

利用結腸傳輸系統原理之藥物設計 與應用

何明純

第二組

摘 要

目前藥物在結腸傳輸系統之設計主要應用於結腸部位疾病之治療，另外也有藉結腸傳輸系統原理設計全身性作用藥物之劑型；不過此部份之研究成果尚未實際應用於臨床治療。藥物利用結腸傳輸系統原理設計依其所使用之介質、處方劑型設計不同，開發出不同種類的藥物；而這些藥物大多應用於與結腸部位有關疾病之治療。其中大部分與腸道用磺胺藥物 Sulphasalazine(SASP)之開發有密切關係。少部份係應用於其他藥物例如類固醇、非類固醇抗炎性止痛劑 (NSAID) 之開發上。另外亦有嘗試利用結腸傳輸系統原理之設計模式改變蛋白質與多肽藥物之劑型設計。

關鍵詞：結腸傳輸系統、前驅藥、微生物菌叢、偶氮還原酵素、持續釋放、延遲釋放、配糖體酵素、配糖體、偶氮鍵結、聚合物、非類固醇抗炎性止痛劑

前 言

藥物利用結腸傳輸系統原理設計於近年來已成為設計傳統口服吸收藥物之另一選擇。當藥物傳輸系統設計著眼於以結腸部位吸收代替傳統之胃腸吸收時，意圖避免藥物由口服經消化道吸收藉血液循環到達作用部位前之損耗，使主成份能發揮最大效能，並降低經消化道時所引起之刺激與不適反應。此種傳輸設計方式亦應用於局部結腸部位疾病之治療。當口服藥物到達作用部位才崩解釋出主成份不僅提高局部治療效果，且可降低消化道其他器官因

藥物刺激而受損或產生副作用之機率。本文將敘述藥物運用結腸傳輸系統原理之設計模式及此類藥物之發展概況。

通常藥物進入體內的途徑係經口攝入。而一般新藥劑型之設計亦以能於上消化道(胃及小腸)完全崩解吸收為原則。對大多數口服藥而言，此種設計能合乎人體對一般攝入物體之消化吸收狀況。然而，對某些藥物例如蛋白質或肽類而言，經口吸收在胃腸道會因蛋白質酵素之水解作用喪失大部分有效成份，或是因本身之大分子結構而阻礙胃腸吸收效果。假若設計以保護蛋白質或肽類方式通過上消化道以

避免酵素的水解作用，直至迴腸或結腸部位才逐漸釋出有效成分，再經吸收後藉血液循環發揮全身性藥效，或可提高此類藥物之生體可用率⁽¹⁾。

另外，對局限於結腸部位的疾病例如發炎性腸疾(inflammatory bowel disease, IBD)、刺激性大腸徵候群(irritable bowel syndrome)、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)、結腸癌(colon carcinoma)等而言，若能藉結腸傳輸系統原理設計令藥物到達結腸部位始發揮作用，避免此類藥物通過胃腸消化道時之代謝及刺激作用，不僅可降低藥物之投與量、減少胃腸不適感，尚能有效控制藥物之作用部位⁽¹⁾。由此觀點考量，結腸傳輸系統設計藥物似乎優於傳統口服劑型設計藥物。

胃腸消化道之解剖學與生理學狀況

欲設計結腸傳輸系統藥劑之前，應先充分了解胃腸消化道結構與生理狀況。胃是人體重要消化器官，可分泌胃液消化食物。胃液中含蛋白消化酵素(pepsin)，可消化食物中之蛋白質，其酸鹼值約為1-3.5⁽²⁾左右。食物經胃液初步消化後進入小腸，混入胰臟分泌之胰酵素(pancreatin)，內含澱粉糖化酵素、蛋白消化酵素及脂肪消化酵素，伴隨小腸絨毛分泌之澱粉糖化酵素、蛋白消化酵素，共同消化食物，供人體吸收。此時小腸消化道內容物之酸鹼值為5-7⁽²⁾左右。結腸上承小腸之迴腸下接直腸，是胃腸消化道的一部份，一般稱為大腸，分為升結腸、橫結腸、降結腸與乙狀結腸，承接未能於小腸消化吸收之食物渣滓。人體結腸長度約為90-150公分，其內容物酸鹼值約為5.5-7.0⁽²⁾之間，視所消化之食物而定。利用狗、大白鼠等動物模式研究⁽³⁾⁽⁴⁾，發現空腹時胃排空速度可由2小時

加快至5-10分鐘一次，視藥物投與之時間而定，而餵食後在同樣實驗條件下之胃排空速度則顯然延長。由研究中發現，胃腸消化道中之酸鹼值是影響腸道內容物通過速度之重要因素。對全身性吸收藥物而言延長胃排空時間及藥物滯留上消化道之時間可以增加藥物吸收效果；而針對結腸傳輸系統設計之藥物最好以加快藥物通過上消化道速度及降低通過時之吸收率為原則。

另外不容忽視的是人體結腸中富含之微生物菌叢(microflora)，其含量約為 10^{10} - 10^{12} CFU/mL⁽⁵⁾左右。這些微生物菌叢於人體結腸道中扮演分解者角色，利用自身分泌之酵素分解未為人體消化之食物渣滓，其中主要是植物纖維和含氮殘渣。藥物在結腸傳輸系統類之設計原理即著重於利用結腸道微生物菌叢分泌之酵素分解這些藥，使主成份釋出以發揮治療效果。

牽涉於結腸傳輸系統類藥劑設計之結腸道微生物菌叢所分泌之酵素主要有偶氮還原酵素(azo-reductase)和葡萄糖化酵素(glycosidase)。由於許多多醣類能被結腸道微生物菌叢作用水解，此種結果導致天然活性聚合物之研究發展並被利用作為藥物之載體(carrier)。此外，酯基磺胺類前驅藥和羧基類前驅藥亦可於結腸道分解釋出主成份發揮藥效。以上都是利用結腸道微生物菌叢酵素之特性為基礎而發展出之一些前驅藥物設計，將作用藥物攜帶至結腸道並釋出以發揮作用。

結腸傳輸系統類藥物設計之研究發展

結腸傳輸系統類藥物設計之研究發展始於腸道用磺胺藥物Sulphasalazine (SASP)⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾。口服時，約有70-75%之SASP以完整形式通過腸道。其餘部份

SASP會直接被吸收並以原型由尿液排出(約少於10%左右),而大部分被吸收之SASP則經腸肝循環再排入腸道。是故約有75-90%之口服劑量以原型狀態到達結腸部位。一旦SASP到達結腸部位,會因菌叢微生物分泌之偶氮還原酵素作用,將SASP分解為5-aminosalicylic acid(5-ASA)及sulfapyridine(SP)。SP會很快的由結腸完全吸收,於肝臟代謝,經乙醯化反應、水解作用和葡萄糖糖化反應產生水溶性代謝產物,主要經尿液排出體外。而經分解釋出之5-ASA,會開始發揮藥效,其中約25%左右被吸收最後主要以乙醯化形式經尿液排泄;有50%左右則會留在腸腔內顯然隨糞便排出體外(其中半數左右會乙醯化);其餘之25%則無法測知(很可能繼續被菌叢微生物代謝所致)⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾。

SASP能有效治療大部分IBD病人⁽⁶⁾⁽¹¹⁾,然而此藥並非最理想藥物。大約50%病人能得到良好治療效果,可是仍有30%或更多的病人持續使用SASP時效果銳減,而男性不孕、噁心、嘔吐、食欲不振、胃腸不適等副作用和搔癢、皮膚紅疹等過敏性反應也經常出現⁽¹²⁾⁽¹³⁾。經進一步研究發現,SP是產生大部分毒性反應之主要原因⁽¹³⁾,而5-ASA是發揮藥效的主體⁽¹⁰⁾。因此一系列之相關研究著重在如何將5-ASA帶入作用部位並減少毒性反應機會,因而有結腸傳輸系統類藥物設計之研究發展。

除此之外,尚有一些藥物利用結腸傳輸系統藥物設計理念進行前驅藥物之開發和新處方劑型之研究。例如indomethacin、insulin、corticosteroids、methotrexate等,都有引用結腸傳輸系統設計觀念之研究報告,以下將敘述結腸傳輸系統設計發展之概況。

I 持續釋放輸運設計

利用持續釋放系統設計可以減少服藥次數,增加方便性。5-ASA已被製成持續釋放處方劑型,例如mesalazine。此劑型係將微小顆粒狀之5-ASA於表面裹上一層具半通透性之乙基纖維素膜。服藥後,mesalazine於胃中開始沿著消化道內食物前進方向緩慢持續性釋出5-ASA⁽¹⁴⁾。此劑型最大缺點是所釋出之5-ASA量於小腸中遠比結腸中還多,而惟有足夠量之5-ASA存留於結腸中始能有效治療IBD。另一個問題是當IBD的病人胃腸蠕速度加快時,會因而降低mesalazine於結腸中發揮作用的時間⁽¹⁵⁾。同時,研究中發現,5-ASA在胃酸中並不安定且會快速由小腸吸收代謝⁽¹⁶⁾。由上述觀點考量,mesalazine對於治療IBD,尤其是位於結腸遠端之IBD⁽¹⁷⁾,並非最佳選擇用藥。

II 延遲釋放輸運設計

人類胃腸消化道中酸鹼度之變化情形曾被引用設計將5-ASA及類固醇傳輸至結腸下端之劑型。一般係利用碳氫酸類聚合物塗敷於具主成份之原核外,經常使用的有methacrylic acid和methylmethacrylic acid(商品名為Eudragit)⁽¹⁸⁾。這一類聚合物主要為甲基酯,不溶於酸鹼值低於6-7之環境中,一旦四周環境之酸鹼值高於6-7則會快速溶解⁽¹⁹⁾。利用此特性,理論上當標的藥物外塗此類聚合物製成膠囊或錠劑時,標的藥物會安然抵達結腸部位才分解釋出。然而實際上,據研究人體小腸近端平均酸鹼值為 6.6 ± 0.5 ,迴腸末端為 7.4 ± 0.4 左右,而正常結腸之酸鹼值則為 6.4 ± 0.4 ⁽²⁰⁾。因此,假若所使用之膜衣會溶解於酸鹼值為7.0之狀況顯然於迴腸釋出之主成份會比於結腸中所釋出者多,而無法達到預期的治療效果。又假如這些劑型完整的滯留在小腸中,則主成份不會出現於作用

部位。再進一步考量，假如病人體內因疾病狀況、情緒、進食時間、食物種類、腸內容物通過速度或同時服用其他藥物而改變腸道各部位之酸鹼值，則此類藥物設計之預期治療效果可能必須大打折扣了。

應用胃腸消化道中酸鹼度變化原理所設計的5-ASA系列藥物上市的有Asacol和Claveral(又稱Mesasal)，據報導口服錠劑於迴腸末端和升結腸處持續釋出5-ASA⁽²¹⁾，其總量可達含量之90%⁽²²⁾。而Claveral也可達到Asacol作用之類似部位和釋出效果，與SASP相比較於治療持續性或活動性結腸炎時其效果並不略遜，而其毒性甚至更低^(23,24)。此外，corticosteroids中之prednisolone和beclomethasone dipropionate也曾藉相同的原理進行處方設計^(25,26)。

近年來有些科學家嘗試將此種理念運用至蛋白質類或胜肽類藥物傳送，期能藉結腸部位吸收模式改善口服蛋白質類或胜肽類藥物之低吸收率問題，若有進展，其意義將比開發局部治療藥要大得多。

III 使用多醣類之藥物設計

目前已知有許多天然植物性多醣類在人類胃腸消化道中並無法吸收，因為人類無法分泌某些特定酵素來分解這些多醣類。例如果膠(pectin)、海藻酸(arginic acid)、鹿角苔藻膠(carageen)等都能完整通過人類上消化腸道⁽²⁷⁾。這些物質可以被腸內微生物菌叢分解，因此被開發用來傳輸藥物至結腸部位。

III-1 天然多醣類配糖體

多醣類配糖體形式之前驅藥是最早用於治療結腸部份病症之使用藥。通常用來治療便秘，稱為緩瀉劑，常見的有鼠李配

糖體(Rhamnoglycosides)和番瀉配糖體(Sennosides)。鼠李配糖體主要為六種配糖體的混合，在腸道經菌叢微生物分泌之配糖體酵素作用分解產生具通便藥效之emodin和葡萄糖。這些配糖體並沒有直接的藥理作用，只有經腸道菌叢微生物水解後才會釋出有活性之非糖苷emodin。假若直接口服emodin，則幾乎沒有通便效果，顯示可能在上胃腸消化道即被破壞或吸收而無法到達結腸黏膜發揮藥效。對番瀉配糖體的研究也發現類似的藥物作用機轉，當番瀉配糖體與人體糞便均質物一起培養後，所衍生之物質會刺激人體腸道產生瀉下作用。若直接以未處理之番瀉配糖體實驗，則沒有相同的作用^(28,29)。

III-2 醣類前驅藥

有些結腸傳輸系統前驅藥的開發所運用的原理是利用結腸部位的特殊水解作用。尤其是低分子量葡萄糖類前驅藥之研發，曾經深入探討如何將醣類固醇(glucocorticoids)藉葡萄糖載體(carrier)作用運至結腸部位，所根據的理論就是配糖體酵素在結腸部位的活性遠比腸道之其他部位強之故⁽¹⁸⁾。例如dexamethasone、prednisolone、hydrocortisone、fludrocortisone等都做過與醣類諸如glucose、galactose、cellobiose、glucuronic acid等鍵結之相關研究^(30~33)。其中budesonide與glucuronic acid合成之budesonide- β -D-glucuronide以罹患結腸炎之老鼠實驗，所得到的效果甚至高於直接以budesonide實驗者，而其所引起之固醇類藥物副作用卻幾乎未出現⁽³⁴⁾。

綜言之，glucose和glucuronic acid類之類固醇前驅藥在治療IBD藥物中具有開發潛力。由於此類藥物之選擇性作用於結腸部位和低劑量即可有效抑制結腸發炎，以

及較少之副作用，都是值得繼續發展的原因。

III-3 多醣聚合物前驅藥

Dextran是唯一被開發作為結腸傳輸系統類前驅藥之多醣聚合物大分子載體，其本身為天然之D-glucose聚合體，內含約95%之 α -1,6與5%之 α -1,3 葡萄糖鍵結，應用時其分子量約為10,000-500,000左右。將dextran與藥物(例如naproxen或methylprednisolone)經一連串化學反應後接合形成前驅藥，通常係將藥物與酸酐處理形成半琥珀酸和半羧胺酸後再繼續聚合成dextran-藥物形式之前驅藥⁽³⁵⁾。由naproxen-dextran在一系列動物模型上之腸內容物培養實驗證明，此藥適於作結腸傳輸系統類前驅藥⁽³⁶⁾。以豬為實驗動物比較口服投與naproxen和naproxen-dextran後之naproxen血中濃度發現，naproxen之最高血中濃度出現時間為2-3小時，而後者則為16-17小時，可見naproxen之釋出應在胃腸道下半部，很可能是結腸部位⁽³⁷⁾。在dextran與methylprednisolone或dexamethasone聚合之前驅藥研究中有類似的結果⁽³⁸⁾。

推測前驅藥釋出機轉應為兩個步驟。首先dextran應逐步裂解為單醣、雙醣或寡醣；其次介於主成份與dextran間之酯類鍵結會水解斷裂而釋出主成份⁽³⁹⁾。然而據統計只有約投與前驅藥總量的十分之一能完全釋出⁽³⁵⁾，這是這類藥物設計發展上之最大缺點。因其意指必須投與大量聚合型藥物才能釋出有效劑量之主成份，而大量聚合型藥物可能加重腸道菌叢微生物之分解負擔以致無法游離出足量之主成份，甚而造成服用者之胃腸不適、腹部膨脹、便秘等現象⁽⁴⁰⁾。是故此類前驅藥之開發可能運用在毒劇藥品或治療指數狹窄藥物之使用上比較有發展空間。

III-4 多醣類膜衣

近年來多醣類膜衣、混合多醣類之膜衣物質或不溶性多醣體之沖模膜衣之開發，都曾被運用於藥物在結腸傳輸系統類之研究，例如amylose、cyclodextrin、galactomannan和pectin等。因為這些特殊的多醣類無法被人體消化吸收，但是卻能被特殊之腸內菌叢微生物所分解。amylose是一種半螺旋玻璃狀(helical glassy)物質，在小腸部位無法被胰臟分泌之糖化酵素分解，然而在結腸部位對特殊之葡萄糖化酵素卻非常敏感⁽⁴¹⁾。利用amylose與乙基纖維素混合製成膜衣材料打錠作動物實驗，發現這些膜衣錠在小腸中非常穩定沒有崩解，直至結腸部位才有藥物釋出。據推測由於受到結腸酵素之作用，amylose開始溶解而乙基纖維素仍然不溶也不崩解，使得錠劑出現小孔而藥物即由此處釋出。

cyclodextrin是一種天然的環狀寡糖，可被人體結腸道之細菌酵素分解⁽⁴²⁻⁴⁴⁾。將 β -cyclodextrin與Eudragit共同混合製成膜衣材料，包覆於5-ASA顆粒表面實驗，發現經結腸抽取物處理後會增加膜衣之通透性，然而此物質在上胃腸道中之耐受性仍未證實，是否能安然將藥物輸送至結腸部位才產生作用仍須進一步研究⁽⁴²⁾。

galactomannan是一種植物性豆膠，經篩選試驗證明可被結腸內容物分解，所以嘗試作為膜衣材料⁽⁴⁰⁾。將galactomannan與不同比例、種類之Eudragit混合製成膜衣包裹錠劑，利用某種腸內細菌酵素Aspergillus enzyme實驗，發現可以控制錠劑成分之釋出，與僅用緩衝液處理之對照組相比開始釋出藥物的時間要快1-3小時左右⁽⁴⁵⁾。然而實驗結果顯示這些膜衣之溶解度仍然算高，欲作為結腸傳輸系統之特殊用途，則必須改進膜衣成分才適用。

Pectin也曾被篩選作為結腸傳輸系統之

特殊膜衣⁽⁴⁶⁾。據研究選擇某一種再製的 pectin (methoxylated pectin)，作為直接壓製錠之沖模膜衣時，以模擬正常消化道酸鹼值之液體浸泡，先經0.1M HCl溶液處理2小時續以酸鹼值7.4之緩衝液浸泡3小時，發現錠劑不會崩解破裂。進一步研究發現只要膜衣厚度為0.9mm以上就能有效遏止錠核成份之釋出⁽⁴⁷⁾。以志願者口服實驗追蹤，發現此種膜衣錠會在迴腸彎至升結腸的部位釋出藥物。但是這種膜衣錠會因長時間浸泡於人工模擬胃腸液中而溶解，顯示這種劑型對通過胃腸消化道之時間非常敏感；假如通過時間延長，可能無法如期到達預定作用部位。目前研究重點在於如何改善膜衣成分使其不受滯留胃腸消化道上部時間限制又能僅因結腸道之酵素作用而崩解。

III-5 多醣類間質

多醣類也曾研究作為結腸傳輸系統之間質(matrix)，因為這些多醣類間質有很多交錯鍵結之醣類而無法溶解，所以在胃腸消化道上部很安定，也沒有滯留胃腸消化道之時間限制。目前開發之多醣類間質有 chondroitin sulfate matrix、dextran hydrogels、pectin matrices和galactomannan matrices等。chondroitin sulfate matrix係將chondroitin以diaminododecane處理並藉dicyclohexylcarbodiimide催化而形成聚合物⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾。藉控制聚合體交錯鍵結之程度而有不同之產品，統稱為ChSxx，xx可由55至100，表示衍生化處理的程度；xx數字越低，則聚合物交錯鍵結之程度越高。據報導選擇ChS 60與indomethacin以9：1之比例混合直接壓製成錠(180mg：20mg)，以狗為實驗動物，投與實驗錠和對照用之indomethacin溶液，發現口服液之最高血中濃度於投與10分鐘後出現，而實驗錠之最

高血中濃度於投與24小時後出現⁽⁵⁰⁾。此現象解釋為實驗錠直至結腸微生物分解間質後才釋出indomethacin，可見此種間質適於充當結腸傳輸系統之載體。

Dextran hydrogels係將dextran進一步以不同的diisocyanates處理控制聚合體交錯鍵結之程度，產物之分子量由40,000至2,000,000不等，其中最常使用的是dextran T-70，平均分子量為70,000^(51,52)。將其製成各種重量和厚度不同的hydrogel disc實驗，發現可被dextranase和老鼠之結腸內容物所分解⁽⁵³⁾，用人類結腸道內容物實驗也有同樣的結果⁽⁵⁶⁾。將不同之hydrogel與水溶性dextran一起比較，發現hydrogel分解速度比水溶性dextran慢⁽⁵⁴⁾，且交錯鍵結程度低之hydrogel較容易分解⁽⁴⁰⁾。亦有研究嘗試將hydrogel與hydrocortisone混合打錠以dextranase處理研究藥物釋出情形⁽⁵⁵⁾。

Pectin matrices的製備則係將pectin溶解於70%w/v氯化鈣溶液中，調整溶液之酸鹼值至8.0時可產生沈澱物，再蒐集並乾燥沈澱物即成⁽⁵⁸⁾。將Pectin matrices與indomethacin以9：1之比例混合直接壓製成錠(180mg：20mg)，於體外分別用檸檬酸緩衝液和結腸內容物處理，indomethacin的釋出量經結腸內容物處理後遠比經檸檬酸緩衝液處理者多⁽⁴⁸⁾。由於已由實驗證明結腸中有能溶解pectin之酵素存在，因此推測Pectin matrices在結腸中之分解應是特定之pectinase作用，而非一般水解酵素所致。

將galactomannan溶於水中，以硼砂處理形成部份交錯鍵結之聚合物，再以冷凍乾燥處理可得到galactomannan matrices，將其作成膜衣與一般的galactomannan膜衣一同以galactomannase處理，發現其崩解速度差不多⁽⁵⁷⁾，或可由此再進一步改善其組成使其更適用於結腸傳輸系統之應用。

IV 偶氮鍵結前驅藥和聚合物

延續SASP之作用模式，尚有其他種偶氮鍵結前驅藥，例如olsalazine(OSZ)和balsalazide。OSZ是5-ASA之二聚合體，中間以偶氮鍵結。每一分子OSZ會在結腸處因偶氮還原酵素作用釋出二分子5-ASA⁽⁵⁸⁾。口服時會由小腸吸收但只有少部份會以原型排出體外，其代謝物5-ASA和乙醯化ASA之代謝及回收情況與SASP類似^(59,60)。約有15%之患者使用OSZ後會有水瀉現象之副作用，可能是因通過胃腸消化道時刺激腸黏膜引起小腸液過度分泌之故^(61,62)。與其他開發之同系列前驅藥相比，OSZ治療IBD的效果最好，然而其最不方便之處是使用劑量太高。一般而言，5-ASA之治療劑量為每天0.5-3g左右，若改用聚合型藥，由於其中之70-80%無法釋出有效成分，必須服用更大劑量才有效；此外SASP之副作用除SP引起之毒性反應之外其餘狀況也會出現在使用OSZ之病人身上⁽¹⁾。

balsalazide是5-ASA與4-aminobenzoyl- β -alanine以偶氮鍵結而成，其設計著眼於改善SP之毒性反應又能保持於上消化道之弱吸收性⁽⁶³⁾。此藥常用來替代長期使用SASP的情形，例如慢性結腸炎(chronic colitis)，臨床研究證明會出現少量腹瀉，但其副作用出現情形遠比使用同樣劑量之SASP時少⁽⁶⁴⁾。

聚合物型偶氮鍵結之前驅藥亦曾開發，例如Poly-ASA，係將poly-sulfonamidoethylene以偶氮鍵結5-ASA而成。經過偶氮還原酵素作用後，5-ASA會釋出而其餘部份最後會隨糞便排出體外⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾。經臨床試驗發現，Poly-ASA對無法適應SASP的病人有極佳的耐受性⁽⁶⁷⁾，因其所產生之副作用較少，所以適於治療較嚴重之結腸潰瘍或發炎。此藥缺點在於必須服用相當大的劑量才有效，此乃發展此藥

最大之隱憂⁽¹⁾。

有人嘗試將水溶性的N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide co-polymers (即HPMA polymers) 以偶氮鍵結5-ASA⁽⁶⁸⁾。HPMA polymers對黏膜細胞有特殊之親和性，曾被應用為抗癌藥之載體⁽⁶⁸⁾。將HPMA polymers引入結腸傳輸系統的設計，起因於由天竺鼠實驗發現，HPMA polymers會促使腸內細菌吸附於結腸表皮細胞上⁽⁶⁹⁾，由於偶氮鍵結之聚合物其偶氮還原反應非常緩慢，若能延長此類型設計於結腸的滯留時間或可增加5-ASA之水解機會。將不同的HPMA polymers與5-ASA以偶氮鍵結後，以天竺鼠實驗觀察發現，其中以fucosylamine為主之HPMA polymers對結腸表皮細胞的吸附力較好⁽⁷⁰⁾，進一步以大白鼠實驗顯示，由於結腸表皮細胞層較薄導致其對表皮細胞之吸附力比消化道之其他部位好⁽⁷¹⁾。

由於一般蛋白質和胜肽類易被胃腸道之蛋白消化酵素所分解，很少有口服劑型。有人嘗試將styrene、hydroxyethylmethacrylate分別與divinylazobenzene鍵結合成偶氮聚合體^(72,73)，分別製成insulin和lysine-vasopressin固體劑型之包衣實驗^(74,75)，由先前實驗觀察發現這種聚合體在與人類固態排泄物混合培養8小時之後其交錯鍵結會鬆開，鍵之張力也降低。此種固態劑型之設計構思係假設這層包衣能保護這些蛋白質成分避免於胃和小腸處被破壞，直至結腸部位才被吸收。由大白鼠與狗之動物實驗結果發現，口服後這些實驗動物之藥物血中濃度之出現有延遲現象，據推測可能是這種偶氮聚合體在結腸處經特別的偶氮還原反應分解之故。然而由於未使用非偶氮鍵結之同類聚合體當對照組，也未使用特殊之無菌(germ-free)老鼠，或許這些聚合體在結腸

處只是因吸水膨脹而使藥物釋出也不一定。是故，其詳細作用機轉尚待進一步實驗證明⁽¹⁸⁾。

未來發展趨勢

目前在結腸之藥物傳輸系統之設計主要研究方向有二，其一為建立物理性障礙，利用包覆腸衣或膨脹性物質製成有時間限制之特殊傳輸型藥物。其二為必須經結腸菌叢微生物之生化步驟分解之前驅藥或是特殊聚合物。雖然結腸傳輸系統類藥物設計研究發展目前在以5-ASA和類固醇治療局部結腸部位疾病的應用上較為成功；但對大部分藥物尤其是高水溶性藥物而言，固然理論上似可進行，然而目前的研究結果顯示並不適用此類經結腸傳輸系統之設計。不管如何，結腸傳輸系統類藥物之設計發展提供了如何將藥物導入有異於傳統腸吸收模式之新發展方向。

令人感興趣的是如何修改口服持續釋放劑型之設計。由前人研究了解某些藥物口服後有經結腸部位吸收特性，例如 diclofenac⁽⁷⁶⁾、metoprolol⁽⁷⁷⁾、theophylline⁽⁷⁸⁾、ondasteron⁽⁷⁹⁾等。目前已有從事這些藥之經結腸傳輸系統之持續釋放劑型設計和實驗；但其先決條件為所選定的藥物必須能經結腸黏膜吸收。

目前結腸傳輸系統之設計極欲突破之處在於如何將蛋白質或胜肽類成功地輸運至結腸部位。此項理論根據係因小腸絨毛細胞和腸腔之酵素其蛋白質消化力比結腸處高⁽⁸⁰⁻⁸²⁾，含蛋白質或胜肽類的物質在結腸部位較不會有蛋白質分解現象⁽⁸³⁾。但是由於物質通過結腸所需時間比通過小腸長，欲證明蛋白質或胜肽類的傳輸系統設計是否能安然經結腸部位吸收進入循環系統仍須進一步實驗。

參考文獻

1. Friend, D. R. 1991. Colon-specific drug delivery. *Adv. Drug. Del. Rev.* 7: 149-199.
2. Gruber, P., Longer, M. A. and Robinson, J. R. 1987. Some biological issues in oral, controlled drug delivery. *Adv. Drug. Del. Rev.* 1: 1.
3. Davis, S. S., Hardy, J. G., Taylor, M. J., Whalley, D. R. and Wilson, C. G. 1984. The effect of food on the gastrointestinal transit of pellets and an osmotic device (Osmet). *Int. J. Pharm.* 21: 331-340.
4. Christensen, F. N., Davis, S. S., Hardy, J. G., Taylor, M. J., Whalley, D. R. and Wilson, C. G. 1985. The use of gamma scintigraphy to follow the gastrointestinal transit of pharmaceutical formulation. *J. Pharm. Pharmacol.* 37: 91-95.
5. Simon, G. L. and Gorbach, S. L. 1983. Bacteriology of the colon, in *Colon: Structure and Function*. Bustos-Fernandez, L., Ed., Plenum Medical Book Company, New York, pp103.
6. Riley, S. A. and Turnberg, L. A. 1990. Sulphasalazine and the aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease. *Q. J. Med.* 75: 551-562.
7. Hanauer, S. B. and Kirsner, J. B. 1988. Medical therapy in ulcerative colitis, in *Inflammatory Bowel Disease*. 3rd edn., Lea & Febiger, 431-475.
8. Svartz, N. 1988. Sulfasalazine. II. Some notes on the discovery and

- development of salazopyrin. *Am. J. Gastroenterol.* 83 : 497-503.
9. Ireland. A. and Jewell, D. P. 1990. Mechanism of action of 5-aminosalicylic acid and its derivatives. *Clin. Sci.* 78 : 119-125.
10. Khan, A. K., Piris, J. and Truelove, S. C. 1977. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 2 : 892-895.
11. Peppercorn, M. A. 1990. Advances in drug therapy for inflammatory bowel diseases. *Ann. Int. Med.* 112 : 50-60.
12. Taffet, S. L. and Das, K. M. 1983. Sulphasalazine - adverse effects and desensitisation. *Dig. Dis. Sci.* 28: 833-842.
13. Das, K. M., Eastwood, M. A., McKanus, J. P. A. and Sircus, W. 1973. Adverse reactions during salicylazosulphapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N. Eng. J. Med.* 289: 491-495.
14. Rasmussen, S. N., Bondesen, S., Hvidberg, E. F., Honore Hansen, S., Binder V., Halsko, S. and Flachs, H. 1982. 5-Aminosalicylic acid in a slow-release preparation: Bioavailability, plasma level and excretion in humans, *Gastroenterology* 83: 1062-1070.
15. Christensen, L. A., Slot, O., Sanchez, G., Boserup, J. Rasmussen, S. N., Bondesen, S., Hansen, S. H. and Hvidberg, E. F. 1987. Release of 5-aminosalicylic acid from Pentasa during normal and accelerated intestinal transit time. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 23: 365-369.
16. Nielsen, O. H. and Bondesen, S. 1983. Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 16: 783-740.
17. Rijk, M. C. M., Van Schaik, A. and Van Tongeren, J. H. M. 1988. Disposition of 5-aminosalicylic acid by 5-aminosalicylic acid-delivering compounds. *Scand. J. Gastroenterol.* 23: 107-112.
18. Rubinstein, A. 1995. Approaches and opportunities in colon-specific drug delivery. *Crit. Rev. Ther. Drug Car. Sys.* 12: 101-149.
19. Aguilirah, G. A. and Banker, G. S. 1991. Polymers for enteric coating applications. in *Polymers for Controlled Drug Delivery*. Tarcha, P. J., Ed., CRC Press, Boca Raton, FL. pp39.
20. Evans, D. F., Pye, G., Bramley, R., Clark, A. G., Dyson, T. J. and Hardcastle, J. D. 1988. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut* 29: 1035-1041.
21. Dew, M. J., Ryder, R. E. J., Evans, B. K. and Rhodes, J. 1983. Colonic release of 5-aminosalicylic acid from an oral preparation in active ulcerative colitis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 16: 185-187.
22. Riley, S. A., Tavares, I. A., Bennet, A. and Mani, V. 1988. Delayed-release mesalazine(5-aminosalicylic acid); coat dissolution and excretion in ileostomy subjects. *Br. J. Clin.*

- Pharmacol. 26:173-177.
23. Rutgeerts, P. 1989. Mesalazine is as effective as sulphasalazine in maintaining ulcerative colitis remission. *Ali. Pharmacol. Ther.* 3: 183-191.
24. Rachmilewitz, D. 1988. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br. Med. J.* 298: 82-86.
25. Thomas, P., Richards, D., Richards, A., Rogers, L., Evans, B. K., Dew, M. J. and Rhodes, J. 1985. Absorption of delayed-release prednisolone in ulcerative colitis and crohn's disease. *J. Pharma. Pharmacol.* 37: 757-758.
26. Levine, D. S., Raisys, V. A. and Ainardi, V. 1987. Coating of oral beclomethasone dipropionate capsules with cellulose acetate phthalate enhances delivery of topically active antiinflammatory drug to the terminal ileum. *Gastroenterology* 92: 1037-1044.
27. Ashford, M. and Fell, J. T. 1994. Targeting drugs to the colon : Delivery systems for oral administration. *J. Drug Target* 2 : 241-258.
28. Hardcastle, J. D. and Wilkins, J. L. 1970. The action of sennoside and related compounds on human colon and rectum. *Gut* 11 : 1038-1048.
29. Staumont, G., Frexinos, J., Fioramonti, J. and Bueno, L. 1988. Sennoside and human colonic motility. *Pharma.* 36(Suppl. 1) : 49-56.
30. Friend, D. R. and Chang, G. W. 1984. A colon-specific drug-delivery system based on drug glycosides and the glycosidase of colonic bacteria. *J. Med. Chem.* 27 : 261-266.
31. Friend, D. R. and Chang, G. W. 1985. Drug glycosides : potential prodrugs for colon-specific drug delivery. *J. Med. Chem.* 28 : 51-57.
32. Friend, D. R., Philips, S., McLeod, A. and Tozer, T. N. 1991. Relative anti-inflammatory effect of oral dexamethasone- β -D-glucoside and dexamethasone in experimental inflammatory bowel disease. *J. Pharm. Pharmacol.* 43 : 353-355.
33. Haeberlin, B., Rubas, W., Nolen, H. W. III and Friend, D. R., 1993. In vitro evaluation of dexamethasone- β -D-glucuronide for colon-specific drug delivery. *Pharm. Res.* 10 : 1553-1562.
34. Cui, N., Friend, D. R. and Fedorak, R. N. 1994. A budesonide prodrug accelerate treatment of colitis in rats. *Gut* 35 : 1439-1446.
35. Harboe, E., Larsen, C., Johansen, M. and Olesen, H. P., 1989. Macromolecular prodrugs. XV. Colon-targeted delivery bioavailability of naproxen from orally administered dextran-naproxen ester prodrugs varying in molecular size in the pig. *Pharm. Res.* 6 : 919-923.
36. Larsen, C., Harboe, E., Johansen, M. and Olesen, H. P. 1989. Macromolecular prodrugs. XVI. Colon-targeted delivery-comparison of

- the rate of naproxen from dextran ester prodrugs in homogenates of various segments of the pig gastrointestinal(GI) tract. *Pharm.Res.* 6 : 995-999.
- 37.Harboe, E., Larsen, C., Johansen, M. and Olesen, H. P. 1989. Macromolecular prodrugs. XIV. Absorption characteristics of naproxen after oral administration of a dextran T-70-naproxen ester prodrug in pigs. *Int. J. Pharmacol.* 53 : 157-165.
- 38.McLeod, A. D., Friend, D. R. and Tozer, T. N. 1993. Synthesis and chemical stability of glucocorticoid-dextran esters : potential prodrugs for colon-specific delivery. *Int. J. Pharmacol. Res.* 92 : 105-114.
- 39.McLeod, A. D., Tolentino, L. and Tozer, T. N. 1994. Glucocorticoid-dextran conjugates as potential prodrugs for colon-specific delivery : steady state pharmacokinetics in the rate. *Biopharm. Drug Dis.* 15 : 151-161.
- 40.Vercauteren, R., Bruneel, D. and Schacht, E. 1990. Effect of the chemical modification of dextran on the degradation by dextranase. *J. Bioact. Compat. Polymer.* 5 : 4-12.
- 41.Milojevic, S., Newton, J. M., Cummings, J. H., Gibson, G., Botham, R. L., Ring, S. G., Allwood, M. and Stockham, M. 1995. Amylose, the new perspective in oral drug delivery to the human large intestine. *STP Pharma. Sci.* 5 : 47-53.
- 42.Szejtli, J. 1994. Medical applications of cyclodextrins. *Med. Res. Rev.* 14 : 353-386.
- 43.Antenucci, R. N. and Palmer, J. K. 1984. Enzymatic degradation of α - and β -cyclodextrins by bacteroides in the human colon. *J. Agric. Food Chem.* 32 : 1316-1321.
- 44.Siefke, V., Weckenmann, H. P. and Bauer, K. H. β -cyclodextrin matrix films for colon-specific drug delivery, *Proc. Intern. Symp. Rel. Bioact. Mater.* 20 : 182-186.
- 45.Lehmann, K. O. R. and Dreher, K. D. 1991. Methacrylate-galactomannan coating for colon-specific drug delivery, *Proc. Intern. Symp. Rel. Bioact. Mater.* 18 : 331-335.
- 46.Ashford, M., Fell, J., Attwood, D., Sharma, H. and Woodhead, P. 1993, An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon. *J. Control. Rel.* 26 : 213-220.
- 47.Ashford, M., Fell, J., Attwood, D., Sharma, H. and Woodhead, P. 1994. Studies on pectin formulations for colon-drug delivery. *J. Control. Rel.* 30 : 225-232.
- 48.Rubinstein, A., Nakar, D. and Sintov, A. 1992. Colonic drug delivery : enhanced release of indomethacin from cross-linked chon- in Oral colon-specific Drug Delivery, Friend, D. R., Ed., CRC Press, Boca Raton, 233-241.
- 49.Rubinstein, A., Nakar, D. and Sintov, A. 1992. Chondroitin sulfate : a potential biodegradable carrier for colon-specific drug delivery. *Int. J. Pharmacol.* 84 : 141-150.

50. Rubinstein, A., Nakar, D. and Sintov, A. 1992. Colonic drug delivery : enhanced release of indomethacin from cross linked chondroitin matrix in rat cecal content. *Pharm. Res.* 9 : 276-278.
51. Hovgaard, L. and Brondsted, H. 1995. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. *J. Control. Rel.* 36 : 159-166.
52. Brondsted, H., Hovgaard, L. and Simonsen, L. 1996. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. II. Synthesis and characterization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42 : 85-89.
53. Brondsted, H., Hovgaard, L. and Simonsen, L. 1995. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. III. In vitro and in vivo degradation. *STP Pharma. Sci.* 5 : 60-64.
54. Simonsen, L., Hovgaard, L., Mortensen, P. B. and Brondsted, H. 1995. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. V. Degradation in human intestinal incubation models. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 3 : 329-337.
55. Brondsted, H., Hovgaard, L. and Simonsen, L. 1995. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. IV. Comparative release study of hydrocortisone and prednisolone sodium phosphate. *STP Pharma. Sci.* 5 : 65-69.
56. Rubinstein, A., Radai, R., Ezra, M., Pathak, S. and Roken, J. S. 1993. In vitro evaluation of calcium pectinate : a potential colon-specific drug delivery carrier. *Pharm. Res.* 10 : 258-263.
57. Rubinstein, A. and Gliko-kabir, I. 1995. Synthesis and swelling-dependent enzymatic degradation of borax-modified guar gum for colonic delivery purpose. *STP Pharma. Sci.* 5 : 41-48.
58. Van Hogezaand, R. A., Van Hees, P. A. M., Zwaneburg, B., Van Rossum, J. M. and Van Tongeren, J. H. M. 1985. Disposition of disodium azodisalicylate in healthy subjects. *Gastroenterology* 88 : 717-722.
59. Willoughby, C. P., Aronson, J. K., Agback, H., Bodin, N. O., Andersson, E. and Truelove, S. C. 1982. Disposition in normal volunteers of sodium azodisalicylate, a potential therapeutic agent in ulcerative colitis. *Gut* 23 : 1081-1087.
60. Lauristen, K., Hansen, J., Ryde, H. M. and Rask-Madsen, J. 1984. Colonic azodisalicylate metabolism determined by in vivo dialysis in healthy volunteers and patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 86 : 1496-1500.
61. Rao, S. S. C., Read, N. W. and Holdsworth, C. D. 1987. Influence of olsalazine on gastrointestinal transit in ulcerative colitis. *Gut* 28 : 1474-1477.
62. Pamukcu, R., Hanauer, S. and Chang, E. B. 1988. Effect of disodium azodisalicylate on electrolyte transport in the rabbit ileum and colon in vitro. *Gastroenterology* 95 : 975-981.
63. Chan, R. P., Pope, D. J., Gilbert, A. P., Sacra, P. J., Baron, J. H. and Lennard-

- Jones, J. E. 1988. Studies of two novel sulphasalazine analogue, ipsalazide and balsalazide. *Dig. Dis. Sci.* 28 : 609-615.
64. McIntyre, P. B., Rodrigues, C. A. and Lennard-Jones, J. E. 1988. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis, a double-blind comparison with sulphasalazine, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2 : 237-243.
65. Brown, J. P., McGarraugh, G. V., Parkinson, T. M., Wingard, R. E., Jr. and Onderdonk, A. B. A. 1983. A polymeric drug for treatment of inflammatory bowel disease. *J. Med. Chem.* 26 : 1300-1307.
66. Garretto, M., Riddle, R. H. and Winans, C. S. 1983. Treatment of chronic ulcerative colitis with poly-ASA : a new non-absorbable carrier for release of 5-aminosalicylate in the colon. *Gastroenterology* 84 : pp1162.
67. Lashner, B. A., Savina, P. M., Garretto, M., Kotale, A. N., Bushby, M. B., Blum, M. R. and Wians, C. S. 1985. Release of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) from BW73Y : in vitro and in vivo studies in humans. *Gastroenterology* 86 : pp1154.
68. Kopeck, J. 1990. The potential of water-soluble polymeric carriers in targeted and site-specific drug delivery. *J. Contr. Rel.* 11 : 279-290.
69. Askenazi, S. 1986. Adherence of non-fimbriate entero-invasive *Escherichia coli* 0124 to guinea pig intestinal tract in vitro and in vivo. *J. Med. Microbiol.* 21 : 117-118.
70. Rihova, B., Rath, R. C., Kopeckova, P. and Kopeck, J. 1992. In vitro bioadhesion of carbohydrate-containing N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymers to the GI tract of guinea pigs. *Int. J. Pharm.* 87 : 105-116.
71. Rubinstein, A. and Tirosh, B. 1994. Mucus gel thickness and turnover in the gastrointestinal tract of the rat, responses to cholinergic stimulus and implication for mucoadhesion. *Pharm. Res.* 11 : 794-799.
72. Saffran, M., Kumar, G. S., Savariar, C., Burnham, J. C., Williams, F. and Neckers, D.C. 1986. A new approach to the oral administration of insulin and other peptide drugs. *Science* 233 : 1081-1084.
73. Saffran, M., Bedra, C., Kumar, G. S., and Neckers, D.C. 1988. Vasopressin : a model for the study of effects of additives on the oral and rectal administration of peptide drugs. *J. Pharm. Sci.* 77 : 33-38.
74. Saffran, M., Kumar, G. S., Neckers, D.C., Pena, J., Jones, R. H. and Field, J. B. 1990. Biodegradable azopolymer coating for oral delivery of peptide drugs. *Biochem. Soc. Trans.* 18 : 752-754.
75. Saffran, M., Field, J. B., Pena, J., Jones, R. H. and Okuda, Y. 1991. Oral insulin in diabetic dogs. *J. Endocrinol.* 131 : 267-278.
76. Gleiter, C. H., Antonin, K. H., Bieck, P., Godbillon, J., Schonleber, W. and

- Malchow, H. 1985. Colonoscopy in the investigation of drug absorption in healthy volunteers. *Gastrointest. Endosc.* 31 : 71-73.
77. Godbillon, J., Evard, D., vidon, N., Duval, M., Schoeller, J. P., Bernier, J. J. and Hirtz, J. 1985. Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. III. Metoprolol in the colon. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 113S-118S.
78. Brockmeier, D. 1993. Comparison of in vitro and in vivo dissolution for the study of colonic drug absorption. in *Colonic Drug Absorption and Metabolism*. Bieck, P. R., Ed., Marcel Dekker, pp109.
79. Hsyu, P. H., Pritchard, F. J., Bozigian, H. P., Lloyd, T. L., Griffin, R. H., Shamburek, R., Krishna, G. and Barr, W. H. 1994. Comparison of the pharmacokinetics of an ondasteron solution (8mg) when administered intravenously, orally, to the colon, and to the rectum. *Pharm. Res.* 11 : 156-159.
80. Gibson, S. T., McFarlane, C., Hay, S. and Macfarlane, G. T. 1989. Significance of microflora in proteolysis in the colon. *Appl. Environ. Microbiol.* 55 : 679-683.
81. Triadou, N., Bataille, J. and Schmitz, J. 1983. Longitudinal study of the human intestinal brush border membrane proteins. Distribution of the main disaccharidase and peptidase. *Gastroenterology* 85 : 1326-1332.
82. Bai, J. P. F. 1994. Distribution of brush-border membrane peptides along the rat intestine. *Pharma. Res.* 11 : 897-900.
83. Ikesue, K., Kopeckova, P. and Kopecek, J. 1993. Degradation of proteins by guinea pig intestinal enzymes. *Int. J. Pharm.* 95 : 171-179.

The Design and Application of A Colon-specific Drug Delivery System

Ming-Chun Ho

Division of Pharmacobiology

ABSTRACT

A major application of colon-specific drug delivery system is one that is focused on treating colonic diseases. Nonetheless, there are some systemic drugs designed for a colon-specific delivery system. The design of a colon-specific drug delivery differs in its matrix, formulations or dosage forms, depending on the drug candidates being considered. Most of the specific designs are associated with the treatment of local colonic diseases. The first example is sulfasalazine(SASP). After oral administration, 70 to 75% of SASP passes unchanged through the small intestine and liberates the active 5-amino salicylic acid(5-ASA) by the reduction of the colon-specific diazo-reductase. Other applications include the colonic-delivering development of steroids or NSAID. For example, in clinical trial budesonide- β -D-glucuronide is more effective than pure budesonide without typical adverse reactions of glucocorticoids. There are also newer designs for proteins and polypeptides with a colon-specific delivery system. Among these designs, insulin-polymer complex constructed with styrene or hydroxyethyl-methacrylate can protect insulin from decomposing of digestive fluids, insulin then released, absorbed, and detected in blood plasma. Though the detail mechanism of the drug-complex releasing is still unknown, it reveals a new administration route other than traditional injective way.

Key words : colon-specific delivery system, pro-drug, microflora, diazo-reductase, sustained release, delayed release, glycosidase, glycosides, diazo-coupling, polymers, NSAID.