

药物靶向技术

Drug Targeting Technology

编著 · Hans Schreier | 主译 · 应翔宇



中国医药科技出版社

药物靶向技术

物理·化学·生物方法

[美] Hans Schreiber 编著

应翔宇 主译

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物靶向技术/ (美) 施赖伯 (Schreiber, G.) 编著;
应翔宇译. —北京: 中国医药科技出版社, 2004. 5
书名原文: Drug Targeting Technology
ISBN 7-5067-2938-5

I. 药... II. ①施... ②应... III. 药理学
IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 026920 号

美术编辑 陈君杞
责任校对 张学军
版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮编 100088
电话 010-62244206
网址 www.mpsky.com.cn
规格 787×1092 mm^{1/8}
印张 15
字数 324 千字
版次 2004 年 10 月第 1 版
印次 2004 年 10 月第 1 次印刷
印刷 北京市艺辉印刷有限公司
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 7-5067-2938-5/R·2458
定价 60.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

序言

一本关于药物靶向的书，就不能忽略了 Paul Ehrlich 关于神奇子弹的理论。Paul Ehrlich 在看到由德国作曲家 Carl Maria von Weber 创作的浪漫歌剧——*Der Freischutz* 时，筑就了他闻名遐迩的理论。当剧情进展到年轻的猎手（为确保在即将举行的射击比赛中摘得桂冠）与魔鬼签定一份协议时，魔鬼许诺给他三颗“神奇的子弹”——这种子弹可以准确无误的击中目标，而代价则是换取年轻猎手的灵魂。年轻猎手用这种子弹击中了头顶上飞翔的白鸽，唉，这只险些丧命的白鸽却正是他当日下午即将迎娶的新娘。这是一部浪漫歌剧，最终也以完美的结局谢幕。在现实生活中，设法找到能够治愈疾病的神奇子弹，一直是 Paul Ehrlich 梦寐以求的目标，但却难以实现。

衡量药物靶向成功与否，在很大程度上依赖于如何定义“靶向”这一概念：①是指在机体的特定部位调控药物的释放与摄取，以延长药物的作用时间，或使药物免受降解、防止在机体某些部位产生副作用；②还是将药物选择性地递送到机体的特定组织、器官或细胞群；或③是使某一特定的组织或器官避免受到细胞毒副作用的严重损害。

尽管已做了诸多努力，但到目前为止能选择性地靶向（或远离）某些器官或细胞群的成功个例还很少，这一点将在正文中详细阐述。采用 pH 敏感型聚合物包衣（仅在特定 pH 值范围内溶解）制成的口服片剂、胶囊剂、颗粒剂及其他药物剂型可成功地将药物靶向到肠道的特定部位。肠包衣是一种常用的保护敏感药物在胃内免受降解，使胃、肠道免受药物刺激的方法。除胃肠道外，将肽类与蛋白质靶向到肽酶含量较低的结肠也成为人们关注的焦点。读者在第一、二章（第一章作者 Brügmann 与 Beckert，第二章作者 Bauer）中可了解到当前口服与结肠靶向技术（使用 pH 及酶敏感型包衣材料和新型聚合物系统）的最新进展。

能够延长定位递送时间的局部靶向技术或提供其他系统递送方法的局部靶向技术（包括先进的气雾剂系统和透皮制剂）均在某种程度上存在一些问题，即肺脏、皮肤是药物的作用位点，还是仅作为系统递送的入口。

随着机械递送装置的显著改进，近来对肺脏药物递送的研究日渐增多。显然，多种药物均可经肺脏给予，且在很多情况下甚至会替代肠胃外给药方式。可难点在于如何调节药物在肺脏中的代谢动力学，如直觉上觉得脂质体

能显著延长皮质类固醇在肺脏中的活性，但在实际中却发现脂质体膜并不具有速率限定性，故不能阻止该类药物向周身的快速分布，因而不适合作为亲脂性皮质类固醇的肺靶向载体。但脂质体却能提高皮质类固醇水溶性衍生物或其他水溶性化合物的定位释药能力。Mobley 和 Hochhaus（第三章）讨论了药物代谢动力学、如何确定肺脏递释的有效性以及脂质体递送系统适合哪些药物的递送等。

许多透皮贴剂，如硝酸甘油、尼古丁、雌激素贴剂等已在某种程度上替代了肠胃外给药方式。但要想选择性地将药物靶向到特定皮层，同时又不经血流分布至全身，也并非易事。目前，正在设计一些旨在解决这一问题的柔性聚合物和脂质体系统，但这种产品还尚未进入临床阶段。Bouwstra 等人（第五章）列举了一些性能良好的透皮递送系统所必备的参数。

随着几种脂质体药品所获得的商业成功，基于脂类的载体在药物递送方面正日益成为一种可接受的多能工具。Potter 与 Charman 指出（第四章），载体可经其他分布途径，特别是经淋巴循环而调控药物的系统分布，这为脂类载体增添了全新的应用空间，并为最终实现各种器官靶向迈出了坚实的一步。

药物的化学、生物靶向方法以及智能化设计方法，均需利用机体的生理过程（如细胞内的酶通路或配体-受体相互作用）和病理生理过程（如病毒感染途径）来实现靶向目的。目前，化学靶向产品已经通过临床试验，处于上市阶段，而病毒或 viromimetic 靶向方法仍处于起步阶段。

化学药物靶向的前提是：药物能被化学修饰，并经酶代谢后聚集在某些特定部位；或药物一到靶器官即被迅速代谢为无活性和无毒的代谢产物，并及时从机体中清除，以免对机体其他部位产生损害。后者是软药发挥作用的主要模式。Bodor 与 Buchwald 详尽介绍了软药设计的情况（第六章）。

Beljaars 等人的工作（第七章）介于化学与生物药物靶向设计之间的过渡阶段。他们阐述了如何通过取代多个配基后（如从碳水化合物到肽类），可使白蛋白成为一种通用的靶向工具，将药物选择性地递送到不同的肝细胞群中，从肝细胞→枯否氏细胞→肝星状细胞，这一点很有意义，因为一些微粒载体除了能靶向到巨噬细胞外，还无法靶向到其他肝细胞群。

生物靶向方法虽然处于起步阶段但却极具潜在前景，该法是应用生物技术修饰的病毒或人工合成的病毒（模拟病毒的作用模式，但经化学合成构建而成）达到靶向目的。药物递送系统的设计者已将生物技术和分子生物学技术用于“智能”药物递释装置的设计中。一种合理的生物靶向方法是利用携带有治疗基因的病毒，该病毒一旦到达预定靶点，即表达相关治疗蛋白。

有人探索了一些合成方法，并认为这些方法可避免病毒递释系统的缺点。

译者名单

主译 应翔宇

译者 (按姓氏笔画排序)

王永安	毛 惺	朱玛华	全东琴
应翔宇	李延生	张 成	陈忠斌
钟玉绪	焦 艳	薛艳萍	

目 录

第一篇 物理靶向方法	(1)
第一章 通过肠溶包衣的肠靶向	(3)
第二章 结肠定位药物递送系统的新型试验包衣材料	(23)
第三章 糖皮质激素肺脏递送系统设计中的药物代谢动力学因素	(37)
第四章 口服用脂类制剂：生物利用度提高与亲脂性药物对脂蛋白 的靶向	(60)
第五章 药物的局部应用：化学促渗机制	(92)
 第二篇 化学靶向方法	 (117)
第六章 反向代谢设计的药物靶向：软药与化学递送系统	(119)
第七章 慢性肝病的细胞特异性药物递送载体：新型糖及新型肽白蛋白	(138)
 第三篇 生物靶向方法	 (177)
第八章 人工病毒包膜用于基因递送	(179)
第九章 病毒脂质体的发展概况：改进与应用	(186)
第十章 癌症基因治疗的病毒载体靶向方法	(194)

第一篇

物理靶向方法

第一章 通过肠溶包衣的肠靶向

Bianca Brögmann

Mundipharma GmbH, Limburg, Germany

Thomas E. Becket

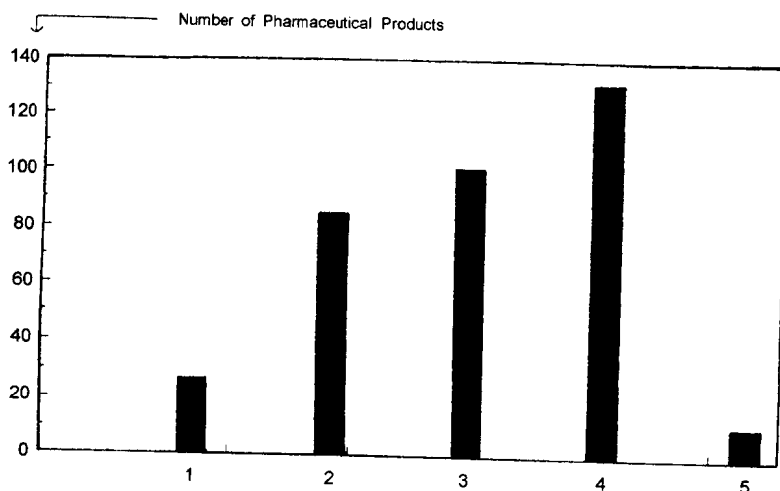
Röhm GmbH, Darmstadt, Germany

一、引言

本章目的是对那些“老”却仍被广泛使用的剂型，如肠包衣片剂、胶囊剂、颗粒剂，提供最新的技术和药理学评价。

尽管人们对肠包衣方法的有效性存有争议，但肠包衣制剂仍然是适宜的药物载体，它可以使活性成分在胃肠道（gastrointestinal, GI）的特定部位释放。Krämer 等^[1]调研了 261 种药品的肠包衣剂型的应用情况（图 1-1）。应用范围包括：掩味（9.6%）、掩臭（1%）、提高药物稳定性（31%）、减缓局部刺激（38%）、在消化道特定部位的靶向释放（51%）。

肠溶包衣的主要作用是保护那些在酸性 pH 条件下敏感和不稳定的药物，特别是酶和蛋白质类药物，因为这些大分子在酸性环境下迅速水解和失活。抗生素，尤其是红霉素等大环内酯类抗生素可被胃液迅速降解。其他药物如非甾体抗炎药（NSAID's，环氟拉嗪、丙戊酸或乙酰水杨酸）等酸性药物亦需制成肠包衣剂型，以免对胃黏膜产生局部刺激作用。



纵坐标：药品数目

图 1-1 制药商所标识的肠包衣功能

1. 掩味；2. 提高稳定性；3. 减缓局部刺激；4. 药物在特定部位的释放；5. 掩臭。

肠包衣的另一个作用是药物靶向,如 5-氨基水杨酸或 5-氨基水杨酸前药美沙拉嗪和 sulfasalazine 即是如此。肠包衣可以提高上述药物在胃肠道下段的浓度。

尽管肠包衣用于改变药物释放的使用已久为人知,但是它对活性成分的保护与靶向释放的真正价值却一直受到质疑^[2]。从技术角度讲,本章可得出如下结论:成膜聚合物、赋形剂技术以及现代包衣设备设计方面的进步已经大大地促进了为达到可控、靶向释放需求而进行的肠溶包衣剂型设计。

二、生理学因素

1. pH

到目前为止,胃肠道的 pH 值仍是决定肠包衣药物递送系统功能的一个最重要的理化与生理学参数。胃肠道中 pH 值的变化(考虑到进食和禁食的影响)见图 1-2^[3]。胃中的 pH 值通常最低,而结肠的入口处 pH 值最高。肠包衣的原理正是基于胃肠道中这种 pH 值的改变,用一种或多种聚合物进行薄膜包衣,该包衣能在某一 pH 值下溶解,因此,药物就能在胃肠道的特定部位释放。

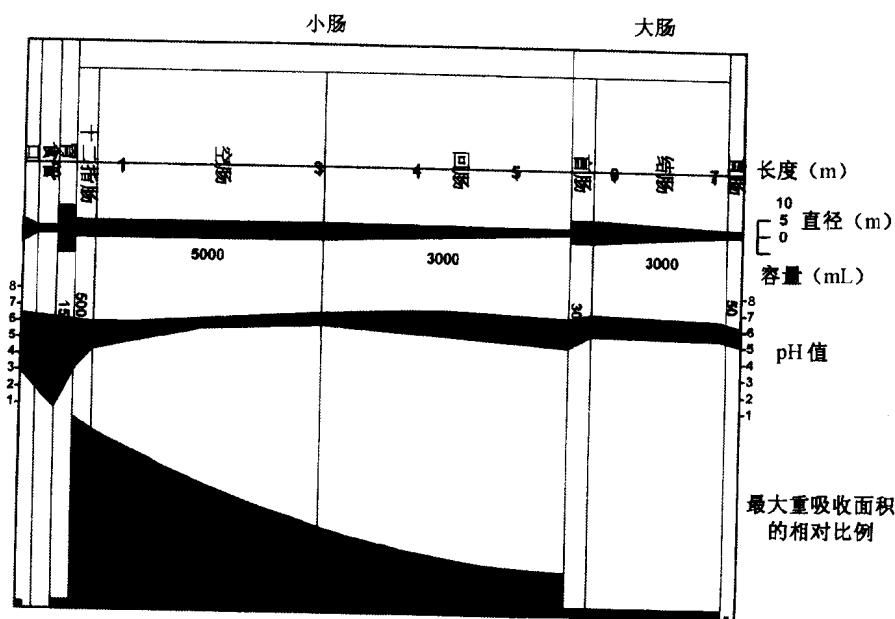


图 1-2 胃肠道示意图

2. 离子状态

由于大部分被用作肠包衣的聚合物带有负电荷,故其溶解会在一定程度上依赖于周围介质的带电性质。Frodtran 和 Locklear^[4]是最早研究进食/禁食人胃肠道内离子浓度变化的人员。他们发现,从胃到小肠的钠含量在逐步增加,开始为 0.04mol/L,血液中则可达到 0.14mol/L。肠包衣剂型通常被假定在小肠内释放药物,由于小肠内的阳离子浓度很高并且适合聚合物的溶解,因此钠含量不是重要的影响因素;但对特殊应用而言(如在小肠下段释放药物),钠含量

或许是要重点考虑的问题。

Spitael 和 Kinget^[5]考察了离子状态对不同的肠薄膜包衣的影响。他们认为,在开展溶出以及体外-体内相关性研究时,需慎重选择缓冲液,缓冲液的离子状态与体内条件越接近越好,且阳离子的性质和浓度也应尽可能地与在体条件相匹配。

3. 食物影响

摄入食物或饮料可升高胃内 pH 值。依据摄入食物组成,胃内介质的亲水性可能会与禁食状态下有所区别。食物的摄取也可以改变,一般是延长制剂在胃肠道内的转运时间^[6,7],有时也会影响到其他生理参数,比如随着胃和肝脏内的血流量增加,蛋白结合可能也会增加,并引起离子浓度的改变^[8]。对一些水溶性的乙基纤维素制剂而言,模拟摄取脂肪食物后发现包衣膜从球状表面脱落,原因在于增塑剂从膜内进入了亲脂性环境所致^[9]。

虽然可能与临床上基于药效学的用药方式相违背,但一般还是推荐在进食前使用肠包衣制剂。同样,出于安全考虑,选择在 pH 低于 5.0 时能溶解的聚合物也不具有可行性,因为 pH 有可能会超过 5.0,如果是这样,就不能保证对胃粘膜预期的保护作用。当然,也有一些肠包衣剂型需在进食后服用,这样可以保证胃 pH 值在聚合物包衣作用范围之内。

4. 胃排空

胃排空是设计肠薄膜包衣制剂时要考虑的一个重要参数。普通的肠溶片在通过胃时通常仍保持其完整性,这些“大”颗粒仅随胃蠕动的快慢从胃中排空,可体积小于 1.4mm、密度小于 $2.4 \sim 2.6 \text{ g/cm}^3$ 的小丸与液体的胃排空速度基本一样,在摄取后几分钟即排空^[10,11],并且与是否进食无关。胃对重而大的颗粒的转运似乎较为缓慢,这可能与肠蠕动对胃排空、胃肠道的影响有关^[12]。有人采用 γ 闪烁扫描法研究了小丸的胃肠运送,结果表明,与大小为 1.2~1.4mm、密度为 1.5 g/cm^3 的小丸相比,当小丸密度达到 2.4 g/cm^3 时,胃肠转运并未发生改变;可当密度达到 2.8 g/cm^3 (大小仍为 1.2~1.4mm) 时,胃肠转运变慢,因此认为临界密度在 $2.4 \sim 2.8 \text{ g/cm}^3$ 之间^[13,14]。另一项关于小丸大小的 (0.5mm 和 4.75mm) 研究表明,小丸大小对胃肠运送影响甚微,但却能显著延长在小肠中的运送。食物并不影响小丸的胃内排空^[15]。可对胃排空功能障碍的患者(如老年群体)而言,胃排空功能可能会对药物的转运有着重要影响。

胃内容物粘度对胃排空也有影响。尽管已做了大量研究,但至今仍未确立粘度和胃蠕动的相互关系^[16]。有研究表明,高粘度的羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethylcellulose, HPMC)通过减少对葡萄糖的摄取率可降低餐后葡萄糖浓度^[17]。提示粘度可能也是影响肠道靶向制剂时效关系的一个重要因素。

5. 酶作用、蛋白质水解

胃中的胃蛋白酶能水解肽类和蛋白质。蛋白质或肽类药物被水解为氨基酸或寡肽后,这些小分子可通过扩散或主动转运经粘膜吸收。对一般的个体而言,94%~98%的蛋白质会被完全消化、吸收^[19]。在肠道中的胰腺酶类如胰蛋白酶和刷子缘处酶分子(brush-border enzymes)的作用下,蛋白质会进一步水解。

由于基于蛋白质(如激素、酶、抗原)研发的药物越来越多,故阻止蛋白水解的肠包衣可能是将来要考虑的一个重点。通过改变薄膜包衣的厚度可以控制药物在肠道内预定部位的释放。将肠包衣蛋白质药物与肠包衣蛋白酶抑制分子联合使用可能会提高蛋白质药物的吸收。

随着蛋白质药物可选择范围的增大以及该类药物价格的下降,肠包衣的应用将会随之增

加。尽管蛋白类药物一直被生物利用度低（如胰岛素）所困扰，但人们对该类药物口服剂型的兴趣仍在日益增加。

6. 年龄

一般来说，在禁食与进食这两种条件下，老年人与年轻人对 pH 值调节能力没有明显差别。约有 10% 的老年人（年龄在 71 ± 5 岁）禁食时胃 pH 值显著升高， $\text{pH} > 5.0$ 。因此，用于老年人的剂型推荐使用在 pH 值较高的条件下溶解的聚合物。

7. 病理生理改变

Morbus Crohn 与溃疡性结肠炎等胃肠道炎症性疾病可严重影响药物的吸收。溃疡可发生于肠道上/下段或结肠部位，伴随着该病理改变，pH 值和离子强度可能也将随之改变，这就使得包衣聚合物的溶解更加复杂化并影响到药物在特定起效部位的递释与靶向作用。

三、技术：聚合物类型、工艺和溶出特点

1. 聚合物类型

虫胶是最早用于肠衣的材料。作为天然材料，它没有多种现代聚合物关键的质控标准。因此，当今最常用的聚合物是合成的甲基丙烯酸酯共聚物或半合成的纤维素衍生物。这些聚合物的主要结构特点是含有酸性的官能团（邻苯二甲酸盐或甲基丙烯酸），因此它们的溶解具有 pH 依赖性。

对德国市场的调查表明，超过 50% 肠衣制剂的包衣材料为甲基丙烯酸共聚物，约 40% 为纤维素衍生物，5% 为虫胶，3% 为其他物质。多种出版物中提及的肠包衣材料见表 1-1。除了表 1-1 中提到的聚合物外，目前也在研究其他的聚合物（如在更低 pH 值时释放药物）^[23]。在较低 pH 值能溶解的聚合物可用来保护酸性介质中的药物，而不是用于保护胃粘膜。

2. 聚合物的稳定性

在常规的储藏条件下，聚合物的稳定性取决于其分子结构。有研究表明，作为聚合物本身以及制成的最终剂型中，甲基丙烯酸共聚物是最稳定的聚合物（图 1-3）^[24]。聚合物稳定性的限定因素在于其酯基，该基团易于水解。与甲基丙烯酸共聚物相比，邻苯二甲酸纤维素（或纤维素酯）更易水解。

所有的聚合物经电离辐射或高能辐射灭菌时，均易失去羧基官能团^[25]。

3. 包衣工艺

(1) 单/多层包衣

虽然在某些情况下，可能需要采用多层包衣，但通常以简单的单层肠包衣为主。

包衣处方通常含有肠包衣聚合物、一种增塑剂（必要时）、色素，有时也含一种助流剂以防止生产过程中薄膜包衣的粘附。着色剂可直接加入到肠薄膜包衣中或单独包衣。由于甲基丙烯酸酯聚合物与色素具有很强的结合能力，故用甲基丙烯酸酯包有色衣，包一层即可。

聚合物通常以水或脂溶性溶剂形式使用。近来，采用聚合物的水分散体或聚合物粉末再分散技术，使得薄膜包衣过程更加经济、快速、安全。在有些情况下，还需防止酸性功能基团与药物间的相互作用，此时推荐使用 MPMC 预包衣（如 HPMC 表层包衣）。

对酸敏感的药物（如蛋白质、细菌、酶类），水较有机溶剂更为适宜。应用部分中和

的水分散体以形成喷雾-干燥的“表层”，此过程中的一个关键是防止基质或药物与溶剂（如 EUDRAGIT L 30 D-50 水分散体）的接触，起始 pH 值约为 2.6，加入氢氧化钠可使 pH 值达到 5。对多单元剂型而言，可以用不同 pH 依赖型的聚合物包衣制备混合小丸（如 EUDRAGIT L 30 在 pH 为 5.5 时溶解，EUDRAGIT L 100 在 pH 为 6 时溶解，EUDRAGIT S 100 在 pH 为 7 时溶解）。外包有这三种不同聚合物的混合小丸是具有特定缓释行为的肠溶制剂。由于 pH 和聚合物包衣厚度的双重作用，药物可在小肠的不同部位释放。据报道，用甲基丙烯酸酯共聚物包衣，包衣厚度为 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ ，聚合物在 pH 5.5 时溶解，在禁食男性受试者体内可防止药物在达到结肠前的释放^[26]。

表 1-1 肠溶包衣材料的性能与应用（数据摘自^[1]）

化学名缩写	官能团	溶解 pH >	商品名（公司）	应用剂型	备注
邻苯二甲酸醋酸纤维素 CAP USP23/NF 18	乙酰基，邻苯二甲酰基	6	CAP（Eastman 公司） Aquateric（Lehmann & Voss）	有机溶液 水分散体 （假胶乳体）	易水解，需 5% ~ 30% 增塑剂 微粉（ $0.05 \sim 3\mu\text{m}$ ）
邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素 HPMCP USP 23/NF 18	200731 型 甲氧基，羟丙基，邻苯二甲酰基 220824 型 甲氧基，羟丙基，邻苯二甲酸盐（或酯）	5	HP 50, HP 55（Syntapharm） HP 50F, HP 55F（Syntapharm）	有机溶液 水分散体 （假胶乳体）	不易水解，可不加增塑剂 粉末 $<20\mu\text{m}$ ，水中再分散
醋酸琥珀酸羟丙甲基纤维素 HPMCAS	甲氧基，羟丙基，乙酰基，琥珀酰基	5	HPMCAS-L HPMCAS-M HPMCAS-H （Syntapharm）	水分散体	粉末 $<5\mu\text{m}$ ，有弹性，可不加增塑剂
羧甲基纤维素 CMEC（药用成分标准，日本）	羧甲基，乙氧基	5	Duodcell OQ Duodcell OQ （Lehmann & Voss）	有机溶液 水分散体	轻微吸湿 非微粉化 微粉化 稳定，对水不敏感
甲基丙烯酸甲基丙烯酸酯共聚物 USP 23/NF 18	A 型：甲基丙烯酸 B 型：甲基丙烯酸	6 7	EUDRAGIT L 100 EUDRAGIT S 100	有机溶液 水分散体 有机溶液 水分散体 水分散体	部分中和的异丙醇溶剂 部分中和的异丙醇溶剂 部分中和的 30% 干燥聚合物
甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物 USP 23/NF 18	C 型：甲基丙烯酸	5.5	EUDRAGIT L 30 D-55 Kollicoat MAE 30 DP EUDRAGIT L 100-55	水分散体， 有机溶液	异丙醇溶剂

续表

化学名缩写	官能团	溶解 pH >	商品名 (公司)	应用剂型	备注
邻苯二甲酸聚乙 烯 基 乙 酸 酯	乙酰基, 邻苯 二甲酸乙烯基	5	Opadry enteric	有机溶液	需增塑剂
PVAP	乙酸酯: 巴豆		Opadry aqueous	水分散体	
USP 23/NF 18	酸 90:10		Enteric (Colorcon)	盐水溶液	
			Coating CE 5142 (BASF AG)		推荐使用中性水溶液
巴豆酸乙酸乙酯 共聚物	甲基丙烯酸	7	EUDRAGIT FS 30 D	水分散体	需少量增塑剂, 成膜 剂
甲基丙烯酸甲基 丙烯酸酯甲基丙 烯酸甲酯共聚物					

下面提到的是一个有趣的多组分包衣个例。为了制备稳定的兰索拉唑肠溶颗粒, 包衣聚合物采用 EUDRAGIT L 30 D - 55 并加入碱性碳酸镁稳定剂^[27]。为了降低颗粒的脆度, 加入了不影响溶出的羟丙基纤维素。采用挤压法和一种离心式流化床制粒机制备包衣颗粒, 后一种方法可制出更为稳定的肠衣颗粒剂。

(2) 有机包衣和水性包衣

在早期一般首选有机包衣, 当溶剂蒸发时即形成薄膜制剂。然而, 基于环境安全考虑以及对最终制剂中残留溶剂成分的严格限制, 包衣材料供应商已经高度重视开发水性包衣系统。

水性包衣系统可以是水乳分散体或假乳胶体 (pseudolatrices)。聚合物有机溶液的粘性通常要比水分散体的粘性高得多。因此, 用于包衣的聚合物有机溶液的浓度通常为 10%, 而用于包衣的水分散体溶液的浓度大约为 20%。故水分散体制剂能提供更好、更快的加工条件, 并缩短了包衣时间、降低了生产成本。McGinity 综述了一些最常见的水包衣系统^[28]。通过比较有机溶液和水性包衣表明, 聚合物的性能均得以保持, 与介质无关^[29,30]。

(3) 干燥包衣

对于醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯而言, 已经研制出一种新型的肠“干燥包衣”方法^[31]。该方法独有的特点是肠溶包衣材料以粉末形式加入到肠溶聚合物中 (如直接把滑石粉与片或小球混合), 而将增塑剂用石蜡稀释后单独喷入。片芯温度在 40℃ 左右, 包衣膜在短时间内被固化。为了获得均匀的包衣膜, 需要调整加粉和增塑剂喷入的速率以使这两个过程同步开始和同时结束。

包衣工艺的改变也将影响到药物的释放, 这是因为喷雾速率或进风温度会影响到包衣膜的孔隙度。干燥包衣工艺可缩短制备时间并节约成本。

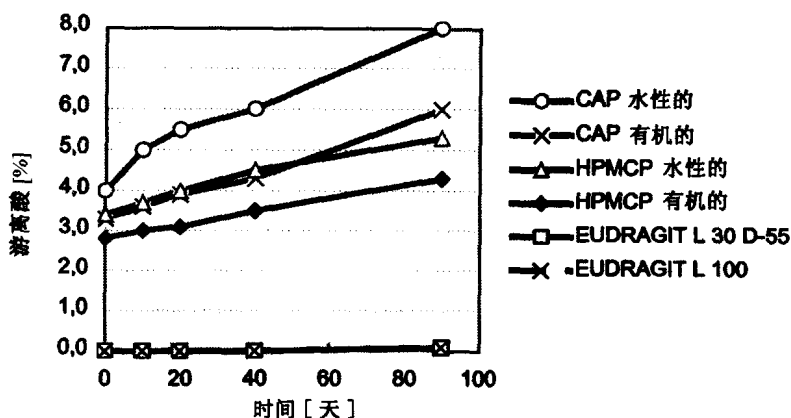


图 1-3 不同薄膜包衣应用或贮存后的水解情况，反映了这些聚合物的稳定性。薄膜包衣的贮存条件为：20°C/100% r. h. (数据摘自^[24,72])。

4. 聚合物的溶解

许多因素不但会影响聚合物（聚合物无论是基于纤维素、甲基丙烯酸酯还是其他材料）的溶解，可能也会影响到药物的溶出。其中一些因素在体内很重要，而另一些则在体外扮演着重要角色。

(1) 包衣厚度

为了起到对片芯的肠包衣保护作用，至少要使用 3~4mg 聚合物/cm²。薄膜包衣的确切用量依所使用的聚合物类型而定。纤维素衍生物通常需要更高数量的聚合物才能达到与甲基丙烯酸共聚物同样的保护作用。一个 4mg/cm² 甲基丙烯酸共聚物所形成的薄层约在 10 分钟内溶解。然而，如果增加聚合物层数，将延长溶出时间，这可用于延迟小肠内药物的溶出（图 1-5）。

聚合物成盐或许对制剂性能有着一定的影响。Kané 等发现邻苯二甲酸酐纤维素在控制硫代噻唑钠片剂的溶出方面要比偏苯三酸酐纤维素有效得多^[32]。邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropylmethylcellulose phthalate, HPMCP) 的肠包衣性能依赖于被包封药物的溶解度。

(2) pH

用于肠靶向聚合物的溶出依赖于溶出介质的 pH 值^[33,34]。溶出主要受聚合物组成、单体或聚合物的取代类型和程度所影响。通过加入其他聚合物可以改变 pH 溶出行为，如 EUDRAGIT L 100 和 EUDRAGIT S 100 所示^[35]（图 1-6），该混合物可以提供多种不同的 pH 溶出行为，这适合于幽门和结肠之间任何部位的靶向。图 1-2 也说明了这一点。

(3) 其他赋形剂

用于薄膜包衣的其他赋形剂也可影响聚合物的溶出^[36]。例如，增塑剂根据其亲脂性或亲水性的差异，能提高或降低溶出速率。根据这一点，可以改善药物的时-效关系（如通过使用类似于柠檬酸三乙酯的亲水性增塑剂）。USP23 溶出试验通常检测不出这些效应^[37]，但体内的溶出时间可在 10~40 分钟之间变化，并可能会显著延迟药物起效。这

里要指出的是多种用于制剂释放研究的药物溶出试验并没有考虑体内的条件。

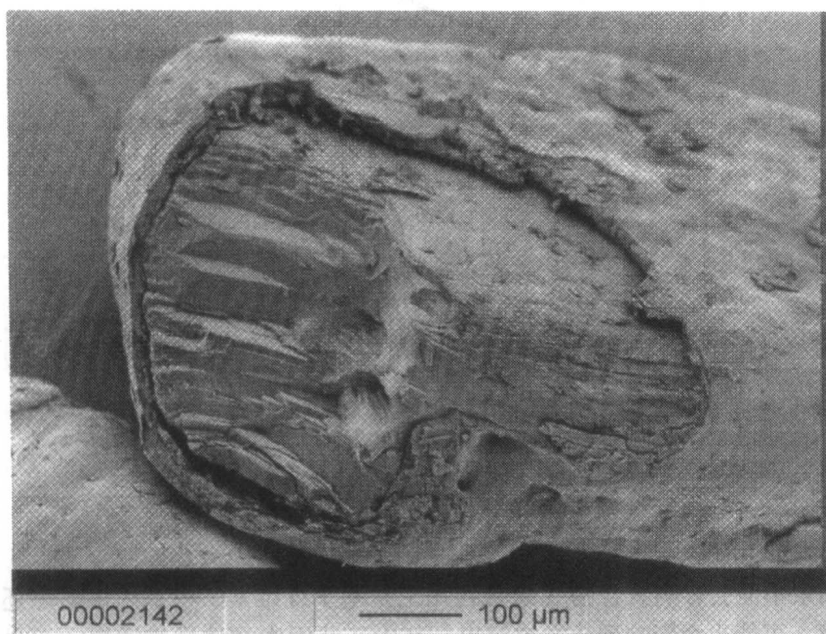


图 1-4 一种用 EUDRAGIT L 30 D-55 薄膜包衣的结晶阿司匹林扫描电镜图。

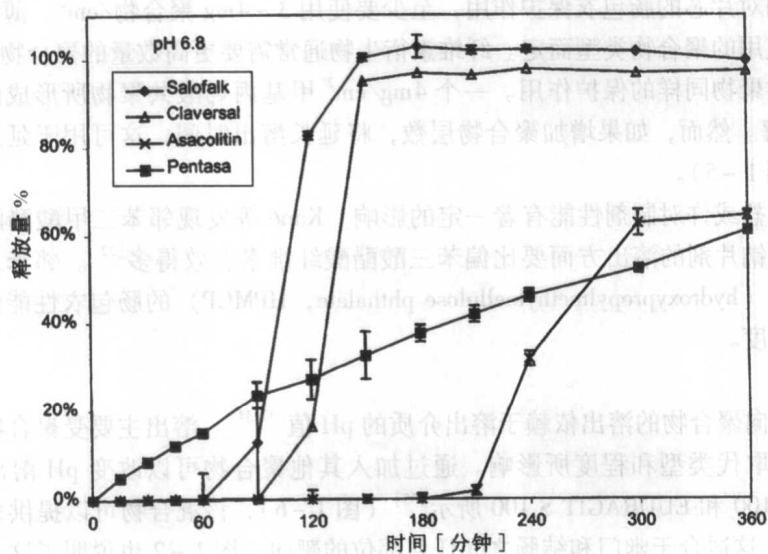


图 1-5 体外不同剂型的溶出行为, pH 6.8, 模拟小肠。制剂采用肠溶聚合物 EUDRAGIT L (Salofalk, Claversal) 包衣, 在聚合物溶解 pH 值时延迟了药物的释放, 可能与聚合物的应用数量较多有关 (Rudolph 等)。其他薄膜包衣: Pentasa (Ethylcellulose), Asacolitin (EUDRAGIT S 100)。