

口服结肠靶向给药系统的体内外释药性评价方法综述[△]

赵淑敏*, 陈文锋, 施晓莹, 周若夏, 赵文昌[#](广东医科大学药学院, 广东 东莞 523808)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5176-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.37

摘要 目的:为口服结肠靶向给药系统(OCDDS)的体内外释药性评价提供参考。方法:查阅相关研究文献,对OCDDS的体内、体外释药性评价方法进行归纳和总结。结果:根据溶出度试验中溶出介质的差异,OCDDS体外释药性评价方法可分为常规的体外释放度测定和改良的体外释放度测定。OCDDS体内释药性评价方法主要包括动物体内药理学及组织分布评价、X射线衍射分析、 γ -闪烁法分析、同位素标记技术、多层螺旋CT扫描技术、多光谱小动物活体成像技术等。结论:面对人体胃肠道的复杂环境以及新型辅料、新释药机制等的不断出现,现有的OCDDS体内外释药性评价方法还存在一定的局限性,并且缺乏统一的标准。因此,探索建立新的、完善的OCDDS体内外释药性评价体系是进一步研究的方向。

关键词 口服结肠靶向给药系统;体内外;释药性;评价方法

口服结肠靶向给药系统(Oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)是指通过药物传递技术使药物口服后在上消化道不释放,被输送至回盲部后在结肠部位释放而发挥局部或全身疗效作用的一种新型定位给药系统^[1]。大量研究表明,OCDDS能显著增强局部疗效,降低不良反应,弥补了许多传统口服制剂的不足,在许多胃肠道疾病如溃疡性结肠炎、克罗恩病、结肠肿瘤等的治疗上有广阔的应用前景^[2]。按照药物释放机制可将OCDDS分为以下几类:pH敏感型、时间依赖型、压力控制型、酶触型、脉冲释药型、生物粘合技术型、纳米技术型等^[3]。近年来,OCDDS的相关研究已经取得很大的进展,如何评价其体内外释药性显得尤为重要。为此,笔者查阅相关研究文献,对OCDDS的体内、体外释药性评价方法进行了归纳和总结。

1 体外释药性评价

药物制剂的体外释药性评价是处方筛选和优化的主要手段,对于研究制剂的体内、体外相关性具有重要的意义。体外释药性评价主要考察制剂在不同溶出介质中的释放过程,溶出度试验是研究大部分给药体系包括OCDDS的体外释药性的方法^[4]。溶出度试验主要依照胃肠道内pH值变化(胃pH在0.9~1.5,小肠pH在6.0~6.8,结肠pH在6.5~7.5)以及药物在各部位转运时间而设计,用不同pH的缓冲介质以及不同的时间间隔模拟药物在人体胃肠道中的过程^[5]。本文根据溶出度试验中溶出介质的差异,将OCDDS的体外释药性评价方法分为常规的体外释放度测定和改良的体外释放度测定。

[△] 基金项目:广东省科技计划项目(No.2013A022100039);广东省扬帆计划高层次人才项目(No.粤人才办[2015]9号)

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。E-mail: shumin0914@163.com

[#] 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:药剂学。E-mail: zhaowenchang@126.com

1.1 常规的体外释放度测定

大多数OCDDS制剂都参考药典中肠溶制剂的溶出度测定方法进行体外释放度测定,根据不同的活性成分或剂型选择转篮法、浆法或者小杯法等,利用不同pH的缓冲溶液作为溶出介质来模拟胃液、小肠液和结肠液。Liang L等^[6]在以白芨多糖(BSP)为骨架的苦豆子总碱(TASA)结肠靶向微丸的研制过程中,利用TDTF自动溶出度仪(转篮法)对所制备的具有Eudragit S100和Eudragit RS30D三层包衣的微丸进行体外释放度测定。微丸在300 mL的温度(37±0.5)℃的pH 1.2稀盐酸溶液模拟胃液中持续溶出2 h,之后用pH 6.8磷酸盐缓冲液模拟小肠液溶出3 h,最后用pH 7.4磷酸盐缓冲液模拟结肠液持续溶出至24 h。利用这种方法筛选出在前5 h内不释放或者较少释放的包衣处方,可认为其体外溶出特性符合结肠靶向释放要求。另一项研究中,Vemula SK^[7]使用USP 1型溶出度测定仪在转速为50 r/min、温度为(37±0.5)℃的不同溶出介质中测定氟比洛芬(FLB)双层压缩包衣结肠靶向片的体外释放度,在0.1 mol/L HCl溶液、pH 5.5缓冲溶液中各溶出2 h,之后在pH 7.4磷酸盐缓冲液中进行长达24 h的溶出,得到FLB在胃和小肠累积释放量为(3.42±0.12)%、在结肠的累积释放量达到(99.78±0.74)%的包衣处方,可认为此处方具有结肠靶向释药特性。对于pH敏感型、时间依赖型、pH-时间依赖型的结肠靶向制剂,常规的溶出度试验方法能够较准确及便利地模拟人体胃肠道的pH变化及转运时间,再根据试验所获得的药物溶出曲线,进行多种释药模型的拟合,由此可以推断出制剂的体外释放行为。

1.2 改良的体外释放度测定

生理状态下胃肠道环境的变化除pH值外还包括细菌数量和种类、酶的种类及活性、内容物的混合强度等,因此药典所规定的方法用于缓控释制剂的评价具有一定的局限性。随着OCDDS多种新释药机制的出现,药

物的体外释放度评价方法也随之不断完善。

1.2.1 释放介质中加入酶 结肠内有大量的酶系,主要有多糖酶、糖苷酶、偶氮还原酶等。Kumar B等^[8]在研究瓜耳豆胶封闭的介孔二氧化硅纳米粒这一酶触型结肠靶向载体(GG-MSN)过程中,利用5-氟尿嘧啶作为模型药物,比较在普通的缓冲溶液以及有结肠特异性酶混合物的缓冲溶液中药物的释放度,结果发现在两种介质中药物的释放度存在较大差异。Ursekar BM等^[9]在研究大豆多糖在结肠靶向释药系统中的应用时,按照常规的溶出度试验方法进行6 h的试验后,将一定量的果胶酶加入到试验组一半的样品的溶出介质中,发现果胶酶对于大豆多糖乙基纤维素包衣的抗张强度和表面形态有很大影响,能显著增加药物的释放。此外,还有研究者在溶出介质中分别加入胃蛋白酶、胰酶、葡萄糖苷酶来模拟胃肠道的环境,发现对于酶控释OCDDS可以增加药物在结肠的释放度^[10]。提示在溶出介质中加入胃肠道相关酶能更好地模拟胃肠道环境,对酶触型OCDDS的体外释药性评价具有重要的意义,而不足之处在于其增加了试验成本及工作量。

1.2.2 释放介质中加入有益菌种、大鼠盲肠内容物或人类粪便 结肠内独特的菌群能够产生独特的酶系,使得许多高分子材料在作为OCDDS制剂载体时在结肠可被降解。在一项利用5-氟尿嘧啶作为模型药物的纳米多糖结肠靶向制剂研究中,研究者利用脱脂奶粉和蜂蜜培养有益菌种如双歧杆菌、乳酸菌、拟杆菌等,并按照一定比例加入到释放介质中,与加入大鼠盲肠内容物、健康人类粪便匀浆稀释液的释放介质作药物释放比较;同时,试验过程中不断通入CO₂以充分模拟胃肠道的无氧环境。结果显示,在所有的溶出介质中5-氟尿嘧啶在上消化道的释放量都少于10%,并且相较于加入大鼠盲肠内容物组,加入有益菌种组的药物释放更快^[11]。啮齿类动物(如鼠)的结肠菌种与人类结肠菌种相似,为了克服常规溶出介质的局限性,在以多糖类(如壳聚糖、果胶等)作为载体的结肠靶向制剂的溶出度试验研究过程中,研究者们根据不同的多糖材料在溶出介质中分别加入不同浓度(2%~4%)的大鼠盲肠内容物^[12-16],比较制剂在含大鼠盲肠内容物的溶出介质和常规溶出介质中的释放度,都得到一致的结果:制剂均表现出明显的结肠靶向释药性,且在含大鼠盲肠内容物的溶出介质中的释放度明显高于常规溶出介质。这意味着溶出介质中加入大鼠盲肠内容物用于结肠靶向制剂的体外释放度评价将比常规的释放度评价方法更加准确。

2 体内释药性评价

当筛选出理想的制剂处方,并且获得理想的体外释药性评价数据后,可对制剂进一步进行体内释药性评价。本文将OCDDS的体内释药性评价方法分为动物体内药动学及组织分布评价、X射线衍射分析、 γ -闪烁法分析、同位素标记技术、多层螺旋CT扫描技术、多光谱小

动物活体成像技术等。

2.1 动物体内药动学及组织分布评价

豚鼠^[17]、大鼠^[18-21]、狗^[22]和猪^[23]等动物与人的胃肠道解剖条件和胃肠道菌群相似,常作为OCDDS实验动物模型。体内药动学是研究靶向给药系统给药后体内的血药浓度变化及其与非靶向给药系统间的差异,这是靶向给药系统进入临床的重要基础之一。针对不同的药物制剂,选择不同的动物,通过检测动物血药浓度或者尿药浓度绘制药-时曲线,根据此曲线可获得药物制剂的有关参数(t_{max} 、 c_{max} 、AUC等),可以了解药物在体内的吸收及代谢情况,也可以通过计算释药时滞、生物利用度等参数来评价药物在胃肠道的释放状态。Shah N等^[24]制备了基于丙烯酸树脂-乙基纤维素包衣的甲硝唑结肠靶向微粒并研究了其在兔体内的药动学,实验通过比较包衣与未包衣的甲硝唑微粒的药动学参数来评价包衣微粒的结肠靶向性。结果表明,未包衣微粒的 c_{max} 在灌胃1 h之后出现,而包衣微粒在灌胃后4 h之内都未检测出药物, t_{max} 为7 h, c_{max} 为(190±4.9)ng/mL,这就意味着包衣微粒具有结肠靶向释药特性。You YC等^[20]用氢化可的松琥珀酸钠(HSS)作为模型药物,利用多糖水凝胶将其制备成pH敏感型结肠靶向释放制剂(HSS-GEL),将正常的大鼠分为HSS和HSS-GEL组,比较两组的药动学差异。结果表明,HSS-GEL组相对于HSS组的AUC下降了58.21% ($P<0.01$), c_{max} 下降了70.78% ($P<0.01$),说明药物吸收入血的量显著降低,与此同时也就降低了药物的副作用。但是对于OCDDS,只绘制药-时曲线显然不够,因为靶向给药系统的靶向作用与缓释作用特点,使其体内药动学研究比较特殊和困难,不论是血液还是器官的药动学实验数据,均不宜采用普通制剂的药动学模型处理,并且这些药动学参数均不能明确说明OCDDS制剂在胃肠道各部位转运和停留时间及其在体内崩解并且释药的准确部位。

体内组织分布评价是靶向给药系统的主要质量指标,也是验证其靶向作用的重要手段。对于治疗结肠局部疾病的药物,测定其局部药物浓度具有直接的评价意义。Naeem M等^[25]利用香豆素-6作为模型药物,研究了其酶-pH双重敏感型和pH敏感型结肠靶向纳米粒在实验动物体内组织分布。在体内定位释放实验中,在给予诱导大肠炎模型大鼠灌胃8 h后取出不同胃肠段(胃、小肠、盲肠和结肠),用乙醇-二甲基亚砜(DMSO)(1:1, V/V)萃取并收集各部位内容物,并利用生物发光检测仪测定了各部位香豆素-6的含量。在布地奈德结肠靶向制剂的研究中,研究者应用组织匀浆法于灌胃后不同时间点将大鼠的胃、小肠、盲肠和结肠分别取出进行组织匀浆,测定了各部位在不同时间点布地奈德的含量^[22,26]。Jin L等^[18]也应用此法评价了酶-pH双重敏感型氨基水杨酸结肠靶向制剂在不同时间点的药物体内组织分布。此方法可直接测定局部药物浓度,但动物

损耗量比较大。

2.2 X射线衍射分析

给制剂包裹不透射线的硫酸钡,而后口服,经X射线衍射分析,可实时监测药物制剂在胃肠道内的转运、开始和完成降解的时间与部位、分散情况等。Yassin AEB等^[22]研究了5-氟尿嘧啶合并壳聚糖颗粒压制而成的片剂的结肠靶向效果,该研究以比格犬作为实验对象,经X射线衍射分析,显示壳聚糖颗粒可有效阻止上段胃肠道液对片剂的溶蚀,具有一定的结肠靶向效果。此外,Patel MM等^[27]也利用X射线衍射分析验证了茶碱结肠靶向片剂在家兔体内的结肠靶向释药特性。

2.3 γ -闪烁法分析

γ -闪烁法是监测药物制剂在胃肠道内转运情况的理想方法,该分析方法是在对实验动物等无侵入条件下进行的,可实时监测制剂的胃排空时间、小肠转运时间及滞留时间、崩解时间及部位,适合多种剂型胃肠道转运情况的研究。该法一般将放射性标志物与药物混合制成制剂,或先将稳定同位素与药物混合制成制剂再经中子激发获得放射性后,利用 γ -闪烁照相跟踪监测。Sangalli ME等^[28]以 γ -闪烁法研究了安替比林片剂在胃肠道内的转运情况,结果显示,所制备片剂于结肠部位发生崩解;McConnell EL等^[29]利用 γ -闪烁法监测了Eudragit S100包衣茶碱微丸与直链淀粉-乙基纤维素包衣茶碱微丸在健康志愿者胃肠道内的转运情况,结果显示,Eudragit S100包衣茶碱微丸主要在小肠内开始崩解释放药物,而直链淀粉-乙基纤维素包衣茶碱微丸则主要在结肠内开始崩解释放药物。 γ -闪烁法能直接反映制剂的崩解情况和体内的运行轨迹,但是这种方法不能够进行药物分布的定量分析。

2.4 同位素标记技术

同位素标记技术将放射性同位素用于药物定位及定性、定量测定中,该法可以用来观察胃的排空情况、小肠的转运情况、制剂的崩解滞留部位以及其他相关情况。一般将放射性同位素混入模型药物,利用同位素跟踪仪检测药物经口服利用后在胃肠道的转运情况。Mladenovska K等^[30]用¹³¹I标记5-氨基水杨酸,在特定的时间点监测5-氨基水杨酸结肠靶向微粒与水混悬液在2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的结肠炎模型大鼠体内的转运情况。结果表明,5-氨基水杨酸结肠靶向微粒在结肠部位具有较高的生物利用度。刘晓华等^[31]将紫草、丹皮、黄芩提取、精制后制成微丸,选取经特殊处理的果胶作为包衣材料,用氯化亚铊注射液作为放射性内标物,健康志愿者口服微丸后,用同位素跟踪仪在30 min~23.5 h内检测体内标记药物运行情况。结果显示,所研制的结肠靶向微丸有能力携带药物穿过胃、小肠,传送药物到达结肠释放,并在该部位维持较高浓度。

2.5 多层螺旋CT扫描技术

多层螺旋CT扫描技术是利用X线束,在信息采集

过程中让其扫描轨迹呈连续螺旋状,这种新的扫描方式大大提高了扫描速度,对于OCDDS制剂的评价也具有很高的价值。谢兴亮等^[32]运用多层螺旋CT扫描技术评价了pH敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体内释药行为。健康志愿者早晨空腹服用体内试验用包衣微丸约2 g,同时服用500~600 mL水,分别于服用后约1、5、10、24 h,运用多层螺旋CT机对其消化道各段进行断层扫描(其中24 h时点应在第2天早晨志愿者排便前进行),扫描层厚2 mm,观察微丸在肠道的分布及崩解情况。结果表明,该微丸在人体具有良好的结肠靶向释药性能,达到了试验预期的目标;同时,该项研究还发现,以多层螺旋CT扫描技术进行检测时,直径约1 mm的微丸在消化道内仍可获得较为清晰的显影,这为准确判断微丸的释药情况提供了较为可靠的依据。另外,扫描图上不同组织器官清晰显影,为通过解剖位置判断微丸在消化道中的分布提供了可靠的信息。相比于现有检测技术,多层螺旋CT扫描技术具有一定的优势,预计在其他口服缓控释制剂的体内释药性评价方面也具有良好的应用前景。

2.6 多光谱小动物活体成像技术

多光谱小动物活体成像是基于可见光成像、X射线成像等技术的动物影像技术,具有无创、安全、分辨率高等优点,可用于活体动物的动态观察和相关指标检测。Ma Y等^[33]利用多光谱小动物活体成像技术监测纳米粒(NPs)以及用包衣NPs填装的结肠靶向微胶囊(MCs)的体内分布情况来研究其结肠靶向给药的潜力。研究者将20只雌性小鼠分为两组,分别给予荧光标记的NPs及MCs,在灌胃后0.5、2、5、8、24 h,将小鼠麻醉后进行多光谱活体成像。成像数据显示,这种广泛使用的结肠靶向制剂虽然可以增加纳米粒在消化道的时滞从而达到药物的局部释放,但是缺乏结肠靶向的精确性。基于这项技术的运用,该研究还指出,在评价口服结肠靶向制剂的时候应该注意研究其与胃肠道黏膜层的黏附作用,这是在体外研究中不能发现的。多光谱动物成像技术用于追踪荧光标记的结肠靶向制剂为结肠给药系统的体内评价提供了一种有效的手段,并且在其他口服给药系统的体内评价中也具有相当广阔的应用前景。

3 结论

验证结肠靶向制剂能否达到预期的效果,关键是要建立科学、合理的体内外释药性评价方法。遗憾的是,现有的OCDDS体内外释药性评价方法还存在一定的局限性并且缺乏统一的标准。人体胃肠道的复杂环境以及OCDDS开发研究过程中不断出现的新型辅料、新载体、新剂型、新释药机制都将会增加体内外释药性评价的难度。因此,在相关研究过程中应该充分考虑所涉及制剂的各方面特性,针对不同的制剂及研究目的采用适当的方法,并且尽可能地联合应用多种评价方法综合进行考察。探索建立新的、完善的OCDDS体内外释药性

评价体系是今后进一步研究的方向。

参考文献

- [1] 王少静, 张学顺. 结肠定位给药系统的体内外评价方法[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1398-1401.
- [2] Amidon S, Brown JE, Dave VS. Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2015, 16(4): 731-741.
- [3] 何雯, 朱华, 卜平. 中药口服结肠定位给药系统研究进展[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2484-2485.
- [4] Yang L. Biorelevant dissolution testing of colon-specific delivery systems activated by colonic microflora[J]. *J Control Release*, 2008, 125(2): 77-86.
- [5] Koziolok M, Grimm M, Becker D, et al. Investigation of pH and temperature profiles in the GI tract of fasted human subjects using the Intellicap® system[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(9): 2855-2863.
- [6] Liang L, Chen H, Zhao S, et al. Preparation of colon-specific and synchronous release pellet containing total alkaloids of sophora alopecuroides[J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2016, 8(1): 44-52.
- [7] Vemula SK. A novel approach to flurbiprofen pulsatile colonic release: formulation and pharmacokinetics of double-compression-coated mini-tablets[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2015, 16(6): 1465-1473.
- [8] Kumar B, Kulanthaivel S, Mondal A, et al. Mesoporous silica nanoparticle based enzyme responsive system for colon specific drug delivery through guar gum capping[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017 (150): 352-361.
- [9] Ursekar BM, Soni PS, Date AA, et al. Characterization of soy polysaccharide and its in vitro and in vivo evaluation for application in colon drug delivery[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2012, 13(3): 934-943.
- [10] Kavianinia I, Plioger PG, Cave NJ, et al. Design and evaluation of a novel chitosan-based system for colon-specific drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016 (85): 539-546.
- [11] Webster T, Kotla N, Singh S, et al. A novel dissolution media for testing drug release from a nanostructured polysaccharide-based colon specific drug delivery system: an approach to alternative colon media[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016(11): 1089-1095.
- [12] Kaushik D, Sardana S, Mishra DN. 5-fluorouracil loaded guar gum microspheres for colon delivery: preparation, characterization and in vitro release[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2009, 44(11): 1278-1284.
- [13] Vaidya A, Jain A, Khare P, et al. Metronidazole loaded pectin microspheres for colon targeting[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(11): 4229-4236.
- [14] Umadevi SK, Thiruganesh R, Suresh S, et al. Formulation and evaluation of chitosan microspheres of aceclofenac for colon-targeted drug delivery[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2010, 31(7): 407-427.
- [15] Patel MM, Amin AF. Process, optimization and characterization of mebeverine hydrochloride loaded guar gum microspheres for irritable bowel syndrome[J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 86(2): 536-545.
- [16] Dubey R, Dubey R, Omrey P, et al. Development and characterization of colon specific drug delivery system bearing 5-ASA and camylofine dihydrochloride for the treatment of ulcerative colitis[J]. *J Drug Target*, 2010, 18(8): 589-601.
- [17] Wadhwa J, Asthana A, Shilakari G, et al. Development and evaluation of nanoemulsifying preconcentrate of curcumin for colon delivery[J]. *Scientific World Journal*, 2015(2015): 541510.
- [18] Jin L, Ding YC, Zhang Y, et al. A novel pH-enzyme-dependent mesalamine colon-specific delivery system[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016(10): 2021-2028.
- [19] Bazan L, Bendas ER, El Gazayerly ON, et al. Comparative pharmaceutical study on colon targeted micro-particles of celecoxib: in-vitro-in-vivo evaluation[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3339-3349.
- [20] You YC, Dong LY, Dong K, et al. In vitro and in vivo application of pH-sensitive colon-targeting polysaccharide hydrogel used for ulcerative colitis therapy[J]. *Carbohydr Polym*, 2015(130): 243-253.
- [21] Lu J, Kan S, Zhao Y, et al. Novel naproxen/esomeprazole magnesium compound pellets based on acid-independent mechanism: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(9): 1495-1503.
- [22] Yassin AEB, Aodah AH, Al-Suwayeh S, et al. Theophylline colon specific tablets for chronotherapeutic treatment of nocturnal asthma[J]. *Pharm Dev Technol*, 2011, 17(6): 712-718.
- [23] Guo F, Zhang M, Gao Y, et al. Modified nanoparticles with cell-penetrating peptide and amphiphilic chitosan derivative for enhanced oral colon absorption of insulin: preparation and evaluation[J]. *Drug Delivery*, 2015, 23(6): 2003-2014.
- [24] Shah N, Sharma OP, Mehta T, et al. Design of experiment approach for formulating multi-unit colon-targeted drug delivery system: in vitro and in vivo studies[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(5): 825-835.
- [25] Naeem M, Choi M, Cao J, et al. Colon-targeted delivery of budesonide using dual pH-and time-dependent polymeric nanoparticles for colitis therapy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015(9): 3789-3799.
- [26] Xu Q, Zhang N, Qin W, et al. Preparation, in vitro and in vivo evaluation of budesonide loaded core/shell nanofibers as oral colonic drug delivery system[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2013, 13(1): 149-156.
- [27] Patel MM, Amin AF. Design and optimization of co-

吸入抗菌药物用于非囊性纤维化支气管扩张的临床研究进展^Δ

袁菱^{1*}, 童德银[#], 杨青¹, 胡琴²(1.宿迁市第一人民医院药学部, 江苏宿迁 223800; 2.广州康臣药物研究有限公司, 广州 510530)

中图分类号 R978;R562.2*2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5180-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.38

摘要 目的:探讨吸入抗菌药物治疗非囊性纤维化支气管扩张(NCFB)的有效性和安全性,为促进其进一步合理使用提供参考。方法:通过查阅国内外文献,就吸入抗菌药物治疗NCFB的临床疗效及不良反应相关研究进行归纳和综述。结果:用于NCFB的抗菌药物吸入制剂尚处在临床研究阶段。大量研究表明,NCFB患者长期予以吸入抗菌药物(包括注射剂雾化吸入和使用吸入制剂)治疗,如庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星、氨曲南及多粘菌素E,可以显著减少患者急性加重的次数和延长急性加重的间歇期,降低痰菌负荷量。同时,相比抗菌药物注射剂注射或雾化吸入给药,使用抗菌药物吸入制剂如环丙沙星干粉吸入剂、环丙沙星脂质体吸入剂、多粘菌素E干粉吸入剂有很好的耐受性,较少引起喘息、胸闷或咳嗽等支气管痉挛的表现。结论:吸入抗菌药物治疗NCFB是一种不错的选择,但应进一步探索其合适的吸入剂型、制剂工艺等,并加强相关安全性和可行性评价。

关键词 吸入给药;抗菌药物;非囊性纤维化支气管扩张

支气管扩张是由各种原因引起的支气管树的病理性、永久性扩张,导致反复发作化脓性感染的气道慢性炎症,主要分为囊性纤维化(Cystic fibrosis, CF)支气管扩张(Cystic fibrosis bronchiectasis, CFB)和非囊性纤维化支气管扩张(Non-cystic fibrosis bronchiectasis, NCFB)。其中,CF是一种在欧洲和北美高加索人种中高发常染色体隐性遗传性疾病,而在非洲及亚裔人种中CF被认为极为“罕见”^[1]。由于支气管扩张的高细菌负荷与局部和全身炎症以及更大的恶化风险相关^[2],且慢性铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)支气管感染与生活质量、支气管扩张的严重程度、肺功能和死亡率相关,如同CFB一样,NCFB如果不进行有效治疗,其慢性支气管感染可能导致肺功能受损及其他严重后果。

将吸入抗菌药物用于治疗肺部感染,较低的剂量即可直接作用于肺部,达到高的局部抗菌药物浓度,同时减少全身暴露,从而降低副作用^[3]。而相比之下,使用口服或静脉注射抗菌药物的传统给药方法需要更高的全身剂量,否则肺内无法提供足够的药物浓度以对抗感染。有研究在支气管扩张急性加重期使用妥布霉素、庆大霉素、氨曲南或多粘菌素E雾化吸入,获得了较好的临床疗效^[4]。近年来国外文献还报道,在支气管扩张患者稳定期长期给予雾化吸入上述抗菌药物,疗程为4周至12周不等,多数为间歇给药或周期性给药,可以显著减少急性加重的次数和延长急性加重的间歇期,降低痰菌负荷量^[5]。迄今为止,多种吸入抗菌药物已被用于CFB治疗^[4],已批准的吸入制剂包括美国的妥布霉素吸入溶液和氨曲南吸入溶液以及欧洲的多粘菌素E吸入

- lon-targeted system of theophylline for chronotherapy of nocturnal asthma[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100 (5): 1760-1772.
- [28] 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 Control Release*, 2001, 73 (1): 103-110.
- [29] McConnell EL, Short MD, Basit AW. An in vivo comparison of intestinal pH and bacteria as physiological trigger mechanisms for colonic targeting in man[J]. *J Control Release*, 2008, 130(2): 154-160.
- [30] Mladenovska K, Raicki RS, Janevik EI, et al. Colon-specific delivery of 5-aminosalicylic acid from chitosan-Ca-alginate microparticles[J]. *Int J Pharmaceut*, 2007, 342(1/2): 124-136.
- [31] 刘晓华,张钧寿,李纯球,等.中药结肠靶向给药研究[J]. *中成药*, 2001, 23(12): 859-862.
- [32] 谢兴亮,杨明,韩丽,等.pH敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体内外释药性能评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(10): 7-10.
- [33] Ma Y, Fuchs AV, Boase NRB, et al. The in vivo fate of nanoparticles and nanoparticle-loaded microcapsules after oral administration in mice: evaluation of their potential for colon-specific delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015(94): 393-403.

^Δ 基金项目:江苏省青年医学重点人才培养项目(No.QNRC2016483)
* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: yuanyl.china@sina.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: tongdy1971@163.com

(收稿日期:2017-06-01 修回日期:2017-11-17)
(编辑:周 箐)