

中药口服结肠靶向递药系统的研究进展[△]

杨志欣*, 刘佳佳, 王海威, 王祺茹, 张蕾, 王鑫(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R969;R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3143-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.32

摘要 目的:为进一步开发中药口服结肠靶向递药系统(OCDDS)提供参考。方法:以“中药”“口服结肠定位”“结肠靶向递药系统”“Chinese herbal medicine”“Colon-specific delivery system”“Oral colon-specific drug delivery system”等为关键词,组合查询1990—2016年在PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对各种类型中药OCDDS的研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献196篇,其中有效文献35篇。传统的单触发性OCDDS有pH依赖型、时滞型、酶触发型、压力型、生物黏附型、特异型等;随着研究的深入,发展为pH-时滞型、pH-酶依赖型、酶降解-时滞型等多触发性OCDDS。OCDDS虽基础研究较多,但因临床实际情况较复杂,影响因素较多,实际产品上市并于临床应用的较少。目前唯一应用于临床的是pH依赖型,研究热度较高的是酶触发型及多触发性OCDDS。结合更新的现代药物传递技术,开发新型口服结肠靶向制剂是今后的研究方向。

关键词 中药;口服结肠靶向递药系统;单触发性;多触发性;pH依赖型;时滞型;酶依赖型

口服结肠靶向递药系统(OCDDS)是20世纪90年代发展起来的一种靶向给药系统,是指用适当方法使药物口服后避免在胃、十二指肠、空肠和回肠前端释放,运送到回盲肠部位后才释放药物从而发挥局部和全身治疗作用的一种给药系统^[1]。OCDDS常用于定位于结肠部位疾病的治疗,如便秘、克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠癌等^[2]。中药治疗结肠疾病的主要给药方法为灌肠和栓剂给药,但因年龄、性别及其他不可控因素,多数患者不易接受和依从。将中药与OCDDS结合,形成中药OCDDS,有利于某些特定中药有效成分的释放,对结肠局部环境发生特定的反应,能达到局部高浓度,既提高生物利用度,又能在很大程度上提高患者依从性,从而提高治疗效果。因此,研发中药口服结肠递药制剂具有较大的优势和深远的意义。笔者以“中药”“口服结肠定位”“结肠靶向递药系统”“Chinese herbal medicine”“Colon-specific delivery system”“Oral colon-specific drug delivery system”等为关键词,组合查询1990—2016年在PubMed、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献196篇,其中有效文献35篇。现对各种类型中药OCDDS的研究进展进行综述,以期为进一步开发中药OCDDS提供参考。

1 单触发性OCDDS

由升结肠、横结肠、降结肠和乙状结肠组成的结肠位于盲肠和直肠之间。其中,乙状结肠是多种疾病的易发区,在临床上极受重视,一般也是中药口服结肠定位

给药的部位。与胃和小肠比较,结肠的特点是肠液pH值近中性、对内容物转运时间更长、对内容物压力较大以及微生物菌群较丰富。利用这些独特的生理特点,选择合适的载体材料,可制得单触发性OCDDS。

1.1 pH依赖型OCDDS

在人的正常生理状态下,从十二指肠(pH为 6.6 ± 0.5)到终端回肠(pH为 7.5 ± 0.4)的pH值是不断升高的,到盲肠(pH为 6.4 ± 0.4)时pH值降低^[2]。pH依赖型结肠靶向给药系统主要依赖在不同pH值中具有不同溶解性能的高分子材料对药物的包覆而实现。目前这种依赖型高分子材料主要是丙烯酸树脂聚合物,包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯共聚物。目前应用较多的是Eudragit L和Eudragit S系列聚合物,由不同比例的甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯聚合而成,在不同条件下具有独特的溶解性能^[3]。其中,Eudragit S100为超细粉末,是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯在质量比为1:2时的共聚物,能在pH>7时溶解,释药部位一般在回肠末端或升结肠,因而成为目前最为常用的pH依赖型结肠靶向包衣材料。Xiao B等^[4]利用pH敏感材料丙烯酸树脂Eudragit S100和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)制备成pH敏感型姜黄素微粒,Eudragit S100/PLGA质量比为1:2。体外试验表明,在pH 7.2~7.4的缓冲液中,姜黄素能恒定释放,释药率达到48%;体内实验进一步说明,与未包有pH敏感材料的姜黄素微粒比较,包有pH敏感材料的姜黄素微粒对溃疡性结肠炎小鼠疗效更显著。程玲等^[5]通过优化处方,以Eudragit S100为包衣材料,加以适量的增塑剂和抗黏剂,所制得的黄芩苷纳米晶体结肠靶向微丸在人工胃液2 h、小肠液4 h时累积释药率小于13%,而在人工结肠液4 h时累积释药率高达93%,表明此制剂具有良好的结肠定位释药能力。

[△] 基金项目:国家教育部春晖计划(No.Z2008-1-15016);黑龙江省自然科学基金资助项目(No.H2016057);黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”项目(No.2012)

* 副教授。研究方向:药物新剂型与新药研究。电话:0451-87266893。E-mail:zhixin.y@163.com

1.2 时滞依赖型 OCDDS

时滞依赖型 OCDDS 能在胃肠道定时释放药物。由于药物在小肠的转运时间一般为 3~4 h, 所以 5 h 的滞后时间足以观察药物从口腔到结肠的转运过程。乙基纤维素(EC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素等多种疏水性的聚合物是时滞依赖型 OCDDS 的常用包衣材料。这种疏水性的包衣材料遇水溶胀并释放药物, 同时可通过调整包衣膜的厚度来控制药物时滞。徐本亮等^[6]研究发现, 制得的 pH-时滞结合型丹皮酚结肠靶向片能够控制药物在模拟胃液 pH 环境中不释药或少释药, 而在模拟小肠 pH 环境和模拟结肠 pH 环境中大量释放, 结果显示该微丸能在结肠定位释药。

1.3 酶触发型 OCDDS

结肠含有多种微生物酶, 如多糖酶、纤维素酶、偶氮还原酶, 能降解前药和药物制剂的多种辅料, 药物口服后不经上消化道释放, 在回盲部后才开始释放, 饮食、疾病、个体差异等对其影响较小, 良好的靶向性和特异性使其在结肠靶向给药中有很大的研究价值^[7]。

根据结肠菌群糖苷酶系的不同, 把酶触发型 OCDDS 载体材料分成偶氮类化合物和天然多糖类化合物两大类。偶氮类化合物因不易受化学和酶降解等因素的影响, 故在上消化道较稳定; 但由于其疏水性, 在肠道中降解的速度很慢。此外, 当长时间服用以偶氮类化合物为载体的制剂后, 会在人体产生有毒物质, 这是其在应用中的缺点。而天然多糖类化合物能克服以上缺点^[8]。果胶、壳聚糖、瓜尔胶及魔芋胶等常用作结肠靶向制剂的载体材料, 这些天然多糖类化合物在自然界丰富存在, 廉价易获得, 且具有无毒、亲水性和生物降解性等特点, 是酶触发型 OCDDS 的常用载体材料^[9]。李培培等^[10]研制的黄连素结肠靶向凝胶微球, 以两种天然多糖化合物海藻酸钠和魔芋葡甘聚糖为酶解性载体材料, 既能避免载药微球的突释, 又能起到协同结肠靶向的作用。

1.4 压力型 OCDDS

通过人体胃肠道的蠕动可获得压力, 在胃和小肠中因大量消化液的存在而使物体受到的压力被缓冲。但是在结肠内, 结肠内容物的黏度增大, 因大量的水分和电解质被重吸收, 导致物体受到的压力变大, 从而更易使衣膜等破裂而释放药物。压力型 OCDDS 依据此原理设计而成。常用辅料为水不溶性聚合物(如 EC), 制成脉冲胶囊、栓剂等^[11]。有研究者依据这个原理, 利用聚乙二醇溶解药物, 灌入表面涂有 EC 层的明胶胶囊内, EC 层可直接将胶囊转运至结肠, 明胶层快速溶解, 在肠压下破裂而释放出药物。然而, 由于人体的结肠压力易受病理生理等诸多因素的影响, 压力型 OCDDS 在临床应用中仍面临很多问题^[12]。笔者通过查阅文献发现, 压力

型 OCDDS 在中药领域中应用甚少。故为使制剂结肠靶向性更稳定、可靠, 通常考虑将压力型 OCDDS 与其他类型 OCDDS 联合应用。

1.5 生物黏附型 OCDDS

生物黏附剂通过与吸收部位的黏附而实现药物在特定部位的释放。生物黏附型 OCDDS 通过生物黏附递送药物, 药物在上消化道时不释放, 当药物转运到回盲部后开始崩解或释出载体微粒, 并在一定时间范围内黏附于结肠膜表面, 从而达到提高药物局部浓度和生物有效性的双重目的。肠溃宁微片^[13]是直径 2~3 mm 的结肠定位小药片, 含药片芯利用生物黏附材料制成, 包裹特定 pH 的肠溶材料。该剂型是一种新式的多单元口服结肠定位的缓控释制剂, 在多个相互独立的微小单元中药物进行分散, 可增大结肠黏膜与药物的接触面积。因其具有生物黏附性, 能持续附着于肠壁长久、缓慢释放, 并保持较高的局部药物浓度, 降低给药频率。并且, 因整体制剂的释药行为不受个别微小单元在制备工艺上的缺陷干扰, 这是该剂型的显著优点。段晓颖等^[14]在研制肠溃宁生物黏附结肠定位微片成型工艺时发现, 该成型工艺可使肠溃宁生物黏附结肠定位微片显示出良好的结肠定位和释放作用。

蒽醌类成分是大黄泻下药效的物质基础, 但口服大黄经上消化道吸收后会产生肝肾毒性^[15]。为改善此缺点, 刘沛等^[16]制备了大黄总蒽醌结肠定位微球, 其泻下作用与同等剂量药材相当, 因其具有很好的生物黏附性, 最终使其在发挥泻下作用的同时降低了药物口服后对肝肾的毒性作用。

1.6 特异型 OCDDS

除了以上几种常见的口服结肠靶向系统, 还存在一些特异性的释药类型, 例如脉冲型 OCDDS。口服脉冲型 OCDDS 的药物后, 待药物到达特定部位后, 于体外通过电磁或超声波的诱导而使得药物释放, 即达到所谓的点控释放。这种方法特别适用于结肠癌的治疗, 可减小化疗药物对全身的毒副作用。因此, 脉冲型 OCDDS 对结肠癌的治疗具有深远意义^[17]。但由于临床问题的复杂性及治疗环境的不可控性, 目前尚无脉冲型中药 OCDDS 的相关报道。

此外, 还有如有机酸诱导型、自调式、微海绵 OCDDS^[18-19], 其能针对特定的病变部位而具有更强的靶向性。

2 多触发性 OCDDS

只对结肠特定生理条件有反应的药物才有可能制成口服结肠定位释药系统。小肠末端与结肠 pH 值差异较小, 病理条件下结肠 pH 值可能低于小肠; 不同条件下胃排空时间不同; 结肠压力受多种因素影响。以上原因常导致结肠内释药有误或失败。已有文献报道, 多种辅

料联合应用后可达到更好的结肠释放效果^[20-21]。联合应用型释药系统,如pH-时滞型、pH-酶依赖型、时滞-菌群依赖型目前在中药OCDDS制剂的应用较多,主要剂型有片剂、胶囊、微丸、微球、凝胶剂等^[22-25]。

2.1 pH-时滞型OCDDS

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,通过分组延迟层、外包肠溶层可实现结肠释放的精确定位,从而治疗结肠炎。李小芳等^[26]以EC为时滞层的主要辅料,以Eudragit L100和Eudragit S100(质量比1:2)为肠溶层的主要辅料,制得pH-时滞型肠康宁结肠靶向片并进行体内外评价研究。体外释放度试验表明,盐酸小檗碱在人工胃液2 h后未见释放,在人工小肠液4 h后累积释放度小于14%,在人工结肠液4 h后累积释放度大于90%;体内试验表明,其在4名志愿者体内均能完整到达并崩解释放于回盲部或升结肠,表明该制剂可用于结肠定位释药。叶晓莉等^[27]以大黄素为研究药物,以粉末层积法,利用离心造粒包衣机制备载药微丸,依次包衣时滞内层Eudragit RL 30D和pH依赖外层Eudragit FS 30D,制备pH-时滞型大黄素结肠定位微丸。结果发现,在人工胃液中2 h和人工肠液中3 h该制剂累积释药率小于10%,在7 h内却于人工肠液中全部释放,显示出明显的结肠定位释药优势。

2.2 pH-酶依赖型OCDDS

pH-酶依赖型OCDDS一般由结肠酶敏感性材料和pH敏感性材料组成的酶敏感层和pH敏感层构成^[28-29]。张勇钢等^[30]以苦参碱为模型药物,以羧甲基魔芋葡甘聚糖为主要的内层包酶控型载体材料,以聚丙烯酸树脂Ⅱ和聚丙烯酸树脂Ⅲ为外层包pH敏感材料,制备苦参碱pH-酶双敏感型结肠靶向给药微丸。体外研究显示,在模拟的上消化道释药介质中,苦参碱的释药率小于30%;而在全胃肠道模拟释药介质中,苦参碱释药率接近100%,表明苦参碱结肠靶向微球具有良好的体外结肠靶向性。刘喜纲等^[31]以大黄总蒽醌(RTA)为模型药物,壳聚糖为载体材料,以粒径和包封率为考察指标,通过乳化-交联法制备RTA壳聚糖微球(RTA-CMS);并利用正交试验优选最佳制备工艺,包衣材料为Eudragit S100。根据壳聚糖的结肠特异性、酶降解特性和衣膜的pH敏感特性,制备pH-酶依赖型RTA-CMS,考察其不同部位的释药情况。与未包衣的微球比较,制备的RTA-CMS在胃及小肠液中释放减少,约为15%;药物集中在结肠液中释放。因此,包衣后的RTA-CMS具有结肠定位释药优势,可用于RTA结肠定位CMS的制备。

2.3 酶降解-时滞型OCDDS

张玉霞等^[32]对酶降解-时滞型载姜黄素结肠定位胶

囊进行体外释药研究。结果显示,要达到结肠定位要求的释药时滞,需要以K4M的HPMC为辅料,并且要求低酯果胶与HPMC的质量比为9.5:0.5及片质量为100 mg。

3 结语

实现结肠靶向给药的控释原理主要有pH依赖、时滞依赖、酶触发、压力、生物黏附等。pH依赖型OCDDS是较简单的结肠靶向之一,成本较低、制备容易。但因个体胃肠道pH差异、病理时pH差异、在胃肠道滞留时间差异、食物等影响其聚合物包衣的溶解度,导致pH依赖型OCDDS靶向性不强。而利用结肠酶系所设计的结肠给药系统受饮食、个体差异影响小,具有自调式的优点,但是载体材料的结肠降解速度较低,可能导致药物生物利用度较低的问题。天然多糖类化合物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^[33]。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,是设计酶触发型OCDDS需要考虑的问题,具有较大的研究热度。压力型OCDDS具有成本低、生物利用度高、相对安全等优点。但因结肠压力的不可控因素较多,结肠压力不稳定,同时对结肠压力认识有限,因此目前处于研究的初级阶段,具有一定的开发前景。因胃排空时间相对稳定,时滞依赖型OCDDS具有一定研究价值。对患者进行饮食类型的调整,有助于时滞依赖型OCDDS的临床应用。生物黏附型OCDDS延长了药物与结肠黏膜的接触时间,提高了药物在结肠局部的药物浓度^[34],具有重要的临床应用价值。

随着研究的深入,中药OCDDS逐渐从传统的pH依赖型、时滞型、酶触发型、压力型、生物黏附型等单触发性OCDDS发展为pH-时滞型、pH-酶依赖型、酶降解-时滞型等多触发性OCDDS。同时,在制剂过程中结合固体分散体等制备技术出现了微丸、微粒、微球等新剂型。目前临床上已有化学药OCDDS,例如美沙拉嗪结肠定位片、替硝唑结肠定位片、替硝唑结肠定位胶囊等^[35]。由于中药组分复杂、药理不清晰、物质基础不确定及临床实际的复杂性和不可控性,因此如通便通胶囊、炎立消片、肠炎宁片这类将中药做成靶向口服结肠释药产品上市销售的并不多见,中药口服结肠靶向制剂的研发及临床应用仍面临着诸多困难与挑战。

综上所述,OCDDS虽基础研究较多,但因临床实际情况较复杂,影响因素较多,实际产品上市并于临床应用的较少。目前唯一应用于临床的是pH依赖型,研究热度较高的是酶触发型及多触发性OCDDS。结合更新的现代药物传递技术,开发新型口服结肠靶向制剂是今

后的研究方向。

参考文献

- [1] 崔福德. 药剂学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 441-442.
- [2] Bansal V, Malviya R, Malaviya T, *et al.* Novel prospective in colon specific drug delivery system[J]. *Polim Med*, 2014, 44(2): 109-118.
- [3] 张丹参, 梅艳飞, 宋晓敏, 等. 大黄结肠靶向微丸的制备及处方优化[J]. *中草药*, 2016, 47(8): 1321-1326.
- [4] Xiao B, Si X, Zhang M, *et al.* Oral administration of pH-sensitive curcumin-loaded microparticles for ulcerative colitis therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 135(1): 379-385.
- [5] 程玲, 郑娟, 沈刚, 等. pH依赖型黄芩苷纳米晶体结肠靶向微丸的制备及体外释药研究[J]. *中成药*, 2016, 38(2): 298-303.
- [6] 徐本亮, 蔡芸芸, 张琦, 等. pH-时滞结合型丹皮酚结肠靶向片的包衣处方考察[J]. *中成药*, 2015, 37(7): 1447-1451.
- [7] 张建伟, 刘力, 徐德生. 多糖作为载体在结肠靶向制剂中的研究和应用[J]. *山东医药*, 2013, 53(22): 82-84.
- [8] Yeh PY, Kopečková P, Kopeček J. Degradability of hydrogels containing azoaromatic crosslinks[J]. *Macromol Chem Phys*, 1995, 196(7): 2183-2202.
- [9] 何中伟, 刘健, 李坚斌, 等. 天然多糖类化合物在口服结肠靶向给药系统中的应用进展[J]. *材料导报*, 2012, 26(20): 261-263, 302.
- [10] 李培培, 李小芳, 李平, 等. 魔芋葡甘聚糖-海藻酸钠载药凝胶微球释药研究[J]. *中药与临床*, 2016, 7(2): 28-31, 41.
- [11] 张建伟, 刘力, 徐德生. 结肠定位释药系统的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(21): 1802-1804, 1816.
- [12] Lautenschlager C, Schmidt C, Fischer D, *et al.* Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 71(1): 58-76.
- [13] 黄健, 高春生, 单利, 等. 微片的研究与应用概述[J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(19): 1441-1444.
- [14] 段晓颖, 范苏玉, 平佳宜, 等. 肠溃宁生物黏附结肠定位微片成型工艺的研究[J]. *中成药*, 2015, 37(10): 2158-2162.
- [15] 李瑛, 刘伏友. 大黄的毒副作用研究[J]. *中国药房*, 2006, 17(9): 710-712.
- [16] 刘沛, 佟继铭, 刘喜纲, 等. 大黄总蒽醌结肠定位微球的生物黏附性及泻下作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(4): 165-168.
- [17] 张正全, 陆彬. 口服结肠定位给药系统新进展[J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(4): 221-223.
- [18] 朱文兵, 童文英, 王亚平, 等. 口服结肠释药系统的研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(3): 9-14.
- [19] Nokhodchi A, Jelvehgari M, Siah MR, *et al.* Factors affecting the morphology of benzoyl peroxide microsponges[J]. *Micron*, 2007, 38(8): 834-840.
- [20] 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.
- [21] 李小芳, 王娇, 李珂, 等. pH-时滞型苦参结肠靶向微丸包衣工艺研究及体外评价[J]. *中成药*, 2009, 31(12): 1841-1844.
- [22] 邹海艳, 李朝霞, 王玉蓉, 等. 复方盐酸小檗碱结肠定位片在大鼠体内的释药行为研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 132-136.
- [23] Elias EJ, Anil S, Ahmad S, *et al.* Colon targeted curcumin delivery using guar gum[J]. *Nat Prod Commun*, 2010, 5(6): 915-918.
- [24] Huang Y, 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.
- [25] 秦永丽, 张宇, 于莲, 等. 结肠靶向剂黄芪多糖微丸制备工艺研究[J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(1): 35-39.
- [26] 李小芳, 熊婷婷, 王娇, 等. pH依赖-时滞型肠康宁结肠靶向片体内外评价研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2010, 33(3): 79-81, 88.
- [27] 叶晓莉, 王选深, 王彬辉, 等. pH依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸的制备及体外释药研究[J]. *中草药*, 2011, 42(10): 1956-1962.
- [28] Kumar P, Mishra B. Colon targeted drug delivery systems: an overview[J]. *Curr Drug Deliv*, 2008, 5(3): 186-198.
- [29] Jain A, Gupta Y, Jain SK. Potential of calcium pectinate beads for target specific drug release to colon[J]. *J Drug Target*, 2007, 15(4): 285-294.
- [30] 张勇钢, 揭晶. 苦参碱双敏感结肠定位小丸的制备及体外释放研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(9): 1603-1606.
- [31] 刘喜纲, 刘沛, 陈大为, 等. 优选大黄总蒽醌结肠定位壳聚糖微球的制备工艺[J]. *中草药*, 2015, 46(1): 38-42.
- [32] 张玉霞, 辜鹏程, 田睿, 等. 酶降解-时滞型载姜黄素结肠定位胶囊的体外释药研究[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(16): 1670-1673.
- [33] 江涛, 李卫平, 雷健, 等. 天然多糖作为结肠定位给药系统材料的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(23): 2199-2202.
- [34] Rubinstein A, Tirosh B. Mucus gel thickness and turnover in the gastrointestinal tract of the rat: response to cholinergic stimulus and implication for mucoadhesion[J]. *Pharm Res*, 1994, 11(6): 794-799.
- [35] 陈慧云. 口服结肠靶向给药系统研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2009, 25(13): 2017-2019.

(收稿日期: 2017-01-12 修回日期: 2017-04-10)

(编辑: 余庆华)