

天然可降解多糖材料在口服结肠定位释药制剂中的应用

赵文昌, 宋丽军, 汤庆发, 孙成宏, 邓虹珠*

(南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515)

摘 要:结肠定位释放制剂是近年来药剂学研究的热点之一。论述了基于菌触发型结肠定位策略的优点, 分析了肠道菌群、酶在消化道的分布、种类、量的变化以及不同菌属对多糖降解的差异。天然多糖来源广泛, 毒性极低, 性质稳定且多数有一定的免疫调节、抗炎、抗肿瘤等功效, 是酶、多肽、激素等药物的良好载体。综述直链淀粉、果胶、瓜儿胶、海藻酸类、壳聚糖在口服结肠定位释放制剂中的国外最新应用进展, 为更好地利用多糖材料开发结肠定位递送制剂提供文献支持。

关键词:口服结肠定位释药; 可降解多糖; 肠道菌群

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)11-1749-04

Application of natural biodegradable polysaccharide in oral colon-specific drug delivery preparation

ZHAO Wen-chang, SONG Li-jun, TANG Qing-fa, SUN Cheng-hong, DENG Hong-zhu

(School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Key words: oral colon-specific drug delivery; biodegradable polysaccharide; intestinal flora

口服结肠定位释药系统(oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)属迟释制剂范畴, 系指在胃肠道上部基本不释放, 在结肠内大部分或全部释放的制剂, 即在规定的酸性介质与pH 6.8磷酸盐缓冲液不释放或几乎不释放, 而在要求的时间内于pH 7.5~8.0磷酸盐缓冲液中部分或全部释放的制剂, 是近年来药物传递系统研究中备受关注的新型给药系统之一。生理状态下, 结肠是一接近中性的环境, 转运时间较长, 蛋白水解酶活性相对低, 对吸收促进剂敏感, 结肠黏膜上具有多孔性、渗透功能的Peyer's 窗(Perer's patch); 在病理状态下结肠黏膜通透性改变, 紧密连接松弛, 适于药物进入肝门静脉、淋巴系统(不经肝脏首过效应代谢); 同时异常的肠上皮样增生有可能增加结肠定位释放的药物与其接触面积, 增强发挥抗肿瘤的最大效应^[1]。因此结肠定位制剂具有如下特点: (1)适用于结肠疾病如肠易激综合征、结肠癌和炎症性肠炎(溃疡性结肠炎和Crohn病)、便秘等局部治疗, 使药物在病变区直接释放, 避免药物被胃酸破坏或者被胰酶代谢而失去治疗作用; (2)适于蛋白多肽类疫苗等药物的口服给药; (3)长效缓释制剂, 如在夜间发作的哮喘、心绞痛、关节炎等疾病的全身治疗; (6)杀肠虫药和结肠诊断试剂的结肠靶向给药。药物在结肠释放, 可以提高局部药物浓度, 减少了对胃肠道的刺激以及全身性毒副作用; 同时可减少剂量^[2]。

1 口服结肠定位释药系统的设计原理

目前OCDDS靶向策略主要基于pH依赖型、时滞释药

型、压力控制型、细菌触发型和复合型等原理设计。依据pH依赖型和时滞释药型原理设计的递送系统均存在一个问题, 即可靠性差。胃的pH值一般为1~3, 由于胰液、胆汁分泌, 十二指肠及空肠局部pH值可达7.5~8.9, 回肠为6~7, 而结肠为7.5~8, 无明显的梯度变化, 由于受食物、饮水等外在因素影响以及盲肠和升结肠内大量短链脂肪酸产生的影响, 使得以pH梯度变化设计的结肠靶向系统特异性较差。对于时滞型释药系统, 由于胃肠道的转运时间变异性很大且胃肠道长度及各部分生理条件存在很大差异, 不同的病理生理影响着其GIT排空时间, 故难以预测转运时间。研究表明, 从口腔到肛门的正常转运时间为20~50 h, 平均35 h。蠕动、食物吸收、被消化食物的性质和黏度(固液比例、消化程度)等均可影响到转运时间^[3,4]。因此, 在一些受试者体内, 药物在小肠就开始释放, 而在另一些受试者体内, 药物经过横结肠时仍完好无损, 因此时滞型释药系统也非理想方案。压力控制型释药不仅依赖于胶囊的大小、包衣的厚度和高难的制药技术, 而且依赖于人体结肠内压力。在人体正常的24 h昼夜节律下, 结肠内压力受各种生理条件因素影响变化很大, 导致药物释放个体差较大, 不能确保药物预期内释放。

鉴于此, 寻求一种介于小肠和大肠之间的梯度差异(如利用小肠和大肠之间菌群的变化)来设计结肠靶向系统, 则会显示特异的靶向性。细菌触发型结肠释药系统(bacterially triggered colon-specific drug delivery system, BCDDS)能避免上述释药系统的不确定性, 因为大量细菌集中分布在结

收稿日期: 2008-05-13

基金项目: 广州市科技局科技攻关项目(2006Z3-E5051-2)

作者简介: 赵文昌, 男, 高级工程师, 博士研究生

* 通讯作者 邓虹珠 Tel: (020)62789106 E-mail: denghongzhu@126.com

肠,具有明显的梯度变化,其中独特的偶氮还原酶、糖苷酶及糖苷酸酶等多种酶,可作为理想的靶向释药的触发机制^[5]。

BCDDS 一般采用两种方法,一种是前药设计,如偶氮前药、糖苷前药、葡聚糖醛酸前药和葡聚糖前药等;另一种是使用可被结肠菌群降解的材料。偶氮类化合物降解速率一般较慢,且有一定的毒性;合成的高分子聚合物生物亲和性和安全性有待进一步评价。结肠菌群能够产生 β -葡糖苷酸酶(β -glucuronidase)、 β -木糖苷酶(β -xylosidase)、阿拉伯糖苷酶(α -arabinosidase)、半乳糖苷酶(β -galactosidase)、硝基还原酶(nitroreductase)、偶氮还原酶(azoreductase)、脱氨基酶(deaminase)、羟化酶(urea hydroxylase)等,其中活性最大为阿拉伯呋喃糖酶(α -L-arabinofuranosidase)、木糖苷酶(β -D-xylosidase)、半乳糖苷酶(β -D-galactosidase)和糖苷酶(β -D-glucosidases)^[6],基于结肠内特异性的糖苷酶活性高的特点,特别是糖苷内切酶可以从聚合链的内部裂解降解多糖,使多糖骨架失去机械性质而释放药物。大量的药用天然多糖材料,如多糖淀粉类、纤维素类、海藻酸和蛋白类明胶,以其安全无毒,性能稳定,有较好的生物亲和性,能够抵御消化道上部水解,且能在升结肠部位被特异的菌酶降解^[7],广泛作为结肠定位递送载体。

2 药用天然多糖在结肠定位释放中的应用

许多天然多糖经口服给药后具有缓控释作用,形成凝胶后在消化道上部不能被吸收而在结肠内被菌群代谢^[8](表 1),或以原型排出体外。某些多糖经化学或物理处理后,符合结肠定位要求,可作为良好的靶向载体。如来源于植物的直链淀粉、纤维素、果胶、菊糖、阿拉伯半乳糖、半乳甘露聚糖、瓜儿胶、葡甘露聚糖、刺槐胶、卡罗布胶、木聚糖等;来源于动物体内的交联软骨素、透明质酸、壳聚糖等;来源于藻类的海藻酸盐、角叉藻聚糖等;来源于真菌的小核菌葡萄糖、芽孢菌糖等;来源于细菌的葡聚糖、环葡聚糖、凝胶多糖等,可作为结肠定位材料,其主要的结构见表 2^[9]。

表 1 不同细菌所能降解的多糖

Table 1 Polysaccharides degraded by various bacterial species

多糖	细菌种属
纤维素	类杆菌属
硫酸软骨素	类杆菌属
葡聚糖	类杆菌属
半乳甘露聚糖	类杆菌属、瘤胃球菌属
阿拉伯胶	双歧杆菌
黏蛋白	类杆菌属、瘤胃球菌属、双歧杆菌
果胶	类杆菌属、瘤胃球菌属、真菌菌
淀粉	大多数(如类杆菌属、双歧杆菌)
木聚糖	双歧杆菌、类杆菌属
葡甘露聚糖	类杆菌属

2.1 直链淀粉:直链淀粉是抗性淀粉的一种,即在小肠中不被消化,可被大肠菌群发酵利用的淀粉。玻璃状直链淀粉早在 1996 年开始被研究作为结肠靶向材料,具有成膜性。Peter

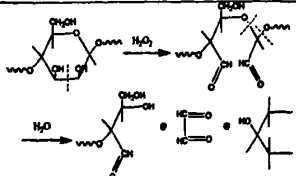
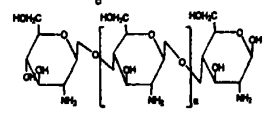
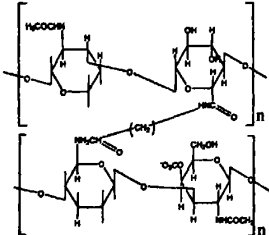
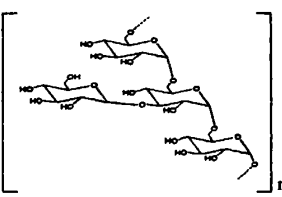
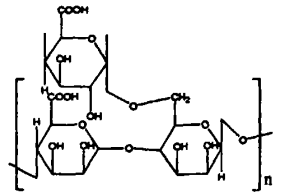
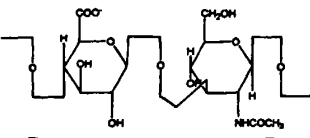
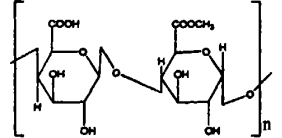
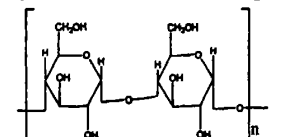
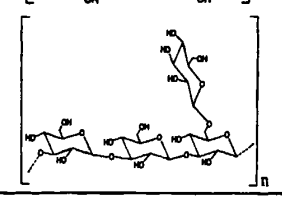
等研究了直链淀粉与乙基纤维素混合包衣制备 Mesalazine 片。Milojevic 等评价了直链淀粉-乙基纤维素包衣 5-氨基水杨酸(5-ASA)小丸,在小肠液 12 h 不释放,在含有人粪便的模拟结肠液中 4 h 释放,其最佳配比为 1:4。并将采用直链淀粉-乙基纤维素包衣¹³C 标记的葡萄糖装入含^{99m}Tc 标记的 amberlite 树脂胶囊中,在 8 名志愿者体内研究其释放, γ -闪烁照相术显示 7.1 h 到达大肠,对呼出的¹³CO₂ 分析表明,25 h 内¹³CO₂ 量为 37.5%。以环氧氯丙烷交联的直链淀粉制备茶碱骨架片,采用直链淀粉-乙基纤维素包衣能够实现结肠靶向。徐彦等采用乙基纤维素水分散体(surlease)和直链淀粉(amylose)为控释包衣材料制备 5-ASA 结肠定位释放小丸给药系统,小丸在模拟胃肠道上部的介质中不释药,在模拟结肠介质条件下 3 h 释药 80% 以上。药物的释放时滞由衣膜厚度和衣膜处方组成控制,增加衣膜厚度以及处方中 surlease 的用量,可延长释药时滞;膜的消化性试验表明,释放机制是衣膜中直链淀粉被结肠菌酶特异性降解而使衣膜破裂释药。

2.2 果胶:果胶是存在于植物细胞壁中的多糖类大分子物质,果胶的酯化度(degree of esterification, DE)和氨化度(degree of amidation, DA)可以评价果胶的溶解度。果胶中的聚 D-半乳糖醛酸结构与藻酸盐中聚 L-古洛酸链序列相似,它与钙离子反应可生成“鸡蛋盒”式的复合物,继而形成 2'螺旋对称的二聚物链,即钙化果胶,可降低果胶的水溶性,并作为骨架和包衣材料广泛用于结肠靶向^[10]。果胶与玉蜀黍蛋白结合形成凝胶珠后溶胀性降低,保留了多孔性,能够抵抗蛋白水解酶而在结肠降解^[11]。果胶可与乙基纤维素、羟丙甲基纤维素(HPMC)的复合物以及阳离子型聚合物(壳聚糖、聚赖氨酸、聚丙烯酸酯的衍生物、Eudragit RL 和 Eudragit RS)混合制备包衣层,能改善果胶凝胶特性,有效控制药物释放。有学者研究了原位交联果胶对吡哆美辛结肠递送释放的影响^[12]。Wu 采用 HPMC 钙化果胶制备二相吡哆美辛骨架片达到结肠释放。果胶-乙基纤维素的混合物对乙酰氨基酚片进行包衣,体外释放实验表明,在无结肠酶的情况下 8 h 药物释放 20%,而在结肠酶的作用下膜降解较快。以果胶-壳聚糖分别对难溶性药物吡哆美辛和水溶性药物对乙酰氨基酚片进行包衣,显示了良好的结肠定位。

2.3 瓜儿胶:瓜儿胶遇消化液形成凝胶,凝胶态不受介质 pH 值的影响,但能被大肠内菌群代谢。瓜儿胶一般作为结肠靶向制剂骨架材料或直压包衣材料。以瓜儿胶为骨架制备结肠定位制剂的有吡哆美辛、甲硝唑、甲氨嘌呤、布洛芬、罗非考昔、替硝唑、塞来考昔等^[7]。Sinha 等研究了 5-fluorouracil 黄原胶和瓜儿胶不同比例压制包衣片的体内外释放情况,显示了较好的结肠定位。Krishnaiah^[13]研究了美托洛尔三层瓜儿胶骨架片的释放。番泻苷瓜儿胶骨架片的体外释放情况显示,50%的瓜儿胶包以 10% HPMCP 衣能有效地将番泻苷递送结肠^[14]。季崇敏^[15]采用流化包衣技术以瓜儿胶-乙基纤维素混合物的水/醇混悬液对 5-氟尿嘧啶载药小丸进行喷液包衣(比例在 0.2~0.7),可以保护药物顺利通过上消化道而不

表2 用于结肠定位递送载体的天然多糖的主要结构

Table 2 Main structural features of polysaccharides used as colon-specific drug delivery carrier

多糖	主链	侧链	来源
直链淀粉	μ -1,4- <i>D</i> -葡萄糖		
壳聚糖	脱乙酰 <i>P</i> -1,4- <i>N</i> -乙酰基- <i>D</i> -葡萄糖胺		
软骨素	β -1,3- <i>D</i> -葡萄糖醛酸和- <i>N</i> -乙酰基- <i>D</i> -葡萄糖胺		
葡聚糖	μ -1,6- <i>D</i> -葡萄糖	μ -1,3- <i>D</i> -葡萄糖	
半乳甘露聚糖 (guar gum)	μ -1,4- <i>D</i> -半乳糖	μ -1,6- <i>D</i> -葡萄糖	
透明质酸	β -1,3 和 β -1,4- <i>D</i> -线性葡萄糖醛酸和- <i>N</i> -乙酰葡萄糖胺		
果胶	α -1,4- <i>D</i> -葡萄糖醛酸和1,2- <i>D</i> -鼠李糖	<i>D</i> -半乳糖和- <i>D</i> -阿拉伯糖	
海藻酸盐	1→4 键连接 <i>D</i> -甘露糖醛酸和- <i>L</i> -葡萄糖醛酸		
小核菌葡萄聚糖	1→3 连接 β - <i>D</i> -glucopyranosyl	以1→6 键每3个单位链接1个 β - <i>D</i> -glucopyranosyl	

释放,达到结肠后药物开始释放,并且可在结肠微生物群的酶解作用下加速药物的释放。李欣^[16]研究瓜儿胶-丙稀酰胺接枝聚合物尼莫地平水凝胶微球的制备工艺,考察了其体外释放特性,并用一级动力学方程及Higuchi方程进行拟合。

2.4 海藻酸类:海藻酸(alginic acid)是从褐藻中提取的一种多糖类化合物,是甘露糖醛酸(mannuronic acid)和古罗糖酸(guluronic acid)两种单糖以不同比例组成的共聚物。海藻酸钠在遇酸后可以形成海藻酸(胶),加入二价金属离子(通常是 Ca^{2+})后在双古罗糖酸单元中形成金属配合物,即蛋壳结合(egg box junction)。Pornsak研究了Alginate骨架片中甲硝唑的溶胀、溶蚀和释放行为,采用不同配方能明显减少其在胃、小肠的释放。Rahman运用氯化钙交联Algininate 5-氟尿嘧啶微球,并用EudrigitS-100包衣,体外6 h释放小于10%。Mladenovska采用壳聚糖-Ca-藻酸盐制备5-氨基水杨酸微粒,以提高其治疗溃疡性结肠炎的疗效。采用直接压力法制备茶碱海藻酸钠亲水骨架片,通过对骨架片膨胀性、吸水性以及溶蚀性的考察,表明茶碱海藻酸钠骨架片的释药速率和释药机制与海藻酸钠黏度、释放介质pH值、离子强度以及转速均有关。以海藻酸钙凝胶小球制备含蜂毒脂质体,包衣微丸在升结肠端滞留,能够实现结肠黏附定位释药的设计要求,并通过 γ -闪烁成像技术对包衣微丸在胃中的排空以及在肠道中的转运和滞留情况进行了验证^[7]。

2.5 壳聚糖:壳聚糖(chitin)是一种线性氨基多糖(阳离子型给药载体),广泛存在于节足动物类的翅膀和外壳及真菌和藻类的细胞壁中。壳聚糖已应用于5-氨基水杨酸、醋酸亮丙瑞林和[Asu(1,7)]-eel calcitonin的结肠定位制剂中^[7,17]。日本Aisero化学公司以壳聚糖为主制造了在大肠内溶解的硬胶囊,在其表面包裹耐酸并可溶于碱的衣膜,达到在口腔、胃中均不溶解,在小肠中包衣溶解,到大肠时由于细菌作用胶囊崩解而释放内容物。Parisa通过优化制备三乙基壳聚糖,可作为结肠药物传递的吸收促进剂。Liu等开发了微生物触发的壳聚糖结肠渗透泵技术,成为结肠定位的良好载体。Bayat研究了结肠定位的胰岛素多方面脱乙酰壳聚糖纳米粒的体内外释放。

3 结语

多糖是肠道菌群和人体获取能量、营养的重要来源,对维持、激发人体免疫适度耐受有重要作用。多数多糖是功能性食物成分,有一定的抗炎、抗肿瘤和调节免疫的生理活性,如果胶具有促进黏膜愈合;瓜儿胶对溃疡性结肠炎有一定的治疗作用,甲壳素可降低血糖、调血脂;壳聚糖及其衍生物有抗大肠癌、抑制炎症因子等作用。天然多糖在消化道一般形成凝胶,具一定的黏附性,因此可作为结肠黏附定位材料。不同多糖水溶性、溶胀、溶蚀性差异成为影响结肠定位的主要因素。基于此,在制备过程中多数多糖需经过改性、交联、共聚物结合以及与不溶性高分子材料混合、多层包衣等手段克服

其溶蚀性。目前结肠定位主要集中于水不溶性药物研究较多,而水溶性药物如何控制其在胃、小肠的释放扩散是结肠定位制剂中一个需解决的难题^[18]。结合药物合理选择天然多糖制备结肠定位制剂可起到协同增效的作用,有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] Patel M, Shah T, Amin A. Therapeutic opportunities in colon-specific drug-delivery systems [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2007, 24(2): 147.
- [2] Mundargi R C, Patil S A, Agnihotri S A, et al. Development of polysaccharide-based colon targeted drug delivery systems for the treatment of amoebiasis [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(3): 255.
- [3] Musial W, Kubis A. Biodegradable polymers for colon-specific drug delivery [J]. *Polim Med*, 2005, 35(4): 51.
- [4] Kosaraju S L. Colon targeted delivery systems; review of polysaccharides for encapsulation and delivery [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2005, 45(4): 251.
- [5] Sinha V R, Kumria R. Microbially triggered drug delivery to the colon [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 18(1): 3.
- [6] Sinha V R, Kumria R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2001, 224(1-2): 19.
- [7] Sinha V R, Kumria R. Polysaccharide matrices for microbially triggered drug delivery to the colon [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, 30(2): 143.
- [8] Shareef M A, Khar R K, Ahuja A, et al. Colonic drug delivery; an updated review [J]. *AAPS Pharm Sci*, 2003, 5(2): E17.
- [9] Jain A, Gupta Y, Jain S K. Perspectives of biodegradable natural polysaccharides for site-specific drug delivery to the colon [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10(1): 86.
- [10] Xu C, Zhang J S, Mo Y, et al. Calcium pectinate capsules for colon-specific drug delivery [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(2): 127.
- [11] Liu L, Fishman M L, Hicks K B, et al. Pectin/zein beads for potential colon-specific drug delivery: synthesis and *in vitro* evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2006, 13(6): 417.
- [12] Jain A, Gupta Y, Jain S K. Potential of calcium pectinate beads for target specific drug release to colon [J]. *J Drug Target*, 2007, 15(4): 285.
- [13] Krishnaiah Y S, Seetha D A, Nageswara R L, et al. Guar gum as a carrier for colon specific delivery; influence of metronidazole and tinidazole on *in vitro* release of albendazole from guar gum matrix tablets [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2001, 4(3): 235.
- [14] Prasad Y V, Krishnaiah Y S, Satyanarayana S. *In vitro* evaluation of guar gum as a carrier for colon-specific drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 1998, 51(2-3): 281.
- [15] 季崇敏,徐惠南,孙宁云,等.结肠定位药瓜儿胶/乙基纤维素包衣小丸[J].药学学报,2007,42(6):656-662.
- [16] Das A, Wadhwa S, Srivastava A K. Cross-linked guar gum hydrogel discs for colon-specific delivery of ibuprofen; formulation and *in vitro* evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2006, 13(2): 139.
- [17] Liu H, Yang X G, Nie S F, et al. Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system; screening of formulation variables and *in vitro* investigation [J]. *Int J Pharm*, 2007, 332(1-2): 115.
- [18] Patel M, Shah T, Amin A. Therapeutic opportunities in colon-specific drug-delivery systems [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2007, 24(2): 147.