

综述与专论

口服结肠靶向给药系统和制备 方法的研究进展

吴庆喜，姚善泾

(浙江大学生物质化工教育部重点实验室，化学工程与生物工程学系，浙江 杭州 310027)

摘要：口服结肠靶向给药系统作为第四代药物剂型的发展和应用，具有靶向定位性、可提高局部药物浓度、直接作用于病变部位、降低药物剂量、减少副反应等优点，因而备受研究者的关注。本文针对口服结肠靶向给药系统的给药机理、应用和制备技术，综述了该领域近些年来 的研究进展，为系统研究口服结肠靶向给药系统提供理论依据和参考。

关键词：结肠靶向；给药系统；应用；制备

DOI：10.3969/j.issn.0438-1157.2013.01.023

中图分类号：Q 819

文献标志码：A

文章编号：0438—1157（2013）01—0210—13

Oral colon-specific drug delivery system and its preparation

WU Qingxi, YAO Shanjing

(Key Laboratory of Biomass Chemical Engineering of Ministry of Education, Department of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, Zhejiang, China)

Abstract: As the development and application of the fourth generation's drug dosage form, the oral colon-specific drug delivery system has the advantage of targeting orientation, increasing local drug concentration, acting on the lesion site directly, reducing drug dosage and side effect, etc. Aiming at the drug releasing mechanism, application and preparation technique, the research progress of this field is reviewed, so as to provide the theoretical basis and reference for the systematic research of the oral colon-specific drug delivery system.

Key words: colon-specific; drug delivery system; application; preparation

引言

口服制剂给药方便、快捷、无痛苦，病人具有良好的依从性，同时可以避免诸如针剂注射而引起的交叉感染，因此一直是被人们广泛接受的给药方式。然而口服给药依然存在着诸多缺陷，尤其对于诸如蛋白质和多肽类药物，因为其在胃肠道中容易被消化酶变性和降解、失去药效，因而难以实现口

服给药。除此之外，对于肠道类疾病而言，诸如炎性肠道疾病（IBD）中的结肠炎、溃疡性结肠炎和节段性结肠炎（Crohn 症）等，经口服给药后，药物在胃和小肠中即被释放和吸收，难以到达靶部位实现有效治疗局部疾病的目的，同时还会引起较大的副作用^[1]。

近些年来，伴随着药剂学的不断改进和发展，出现了口服结肠靶向给药系统，恰好弥补了传统口

2012—04—26 收到初稿，2012—07—25 收到修改稿。

联系人：姚善泾。第一作者：吴庆喜（1982—），男，博士研究生。

基金项目：国家自然科学基金重点项目（21036005）；高等学校学科点专项基金重点项目（20110101130007）。

Received date: 2012—04—26.

Corresponding author: Prof. YAO Shanjing, yaosj@zju.edu.cn

Foundation item: supported by the National Natural Science Foundation of China (21036005) and the Key Doctoral Program of Special Fund of Higher Education of China (20110101130007).

服结肠制剂给药的缺陷。口服结肠靶向给药系统(oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)，是指通过一定的制剂学手段，使药物经口服后不在胃肠道上端释放，运送回至盲肠部位或结肠后才开始崩解或蚀解并释放出药物，从而发挥局部或全身治疗作用的一种给药系统^[2]。作为第四代药物剂型的发展和应用，OCDDS 具有靶向性和缓释的特点，能够提高靶向病变部位药物浓度、减少药剂用量，可以作为蛋白和多肽类药物的给药剂型，同时也能降低药物的副反应，因此备受研究者的关注^[3]。

在口服结肠靶向给药系统研究中，其核心问题是系统的给药机理、载体材料和制备方法，给药机理是材料选用的依据，而药剂的载体材料和制备是实现药物的靶向效应的重要保证。目前有关该系统的研究工作已有很多的报道，并且随着新一代口服结肠靶向给药系统的出现，更加令人关注。这些研究过程一些是属于药学方面的内容，而不少属于载体材料设计和选用以及制备技术的问题。因此，本文将结合近年来国内外在口服结肠靶向给药系统方面的进展，重点介绍该系统的给药机理、应用，尤其突出介绍系统的载体材料和制备技术。

1 口服结肠靶向给药系统和给药机理

人体结肠始于盲肠，终止于直肠，整体呈方框状，生理结构可分为升结肠、横结肠、降结肠和乙状结肠四部分，如图1所示^[3]。结肠的主要生理功能是吸收水分和电解质，存贮代谢产物并使其固化为粪便经直肠排出体外，同时为其内部微生物提供适宜生存环境。机体免疫系统或结肠微生态机能紊乱会导致炎性肠道疾病(IBD)等结肠类疾病的發生^[4-5]，目前治疗结肠类疾病的常用方法是直肠给药和口服给药相结合，但临床表明经此类方法给药效果不佳、副反应较大，且经直肠给药患者的依从性较差。基于第四代药物剂型——靶向给药基础上

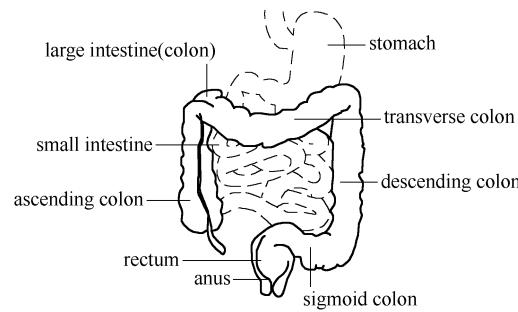


图1 胃肠道示意图

Fig. 1 Schematic diagram of gastrointestinal tract

制备的OCDDS往往能克服以上缺点。OCDDS由载体材料和目标药物构成，主要根据胃肠道和结肠特有的生理特点和载体特性来设计，目前OCDDS主要有八大类：前体药物结肠靶向给药系统、pH依赖型结肠靶向给药系统、时间依赖型结肠靶向给药系统、菌群/酶触发型结肠靶向给药系统、压力控制型结肠靶向给药系统、生物黏附型结肠靶向给药系统、复合型结肠靶向给药系统和特异性结肠靶向给药系统。

1.1 前体药物结肠靶向给药系统

母体药物通过与特异性酶生物降解的高分子材料结合后制备成前体药物，其中的高分子材料能被结肠菌群微生物分泌的酶所降解，口服后，由于胃、小肠缺乏降解这类材料的酶，到达结肠后经过酶降解才释放出活性药物^[6]，因此保证了药物在结肠内释放和吸收，由此机理设计的给药系统称为前体药物结肠靶向给药系统(prodrug OCDDS, POCDDS)。该系统中，合适的高分子载体材料是靶向释药成功与否的关键，目前常用的载体材料有偶氮类、糖苷类、氨基酸类、葡糖甘酸类和葡聚糖类等，其中偶氮类前体药物研究和应用得最多。

POCDDS制备的代表性前体药物制剂有柳氮磺胺吡啶等，如表1所示。例如，在柳氮磺胺吡啶给药系统中，以5-氨基水杨酸(5-ASA)和磺胺吡啶为母体药物和载体材料，采用化学合成法制备，

表1 前体药物的主要类型和代表制剂

Table 1 Main types and representative preparations of prodrug

| Drug carrier | Parent drug | Linkage | Hydrolase | Representative preparations |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|--|
| sulfapyridine | 5-ASA | azo bond | azo reductase | sulphasalazine olsalazine balsalazide ^[7] |
| 21-β-D-glucose | dexamethasone | β-glycosidic bond | β-glucosidase | dexamethasone-21-β-D-glucoside ^[8] |
| poly(L-aspartate) | dexamethasone | amino bond | amidase | dexamethasone-poly(L-aspartate) ^[9] |
| glucuronic acid | budesonide | β-glucosiduronic acid | β-glucuronidase | budesonide-β-D-glucuronide ^[10] |
| dextran | flufenamic acid ester | glucosidic bond | endoglucanase | dextran-flufenamic acid ester ^[11] |

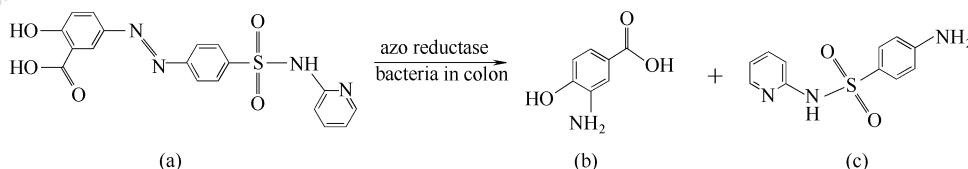


图 2 柳氮磺胺吡啶 (a) 的水解及产物 5-ASA (b) 和磺胺吡啶 (c) 结构示意图

Fig. 2 Schematic diagram of sulfasalazine (a) hydrolyzed into 5-ASA (b) and sulfapyridine (c)

通过在二者之间形成偶氮键连接制备成前体药物，其结构如图 2(a) 所示。

口服柳氮磺胺吡啶制剂以后，制剂经过胃肠道上端最终到达结肠部位，在结肠微生物所分泌的偶氮还原酶的作用下偶氮键被断开，如图 2 所示^[12]，释放出对结肠炎有疗效的 5-ASA；然而，同时释放的磺胺吡啶则会产生一定的副作用，常会引起过敏反应等症状，因而在临床应用上具有一定的局限性。相比较而言，5-ASA 改进型的前体药物——奥沙拉嗪和巴柳氮，则具有同样的疗效且副作用相对较低^[7]，具有一定的应用空间，这两种药物的主要改进在于，奥沙拉嗪由两分子的 5-ASA 化学偶合而成，替代了并无疗效的磺胺吡啶，巴柳氮则是一种 5-ASA 的衍生物，两者都避免了无效成分磺胺吡啶的使用，从而大大降低了药物的副作用。

近年来，基于磺胺吡啶类载体材料存在的毒副作用，研究者把更多的目光集中在无毒、可在结肠中特异性降解的多糖类材料的研发上，如葡聚糖等。葡聚糖是一类水溶性的多糖，已被广泛应用于OCDDS 的载体材料，例如采用化学合成法制备的前体药物葡聚糖-氟灭酸酯^[11]，用于时间疗法治疗关节炎。因此开发无毒、可特异性降解的天然载体材料以及研制简易、安全、成本低廉的合成手段将是新型POCDDS 制备的首要任务。

1.2 pH 依赖型结肠靶向给药系统

正常生理条件下，人体胃肠道 pH 值大致由低到高逐渐递增，在进食前胃液中的 pH 在 1.0~2.0 之间，进食后消化时 pH 约为 4.0，近端小肠中 pH 约为 6.5、远端小肠中 pH 约为 7.5，从回肠至升结肠 pH 迅速下降，至盲肠中 pH 约为 6.4，至升结肠中仅约为 5.7，从横结肠到降结肠 pH 从 6.6 逐渐升至 7.0^[13]。pH 敏感型给药系统 (pH-dependent OCDDS, pHOCDDS) 正是利用人体胃肠道内的 pH 变化规律来设计和选用载体材料，pH 敏感型聚合物成为载体的首选，这些聚合物作为药剂辅料包裹药物，药剂经口服后，在胃和小肠

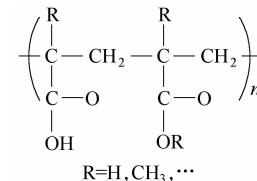


图 3 丙烯酸酯共聚物结构示意图

Fig. 3 Structural scheme of Eudragit

中不释放，当到达小肠末端和结肠中 pH 接近 7.0 时，包衣材料溶解并释放出活性药物，实现结肠靶向给药的目的。

作为 pH 敏感型药剂辅料常用的有丙烯酸酯共聚物 (Eudragit)、邻苯二甲醋酸纤维素等，以 Eudragit 应用最为广泛。Eudragit 是一个系列聚合物，其中基团 R 不同，可有不同的性能，其结构如图 3 所示^[14]。pHOCDSS 制备的代表性药物制剂如表 2 所示。这里以亚沙可 (Asacol) 为例进行介绍，亚沙可采用 Eudragit S100 作为 5-ASA 的包衣材料，采用包衣技术制成制剂，Eudragit S100 包衣结构中的羧酸基团在 pH 小于 7.0 时不解离，因此口服后在胃和近端小肠中不溶解，进入结肠后随着 pH 升高达到 7.0 时，羧酸基团发生解离包衣逐渐溶解释放出 5-ASA，实现结肠给药^[15]。近年来，研究者以多孔固体分散性二氧化硅为载体，肠溶性材料为包衣，制备了卡维地洛“酸碱双重调控模式”的 pH 依赖型给药系统^[19]，为 pHOCDSS 的制备开创了新的思路。

pHOCDSS 常采用包衣技术制备，材料相对安全、无毒，成本低，配制方便，在正常生理状态下

表 2 pH 敏感型药剂辅料和代表制剂

Table 2 pH-dependent pharmaceutical necessities and representative preparations

| Pharmaceutical necessities | Sensitive pH value | Package drugs | Representative preparations |
|------------------------------|--------------------|---------------|-----------------------------|
| Eudragit S100 | >7.0 | 5-ASA | Asacol ^[15] |
| Eudragit FS 30D | >7.2 | meloxicam | meloxicam ^[16] |
| Eudragit L100 | >6.0 | 5-ASA | claversal ^[17] |
| methacrylic acid/crylic acid | >7.4 | 5-FU | gel systems ^[18] |

可以达到良好结肠靶向给药效果，然而，当人体内环境发生异常变化时，如病理、不良饮食时，则会受到较大波动，靶向性降低，因此在临床应用上也受到一定的限制。

1.3 时间依赖型结肠靶向给药系统

研究表明，尽管胃排空时间极不规则，但是食物在小肠中具有相对恒定的转运时间，健康人口服药物后，可进入小肠的药物一般需经3~4 h后才进入结肠，根据这个机理设计成的给药系统称为时间依赖型结肠靶向给药系统（time-dependent OCDDS，TdOCDDS）。该系统以难溶性材料制成包衣和骨架片，使药物缓释，从而实现时滞给药的目的。

TdOCDDS 制备的代表性药物制剂如表3所示，其中艾迪莎（Etiasa）比较典型。艾迪莎也采用 Eudragit L100 和 Eudragit S100 以不同配比混合后作为 5-ASA 的外包控释材料，通过两种材料的不同配比控制 5-ASA 到达空肠和结肠后缓慢释放的时间；口服药物后，Eudragit L100 在进入小肠后（pH > 6.0）开始溶解，紧接着 Eudragit S100 在空肠和结肠处（pH > 7.0）进一步溶解，释放出 5-ASA，实现结肠给药。艾迪莎以细小颗粒进入肠腔后，每个颗粒均为包被缓释剂型，相对于片剂具有更大的优势，可更广泛地分布于肠腔中，从而扩大 5-ASA 与病变黏膜组织的接触面积，因而能更好地发挥局部治疗的作用^[20]。

近年来，在以 Eudragit 为常用材料制备 TdOCDDS 的基础上，研究者倾向于开发天然多糖及其衍生物类材料，该类材料在自然界中含量丰

富、成本低廉、绿色环保。如研究者以淀粉衍生物羧基乙酸淀粉钠为材料，首先制备成载双氯芬酸钠药片核心，再以 pH 敏感型材料 Eudragit RSPO 进行外包衣，制备了双氯芬酸钠时滞缓释片，体外释药表明含 5% 的 Eudragit RSPO 双氯芬酸钠包衣片能够时滞 5 h 后在结肠中即刻释药，具有良好的结肠时滞释药性能^[23]。

为了达到良好的靶向给药效果，TdOCDDS 的制备是多种药剂辅料、多重包衣技术的综合运用，成本相对较高。同时，由于受到个体饮食习惯不同以及个体间胃排空速率快慢等因素的影响，服用同种、同剂量的药物后，不同个体间药物到达结肠的时间可能存在较大的差异性，因此通过 TdOCDDS 给药，药物的生物利用度和药效将受到诸多因素的影响，有一定的局限性。

1.4 菌群/酶触发型结肠靶向给药系统

正常生理条件下，人体的结肠中生活有大量的微生物菌群，其中的一些菌群可以产生特有的酶类来催化多种高分子材料的酶解，利用这些高分子材料作为药物的包衣材料，制备成药剂，经口服后，可以实现药物在结肠部位的靶向释放，以此机理设计的给药系统称为菌群/酶触发型结肠靶向给药系统^[24]（bacteria-triggered OCDDS，BtOCDDS）。BtOCDDS 定位性好，备受研究者的关注。用于 BtOCDDS 的高分子材料主要有两类，即多糖类化合物（polysaccharides）和偶氮类化合物（azo-polymers）。

BtOCDDS 制备的代表性药物制剂如表4所示，其中胰岛素/加压素胶囊和微丸用得比较多。

表3 时间依赖型药剂辅料和代表制剂

Table 3 Time-dependent pharmaceutical necessities and representative preparations

| Pharmaceutical necessities | Lag-time | Package drugs | Representative preparations |
|--|----------|-------------------|---|
| Eudragit L100, Eudragit S100 | 3~4 h | 5-ASA | Etiasa ^[20] |
| hydroxymethyl cellulose/lactose | 3~4 h | 5-FU | 5-FU compression-coated tablets ^[21] |
| hydroxymethyl cellulose/ethyl cellulose/Opadry | 3 h | timidazole | timidazole tablets ^[22] |
| Eudragit RSPO/sodium starch glycolate | 5 h | diclofenac sodium | diclofenac sodium tablets ^[23] |

表4 菌群/酶触发型药剂辅料及代表制剂

Table 4 Bacteria-triggered pharmaceutical necessities and representative preparations

| Pharmaceutical necessities | Hydrolase | Package drugs | Representative preparations |
|---|---------------------|---------------------|--|
| azopolymer/polystyrene/hydroxyethyl methacrylic acid) | azo reductase | insulin/vasopressin | insulin capsules/vasopressin pellets ^[25] |
| xanthan gum(XG)/guar gum(GG)/starch | β-mannanase | indomethacin | indomethacin tablets ^[26] |
| amylose/ethyl cellulose | amylase/cellulase | 5-ASA | 5-ASA tablets ^[27] |
| pectin/ethylcellulose | pectinase/cellulase | 5-FU | 5-FU pellets ^[28] |

胰岛素/加压素胶囊和微丸采用高分子化合物聚苯乙烯和羟乙基异丁烯酸进行交联反应后，得到偶氮共聚物，以此共聚物作为胰岛素/加压素的包衣，制备成胰岛素/加压素胶囊和微丸制剂，口服制剂到达结肠以后，在菌群分泌的偶氮还原酶的作用下共聚物降解，释放出药物，而在胃和小肠中因缺乏降解酶不释放，显示了良好的结肠靶向给药特性和疗效^[25]。

此外研究者以高直链淀粉和乙基纤维素水分散体为材料，先采用挤出滚圆法制备 5-ASA 载药小球，再以高直链淀粉和乙基纤维素水分散体按适当比例混匀后作为包衣材料，采用喷雾干燥技术对 5-ASA 载药小球进行外包衣制备而得，通过模拟结肠液对 5-ASA 载药微球的释药性能进行了研究，证实当高直链淀粉和乙基纤维素水分散体按质量比 1:2 混合、载药微球膜厚度约为 45 μm 时，能够耐受胃肠道中酶的作用而不被水解，尤其是 α-淀粉酶的作用，但是却很容易被模拟结肠液中的酶系所降解，显示了结肠靶向释药特性^[29]。偶氮类药物在前体药物里已介绍，不再列举。该系统以可被结肠菌群酶系降解的生物相容性高分子材料为载体，安全、无毒，靶向性高，不受内外微环境变化的干扰；与其他给药系统相比，该系统的最大优势在于：当制剂通过胃肠道上端到达结肠部位以后，能被结肠菌群所感应而激活相关酶系、降解包衣材料释放出药物，因此是一种理想和极具开发潜力的给药系统^[30]。

1.5 压力控制型结肠靶向给药系统

正常生理条件下，结肠内大量的水分和电解质被机体重吸收后，导致结肠内容物的黏度增大，因此当肠道蠕动时结肠会对物体产生较大的压力，包衣类的胶囊制剂在消化道上部时，胃肠道的压力不足以使其崩解，而到达结肠以后，因不能耐受结肠蠕动产生的压力而崩解释放出药物，由此机理设计的给药系统称为压力控制型结肠靶向给药系统 (pressure-controlled OCDDS, PcOCDDS)。

PcOCDDS 制备的代表性药物制剂如压力控释胶囊 (PCDC)。在制备 PCDC 时，先将药物溶解或悬浮在水溶性或脂溶性的基质中，如聚乙二醇、半合成脂肪酸等，然后注入合适的胶囊中，最后用乙基纤维素作为胶囊的外包衣，乙基纤维素的厚度决定着胶囊的耐受压力程度；PCDC 口服进入胃和小肠后，在正常体温下基质液化，胶囊变成由乙基

纤维素包裹的圆球，此段因胃和小肠中含水量高、流动性大，圆球不受腔肠压力影响，而当圆球进入结肠后，伴随着结肠内水的重吸收，肠腔内容物黏度增大，蠕动后肠腔压力升高，从而导致圆球耐受不了肠内压而崩解释药^[31]。

近年来，基于 Eudragit 系列材料作为药剂辅料的良好性能，研究者以 Eudragit S-100 为主要膜包衣材料，制备了茶碱脂质分散体压力控释胶囊，用于夜间发作的哮喘类慢性病的治疗。体外和动物试验研究证实，该胶囊能良好地耐受酸性环境 (pH1.2) 和磷酸盐缓冲液 (pH6.8)，具有较长的滞留时间，在 1~8 h 内均可维持较高的血药浓度^[32]。PcOCDDS 系统以生物相容性好的材料为载体，结合常规的包衣技术和胶囊技术，成本低、相对安全、生物利用度高，虽然还处于起步阶段，尚存较多的未知因素，但是具有较好的开发前景。

1.6 生物黏附型结肠靶向给药系统

利用具有生物黏附性的天然或高分子材料作为药物载体，与药物相结合，通过黏附性材料与黏膜间的黏附力，药物能够黏附于结肠黏膜的表面，从而延长药物在结肠的滞留时间，提高药物局部浓度和吸收速度，增强药物的生物利用度，由此机理设计的给药系统称为生物黏附型结肠靶向给药系统^[33] (biological-adhesion OCDDS, BaOCDDS)。BaOCDDS 能够避免药物在胃肠道上端释放，延长药物在结肠中的停留时间，从而提高药物的生物利用度。同时，黏膜黏附性聚合物与肠道黏液表面间的黏附力大于其与黏液的结合力，黏附性聚合物的滞留时间取决于黏液翻转速率，近端结肠黏液翻转速率远低于近端空肠，因此药物对肠道的刺激影响甚小^[34]。

BaOCDDS 制备的代表性药物制剂有聚乳酸-聚乙烯醇生物素颗粒剂、西米替丁结肠靶向生物黏附释药胶囊等。聚乳酸-聚乙烯醇生物素颗粒剂根据炎症部位血管上皮细胞黏附分子 ECAMs 表达量较高而设计，即选用可生物降解的聚乳酸-聚乙烯醇材料包载药物后与 ECAMs 配基共轭结合后黏附在 ECAMs 上而达到靶向给药^[35]。西米替丁结肠靶向生物黏附释药胶囊采用肠溶胶囊为载体，将西米替丁与卡波姆混匀后加入适量水制剂，混匀干燥后装入其中而制备，由于卡波姆的黏附性能使得药物黏附在结肠上而达到给药目的，对结肠炎起到治疗效果^[36]。

近年来伴随着纳米技术的发展，研究者以乳酸羟基乙酸共聚物（PLGA）为材料，通过纳米技术制备出了 PLGA 载 5-ASA 纳米粒，经大白鼠动物试验证实 PLGA-5-ASA 纳米粒经口服给药后，比普通口服制剂具有更好的靶向性，能够特异性地吸附于病变组织区域，并且增强制剂的渗透释药性能^[37]。该系统以特异性的黏附型材料为载体，相对安全、无毒副作用，成本也较低，高特异性黏附材料的开发是该系统制备的关键。

1.7 复合型结肠靶向给药系统

研究表明，对于不同类型的结肠靶向给药系统而言，只依赖于一种机理设计给药往往达不到最佳的给药效果，例如在正常的生理条件下，由于小肠和大肠之间的 pH 差异不大，pH 依赖型结肠靶向给药系统往往不能有效地将药物传递到结肠中，因此设计兼容两种或两种以上的给药机理系统，则能解决以上存在的问题，诸如 pH 和时间依赖型结肠靶向给药系统、pH-菌群/酶触发型结肠靶向给药系统等，由此机理设计的给药系统称为复合型结肠靶向给药系统（complex OCDDS，COCDDS）。

COCDDS 兼容 pH 和时间依赖性制备的代表性药物制剂有加压素胶囊等，如表 5 所示。以加压素胶囊为例，加压素胶囊采用对 pH 敏感的材料 Eudragit NE 30D、Eudragit S100 和邻苯二甲酸醋酸纤维素作为加压素的包衣材料，制备成制剂，动物试验表明，时滞 6 h 后当制剂到达近结肠部位（pH>7.0）时，Eudragit 逐步溶解，药物开始释放，在 6~7 h 之间时药物达到最大释放，实现靶向给药^[38]。此外，近年来研究者以亲水溶胀性聚合物羟丙基甲基纤维素（HPMC）和 pH 敏感型水溶性聚合物 Eudragit L100 为包衣材料，制备了 5-氟尿嘧啶时间-pH 依赖型给药系统，体外研究表明，该系统在模拟生理环境胃和小肠液中没有药物释放，具有良好的稳定性和结肠靶向释药特性^[42]。

COCDDS 兼容 pH-菌群/酶依赖性制备的药物制剂如硫氮酮盐酸盐微球。硫氮酮盐酸盐微球首先

通过乳化交联法制备壳聚糖-硫氮酮盐酸盐载药微球，然后以 Eudragit S100 为材料通过溶剂蒸发法对壳聚糖-硫氮酮盐酸盐载药微球进行包衣而制备，体外研究证实其释放符合 Higuchi Model，适合结肠靶向给药^[43]。

COCDDS 兼容 pH-菌群/酶和时间依赖性制备的药物制剂如 5-ASA 缓释片。5-ASA 缓释片通过在 5-ASA 药片外用壳聚糖醋酸盐和羟丙基甲基纤维素经适当比例混合后进行压缩包衣而制备，该包衣片在胃和小肠中因两种亲水性高分子的溶胀和在高 pH 条件下壳聚糖醋酸盐只会少量溶解，从而可以时滞 5~6 h，当到达结肠后在 β-葡萄糖苷酶的作用下壳聚糖醋酸盐降解，在 14 h 内可释放 90% 的药物^[44]。

COCDDS 兼容 pH 和生物黏附性能制备的药物制剂如布地奈德纳米球。布地奈德纳米球以乳酸羟基乙酸共聚物（PLGA）和对 pH 敏感的甲基丙烯酸共聚物为材料，通过纳米技术制备而成，研究表明该纳米球具有良好的 pH 依赖性，能在 pH7.4 环境下持续释药，通过对诱导引发结肠炎的鼠类动物试验表明该纳米球具有更好的疗效，经对纳米球荧光标记后分析显示，纳米球能够很好地富集于鼠结肠炎病变组织区域，具有良好的结肠靶向给药性能^[45]。

总体来说，复合型给药系统设计比较全面，大大降低了内外环境因素的干扰，药物释放的靶向定位性更高，药物的生物利用度更高，具有更好的药效，因而具有广阔的应用和开发前景；然而同时也必须看到，该系统设计较为复杂、操控因素较多，常常需要几种载体材料的配合使用，制备工艺也相对复杂，因而成本相对较高。

1.8 特异性结肠靶向给药系统

除以上介绍的基本类型的结肠靶向给药系统以外，有研究者还设计了一些针对特定病变部位靶向性更强的结肠给药系统，诸如：脉冲式结肠靶向给药系统（pulse OCDDS），即将药物、示踪物、对电

表 5 pH 兼时间依赖型药剂辅料和代表制剂

Table 5 pH and time-dependent pharmaceutical necessities and representative preparations

| Pharmaceutical necessities | Package drugs | Representative preparations |
|---|---------------|---|
| Eudragit NE 30D/Eudragit S100/cellulose acetate phthalate | vasopressin | vasopressin capsules ^[38] |
| Eudragit NE 30D/pectin/Eudragit RL | theophylline | theophylline pellets ^[39] |
| Eudragit RL/RS/Eudragit FS 30D | caffeine | caffeine tablets ^[40] |
| PLGA/Eudragit S100 | budesonide | budesonide microparticles ^[41] |

磁或超声波敏感的材料及相应的高分子材料制成微球，口服后通过体外监控，待其到达特定病变部位后，再在体外用电磁或超声波诱导，使其释放药物达到靶向给药的目的，例如蛋白类药物双重脉冲口服给药系统^[46]；有机酸诱导型结肠靶向给药系统(organic acid OCDDS)，即利用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，溶解的有机酸使包衣膜内渗透压增大，促使药物释放达到靶向给药目的，例如普萘洛尔有机酸片^[47]；自调式结肠靶向给药系统(self-controlled OCDDS)，该系统主要针对结肠癌的靶向给药而设计，即先利用羧肽酶和结肠癌细胞结合制备成前体药物，前体药物经水解后释放出药物杀灭癌细胞，达到靶向给药的目的，如甲氨蝶呤类前体药物；结肠巨噬细胞和 M 细胞靶向给药系统(macrophage-microfold cell OCDDS)，即直接靶向于结肠巨噬细胞和 M 细胞给药，通过含糖皮质激素的新型微球可以达到直接靶向给药的效果，如地塞米松聚(DL-乳酸)微球^[48]。

特异性结肠靶向给药系统具有更专一的靶向定位性，对于特定部位的给药具有更好的效果，但也限制了该系统的应用范围，同时在特殊材料的选择上也要求甚高，总体来说该系统虽然目前研究还处于起步阶段但对一些顽固性肠类疾病的治疗具有良好的应用前景。

2 OCDDS 的制备技术

为了达到口服结肠靶向给药的目的，研究者采用各种药物制剂手段来制备口服结肠靶向给药系统，包括前体药物技术、包衣技术、胶囊技术、微粒技术和骨架技术等。

2.1 前体药物技术

前体药物技术是将药物活性成分由一个可被结肠内细菌酶裂解的化学键连接到配基载体上形成前体药物，一般采用化学合成的方法来制备。常用于OCDDS 前体药物的配基有偶氮类、糖昔类、葡糖甘酸类、葡聚糖类、氨基酸类^[49]和环糊精类^[50]。以此类配基为载体通过不同的化学合成方法，得到的前体药物分子量高、亲水性强、生物膜的通透性低，且不易被吸收、在胃和小肠中因缺乏相应的降解酶而不易被降解。以前体药物葡聚糖-氟灭酸酯为例，Lee 等^[11]采用二步合成法(图 4)，第一步：*N,N*-羰基二咪唑(CDI) 和氟灭酸加入到无水二甲亚砜(DMSO) 中，室温、机械搅拌反应，得到羰基咪唑-氟灭酸中间体；第二步：将第一步的反应产物滴加到葡聚糖溶液中，同时加入三乙胺(TEA) 作为催化剂，室温、机械搅拌反应结束后经乙醇沉淀、洗脱，真空干燥，即可得到葡聚糖-氟灭酸酯。

化学合成是前体药物制备的主要方法，在合成反应中常常要用到有毒有机溶剂，如三乙胺等，制备的前体药物中有毒试剂的残留问题将直接影响到药剂的应用。因此，无毒、特异性可降解载体的选择，简便、安全的合成路线，将直接影响到POC-DDS 制备的生产成本和临床应用。

2.2 包衣技术

包衣技术始于 20 世纪 50 年代，药物包衣可以避免药物活性成分与其他成分间的化学反应而降低药效，特殊材料的包衣材料还可以起到缓释等目的，如今已经发展成为药物制剂的主要制备技术之一。利用胃肠道 pH 的变化，应用 pH 依赖型聚合物、偶氮类聚合物或多糖类化合物，制备成一定厚

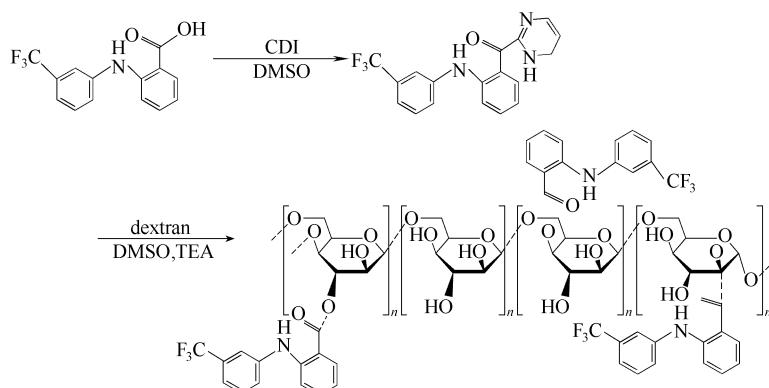


图 4 葡聚糖-氟灭酸酯的合成示意图

Fig. 4 Synthesis of dextran-flufenamic acid ester

度的包衣，控制药物在胃和小肠中不释放或减少其过早释放，达到靶向给药。

常用的药物包衣技术有流化床法和锅包衣法。流化床法（Wurster 法）是利用空气悬浮的原理而设计，将需要包衣的固体颗粒置于流化床中，通入流化空气使颗粒做循环运动，然后将熔融或溶解的包衣液通过容器的底部、顶部或侧面的喷头雾化，在反应器中与循环运动的颗粒接触，经多次循环和空气干燥，固体颗粒表面被包覆，得到包衣制剂^[51]。该方法适应性强，包衣效果好，适用于多种药物和材料的包衣。近些年来，因为基于传统重力的流化床技术存在缺陷，研究者开发了离心流化床技术（图 5）^[52]，该技术具有操作范围广、传热速率高、可显著改善颗粒流化质量等优势，具有重要的应用价值。锅包衣法是将包衣的材料加入到旋转的包衣锅内，充分润湿，在热空气的作用下，通过不断的旋转和干燥，加入的药物颗粒逐渐被包覆，该方法设备简单、操作方便、成本低廉^[53]。

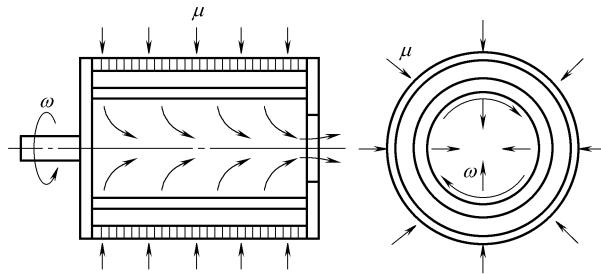


图 5 离心流化床示意图

Fig. 5 Sketch of centrifugal fluidized bed

近年来，为实现制药工艺的绿色环保，一些无溶剂化的包衣技术，如：静电包衣技术^[54]、超临界流体包衣技术^[55]等逐渐被应用于 OCDDS 的制备中，通过此类技术可以实现包衣过程的无溶剂化，从而去除溶剂蒸发过程、缩短工序，提高包衣材料的利用率，降低生产成本，由此出现了非溶剂包衣技术等具有工业应用前景的新型制剂学手段。

2.3 胶囊技术

根据某些高分子材料既可被结肠中特异性菌群/酶降解，同时具有成膜的特性，可将其作为药载胶囊的辅料，通过胶囊化技术制备成结肠靶向给药胶囊。胶囊作为一类常规的给药剂型，也是 OCDDS 制备的常用手段。OCDDS 胶囊剂型常用的材料有偶氮类聚合物、多糖类化合物和纤维素衍生物，因此类材料具有吸水溶胀特性，可在其外层包

裹肠溶衣，防止因亲水性过强而导致的药物提前释放。

偶氮类聚合物和多糖类化合物的应用前文中已有详细介绍，这里介绍一类新型纤维素衍生物——纤维素硫酸钠（sodium cellulose sulfate, NaCS）应用于结肠靶向给药胶囊的制备方法。NaCS 结构如图 6(a) 所示，本课题组对此进行了系统的研究，经过十余年的研究已在多方面证实其有广泛的应用前景^[56-57]，Wang 等首次以 NaCS 和壳聚糖为材料，利用 NaCS 上带阴离子的磺酸基和壳聚糖上带阳离子的氨基之间的离子反应可形成聚合电解质的原理，制备了 NaCS-壳聚糖组成的菌群/酶触发型结肠靶向给药胶囊 [图 6(b)]^[58]，以 5-ASA 为模型药物，体外药物释放研究表明在 4 h 的模拟结肠液中胶囊能够释放 80% 的药物，说明 NaCS-壳聚糖聚合物具有良好的结肠特异性，是具有良好应用前景的结肠靶向给药系统的载体材料^[58]。

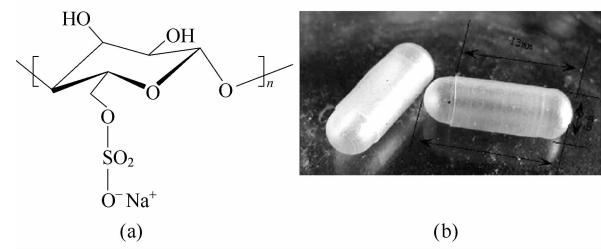


图 6 NaCS 结构示意图及其制备的胶囊

Fig. 6 Structural scheme of NaCS (a) and morphology of capsules based on NaCS-chitosan (b)

2.4 微粒技术

微粒技术是通过一定的物理化学方法，结合一定类型的药剂辅料，将药物制备成粒径均一的微球或微胶囊的技术。常用的微球或微胶囊的粒径范围一般在 1~250 μm 之间。微粒制剂是目前口服缓释和控释制剂的常用剂型，具有不受胃肠道食物输送节律影响、释药规律重现性好等特点。微粒技术的常见方法有物理化学法，如复合凝聚法和复相乳液法等^[42, 59]；物理机械法，如喷雾干燥法、超临界流体法等^[60]；化学法，如乳液交联法等^[61]。这里介绍几种基于 NaCS 和壳聚糖为材料的微胶囊制备方法。

层层自组装技术^[56]：Xie 等^[62]以生物相容性良好的聚阳离子化合物壳聚糖和聚阴离子化合物 NaCS 为材料，利用壳聚糖上的氨基和 NaCS 上的磺酸基带相反电荷会发生离子化反应（图 7^[62]），

以此静电力作为形成复合膜的推动力, 采用层层自组装技术制备得到了粒径约为 50 μm 、膜厚度为 6 nm 的 NaCS-壳聚糖微胶囊, 具有潜在的结肠靶向给药性能; 微流控技术^[63]: 朱丽英等^[64-65]以 NaCS 和壳聚糖为材料, 通过微流控法制备得到了粒径为 100~200 μm 、粒径分布系数小于 6% 的双层微球, 并对双层微球的复合膜材料进行了降解性能的研究, 证实其能被结肠菌群/酶所降解达到靶向释药的目的, 为其在制剂学方面的发展提供了理论参考。

伴随着现代生命科学、材料科学和纳米科学以及相关技术的不断发展, 微粒技术领域也不断拓宽, 出现了包括纳米粒^[46]、脂质体^[66]和微丸^[67]等新型给药载体, 此类载体可以改变药物在体内分布、降低毒性、提高疗效和生物利用度等优点, 也逐渐地被应用于 OCDDS 的制备中。

2.5 骨架技术

利用多糖可形成凝胶和生物可降解的特性, 将其作为骨架辅料用于骨架性药物制剂的制备技术。常用的多糖有壳聚糖、果胶、海藻酸钠和瓜尔豆胶等^[68]。多糖类溶于水后形成凝胶含有大量水分, 会导致小分子亲水性药物的过早释放, 因此该方法一般用于水难溶性药物制剂的制备。然而实际应用中也可以通过对多糖进行改性降低其水溶性, 例如可将果胶改性后形成其不溶于水的钙盐果胶钙, 以果胶钙为骨架材料制备成吲哚美辛骨架片, 到达结肠后在果胶酶的作用下迅速降解释药。

研究者以瓜尔豆胶为材料制备了阿苯达唑骨架片^[69-70], 以糊精为材料制备了布洛芬骨架片^[71], 以壳聚糖和硫酸软骨素为材料, 通过壳聚糖中的氨基和硫酸软骨素中的羧基反应形成聚合电解质为骨架, 制备了吲哚美辛骨架片^[72]等多糖类骨架制剂。

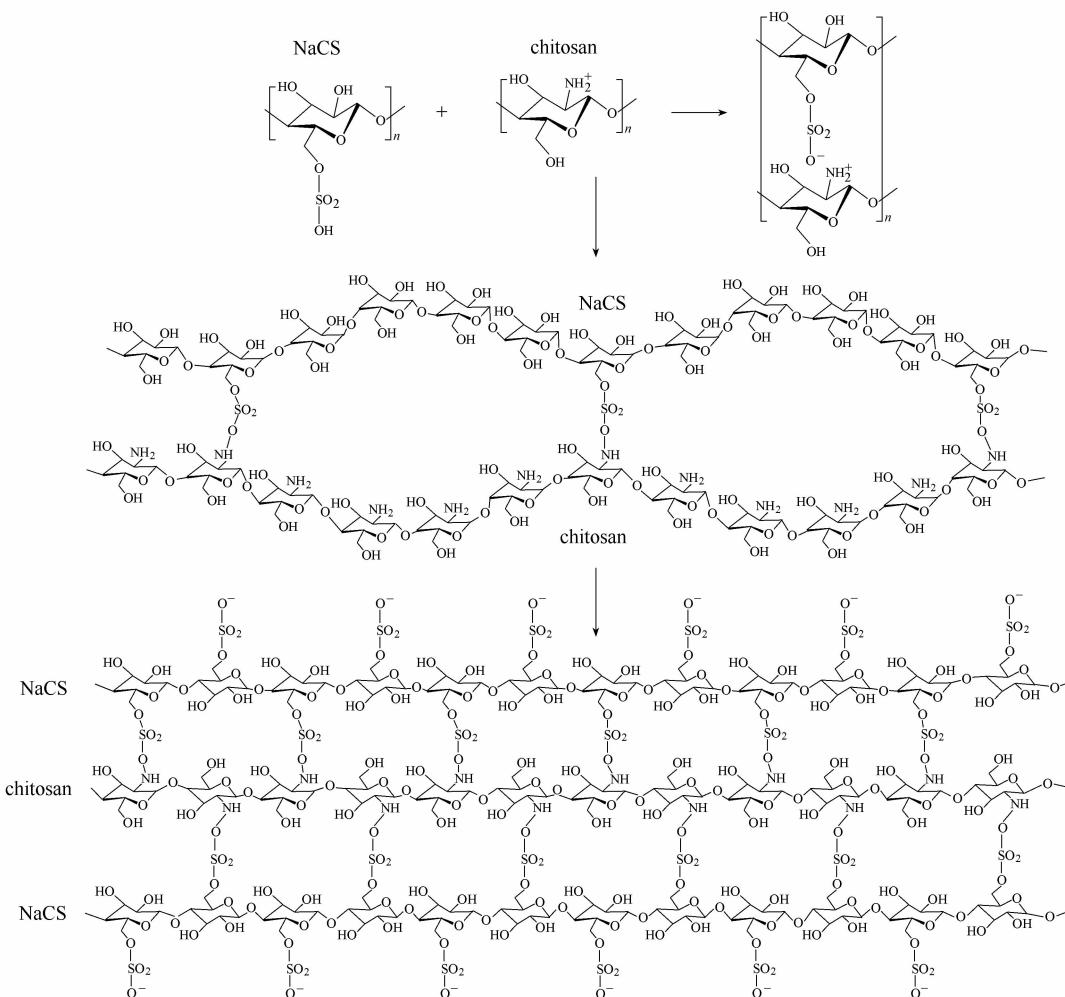


图 7 NaCS 和壳聚糖通过层层离子化反应形成聚合电解质复合物示意图

Fig. 7 Schematic diagram of PEC reaction and formation of LbL structure between NaCS and chitosan

骨架技术制备方法简便，工艺成本低廉，载体多选用生物可降解类材料，无毒、无污染，因此也是OCDDS的常用制备方法。

3 总结与展望

口服结肠靶向给药系统(OCDDS)因具有很强的靶向性，即可以在靶向病变部位给药，提高药物的生物利用度，减少药物的副反应；可以实现对蛋白质和多肽类药物的口服给药，避免针剂注射等给药方式可能引起的交叉感染和病人的不依从性；同时，通过与时间药理学相结合，对某些受时间节律性影响的疾病，如哮喘、晨僵等可以达到良好的治疗效果，因此具有广泛的研发和应用前景。

然而也必须看到，现在已经研制的各种OCDDS依然存在着诸多的缺陷和不足。例如应用于POCDDS中的诸多配基在被降解后依然可能存在毒副作用；pHOCDDS和TdOCDDS在应用中受到个体差异的限制和个体饮食习惯与内环境变化的影响；BtOCDDS、PcOCDDS和BaOCDDS虽然相对安全、无毒副作用，但是在高效载体材料的选择上受到很大的限制。综上，OCDDS的制备依然存在着较多的设计壁垒和挑战，诸如，如何避免载体材料在胃肠道上端低pH的条件下被降解，从而导致过早释药或引起药物渗漏；如何保证载体材料的靶向性降解释药以及缓释或控释给药，因此新型载体材料的开发尤为重要。相对而言，作者认为简单复合型结肠靶向给药系统汇聚了两种或以上单一机理给药系统的优点，降低了内外环境可能引起的干扰因素，能够高效安全地靶向给药，因此将会成为今后口服结肠靶向给药系统研究的热点领域。同时要非常关注给药系统中的两个关键问题，载体材料和制备技术，研制生物相容性好、性质符合要求的载体材料将会对各种模式的给药体系提供材料支撑，而有效的制备技术将会大大降低成本和达到靶向给药的目的。

伴随着现代药剂学的发展和制剂工艺手段的不断改进，新的设计理念和制备方法将会不断涌现，例如基于多元剂型而设计的多元微粒给药系统(multi-particulates DDS)，根据该系统采用挤出滚圆法结合包衣技术而制备的高载药量的5-ASA多元微粒制剂，无论在生物利用度还是在制备工艺上，都要优于单一形式的给药剂型^[73]。综上，OCDDS的系统研究将有利于创新研究思路、拓宽

研究领域，最终为肠类及相关疾病的治疗提供新的手段。

References

- [1] Pinto J F. Site-specific drug delivery systems within the gastro-intestinal tract: from the mouth to the colon [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, **395** (1/2): 44-52
- [2] Jain S K, Jain A. Target-specific drug release to the colon [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2008, **5** (5): 483-498
- [3] Ratna V, Prabakaran L, Prushothaman M. Colon targeted drug delivery system—an overview [EB/OL]. <http://www.pharmainfo.net/reviews/colon-targeted-drug-delivery-system-overview>
- [4] Abraham C, Cho J H. Mechanisms of disease inflammatory bowel disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, **361** (21): 2066-2078
- [5] Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2011, **140** (6): 1729-1737
- [6] Jung Y J, Kim Y M. What should be considered on design of a colon-specific prodrug? [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2010, **7** (2): 245-258
- [7] Kles K A, Vavricka S R, Turner J R, Musch M W, Hanauer S B, Chang E B. Comparative analysis of the *in vitro* prosrectory effects of balsalazide, sulfasalazine, olsalazine, and mesalamine in rabbit distal ileum [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2005, **11** (3): 253-257
- [8] Friend D R, Chang G W. A colon-specific drug-delivery system based on drug glycosides and the glycosidases of colonic bacteria [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1984, **27** (3): 261-266
- [9] Leopold C S, Friend D R. *In vitro* study drug for the assessment of poly(L-aspartic acid) as a drug carrier for colon-specific drug delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, **126** (1/2): 139-145
- [10] Cui N, Friend D R, Fedorak R N. A budesonide prodrug accelerates treatment of colitis in rats [J]. *Gut*, 1994, **35** (10): 1439-1446
- [11] Lee Y, Kim I H, Kim J, Yoon J H, Shin Y H, Jung Y, Kim Y M. Evaluation of dextran-flufenamic acid ester as a polymeric colon-specific prodrug of flufenamic acid, an anti-inflammatory drug, for chronotherapy [J]. *Journal of Drug Targeting*, 2011, **19** (5): 336-343
- [12] Couto D, Ribeiro D, Freitas M, Gomes A, Lima J, Fernandes E. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species by the prodrug sulfasalazine and its metabolites 5-aminoosalicylic acid and sulfapyridine [J]. *Redox Report*, 2010, **15** (6): 259-267
- [13] Rajguru V V, Gaikwad P D, Bankar V H, Pawar S P. An overview on colonic drug delivery system [J]. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*, 2011, **2** (6): 197-204

- [14] Arduoso M S, Manzo R H, Jimenez-Kairuz A F. Comparative study of three structurally related acid polyelectrolytes as carriers of basic drugs: carbomer, Eudragit L-100 and s-100 [J]. *Supramolecular Chemistry*, 2010, **22** (5): 289-296
- [15] Parakkal D, Thorpe M, Paver S, Ehrenpreis E, Hannon B. A comparison of dynamic systems models of gastrointestinal kinetics of controlled release multimatrix system 5-aminosalicylic acid (5-asacol), lialda (tm) with pH-dependent, delayed release 5-asacol (asacol (tm)) [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2010, **105**: S475
- [16] Gao C S, Huang J, Jiao Y, Shan L, Liu Y, Li Y, Mei X G. *In vitro* release and *in vivo* absorption in beagle dogs of meloxicam from Eudragit (r) fs 30 d-coated pellets [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, **322** (1/2): 104-112
- [17] Malchow H, Gertz B. A new mesalazine foam enema (claversal foam) compared with a standard liquid enema in patients with active distal ulcerative colitis [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2002, **16** (3): 415-423
- [18] Muzzalupo R, Tavano L, Cassano R, Trombino S, Cilea A, Picci N. Colon-specific devices based on methacrylic functionalized tween monomer networks: swelling studies and *in vitro* drug release [J]. *European Polymer Journal*, 2010, **46** (2): 209-216
- [19] Kovacic B, Vrecek F, Planinsek O. Design of a drug delivery system with bimodal pH dependent release of a poorly soluble drug [J]. *Pharmazie*, 2011, **66** (6): 465-466
- [20] Liu Hui (刘辉), Pan Weisan (潘卫三). The research progress of oral colon-specific drug delivery system [J]. *China Pharmacist* (中国药师), 2008, **11** (2): 167-169
- [21] Wu B J, Shun N Y, Wei X L, Wu W. Characterization of 5-fluorouracil release from hydroxypropylmethylcellulose compression-coated tablets [J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2007, **12** (2): 203-210
- [22] Qi Meiling (齐美玲), Wang Peng (王鹏), Wu Dezheng (吴德政). Preparation of colonic delivery system for tinidazole [J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals* (中国医药工业杂志), 2003, **34** (4): 172-175
- [23] Kshirsagar S J, Bhalekar M R. Design, development and *in vitro-in vivo* study of colon specific fast disintegrating tablet based on time dependent approach [J]. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2011, **30** (5): 890-895
- [24] Pedersen P J, Adolph S K, Subramanian A K, Arouri A, Andrensen T L, Mouritsen O G, Madsen R, Madsen M W, Peters G H, Clausen M H. Liposomal formulation of retinoids designed for enzyme triggered release [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, **53** (9): 3782-3792
- [25] Saffran M, Kumar G S, Savariar C, Burnham J C, Williams F, Neckers D C. A new approach to the oral-administration of insulin and other peptide drugs [J]. *Science*, 1986, **233** (4768): 1081-1084
- [26] Sinha V R, Kumria R. Polysaccharide matrices for microbially triggered drug delivery to the colon [J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2004, **30** (2): 143-150
- [27] Wilson P J, Basit A W. Exploiting gastrointestinal bacteria to target drugs to the colon: an *in vitro* study using amylose coated tablets [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, **300** (1/2): 89-94
- [28] He W, Du Q, Cao D Y, Xiang B, Fan L F. Study on colon-specific pectin/ethylcellulose film-coated 5-fluorouracil pellets in rats [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, **348** (1/2): 35-45
- [29] Freire C, Podczeck F, Veiga F, Sousa J. Influence of the coating formulation on enzymatic digestibility and drug release from 5-aminosalicylic acid pellets coated with mixtures of high-amylose starch and surelease (r) intended for colon-specific drug delivery [J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2010, **36** (2): 161-172
- [30] Patel M M, Amin A F. Recent trends in microbially and/or enzymatically driven colon-specific drug delivery systems [J]. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2011, **28** (6): 489-552
- [31] Hu Z P, Mawatari S, Shimokawa T, Kimura G, Yoshikawa Y, Shibata N, Takada K. Colon delivery efficiencies of intestinal pressure-controlled colon delivery capsules prepared by a coating machine in human subjects [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2000, **52** (10): 1187-1193
- [32] Barakat N S, Al-Suwayeh S A, Taha E I, Yassin A. A new pressure-controlled colon delivery capsule for chronotherapeutic treatment of nocturnal asthma [J]. *Journal of Drug Targeting*, 2011, **19** (5): 365-372
- [33] Elzatahry A A, Eldin M, Soliman E A, Hassan E A. Evaluation of alginate-chitosan bioadhesive beads as a drug delivery system for the controlled release of theophylline [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2009, **111** (5): 2452-2459
- [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]. *Pharmaceutical Research*, 1994, **11** (6): 794-799
- [35] Sakalkar H S, Hanes J, Fu J, Benavides U, Malgor R, Borruso C L, Kohn L D, Kujikia D T, Goetz D J. Enhanced adhesion of ligand-conjugated biodegradable particles to colitic venules [J]. *Faseb Journal*, 2005, **19** (3): 792
- [36] Li Zhongkun (李仲昆), Zou Heling (邹禾苓), Wang Heng (王珩), Jin Mei (靳梅), Li Bing (李冰). The preparation of cimetidine capsules for colon site-specific bioadhesive drug delivery system [J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy* (中国医院药学杂志), 2002, **22** (12): 758-759
- [37] Mahajan N, Sakarkar D, Manmode A, Pathak V, Ingole R, Dewade D. Biodegradable nanoparticles for targeted delivery in treatment of ulcerative colitis [J]. *Advanced Science Letters*, 2011, **4** (2): 349-356
- [38] Rao S S, Ritschel W A. Development and *in vitro/in vivo* evaluation of a colonic release capsule of vasopressin [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1992, **86** (1): 35-41

- [39] Semde R, Amighi K, Devleeschouwer M J, Moes A J. Studies of pectin hm/Eudragit (r) rl/Eudragit (r) ne film-coating formulations intended for colonic drug delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, **197** (1-2): 181-192
- [40] Bott C, Rudolph M W, Schneider A R J, Schirrmacher S, Skalsky B, Peterent H U, Langguth P, Dressman J B, Stein J. *In vivo* evaluation of a novel pH- and time-based multiunit colonic drug delivery system [J]. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2004, **20** (3): 347-353
- [41] Krishnamachari Y, Madan P, Lin S S. Development of pH- and time-dependent oral microparticles to optimize budesonide delivery to ileum and colon [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, **338** (1/2): 238-247
- [42] Chickpetty M S, Baswaraj R, Kumar G S. Development of novel combined time and pH-dependent based drug delivery systems for targeting 5-fluorouracil to the colon [J]. *Current Drug Delivery*, 2011, **8** (5): 566-574
- [43] Jose S, Prema M T, Chacko A J, Thomas A C, Souto E B. Colon specific chitosan microspheres for chronotherapy of chronic stable angina [J]. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 2011, **83** (2): 277-283
- [44] Nunthanid J, Huanbutta K, Luangtana-Anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Puttipipatkhachorn S. Development of time-, pH-, and enzyme-controlled colonic drug delivery using spray-dried chitosan acetate and hydroxypropyl methylcellulose [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, **68** (2): 253-259
- [45] Makhof A, Tozuka Y, Takeuchi H. pH-sensitive nanospheres for colon-specific drug delivery in experimentally induced colitis rat model [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, **72** (1): 1-8
- [46] Del Curto M D, Maroni A, Palugan L, Zema L, Gazzaniga A, Sangalli M E. Oral delivery system for two-pulse colonic release of protein drugs and protease inhibitor/absorption enhancer compounds [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, **100** (8): 3251-3259
- [47] Bolourchian N, Dadashzadeh S. pH-independent release of propranolol hydrochloride from hpmc-based matrices using organic acids [J]. *Drug-Journal of Faculty of Pharmacy*, 2008, **16** (3): 136-142
- [48] Nakase H, Okazaki K, Tabata Y, Uose S, Ohana M, Uchida K, Matsushima Y, Kawanami C, Oshima C, Ikada Y, Chiba T. Development of an oral drug delivery system targeting immune-regulating cells in experimental inflammatory bowel disease: a new therapeutic strategy [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000, **292** (1): 15-21
- [49] Kong H, Kim H, Do H, Lee Y, Hong S, Yoon J H, Jung Y, Kim Y M. Structural effects of *n*-aromatic acyl-amino acid conjugates on their deconjugation in the cecal contents of rats: implication in design of a colon-specific prodrug with controlled conversion rate at the target site [J]. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 2011, **32** (6): 343-354
- [50] Udo K, Hokonohara K, Motoyama K, Arima H, Hirayama F, Uekama K. 5-fluorouracil acetic acid/beta-cyclodextrin conjugates: drug release behavior in enzymatic and rat cecal media [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, **388** (1/2): 95-100
- [51] Lustrik M, Dreu R, Sibanc R, Srcic S. Comparative study of the uniformity of coating thickness of pellets coated with a conventional Wurster chamber and a swirl generator-equipped Wurster chamber [J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2012, **17** (3): 268-276
- [52] Zhou Jin (周进), Huang Weixing (黄卫星), Guan Yihao (官益豪), He Juanjuan (何娟娟). The applied research and equipment development of centrifugal fluidized bed [J]. *Chemical Equipment Technology* (化工装备技术), 2005, **26** (2): 5-9
- [53] Sahni E, Chaudhuri B. Experimental and modeling approaches in characterizing coating uniformity in a pan coater: a literature review [J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2012, **17** (2): 134-147
- [54] Nukala R K, Boyapally H, Slipper I J, Mendham A P, Douroumis D. The application of electrostatic dry powder deposition technology to coat drug-eluting stents [J]. *Pharmaceutical Research*, 2010, **27** (1): 72-81
- [55] Dixit R, Puthli S. Fluidization technologies: aerodynamic principles and process engineering [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, **98** (11): 3933-3960
- [56] Xie Yuliang (谢瑜亮), Wang Mingjun (王明君), Yao Shanjing (姚善泾). Layer-by-layer self-assembly complex membrane composed of sodium cellulose sulfate-chitosan [J]. *Journal of Chemical Industry and Engineering (China)* (化工学报), 2008, **59** (11): 2910-2915
- [57] Li Mingming (李鸣明), Yao Shanjing (姚善泾). Preparation and static contact angle measurement of NaCS/PDMDAAC polyelectrolyte complex membranes [J]. *CIESC Journal* (化工学报), 2009, **60** (3): 654-659
- [58] Wang M, Xie Y, Zheng Q, Yao S. A novel, potential microflora-activated carrier for a colon-specific drug delivery system and its characteristics [J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2009, **48** (11): 5276-5284
- [59] Yu C Y, Yin B C, Zhang W, Cheng S X, Zhang X Z, Zhuo R X. Composite microparticle drug delivery systems based on chitosan, alginate and pectin with improved pH-sensitive drug release property [J]. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 2009, **68** (2): 245-249
- [60] Sierra-Pallares J, Marchisio D L, Parra-Santos M T, Garcia-Serna J, Castro F, Cocero M J. A computational fluid dynamics study of supercritical antisolvent precipitation: mixing effects on particle size [J]. *AICHE Journal*, 2012, **58** (2): 385-398
- [61] Akamatsu K, Ikeuchi Y, Nakao A, Nakao S. Size-controlled and monodisperse enzyme-encapsulated chitosan microspheres developed by the SPG membrane emulsification technique [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2012, **371**: 46-51

- [62] Xie Y, Wang M, Yao S. Preparation and characterization of biocompatible microcapsules of sodium cellulose sulfate/chitosan by means of layer-by-layer self-assembly [J]. *Langmuir*, 2009, **25** (16): 8999-9005
- [63] Kobayashi I, Vladislavljevic G T, Uemura K, Nakajima M. CFD analysis of microchannel emulsification: droplet generation process and size effect of asymmetric straight flow-through microchannels [J]. *Chemical Engineering Science*, 2011, **66** (22): 5556-5565
- [64] Zhu Liying (朱丽英). Study on colon-specific drug delivery carrier based on chitosan and sodium cellulose sulfate [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2011
- [65] Zhu L, Lin D, Yao S. Biodegradation of polyelectrolyte complex films composed of chitosan and sodium cellulose sulfate as the controllable release carrier [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2010, **82** (2): 323-328
- [66] Chen H L, Wu J, Sun M, Guo C Y, Yu A H, Cao F L, Zhao L Y, Tan Q, Zhai G X. N-trimethyl chitosan chloride-coated liposomes for the oral delivery of curcumin [J]. *Journal of Liposome Research*, 2012, **22** (2): 100-109
- [67] Subhabrota M, Souvik R, Subhadeep C. Preparation and gamma scintigraphic evaluation of colon specific pellets of ketoprofen prepared by powder layering technology [J]. *Daru-Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, **19** (1): 47-56
- [68] Shah N, Shah T, Amin A. Polysaccharides: a targeting strategy for colonic drug delivery [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, **8** (6): 779-796
- [69] Krishnaiah Y, Seetha D A, Nageswara R L, Reddy P, Karthikeyan R S, Satyanarayana V. 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]. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2001, **4** (3): 235-243
- [70] Yadav V J, Ahad H A, Sreeramulu J, Himabindu V. Fabrication and comparative evaluation of glipizide, aloe barbadensis miller mucilage, guar gum and ispaghula husk-based controlled release matrix tablets [J]. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, **71** (2): 166
- [71] Salunkhe K S, Kulkarni M V. Formulation and *in-vitro* evaluation of dextrin matrix tablet of ibuprofen for colon specific drug delivery [J]. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, **21** (1): 17-20
- [72] Amrutkar J R, Gattani S G. Chitosan-chondroitin sulfate based matrix tablets for colon specific delivery of indomethacin [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2009, **10** (2): 670-677
- [73] Di Pretoro G, Zema L, Palugan L, Wilson D I, Rough S L, Gazzaniga A. Optimisation and scale-up of a highly-loaded 5-aspirin multi-particulate dosage form using a factorial approach [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, **45** (1/2): 158-168