

# 口服结肠释药系统的研究进展

朱文兵<sup>1</sup> 童文英<sup>2</sup> 王亚平<sup>1</sup> 李庆超<sup>1</sup> 蔡碎碎<sup>1</sup> 郭旻彤<sup>1\*</sup>

1 郑州大学药学院 (郑州 450001)

2 北京伊斯康科技有限公司 (北京 100176)

**【摘要】** 目的: 综述近年来口服结肠释药系统临床和药学研究动态, 为今后在此领域的研究和临床应用提供参考。方法: 通过对国内外相关文献资料的整理, 对比和分析, 总结口服结肠释药系统制剂进展和临床应用的发展方向。结果结论: 口服结肠释药系统是通过口服给药, 在结肠处定位释放药物的靶向制剂。此类制剂以其靶向释药方式和独特的临床使用价值, 越来越广泛地引起了临床医生的关注, 同时也成为药学研究领域的一大热点。

**【关键词】** 结肠释药系统; 靶向制剂; pH 敏感型给药系统; 酶解型给药系统

**【中图分类号】** R944.9

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.03.002

## Development and Applications of Oral Colon Drug Delivery System

ZHU Wen-bing<sup>1</sup>, TONG Wen-ying<sup>2</sup>, WANG Ya-ping<sup>1</sup>, LI Qing-chao<sup>1</sup>, CAI Sui-sui<sup>1</sup>, GUO Min-tong<sup>1\*</sup>.

1 Zhengzhou University, School of pharmaceutical sciences, Zhengzhou 450001, China. 2 Beijing Yiscon Tech. Co., Ltd., Beijing 100176, China.

**【Abstract】 Objective:** To review the novel approaches of oral colon targeted drug delivery system in pharmaceutical research and clinical applications. **Methods:** Related research literatures published recently were compared, analyzed and evaluated. The development and the future application of this drug delivery system were summarized. **Results and Conclusion:** Oral colon drug delivery system(OCDDS) is a target delivery pharmaceutical dosage form, which releases the drug exclusively in the colon. Due to the distinguished advantages and increasing clinical applications, OCDDS draw wide attention from clinicians and become a very active research field in pharmaceutics.

**【Keywords】** colonic drug-specific delivery system; target delivery system; PH controlled drug release; enzyme controlled drug release

口服结肠释药系统(oral colon drug delivery system, OCDDS)是指用适当方法, 使口服后药物运送到结肠回盲部后释放药物发挥局部和全身治疗作用的一种给药系统<sup>[1]</sup>。近年来结肠给药系统受到了高度关注, 结肠在药物吸收及局部治疗方面所体现的优势被逐渐认识<sup>[2]</sup>。结肠定位释药系统能提高结肠局部药物浓度, 有利于治疗结肠局部病变; 其次, 结肠给药可避免药物首过效应, 可以提高药物的生物利用度。

在 OCDDS 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, 给药机理是材料选择的依据, 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<sup>[3]</sup>。

OCDDS 研究的理论依据主要是基于结肠的生理学基础<sup>[4-6]</sup>: ①结肠介于盲肠和直肠之间, 整体成方框状, 结肠处物质转运速度缓慢, 药物通过时间长; ②在生理条件下结肠部位的 pH 值要高于胃和小肠, 为对酸性条件敏感的药物以及

\* 通讯作者: 郭旻彤 E-mail: guo5566@126.com

肠溶包衣药物提供稳定、特定释放的生理环境；③结肠部位的一些微生物可以产生大量的特异性酶，适于依靠这些特异性酶作用产生治疗效果的药物；④结肠由黏膜、黏膜下层、肌层和外膜等 4 层组织构成，特定的环境使其具有更强的渗透和吸收能力，提高药物的生物利用度；⑤肽酶水平低，降低肽类、蛋白质类等药物在结肠部位的代谢程度和速度，与上消化道相比，结肠部位为此类药物提供了更具保障的环境。

## 1 结肠给药的临床意义

结肠部位药物的吸收为被动吸收，其机制可分为转运和细胞传输。细胞传输是指通过细胞完成药物的吸收，此类方式主要为亲脂性药物的吸收途径；而转运吸收涉及药物通过细胞间的紧密连接完成运输，为亲水性药物的主要吸收途径。结肠黏膜中缺少像小肠中一样的绒毛，但结肠的长度使得药物在结肠内的停留时间比小肠中明显增多，从而弥补结肠表面积小的缺陷。此外，结肠中的物质更为黏稠，降低了药物的溶出及扩散的速度，使药物更为缓慢持久的发挥作用<sup>[5]</sup>。

近年来 OCDDS 受到越来越多的关注，不仅是因为其可以治疗发生在结肠部位的一些疾病，更因为可以改善一些传统或不稳定药物的治疗方式<sup>[7]</sup>。结肠给药具有以下临床意义<sup>[5,6,8]</sup>：

①可以确保病变部位的直接治疗、降低用药剂量和减少不良反应的发生；②定位给药可为肽类或蛋白质等药物口服提供治疗保障，结肠靶向制剂还可以延缓药物释放；③结肠靶向给药可用于治疗结肠疾病，如克罗恩病、溃疡性肠炎、结肠癌和结肠淋巴瘤等。

由于结肠给药系统具有广泛的临床意义，对适合结肠给药系统的药物采取各种方法进行研究的报道日益增多<sup>[4,7]</sup>，其中包括前体药物、pH 敏感的聚合物、时间依赖型药物和微生物激活系统药物。作为结肠靶向给药系统的候选药物，具备以下一种或几种特征<sup>[9]</sup>：①在胃和小肠内几乎不被吸收；②能与载体分子兼容，并在大肠易被生物转化；③在消化道碱性条件下稳定；

④具有局部或全身效应；⑤用于治疗各种肠道疾病的药物。

根据上述特征，目前可见于报道适于制成 OCDDS 制剂的药物<sup>[9]</sup>有：上消化道难吸收的药物，如布洛芬、5-单硝异山梨酯、茶碱等；易在上消化道降解的肽类物质或蛋白质，如胰岛素或干扰素；首过效应明显的药物如地塞米松或普罗瑞林；治疗各种肠道疾病的药物，如柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪、阿米替林和甲硝唑等。

## 2 结肠靶向给药技术

结肠靶向释药系统主要通过以下几种制剂途径达到药物释放要求，具体为时滞型、pH 敏感型、酶解型、复合型、生物黏附型、特异型和压力控制型。

### 2.1 时滞型结肠给药系统

尽管胃排空时间的个体差异较大，但药代动力学研究表明，药物通过小肠的时间相对稳定。基于此原理人们设计出时滞型结肠给药系统，主要通过制剂外包一层包衣层或制成骨架结构等使药物缓释，使药物离开胃 3~4h 后到达结肠开始释放药物<sup>[10]</sup>。

Falk 公司的 5-氨基水杨酸结肠缓释片（艾迪莎）和 Searle 公司的维拉帕米渗透泵片通过此类药剂学方法达到药物释放要求。艾迪莎的疗效监测，以及与普通制剂的临床对比实验发现艾迪莎结肠给药直接作用于结肠病变部位，增加药物在病变部位的作用时间，提高了药物的生物利用度。普通维拉帕米片口服后首过效应明显，生物利用度很低，而维拉帕米渗透泵片通过结肠释药提高其生物利用度。Sangalli 等<sup>[11]</sup>以安替比林作模型药物，通过缓释层和肠溶包衣层满足药物结肠释放。该研究通过闪烁扫描显影实验跟踪药物在体内的运行路线和释放位置，实验证明该药物在结肠定位释放。Signe 等<sup>[12]</sup>制备了鲑鱼降钙素缓释片剂用于结肠给药，与皮下注射的鲑鱼降钙素相比，该剂型生物利用度较高，患者的顺应性好，体现出了结肠给药的优势。

时滞型结肠释药系统的制备工艺相对简单,通过多种辅料形成包衣层和隔离层等减缓药物在上消化道的释放,但包衣层厚度会显著影响药物的释放,工艺优化较为复杂<sup>[13]</sup>。此外,时滞型结肠释药系统易受到食物的影响,有时需要做到个体化给药并需控制食物类型,这给该给药系统的应用带来了一定的局限。

## 2.2 pH 敏感型结肠给药系统

研究表明从胃到小肠再到结肠,环境 pH 值递增<sup>[7]</sup>。在胃中禁食条件下, pH 值约为 1~2,进食后 pH 值上升。小肠近端 pH 值约为 6.5,远端 pH 值约为 7.5。从回肠到结肠, pH 值又显著下降,在盲肠 pH 值约为 6.4,而在健康人中升结肠 pH 值约可降至 5.7,横结肠和降结肠 pH 值均为 6.4<sup>[14]</sup>。因此可选用 pH 敏感型聚合物为包衣材料,控制药物在胃和小肠内不释放,而在结肠部特异性位释药,从而设计出 pH 敏感型结肠给药系统。

该释药系统已上市的有史克-比彻姆公司的美沙拉嗪(亚沙可),与普通制剂相比疗效更好,更好的发挥局部治疗作用<sup>[15]</sup>。丙烯酸酯共聚物(Eudragit)在酸性条件下不溶, pH>5.5 的条件下可溶,因此常被用于制备肠溶包衣材料。Eudragit 为一个系列的聚合物,型号不同则发挥的性能不同, Eudragit 的种类、用量、比例都会影响药物的释放<sup>[16]</sup>。Gao 等<sup>[17]</sup>以 15%(w/w) Eudragit FS30D 作为包衣材料制备美洛昔康小丸,其体外释药结果为在低 pH 值时释药率均较低, pH 约为 7.4 时则完全释放,该制剂可达到结肠定位释药目的,且可降低美洛昔康对胃肠的刺激。Mahkam 等<sup>[18]</sup>以 Eudragit 为包衣材料,成功制备了奥沙拉嗪的 pH 敏感型结肠释药系统。此外因口服卡维地洛有明显的首过效应, Kovacic 等<sup>[19]</sup>以多孔固体分散性二氧化硅为载体,制备了卡维地洛“酸碱双重调控模式”的 pH 依赖型给药系统,这给 pH 敏感型结肠释药系统的研究提供了新的思路。

目前对于该类给药系统的研究也存在着一些不足的地方,该类制剂对 pH 值的依赖性,会使药物在胃肠道中受食物酸碱度的影响,这样

对于服药期间的进食就有一定的要求;其次小肠和结肠的 pH 值差异较小,在某些病理情况下,结肠 pH 值可能比小肠还低<sup>[20]</sup>,因此药物定位释放的准确性难以把握。所以在今后的研究中,应该去寻找一些对 pH 值更为敏感的包衣材料,或者结合其他类型的释药机制进行研究。

## 2.3 酶解型结肠给药系统

酶解型结肠给药系统是利用结肠部位存在特有的微生物产生的酶对某些材料具有专一的降解性能制成。此类给药系统的制备主要有两种方法,一是制成前体药物,另一种是以多糖为载体制成适宜的剂型。

**2.3.1 前体药物法** 前体药物法是指药物与某种材料通过化学键偶联得到没有活性的分子衍生物,在胃和小肠不释放,利用结肠中特殊酶降解自身的耦合键,释放出药物的方法<sup>[21]</sup>。此方法中常用的载体材料有偶氮类、糖苷类、氨基酸类等,其中偶氮类前体药物研究和应用的最多。

此法中具有代表性的药物是已上市的柳氮磺胺吡啶片<sup>[22]</sup>,该制剂以 5-氨基水杨酸为母体药物,以磺胺吡啶为载体,采用化学合成法在二者之间形成偶氮键制备成前体药物。口服柳氮磺胺吡啶后,制剂在胃和小肠不降解,在结肠中偶氮还原酶作用下偶氮键被断开,释放出对结肠炎有效的 5-氨基水杨酸,同时释放的磺胺吡啶对肠道菌群也有一定的抑菌作用,所以与普通片相比该制剂优势明显。但吡啶类材料也存在着一定的副作用,研究者把目光集中在无毒和可特异性降解的多糖类材料上, Lee 等<sup>[23]</sup>采用化学合成法制备的前体药物葡聚糖-氟灭酸酯,用于治疗关节炎取得了不错的疗效。

前体药物法制备结肠给药系统的关键点在于所需偶合高分子材料的选择,通过一系列手段对材料进行化学修饰,或者改变合成手段等降低毒副作用,以及寻找天然可降解的载体材料都是以后此方向的工作重点。

**2.3.2 多糖载体法** 研究发现结肠菌丛产生的酶可特异性的降解多糖类物质,于是人们将多糖



类材料作为药物的载体, 当制剂到达结肠部位时, 多糖类材料被相应的酶降解, 药物得以定位释放。用于此法的多糖类材料有壳聚糖、果胶、瓜尔胶、魔芋胶和直链淀粉等。

壳聚糖具有无毒、生物相容性好、可生物降解等优点, 已被广泛用于结肠靶向给药系统。但壳聚糖应用于结肠给药系统也存在一些问题, 其在上消化道有较大溶解度。针对此问题研究者进行了改进, 例如对壳聚糖进行衍生化处理以及与难溶性复合物的联用。Amrutkar 等<sup>[24]</sup>以交联的壳聚糖-硫酸软骨素为载体, 制备了吡哆美辛骨架片, 体外模拟测定其结肠定位作用明显。Mennini 等<sup>[7]</sup>以塞来昔布为模型药物, 联合运用海藻酸盐、氯化钙、壳聚糖 3 种辅料, 制备了塞来昔布结肠靶向长效微球, 用于慢性关节炎的治疗, 大大减少了普通塞来昔布胶囊的给药次数。

果胶在人体生理条件下不被胃和小肠破坏, 而在结肠中被果胶酶降解, 但果胶有一定的水溶性, 使得药物在消化道上端开始少量释放。通过对果胶进行结构修饰, 使问题得到了改善。Das 等<sup>[25]</sup>以果胶和  $\text{Ca}^{2+}$  结合形成果胶钙为载体, 制备白芦藜醇结肠靶向微粒, 测定其在不同介质中的释放度, 验证了该制剂具备结肠定位释药的特征。Srivastava 等<sup>[26]</sup>以 Eudragit RS100 为材料制备美洛昔康微海绵, 再以果胶钙为骨架材料制备骨架片, 动物实验表明该制剂可用于结肠癌的治疗。

多糖类材料的运用还有很多, 如瓜尔胶、魔芋胶和海藻酸盐等<sup>[9]</sup>, 大部分都是对天然多糖类物质进行结构改造, 或进行衍生化处理。目前此法主要集中在实验室研究中, 上市制剂产品还较少, 今后在推进实验室研究的同时, 应争取把实验室的成果转化为临床所需的制剂产品。

## 2.4 复合型结肠给药系统

随着研究的深入, 人们发现单一型结肠给药系统存在定位不准确、易受机体因素影响等缺陷。因而人们综合了 pH、时间和酶降解等因素, 将各种因素的优点有机组合在一起, 扬

长避短形成复合型给药系统, 已见于报道的有 pH- 时滞型、pH- 菌群依赖型、pH- 时间- 菌群依赖型等。

胰岛素口服后在胃肠道内会被相应的蛋白酶降解, 有研究<sup>[5,27]</sup>表明, 可将胰岛素和口服结肠释药系统结合, 制成 pH- 时滞型口服结肠给药系统, 使得胰岛素在结肠中释放, 避免了在胃肠道内被消除, 解决了胰岛素不能口服这一难题, 从而大大提高了患者的顺应性。Paharia 等<sup>[28]</sup>利用 Eudragit S100 在  $\text{pH} > 7.0$  时溶解的特性结合果胶的酶敏感性制备了 pH- 菌群依赖型氟尿嘧啶果胶微球, 该微球与单一型氟尿嘧啶结肠给药相比不受个体差异等因素影响。在 pH- 时间- 菌群依赖型结肠给药系统的研制中, Nunthanid 等<sup>[29]</sup>采用 5- 氨基水杨酸为片芯, 用壳聚糖醋酸盐和 HPMC 对其进行包衣, 体外释放试验表明该片剂几乎只在模拟结肠环境下释放, 定位效果更为明显。

通过以上实例可说明复合型结肠给药系统设计全面, 较单一型给药系统有一定优势, 提高了结肠定位的准确性。但复合型给药系统制备过程较为复杂, 需要控制的影响因素也较多, 相信随着研究的深入, 这些问题会得到有效的解决。

## 2.5 生物黏附型结肠给药系统<sup>[3]</sup>

生物黏附型结肠给药系统的机理为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。此类给药系统可以避免药物的生物利用度和减少药物对肠道的刺激。

生物黏附型结肠给药系统的代表性药物制剂有聚乳酸- 聚乙烯醇生物素颗粒剂、西咪替丁结肠靶向生物黏附释药胶囊等。西咪替丁结肠靶向生物黏附释药胶囊采用肠溶胶囊为载体, 将西咪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。

生物黏附性给药系统以特异性的黏附型材料为载体, 相对安全, 无毒副作用, 成本较低。但开发高特异性的材料是开发该系统的关键所在。

## 2.6 特异性结肠给药系统

一些研究者针对特定的病变部位, 研究设计靶向性更强的一类结肠给药系统。诸如脉冲式结肠靶向给药系统, 即将药物、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, 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; 有机酸诱导型结肠靶向给药系统, 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(代表药物: 普萘洛尔有机酸); 自调式结肠靶向给药系统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, 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<sup>[3]</sup>。

该类给药系统具有更专一的靶向定位性, 但目前尚处研究的起步阶段, 还有待更成熟的技术应用于此。

## 2.7 压力控制型结肠给药系统

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, 从而容易使衣膜等破裂而释放药物。压力控制型结肠给药系统便是依据此原理设计而成<sup>[30]</sup>。

制备压力控制型结肠给药药物制剂时, 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; 压力缓释胶囊(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, 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<sup>[3]</sup>。

压力控制型结肠给药系统安全且生物利用度高, 但结肠的压力受各种因素影响, 因此药物的释放会同时受到影响。该系统目前仍处于研究的起步阶段, 但作者认为其具有比较好的开发前景。

## 3 小结

从以上概述可以知道当前对口服结肠给药系统的研究是十分广泛的, 并且取得了一定的研究成果, 已经有一些产品开始上市并作用于临床; 同时也应注意到, 在研的各型结肠给药系统依然存在着不足之处, 如时滞型和pH敏感型易受到个体差异、饮食与内环境变化的影响, 酶解型中的高分子材料降解后可能存在毒副作用, 在病理情况下结肠的特殊生理环境体现的不是很明显等。因而今后的研究思路应该着眼于解决好目前研究中仍存在的问题, 同时作者认为复合型结肠给药系统集中了各单一型的优点, 能减少个体差异性, 因此把各单一型结肠给药系统简单有效的组合在一起是我们今后的一个重点方向; 并同时加大对载体材料的研究, 这是因为生物相容性好、性能优良的载体材料对结肠定位释药起至关重要的作用, 为各型结肠给药系统的研制提供了有力的支撑, 同时在制备技术方面进行不断的改进和优化, 简单有效的制备工艺可以大大降低生产成本。

随着现代药剂学的发展和制剂工艺手段的不断更新, 新的设计理念和相关理论学科的不断完善, 以及广大药学工作者的不懈努力, 口服结肠定位释药系统有着更好地发展, 最终为局部肠类疾病和其他全身疾病的治疗提供新的剂型支持以造福于人类。

【参考文献】

- [1] Jain SK, Jain A. Target-specific drug release to the colon [J]. Expert Opin Drug Delivery, 2008, 5(5):483-498.
- [2] Xi MM, Zhang SQ, Wang XY, et al. Study on the characteristics of pectin-ketoprofen for colon targeting in rats [J]. Int J Pharm, 2005, 298(1):91-97.
- [3] 吴庆喜, 姚善涇. 口服结肠靶向给药系统和制备方法的研究进展 [J]. 化工学报, 2013, 64(1):210-220
- [4] Wasnik S, Parmar P. The design of colon-specific drug delivery system and different approaches to treat colon disease [J]. Int J Pharm Sci Review Res, 2011, 6(2):167-177.
- [5] Tarak Mehta, A.D. Patel. Need of colon specific drug delivery system: review on primary and novel approaches [J]. Int J Pharm. Res & Dev, 2011, 3(1):134-153.
- [6] Alessandra M, Lucia Z, Anastasia F, et al. Oral colon delivery of insulin with the aid of functional adjuvants [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64 (6) :540-556.
- [7] Mennini N, Furlanetto S, Cirri M, et al. Quality by design approach for developing chitosan-Ca-alginate microspheres for colon delivery of celecoxib-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-PVP complex [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2012, 80(1):67-75.
- [8] Rajguru VV, Gaikwad PD, Bankar VH, et al. An overview on colonic drug delivery system [J]. Int J Pharm Sci Review Res, 2011, 6(2):197-204.
- [9] Altamash MQ, Munira M, Sudha R, et al. Colon targeted drug delivery system: A review on current approaches [J]. Indian J Pharm Biol Res, 2013, 1(4):130-147.
- [10] Moin K. Modasiya, Vishnu M. Patel. Pulsatile Drug Delivery System for Colon-A Review[J]. Int J Res Pharm & Biomed Sci, 2011, 2(3):934-941.
- [11] Sangalli ME, Maroni A, Zema L, et al. In-vitro and in-vivo evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery [J]. J Controlled Release, 2011, 73(1):203-210.
- [12] Signe BP, Lisette GN, Ulrik LR, et al. Colonic absorption of salmon calcitonin using tetradecyl maltoside (TDM) as a permeation enhancer [J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 48:726-734.
- [13] He W, Du Q, Cao DY, et al. Study on colon-specific pectin/ethylcellulose film-coated 5-fluorouracil pellets in rats [J]. Int J Pharm, 2008, 348(1-2):35-45.
- [14] 师丹. 口服结肠靶向释药系统的制备及应用 [J] 实用药物与临床 2014, 17(2):221-223
- [15] Parakkal D, Thorpe M, Paver S, et al. A comparison of dynamic systems model of gastrointestinal kinetics of controlled release multimatrix system 5-aminosalicylic acid(5-asa), lialda(tm) with pH-dependent, delayed release 5-asa(asacol(tm)) [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(suppl):S475.
- [16] Karrouit Y, Neut C, Wils D, et al. Novel polymeric film coatings for colon targeting: Drug release from coated pellets [J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 37(3):427-433.
- [17] Gao C, Huang J, Jiao Y, et al. In vitro release and in vivo absorption in beagle dogs of meloxicam from Eudragit FS 30D-coated pellets [J]. Int J Pharm, 2006, 322(1-2):102.
- [18] Mahkam M. New pH-sensitive glycopolymers for colon-specific drug delivery [J]. Drug Delivery, 2007, 14(3):147-153.
- [19] Kovacic B, Vrečer F, Planinšek 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] Nugent SG, Kumat D, Rampton DS, et al. Intestinal luminal pH inflammatory bowel disease possible determinants and implications of therapy with aminosulfonylates and other drugs [J]. Gut, 2001, 48(4):571-577.
- [21] Jung YJ, Kim. What should be considered on design of a colon-specific prodrug [J]. Expert Opin drug delivery, 2010, 7(2):245-258.
- [22] Couto D, Ribeiro D, Freitas M, et al. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species by the prodrug sulfasalazine and its metabolites 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine [J]. Redox Report, 2010, 15(6):259-267.
- [23] Lee Y, Kim IH, Kim J, et al. Evaluation of dextran-flufenamic acid ester as a polymeric colon-specific prodrug of flufenamic acid, an anti inflammatory drug, for chronotherapy [J]. J Drug Target, 2011, 19(5):336-343.
- [24] Amrutkar JR, Gattani SG. Chitosan-chondroitin sulfate based matrix tablets for colon specific delivery of indomethacin [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2009, 10(2): 670-677.
- [25] Das S, Ng KY. Colon-specific delivery of resveratrol: optimization of multi-particulate calcium-pectinate carrier [J]. Int J Pharm, 2010, 385(1-2):20-28.
- [26] Srivastava R, Kumar D, Pathak K. Colonic luminal surface retention of meloxicam microsponges delivered by erosion based colontargeted matrix tablet [J]. Int J Pharm, 2012, 427(2):153-162.
- [27] Alessandra M, Maria DD, Mauro S, et al. Feasibility, stability and release performance of a time-dependent insulin delivery system intended for oral colon release [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72(1):246-251
- [28] Paharia A, Yadav AK, Rai G, et al. Eudragit-coated pectin microspheres of 5-fluorouracil for colon targeting [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2007, 8(1):E87-E93.
- [29] Nunthanid J, Huanbutta K, Luangtana-anan M, et al. Development of time-, pH-, and enzyme-controlled colonic drug delivery using spray-dried chitosan acetate and hydroxypropylmethylcellulose [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 68(2):253-259.
- [30] 张建伟, 刘力, 徐德生. 结肠定位释药系统的研究进展 [J] 中国医院药学杂志 2013, 33(21):1802-1805