物快速释放, 能够较好地应用于时间-酶联合应用型结肠定位释药系统。

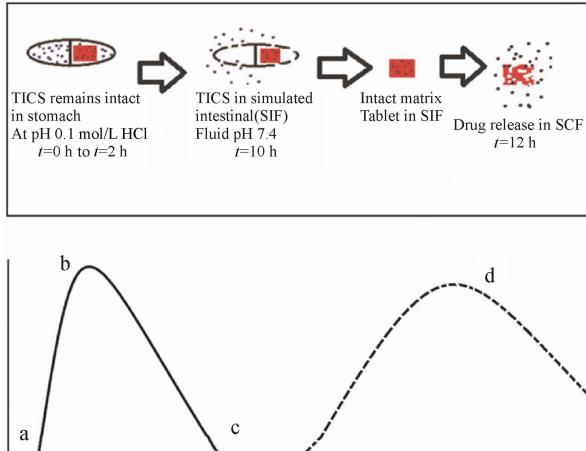


Figure 2 Schematic representation of the proposed release of variable multipulse tablet in capsule system (TICS)

(A) Box represents the predictive release of drug from first pulse (granules) and second pulse (matrix tablet) of TICS. (B) Graphical representation of predictive drug release (a) lag time ( $t=2$  h) with no drug release; (b) immediate and fast drug release from first pulse (granules,  $t=10$  h); (c) intact second pulse (matrix tablet) in simulated intestinal fluid (no drug release); (d) slow drug release from second pulse by enzymatic degradation of inulin by the invertase enzyme ( $t=12$  h)<sup>[15]</sup>

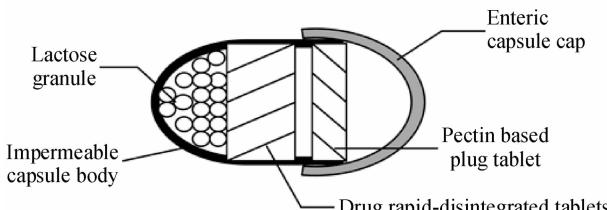


Figure 3 Configuration of pectin-based colon-specific pulsatile capsule<sup>[17]</sup>

1.3.3 应用 pH-时间依赖型结肠定位释药系统的材料 Naeem 等<sup>[20]</sup>采用水包油乳液法, 以 Eudragit

FS 30D 为 pH 依赖型材料, Eudragit RS100 为时滞型材料, 制备了布地奈德纳米粒, 体外释放结果发现药物在酸性环境下基本不释放而在结肠处能够稳定释放, 用葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎小鼠模型研究药物的体内情况发现 pH-时间依赖型纳米粒治疗组的小鼠体质量和结肠长度增加, 疾病活动指数、结肠重量/长度之比、组织损伤和炎症细胞浸润减少, 说明联合应用 pH-时间依赖型的纳米粒可以作为更有效的结肠定位释药系统用于治疗结肠炎。

除此之外, Kovacic 等<sup>[16]</sup>通过 pH 敏感材料进行包衣的方法实现 pH 依赖型结肠靶向给药制剂, 为了达到比较严格的结肠定位释药要求, 制备“酸碱双重调控模式”的 pH 依赖型结肠定位释药系统, 由于该释药系统简单易操作、成本低, 逐渐成为更有效的结肠定位技术之一。

笔者所在的广州市控释制剂中心曾对美沙拉嗪结肠定位制剂做过相关研究, 制备了含显影剂的美沙拉嗪速释片芯, 并在外层包 Eudragit S 衣膜, 该片剂经志愿者口服后以 X 线拍照, 结果发现该片剂在结肠部位崩散, 为 pH 依赖型结肠定位制剂。之后本中心仿制研发美沙拉嗪肠溶片 Salofalk®, 其片芯中含有强碱性的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 内层采用酸溶性材料 Eudragit E 包适当厚度的隔离层, 外层采用 Eudragit L 包肠溶层, 该片剂能完整通过胃部, 到达小肠后肠溶衣开始缓慢溶解, 之后暴露的酸溶性隔离层由于此时外部、内部环境均为碱性而不会马上溶解, 因此片剂表现出一定的时滞和缓释效果, 该制剂为 pH-时控型结肠定位美沙拉嗪制剂, 应用于治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病。采用多机制联合应用实现了药物的智能结肠感应释药, 是当前美沙拉嗪制剂的重大突破, 具有很好的应用前景。

## 2 OCDDS 中新技术的应用

### 2.1 纳米技术

Xu 等<sup>[21]</sup>构建载布地奈德核壳纳米纤维的递药系统, 以丙烯酸树脂 Eudragit S100 为壳层材料, 乙基纤维素(EC)为核层材料, 布地奈德载于核层, 采用同轴电纺技术制备核壳纳米纤维, 结果显示当 Eudragit S100 浓度为 20%, EC 浓度为 6% 时, 纤维呈表面光滑的圆柱形, 形成了较完美的核壳结构;

药物包封率为 $(90.48 \pm 4.61)\% (n=9)$ ;布地奈德在胃液pH环境中不释放,在小肠pH环境中释放较少(不超过10%),在结肠pH环境中2 h内释放达76.55%。因此认为载布地奈德的核壳纳米纤维作为布地奈德的口服结肠定位给药系统具有可行性。

Zhou等<sup>[22]</sup>借用叶酸-壳聚糖偶合物(FA-CS)对多壁碳纳米管进行非共价修饰制备碳纳米管基靶向载药体系,利用伊立替康为药物模型,将其引入功能化修饰后的碳纳米管表面,制备出一种具有缓释和靶向性能的药物运载体系,再利用肠溶包衣材料丙烯酸树脂S-100对碳纳米管基药物载体材料进行微包覆,制备具有肠溶释放性的碳纳米管基载药微球。该碳纳米管基体系具有较高的药物加载效率,而且伊立替康的释放没有突释现象;细胞实验证明该载药体系的生物毒性比单独使用伊立替康更能有效地杀死肿瘤细胞。通过体外释放实验研究该微球的释放性能,结果显示载药的碳纳米管微球在酸性介质中仍以微球形式存在,药物释放率接近于0,当pH大于7以后(pH 7.4),该微球表面的肠溶材料逐渐溶解,药物也开始释放。因此, Eudragit S100包覆的碳纳米管基药物载体能够保护药物免于在酸性介质中释放,其有望成为新型的碳纳米管基靶向给药体系用于治疗结肠癌。

目前治疗结肠癌的首选方法是口服化疗,但其存在一定的挑战性,如胃肠道中的不稳定性、生物利用度低、肿瘤靶向性差以及严重的不良反应等。有研究者研发了口服氧化还原纳米粒(RNPO)<sup>[23-24]</sup>, RNPO可以在发炎的结肠处积累并清除过度产生的活性氧(ROS),通过DSS诱导的结肠炎小鼠模型进行体内试验发现RNPO可以清除ROS并抑制炎症,降低不良反应,该制剂作为一种新的治疗UC疾病的方法,具有良好的前景。Vong等<sup>[25]</sup>以结肠癌小鼠作为动物模型,组合RNPO和多柔比星进行治疗研究,发现多柔比星的心脏毒性作用是通过在心肌细胞中产生ROS介导的,组合RNPO进行治疗可以有效清除ROS,降低心脏毒性,从而有效治疗结肠癌。

此外,Kshirsagar等<sup>[26]</sup>利用沉淀法制备了氢化泼尼松纳米胶囊(PD-NC),体外试验通过改变pH的方法显示药物在4.5 h之后才释放,与药物到达结肠部位的时间一致;体内大鼠试验显示药物在3 h

之后释放,与药物到达大鼠结肠的时间一致。

## 2.2 微型海绵技术

微海绵(microsponges, MS)是近年来提出的一个用于控释给药的新型给药系统,是一种多孔聚合物微球,表面有很多孔状结构,内部由很多的空隙组成,粒径大小在5~300 μm,多数用于局部给药,也可用作口服给药<sup>[27]</sup>。微海绵的流动性好、可压性强,易于压片,其多孔性使药物在结肠内快速释放。

Jain等<sup>[28]</sup>用类乳剂溶媒扩散法制备扑热息痛微海绵片,外相是由水和乳化剂(PVA)组成的水相,内相是溶有药物和聚合物(Eudragit S100和枸橼酸三乙酯)的有机相,再用果胶和HPMC包衣制备成结肠定位释药制剂,在pH 1.2(1 h)、pH 4.5(2 h)、pH 6.8(2 h)、pH 7.5(1 h)和pH 7.5介质中加入果胶酶制剂(Pectinex Ultra SP-L)条件下,体外溶出试验显示前6 h没有药物释放,在果胶酶的影响下,第7小时才开始释药。

Orlu等<sup>[29]</sup>采用类乳剂溶媒扩散法制备了结肠用药氟比洛芬(furbiprofen, FLB)和聚合物(Eudragit RS100)微型海绵,采用包埋法将FLB包进Microsponge<sup>®</sup> 5640系统中,通过果胶-HPMC(80:20)包衣制备结肠定位制剂(图4)。在模拟胃液(pH 1.0)和模拟肠液(pH 6.8)中测定了FLB微海绵片的释放曲线,结果显示pH 1.0时微海绵片在2 h内的释药量仅为4%,当pH增加至6.8时药物开始快速释放,即口服后第8小时药物开始释放,说明制备成微海绵片后延长了药物的半衰期,从而减少用药次数,提高药效。

Jain<sup>[30]</sup>采用类乳剂溶媒扩散法制备了双环胺和聚合物(Eudragit S100)微海绵片用果胶和HPMC进行包衣。其释药性能研究发现,药物在前6 h内没有释放,正好与药物到达结肠的时间相一致,在第7小时由于结肠部位的酶的影响,药物迅速释放并运送至结肠前端,在结肠部位发挥抗菌作用,治疗过敏性综合征,药物作用时间长达14 h。结果显示制备成微海绵制剂可以实现药物靶部位的富集,延长药物作用时间,降低不良反应,提高药效。

Srivastava等<sup>[31]</sup>用类乳剂溶媒扩散法制备了美洛昔康(meloxicam, MLX)微海绵果胶钙骨架片,选择家兔进行药代动力学试验,结果显示用药7 h

后才能在血浆中检测到药物存在( $t_{max} = 30$  h,  $Fr = 61.047\%$ ),表明该体系能定位于结肠处并稳定存在。

### 2.3 前体药物技术

将药物与能被结肠糖苷酶或其他菌酶降解的材料通过化合键合成前体药物,当其进入结肠时受结肠内酶的作用,其自身耦合键可以在结肠中降解,进而发挥疗效。Lee 等<sup>[32]</sup>制备了 *N*-琥珀门冬-1-基塞来昔布(*N*-succinylaspart-1-yl celecoxib, SA1C),并发现 SA1C 可作为塞来昔布的前体药物应用于结肠定位释药中。Lee 等<sup>[33]</sup>设计了葡聚糖-氟灭酸酯作为氟灭酸的前体药物,可以作为抗炎性

药物并应用于时间疗法中。Kim 等<sup>[34]</sup>合成硫酸盐-甲硝哒唑共轭物(MTZS)作为前体药物,MTZS 在上消化道可稳定存在,口服后在全身吸收很少,在盲肠部可引发抗菌活性,通过菌群中的硝基还原酶分解并释放出 MTZ,可定位于结肠处治疗如阿米巴病等原虫感染性疾病。Sharma 等<sup>[35]</sup>通过合成聚磷腈-抗肿瘤药物(甲氨蝶呤和吉西他滨)共轭物,结果表明共轭物在 pH 1.2 的酸中稳定,而且能定位于结肠部位处减少不良反应。Juan 等<sup>[36]</sup>设计了偶氮还原酶激活的类固醇前体药物(OPN501)可将泼尼松龙传递到结肠处,从而达到治疗炎性肠病的目的。

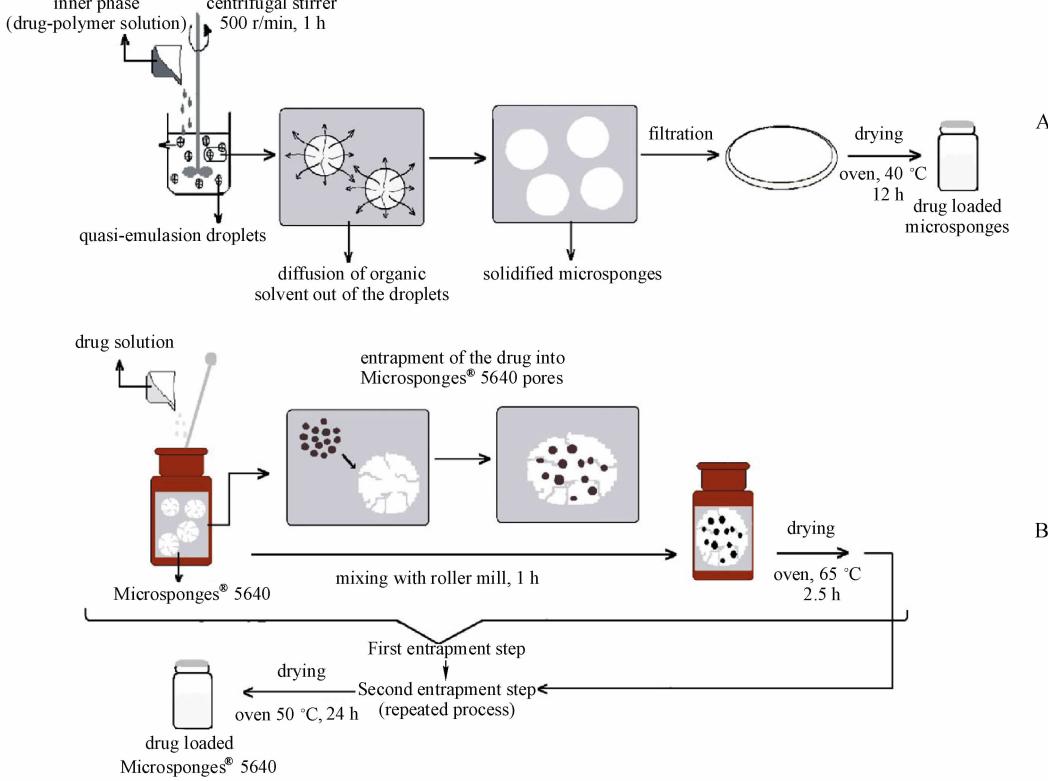


Figure 4 Preparation of FLB microsponges by quasi-emulsion solvent diffusion method (A) and entrapment process (B)<sup>[29]</sup>

### 2.4 生物黏附技术

Xu 等<sup>[37]</sup>以 5-氨基水杨酸为模型药物,以卡波姆 940(Carbomer 940, CP 940)和 HPC 为黏附性材料,通过挤出滚圆工艺制备载药丸芯,将制备好的黏附性丸芯采用流化床包衣,乙基纤维素作为缓释防水内层,Eugragit S100 作为 pH 敏感外层,在不同 pH 释放介质中对其进行溶出研究,结果表明,丸芯最大载药量为 70%,使用微晶纤维素 PH 301 作为赋形剂,CP 940 与 HPC 质量比为 1:1 时,黏附效果

最佳;EC 增重为 16% ~ 20%,Eugragit S100 增重为 28% 时,在 pH 1.0 盐酸溶液中 2 h 不释药,有良好的耐酸性,在 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中 5 h 释放度小于 10%,而在 pH 7.4 结肠液中迅速释放药物和发挥黏附作用,实验结果表明 5-氨基水杨酸结肠定位黏附微丸是一种良好的结肠定位黏附给药系统。Gionchetti 等<sup>[38]</sup>评价了基于铋的 Carbomer®灌肠制剂在治疗耐药性慢性结肠炎中的疗效和安全性,临床研究表明该制剂在治疗和缓解隐窝炎中具

有疗效。

Karn 等<sup>[39]</sup>以阿替洛尔为模型药物,采用改性乙醇注射法制备脂质体,并分别用壳聚糖、Carbopol 974P、Eudragit L100 和 Eudragit S100 等生物黏附性材料进行包衣,通过体外生物黏附性试验评价不同聚合物的生物黏附性能,结果发现 Eudragit S100 包衣脂质体的生物黏附性能最好,并可减少包埋药物被黏膜清除,延长了药物在结肠处的滞留时间。

## 2.5 电喷雾技术

Tsai 等<sup>[40]</sup>将透明质酸-顺铂共聚物纳米粒 (HCNPs),加入果胶/海藻酸盐微丸 (PAMs) 溶液中,采用电喷雾法和聚电解质多层膜包衣技术制备 Eudragit S100 包衣的 HCNP-PAMs 微丸,24 h 药物释放结果显示在 pH 1.2 介质下 2 h 药物释放不超过 10%,pH 4.5 介质下 2 h 药物释放不超过 30%,在 pH 7.4 中药物释放增加至 75.6%,说明 Eudragit S100 包衣的 HCNP-PAMs 微丸可以保证 HCNPs 在胃酸环境下不释药而在结肠液环境下缓慢释药,有望应用于结肠定位释药系统。

## 2.6 微孔渗透技术

Bathool 等<sup>[41]</sup>以醋酸纤维素作为半透性膜材,以柠檬酸三乙酯作为增塑剂,以月桂醇硫酸酯钠 (SLS) 作为致孔剂,采用湿法制粒方法制备了盐酸地尔硫草微孔渗透片,再用 Eudragit S100 包衣。Chaudhary 等<sup>[42]</sup>采用上述相同的方法制备盐酸双环维林和双氯芬酸钾双层微孔渗透片,致孔剂换为能被结肠菌群分泌的糖苷酶特异性生物降解的果胶。两者制得的微孔型半透膜的成膜效果和水通透性均良好,其在体释药孔道只能在结肠释放介质中形成,表现出显著的结肠靶向性特点,在胃肠环境中的释药动力学过程符合 Korsmeyer-Peppas 模型,达到了结肠定向和药物控释的目的。

## 3 小结与展望

结肠定位释药系统具有很大的应用前景和临床意义,这主要基于口服结肠定位释药系统的独特优势:①OCDDS 可以避开胃酸和胰腺酶等的破坏,直接将药物输送至结肠病灶部位定位释放,增加局部药物浓度,用于治疗结肠相关疾病,降低对胃肠道的刺激及全身性作用,减少给药剂量和服药次数,提高病人的依从性;②OCDDS 可以通过药物定

位于结肠处缓慢释放,用于治疗时辰节律性疾病;③由于结肠部位具有 pH 条件相对温和,蛋白水解酶数量少、活力低,结肠壁对大分子的屏障作用小等特点,OCDDS 为蛋白质和多肽类药物的口服后吸收提供了一个有利于产生全身治疗作用的吸收窗,提高该类药物口服给药的生物利用度。然而,OCDDS 仍存在不少问题,如 pH 依赖型受个体差异及病理条件影响大,极易在小肠过早释药;时间依赖型受进食方式和胃肠蠕动等影响,难以预测到达结肠的准确时间,且结肠水分较少而时控材料的低渗性及膨胀性受水分影响较大,易出现释药时滞不均、药物突释等问题;菌群触发型可能由于非活性载体的引入而导致不良反应,使得病人服药依从性低。总的来说,口服结肠定位制剂仍存在较多的设计壁垒和挑战。

随着结肠定位释药系统在技术和辅料研究等方面的发展,近年来不断涌现出新材料和新技术,使得结肠定位释药系统有了多方面的突破,改善了结肠疾病的治疗现状。一些新技术和新材料的应用在一定程度上弥补了 OCDDS 传统制剂存在的不足,提高了结肠定位释药系统的稳定性和可靠性。因此,研究者可以通过设计多机制联合应用型释药系统、采用新型材料作为药物辅料、研究制剂新方法等手段来促使结肠定位释药系统的发展,推动更多结肠定位给药系统应用于临床。

另外,随着生物技术与基因工程的发展,多肽、蛋白、疫苗类药物比重在不断地增加,这类药物容易受上消化道中胃酸与胰腺酶作用而破坏,而结肠液中胰腺酶与多肽蛋白酶很少,通过结肠定位给药可以提高这类药物的生物利用度,因此研究开发如胰岛素口服疫苗、避孕多肽药物、干扰素、白细胞介素、镇痛多肽类药物等具有很大的应用前景和市场需求。

## 参考文献

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of People's Republic of China*: Part 4 (中华人民共和国药典:四部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015:369.
- [2] Varshosaz J, Emami J, Tavakoli N, et al. Pectin film coated pellets for colon-targeted delivery of budesonide: *in-vitro/in-vivo* evaluation in induced ulcerative colitis in rat [J]. *Iran J Pharm Res*, 2012, 11(3):733-745.
- [3] Bose A, Elyagob A, Wong TW. Oral 5-fluorouracil colon-specific

delivery through *in vivo* pellet coating for colon cancer and aberrant crypt foci treatment [J]. *Int J Pharm*, 2014, **468** (1/2): 178–186.

[4] Das S, Ng KY, Ho PC. Design of a pectin-based microparticle forulatin using zinc ions as the cross-linking agent and glutaraldehyde as the hardening agent for colonic-specific delivery of resveratrol: *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. *J Drug Target*, 2011, **19** (6): 446–457.

[5] Huang YR, Tian R, Hu W, et al. A novel plug-controlled colon-specific pulsatile capsule with tablet of curcumin-loaded SMEDDS [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, **92** (2): 2218–2223.

[6] Omwancha WS, Mallipeddi R, Valle BL, et al. Chitosan as a pore former in coated beads for colon specific drug delivery of 5-ASA [J]. *Int J Pharm*, 2013, **441** (1/2): 343–351.

[7] Mura C, Nacher A, Merino V, et al. Design, characterization and *in vitro* evaluation of 5-aminosalicylic acid loaded *N*-succinyl-chitosan microparticles for colon specific delivery [J]. *Colloid Surface B Biointerfaces*, 2012, **94**: 199–205.

[8] Chen C, Liu M, Lii S, et al. *In vitro* degradation and drug-release properties of water-soluble chitosan cross-linked oxidized sodium alginate core-shell microgels [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2012, **23** (16): 2007–2024.

[9] Nath B, Nath LK. Studies on stercuia gum formulations in the form of osmotic core tablet for colon-specific drug delivery of azathioprine [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2013, **67** (2): 172–184.

[10] Gao B, Fang L, Men J, et al. Preparation of grafted microspheres CPVA-g-PSSS and studies on their drug-carrying and colon-specific drug delivery properties [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2013, **33** (3): 1300–1306.

[11] Gan L, Gao YP, Zhu CL, et al. Novel pH-sensitive lipid-polymer composite microspheres of 10-hydroxycamptothecin exhibiting colon-specific biodistribution and reduced systemic absorption [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102** (6): 1752–1759.

[12] Barba AA, Dalmoro A, d'Amore M, et al. *In vitro* dissolution of pH sensitive microparticles for colon-specific drug delivery [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, **18** (6): 1399–1406.

[13] Tian B, Liu S, Lu W, et al. Construction of pH-responsive and up-conversion luminescent NaYF<sub>4</sub>: Yb<sup>3+</sup>/Er<sup>3+</sup> @ SiO<sub>2</sub> @ PMAA nanocomposite for colon targeted drug delivery [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 21335.

[14] Kumar P, Mishra B. Colon targeted drug delivery systems – an overview [J]. *Curr Drug Deliv*, 2008, **5** (3): 186–198.

[15] Sharma P, Pathak K. Inulin-based tablet in capsule device for variable multipulse delivery of aceclofenac: optimization and *in vivo* roentgenography [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, **14** (2): 736–747.

[16] Kovacic B, Vrecrec F, Planinsek O. Design of a drug delivery system with bimodal pH dependent release of a poorly soluble drug [J]. *Pharmazie*, 2011, **66** (6): 465–466.

[17] Liu J, Zhang LK, Jia Y, et al. Preparation and evaluation of pectin-based colon-specific pulsatile capsule *in vitro* and *in vivo* [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, **35** (11): 1927–1934.

[18] dos-Santos LF, Gomez-Pineda EA, Colabone-Celligoi MA, et al. Levan as a new additive for colon-specific films: a new approach in the use of exopolysaccharides in time-dependent free films (aminoalkyl methacrylate copolymer RS) [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2013, **26** (5): 943–948.

[19] Akhgari A, Abbaspour M, Moradkhani Zadeh M. Combination of pectin and Eugragit RS and Eugragit RL in the matrix of pellets prepared by extrusion-spheronization for possible colonic delivery of 5-amino salicylic acid [J]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2013, **8** (2): 86–92.

[20] Naeem M, Choi M, Cao J, et al. Colon-targeted delivery of budesonide using dual pH and time-dependent polymeric nanoparticles for colitis therapy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, **9**: 3789–3799.

[21] Xu Q, Zhang N, Qin W, et al. Preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation of budesonide loaded core/shell nanofibers as oral colonic drug delivery system [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2013, **13** (1): 149–156.

[22] Zhou M, Peng Z, Liao S, et al. Design of microencapsulated carbon nanotube-based microspheres and its application in colon targeted drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2014, **21** (2): 101–109.

[23] Vong LB, Mo J, Abrahamsson B, et al. Specific accumulation of orally administered redox nanotherapeutics in the inflamed colon reducing inflammation with dose-response efficacy [J]. *J Control Release*, 2015, **210**: 19–25.

[24] Vong LB, Yoshitomi T, Matsui H, et al. Development of an oral nanotherapeutics using redox nanoparticles for treatment of colitis-associated colon cancer [J]. *Biomaterials*, 2015, **55**: 54–63.

[25] Vong LB, Nagasaki Y. Combination treatment of murine colon cancer with doxorubicin and redox nanoparticles [J]. *Mol Pharm*, 2016, **13** (2): 449–455.

[26] Kshirsagar SJ, Bhalekar MR, Patel JN, et al. Preparation and characterization of nanocapsules for colon-targeted drug delivery system [J]. *Pharm Dev Technol*, 2012, **17** (5): 607–613.

[27] Nokhodchi A, Jelvehgari M, Siahi MR, et al. Factors affecting the morphology of benzoyl peroxide microsponges [J]. *Micron*, 2007, **38** (8): 834–840.

[28] Jain V, Singh R. Design and characterization of colon-specific drug delivery system containing paracetamol microsponges [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, **34** (5): 733–740.

[29] Orlu M, Cevher E, Araman A. Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges [J]. *Int J Pharm*, 2006, **318** (1/2): 103–117.

[30] Jain V, Jain D, Singh R. Factors effecting the morphology of Eudragit S-100 based microsponges bearing dicyclomine for colonic delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100** (4): 1545–1552.

[31] Srivastava R, Kumar D, Pathak K. Colonic luminal surface retention of meloxicam microsponges delivered by erosion based colon-targeted matrix tablet [J]. *Int J Pharm*, 2012, **427** (2): 153-162.

[32] Lee Y, Kim J, Kim H, et al. *N*-succinylaspart-1-yl celecoxib is a potential colon-specific prodrug of celecoxib with improved therapeutic properties [J]. *J Pharm Sci*, 2012, **101** (5): 1831-1842.

[33] Lee Y, Kim IH, Kim J, et al. Evaluation of dextran-flufenamic acid ester as a polymeric colon-specific prodrug of flufenamic acid, an anti-inflammatory drug, for chronotherapy [J]. *J Drug Target*, 2011, **19** (5): 336-343.

[34] Kim H, Lee Y, Yoo H, et al. Synthesis and evaluation of sulfate conjugated metronidazole as a colon-specific prodrug of metronidazole [J]. *J Drug Target*, 2012, **20** (3): 255-263.

[35] Sharma R, Rawal RK, Malhotra M, et al. Design, synthesis and ex-vivo release studies of colon-specific polyphosphazene-anti-cancer drug conjugates [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, **22** (3): 1104-1114.

[36] Ruiz JF, Kedziora K, Windle H, et al. Investigation into drug release from colon-specific azoreductase-activated steroid prodrugs using *in-vitro* models [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, **63** (6): 806-816.

[37] Xu M, Sun M, Qiao H, et al. Preparation and evaluation of colon adhesive pellets of 5-aminosalicylic acid [J]. *Int J Pharm*, 2014, **468** (1/2): 165-171.

[38] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Long-term efficacy of bismuth carbomer enemas in patients with treatment-resistant chronic pouchitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, **11** (4): 673-678.

[39] Karn PR, Vanić Z, Pepić I, et al. Mucoadhesive liposomal delivery systems; the choice of coating material [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, **37** (4): 482-488.

[40] Tsai SW, Yu DS, Tsao SW, et al. Hyaluronan-cisplatin conjugate nanoparticles embedded in Eudragit S100-coated pectin/alginate microbeads for colon drug delivery [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, **8**: 2399-2407.

[41] Bathool A, Gowda DV, Khan MS, et al. Development and evaluation of microporous osmotic tablets of diltiazem hydrochloride [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2012, **3** (2): 124-129.

[42] Chaudhary A, Tiwari N, Jain V, et al. Microporous bilayer osmotic tablet for colon-specific delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, **78** (1): 134-140.

## • 新药信息 •

### 2017年第一季度 FDA 批准上市新药

2017年第一季度美国FDA批准了8个新分子实体化学药物(New Molecular Entity)和4个生物制品(Biological Licence Application, BLA)上市申请,与2016年第一季度的6款新药相比,足足翻了一番。抗肿瘤药物、消化系统用药、慢性肾病用药、银屑病用药、类癌综合征用药和抗帕金森病药物仍是上市批准重点。

药物名	活性成分	公司	适应证	潜在重磅药物
Trulance	Plecanatide	Synergy	慢性特发性便秘	
Parsabiv	Etecalcetide	安进(Amgen)	继发性甲状腺功能亢进症	
Emflaza	Deflazacort	Marathon Pharmaceuticals	杜氏肌营养不良症	
Siliq	Brodalumab	Valeant Pharmaceutical	中度至重度斑块性银屑病	
Xermelo	Telotristat ethyl	Lexicon Pharmaceutical	类癌综合征腹泻	
Kisqali	Ribociclib	诺华(Novartis)	绝经后女性的HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌	Y
Xadago	Safinamide	Newron Pharmaceuticals	帕金森病	
Bavencio	Avelumab	默克(Merck KGaA)和辉瑞(Pfizer)	转移性默克尔细胞癌	
Symploic	naldemedine	Shionogi和Purdue Pharma	阿片类药物引起的便秘	
Zejula	Niraparib	TESARO	复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	Y
Dupixent	Dupilumab	赛诺菲(Sanofi)	中度至重度湿疹(特应性皮炎)	Y
Ocrevus	Ocrelizumab	罗氏(Roche)	复发性及原发性进展型多发性硬化症	Y

注:潜在重磅药物参考Endpoints资料

(来源:药明康德)