

肠溶性软胶囊的研究进展[△]

陶晓倩^{1*}, 付慧敏¹, 乔子桐¹, 张强¹, 包子威¹, 程岚¹, 张纯刚^{1,2#} (1. 辽宁中医药大学药学院, 辽宁大连 116620; 2. 长治医学院药理学系, 山西长治 046000)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)07-0891-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.07.21



摘要 肠溶性软胶囊是一种在胃内不崩解,而在肠道部位迅速释放药物、发挥药效作用的新型制剂,具有提高药物稳定性、降低药物刺激性、定向输送药物至肠道部位、延长药物作用时间等优势。本文从分解释放机制、应用优势、肠溶包衣材料的分类及制备方法等方面对肠溶性软胶囊进行综述,以期为该剂型的开发提供参考。

关键词 肠溶性软胶囊;肠溶包衣材料;制备方法

Research progress on enteric-soluble soft capsule

TAO Xiaoqian¹, FU Huimin¹, QIAO Zitong¹, ZHANG Qiang¹, BAO Ziwei¹, CHENG Lan¹, ZHANG Chungang^{1,2}
(1. School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116620, China;
2. Dept. of Pharmacy, Changzhi Medical College, Shanxi Changzhi 046000, China)

ABSTRACT Enteric-soluble soft capsule is a kind of new preparation that does not disintegrate in the stomach, but releases rapidly in the intestinal tract to play a pharmacodynamic role. It has the unique advantages of improving drug stability, reducing drug irritation, delivering drugs directionally to the intestinal tract, and prolonging drug action time. In this paper, the decomposition and release mechanism, application advantages, classification of enteric-soluble coating materials and preparation methods of enteric-soluble soft capsule are sorted and summarized, in order to provide reference for further development of this type of preparation.

KEYWORDS enteric-soluble soft capsule; enteric coating material; preparation methods

肠溶性软胶囊制剂指通过在囊壳内添加特殊的药用高分子材料或经特殊处理后,在胃内不溶解,到达肠道部位才开始崩解、释放药物活性成分而发挥局部或全身治疗作用的胶囊剂^[1]。近年来,我国在软胶囊制剂研究方面发展迅速,但是对肠溶性软胶囊制剂的研究却鲜见报道。基于此,笔者对近15年来国内外有关肠溶性软胶囊的研究报道进行归纳,从分解释放机制、应用优势、肠溶包衣材料的分类及制备方法等方面对肠溶性软胶囊进行综述,以期对肠溶性软胶囊制剂的开发提供参考。

1 肠溶性软胶囊的分解释放机制

肠溶性软胶囊在肠道内的分解释放机制可被概括为3个方面:化学分解、酶催化分解和微生物分解。

[△] 基金项目:国家重点研发计划项目(No.2018YFC1706903);辽宁省科学技术计划项目(No.2019-ZD-0968);内蒙古自治区科技重大专项(No.2021ZD0017);辽宁中医药大学中医脏象理论及应用国家重点实验室开放基金课题(No.zyx1809);沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(No.RC200204)

* 硕士研究生。研究方向:中药新剂型、新技术及体内药物分析。电话:0411-85890145。E-mail:taoxiaoqian1997@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药新剂型、新技术及体内药物分析。E-mail:gaogaonii123@163.com

1.1 化学分解

肠溶性软胶囊的化学分解是指囊壳材料口服至胃部期间不崩解,直至肠道后才迅速崩解^[2]。目前,常用的pH敏感性载体材料是丙烯酸树脂类,这种共聚物可通过改变R基团获得不同的pH敏感性^[3],在胃内低pH环境中稳定,可不被消化酶破坏,但是进入肠道(pH>5)后则开始溶解^[4]。

1.2 酶催化分解

大多数酶在体内温和环境下具有专一性和高效性,如 α -脱羧酶、偶氮还原酶等,这些酶仅在肠道中存在,可分解多种肠溶性软胶囊的囊壳高分子材料^[2,5],从而使肠溶性软胶囊在肠道中稳定释放^[6]。Bhawna等^[7]利用酶敏感高分子材料(如黄原胶和瓜尔胶)作为药物载体所得的药物可在结肠部位大量释放甲硝唑。

1.3 微生物分解

微生物分解是指利用肠道内特殊的微生物环境来分解肠溶性软胶囊。周佰慧等^[8]以大豆油为载体制备了一种具有结肠溶性的HD双歧杆菌软胶囊,可在结肠适宜的微生物环境下发挥较高的活性,从而增强便秘模型家兔的肠道蠕动能力。

2 肠溶性软胶囊的应用优势

肠溶性软胶囊除了具有普通软胶囊的优点之外,还

具有独特的优势:避免药物受胃内pH及酶类的影响,提高药物稳定性;将药物定向输送至肠道,在肠道形成均匀的高分散体系,发挥局部或全身治疗作用;减少药物对胃黏膜的刺激而产生的恶心、呕吐等副作用,从而减少患者的不适;提高药物的生物利用度等^[9]。

2.1 提高药物稳定性

在禁食状态下,人胃内pH约为1.55,小肠近端pH约为6.72,小肠末端pH约为7.5,某些药物在胃内酸性环境中会部分降解甚至失活,从而降低药物疗效^[10-11],故可以考虑将其制成肠溶性软胶囊。肠溶性软胶囊能有效地阻止药物与胃液的直接接触,避免胃内酸性环境对药物的作用,保持药物活性,使其在肠道内稳定释放、吸收,从而提高药效。Sonaje等^[12]制备了一种由肠溶性壳聚糖和聚谷氨酸组成的pH敏感性胰岛素纳米颗粒给药系统,克服了口服该药物后在胃内酸性环境中滞留较长时间而导致的胰岛素解离和降解等问题,使胰岛素在小肠近段被迅速释放,增强了肠道对胰岛素的吸收。盐酸倍他司汀为双胺氧化酶抑制剂,能显著增加心、脑及周围循环的血流量,但是由于其较强的吸湿性,从而难以制成口服固体制剂^[13]。李可军等^[14]提出了一种盐酸倍他司汀肠溶性软胶囊的制备方案,可使药物在小肠部位稳定释放,从而有效防止药物吸潮,为盐酸倍他司汀的广泛使用奠定了基础。

2.2 降低药物对胃的刺激、减少副作用

某些刺激性药物可能会损伤黏膜,尤其是胃黏膜。而肠溶性软胶囊的崩解与吸收均处于肠道部位,不会直接作用于胃部,降低了药物对胃黏膜产生的刺激性,从而减少了恶心、呕吐等副作用。施雯^[15]在对龙胆总苷口服给药系统的研究中制备了龙胆总苷磷脂复合物,但其具有较强的吸湿性,易发生解离,且解离后产生的游离龙胆总苷对胃具有一定的刺激性作用。为解决上述问题,研究者将龙胆总苷磷脂复合物制成肠溶性软胶囊,从而降低龙胆总苷对胃的刺激性,提高其生物利用度。欧米加-3乙酯能预防心血管疾病、冠心病,但因其有鱼腥味,影响口感并且易被氧化,因此,苏艺杰等^[16]将欧米加-3乙酯制成肠溶性软胶囊,避免药物在胃中释放而引起胃部的不适、恶心等上消化道症状,提高患者的依从性。

2.3 延长药物的作用时间

肠道内消化酶浓度比胃内低,pH为6.7~7.5,可使肠溶性软胶囊在肠道内缓慢释放。Zhao等^[17]以普通胰岛素皮下注射剂为参比,进行胰岛素肠溶性软胶囊人体药代动力学及相对生物利用度的研究,结果显示,受试制剂与参比制剂的血药浓度达峰时间分别为 (255.8 ± 142.2) 、 (115.5 ± 43.4) min。由此可知,受试制剂的达峰时间远远大于参比制剂的达峰时间,延长了胰岛素在人体内的作用时间。替格瑞洛在临床上能显著减少患者血小板聚集,阻断冠状动脉血栓发生的病理和生理过

程^[18]。然而,替格瑞洛的半衰期较短,仅为12 h^[19]。沙薇等^[20]在大量实验的基础上,制备了替格瑞洛肠溶性缓释软胶囊,减少了患者的服药次数,并延长了药物作用时间,疗效明显高于市售替格瑞洛片剂。

2.4 定向输送药物

溃疡性结肠炎是一种慢性、反复发作性的炎症性肠病,主要表现为腹泻、黏液脓血便等^[21]。肠溶性软胶囊可将药物定向输送至肠道,形成肠道内药物的高分散体系,增加药物吸收量,提高生物利用度。罗丹等^[22]通过研究新药五味苦参肠溶胶囊对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎模型小鼠体内炎症因子的影响,结果发现,该药可被定向输送至结肠部位,显著降低小鼠结肠组织中相关孤儿受体 γ t、白细胞介素17、白细胞介素16、髓过氧化物酶的活性,最终达到治疗溃疡性结肠炎的目的。

3 肠溶包衣材料的分类

肠溶包衣材料从天然、单一的品种发展至合成、半合成的多品种高分子材料,对于保证药物稳定性、改善药物不良反应、使药物充分发挥疗效具有重要作用^[23]。

3.1 天然肠溶材料

3.1.1 虫胶 虫胶又称干漆,是昆虫分泌的一种天然树脂,也是最早使用的肠溶包衣材料,具有良好的胃抵抗力,但是存在机械脆性、稳定性差、崩解时间长等缺点^[24]。Bar等^[25]利用Jeffamine[®]对虫胶进行改性,使两者之间形成酰胺键与酸碱作用,从而避免天然虫胶的自聚合反应,显著提高了虫胶的稳定性。Pearnchob等^[26]研究发现,与添加亲水聚合物(如羟丙基甲基纤维素)相比,添加致孔剂有机酸(如山梨酸)对虫胶进行改性,能明显减少虫胶包衣的明胶软胶囊在人工肠液(磷酸盐缓冲液,pH 6.8)中的崩解时间。因此,目前虫胶已经很少单独应用于肠溶包衣材料^[27]。

3.1.2 瓜尔胶 瓜尔胶是一种非离子多糖,在自然界中大量存在,具有延缓药物释放、对大肠内微生物降解敏感等特性;通过衍生化、接枝和网络形成等方式进行改性,可降低瓜尔胶在水溶液中的高溶胀特性,突出其结肠定位特性^[28]。瓜尔胶作为一种可行的肠溶性包衣材料,可实现药物的定时和酶促释放,同时能在肠道中吸收延迟约5 h^[29]。

3.1.3 红藻多糖 红藻多糖是一类从红藻纲大型海洋植物中提取出的具有硫酸基团的海藻多糖,具有稳定性、凝胶性、黏性、复配性等特点,其中 λ -型红藻多糖的黏度最高,能在胃酸中保持稳定^[30]。林欢^[2]利用 λ -型红藻多糖制备了肠溶性空心囊壳,其在人工胃液中的溶解时间约2 h,具有良好的抗胃溶效果。

3.1.4 褐藻胶 褐藻胶又称海藻胶,具有无毒、可再生、崩解效果好、成膜性佳的优点,可与 Ca^{2+} 交联钙化形成酸不溶性凝胶,从而使其成膜后具备肠溶性^[31]。张东等^[32]利用8cP褐藻胶制备的肠溶性胶囊,可在人工胃液中2 h不溶,其在肠液中的崩解时限为 (43 ± 1) min。

3.1.5 蚕丝蛋白 刘凯等^[33]利用蚕丝蛋白代替明胶,研究蚕丝蛋白中不同配比丝素、丝胶制备的囊壳复合材料的结构特性,结果发现,随着丝素含量的升高,蚕丝蛋白不易在胃液中崩解,但是可在肠液中被胰蛋白酶降解,由此可知,其具有良好的肠溶性。

3.1.6 海绵胶原蛋白 Nicklas等^[34]研制了一种以15%冻干海绵胶原蛋白为原料的新型肠溶性缓释包衣,并探讨了包衣工艺的技术可行性。结果显示,该包衣材料在0.1 mol/L盐酸溶液中可维持2 h以上,在磷酸盐缓冲液(pH6.8)中10 min内即可全部崩解;其稳定性良好,在温度20~30 ℃、相对湿度25%~45%的环境条件下,可保存6个月以上。

3.2 丙烯酸树脂类

丙烯酸树脂类肠溶性材料是由丙烯酸、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯等单体按照不同比例共聚而成的一类高分子聚合物^[24]。肠溶性丙烯酸树脂的活性基团为-COOH,所以可在较低的pH环境中稳定,而在较高的pH环境中与OH⁻结合生成盐;由于COO⁻的相互排斥作用,其可使分子间空隙变大、结构疏松,从而药物得以释放^[23]。尤特奇(Eudragit)是使用最广泛的pH依赖性丙烯酸树脂类肠溶药用辅料,包括Eudragit[®]L、S、FS系列聚合物^[35]。不同肠溶型Eudragit[®]材料规格、释放部位及主要用途见表1。

表1 不同肠溶型Eudragit[®]材料规格、释放部位及主要用途

Eudragit [®] 类型	规格	溶解pH	释放部位	主要用途
L30D-55	水分散体(聚合物含量30%)	5.5	十二指肠	缓释骨架或肠溶包衣
L100-55	粉末	5.5	十二指肠	缓释骨架或肠溶包衣
L100	粉末	6.0	空肠	缓释骨架或肠溶包衣
S100	粉末	7.0	结肠	缓释骨架或肠溶包衣
FS30D	水分散体(聚合物含量30%)	7.0	结肠	缓释骨架或肠溶包衣

3.2.1 Eudragit[®]L 鱼油中富含的不饱和脂肪酸,如二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸等,因其对氧、光、热及自由基不稳定而被制备成软胶囊剂型,但是该剂型会使许多人有轻微的反胃和嗝气现象,使得服用者的顺应性降低^[36]。韩海岭^[37]以鱼油软胶囊为例,针对软胶囊的特性,选用Eudragit[®]L30D-55为主要肠溶衣材料,对软胶囊的肠溶包衣处方及工艺进行研究,添加少量Eudragit[®]NE30D来提高Eudragit[®]L30D-55的拉伸性(质量比为2:8);另外,在包衣处方中又加入了20%聚乙二醇6000作为增塑剂,从而降低了包衣液的最低成膜温度,有利于肠溶聚合物迅速成膜,解决了软胶囊对温度敏感的问题。

Eudragit[®]L100-55是由甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(质量比为1:1)共聚而成,为非电离状态,在胃内低pH环境中渗透性差,一旦进入pH>5.5的环境中可迅速离子化,进而使药物在十二指肠中释放^[38]。Jelvehari等^[39]利用Eudragit[®]L100-55和不同分子量的壳聚糖,制备了对pH敏感的胰岛素纳米粒,从而提高了口服胰岛素的

吸收效率。

Eudragit[®]L100在含7.5%丙酮的异丙醇溶液中溶解度最大,Dea-Ayuela等^[40]将其制成口服肠溶性疫苗微胶囊,用于预防胃肠道线虫寄生虫感染。林霞等^[41]比较了纤维素酯类HP-55和聚丙烯酸树脂类Eudragit[®]L100制成胰岛素肠溶性制剂后在体内的释放过程,结果显示,HP-55在盐酸溶液(pH1.0)中2 h累积释放量高达50%,而Eudragit[®]L100的累积释放量仅约为8%,由此可知,Eudragit[®]L100具有良好的抗胃溶性。

3.2.2 Eudragit[®]S Eudragit[®]S是甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(质量比为1:2)形成的共聚物,为固体粉末,目前已广泛用于结肠部位的靶向给药。Piao等^[42]首次提出了一种萘普生聚合物与2-羟丙基-β-环糊精的结肠释放给药系统,以pH依赖的Eudragit[®]S100和/或pH不依赖的Eudragit[®]RS100包裹聚合物,进行体外释放试验。结果发现,当仅以Eudragit[®]S100包裹聚合物时,聚合物可在胃液中维持2 h,减少其对肠道组织的损伤。

Eudragit[®]S100也常与其他肠溶聚合物材料合用,以提高肠溶性制剂的稳定性。Khan等^[43-44]采用Eudragit[®]L100或L100-55与Eudragit[®]S100的不同比例水分散体系进行喷雾包衣,并在体外考察了该包衣对pH依赖性结肠靶向口服给药的适用性。结果发现,可通过调整Eudragit[®]L100与Eudragit[®]S100的比例,将药物输送至pH6.0~7.0的胃肠道区域,并且证明了Eudragit[®]L100或L100-55与Eudragit[®]S100的联合使用优于单独使用。

3.2.3 Eudragit[®]FS Eudragit[®]FS只溶于pH>7.0的水溶液中。Zhang^[45]将Eudragit[®]FS以热熔挤出法制成颗粒用于肠溶给药,与Eudragit[®]S100相比,虽然两者具有相似的pH溶解度,但是Eudragit[®]FS的玻璃转化温度明显低于Eudragit[®]S100,更适于作为热熔挤出工艺的载体。Shah等^[46]利用喷雾干燥法制备了以Eudragit[®]FS30D为肠溶材料的S-亚硝基谷胱甘肽微粒,该微粒可直接作用于结肠,能有效治疗包括克罗恩病在内的炎症性肠道疾病。

3.3 纤维素及其衍生物类

纤维素是自然界中最为丰富的可再生资源,成本低廉、安全性高,对现代生产、生活具有重大意义,因其取代基的种类与含量差异,肠溶性能也各不相同。

3.3.1 醋酸邻苯二甲酸纤维素 醋酸邻苯二甲酸纤维素(cellulose acetate phthalate, CAP)是最早使用的肠溶材料,为醋酸纤维素与苯二甲酸酐的反应产物,在酸中不溶解,而在pH6.0的环境中开始溶解^[47-48]。采用CAP包衣时一般使用8%~12%的乙醇-丙酮混合液作为溶剂,且CAP用作包衣材料具有成膜性好、操作方便的特点^[24]。Biju等^[49]利用CAP制备了双氯芬酸钠肠溶微球,并用疏水性聚合物乙基纤维素(ethyl cellulose, EC)进行二层包衣,CAP与EC的最佳比例为1:1.5。结果发现,

所制得的双氯芬酸钠肠溶微球在胃中可保持完整,并在肠道上端释放,从而减少对胃部的刺激。

3.3.2 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS)是以羟丙基甲基纤维素为原料,与醋酐、丁二酸酐酯化得到的一种性能优良的肠溶包衣材料,具有成膜性好的特点,且在成膜时可少用或不用增塑剂,从而减少增塑剂对人体的不良影响^[50]。Tanno等^[51]通过大鼠实验研究了不同含量琥珀酰基的HPMCAS在肠道内的溶出时间,结果显示,当琥珀酰基含量为5%时,HPMCAS可将药物稳定递送至小肠中下段。另外,HPMCAS也常与其他肠溶辅料联用,用于提高药物的稳定性和口服生物利用度^[52]。

3.3.3 羟丙基甲基纤维素酞酸酯 羟丙基甲基纤维素酞酸酯(hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP)是羟丙基纤维素与邻苯二甲酸酐的酯化产物,口服安全无毒。与CAP、丙烯酸树脂类肠溶材料相比,HPMCP可在pH<5.5的环境中迅速溶解,且具有良好的贮藏稳定性^[53]。何静等^[54]利用HPMCP制备了水飞蓟素肠溶聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒,改善了水飞蓟素的溶解状况,并减少其在人工胃液中的突释现象,提高了患者的顺应性。

3.4 其他肠溶材料

3.4.1 聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(polyvinylacetate phthalate polymer, PVAP)为聚乙烯醇衍生物,可在pH4.5~5.0范围内溶解,通常用于小肠前段给药^[27]。Zaid^[55]通过将PVAP作为肠溶包衣材料与增塑剂合用,制备了双氯芬酸钠肠溶片,可防止双氯芬酸钠在胃中释放;进一步体外崩解实验显示,双氯芬酸钠肠溶片在酸性介质中药物释放率不足0.9%,而在碱性介质中释放率高达97%,具有良好的肠溶性。

3.4.2 聚(苯乙烯-马来酸酐)-乙醇 Lai等^[27]研究发现,苯乙烯-马来酸酐(styrene-alt-maleic anhydride, SMA)与脂肪醇的酯化衍生物对pH敏感,基于此,研究者们将SMA-乙醇聚合物应用于肠溶包衣材料中,得到的肠溶包衣在酸性环境(pH1.0)中的药物释放率低于0.2%,而在碱性环境(pH6.8)中释放率超过90%。由此可知,SMA-乙醇聚合物作为肠溶性包衣材料具有重要价值。

4 肠溶性软胶囊的制备方法

4.1 甲醛浸渍法

甲醛浸渍法又称交联剂硬化法,是通过甲醛与软胶囊囊壳中的主要成分明胶发生交联反应失去氨基,从而失去在酸液中的溶解能力,但是明胶中仍保留羧基,能溶解于碱性环境中,从而使软胶囊具备肠溶性^[1-56]。甲醛交联明胶膜反应机理见图1。Pina等^[57]利用甲醛浸渍法制备了阿司匹林肠溶胶囊:使用3%甲醛(以75%乙醇配制)浸渍囊壳15 min后,在37℃条件下干燥30 min,然后用75%乙醇洗涤15 min,再于37℃条件下干燥16 h,即得。进一步研究发现,该肠溶胶囊具有良好的肠溶

性。但是使用甲醛浸渍法制备的肠溶性软胶囊会因为甲醛的浓度、甲醛与囊壳接触的时间、成品储存的环境等因素而改变,造成制剂不稳定,现已较少使用^[1]。

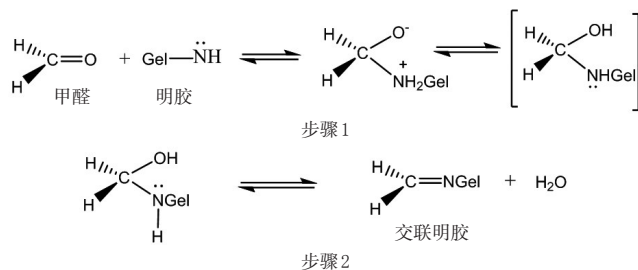


图1 甲醛交联明胶膜反应机理

4.2 肠溶材料包衣法

肠溶材料包衣法主要分为溶剂型和非溶剂型,前者又分为有机溶剂包衣和水性包衣^[58]。与甲醛浸渍法相比,肠溶材料包衣法制备的肠溶性软胶囊的稳定性更好。李文静等^[59]以聚丙烯酸树脂Ⅱ、Ⅲ和滑石粉为包衣材料,加入柠檬酸三乙酯和邻苯二甲酸二乙酯作为预混剂,对软胶囊进行包衣,通过包衣机(专用喷涂设备)将配制好的液体喷涂在软胶囊表面,使软胶囊表面形成一层肠溶包衣膜,且包衣后的软胶囊外观透亮、不易发生破裂。但是有机溶剂包衣法因成本较高、易污染环境等问题,已不适用于当今时代的发展。为避免上述问题,Obara等^[60]提出了一种新型非溶剂包衣法即干法包衣(示意图见图2),这种方法无需制备包衣液,而是直接在软胶囊表面上形成肠溶包衣膜,大大缩短了制作时间。

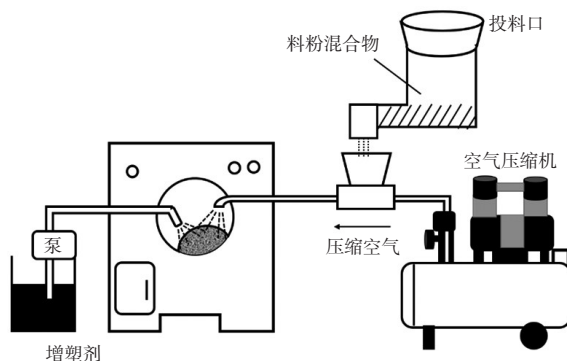


图2 肠溶材料干法包衣示意图

4.3 原料混合法

原料混合法是将肠溶材料与成胶材料直接混合,以制备肠溶性软胶囊囊壳,这种方法减少了传统包衣的繁琐工序。哈桑·E·M等^[61]研制了一种无需包衣、直接制备肠溶制剂的凝胶囊壳,该凝胶囊壳包含成膜水溶性聚合物、酸不溶性聚合物以及增塑剂等,解决了肠溶材料包衣制剂导致的“橙皮”表面等问题,具有良好的发展前景。

5 结语

肠溶性软胶囊兼具肠溶性与软胶囊的共同优势,广泛应用于挥发油、对胃刺激性强及在肠道特殊部位吸收的药物,是药剂学学科发展的一个新方向。随着材料学

的蓬勃发展,丙烯酸树脂类、纤维素衍生物类肠溶材料与天然肠溶材料相比具有更加稳定、体内释放部位更加明确、简单易得等优势。此外,利用甲醛浸渍法制备的肠溶性软胶囊因其稳定性差、易污染环境等缺点,如今已不适用;而肠溶材料包衣法则能较好地避免上述问题。这提示今后肠溶性软胶囊的制备应集中在稳定、环保、高效、快速这几个要素上发展;而通过动物实验和临床试验对肠溶性软胶囊的药理、药效及体内药动学考察也将是今后研究的发展趋势。

参考文献

- [1] 谢涛,刘汉清,蒋鸣.肠溶胶囊剂的囊壳材料及其制备研究概况[J].现代中药研究与实践,2010,24(3):77-80.
- [2] 林欢.基于红藻植物多糖pH定位空心胶囊的研制及其应用[D].青岛:青岛科技大学,2019.
- [3] ARDUSSO M S, MANZO R H, JIMENEZ-KAIRUZ A F. Comparative study of three structurally related acid polyelectrolytes as carriers of basic drugs: Carbomer, Eudragit L-100 and S-100[J]. *Supramol Chem*, 2010, 22(5): 289-296.
- [4] 赵力赤,蒋志敏,梁能堂,等.青蒿琥酯肠溶纤维的制备及体外释放研究[J].中国现代应用药学,2020,37(17): 2049-2056.
- [5] 李扬,李金,陶涛.尤特奇在口服固体制剂中的应用[J].中国医药工业杂志,2016,47(5):629-636.
- [6] 于九皋,张媛.酶制剂在慢性肾衰竭治疗中的应用与展望[J].天津药学,2001,13(3):4-6.
- [7] BHAWNA G, SHAIENDRA K S, DINANATH M. Formulation and evaluation of colon targeted oral drug delivery systems for metronidazole in treatment of amoebiasis[J]. *Int J Drug Deliv*, 2011, 3(3): 503-512.
- [8] 周佰慧,王珍婷,宋霞宇,等. HD 双歧杆菌结肠溶性软胶囊改善家兔通便效果实验研究[J].中国药业,2019,28(14):25-28.
- [9] FELTON L A, HAASE M M, SHAH N H, et al. Physical and enteric properties of soft gelatin capsules coated with Eudragit® L 30 D-55[J]. *Int J Pharm*, 1995, 113(1): 17-24.
- [10] 姚晟瑜,樊星砚,江宽,等.胰岛素口服给药的困境与突破[J].药学学报,2020,55(7):1549-1561.
- [11] 陈艳君,刘梅,靳倩,等.食物影响口服药物吸收的研究进展[J].中国新药杂志,2018,27(10):1137-1143.
- [12] SONAJE K, CHEN Y J, CHEN H L, et al. Enteric-coated capsules filled with freeze-dried chitosan/poly (gamma-glutamic acid) nanoparticles for oral insulin delivery[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(12): 3384-3394.
- [13] SHANG R, LIU C, QUAN P, et al. Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction[J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 163-169.
- [14] 李可军,于文成.一种盐酸倍他司汀软胶囊及其制备方法:CN111728954A[P]. 2020-10-02.
- [15] 施雯.龙胆总苷口服给药系统的研究[D].上海:复旦大学,2009.
- [16] 苏艺杰,苏斌,林福祥,等.欧米加-3酸乙酯肠溶软胶囊制备处方与工艺研究[J/OL].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(13):137-139[2022-01-19]. <https://wenku.baidu.com/view/da4f49c1b81aa8114431b90d6c85ec3a86c28b39>. DOI:10.16282/j.cnki.cn119336/r.2017.13.100.
- [17] ZHAO W G, WANG H, SUN Q, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and bioavailability of insulin enteric-coated soft capsules[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2007, 46(6):462-465.
- [18] BERGMELJER T O, JANSSEN P W, SCHIPPER J C, et al. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients-rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI (POPular) Genetics study[J]. *American Heart Journal*, 2014, 168(1):16-22.
- [19] KOMOSA A, LESIAK M, SINIAWSKI A, et al. Significance of antiplatelet therapy in emergency myocardial infarction treatment[J]. *Adv Interv Cardiol*, 2014, 10(1): 32-39.
- [20] 沙薇,王秋影,李晨希.替格瑞洛肠溶缓释软胶囊及其制备方法:CN110917167A[P]. 2020-03-27.
- [21] 王鹏程,赵珊,冯健,等.基于NF-κB信号通路的中药抗溃疡性结肠炎研究进展[J].中草药,2015,46(10):1556-1561.
- [22] 罗丹,高路,全战旗,等.五味苦参肠溶胶囊对溃疡性结肠炎小鼠炎症因子的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(10):4719-4722.
- [23] 杨季,毕茹,王征.肠溶包衣材料的发展及其应用[J].中国药理学杂志,2006,41(12):885-889.
- [24] 尹进朝,李进,高永良.中药肠溶制剂研究进展[J].中成药,2011,33(2):315-318.
- [25] BAR H, BIANCO-PELED H. Modification of shellac coating using Jeffamine® for enhanced mechanical properties and stability[J]. *Prog Org Coat*, 2020, 141: 105559.
- [26] PEARNCHOB N, DASHEVSKY A, BODMEIER R. Improvement in the disintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid[J]. *J Control Release*, 2004, 94(2/3): 313-321.
- [27] LAI X, SUN C, TIAN H, et al. Evaluation of poly (styrene-alt-maleic anhydride)-ethanol as enteric coating material[J]. *Int J Pharm*, 2008, 352(1/2): 66-73.
- [28] PRABAHARAN M. Prospective of guar gum and its derivatives as controlled drug delivery systems[J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 49(2): 117-124.
- [29] JI C M, XU H N, WU W. Guar gum as potential film coating material for colon-specific delivery of fluorouracil[J]. *J Biomater Appl*, 2009, 23(4): 311-329.
- [30] 刘雪平.低粘度低硫酸基耳突麒麟菜卡拉胶提取方法及流变学特性研究[D].青岛:中国海洋大学,2013.
- [31] 张青.褐藻胶钙离子交联体系肠溶空心硬胶囊制备技

- 术[D].青岛:中国海洋大学,2013.
- [32] 张东,高昕,许加超,等.褐藻胶植物肠溶硬胶囊的制备技术[J].食品工业科技,2011,32(3):321-323.
- [33] 刘凯,匡大江,王诗怡,等.蚕丝蛋白用作胶囊壳材料的研究[J].丝绸,2018,55(12):6-12.
- [34] NICKLAS M, SCHATTON W, HEINEMANN S, et al. Enteric coating derived from marine sponge collagen[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35(11):1384-1388.
- [35] 白靖,李骞,王静,等.药用丙烯酸树脂在制剂中的应用进展[J].中国药房,2011,22(17):1613-1616.
- [36] 吴鸿鹏.基于GRAS的两种肠溶包衣在鱼油肠溶软胶囊中的应用[J].海峡药学,2018,30(4):11-13.
- [37] 韩海岭.丙烯酸树脂水分散体在药物制剂中的应用研究[D].上海:复旦大学,2009.
- [38] CUI C, SUN J B, WANG X Q, et al. Factors contributing to drug release from enteric-coated omeprazole capsules: an *in vitro* and *in vivo* pharmacokinetic study and IVIVC evaluation in beagle dogs[J]. Dose Response, 2020, 18(1):1-13.
- [39] JELVEHGARI M, ZAKERI-MILANI P, SIAHI-SHADBAD M R, et al. Development of pH-sensitive insulin nanoparticles using Eudragit L100-55 and chitosan with different molecular weights[J]. AAPS PharmSciTech, 2010, 11(3):1237-1242.
- [40] DEA-AYUELA M A, RAMA-IÑIGUEZ S, TORRADO-SANTIAGO S, et al. Microcapsules formulated in the enteric coating copolymer Eudragit L100 as delivery systems for oral vaccination against infections by gastrointestinal nematode parasites[J]. J Drug Target, 2006, 14(8):567-575.
- [41] 林霞,李娜,李金蔚,等.口服胰岛素肠溶聚合物脂质杂化纳米粒的制备与评价[J].中国药科大学学报,2019,50(3):308-316.
- [42] PIAO Z Z, LEE M K, LEE B J. Colonic release and reduced intestinal tissue damage of coated tablets containing naproxen inclusion complex[J]. Int J Pharm, 2008, 350(1/2):205-211.
- [43] KHAN M Z, PREBEG Z, KURJAKOVIĆ N. A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers: I. Manipulation of drug release using Eudragit® L100-55 and Eudragit® S100 combinations[J]. J Control Release, 1999, 58(2):215-222.
- [44] KHAN M Z, STEDUL H P, KURJAKOVIĆ N. A pH-dependent colon-targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers: II. Manipulation of drug release using Eudragit® L100 and Eudragit® S100 combinations[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26(5):549-554.
- [45] ZHANG F. Melt-Extruded Eudragit® FS-based granules for colonic drug delivery[J]. AAPS PharmSciTech, 2016, 17(1):56-67.
- [46] SHAH S U, SOCHA M, SEJIL C, et al. Spray-dried micro-particles of glutathione and S-nitrosoglutathione based on Eudragit® FS 30D polymer[J]. Ann Pharm Fr, 2017, 75(2):95-104.
- [47] 张爱洁,包玉胜,邵幼鹏,等.肠溶材料在热熔挤出技术中的应用进展[J].中南药学,2016,14(1):44-48.
- [48] HUANG C, SOENEN S J, VAN GULCK E, et al. Electrospun cellulose acetate phthalate fibers for semen induced anti-HIV vaginal drug delivery[J]. Biomaterials, 2012, 33(3):962-969.
- [49] BIJU S S, SAISIVAM S, RAJAN N S, et al. Dual coated erodible microcapsules for modified release of diclofenac sodium[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58(1):61-67.
- [50] DAVIS M, ICHIKAWA I, WILLIAMS E J, et al. Comparison and evaluation of enteric polymer properties in aqueous solutions[J]. Int J Pharm, 1986, 28(2/3):157-166.
- [51] TANNO F K, SAKUMA S, MASAOKA Y, et al. Site-specific drug delivery to the middle region of the small intestine by application of enteric coating with hypromellose acetate succinate (HPMCAS) [J]. J Pharm Sci, 2008, 97(7):2665-2679.
- [52] FANG Y, WANG G, ZHANG R, et al. Eudragit L/HPMCAS blend enteric-coated lansoprazole pellets: enhanced drug stability and oral bioavailability[J]. AAPS PharmSciTech, 2014, 15(3):513-521.
- [53] 杜德才.肠溶包衣材料在药物制剂中的应用[J].中国药业,2001,10(5):62-63.
- [54] 何静,邱妍川,杨延音,等.水飞蓟素肠溶聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的制备及体外释药研究[J].中国药房,2016,27(34):4842-4844.
- [55] ZAID A N. Development and stability evaluation of enteric coated Diclofenac sodium tablets using Sureteric[J]. Pak J Pharm Sci, 2012, 25(1):59-64.
- [56] 黄家宇,李莉.甲醛浸渍法制备肠溶软胶囊的条件优化[J].贵阳医学院学报,2001,26(2):107-108.
- [57] PINA M E, SOUSA A T. Application of hydroalcoholic solutions of formaldehyde in preparation of acetylsalicylic acid gastro-resistant capsules[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28(4):443-449.
- [58] 王敬敏,孙进.缓控释包衣技术及聚合物包衣材料的应用进展[J].中南药学,2013,11(8):583-587.
- [59] 李文静,刘方勇,崔瀛,等.一种软胶囊的肠溶型薄膜包衣预混剂及其制备方法:CN110585162A[P]. 2019-12-20.
- [60] OBARA S, MARUYAMA N, NISHIYAMA Y, et al. Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative[J]. Eur J Pharm Biopharm, 1999, 47(1):51-59.
- [61] 哈桑·E·M,法特米·A·A,齐达姆巴拉姆·N.用于制备软胶囊壁的肠溶组合物:CN1688294A[P]. 2005-10-26.

(收稿日期:2021-11-08 修回日期:2022-02-19)

(编辑:唐晓莲)