

壳聚糖及其衍生物在口服制剂中的应用

王银松 李英霞 宋妮

(中国海洋大学 海洋药物研究所, 青岛 266003)

摘 要:壳聚糖及其衍生物具有优良的生物特性及物理化学性质,在药物制剂中有广阔的应用前景。在调研国内外相关资料的基础上,结合实际工作对目前正在研究并取得一定进展的壳聚糖及其衍生物在口服药物制剂中的应用作简要综述。

关键词:壳聚糖及其衍生物;水凝胶;口服制剂;控缓释制剂

中图分类号:R917.791 R944.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-3461(2003)01-0051-04

Application of Chitosan and its Derivatives on Oral Drug Preparation

WANG Yin-song, LI Ying-xia, SONG Ni

(Institute of marine drugs, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract:Chitosan and its derivatives have good biologic and particular physical and chemical properties. They have a wide applied foreground on drug preparations. This study introduced the recent advances of them based on widely researching the information and the actual works, and provided reference for the study of oral drug preparations.

Key words:chitosan and its derivatives; hydrogel; oral drug formulation; sustained and controlled preparations

壳聚糖是由甲壳质脱乙酰基后得到的一种天然高分子氨基多糖,过去的 20 年中,关于壳聚糖的研究及其在各领域中的应用已经有了巨大的发展,如工业中用于污水处理,农业上用作农作物的抗病毒剂、保水剂等。作为天然大分子,壳聚糖具有低毒、生物相容、可生物降解等性质,还具有抗菌、抗肿瘤、抗凝血、抗酸、抗溃疡活性,可阻止或减弱药物对胃的刺激性等^[1,2],并且在酸性条件下可形成水凝胶,具有粘膜吸附的特性,这些优良的生物与物理化学性质决定了壳聚糖在药物制剂领域有着广泛的应用前景,此综述就壳聚糖及其衍生物在口服制剂领域中的应用作一简要介绍。

1 以壳聚糖及其衍生物为材料制备水凝胶

壳聚糖及其衍生物具有亲水性,在一定条件下能吸收大量的水,体积发生巨大的膨胀,形成水凝胶,从而可以阻止药物的扩散和

溶出。壳聚糖及其衍生物的水凝胶性质与其在口服缓释制剂中的应用有着密切的联系,因此,以其为材料制备水凝胶已得到了人们的广泛关注^[3]。目前,人们将注意力放在了能够随着外部环境条件的变化发生膨胀和收缩的水凝胶上,如对 pH 敏感的壳聚糖水凝胶在胃肠道的特殊环境中有着潜在的靶向转运药物的作用,随着消化道 pH 的变化,水凝胶的物理化学性质也发生一定的变化,从而达到调节药物释放的目的^[4]。

Yao 等^[5,6]用戊二醛交联壳聚糖制备了一半渗透聚合网状水凝胶,同时考察了不同 pH 下体系的膨胀、释药动力学性质和结构特征的变化。作者以醋酸洗必泰、西咪替丁为模型药物研究该体系的释药性质,发现在 pH<6 的条件下,该体系的快速膨胀有利于药物的释放, pH>6 的条件下,释药缓慢。

1. Dufre 等^[7]报道了一种均一壳聚糖-氨基

氧化凝胶的制备方法。并以水合氨苄青霉素为模型药物研究了释药特征,发现体系在室温、pH7.4 的条件下,基质的侵蚀是均一的,药物的释放呈零级释放模型。

2 壳聚糖及其衍生物在口服制剂中的应用

近年来,随着新型药物传递系统的发展,壳聚糖及其衍生物作为控缓释辅料在口服药物传递系统中得到了广泛的应用,主要用于制备缓释型微球、片剂、颗粒剂、丸剂等;壳聚糖具有良好的成膜性能,能在酸性介质中缓慢溶蚀,又可作为丸剂、片剂、颗粒剂等的缓释包衣材料;壳聚糖及其部分衍生物具有良好的粘膜吸附的性质,可促进药物在消化道内的吸收,提高药物的生物利用度;壳聚糖能形成对 pH 敏感的水凝胶,这在消化道的特殊环境中有着潜在的靶向转运药物的作用;壳聚糖还能以“被动机制”选择性地蓄积于肿瘤组织,抑制肿瘤细胞的生长,可用作抗肿瘤药物的靶向载体;此外,壳聚糖及其盐还被用于制造漂浮剂,这种漂浮剂不仅具有缓释作用,而且可以在胃液中长时间漂浮,延长了药物的作用时间,提高了药物的生物利用度。

2.1 作为口服制剂的缓释辅料

甲壳质或壳聚糖作为缓释辅料^[8]与药物混匀后,加入其它配料可直接用于压片,或制成颗粒剂,或用压力扬吸机模压成型材。然后制成丸剂,或制备缓释用微球、微囊、纳米球、纳米囊^[9,10]。目前已制备成功的缓释口服药物主要有抗炎镇痛药(双氯芬酸钠、吲哚美辛等)、胰岛素、糖皮质激素、褪黑激素以及某些疫苗等。

Sauayanagi 等首先对由乳糖/甲壳质、乳糖/壳聚糖、马铃薯淀粉/甲壳质、马铃薯淀粉/壳聚糖组成的粉末的流动性及可压性进行了考察,在以微晶纤维素为对照的实验中发现含甲壳质或壳聚糖的混合粉末的流动性明显优于含微晶纤维素的粉末,由它们压制的药片外观及崩解性均较好,硬度测试顺序如下:壳聚糖片>微晶纤维素片>甲壳质片。

以甲壳质和壳聚糖为原料制成的缓释剂在体外溶出实验中证明具有明显的 pH 依赖性,为解决此问题 Yomota^[11]将壳聚糖与阴

离子材料海藻酸盐配合使用,发现当壳聚糖与海藻酸盐的量之比约为 2/3 时,药物的释放几乎不受 pH 的影响,调节此比值还可得到不同缓释速率的药物制剂。若在壳聚糖中加入枸橼酸、马来酸、醋酸、盐酸等还可以改善形成的凝胶的性质,降低壳聚糖的用量,增强缓释效果。Nigalaye 等以茶碱为模型药物制备了壳聚糖的缓释片,随着片中枸橼酸、卡波姆-934 P 等阴离子络合剂的加入,茶碱在动物体内的释放明显变得缓慢持久。

壳聚糖的性质会影响到药物的释放,脱乙酰度较低、相对分子质量较大的壳聚糖具有良好的缓释作用,而高脱乙酰度、低粘滞度的壳聚糖的缓释作用较差。此外,药物性质也会影响缓释效果,易溶、小分子、酸性药物溶出比较快,难溶性大分子溶出较慢。

2.2 作为靶向载体

利用壳聚糖及其衍生物在不同酸性环境中具有不同的药物释放速率的特性,制成具有吸收部位特异性的消化道制剂,可起到靶向作用。如在众多的结肠靶向药物传递系统中,以壳聚糖及其衍生物作为辅料的生物高分子药物传递系统可被结肠部位的微生物所降解,是一种优良的结肠靶向的传递系统,因而具有广泛的应用前景。Tozaki^[12]的工作组以壳聚糖为材料制备的胶囊包裹 R68070(一种新型的血栓烷合成酶抑制剂),用于治疗溃疡性结肠炎,能避免药物在酸性环境中被破坏和吸收,使其到达病变的结肠部位,并取得了良好的效果。Lorenzo^[13]以双氯噻吩钠与壳聚糖制成微核,包裹于丙烯酸内,然后用 Eudragit 包裹制成微球。这种微球在酸性胃液中能抑制药物的释放,而在 pH 7 左右的结肠中却可使药物持续缓慢释放达 8~12h。

壳聚糖及其衍生物还可以作为优良的抗肿瘤药物的靶向载体,实验证明水溶性壳聚糖衍生物(如丁二酰壳聚糖^[14,15])能够增加药物对病灶区血管壁的通透性,有利于药物向肿瘤组织的渗透,从而将药物选择性地分布于癌变部位,降低对正常组织的毒副作用;同时还能够延缓药物在体内的降解速度,提高药物的疗效,已成为抗肿瘤药物研究领域

的热点。Song Youhua 等^[16,17]将丝裂霉素和丁二酰壳聚糖偶联,通过动物实验发现丝裂霉素在体内的持续时间大大延长,毒副作用显著降低,抗肿瘤活性明显增强。当前国外学者还把研究重点转向了在壳聚糖及其衍生物分子中偶联能被肿瘤细胞中相应受体特异性识别的“靶头”,从而获得建立在受体识别系统上的主动靶向作用,研究较成熟的是肝靶向的药物载体^[18]。如 Kato 等^[19]将乳糖与丁二酰壳聚糖偶联(Lac-Suc),因为哺乳类动物的肝实质细胞表面存在着—类特有的无唾液酸糖蛋白受体(ASGP-R),对半乳糖基具有特异性识别作用^[20],乳糖分子中的半乳糖基在此起到了“靶头”的作用,动物体内实验发现 Lac-Suc 主要分布于肝脏,具有明显的肝靶向性。

2.3 作为吸附剂和吸收促进剂

壳聚糖及其衍生物具有粘膜吸附的特性,可延长药物在消化道内的滞留时间,延缓药物的释放,提高药物的生物利用度。动物实验表明壳聚糖吸水后可形成凝胶状物质粘附于消化道表面,这不但加快了所携带药物的吸收,而且清除率也明显下降。Lehr 等在体外实验中发现壳聚糖比羟丙基纤维素和羧甲基纤维素具有更好的粘膜吸附性质。以壳聚糖作为硫氨草酮的载体制成片剂后在消化道的作用时间显著延长,其生物利用度大大提高。此外,由于壳聚糖携带大量的氨基,具有一定的抗酸性,可抑制质子向粘膜的扩散,因此还可以起到保护胃肠粘膜的作用,临床上可用于治疗胃炎及胃溃疡等。

药物通过胃肠道吸收困难主要是由以下因素决定的:一、药物的脂溶性较差,不能通过细胞膜脂质双分子层;二、药物分子较大,不能通过粘膜上皮细胞。吸收促进剂是指能够增加药物脂溶性或增加粘膜上皮通透性的物质,过去常用的吸收促进剂有各种表面活性剂(SDS、胆盐、脂肪酸等)、氨基酸衍生物、螯合剂、环糊精等,它们有的本身对人体就存在毒副作用,有的可对消化道粘膜上皮紧密结构造成不可逆转的损伤。Artursson^[21]等报道了壳聚糖及其衍生物用作吸收促进剂可

提高消化道粘膜对某些亲水分子的通透性。实验证明在微酸性条件下,壳聚糖盐酸盐、谷氨酸盐^[22]能够大幅度地降低单分子膜的跨膜电阻抗(TEER),并增加其通透性;N,N,N-三甲基壳聚糖盐酸盐^[23,24]、N-羧甲基壳聚糖^[25]等在中性以及微碱性条件下具有显著提高消化道粘膜通透性的特点。分子水平的研究认为壳聚糖及其衍生物的作用机制是以其分子上携带的正电荷连接到细胞膜上,使得细胞间紧密结合蛋白的结构发生改变,从而导致跨膜通道的开放,而且此作用是可逆性的,不会对粘膜上皮的紧密结构造成损伤。

2.4 作为大分子生化药物的保护剂

多肽、蛋白质、核酸类药物很容易被消化道内的各种相关酶降解,使得药物活性丧失,生物利用度大大下降。以壳聚糖及其衍生物为原料制备这些亲水性高分子物质的口服制剂已成为近年来的研究热点,如直接将其与壳聚糖进行压片、或将其与壳聚糖进行化学偶联,或以壳聚糖及其衍生物为原料制备微囊、微球、纳米囊或纳米球等,这些方法不仅能够保护亲水性高分子物质免受消化道内的各种酶的降解,而且可以促进吸收,显著提高生物利用度。Bernkop 等^[26]将壳聚糖-EDTA(56.7%)、壳聚糖-EDTA Bowman Birk 抑制因子螯合物(BBI)(10%)、甘露醇(30%)和胰岛素(3.3%)研成均匀的粉末后压成片剂,这种片剂能有效地抑制人工胃液和人工肠液中的羧基肽酶、氨基肽酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶等酶的活性,使胰岛素在胃肠道免于被降解。这一作用与壳聚糖-EDTA 可以整合酶的辅助因子以及 Zn^{2+} 和壳聚糖-EDTA-BBI 螯合物对各种蛋白酶的抑制作用有着密切的关系。同时由于壳聚糖还提高了消化道粘膜的通透性,片中胰岛素降糖作用也明显增强。因此,可以说壳聚糖及其衍生物的药物保护作用为生物大分子口服给药的研究工作开辟了一条可行之路。

2.5 其他应用

由于壳聚糖及其衍生物遇水能发生溶胀,故可将其用作崩解剂。在片剂中壳聚糖作为崩解剂的含量应 $<70\%$,含量太高药片

崩解过快,不符合药典要求。此外,壳聚糖及其衍生物还可作为某些难溶药物的助溶剂,增加药物的溶解度,利于药物的吸收,提高药物的生物利用度^[27]。

3 结论及展望

壳聚糖及其衍生物的生物特性和物理化学性质,使其可作为优良的药物控缓释及靶向载体、粘膜吸附剂、吸收促进剂等,在口服制剂中有着潜在的广阔的应用价值。同时它们还具有一些生物活性如抗菌性、抗炎活性、抗肿瘤活性等,可增强药物的疗效,降低药物的毒副作用。此外,壳聚糖及其衍生物还广泛应用于环境、生物材料和生物医学工程领域。目前,由于壳聚糖及其衍生物作为高分子物质,质量标准难以建立,其医药应用及相应产品的开发仍处于初始阶段,但随着检测手段的日益先进,检测方法的日趋完善,相信不久的将来它们会在医药领域得以广泛应用。

参考文献

- [1] Muzarelli R, Baldassarre V, Conti F, *et al.* Biological activity of chitosan: Ultra structural study[J]. *Biomaterials*, 1988, 9: 247.
- [2] 侯春林, 卢建熙, 包聚良, 等. 几丁质生物学特性研究[J]. 中国修复重建杂志, 1993, 7(2): 115.
- [3] Kost J, Langer R(Ed), in *Hydrogels in medicine and pharmacy*[M]. (CRC Press, Raton), 1987; 95.
- [4] Kost J, (Ed), in *Pulsed and self regulated drug delivery*[M]. (CRC Press, Raton), 1990; 298.
- [5] Yao KD, Peng T, Goosen MFA, *et al.* PH-sensitivity of hydrogels based on complex forming chitosan: polyether interpenetrating polymer network[J]. *J Appl Sci*, 1993, 48: 343.
- [6] Yao KD, Peng T, Feng HB, *et al.* Swelling kinetics and release characteristic of crosslinked chitosan: polyether polymer network hydrogels[J]. *J Polym Sci Part A: polymer chemistry*, 1994, 32: 1213.
- [7] Dutta PK, Viswanathan P, Mimrot L, Ravi Kumar MNV[J]. *J polymer Mater*, 1997, 14: 351.
- [8] 赵瑞芝, 王中彦, 胡良才. 甲壳素及其衍生物作为缓释辅料的研究进展[J]. 国外医学: 合成药、生化药、制剂分册, 1996, 17(3): 176.
- [9] 辛嘉英, 张复升. 高分子药物缓释用壳聚糖微球的制备[J]. 天然产物研究与开发, 1996, 8(3): 92.
- [10] 刘向军, 谢世彬, 张宇新, 等. 镇痛定/几丁聚糖药物缓释小球的制备[J]. 药学报, 1991, 26(10): 282.
- [11] Yomota C, Miyazaki T, Okada S. Sustained release effect of the direct compressed tablet based on chitosan and Na alginate[J]. *Yakugaku-Zasshi*, 1994, 114(4): 257.
- [12] Tozaki H, Fujita T, Odoriba T, *et al.* Colon specific delivery of R68070, a new thromboxane synthase inhibitor, using chitosan capsule, therapeutic effects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis in rats[J]. *Life Sci*, 1999, 64(13): 1155.
- [13] Lorenzo LML, Remunan LC, Vila J JL, *et al.* Design of microcapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery[J]. *J Controlled Release*, 1998, 52(1/2): 109.
- [14] Kamiyama K, Onishi H, Machida Y, *et al.* Biodisposition characteristics of N-succinyl-chitosan and glycol-chitosan in normal and tumor-bearing mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(2): 179.
- [15] Kato Y, Onishi H, Machida Y, *et al.* Evaluation of N-succinyl-chitosan as a systemic long-circulating polymer[J]. *Biomaterials*, 2000, 21: 1579.
- [16] Sato M, Onishi H, Kitano M, *et al.* Preparation and drug release characteristic of the conjugates of mitomycin C with glycol-chitosan and N-succinyl-chitosan[J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(2): 241.
- [17] Youhua Song, Onishi H, Nagai T, *et al.* Conjugate of mitomycin C with N-succinyl-chitosan: in vitro drug release properties, toxicity and antitumor activity[J]. *Int J Pharm*, 1993, 98: 127.
- [18] 李凤前, 胡晋红. 肝靶向给药系统研究的新进展[J]. 中国药学杂志, 2002, 37(5): 321.
- [19] Kato Y, Onishi H, Machida Y, *et al.* Biological characteristic of lactosaminated N-succinyl-chitosan as a liver-specific drug carrier in mice[J]. *J Controlled Release*, 2001, 70: 295.
- [20] Fiume L, Di-stefano G, Busi C, *et al.* Drug targeting in antiviral chemotherapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 1986, 35(6): 967.
- [21] Artursson P, Lindmark T, Davis SS, *et al.* Effect of chitosan on the permeability of intestinal epithelial cells (Caco-2)[J]. *Pharm Res*, 1994, 11: 1358.
- [22] Borchard G, Lueßen H L, De Boer A G, *et al.* The potential of mucoadhesive polymers in enhancing intestinal peptide drug absorption III. Effects of chitosan-glutamate and carbomer on epithelial tight junctions in vitro[J]. *J Control Rel*, 1996, 39: 131.
- [23] Le Dung P, Milas M, Rinaudo M, *et al.* Water soluble derivatives obtained by controlled chemical modifications of chitosan[J]. *Carbohydrate Polymers*, 1994, 24: 209.
- [24] Kotze AF, Lueßen H L, De Leeuw BJ, *et al.* Comparison of the effect of different chitosan salts and N-trimethyl chitosan chloride on the permeability of intestinal epithelial cells(Caco-2)[J]. *J Controlled Release*, 1998, 51: 35.
- [25] Muzzarelli RAA, Tanfani F, Emanuelli M, *et al.* N-(carboxymethylidene)chitosan and N-(carboxymethyl)chitosan: novel chelating polyampholytes obtained from chitosan glyoxylate[J]. *Carbohydrate Res*, 1982, 107: 199.
- [26] Berkop SA, Krauland A, Valenta C. Development and in vitro evaluation of drug delivery system based on chitosan EDTA BBI conjugate[J]. *J Microencapsul*, 1999, 6(3): 207.
- [27] Illum L. Chitosan and its use as pharmaceutical excipient[J]. *Pharm Res*, 1998, 15: 1326.

(收稿日期: 2002-07-17)