

# 天然多糖作为结肠定位给药系统材料的研究进展<sup>△</sup>

江涛\*,李卫平,雷健,路勇,刘同华<sup>#</sup>(第三军医大学新桥医院药剂科,重庆 400037)

中图分类号 R283;R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)23-2199-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.23.32

**摘要** 目的:为研发结肠定位给药系统材料提供参考。方法:查阅近年来相关文献,对天然多糖的化学修饰和作为结肠定位给药系统材料的使用情况进行归纳、总结。结果与结论:已研发出壳聚糖、果胶、魔芋多糖、海藻酸盐、淀粉及其各衍生物等天然多糖作为结肠定位给药的材料。天然多糖可通过其结构中活性基团的改造或与其他辅料联合使用,既改善疏水性又能保持自身降解性,并能在结肠特异性释放药物,可作为优良的结肠定位给药的材料。

**关键词** 多糖;结肠定位给药;药物传输系统

天然多糖是由单糖或低聚糖聚合而成的大分子聚合物,广泛存在于自然界中,具有稳定性高、对人体安全无毒、生物相容性好、体内可降解等优点。大量研究证明,壳聚糖、果胶等天然多糖在人体胃液、小肠液中不降解,而能够被结肠中微生物产生的酶(如 $\beta$ -甘露聚糖酶、果胶酶、纤维素酶等)降解为单糖或低聚糖,故可用作结肠定位给药系统的材料<sup>[1-3]</sup>。天然多糖亲水性高,在水中易溶胀、腐蚀,不能保持制剂原有剂型到达结肠,致使药物提前释放,因此其应用受到一定限制。然而其分子中含有大量的活性基团,如氨基、羧基等,可以进行化学修饰或结构改造,达到既增加疏水性又可保持自身降解性的目的<sup>[4-6]</sup>。近几年有大量文献报道,天然多糖与其他材料联合使用或化学修饰后可作为结肠定位给药系统的材料,如壳聚糖、果胶、魔芋多糖、海藻酸盐、淀粉等。

## 1 壳聚糖及其衍生物

壳聚糖, $\alpha$ -(1-4)-2-氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡聚糖,是甲壳素在碱性条件下部分或完全去乙酰化制得的高分子的聚阳离子多糖。壳聚糖具有生物可降解、安全无毒、生物相容性好、生物黏附性好等优点。pH<6.5时,壳聚糖带正电荷,能够黏附于黏膜组织,使药物吸收增加。壳聚糖含有氨基,呈弱碱性,不溶于水和有机溶剂,溶于酸性溶液。它能与芳香醛或脂肪醛反应生成西佛碱,使产物稳定性增加,溶解性降低。

Mura C等<sup>[7-8]</sup>用 $\beta$ -环糊精与5-氨基水杨酸制成包合物,以增加5-氨基水杨酸水溶性。但 $\beta$ -环糊精不能载带5-氨基水杨酸到达结肠。故将壳聚糖分子上的氨基琥珀酰化,制得N-琥珀酰壳聚糖,与包合物混合,喷雾干燥制成微球。琥珀酰化的壳聚糖疏水性增加,能够滞留5-氨基水杨酸通过胃和小肠,从而特异性地在结肠释放,处理局部病灶。N-琥珀酰壳聚糖微球能控制5-氨基水杨酸恒速释放,在体外释放时间可达25 h。

型大鼠多巴胺神经元的保护作用[J]. 西安交通大学学报:医学版,2011,32(6):783.

[30] 郭建敏,孙国兵,陈小奇,等.银杏叶提取物对帕金森病大鼠多巴胺能神经元的保护作用[J]. 武汉大学学报:医学版,2011,32(4):446.

[31] 王云,袁宝强.银杏叶提取物对发育期戊四氮点燃大鼠认知功能及海马神经细胞凋亡的影响[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(17):1351.

[32] Ivetic V, Popovic M, Naumovic N, et al. The effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) on epileptic activity in rabbits [J]. *Molecules*, 2008, 13(10):2509.

[33] Duan FR, Yuan BQ. Effect of extracts of *Ginkgo biloba* leaf on learning-memory ability and NMDA receptor 1 expression in the hippocampus in rats with kindling-induced epilepsy[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2008, 10(3):367.

[34] 陈晓珏,季斌,王燕,等.银杏黄酮对大鼠放射性脑损伤的保护作用[J]. 江苏医药,2010,36(11):1328.

[35] Yoo D Y, Nam Y, Kim W, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract on promotion of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus in C57BL/6 mice[J]. *J Vet Med Sci*, 2011, 73(1):71.

[36] 田美玲,金国华,谭雪峰,等.切割穹窿海马伞海马提取液和银杏叶提取物联合诱导海马NSCs向胆碱能神经元的分化[J]. 神经解剖学杂志,2009,25(5):557.

[37] 李晓涛,路来金,李艳君,等.银杏叶提取物对大鼠神经干细胞分化为神经元样细胞的影响[J]. 中国老年学杂志,2010,30(14):2002.

[38] 谭才宏,缪丽燕.银杏内酯b对胚胎大鼠中脑神经元发育的影响[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(12):969.

[39] Xu S L, Choi R C, Zhu K Y, et al. Isorhamnetin, a flavonol aglycone from *Ginkgo biloba* L., induces neuronal differentiation of cultured PC12 cells: potentiating the effect of nerve growth factor[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012(278):273.

<sup>△</sup> 基金项目:军队“十一五”面上项目资助(No.06MA238)

\* 主管药师。研究方向:医用新材料、中药制剂。电话:023-68774716。E-mail:zhongyaozhijishi@yahoo.com.cn

<sup>#</sup> 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:023-68774633。E-mail:yddx2007cq@163.com

(收稿日期:2013-03-22 修回日期:2013-04-30)

因5-氨基水杨酸与 $\beta$ -环糊精形成包合物,水溶性增加,故累积释放量显著增加,约为92%。壳聚糖的氨基在炎症组织处带负电荷,能黏附于正电荷的炎症组织,提高结肠炎的治疗效果。

壳聚糖与钙离子、戊二醛等交联剂交联后,能够明显减少溶胀,增加稳定性。壳聚糖与钙离子交联形成微粒,水溶性降低,再用海藻酸钠包衣,交联后的壳聚糖与海藻酸钠能够显著地减少核黄素的释放<sup>[9]</sup>。壳聚糖与三聚磷酸钠通过离子凝胶化技术,包封5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸形成纳米粒,可用于结肠癌的治疗。纳米粒溶胀恒速释放药物,25 h累积释放量约为80%<sup>[10]</sup>。塞来昔布在体内清除速率快,为解决这一问题,Venkatesan P等<sup>[11]</sup>使用钙离子和正磷酸盐为交联剂,将壳聚糖和羟基磷灰石制成纳米复合物。壳聚糖-羟基磷灰石纳米复合物能持续恒速释放塞来昔布15 d,并显著降低塞来昔布在机体中的清除速率。溶血试验发现,塞来昔布可引发溶血现象,而壳聚糖-羟基磷灰石纳米复合物可显著降低溶血现象的发生,这可能是因为壳聚糖的生物相容性好的原因。羟基磷灰石的细胞毒性对结肠癌、胃癌等癌细胞有一定抑制作用,羟基磷灰石-壳聚糖纳米复合物可提高肿瘤细胞对纳米复合物的摄取,从而增加塞来昔布对肿瘤细胞生长的抑制。因此,以壳聚糖-羟基磷灰石为载体的塞来昔布纳米复合物是安全、有效的结肠癌治疗药物。

## 2 果胶及其衍生物

果胶是从植物细胞壁中提取的非淀粉线性多糖。由D-半乳糖醛酸和鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖等按一定比例,通过1,4糖苷键聚合而成,分子中至少含有65%的D-半乳糖醛酸。果胶能够被结肠微生物产生的果胶酶降解,故可以作为结肠定位给药的材料,但分子中的甲氧基取代程度影响其在胃和小肠中的稳定性。果胶分子中含有羟基、羧基等活性基团,可对其进行羧甲基化、乙基化、乙酰化、磷酸化及硫酸化等结构修饰。引入疏水基团减少了水与果胶的接触位点,从而降低了果胶的水溶性和溶胀性,有效的保护药物通过胃和小肠而到达结肠,这对制备水溶性低的果胶衍生物具有重要意义。

采用对巯基苯胺将果胶结构中的羧基酰胺化,可降低果胶的水溶性,通过控制对巯基苯胺的加入量达到最佳的效果<sup>[12]</sup>。酰胺化的果胶与甲硝唑混合,喷雾干燥制成微球。降解试验显示,酰胺化的果胶微球与未修饰的果胶微球相比,其在模拟小肠液中稳定性可增加2倍。酰胺化的果胶微球在pH 7.4的磷酸缓冲液中2 h开始释放药物,药物在微球中的滞留时间是未修饰的果胶微球的34.4倍;在pH 6.0的果胶酶磷酸缓冲液中释放显著增加,说明果胶酶能够特异性降解果胶。

若单用果胶作为结肠定位给药系统的材料,缺点是果胶疏水性差,在水中易溶胀,导致药物提前释放。而多种材料混合使用,在一定程度上可以避免药物提前释放。钙离子可以与果胶分子中的羧基通过离子键交联,使果胶稳定性增加<sup>[13]</sup>。Das S等<sup>[14]</sup>使用钙离子交联果胶,降低其水溶性,然后与聚乙烯亚胺混合作为材料,制备白藜芦醇微球。钙离子交联时间和聚乙烯亚胺用量显著影响微球在消化道中的稳定性,果胶与

钙离子交联时间延长,微球的稳定性增加,随着聚乙烯亚胺用量的增加,果胶的疏水性也随之增加。最佳处方配比的白藜芦醇微球体外5 h后开始释放药物,这说明混合材料能显著延迟药物的释放。Dev RK等<sup>[15]</sup>将果胶、乳糖、5-氟尿嘧啶等混合,以淀粉浆为黏合剂制成颗粒,压片,用丙烯酸树脂S100包衣制成包衣片。在pH 6.5的磷酸缓冲液中包衣片20 h累积释放5-氟尿嘧啶约60%,而在4%大鼠结肠液中20 h累积释放5-氟尿嘧啶超过80%,说明果胶能够被大鼠结肠液降解。包衣片在兔消化道的X光片显示,片剂在胃和小肠保持形态完整,5 h后到达结肠,7 h开始崩解。

## 3 魔芋多糖及其衍生物

魔芋多糖是从魔芋块茎中提取的天然多糖。由 $\beta$ -D-葡萄糖和 $\beta$ -D-甘露糖以2:3或1:1.6的摩尔比,以 $\beta$ -1,4糖苷键结合构成,在主链甘露糖的C3位上存在着以 $\beta$ -1,3键结合的支链结构。胃液和小肠液不能降解魔芋多糖,但其能够被结肠微生物产生的 $\beta$ -甘露聚糖酶分解为单糖或寡糖。

魔芋多糖水溶性高,难以单独使用作为结肠给药的材料,与其他辅料联合使用或进行结构改造,可以降低魔芋多糖的亲水性。有研究者将魔芋多糖和黄原胶联合使用作为地尔硫草片的基质<sup>[16]</sup>。体外释放试验结果表明,地尔硫草的释放度随 $\beta$ -甘露聚糖酶浓度的升高而增加,说明 $\beta$ -甘露聚糖酶能够特异的降解魔芋多糖,24 h后地尔硫草的释放度为100%。为增加魔芋多糖的疏水性,Wen X等<sup>[17]</sup>以魔芋多糖和丙烯酸为原料,通过N,N-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,制备了魔芋多糖-丙烯酸聚合物。他们将魔芋多糖-丙烯酸聚合物与VB12制成片剂,其疏水性显著增加。他们将片剂放入含纤维素酶E0240磷酸缓冲液中,37℃恒温振荡5 d,取样观察聚合物质量的变化。结果,聚合物质量的变化与纤维素酶E0240浓度和降解时间成正比关系,说明 $\beta$ -甘露聚糖酶能够降解魔芋多糖。48 h时VB12的累积释放量达到85.6%,其释放原理是溶胀与降解结合。以上研究说明魔芋多糖-丙烯酸聚合物可以作为结肠定位给药的材料。Liu J等<sup>[18]</sup>使用魔芋多糖、羟丙基纤维素、乳糖为原料,制备脉冲胶囊。体外释放试验证实,10 h后制剂开始释放药物, $\beta$ -甘露聚糖酶能够显著影响药物的释放,且药物的释放与 $\beta$ -甘露聚糖酶浓度呈正比关系。

## 4 海藻酸盐及其衍生物

海藻酸盐通常来源于棕色的藻类或门多萨假单胞菌、维氏固氮菌,分子结构中包含 $\beta$ -D-甘露糖酸和 $\alpha$ -L-古罗糖醛酸,并按一定比例通过1,4糖苷键结合而成,一般为钠盐。海藻酸盐自身不能形成凝胶,但是二价阳离子(通常是钙离子)可以与分子骨架上的古罗糖醛酸相互反应,形成三维的网状结构<sup>[19]</sup>,故可以作为材料递送药物。

塞来昔布水溶性低,生物利用度差,为增加其水溶性,先与 $\beta$ -环糊精、聚乙烯吡咯烷酮形成复合物,再用氯化钙作交联剂,将复合物与海藻酸钠、壳聚糖混合制成多功能的微粒。体外释放试验显示,多功能的微粒可延迟数小时释放塞来昔布,因此可以用于结肠癌等结肠疾病的治疗<sup>[20]</sup>。Yu CY等<sup>[21]</sup>使用壳聚糖、白蛋白混合制成微球,再用海藻酸钠、果胶混合物包

衣。在小肠液或结肠液中,海藻酸钠、果胶混合物包衣层不溶解,而内部的壳聚糖微球溶解致使药物释放出来,体外释放能够长达60 h以上。但在含果胶酶的磷酸盐缓冲液中释放显著增加,说明果胶酶能够降解果胶,使药物释放增加。这说明以上3种材料制备的微球能够用于递送药物到结肠。双氯芬酸钠半衰期为1~2 h,而类风湿性关节炎等疾病要求药物能够恒速释放,并在体内维持较长时间,以减少副作用,增加疗效。海藻酸钠和罗望子多糖制备的双氯芬酸钠微球,载药量可达97%<sup>[22]</sup>。在酸性胃液中,微球的释放少于7%。体外10 h的累积释放量为96.07%,且接近零级释放。随着海藻酸钠用量的增加,双氯芬酸钠的释放减少,因此海藻酸钠和罗望子多糖能有效延迟药物的释放。

## 5 直链淀粉及其衍生物

直链淀粉是从玉米、马铃薯等植物细胞中提取的聚1,4-D-吡喃葡萄糖。淀粉水溶性强,具有成膜性。淀粉在胃和小肠中不能被消化代谢,但是能够被结肠微生物产生的 $\alpha$ -淀粉酶降解。

美沙拉嗪、胰岛素等药物通过挤压制粒成小球,用醋酸酯淀粉包衣,其能够在胃液和小肠液保持结构完整,到达结肠<sup>[23]</sup>。包衣厚度相同,随着增塑剂浓度增加,药物释放减少,当增塑剂质量分数为25%时,12 h内药物的释放量少于10%。另一个影响药物释放的因素为包衣的厚度,当增塑剂浓度相同时,包衣厚度增加,药物释放会减少,当包衣厚度达11%时,12 h内药物的释放量少于10%。Li XX等<sup>[24-25]</sup>通过辛烯基琥珀酸酐修饰淀粉,在保持淀粉亲水性的同时引入疏水性。随着辛烯基琥珀酸酐用量的不断增加,疏水性逐渐增强,其在消化道的稳定性也逐渐增加。当与其他辅料混合使用,辛烯基琥珀酸酐比例占97.4%时,12 h内药物几乎零释放。Saboktakin MR等<sup>[26]</sup>运用复凝聚法,将美沙拉嗪包封于羧甲基淀粉和壳聚糖制备的纳米粒中,发现纳米粒6 h体外释药少于20%,6 h后美沙拉嗪释放成直线上升,说明纳米粒能够在结肠释放美沙拉嗪。

淀粉和甲基丙烯酸通过辐射共聚法得到的共聚物可增加淀粉的疏水性,其在磷酸盐缓冲液中溶胀性显著减少。淀粉与酮洛芬制备的复合物在pH 1的酸性介质中,酮洛芬为零释放,而在pH 7的磷酸盐缓冲液中逐渐吸水溶胀,释放药物,释放时间达24 h<sup>[27]</sup>。Silva I等<sup>[28]</sup>使用淀粉和丙烯酸为原料得到聚合物,减少了淀粉的亲水性,可递送蛋白质。淀粉与丙烯酸聚合物在模拟胃液和小肠液中保持剂型完整,可有效地递送蛋白质到达结肠,并能够被 $\alpha$ -淀粉酶降解,达到结肠定位释放的目的。

## 6 小结

结肠定位给药系统在处理结肠疾病中有巨大优势,近年来研究较多。但在众多的研究中,运用到临床的只有pH依赖型结肠定位给药系统。pH依赖型结肠定位给药系统是根据人体消化道pH值的变化使其在低pH值环境中不溶解,而近中性(pH值约为7)环境中溶解的聚合物,它可控制药物在胃、小肠

内几乎不释放,而特异性地在结肠释放以达到结肠定位给药的目的。但是较多的报道显示,pH依赖型结肠定位给药系统不能准确定位结肠,而是在小肠崩解、释放<sup>[29-31]</sup>。近几年,有关酶解型结肠定位给药系统报道较多。与其他结肠定位给药系统相比,酶解型结肠给药系统受饮食、疾病、个体差异等因素的影响小,能被结肠微生物产生的酶降解,因而能准确定位。但是,酶解型给药系统使用的材料大多是多糖类碳水化合物,水溶性高,易于溶胀、腐蚀,不能保持原有剂型到达结肠。因此,如何增加多糖类碳水化合物的疏水性,使材料载带药物到达结肠以及在改善疏水性的同时又保持自身降解性,是设计酶解型结肠定位给药系统需要考虑的问题。尽管酶解型结肠定位给药系统的研究还有较多的问题需继续探索,但其已经显示出了巨大的潜能。

相信随着科学研究的不断深入,将有越来越多的天然多糖作为结肠定位给药系统材料用于临床。

## 参考文献

- [1] Liu J, Zhang LK, Hu WJ, *et al.* Preparation of konjac glucomannan-based pulsatile capsule for colonic drug delivery system and its evaluation in vitro and in vivo [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 87(1): 377.
- [2] Dev RK, Bali V, Pathak K. Novel microbially triggered colon specific delivery system of 5-fluorouracil: statistical optimization, in vitro, in vivo, cytotoxic and stability assessment [J]. *Int J Pharm*, 2011, 411(2): 142.
- [3] Silva I, Gurruchaga M, Goñi I. Physical blends of starch graft copolymers as matrices for colon targeting drug delivery systems [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 76(4): 593.
- [4] 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*, 2012, 94(1): 593.
- [5] Glavas Dodova M, Calisb S, Crcarevska MS, *et al.* Wheat germ agglutinin-conjugated chitosan-Ca-alginate microparticles for local colon delivery of 5-FU: Development and in vitro characterization [J]. *Int J Pharm*, 2009, 381(2): 166.
- [6] Rekha MR, Sharma CP. Synthesis and evaluation of lauryl succinyl chitosan particles towards oral insulin delivery and absorption [J]. *J Control Release*, 2009, 135(2): 144.
- [7] Mura C, Nacher A, Merino V, *et al.* N-Succinyl-chitosan systems for 5-aminosalicylic acid colon delivery: in vivo study with TNBS-induced colitis model in rats [J]. *Inter J Pharm*, 2011, 416(1): 145.
- [8] Mura C, Nacher A, Merino V. *et al.* In vitro study of N-succinyl chitosan for targeted delivery of 5-aminosalicylic acid to colon [J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 85(3): 578.
- [9] Hiorth M, Skøien T, Sande SA. Immersion coating of pel-

- let cores consisting of chitosan and calcium intended for colon drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75 (2):245.
- [10] Li PW, Wang YC, Peng Z, *et al.* Development of chitosan nanoparticles as drug delivery systems for 5-fluorouracil and leucovorin blends[J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 85 (3):698.
- [11] Venkatesan P, Puvvada N, Dash R, *et al.* The potential of celecoxib-loaded hydroxyapatite-chitosan nanocomposite for the treatment of colon cancer[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(15):3 794.
- [12] Perera G, Barthelmes J, Bernkop-Schnürch A. Novel pectin-4-aminothiophenole conjugate microparticles for colon-specific drug delivery[J]. *J Control Release*, 2010, 145 (3):240.
- [13] Tiwari A, Ramteke S, Dahima R, *et al.* Preparation and characterization of satranidazole loaded calcium pectinate microbeads for colon specific delivery; Application of response surface methodology[J]. *Current Nanosci*, 2011, 7 (4), 608.
- [14] Das S, Ng KY. Colon-specific delivery of resveratrol: optimization of multi-particulate calcium-pectinate carrier [J]. *Int J Pharm*, 2010, 385(1):20.
- [15] Dev RK, Bali V, Pathak K. Novel microbially triggered colon specific delivery system of 5-Fluorouracil: Statistical optimization, in vitro, in vivo, cytotoxic and stability assessment [J]. *Int J Pharm*, 2011, 411(1/2): 142.
- [16] Alvarez-Manceñido F, Landin M, Martínez-Pacheco R. Konjac glucomannan/xanthan gum enzyme sensitive binary mixtures for colonic drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2):573.
- [17] Wen X, Cao XL, Yin ZH, *et al.* Preparation and characterization of konjac glucomannan-poly(acrylic acid) IPN hydrogels for controlled release [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 78(2):193.
- [18] Liu J, Zhang LK, Hu WJ, *et al.* Preparation of konjac glucomannan-based pulsatile capsule for colonic drug delivery system and its evaluation in vitro and in vivo [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 87(1):377.
- [19] Shah N, Shah T, Amin A. Polysaccharides: atargeting strategy for colonic drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(2):779.
- [20] Mennini N, Furlanetto S, Cirri M, *et al.* Quality by design approach for developing chitosan-Ca-alginate microspheres for colon delivery of celecoxib-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-PVP complex [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 80(1):67.
- [21] Yu CY, Yin BC, Zhang W, *et al.* Composite microparticle drug delivery systems based on chitosan, alginate and pectin with improved pH-sensitive drug release property [J]. *Colloid Surf B Biointerface*, 2009, 68(2):245.
- [22] Nayak AK, Pal D. Development of pH-sensitive tamarind seed polysaccharide-alginate composite beads for controlled diclofenac sodium delivery using response surface methodology[J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 49 (4):784.
- [23] Chen L, Pu HY, Li XX, *et al.* A novel oral colon-targeting drug delivery system based on resistant starch acetate [J]. *J Control Release*, 2011, 152(1):e1.
- [24] Li XX, Zhang PF, Chen L, *et al.* Structure and colon-targeted releasing property of resistant octenyl succinate starch[J]. *Food Res Int*, 2011, 47(2):246.
- [25] Wang XY, Li XX, Chen L. Preparation and characterisation of octenyl succinate starch as a delivery carrier for bioactive food components[J]. *Food Chem*, 2011, 126 (3):1 218.
- [26] Saboktakin MR, Tabatabaie RM, Maharramov A, *et al.* Synthesis and in vitro evaluation of carboxymethyl starch-chitosan nanoparticles as drug delivery system to the colon [J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 48(3):381.
- [27] El-Hag Ali A, Alarfi Abdullah. Characterization and in vitro evaluation of starch based hydrogels as carriers for colon specific drug delivery systems [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 78(4):725.
- [28] Silva I, Gurruchaga M, Goñi I. Physical blends of starch graft copolymers as matrices for colon targeting drug delivery systems [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 76(4):593.
- [29] Ibekwe VC, Fadda HM, McConnell EI, *et al.* Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(5):1 828.
- [30] Ibekwe VC, Liu F, Fadda HM, *et al.* An investigation into the in vivo performance variability of pH responsive polymers for ileo-colonic drug delivery using gamma scintigraphy in humans [J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95(2):2 760.
- [31] Schellekens RC, Stellaard F, Mitrovic D, *et al.* Pulsatile drug delivery to ileo-colonic segments by structured incorporation of disintegrants in pH-responsive polymer coatings [J]. *J Control Release*, 2008, 132(2):91.

(收稿日期:2012-06-01 修回日期:2012-08-21)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅