

新型直肠给药系统及临床应用进展*

王谨慧¹, 刘 萌², 杜晓凤¹, 史玉攀¹

(1.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000;2.西北师范大学生命科学院制药工程专业 2016 级,甘肃 兰州 730030)

摘 要:探究国内外直肠给药制剂的应用进展和前景,促进直肠给药制剂的开发利用。通过检索国内外新型直肠给药系统的相关文献,进行数据整理总结。直肠给药制剂的剂型、种类和数量正日益增多,直肠给药制剂的临床新用途也正在逐步发展。新型直肠给药系统能够提高药物的生物利用度,较传统的直肠给药具有明显的优势,值得我国医药制剂开发人员重视。

关键词:直肠给药;给药优势;临床新用途

中图分类号:R288

直肠给药制剂是一类专门纳入肛门在直肠释药的制剂。直肠给药在国内外都有很悠久的历史,史记中已记载有阴道栓和肛门栓的应用,公元前 16 世纪《伊伯氏纸草本》中也有栓剂的记载^[1]。

虽然口服是最适宜的全身给药途径,但很多药物口服给药后会在胃肠道中不稳定、对胃肠道造成刺激、发生肝脏首过效应。直肠给药则能够规避上述问题,特别是可以避免肝脏首过效应,提高生物利用度。栓剂引入腔道后,在体温条件下能够缓慢熔融,与分泌液混合,逐渐释放药物产生局部作用或全身作用。随着其应用范围日渐扩大,近年来的栓剂基质试制及品种创新方面都取得了新的进展,以下对新型直肠给药系统以及在临床的应用进行综述。

1 新型直肠给药系统

常用直肠给药制剂主要用以解热镇痛、或润肠、导泻、消痔等局部治疗。普通栓剂药物暴露部分易氧化、潮解,在释药过程血药浓度不稳定,存在峰谷现象,影响疗效。为了改善栓剂的稳定性和生物利用度,新基质和新工艺成为研究热点,出现了一些新型栓剂,概括起来主要有以下几种。

1.1 中空栓剂

中空栓剂 (Hollow Type Suppositories, HTS) 是 1984 年渡道善照等研制的新型栓剂,中空栓外壳为空白或含药基质,中空部分填充液体药物,药物以溶液形式释放,达峰时间短,起效快,生物利用度

高。于宝成等^[2]以半合成脂肪酸酯为基质,分别制成异烟肼主药含量均为 0.1g/枚的普通栓剂和中空栓剂。溶出度实验表明中空栓剂 80min 平均累计释放百分率已经超过 80%,而相比之下,普通栓剂仅达到 40%,故抗结核药异烟肼中空栓的体外释放较普通栓剂明显提高。林伟香等^[3]设计了以混合脂肪酸甘油酯为基质,分别制成枸橼酸莫沙必利普通栓剂和中空栓剂。溶出度试验表明,枸橼酸莫沙必利自微乳中空栓剂 5min 累积溶出百分率已经超过 90%,而普通栓 30min 累积溶出百分率仅有 10%,枸橼酸莫沙必利自微乳中空栓剂溶出速度和溶出量显著优于脂溶性枸橼酸莫沙必利普通栓。

1.2 微囊栓剂

微囊栓 (Microcapsules Suppositories) 是先将主药微囊化,然后再将其与基质混合而制成的栓剂。尼美舒利 (NIM) 是一种新型的非甾体抗炎药,临床应用于解热镇痛抗炎。但近年来,其肝损伤不良反应多有报道,具体表现为肝功能异常,天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平增高等^[4-5]。为降低尼美舒利的肝毒性,曲宏炬等^[6]将其制成微囊栓,把试验动物随机分成 NIM 普通栓组、NIM 微囊栓组,分别直肠给药。结果可得两组豚鼠的肝脏指数没有显著差异,但 NIM 微囊栓组与 NIM 普通栓组相比,其 ALT 和 AST 水平均明显降低,分别为 (163.1591±0.7486) 和 (77.5251±067.94) U·L⁻¹ (P<0.05)。杨宜华等^[7]取萘普生普通栓、微囊栓及微囊适量 (含萘普生均约 0.25g), 于脱气处理的磷酸缓冲盐溶液

* 基金项目:2018 年全国中药特色技术传承人才培养项目 (课题编号:T20184828005)。

(PBS)中,定时取样 10mL(同时补充等温等体积的溶出介质),微孔滤膜过滤,取滤液在 330nm 波长处测定吸光度,并计算累积释药率,结果得微囊栓在 48h 时累积释药率达到 90.87%,微囊 36h 时已达到 91.02%,普通栓 3h 时已达到 94.51%,表明微囊栓具有较好的体外缓释效果。

1.3 凝胶栓剂

凝胶栓剂(Gel Suppositories)分为亲水凝胶栓剂和干凝胶栓剂。亲水凝胶由乙酰氧化物交联而成,是结晶状弹性物质,具有亲水性、生物黏附性和生物学惰性。去掉水分后,较坚硬,可注模,成形,当水合时,体积膨胀为原体积的 2-4 倍,柔软而富有弹性,适合于负载水溶性或能溶解于乙醇中的药物,药物释放规律可重复且能预测。LinHR 等^[8]为了克服抗癌药物奥沙利铂存在的肝首过效应并减小其毒性,设计了原位凝胶和普卢兰尼克一聚丙烯酸液体栓剂。家兔结肠给药后快速发生凝胶,具有一定的凝胶强度和生物黏附性且不存在遗漏问题,持续 6h 释药。以奥沙利铂为模型药物,测定口服奥沙利铂溶液和直肠给药奥沙利铂栓剂后 Sprague-Dawley 大鼠的血浆奥沙利铂浓度。尽管两种不同给药方式的 T_m 值(1 ± 0.0)相似,但直肠给药奥沙利铂后的奥沙利铂的 $C_m(16.3\pm 1.3)\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $AUC_{0\rightarrow 12h}(88.6\pm 6.3)\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ 明显高于口服奥沙利铂溶液 $C_m(12.5\pm 1.8)\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $AUC_{0\rightarrow 12h}(51.8\pm 4.5)\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ 。这是因为普卢兰尼克一聚丙烯酸液体是一种粘附性聚合物,可以进一步提高奥沙利铂的直肠生物利用度,同时,口服奥沙利铂溶液可能会在给药后经广泛的胃肠道和肝脏首过清除作用。

1.4 缓控释栓剂

缓释栓剂(Sustained Release Suppositories)是将药物包合于可塑性不溶性高分子材料中制成栓剂,由于骨架材料在体内不溶解,故对药物的溶出和释放起了物理屏障作用。骨架表面的药物在介质中迅速溶解、扩散,起到速释作用,骨架内部的药物是通过外部介质渗入骨架的过程而缓慢释放,起到缓释作用^[9]。Takatori T 等^[10]制备了以对乙酰氨基酚为模型药物,由脂肪栓剂基质 Witepsol H15 或固体脂肪(如 PS500,HB750 和蜂蜡)组成的控释栓剂。实验结果得所有混合基础栓剂的 MRT 值均长于 Witepsol H15 栓剂,因为固体脂肪的添加导致熔融基质中药物扩散性降低,并随后降低了药物释放速

率。由 Witepsol H15-HB750 或 Witepsol H15-beeswax 混合碱制成的几种栓剂可在不降低 AUC 的情况下成功延长 AAP 的直肠吸收。吡哌美辛是一种非甾体类抗炎药,通常用于缓解类风湿疾病的疼痛和僵硬,它通常是口服给药,会产生胃肠道副作用,因此直肠给药可替代口服途径。Gulcin Uzunkaya 等^[11]设计了吡哌美辛微球的缓释栓剂,通过体外溶出试验评估释放的药物,含有吡哌美辛微球的缓释栓剂与传统的缓释栓剂的比较结果表明,前者在 8h 内释放药物为 $86.559\pm 0.01\%$,而常规栓剂的相应对照分别产生了 $98.439\pm 0.01\%$,故吡哌美辛微球缓释栓剂释放的药物的速度比常规栓剂慢。通过减少给药频率可提供更方便的治疗方法和更低的副作用风险,因此,建议由吡哌美辛微球组成的缓释栓剂作为常规剂型的替代方法。

2 直肠给药系统的临床新用途

作为一种传统的剂型,直肠给药系统不仅可以发挥局部给药作用还能发挥全身给药的作用。局部作用的栓剂药物通常不需要吸收,只在用药局部起作用,例如痔疮药,局麻药,消毒剂等。退热、镇痛及抗炎全身作用栓剂也有较多应用。近年来,随着医药界和患者对栓剂新剂型优点的进一步了解,随着新基质的出现和工艺改进,直肠给药系统的临床新用途得到了大大的拓展。

2.1 抗疟疾

在人类中,疟疾是由四种不同的寄生虫引起的,即寄生疟原虫,恶性疟原虫,疟疾疟原虫和卵形疟原虫。 β -蒿甲醚是一种有效且快速作用的抗疟药,已被列入 WHO 的用于治疗严重多重耐药性疟疾的基本药物清单,它对间日疟原虫以及恶性疟原虫对氯喹敏感和耐氯喹的菌株具有活性。目前, β -蒿甲醚可作为片剂用于口服治疗,也可作为肌肉(IM)油性注射剂用于治疗疟疾感染。然而由于其水溶性差和在胃酸中降解, β -蒿甲醚的口服生物利用度较低(40%),导致其治疗功效显著降低。因此,Gugulothu D 等^[12]配制了 β -蒿甲醚的自微乳化栓剂(SMES)作为替代天然剂型,以克服口服和 IM 给药途径的缺点。比较了 SMES 和传统的基于 PEG 的栓剂的体外药物释放,与 SMES(15min 内 65%)相比,PEG 栓剂释放药物的速度更快(15min 内 100%)。但是,两种栓剂在 30min 结束时的释放情况相当。在

伯氏疟原虫感染的小鼠中进行测试,测定了在不同时间点不同群体的存活百分比,可以看出,其中观察到 SMES 组的六只小鼠中有两只在感染后存活了 50d,较其他组时间长,这再次证实了 SMES 与常规药物相比可以有效地延长抗疟活性,进一步人类临床试验这正在进行。

2.2 调节血糖

ShiYongli 等^[13]开发一种新型羟丙基甲基纤维素-共聚聚丙烯酰胺-甲基丙烯酸 (HPMC-co-PAM-co-PMAA)水凝胶,以其用作直肠栓剂以调节糖尿病人的血糖。为了研究其降血糖作用,研究了 INS 负载 HPMC-co-PAM-co-PMAA 水凝胶通过直肠给药 (20IU INS/kg)作用于糖尿病大鼠。同时,以腹腔内注射 20IU INS/kg 的糖尿病大鼠为阳性对照,未加药的正常大鼠为空白对照组。INS 负载的 HPMC-co-PAM-co-PMAA 水凝胶和 INS 注射液显示出明显的降血糖作用。两个小时后,阳性对照的葡萄糖水平降至正常范围 (15.6±5.0 mmol/L)。相比之下,用 INS 负载水凝胶处理的大鼠的葡萄糖水平降至 16.9±3.7 mmol/L,与正常水平相差不远 (低于 16.7 mmol/L)。但是,通过直肠给药治疗,这种 INS 水凝胶栓剂更方便和经济。此外,糖尿病可引起严重的并发症,其中许多是致命的。观察用 INS 负载水凝胶,INS 注射液 (阳性对照)和生理盐水 (阴性对照)治疗的糖尿病大鼠的存活率,结果可得,有两只大鼠在阴性对照组中死亡,但在其他两组中均未发现死亡 (即用 INS 负载水凝胶治疗的大鼠和阳性对照组)。用 INS 负载的水凝胶治疗的糖尿病大鼠不会在大鼠的皮肤和皮下组织上引起炎症,因为在其切片中未发现炎症细胞,与注射部位观察到的现象不同,故栓剂能够改善糖尿病人的依从性。

2.3 降血压

硫化氢 (H₂S)参与血压控制。可用的缓释 H₂S-供体难溶于水,并且它们在生理条件下以生物相关量释放 H₂S 的能力是需要验证的。因此,需要新的缓释供体或快速释放 H₂S 供体的新实验方法。TomasovaL 等^[14]研究了雄性麻醉的 Wistar Kyoto 大鼠 (WKY)和自发性高血压大鼠 (SHR)中并记录血流动力学和心电图:1)静脉内 (iv)注入媒介物或 Na₂S; 2)施用媒介物栓剂或 Na₂S 栓剂。结果可得静脉内施用媒介物和媒介物栓剂不会影响平均动脉血压 (MABP)和心率 (HR),静脉内施用 Na₂S 引起 MABP

显著但短暂 (2-5min)下降,而 Na₂S 栓剂则会产生剂量依赖性的降压反应,在 WKY 中持续 45min,在 SHR 中持续 75-80min。伴随着 WKY 的 HR 降低,SHR 的 HR 升高。Na₂S 栓剂在校正的 QT (心脏毒性的指标)上未产生显著变化,故没有明显的心脏毒性作用。如果没有参考缓释 H₂S 供体,快速释放 H₂S 供体的栓剂制剂可用于研究。

2.4 抗癫痫

卡马西平 (CBZ)用于控制癫痫,口服后会经历广泛的肝首过清除,传统的栓剂可能导致患者不适。El-Kamel A^[15]通过将卡波姆添加到热凝胶栓剂中而制成 CBZ 的粘液栓剂,该栓剂包含 20%的泊洛沙姆 407 和 15%的泊洛沙姆 188 或 1%的甲基纤维素。所有制剂均包含 10%的 CBZ。原位给药后 CBZ 的 *t_m* 值和口服混悬液相似,两者的生物利用度范围没有统计学上的显著差异 ($P>0.05$),分别由 AUC_{0→∞} (17.9)和 (18.8)μg/(h·L)的值表示,但是原位凝胶液体栓剂的 *C_m* (4.5)μg/ml 显著高于口服混悬液 *C_m* (4)μg/ml ($P<0.05$)。这些结果表明,原位凝胶液栓剂可能是卡马西平的一种有效且方便的递送系统。因此,在无法口服的情况下,尤其是在儿童中,可以在癫痫发作时安全地进行给药。

3 结语

综上所述,在改善药物生物利用度和稳定性方面,新型直肠给药系统具有独特的优势,已经成为国内外药学工作者对结肠等腔道药物传递系统研究的热点,特别在临床新用途方面的研发与探索。但是,直肠给药系统仍旧存在一些问题,首先,大部分直肠内给药的药物及药物剂型缺乏较为严格的药代动力学研究。我们可以通过明确药代动力学来研究药物经直肠粘膜吸收和代谢的途径,直肠给药才便于进一步推广。其次,在新产品开发方面,中药新型栓剂的研究较少,缺乏统一质量标准,且栓剂贮存过程中可能发生变质所导致药物吸收发生改变的现象。然后,在直肠给药系统的临床新用途方面,应该突出在治疗某些疾病方面的优势,增加患者依从性,建立栓剂使用统一方法。所以建议国内医药研发人员对直肠给药制剂给予重视,加强新型栓剂结构设计和质量控制标准,对直肠给药制剂临床新用途进行努力探索,以便满足病患者的需求。 (下转第 95 页)

位垫剪切力小,从而在皮肤与体位垫之间起到了润滑的作用;国外有研究报道,术中使用加温毯等保温装置可降低手术室压疮的发生率达 46%^[8]。自制水囊垫与加热毯合并使用维持了术中患者基本体温,不仅降低局部组织因缺血缺氧导致皮肤的压力性损伤^[9]的发生几率,而且降低了术中低体温的发生率。术中低气温会引起的血液循环减慢,为患者增加不必要的手术风险。因此自制加温水囊优于海绵垫对皮肤的保护。自制加温水囊制作材料易得,废物利用、制作简单、易于消毒(使用完毕后应用 75%乙醇擦拭后晾干放于温箱内备用)等优点。提高了医生满意度和患者的舒适度,同时节约了医院成本,值得在临床中推荐广泛使用。

参考文献:

- [1] Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, et al. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System [J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2016, 43(6):585-597.

- [2] 蒋琪霞,翟小龙,郭秀君,等.手术患者压疮发生率及发生时间和影响因素研究[J].*中国护理管理*,2013,13(9):25-28.
- [3] 郭月,余云红,赵体玉.手术室患者压疮临床特点的回顾性分析[J].*护理学杂志*,2014,29(24):36-39.
- [4] 刘春英,王悦.手术室护理质量管理[M].中国医药科技出版社.2018:159-160.
- [5] 姜红,贺琳晰,范玲.压疮病人高危因素分析及护理干预[J].*护理研究*,2012,26(8B):2147-2148.
- [6] 张慧萍,马风雷,等.瓣膜置换手术中患者发生后枕部压疮原因分析及护理[J].*西南国防医药*,2011,21(1):86-87.
- [7] Schoonhoven L,Defloor T,Grypdonck MH.Incidence of pressure ulcers due to surgery[J]. *J Clin Nurs*,2002,11(4):479-487.
- [8] 陈月英.自制水囊在新生儿枕后压疮预防中的应用[J].*临床护理杂志*,2011,10(6):
- [9] 房师荣,高玉芳,刘聿秀,等.循环水变温毯联合泡沫敷料预防体外循环手术压疮 5 例效果观察[J].*齐鲁护理杂志*,2016,22(8):94-95.
- [10] 夏玲,姜云.复合保温对高危患者胸科手术中低体温影响的研究[J].*护士进修杂志*,2012,27,(16):1448-1450.

(上接第 98 页)

参考文献:

- [1] 程运扬.直肠给药制剂的应用进展[J].*中国医院药学杂志*,2013,33(23):1969-1971.
- [2] 于宝成,杨佑森,柳俊萍.异烟肼中空栓剂的生物利用度研究[J].*中国医药工业杂志*,1991(04):161-163.
- [3] 林伟香,龙晓英,张选红,等.枸橼酸莫沙必利自微乳中空栓剂的制备及质量标准研究[J].*广东药学院学报*,2010,26(5):445-448.
- [4] 梁玉华,刘劲.19 例尼美舒利所致肝脏损害的调查分析[J].*海南医学*,2011,22(19):34-35.
- [5] 邵建芳,王志成,王惠媛,等.尼美舒利肝脏损害不良反应探究[J].*中国处方药*,2014,2(1):20-21.
- [6] 曲宏烜,陈新梅,徐溢明,等.微囊栓剂降低尼美舒利豚鼠肝毒性的实验研究[J].*药学研究*,2015,37(7):379-393.
- [7] 杨宜华,刘毅,赵子明,等.萘普生微囊栓的制备及其质量控制[J].*中国药房*,2011,22(25):2363-2365.
- [8] Lin HR, Tseng CC, Lin YJ, et al. A Novel In Situ Gelling Liquid Suppository for Site-Targeting Delivery of Anti-Colorectal Cancer Drugs[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2012, 23(6):807-822.
- [9] 李喜香,刘效栓,包强,等.新型栓剂制备工艺及其药动学特征研究进展[J].*中国药事*,2013,27(7):740-744.
- [10] Takatori T, Shimono N, Higaki K, et al. Evaluation of sus

- tained release suppositories prepared with fatty base including solid fats with high melting points[J]. *International Journal of Pharmaceutics (Kidlington)*, 2004, 278(2):275-282.
- [11] Gu lcin Uzunkaya, Nazan Bergisadi. In vitro drug liberation and kinetics of sustained release indomethacin suppository[J]. *Il Farmaco*, 2003, 58(7):509-512.
- [12] Gugulothu D, Pathak S, Suryavanshi S, et al. Self-Microemulsifying Suppository Formulation of β -Artemether [J]. *Aaps Pharmscitech*, 2010, 11(3): 1179-1184.
- [13] Shi Yongli, Xue Jintao, Sang Yajun, Xu Xiaoping, Shang Qing. Insulin-loaded hydroxypropyl methylcellulose-co-polyacrylamide-co-methacrylic acid hydrogels used as rectal suppositories to regulate the blood glucose of diabetic rats[J]. *International journal of biological macromolecules*, 2019, 36(2): 121-124.
- [14] Tomasova L, Drapala A, Jurkowska H, et al. Na₂S, a fast-releasing H₂S donor, given as suppository lowers blood pressure in rats[J]. *Pharmacological Reports*, 2017, 69(5): 971-977.
- [15] El-Kamel A, El-Khatib M. Thermally reversible in situ gelling carbamazepine liquid suppository. [J]. *Drug Delivery*, 2006, 13(2):143-148.