

口服结肠靶向制剂中辅料的应用

胡万杨¹, 咎日增^{2*}

(1. 浙江中医药大学, 杭州 310053; 2. 武警浙江省总队杭州医院, 杭州 310051)

[摘要] 目的: 介绍辅料在口服结肠靶向制剂中的应用, 为更深入的研究提供参考。方法: 通过查阅国内外大量相关文献, 对常用于口服结肠靶向制剂的几种辅料及其相应的释药系统进行分析概述。结果: 辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分, 在口服结肠靶向制剂的发展和生产中起关键作用。结论: 辅料的选择对制剂的结肠定位起至关重要的作用。

[关键词] 结肠靶向给药; 辅料; 中药

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)10-0210-04

Application of Excipients for Oral Colon-targeting Drugs

HU Wan-yang¹, ZAN Ri-zeng^{2*}

(1. Zhejiang Chinese Medicine University, Zhejiang 310053, China; 2. Hangzhou Hospital of Zhejiang General Team Hospital of Armed Police, Zhejiang 310050, China)

[Abstract] Objective: To introduce the application of excipients for oral colon-targeting drugs, and to provide the reference for future research. **Method:** Through studying a great number of relevant literatures home and abroad, the authors analyses and outlines several kinds of commonly used excipients and their corresponding delivery systems. **Result:** Excipient is an important component and the basic material of pharmaceutical preparations. It plays a key role in the development and production of oral colon-targeting drugs. **Conclusion:** The choice of excipients plays a vital role for colon-targeting.

[Key words] colon-targeting drug delivery; excipient; herbal medicine

口服结肠靶向给药系统 (oral colon-targeting drug delivery system, OCTDS) 是 20 世纪 90 年代后期发展起来的新型给药方式。OCTDS 通过药物传输技术, 使药物口服后在上消化道(胃、十二指肠、空肠、回肠前端)不释放, 运送到人体回盲部后开始崩解或蚀解释放。同时, 它通过控制制剂中药物的释放度和释放部位来改变药物在体内的动力学性质, 从而增强药物对靶的选择性, 使药物在人体结肠发挥局部或全身治疗作用。

1 辅料在结肠靶向制剂中的作用

制剂中药物是主体, 决定着整个制剂的疗效。辅料则保

证药物在体内按一定的速度, 在一定的部位释放。OCTDS 中的辅料不仅关系到结肠靶向制剂的成型, 而且关系到制剂的性质、质量以及能否达到靶向定位释放并发挥疗效的预期目的^[1]。因此如何选择合适的辅料使药物能够通过上消化道而不被溶解, 到达结肠后开始释放, 是口服靶向制剂研究的关键。

2 口服结肠靶向制剂中辅料的应用

2.1 时滞型结肠定位释药包衣制剂中的辅料 时滞型结肠定位释药包衣是一种新型的药物释放系统, 它根据药物在小肠的运转时间相对胃的排空时间恒定的原理, 预算药物到达结肠的时间, 用不同材料包衣药物。当包衣材料遇水时, 其中的水溶性材料溶解, 使衣膜中形成微小孔洞。水分逐渐由孔洞渗入片芯, 致使片芯中的药物吸水膨胀但不能通过衣膜。当膨胀达到一定阈值, 药物胀破衣膜突释而出并在回肠末端释药。常用的时滞型包衣辅料有羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙基纤维素 (EC)、醋酸纤维素 (AC)、肠溶型聚丙烯酸酯 (Eudragit) 等。HPMC 是一种亲水可膨胀的非离子型纤维素醚, 具有较强的抗敏性和代谢惰性一般作为内层时滞

[收稿日期] 20100220(003)

[基金项目] 浙江省科技厅资助项目(2007C33048)

[第一作者] 胡万杨, 研究生, 研究方向: 中药药剂学, Tel: 13516810908, E-mail: hwyok1985@163.com

[通讯作者] * 咎日增, 教授, 主任药师, 研究方向: 中药新制剂, Tel: 13605708036, E-mail: zanrizeng@163.com

性材料,能在小肠膨胀阻止药物释放;而 EC, AC 等疏水性好,在胃内溶解度较小,到达小肠后易形成膜孔,药物可通过膜孔扩散释放。

已成功上市的 5-氨基水杨酸结肠缓释制剂(商品名:艾迪莎)就是一种时滞型结肠靶向制剂,它以肠溶型的 Eudragit 为内层,高黏度的 HPMC 为中间层,最外层再用胃溶型的 Eudragit 包衣,通过控制肠溶型和胃溶型的 Eudragit 这 2 种外包控释材料比例,使药物到达空肠和结肠后缓慢释放。

根据结肠对药物吸收较缓慢的生理因素,利用时滞型辅料来控制药物在结肠释放,从而制备出时滞型口服结肠靶向制剂的方法是可行的。但由于影响药物靶向性释放及其局部生物利用度的因素较多,目前发展较缓慢。

2.2 pH 依赖型结肠定位释药包衣制剂中的辅料 人体胃肠道的 pH 由低到高逐渐递增,其中结肠 pH(7~8)相对较高,因而选择适宜的、pH 敏感的、在结肠可溶解的材料包裹药物就成为制备此种制剂的关键。作为一种阴离子聚合物, Eudragit 分子内含有羧基基团,随着 pH 的升高,聚合物分子因离子化而逐渐溶解,分子内羧基的比例增大,致使分子溶解所需的 pH 也随之增高,从而实现了药物在 pH 较低的胃液中不溶解而在到达小肠后开始逐渐溶解的目的。

杨明等^[2]人综合了国外用于制备 pH 依赖型结肠包衣材料,采用溶解性能与国外 Eudragit S100 相似的 Eudragit 为主要包衣材料,并采用了硫酸钡造影技术进行制剂体内释放度的评价,结果表明 pH 依赖型中药愈肠宁结肠靶向片在 8 名志愿者体内均能完整达到回盲部或升结肠,并在上述部位释放出药物。潮州药用胶囊厂研制的“通便通胶囊”也是用 pH 敏感的丙烯酸树脂类包衣的胶囊,靶向结肠给药,治疗便秘的效果较佳。

然而 pH 依赖型结肠靶向给药系统受聚合物的溶解度、衣膜的厚度、胃肠道 pH 个体差异,等诸多因素的影响,所以目前对 pH 依赖型靶向制剂的研究主要集中于混合辅料的应用。

2.3 酶依赖型结肠定位释药包衣制剂中的辅料 结肠内有众多的菌群,能产生独特的酶系来催化多种高分子材料降解。利用这些高分子材料做为药物载体进行包衣,可使药物在上消化道因缺乏酶而不能溶解,到达结肠后在特异性酶的作用下药物开始溶解释放并吸收。目前,这类的靶向材料以偶氮聚合物和多糖聚合物为主。

偶氮化合物是一种含有氮氮双键的高分子材料,氮氮双键在偶氮还原酶的作用下断裂,聚合物降解^[3]。但偶氮化合物合成的方法复杂,药物与载体之间只能一一对应,且反应的副产物是否具有致癌性还需要进一步确定。除此之外,偶氮化合物在结肠内降解速度较慢,一般须 6~8 h,药物是否能全部释放还待进一步研究,这一系列的问题都影响着偶氮化合物的实际应用和发展。

多糖类聚合物作为一类新型的结肠靶向材料,正引起越来越多的关注。这类化合物主要有:直链淀粉、壳聚糖、果

胶、瓜尔豆胶等。在直链淀粉的包衣液中加入 EC 既可抵御胰岛素-淀粉酶的作用,又可避免直链淀粉在胃肠液中膨胀。壳聚糖能被结肠粘膜上高浓度的溶菌酶特异性降解。Berthold 等^[4]用戊二醛进行交联制成的交联壳聚糖,提高了壳聚糖在上消化道的耐受性。刘晓华等^[5]以紫草、丹皮、黄芪等中药为组方,以果胶钙为药物载体,再加入 Eudragit L30D 制成的酶控型制剂旨在对中药结肠靶向给药系统进行一个初步的研究,以考察中药制备结肠定位释放的可能性。其人体结肠定位、释药实验的考察结果表明,该靶向给药系统有能力携带药物穿过胃、小肠,送药物到达结肠,定位释放,使病变区处于高浓度维持,有利于慢性溃疡性结肠炎的治疗。瓜尔豆胶常与丙烯酸树脂混合作为片剂的包衣材料,避免了辅料亲水性和膨胀性过大而在上消化道提前释放的缺点。体外试验^[6]证明,该混合材料不仅疏水性增强,且仍能为结肠细菌所降解。

2.4 压力依赖型结肠定位释药包衣制剂中的辅料 人体胃肠道蠕动会产生压力,制剂在消化道上部由于消化液的大量存在,缓冲了所受的压力。至结肠后,大量的水分和电解质被重吸收,导致肠内容物的黏度增大,药物因不能耐受结肠蠕动产生的压力而崩解释出。依此原理, Muraoka M 等^[7]将药物用聚乙二醇(PEG)溶解,注入内表面涂有厚度为 40 μm EC 的明胶胶囊内,制成压力控制型结肠靶向胶囊。当制剂进入体内后明胶层立即溶解,PEG 在体内溶化,胶囊壳破裂形成 EC 膜,整个制剂成球状在胃肠道中运转,到达结肠后肠压的增大使 EC 膜破裂,药物随之释放出来。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^[8]。故而,选择一定厚度的 EC 膜是该给药系统的关键。

3 辅料的联合应用

药物不论是以时间依赖型、pH 依赖型、酶依赖型还是压力依赖型释药系统形式存在,在胃肠转运过程中都会受到胃肠道 pH、胃的排空时间、排空速率等个体差异的影响,以至于不能精确定位。因此在工艺处方设计中,常将以上 4 类系统的辅料综合使用,以保证药物在结肠释放,增加结肠给药的稳定性和可靠性。

3.1 pH-时滞型结肠定位释药包衣制剂中的辅料 AstraZeneca 公司开发的布地奈德骨架时空型 Entocort™ EC 胶囊是一种联合了 pH 依赖型和时控型结肠靶向原理的控释制剂,其颗粒经过 EC 包衣处理,使药物在胃液中不释放,到达十二指肠后开始(即 pH > 5.5)溶解。含有布地奈德的骨架颗粒以时间定位的方式控制药物释放进入结肠上部。这种制剂克服了单一靶向给药系统辅料可能受个体差异的影响出现的提前释放或延迟释放的情况,具有显著的结肠释药特征。

马劲等^[9]研究时滞和 pH 敏感结合型结肠靶向制剂复方盐酸小檗碱结肠定位薄膜包衣片时,以 PEG6000 为片芯的增塑剂,乙基纤维素水分散体(Surelease)和一定量的 PVP

(调节时滞层衣膜的水渗透性)为时滞层包衣材料,肠溶丙烯酸树脂 Eudragit L100 与 Eudragit S100 为 pH 敏感层材料先后包衣。其体外释放试验表明包衣片可基本达到结肠定位释药的预期效果。

3.2 pH-酶依赖型结肠靶向系统辅料 这类系统中最具代表的要属 CODESTM 技术^[10],它在设计上主要是以活性成分、多糖和其他辅料为片芯,胃溶性聚合物 Eudragit 为紧挨片芯的包衣层,最外层是肠溶衣,中间是 HPMC 隔离层,用来阻止两者可能发生的相互作用。在 pH < 5 胃液中,药物因 CODESTM 肠溶衣的保护而不溶。进入 pH > 6 的小肠后,肠溶衣和隔离层开始溶解,只剩最里层的酸溶性包衣层。到结肠时,片芯内的多糖被结肠内的细菌降解,透过酸溶性包衣层扩散出来,并被结肠细菌产生的酶降解为有机酸,使周围环境 pH 降低,酸溶性包衣层溶解,接着药物便释放出来^[11],避免了 pH 依赖型和酶依赖型给药系统存在的固有问题。

林珂等^[12]采用喷雾包衣与压制包衣结合的方法制备 pH-酶双重敏感的难溶性药物兰索拉唑口服结肠定位片(LPZ-CI)。酶敏感层由瓜尔和 -环糊精、羟丙基- -环糊精(1:1)加入适量的 PVP 干粉和硬脂酸镁压制而成;pH 敏感层由 Eudragit 和 (1:4)混合加入适量的邻苯二甲酸二丁酯作为增塑剂,喷雾包衣而成。体外释放实验满足药物溶出和精确定位结肠的要求。

李雪等^[13]以壳聚糖和聚丙烯酸树脂为包衣材料,通过对酶降解材料的筛选以壳聚糖为酶敏感层,Eudragit - Eudragit (1:1)并加入一定量的增塑剂和抗黏剂为肠溶层进行包衣。结果,鞣酸小檗碱结肠定位包衣片的体外释放度满足结肠定位制剂的要求。

4 辅料在中药复方口服结肠靶向给药制剂中的应用

大量研究表明,中药全方位、多靶点调节对应于结肠发病机制的复杂性,它能通过药物配伍产生全方位的整体综合疗效^[14]。而且中药制剂在治疗某些疾病,特别是在肿瘤的治疗上具有疗效确切、毒副作用低、提高其顺应性等方面的优势。将中药制成 OCTDS 不仅可以避免某些药物在胃肠道被破坏及肝脏分解的不利影响,而且可以使药物以较高浓度分散于整个结肠,对肠道疾病的治疗极为有利。冯果等^[15]人选择 Eudragit S100 为结肠包衣材料,制备了用于治疗痢疾、慢性溃疡性结肠炎等疾病的 pH 依赖型白头翁汤结肠靶向片。其体外释放度试验结果证明在人工胃液 2 h 溶出液中未检测到指标性成分,在人工小肠液 4 h 两指标累积溶出率均小于 5%,而在人工结肠液 1 h 两指标累积溶出率均达 90% 以上。从而证明了该片剂能达到结肠定位释药的目的。王玉蓉等^[16]人根据中医临床上常用口服药物与灌肠相结合治疗结肠病变的给药方式,以临床经验方为研究对象,结合用药部位的时滞效应和 pH 特点,对黄芪、盐酸小檗碱、金银花、补骨脂、木香等 6 味中药的组方进行新制剂的研制,制备了 pH 依赖型肠安康胶囊,其体外释放试验考察结果表明,肠安康胶囊采用 Eudragit 肠溶衣料处理,具有一定的延缓释药

的作用。

由于中药的基础研究(包括中药的物质基础、制剂工艺、稳定性、药效学评价、药物动力学与体内分布等)尚不够深入,中药 OCTDS 研究还处于起步阶段。不论是从制备方法还是从辅料的使用上来说,中药 OCTDS 的研究都相对单调。如何选择合理的分离纯化方法,如何从现有的西药结肠靶向制剂辅料中筛选出适合中药特点的辅料就成了中药 OCTDS 成功的关键。

5 结语

近年来 OCTDS 在制剂学和靶向材料研究等方面都取得了很大进展,其中一些已用于临床并形成商品,显示了可喜的前景。但中药复方靶向制剂的研究甚少,主要是因为处方药味多、成分复杂。加之药物的释放与胃的排空速率、食物类型、药物微粒大小等因素有关,差异较大。因此,在制备过程中需要综合考虑各种因素的影响。根据结肠部位的特殊生理环境开发出的时滞型、pH 依赖型、酶依赖型和压力依赖型释药系统及其辅料在结肠定位方面虽然具有的一定的优势,但也存在着不足:时滞型释药系统充分利用了药物在结肠吸收较慢且相对稳定的特点,但因其受体内外因素较多,目前单独应用的实例较少;pH 依赖型释药系统是结肠定位最简单的方法之一,而且成本低,配置方便,是目前国内外最常用的结肠靶向给药方式,但其包衣处方需根据不同药物的特点进行研究,加之释药程度受个体差异等诸多因素影响,其结肠定位效果有待进一步改进;酶依赖型释药系统较理想也是近几年结肠给药的研究热点,受个体差异等因素的影响较小,特异性好,定位准确,但所用载体在结肠降解速度一般较慢,药物生物利用度较低;由于人体结肠的压力受各种因素的影响变化很大,压力型释药系统单独应用的实例也相对较少。针对上述结肠靶向给药方法的局限性进行大量研究工作,开发出的 pH-时滞型结肠靶向系统和 pH-酶依赖型结肠靶向系统,在一定程度上避免了各给药方式单用存在的固有问题,同时提高了结肠靶向给药系统的稳定性和可靠性。尽管这些研究取得了一定的进展,但是对中药结肠定位释药行为的控制还是不够理想。从某种意义上讲,辅料的发展水平在很大程度上决定了制剂的发展水平。因此要提高口服结肠靶向制剂的研制水平,必定要提高相关辅料的研制和生产水平。

[参考文献]

- [1] 杨明,邱雪兰,李智,等. 中药口服结肠靶向给药系统的展望[J]. 中成药, 2004, 26(10): 851.
- [2] 杨明,谢兴亮,马鸿雁,等. pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片的制备及体内外释放评价[J]. 中草药, 2006, 37(5): 680.
- [3] 刘辉. 口服结肠靶向给药系统研究进展[J]. 中国药师, 2008, 11(2): 167.
- [4] Berthold A, Cremer K, Kreuter J. Influence of

- crosslinking on the acid stability and physicochemical properties of chitosan microspheres [J]. *Pharma Sci*, 1996, 6: 358.
- [5] 刘晓华, 张钧寿, 李纯球, 等. 中药结肠靶向给药研究 [J]. *中成药*, 2001, 23(12) : 859.
- [6] 莫韞, 张钧寿. 结肠靶向给药系统研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 1999, 8(6) : 368.
- [7] Muraoken M, Hu Z, Shimokawa T, et al. Evaluation of intestinal ressure-controlled colon delivery capsule containing caffeine as a model drug in human volunteers [J]. *J Cotrolled Release*, 1998, 52(1/2) : 119.
- [8] 孙锡维, 周芝芳, 孙洁胤. 结肠靶向给药制剂的新进展 [J]. *中国现代应用药学杂志*, 2002, 19(3) : 196.
- [9] 马劲, 王玉蓉, 肖饶. 薄膜包衣法制备中药复方结肠定位定时片 [J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(10) : 708.
- [10] Masataka K, Shunsuke W, Hitoshi K, et al. Studies on lactulose formulations for colon-specific drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2002, 249: 33.
- [11] 黄健, 高春生, 梅兴国. 新型结肠靶向给药系统 [J]. *国外医学·药学分册*, 2002, 29(5) : 703.
- [12] 林珂, 赖会明, 涂莉, 等. 难溶性药物兰索拉唑口服结肠定位片的制备及体外释药性 [J]. *华西药学杂志*, 2008, 23(4) : 394.
- [13] 李雪, 金描真, 王晓明, 等. 鞣酸小檗碱口服结肠定位包衣片的制备及体外释药性 [J]. *广东药学院学报*, 2009, 25(3) : 221.
- [14] 李占永, 岳学莲. 中药复方化学成分研究近况 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 1996, 2(1) : 41.
- [15] 冯果, 刘文. pH 依赖型白头翁汤结肠靶向片的制备及体外释药性的评价 [J]. *中国民族民间医药杂志*, 2008, 17(8) : 3.
- [16] 王玉蓉, 阎惠俊, 杨春梅. pH 依赖型肠安康胶囊的体外释药性的评价 [J]. *北京中医药大学学报*, 2004, 27(1) : 36.

[责任编辑 蔡仲德]

(上接第 209 页)

- [16] 王旭东, 徐爱. 使氟必洛芬分散片的制备及质量控制 [J]. *解放军药学学报*, 2003, 19(4) : 280.
- [17] 臧志和, 张丽莎, 陈代勇, 等. 正交试验筛选西米替丁分散片的处方 [J]. *华西药学杂志*, 2001, 16(4) : 319.
- [18] 胡容峰, 朱家壁, 彭代银, 等. 综合评分法优化银杏叶分散片处方 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(2) : 7.
- [19] 谢称石. 几种新型辅料在蔡普生分散片中的应用 [J]. *江西中医学院学报*, 2001, 13(2) : 75.
- [20] Vandercam B, Gibbs D, Valtonen M, et al. Fluconazole orally dispersible tablets for the treatment of patients with oropharyngeal candidiasis [J]. *J Int Med Res*, 1998, 26(4) : 209.
- [21] Bayer A J, Day J J, Finucane P, et al. Bioavailability and acceptability of a dispersible formulation levodopa-benserazide in parkinsonian patients with and without dysphagia [J]. *J Clin Pharm Ther*, 1988, 13(3) : 191.

[责任编辑 仝燕]