

# 果胶基口服结肠靶向给药系统的研究进展

刘健,李坚斌,韦巧艳,李敏

(广西大学轻工与食品工程学院,广西南宁530004)

**摘要:**果胶具有安全无毒、可生物降解和良好的生物相容性等特点成为药物缓释载体的常用材料。简要综述了果胶基口服结肠靶向给药系统的研究进展,并对其发展趋势进行了展望。

**关键词:**果胶基;结肠靶向;药物载体

中图分类号:TQ464

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2011)02-0025-04

## Progress on pectin-based oral colon-specific drug delivery system

LIU Jian, LI Jian-bin, WEI Qiao-yan, LI Min

(Light Industry and Food Engineering Institute, Guangxi University, Nanning 530004, China)

**Abstract:** Pectin has excellent properties such as; safety-non toxic, high stability, good biocompatibility, etc, so it is widely used for drug controlled release carriers. In this article, the recent progress on pectin-based oral colon-specific drug delivery system is reviewed, and the prospects of its development trend is pointed out.

**Key words:** pectin-based; colon-specific; drug carrier

口服结肠靶向给药系统近20年来倍受关注,尤其是在蛋白、多肽类生物药物口服给药上具有广阔的应用前景。口服结肠靶向给药系统主要分为时滞型、pH依赖型、酶解型、压力型和综合型等释药类型。与其他口服结肠靶向给药系统相比,酶解型给药系统在体内不受饮食、疾病、个体差异等因素的影响,只能被结肠段特有菌群产生的酶所降解,从而具有特异性好、定位准确可靠等优点,成为口服结肠靶向给药系统的研究热点。用于酶解型口服结肠靶向给药系统的高分子材料主要有人工合成的高分子材料如偶氮化合物<sup>[1]</sup>和天然多糖类化合物如果胶<sup>[2]</sup>、壳聚糖<sup>[3]</sup>、淀粉<sup>[4]</sup>和葡聚糖<sup>[5]</sup>等。人工合成的高分子材料存在着低的成膜性和较少的单体聚合物品种,且某些单体聚合物存在着毒性而未能临床推广使用<sup>[6]</sup>。出于生物相容性和安全性的考虑,天然多糖高分子材料以其价格低廉、来源广泛、安全无毒、可被结肠菌群产生的酶降解等特性成为了研究者的研究热点。

果胶是从植物组织中提取的一种天然高分子酸性多糖聚合物,大量存在于植物的根茎叶中。主要成分是由 $\alpha$ -1,4-糖苷键连接而成的D-半乳糖醛酸,含少量鼠李糖、阿拉伯糖和半乳糖等其他中性糖<sup>[7]</sup>。利用果胶易形成凝胶的特性,果胶基载药制剂在胃肠道上段形成凝胶并长时间保持完整,起到缓释作用,当到达结肠后在结肠菌群所产生的 $\beta$ -葡

萄苷酶特异性降解,药物制剂崩解而释放药物。果胶的亲水性和高溶胀度造成载药体系凝胶层厚重,大体积的载药体系在肠胃的运动中更易与肠胃内容物发生碰撞而导致凝胶层的耗损,同时凝胶层中因含大量水分而造成部分药物的过早释放。药物的扩散机制和溶剂的活化作用影响着药物的释放。水溶性药物从片剂中的溶出速度比较快,从而在基质中产生很多小孔和通路,更多的液体通过小孔和通路进入基质中增加了基质的膨胀速率,增加了药物的释放速率,目前主要适用于水难溶性药物。以果胶与前体药物相结合的结肠靶向给药系统需要很高的制剂技术且需要进行详细的毒理学研究,而果胶作为结肠靶向给药系统载体更多地是用于包衣和制成骨架型制剂。果胶构建的酶解型口服结肠靶向给药系统存在一些问题:果胶因生产原材料的不同和提取技术的不同带来果胶产品的一致性不高;果胶的亲水性大和溶胀度高不利于药物的控缓释作用。

## 1 研究进展

果胶作为口服结肠药物的载体具有结肠定位准确、控释缓释、受肠道pH影响较小等优点,同时果胶具有一定的抗癌活性<sup>[8]</sup>。基于疏水作用是药物增溶的主要驱动力,国内外学者通过果胶与金属盐共混、与其他多聚体复合和引入疏水基团等方法来

收稿日期:2010-10-27

基金项目:国家自然科学基金项目(20864001)资助

作者简介:刘健(1985-),男,硕士生,liujianj999@yeah.net;李坚斌(1970-),女,博士,教授,硕士生导师,研究方向为糖类物质的生物利用及污染控制,通讯联系人,0771-3237329,lijb0771@126.com。

降低果胶作为口服结肠靶向给药系统载体的水溶性和溶胀性,从而增强给药体系的控缓释能力。

### 1.1 果胶与金属盐类的复合物

果胶中游离羧基可与高价金属离子  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  形成水溶性低的盐,降低了载药体系水溶性和减小了载药体系总体溶胀度,起到了延缓载药体系溶解和药物释放的作用。Wei 等<sup>[9]</sup>研究发现果胶钙骨架片载药体系中的药物释放曲线呈“S”型,研究表明骨架片中的果胶与氯化钙一方面进行载体交联,同时在给药体系的水化过程中,氯化钙溶解后形成局部的高浓度钙离子环境,对果胶骨架产生更强的凝胶作用,抑制了果胶的溶胀作用,有效地延缓载药体系的溶解和药物释放。随着骨架中钙离子逐渐地释放到介质中,交联骨架松弛,导致载药体系对药物的释放阻滞力逐渐减弱,药物释放速率加快。Wellner 等<sup>[10]</sup>研究表明,钙离子的引入能激活结肠菌群的酶活性,有利于载体材料的降解和药物释放。Walkenstrom 等<sup>[11]</sup>研究表明,不同酯化度的果胶,甲酯基块状分布比甲酯基随机分布的高酯果胶表现出较强的钙结合能力。Chourasia 等<sup>[12]</sup>研究表明,低酯果胶中的羧基易被酰胺化,与普通果胶相比,酰胺化果胶受 pH 影响小且更容易制成疏水性的果胶钙。

以上研究表明,果胶与高价金属盐类复合的载

体材料,显著降低了载药体系的水溶性,减小了载药体系的溶胀度。而果胶酯化度的不同、金属离子的含量、取代基团的空间分布以及水合作用都影响着载药体系的溶解和药物的释出,但制剂成型效果欠佳。

### 1.2 果胶与其他共聚物的复合物

果胶与一些难溶性共聚物如壳聚糖、乙基纤维素( EC)、羟丙基甲基纤维素( HPMC)和藻酸盐等混合,通过一定的交联作用可降低载药体系的水溶性,提高其阻滞能力和耐酸碱性,减缓其溶胀速度,使药物的释放速度变慢以保证将药物安全地输送至结肠部位。

#### 1.2.1 果胶与壳聚糖的复合物

壳聚糖是一种氨基碱性多糖,在稀酸性溶液中能够膨胀并形成凝胶,在碱性溶液中有强的抵抗力,有很好的生物相容性和降解性。果胶是阴离子型聚合物,与阳离子性聚合物壳聚糖能形成凝胶层,降低了体系的溶胀度。依此特性,果胶与壳聚糖复合物在药物载体中有广泛的研究。

Bigucci 等<sup>[13]</sup>研究了不同比例的壳聚糖/果胶作为万古霉素的释药载体,发现,壳聚糖/果胶混合比例为 1:9 时,壳聚糖/果胶给药体系表现出高的黏附性和低的溶胀度,从而延长了载药体系的停留时间

(上接第 24 页)

- [19] 马琳. 微波和水热合成稀土化合物-二硫化钼纳米材料及表征 [D]. 杭州:浙江大学,2008.
- [20] Roussy G, Pierce J A. Foundation and industrial applications of microwave and radio frequency field [M]. New York: Wiley, 1995:126.
- [21] Ryua J H, Yoon J W, Lim C S, et al. Microwave-assisted synthesis of nanocrystalline  $\text{MWO}_4$  (M:Ca, Ni) via water-based citrate complex precursor [J]. *Ceram Int*, 2005, 31(6):883-888.
- [22] Ryu J H, Koo S M, Chang D S, et al. Microwave-assisted synthesis of  $\text{PbWO}_4$  nano-powders via a citrate complex precursor and its photoluminescence [J]. *Ceram Int*, 2006, 32(6):647-652.
- [23] 陈国倩, 蔡国辉, 肖益鸿, 等. 微波法直接合成 Ce/SBA-15 介孔分子筛 [J]. *中国稀土学报*, 2008, 26(6):714-718.
- [24] 陈改荣, 徐绍红, 苗郁. 溶胶凝胶-微波加热技术制备  $\text{Y}_2\text{O}_3$  稳定  $\text{ZrO}_2$  纳米粉体的研究 [J]. *功能材料*, 2003, 34(2):160-162.
- [25] Du H Y, Li G S, Sun J Y. Preparation of non-grinding long afterglow  $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}^{2+}, \text{Dy}^{3+}$  material by microwave combustion method [J]. *J Rare Earths*, 2007, 25(1):19-22.
- [26] 高建峰, 刘亚飞, 刘杏芹, 等. 微波固相合成  $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{CoO}_3$  阴极材料的研究 [J]. *硅酸盐学报*, 2002, 30:75-78.
- [27] Saladino M L, Nasillo G, Martino D C, et al. Synthesis of Nd:YAG nanopowder using the citrate method with microwave irradiation [J]. *J Alloys Compd*, 2010, 491(1/2):737-741.
- [28] Kale S N, Rajagopal R, Mona J, et al. Microwave assisted low temperature rapid synthesis of manganite system using  $\text{La}_{0.67}\text{Ce}_{0.03}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$  mini-cavity furnace [J]. *Mater Lett*, 2008, 62(2):191-193.
- [29] 孙曰圣, 肖鉴谋, 屈芸. 细颗粒红色荧光粉  $\text{Y}_2\text{O}_3:\text{Eu}^{3+}$  的结构和光谱性质研究 [J]. *稀土*, 2005, 26(1):30-32.
- [30] 董岩, 蒋建清, 刘刚, 等. 烧制工艺对  $\text{Y}_2\text{O}_3:\text{Eu}^{3+}$  荧光粉颗粒形貌的影响 [J]. *功能材料*, 2004, 35(3):352-356.
- [31] 宋羽, 王永钱, 袁曦明. 微波在纳米稀土发光材料制备中的应用 [J]. *化工新型材料*, 2006, 34(3):12-13.
- [32] Patra C R, Alexandra G, Patra S, et al. Microwave approach for the synthesis of rhabdo phane-type lanthanide ortho phos phate (Ln = La, Ce, Nd, Sm, Eu, Gd and Tb) nanorods under solvothermal conditions [J]. *New J Chem*, 2005, 29(5):733-739.
- [33] 刘岚.  $\text{Eu}^{2+}$ 、 $\text{Pr}^{3+}$  共激活  $\text{Sr}_3\text{Al}_2\text{O}_6$  基红色长余辉发光材料的研究 [D]. 天津:天津大学, 2007.
- [34] Zhang P, Li L X, Xu M X, et al. The new red luminescent  $\text{Sr}_3\text{Al}_2\text{O}_6:\text{Eu}^{2+}$  phosphor powders synthesized via sol-gel route by microwave-assisted [J]. *J Alloys Compd*, 2008, 456(1/2):216-219.
- [35] 张平, 李玲霞, 徐明霞. 花状  $\text{Sr}_3\text{Al}_2\text{O}_6:\text{Eu}^{2+}$  晶体的干燥方式与发光性能 [J]. *天津大学学报*, 2008, 41(1):44-47.
- [36] Ma L, Xu L M, Chen W X, et al. Microwave-assisted synthesis and characterization of  $\text{LaPO}_4:\text{Re}$  (Re =  $\text{Ce}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ) nanorods [J]. *Mater Lett*, 2009, 63(18/19):1635-1637. ■

和降低了药物的释放速率;且在 $\beta$ -葡萄糖苷酶和碱性条件下,万古霉素的释放速率显著增加。Hiorth等<sup>[14]</sup>采用浊度法、SANS法和DLS法研究了不同比例的果胶与壳聚糖共混物的相分离、结构和动力学方程,发现果胶与壳聚糖的比例为3:1时,果胶与壳聚糖共混体在温度20℃时有很好的聚合效果。

### 1.2.2 果胶与纤维素醚类的复合物

纤维素醚类衍生物是以纤维素高分子中的羟基与化学试剂发生醚化反应后的生成物。纤维素醚类有:甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素等。乙基纤维素因其水不溶性和极强的抗生物性主要用作片剂黏合剂和薄膜包衣材料等,也可用作骨架材料阻滞剂,制备多种类型的骨架缓释片;羟丙基甲基纤维素具有热凝胶性质和抗生物性,安全无毒,对皮肤、黏膜接触无刺激等优点,常作为包衣材料和缓释制剂的控速聚合物材料,广泛应用于医药行业。果胶与纤维素醚类的复合物有效地降低了药物在胃和小肠的释放速度。

Hodges等<sup>[15]</sup>通过<sup>99m</sup>Tc-DTPA同位素标记法研究了果胶/HPMC作为包衣膜的结肠定位释药体系在人体内作用情况。采用闪射扫描法跟踪体内情况,实验表明,果胶/HPMC包衣膜在消化道内充分地吸水溶胀,最终全部崩解。从人体实验中可以得出,果胶/HPMC缓释效果好,果胶/HPMC降解没有清楚地显现出来。Wu等<sup>[16]</sup>对HPMC/果胶/钙复合物进行双相复合,研究结果表明,HPMC明显延缓了果胶阴离子与钙离子的交联,释放10%吲哚美辛的时间是4.5h,可以作为结肠缓释药物载体。

### 1.2.3 果胶与海藻酸盐的复合物

海藻酸盐是海藻酸钠与多价阳离子形成的简单凝胶,对机体无毒性,无免疫原性,同时海藻酸盐具有良好的生物相容性和黏膜靶向性,广泛应用于药物和生物活性的载体材料。但海藻酸盐亲水性强,凝胶孔径大,释药速度快且易发生突释,限制了其在药物载体方面的进一步发展。果胶和海藻酸盐可以通过D-葡萄糖酸- $\delta$ -内酯交联而形成凝胶,有一定的控缓释能力和抗突释效果。Pillay等<sup>[17]</sup>以果胶/海藻酸钠/钙复合物为载体材料的制剂,在pH为5.4时开始释药,释药时间为4~8h,优于同样制剂条件的果胶钙制剂,有更好的结肠定位效果。

综上所述,果胶与其他多聚体形成复合物的载体材料能减小载药体系的水溶性和溶胀度,配比及制剂方式是载药体系的溶解和药物的释出主要影响因素。果胶与其他多聚体形成复合物的载体材料普

遍存在着结肠定位缓释效果差、生物降解速度慢等缺点。

### 1.3 疏水改性果胶分子

由于果胶在水、酸和碱中都有一定的溶解性,作为口服结肠药物缓释载体时,部分药物在胃肠道消化中损失,而不能完全到达结肠部位释药,因此对果胶进行疏水改性以减少药物胃肠道消化中的损失。目前果胶分子的疏水改性主要是通过化学方法,物理方法改性果胶分子的研究很少,原因是物理改性不能明显增大载体材料的疏水性和降低其溶胀度,晶粒粒径减小和空间结构变化等物理改性反而会增大载体材料的水溶性。

Pornsak等<sup>[18]</sup>将果胶与钙盐结合制成胃漂浮缓释剂,通过对体系的碳酸盐种类和用量、果胶酯化度、凝胶介质和药物的制备等进行研究,结果表明,果胶钙凝胶载体经过冷冻干燥获得了高度的多孔性,使得载体漂浮能力、载药能力和释药时间大大提升。

由于果胶分子中有一OH、—COOH和—COOCH<sub>3</sub>活性基团,故可对果胶乙基化、乙酰化、羟乙基化、羧甲基化、硫酸化及磷酸化等结构修饰。疏水性基团的引入减少了水与载体材料的接触位点,降低了载体材料的水溶性和减小了载体材料的溶胀度,从而使药物顺利到达结肠。

Joao等<sup>[19]</sup>将低脂果胶与甲基丙烯酸酯(GMA)进行化学改性,使甲基丙烯酸酯改性果胶具有低的水溶性。通过添加引发剂过硫酸钠(Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>),甲基丙烯酸酯改性果胶进行交联,在50℃交联24h或者48h,形成含有很多游离薄膜的多聚体。进一步研究表明,该材料能够阻止药物在人工胃液和小肠液内释放,在人工结肠液内可降解,有希望在结肠靶向系统中应用。

郑学芳等<sup>[20]</sup>在异丙醇碱性介质中,以四丁基溴化铵为催化剂,制备了烷基化果胶(Alkyl-pectin)。结果表明:改性后的果胶是不溶于水的,并用红外光谱、元素分析、差示扫描量热和核磁共振等方法对产品进行了表征。同时以牛血清蛋白为模型药物考察了烷基果胶骨架材料体外释放情况,在pH<6.8的介质中24h内几乎不释药,在pH为7.8的介质中可持续释放药物24h,累计释放度96%以上。以烷基改性果胶为载体的释药体系有良好的缓释性能和结肠定位释放作用。

以上研究表明,通过引入疏水基团使改性果胶同时拥有亲水性果胶主链和疏水的侧链,有效地

减慢其溶胀速度,使药物的释放速度变慢,保证了药物安全地输送至结肠部位。以改性果胶分子作为口服结肠靶向给药系统释药载体的脂溶性和生物可降解性随不同疏水基团的引入而发生改变。果胶分子通过引入合适的疏水基团,在保持生物降解性的同时,获得了高水平的口服结肠靶向给药系统释药载体材料,极具开发前景。

## 2 展望

果胶是从植物组织中提取的一种天然高分子聚合物,原材料种类和提取技术的不同使其分子质量、酯化度和所联结的中性糖有所差异,而不同分子质量、不同酯化度和联结不同中性糖的果胶材料物化性质和生物活性有着很大的不同,对果胶在口服结肠靶向给药系统的广泛应用有一定的影响。果胶具有亲水性和高的溶胀度,单一使用不能成为理想的口服结肠靶向给药系统的载体,目前国内外研究者对果胶与金属盐共混和与其他多聚体形成复合物进行了大量的研究,但离高水平的口服结肠靶向给药系统载体还相距甚远。果胶分子通过引入合适的疏水基团,降低载药体系的亲水性和溶胀度,在保持生物降解功能的同时,增强其脂溶性,能获得更好的释药特性。

天然多糖类化合物安全无毒,具有良好的生物相容性和生物降解性,易于衍生化,可制成具有不同性能的药物控缓释载体材料,天然多糖类化合物的疏水改性将成为今后的主要研究发展方向。尽管此类研究还停留在实验室阶段,但随着制剂技术的发展和相关研究的进一步深入,作为口服结肠靶向给药系统载体的疏水改性天然多糖类化合物,将具有广阔的前景。

## 参考文献

- [1] Kakoulides E P, Smart J D, Tsibauklis J. Azocrosslinked poly (acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: In vitro degradation and preliminary ex vivo bioadhesion studies[J]. *Journal of Controlled Release*, 1998, 54(1): 95 - 109.
- [2] Liu L S, Fishman M L, Kost J, et al. Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(19): 3333 - 3343.
- [3] Hiorth M, Kjøniksen A L, Knudsen K D, et al. Structural and dynamical properties of aqueous mixtures of pectin and chitosan[J]. *European Polymer Journal*, 2005, 41(8): 1718 - 1728.
- [4] Ali E A, Alarifi A. Characterization and in vitro evaluation of starch based hydrogels as carriers for colon specific drug delivery systems[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2009, 78(4): 725 - 730.
- [5] Varshosaza J, Emami J, Tavakoli N, et al. Synthesis and evaluation of dextran-budesonide conjugates as colon specific prodrugs for treatment of ulcerative colitis[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 365(1/2): 69 - 76.
- [6] 陈建海, 陈清源, 沈家瑞. 新型结肠定位给药系统偶氮聚合物的合成与细菌降解[J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2003, 42(增刊 1): 91 - 94.
- [7] Schols H A, Bakx E J, Schipper D, et al. A xylogalacturonan subunit present in the modified hairy regions of apple pectin[J]. *Carbohydrate Research*, 1995, 279: 265 - 279.
- [8] Zhang W B, Gao L, Shi X F. Determination of the molecular mass of modified citrus pectin using high performance size exclusion chromatography[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2007, 25(5): 711 - 714.
- [9] Wei X L, Sun N Y. Sigmoidal release of indomethacin from pectin matrix tablets: Effect of in situ crosslinking by calcium cations[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 318(1/2): 132 - 138.
- [10] Wellner N, Kacurakova M, Malovikova A, et al. FT-IR study of pectate and pectinate gels formed by divalent cations[J]. *Journal of Controlled Release*, 1998, 308(1/2): 123 - 131.
- [11] Walkenstrom P, Kidman S, Hermansson A M, et al. Microstructure and rheological behaviour of alginate/pectin mixed gels[J]. *Food Hydrocolloids*, 2003, 17(5): 593 - 603.
- [12] Chourasia M K, Jain S K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems[J]. *Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences*, 2003, 9(1): 33 - 66.
- [13] Bigucci F, Luppi B, Cerchiara T, et al. Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes: Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 35(5): 435 - 441.
- [14] Hiorth M, Anana L, Kenneth A L, et al. Structural and dynamical properties of aqueous mixtures of pectin and chitosan[J]. *European Polymer Journal*, 2005, 41(8): 1718 - 1728.
- [15] Hodges L A, Connolly S M, Band J, et al. Scintigraphic evaluation of colon targeting pectin-HPMC tablets in healthy volunteers[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 370(1/2): 144 - 150.
- [16] Wu B J, Chen Z K, Wei X L, et al. Biphasic release of indomethacin from HPMC/pectin/calcium matrix tablet; I. Characterization and mechanistic study[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 67(3): 707 - 714.
- [17] Pillay V, Fassih R. In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract; I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics[J]. *Journal of Controlled Release*, 1999, 59(2): 229 - 242.
- [18] Pornsak S, Srisagul S, Satit P. Use of pectin as a carrier for intragastric floating drug delivery: Carbonate salt contained beads[J]. *Carbohydrate Polymer*, 2007, 67(3): 436 - 445.
- [19] Joao F A, Adriano V R, Edvani C M, et al. Reaction of pectin and glycidyl methacrylate and ulterior formation of free films by reticulation[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 355(1/2): 184 - 194.
- [20] 郑学芳, 杨华, 刘力恒, 等. 烷基化果胶的合成工艺[J]. *化学世界*, 2008(7): 419 - 448. ■