

结肠靶向给药系统的研究现状及展望

刘德文^{1,2}, 王锦玉¹, 刘晓谦¹, 马振山¹, 王琳¹, 仝燕^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医学院, 南昌 330006)

[摘要] 文章主要从结肠靶向给药系统的理论依据、制备方法、辅料应用和评价方法等方面进行阐述和总结, 在有关系统分类方面比以往的文献中划分的更细致, 同时笔者着重就目前结肠靶向给药系统所存在的缺陷以及今后发展的方向提出了自己的观点, 以便为以后从事相关研究的科研工作者提供参考与依据。

[关键词] 结肠给药; 靶向系统; 系统分类; 评价方法

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)10-0199-05

Research Situation and Prospect of Colon Targeted Drug Delivery System

LIU De-wen^{1,2}, WANG Jin-yu¹, LIU Xiao-qian¹, MA Zhen-shan¹, WANG Lin¹, TONG Yan^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] This paper describes the aspects of colon targeted drug delivery system, including the theoretical basis, the preparation methods, the application of supplementary materials, the evaluation methods and so on. Compared with the past references, more details in the classification of the system are included. The shortcomings of the current colon targeted drug delivery system are analyzed and the direction for future development is pointed out. It may provide a reference and a basis for researchers concerned.

[Key words] colon drug delivery; targeting system; system classification; assessment method

结肠靶向给药(CTDD)主要是通过药物传输系统,使药物口服后,在上消化道不释放,将药物输送至人体回盲部后开始崩解或蚀解并释放出来,而在大肠发挥局部或全身治疗作用^[1]。自20世纪90年代以来,结肠靶向给药系统已越来越受关注,形成了多种给药类型,并且开发出了许多靶向性材料,虽然这其中受到了技术本身的限制以及相关客观条件的约束,但是从目前开发的专利和产品的市场反应来看,CTDD研究还是具有很大的潜在价值的,这些都有待于科研工作者进一步去研究。笔者对这些年以来有关CTDD的研

究概括如下。

1 结肠靶向给药系统研究理论依据

1.1 生理学基础 胃肠道中的内环境非常适合用于靶向给药,胃肠道中pH逐渐递增,结肠中pH相对较高,为pH依赖型结肠靶向制剂的生理学基础;结肠中存在高浓度的肠道微生物,某些多糖的交联化合物易受结肠微生物降解,具有良好的结肠靶向性;结肠中的水分少,内容物稠度高,肠蠕动对药物产生直接压力,容易使药物破裂,是开发压力依赖型结肠靶向给药的生理学基础;药物在小肠中转运时间较长且相对恒定,为时间依赖型结肠靶向给药的生理学基础^[2]。随着对结肠生理学的进一步研究,结肠靶向给药制剂也必将得到更大的发展。

1.2 临床应用特点 结肠靶向给药的临床应用特点是非常的突出,主要包括以下几方面^[2]: 有些药物在结肠处不容易酸破坏或者被酶代谢;有望解决蛋白多肽类药物的生理屏障问题;药物在结肠释放可以对一些急、慢性病起脉冲作用;杀肠虫药和结肠诊断试剂的结肠释放可减小剂量和副作用;治疗结肠位置的疾病可以直接在病变区释放;治疗结肠直肠癌,可提高疗效以及减少药物对胃肠道的刺激

[收稿日期] 20100311(007)

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项-综合性中药新药研究开发技术大平台(2009ZX09301-005);“重大新药创制”科技重大专项-中药生产技术与过程控制技术标准平台(2009ZX09308-003)

[第一作者] 刘德文, 硕士, 研究方向: 中药药剂, Tel: 010-84027721, E-mail: wdl122000@163.com

[通讯作者] * 仝燕, 研究员, 研究方向: 中药新剂型, Tel: 010-84027721, E-mail: tongyan1012@sohu.com

和毒副作用。

1.3 设计原理 结肠靶向给药系统的设计原理主要就是基于结肠的生理学基础以及临床应用特点,也正因为此才使得结肠靶向给药剂型研究的不断向前发展,结肠靶向给药系统的分类也更加详细,笔者现将其分为 10 种,分别是时滞型,酶控型, pH 依赖型,压力依赖型,脉冲式,直接靶向于结肠巨嗜细胞核 M 细胞型,生物黏附型,自调型,有机酸诱导型,时间、pH 依赖、以及酶或细菌降解联合应用型。

1.3.1 时滞型 研究表明,尽管胃排空时间极不规则,但是在小肠段物质的转运时间相对要更稳定,一般为 3 ~4 h^[3],这就是时滞型系统的设计原理。目前市场上时滞型系统相对比较多,发展和迅速,如 Pozzi 等^[4]制备硫酸沙丁胺醇“定时钟”药物运释系统; Searle^[5]公司的维拉帕米渗透泵片;肖云彩^[6]研制的茶碱脉冲释药微丸等。目前为止该系统研究比较成熟,但由于个体差异较大,所以应用时局限性也大。

1.3.2 酶控型 这一系统的设计是因为在结肠部位存在一些特有的微生物,它可以产生酶用来降解某些特定的聚合物,并且酶的特异性较强^[5],这就使得药物可在结肠中定向释放。该系统载体材料选择性比较广,材料的稳定性高,但同时载体材料降解速度较慢,可能导致生物利用度低^[7]。总体来说应用前景还是不错的,例如美沙拉秦结肠靶向给药胶囊^[8], Lorenzo-Lamosa 等^[9]用壳聚糖制成微球后用肠溶聚合物包衣制成靶向制剂等都是利用结肠内酶的特异性而设计的。

1.3.3 pH 依赖型 通常生理条件下,结肠处的 pH 较小肠高, pH 依赖型结肠靶向给药制剂就是利用结肠的这一生理基础来设计的,其主要手段是用 pH 敏感材料进行包衣的方法来实现^[10]。该系统的优缺点比较明显,优点为设计简单、成本低、配置方便等,缺点为由于聚合物包衣易受食物、肠道 pH 影响,偶尔有排片现象,而且个体差异性也比较大^[5]。如通便通胶囊^[11]、史克-比彻姆公司的 AsacolTM、结肠定位胶囊就是利用药物在人工胃液、人工肠液中不崩解,而在结肠的环境中才能崩解而定向释放。

1.3.4 压力依赖型 根据一般的生理学知识可以知道,人体胃肠道蠕动会产生压力,同时由于胃和小肠中有大量消化液的存在可缓冲物体受到的压力^[12];但是在结肠中,水分是被大量的吸收了,所以肠道蠕动对药物会直接产生压力,从而容易使药物破裂,这就是压力依赖型系统的设计思路。如 Muraoka 等^[13]研制的压力依赖型结肠释放胶囊就是利用这个原理来设计的。该系统安全、生物利用度高^[11],虽然目前该系统的研究还处于起步阶段且过于集中,但开发前景还是很被看好的。

1.3.5 脉冲式 将药物、示踪物、对电磁或超声波敏感的材料及相应的高分子材料制成微球等类型,使其在胃肠道稳定^[5],是本系统的立足点。如治疗溃疡性结肠炎药物布地奈德的结肠靶向脉冲片^[14]就是利用这一特点来开发的,但目前为止市场上还没有该方法设计的药物。脉冲式系统特别

适应于结肠癌的治疗,可能从根本上控制化疗对胃肠及全身的毒副作用^[12],同时它的临床应用又很复杂。

1.3.6 直接靶向于结肠巨噬细胞和 M 细胞型 此类系统对组织及身体的损伤很低,但对疾病的治疗作用又高于同类药物标准水平,目前该系统的研究还处于初级阶段,适用范围比较狭窄。该系统主要是利用可直接靶向于巨嗜细胞和 M 细胞的含糖皮质激素的新型微球来完成的。如 Nakase 等^[15]运用液体二次乳化法,研制的一种含糖皮质激素的新型微球,此微球可直接靶向作用于患结肠炎小鼠的巨噬细胞和 M 细胞,从而达到治疗的目的。

1.3.7 生物黏附型 控制释药时间使系统到达人体回盲部后开始崩解或释放,再发挥其黏膜作用,从而最大限度地避免药物与消化液的接触,这就是生物黏附型系统的设计原理^[16]。应用该系统无毒副作用、成本也比较低、药物的局部浓度高、且在控制生物有效性同时可控制药物释放。例如在 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺与岩糖藻胺中加入偶氮芳香交链剂制备的生物降解的 pH 敏感凝胶^[17]。

1.3.8 有机酸诱导型 此系统的作用机制是水通过渗透作用穿过包衣膜进入释药系统内,溶解药物和有机酸,使得包衣膜内渗透压增加,促使药物释放^[10]。药物释放显著增加,且释放迅速,这使得该系统有可能成为口服缓控释制剂的替代途径,不过在对有机酸选择方面显得非常重要,甚至部分有机酸对身体本身有一定的伤害。应用如 Shiji^[18]研究发现在微丸中加入有机酸,可以使药物在乙状结肠中迅速释放。

1.3.9 自调式 先利用羧肽酶和结肠癌细胞结合,再水解前体药物,游离药物从而再杀灭癌细胞^[1,5],如甲氨蝶呤前体药物有很好的杀灭 HT-29 细胞的活性。该系统药物针对性很强,对正常细胞无明显毒性,特异性较高,应用比较狭窄,主要的市场前景集中在杀灭癌细胞和降低抗癌药物毒性方面,其他方面的应用还没有涉及。

1.3.10 时间、pH 依赖、以及酶或细菌降解联合应用^[19] 在实际的应用中,常常可以发现:由于胃排空时间的影响,仅仅利用时滞型系统的原理来达到结肠靶向给药难度比较大,所以为了减少胃排空的影响,逐渐形成了一种新的系统,该系统结合时滞型、pH 依赖型和酶控型等多种方法联合使用的系统。该系统比较全面,药物释放准确度很高,这也使得在实际操作时比较复杂,影响因素比较多,对各方面技术的要求很高。如多层膜控释微丸可实现消化道定位脉冲释药、Rasmann 等^[20]人将果胶、Eudragit NE 和 Eudragit RL 作为包衣材料采用双重控制,达到结肠释药的目的。

除了以上的系统外,在查阅文献时发现了其他的分类方式,例如黄健等^[21]提出的 4 种系统,分别是 CODESTM技术、肠压控制型结肠释药胶囊、基于果胶和半乳甘露聚糖包衣的结肠给药系统以及偶氮水性凝胶;其中 CODESTM技术、基于果胶和半乳甘露聚糖包衣的结肠给药系统在 P. Kumar 等^[7]发表的综述中也有提及,除上 2 种外 P. Kumar 等对结肠靶向给药系统的分类还有 pH 依赖型、时滞型、压力依赖型、酶控

型以及 3 个新的系统—微生物触发的渗透泵、微海绵靶向结肠给药系统、外源凝集素和尼奥甘氨酸偶联物。

2 制备方法

2.1 包衣 利用胃肠道 pH 的变化, 控制药物在胃和小肠中不释放, 而在小肠末端和结肠中, 包衣材料溶解并且释放出药物, 从而达到结肠靶向给药效果。偶氮聚合物、直链淀粉、果胶等都可作包衣材料来制备结肠靶向给药系统^[22]。不过由于胃肠道中 pH 并非连续增加, 所以靶向特异性不是很强。

2.2 制备骨架片 Rubinstein A^[23] 以及魏秀莉等^[24] 将水溶性果胶制成难溶性果胶钙作为药物载体, 将药物与果胶钙制成骨架片, 骨架片中的果胶钙在结肠细菌中的果胶水解酶的作用下水解并释放药物产生治疗作用。该方法制备比较简单, 体外评价效果不错, 但其体内研究还有待去填补。

2.3 前体药物技术 前体药物技术是将活性成分由一个可被结肠内细菌酶裂解的化学键连接到载体上形成前体药物的方法, 前体药物包括低分子偶氮前体药物, 聚合物偶氮前体药物和葡萄糖苷酸前体药物等。目前制备结肠靶向前体药物主要方法有: 药物与葡萄糖苷酸结合形成前体药物^[25]: 形成的前体药物具有分子量高、亲水性强的特点, 降低了生物膜的通透性, 且又不会被小肠、胃酶水解, 而到达结肠后, 则可以再结肠糖苷酶的作用下水解释放药物, 最后被结肠黏膜吸收或者作用于相关炎症部位; 偶氮双键靶向黏附前体药物^[26]: 用偶氮水杨酸时可在避免磺胺吡 副作用的同时释放 5-氨基水杨酸治疗结肠炎。

2.4 生物黏附技术 生物黏附法是通过适宜的释药技术, 使药物口服后避免在消化道释放, 但进入回盲部后崩解或释放含药微粒, 并使该微粒黏附于结肠黏膜的表面, 从而释放出包裹在其内部的药物, 此方法可以提高药物局部浓度和生物有效性、稳定性高、释放和吸收速度更快更精确^[1, 16, 27]。

有关结肠定位给药的制备方法的研究还是比较多的, 在国内此方面申请的相关专利也有很多。如天津润拓生物技术有限公司的一种畜禽使用的氟苯尼考结肠靶向丸剂制备方法; 中国医药研究开发中心的硝基咪唑药物结肠靶向制剂及制备方法; 北京双鹤的柳氮磺胺吡 结肠定位控释片的制备方法等。

3 辅料的应用^[28-29]

在结肠靶向给药研究中, 辅料占有不可替代的地位。目前就这方面的研究主要停留在传统的结肠靶向给药系统中, 笔者就时滞型、酶控型、pH 依赖型 3 种系统中辅料的应用进行了总结。

3.1 时滞型给药系统辅料 在时滞型释药系统中, 常用的辅料有: 乙基纤维素 (EC)、醋酸纤维素 (AC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 等。其中 HPMC 安全无毒, 溶于水, 一般可作为内层滞性材料, 如硫酸沙丁胺醇胶囊、Ketoprofen 片和 5-ASA 微丸; 而 AC, EC 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。如美多洛尔渗透泵、布地奈德微丸等。

3.2 酶控型给药系统辅料 酶控型系统的制备方法有 4 种, 在采用不同的制备方法时, 所用的辅料不一定相同, 这也使得药物释放的效果各不相同。如 Naproxen 葡聚糖前药中加葡聚糖类生物利用度可达 90%、甲苯达唑中加瓜尔胶可使生物利用度达 95% 以上、吲哚美辛骨架片中加果胶钙 2 h 可释放 30%、对乙酰氨基酚片剂中加果胶及乙基纤维素 8 h 释放 50%, 5-ASA 前体药物中加含偶氮类聚合物和 5-氨基水杨酸控释小丸中加乙基纤维素 / 直链淀粉都可使药物在 10 h 内释放完全等等。

3.3 pH 依赖型给药系统辅料 目前, pH 依赖型给药系统主要是运用 pH 敏感材料进行包衣的方法来实现的。常用的包衣材料可分为单一及混合 2 种类型。单一型如 5-ASA 包衣片剂中加 Eudragit L; 混合型如胰岛素包衣微球中加 Eudragit S100/L100、吲哚美辛包衣小丸中加 Eudragit RS100/E100、TARGIT 包衣胶囊中加 Eudragit SL/Eudragit S 等。

除了以上 3 种结肠靶向给药系统中应用的辅料外, 在压力控制型结肠靶向给药系统中也有相应的辅料应用, 以及在最近的一些新型结肠给药系统中也有, 目前对于结肠给药系统中应用辅料的研究还处于相对初级阶段, 许多新的辅料还有待开发。

4 结肠靶向给药系统评价方法

结肠给药系统的质量评价方法因具体剂型不同而有各自的规定, 其中主要运用的评价方法有体内评价法和体外评价法。

4.1 体外评价方法 在评价结肠靶向给药系统时大多采用的是传统的体外溶出评价方法, 在美国药典中共收录了 4 种体外溶出评价方法: 转篮法、桨法、流通池法以及 Bio-Dis 法。这些传统的体外评价方法都存在一定的缺陷性, 通常只能对方剂设计提供聚合物包衣的水平、片芯的降解时间等一些一般的物理化学参数, 在实际应用时应进行相应的改进^[21]。然而传统体外评价方法在测定一些比较简单的控释系统时用起来还是可以达到要求的。比如杨明等^[30] 在利用桨法评价 pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片时就取得了很好的实验效果。但目前在实际的应用中, 大多采用的是体外溶出改进法, 这主要有两种方式^[1]。

4.1.1 溶出介质内加入盲肠内容物 为克服传统溶出实验的局限性, 可将动物盲肠内容物加入到溶出介质中, 例如 Rubinstein^[23] 等所进行的体外模拟结肠菌丛酶的实验就充分证明了这点。总之, 使用动物盲肠内容物进行溶出实验, 对于筛选以生物降解性多糖为基础的结肠靶向给药系统非常有意义。

4.1.2 模拟肠内生物环境 对酶控型结肠给药系统进行体外替代评价的另一种方法是在无氧条件下, 用调和发酵器对给药系统和结肠菌一起培养。此外还有加酶法溶出实验和加入排泄物溶出性实验, 如为模拟人类肠道微生物环境, 构造的一种 5 步多室反应器 (SHIME)。

4.2 体内评价方法^[1, 10, 21-22] 在实验研究中, 当结肠靶向给

药系统得到有效地体外溶出结果后,就开始进行体内评价,这主要是针对药物释放的靶向专一性,并由此获得相关的药代动力学参数。

4.2.1 动物研究实验 就普通制剂的体内评价而言,大多是通过血药浓度、相应酶的活性等的测定来进行评价,为了恰当模拟人体结肠生理环境,一般要选择合理的动物模型,这主要是要考虑处方特点以及药物触发机制。

4.2.2 -闪烁扫描法 一种能直接监测药物制剂在体内转运时间及崩解部位的方法。随着 -闪烁扫描法在药物制剂研究中应用的增多,形成了一种新的试验方法——药物闪烁扫描法。-闪烁扫描法可对制剂的胃排空时间、小肠转运时间及滞留时间、制剂的崩解部位及滞留时间等进行直观和定量的测定,而且适用的范围也比较广。本法的不足之处在于其不能确定结肠给药系统在体内的降解机制。

除了 -外,其他的元素也可以用于药物闪烁扫描法中,如¹⁵²Sm, ¹¹¹In等。相关的研究有: Wilding^[31]等人以¹¹¹In为标记物对卡托普利脉冲释放制剂进行了24 h的人体内研究; Pozzi^[4]等人利用⁹⁹Tc标记胃肠道部位,以¹⁵²Sm标记片剂对时钟系统进行的人体内研究等。

5 应用及其发展前景探讨

近年来随着科学技术的不断发展,研究的不断深入,结肠靶向给药已取得了很大的发展,临床应用越来越广。同时综合结肠靶向给药的实际应用,如研究中的结肠炎栓、替硝唑结肠定位肠溶片、胸腺肽结肠溶胶囊、柳氮磺吡啶结肠溶胶囊、5-氨基水杨酸锌结肠定位肠溶胶囊等,从中可以发现其主要用于4个方面^[6]: 在大肠癌治疗中的应用; 在炎性肠病治疗中的应用 在便秘治疗中的应用 在口服蛋白和肽类药物治疗中的作用等。这些应用中结肠靶向给药都取得了很好的临床疗效,市场前景十分被看好。

在憧憬市场前景时,我们应该可以发现虽然结肠靶向给药系统已有很大的发展,但还有许多不完善之处,笔者就导致这些不完善之处的原因总结为以下几点。

5.1 中药成分的复杂性 每味中药成分都比较多,综合成中药复方就更显复杂了,所以这对靶向制剂的制备工艺要求就相对西药来说要高许多。不过现在中药的单一成分的提取工艺等也越来越成熟了,中药复方的成分研究中同样取得了很大的进展,另外目前国内药物代谢动力学的研究也进入了一个更高的阶段,这些都为结肠靶向给药提供了很大的基础条件。

5.2 辅料的筛选 在制剂成型的时段辅料的选择显得尤为重要,结肠靶向给药系统研究的研究国外相对来说要好很多,因为化学药物相对成分单一,中药成分复杂,如何在尽量用少量的辅料来包和更多的有效药物,从而保证药物准确的释放,这些都是开拓中药结肠靶向给药系统的基础,值得科研工作者去深究。

5.3 评价方法实际应用的难度系数很高 现在有关结肠靶向给药系统的评价方法主要可分为体内和体外两种,这些方

法在实际应用时,对单一成分还是很适合的,而对于成分复杂的中药或者中药复方来说,理论跟实际还是有很大的差别的。虽然这些年有关中药的药代动力学研究有很大的提高,也产生了许多新的理论,如王莉梅等^[32]总结的有关中药血清化学在中药及中药复方研究中的应用,这些都为体内评价有一定的启发,但理论还是跟实际有很大的差别。正是因为这些问题的存在,才需要广大科研工作者去研究、去探索、去突破,从而推动结肠靶向给药技术的发展和提高。

笔者认为就目前的结肠靶向给药系统的研究现状,是否可以走多学科、多元化结合的路子,比如多个给药系统的结合;利用药物代谢动力学以及现代仪器方法的发展为结肠靶向给药提供基础帮助等等,这些都可以作为中药结肠靶向给药研究的思路,并且根据中药本身的特点,将中医学与先进的技术研究相结合,这对促进中药制剂的发展具有很高的学术价值和实际意义。

[参考文献]

- [1] 朱盛山,梁文权,吕万良,等. 药剂新剂型[M]. 北京: 化学工业出版社,2003: 241.
- [2] 孙锡维,周芝芳,孙洁胤. 结肠靶向给药制剂研究的新进展[J]. 中国现代应用药学杂志,2002,19(3): 196.
- [3] 邓子华,邓虹珠. 中药口服结肠靶向给药系统的研究现状[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(8): 1150.
- [4] Pozzi F, Furlani P, Gazzaniga A, et al. The time clock system: a new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time [J]. J Controlled Release, 1994, 31: 99.
- [5] 王晓波,王敬国,龚荣刚等. 药物运释系统[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2007: 299.
- [6] 肖云彩,程刚,邹梅娟. Eudragit Ne 30D为衣材制备茶碱结肠定位释药包衣片剂的研究[J]. 沈阳药科大学学报,2001,18: 5.
- [7] P Kumar B Mishra. Colon targeted drug delivery systems——An overview [J]. Current Drug Delivery, 2008, 5: 186.
- [8] 李国锋,陈建海,江力宣,等. 结肠用美沙拉秦壳聚糖胶囊的体外释药研究[J]. 中国药学杂志,2003,38(8): 601.
- [9] Lorenzo-Lamosa M L, Temunan-Lopez C, Vila-jato J L, et al. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery[J]. J Controlled Release, 1998, 52: 109.
- [10] 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): 1854.
- [11] Wang C L. An oral preparation for drug delivery to human colon[C]. Abstracts of the 5 th congress of the Asian federation of Colo——proctology, Korea: Seoul,

- 1995: 128.
- [12] 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.
- [13] Muraoka M, Hu Z, Shimokawa T, et al. Evaluation of intestinal pressure-controlled colon delivery capsule containing caffeine as a model drug in human volunteers [J]. *J Controlled Release*, 1998, 52(1/2): 119.
- [14] 崔京浩, 郭建鹏, 全姬善, 等. 布地奈德结肠靶向脉冲片的制备及体外释放度研究 [J]. 解放军药学学报, 2004, 20(6): 418.
- [15] Nakase Hiroshi, Okazaki Kazuichi, Tabata Yasuhiko. Development of an oral drug delivery system targeting immune regulating cells in experimental inflammatory bowel disease: a new therapeutic [J]. *J Pharm Expther*, 2000, 29(1): 15.
- [16] 魏淑波. 口服生物黏附性给药系统 [J]. 镇江医学院学报, 2001, 11(1): 108.
- [17] 庄意冰, 王春龙, 石珍. 结肠靶向黏附释药系统的展望 [J]. 中国药学杂志, 1998, 33(8): 456.
- [18] Natisawa Shiji, Nagata Ninako, Danyoshi Chieko. An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations [J]. *Pharm Res*, 1994, 11(1): 111.
- [19] 谢兴亮, 杨明, 邱雪兰, 等. PH-时滞型愈肠宁结肠靶向片的制备及体外释放评价 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1280.
- [20] Semde Rasmare, Amighi Karim, Devleechouwer Michel J. Studies of HM/Eudragit RL/Eudragit NE film-coating formulations intended for colonic drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2000, 197: 181.
- [21] 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): 306.
- [22] 齐美玲, 吴德政. 结肠给药系统的设计及体内评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(2): 150.
- [23] Rubinstein A, Radai R, Ezra M, et al. *In vitro* evaluation of calcium pectinate: a potential colon-specific drug delivery carrier [J]. *Pharm Res*, 1993, 10(2): 258.
- [24] 魏秀莉, 孙宁云, 吴宝剑, 等. 氯化钙对吡啶美辛果胶骨架片体外释放的影响 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(23): 1804.
- [25] 庞怡诺, 张志荣, 庞其捷, 等. 酶依赖结肠靶向地塞米松-葡聚糖酯及其片剂的研究 [J]. 药学学报, 2001, 36(8): 625.
- [26] 博崇东, 徐惠南, 张瑜. 5-氨基水杨酸与其结肠靶向制剂 [J]. 上海医药, 1999, 20(4): 29.
- [27] 李颖寰, 朱家壁. 口服定位释药系统 [J]. 国外医药, 2002, 23(4): 225.
- [28] 王霄, 金青, 赵文英. 辅料在结肠靶向制剂中的应用 [J]. 上海医药, 2005, 26(11): 510.
- [29] 邱雪兰, 杨明, 谢兴亮. 口服结肠靶向给药系统中的辅料 [J]. 中国药业, 2005, 14(1): 21.
- [30] 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.
- [31] Wilding I R, Davis S S, Pozzi F, et al. Enteric coated timed release system for colonic targeting [J]. *Int J Pharm*, 1994, 111: 99.
- [32] 王莉梅, 金向群. 中药血清化学在中药及中药复方研究中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(1): 77.

[责任编辑 蔡仲德]