



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103338756 B

(45) 授权公告日 2016.03.02

(21) 申请号 201180066162.X
 (22) 申请日 2011.11.28
 (30) 优先权数据
 2010/03740 2010.11.26 ZA
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2013.07.26
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/IB2011/055331 2011.11.28
 (87) PCT国际申请的公布数据
 WO2012/070028 EN 2012.05.31
 (73) 专利权人 约翰内斯堡金山大学
 地址 南非约翰内斯堡
 (72) 发明人 R·P·谢赫 V·皮莱
 Y·E·库纳拉 L·C·杜图伊托
 (74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
 代理人 武晨燕 迟姗
 (51) Int. Cl.
 A61K 9/24(2006.01)
 A61K 9/52(2006.01)

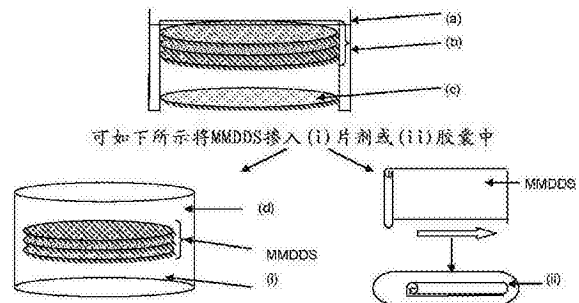
(56) 对比文件
 WO 00/32172 A1, 2000.06.08,
 WO 2004/041118 A2, 2004.05.21,
 WO 2009/153633 A1, 2009.12.23,
 Manuel J. Díaz-de León et al.,
 Electrospinning Nanofibers of Polyaniline and Polyaniline / (Polystyrene and Polyethylene Oxide) Blends. 《Proceeding of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR)》. 2001, 全文.
 S. Eiamtrakarn et al., Gastrointestinal mucoadhesive patch system (GI-MAPS) for oral administration of G-CSF, a model protein. 《Biomaterials》. 2002, 第 23 卷 145 - 152.
 Daoheng Sun et al., Electrospun Nanofibers Bundles. 《Proceedings of the 1st IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems》. 2006, 第 1322 - 1326 页.
 审查员 杨云云

权利要求书2页 说明书15页 附图15页

(54) 发明名称
药物剂型

(57) 摘要

描述了一种用于释放药理学活性物质的药物剂型, 该药物剂型响应于 pH 并且具有粘膜粘附性。所述剂型包括用于位点特异性粘膜粘附的粘膜粘附层、水不溶性外层、和用于位点特异性递送的包含一种或多种药理学活性物质的中间层。所述不同的膜层发挥不同的功能从而使产生的药物递送系统能够在特定的时间段、以及以特定的药物释放模式、递送药物至特定位点。所述剂型可具有两个或更多个中间层, 每层包含活性物质。粘膜粘附层也可包含活性物质。所述剂型优选是用于释放活性物质至胃肠道的口服或口腔递送形式。中间层可以是含有活性物质的静电纺丝纤维膜层。



CN 103338756 B

1. 用于释放药学活性物质的口服或口腔药物剂型, 包含:
粘膜粘附层, 其能够粘附于人体或动物体的胃肠道或口腔粘膜;
水不溶性外层;
中间层, 该中间层位于所述粘膜粘附层和水不溶性外层之间;
其中所述药学活性物质以由静电纺丝和交联产生的微米纤维和 / 或纳米纤维的形式掺入到所述中间层和 / 或粘膜粘附层中;
其中所述药学活性物质是窄吸收窗药物; 并且
其中所述粘膜粘附层包含由选自以下的至少一种粘膜粘附性聚合物形成的聚合物膜: 聚丙烯酸、壳聚糖、果胶、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚环氧乙烷 (PEO)、聚乙烯醇 (PVA)、乙基纤维素 (EC)、聚乳酸乙醇酸共聚物 (PLGA)、聚乳酸 (PLA)、聚酯和聚酰胺;
其中所述水不溶性外层包含选自以下的至少一种聚合物: 聚酰胺、乙基纤维素 (EC)、乙酸邻苯二甲酸纤维素 (CAP)、聚丙烯腈、聚环氧丙烷、聚己内酯、聚环氧乙烷 (PEO)、聚乙烯醇 (PVA)、乙基纤维素 (EC)、聚乳酸乙醇酸共聚物 (PLGA)、聚乳酸 (PLA) 和聚酯;
其中所述中间层独立地由选自以下的一种或多种聚合物形成: 聚环氧乙烷 (PEO)、聚乙烯醇 (PVA)、乙基纤维素 (EC)、聚乳酸乙醇酸共聚物 (PLGA)、聚乳酸 (PLA)、聚酯和聚酰胺; 并且
所述粘膜粘附层、中间层和水不溶性外层中的一个或多个由刺激响应性聚合物形成, 所述聚合物将药物剂型靶向胃肠道的特定区域。
2. 权利要求 1 所述的药物剂型, 其包含多于一种的活性物质。
3. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型, 其包括两个或多个中间层, 每个中间层包含活性物质。
4. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型, 其中所述粘膜粘附层、中间层和水不溶性外层中的一个或多个是聚合物膜的形式。
5. 权利要求 3 所述的药物剂型, 其中所述粘膜粘附层、中间层和水不溶性外层中的一个或多个是聚合物膜的形式。
6. 权利要求 3 所述所述的药物剂型, 其中所述粘膜粘附层、中间层和水不溶性外层中的一个或多个由刺激响应性聚合物形成, 所述聚合物将药物剂型靶向胃肠道的特定区域。
7. 权利要求 1 所述的药物剂型, 其中所述胃肠道的特定区域是胃区。
8. 权利要求 1 所述的药物剂型, 其中所述胃肠道的特定区域是肠区。
9. 权利要求 4 所述的药物剂型, 其中形成至少一个聚合物膜的聚合物是交联的, 从而推迟活性物质从药物剂型中释放。
10. 权利要求 1 所述的药物剂型, 其中形成至少一个聚合物膜的聚合物是交联的, 从而推迟活性物质从药物剂型中释放。
11. 权利要求 4 所述的药物剂型, 其中选择形成至少一个聚合物膜的聚合物从而使药物剂型响应于 pH 并因此有助于活性物质向特定区域的递送。
12. 权利要求 1 所述的药物剂型, 其中选择形成至少一个聚合物膜的聚合物从而使药物剂型响应于 pH 并因此有助于活性物质向特定区域的递送。
13. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型, 其中所述粘膜粘附层还包含渗透增强剂。

14. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型,其中所述粘膜粘附层包含至少一种刺激响应性聚合物,该聚合物将药物剂型靶向胃肠道的特定区域。

15. 权利要求 14 所述的药物剂型,其中所述胃肠道的特定区域是胃区。

16. 权利要求 14 所述的药物剂型,其中所述胃肠道的特定区域是肠区。

17. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型,其中所述水不溶性外层包含疏水聚合物,该聚合物抑制活性物质的释放。

18. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型,其中所述水不溶性外层包含疏水聚合物,该聚合物保护药物剂型防止其在胃肠道中的酶促降解或酸降解。

19. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型,其中所述水不溶性外层还包含至少一种酶抑制剂以抑制药物剂型的酶促降解。

20. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型,其中所述活性物质选自以下的一种或多种:抗炎药、皮质类固醇、止泻剂、阿片类药物、免疫抑制剂、抗生素、止吐药、抗真菌药、抗病毒药、抗疟疾药、抗结核病药、抗逆转录病毒药物、抗高血压药、化疗药、诊断剂、益生菌、益生元、复合维生素剂、矿物质、微量元素、植物营养素、蛋白质和肽。

21. 权利要求 1 所述的药物剂型,其中所述窄吸收窗药物选自无环鸟苷、二膦酸盐、卡托普利、呋塞米、二甲双胍、加巴喷丁、左旋多巴、巴氯芬和环丙沙星、或它们的组合。

22. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型,其配制为用于口服药物递送或口腔药物递送。

23. 权利要求 1 或 2 所述的药物剂型,其配制为用于口服递送。

24. 权利要求 1 所述的药物剂型,其中包含于所述粘膜粘附层或者所述中间层中的聚酯为聚甲基丙烯酸酯或聚己内酯。

25. 权利要求 1 所述的药物剂型,其中包含于所述水不溶性外层中的聚酯为聚甲基丙烯酸酯。

26. 用于递送至少两种活性物质至胃肠道的不同区域的药物剂型,该药物剂型包含两种如权利要求 1-25 中任一项所述的药物剂型,其中该两种药物剂型由 pH 聚合物层连接,该 pH 聚合物层使所述两种药物剂型在消化之后分离。

27. 权利要求 26 所述的药物剂型,其中一种剂型用于递送活性物质至胃肠道的胃区,第二剂型用于递送活性物质至胃肠道的肠区。

28. 制备如权利要求 1-27 中任一项所述的药物剂型的方法,该方法包括步骤:

形成粘膜粘附性聚合物层,该层能够粘附于人体或动物体的胃肠道或口腔粘膜;

形成包含药学活性物质的中间聚合物层,其中该中间层通过将含有药学活性物质的微米纤维和 / 或纳米纤维静电纺丝到粘膜粘附层上而形成,并且其中所述微米纤维或纳米纤维在静电纺丝过程中交联;以及

用水不溶性外层覆盖所述中间聚合物层。

29. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述粘膜粘附性聚合物层是通过静电纺丝含有药学活性物质的微米纤维或纳米纤维而形成的,并且其中所述微米纤维或纳米纤维在静电纺丝过程中交联。

药物剂型

发明领域

[0001] 本发明涉及利用粘膜粘附性的膜来发展口服或口腔药物递送系统,以改善药物和药学活性物质的口服(oral)或口腔(buccal)生物可用度,所述粘膜粘附性的膜掺有加载了药物的静电纺丝纤维。

技术背景

[0002] 在制药业中,由于相对于其他给药途径患者更优选口服途径等因素,口服或口腔药物递送是非常受欢迎的给药途径。患者对口服药物递送的顺应性是由于其成本低、给药容易及给药后避免了痛苦、以及与胃肠外剂型相关的感染风险的降低。另外,存在相对大量的体液体积、存在用于吸收的较大粘膜面积、以及胃粘膜丰富的血液供应促进了多种药物的吸收。口服递送药物的成功主要取决于药物递送系统(DDS)对GIT的穿越。除此之外,很多药物在胃肠道(GIT)内特定的位点吸收,即窄吸收窗(NAW)药物。由于传统的片剂和胶囊通过GIT运输,它们释放药物到GIT内的非特定区域。如果药物不以充分的量在吸收位点释放,该药物将不能达到有效的血浆药物浓度以实现所需的治疗效果。因此,很多药物吸收很差,诸如NAW药物或对胃酸和酶敏感的药物,即蛋白和肽类。很多情况下,由于延时释放(prolonged release)剂型的释放在药物递送系统穿越GIT的过程中还没有完成,所以口服延时释放剂型与即时释放剂型相比提供了更低的生物可用度[5]。此外,传统的药物递送系统以峰-谷方式递送药物,峰值往往高于所需的剂量,因此相对于相对快速释放的系统,更优选延时释放系统[6]。

发明内容

[0003] 根据本发明第一种实施方式,提供了用于释放药学活性物质的药物剂型,包含:

[0004] 粘膜粘附层,其能够粘附于人体或动物体的胃肠道或口腔粘膜;

[0005] 水不溶性外层;和

[0006] 包含药学活性物质的中间层,其中该中间层位于所述粘膜粘附层和水不溶性外层之间。

[0007] 所述剂型可包含多于一种活性物质。

[0008] 所述剂型可包括两个或更多个中间层,每个中间层包含活性物质。

[0009] 所述粘膜粘附层、中间层和水不溶性外层中的一个或多个可以是聚合物膜的形式。

[0010] 所述粘膜粘附层、中间层和水不溶性外层中的一个或多个可以由刺激响应性聚合物形成,所述聚合物将药物剂型靶向胃肠道的特定区域,诸如胃区或肠区。

[0011] 各层可独立地由选自以下的一种或多种聚合物形成:聚环氧乙烷(PEO)、聚乙烯醇(PVA)、乙基纤维素(EC)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)、聚乳酸(PLA)、聚甲基丙烯酸酯、聚己内酯、聚酯和聚酰胺。所述聚合物可交联从而推迟活性物质从药物剂型中释放。

[0012] 可选择形成(多种)聚合物膜中的至少一个的聚合物从而使药物剂型响应于pH并

因此有助于活性物质向特定区域的递送。

[0013] 粘膜粘附层可包含选自以下的聚合物膜：聚丙烯酸、壳聚糖、果胶、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、或其他粘膜粘附性聚合物。

[0014] 粘膜粘附层还可包含至少一种活性物质、渗透增强剂和 / 或至少一种将剂型靶向胃肠道的特定区域诸如胃区或肠区的刺激响应性聚合物。

[0015] 水不溶性外层可包含疏水聚合物, 该聚合物抑制活性物质的释放和 / 或保护剂型不被胃肠道中的酶或酸降解。聚合物可以是聚酰胺、乙基纤维素(EC)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚丙烯腈、聚环氧丙烷、聚己内酯、等。水不溶性外层还可包含至少一种酶抑制剂以抑制剂型的酶促降解。

[0016] 活性物质可以是抗炎药、皮质类固醇、止泻剂、阿片类药物、免疫抑制剂、抗生素、止吐药、抗真菌药、抗病毒药、抗疟疾药、抗结核病药、抗逆转录病毒药物、抗高血压药、蛋白、肽、化疗药、诊断剂、益生菌、益生元、多种维生素剂、矿物质、微量元素、植物营养素、蛋白、肽、等。更优选地, 活性物质可以是窄吸收窗药物, 诸如无环鸟苷、二膦酸盐、卡托普利(captopril)、呋塞米(furosemide)、二甲双胍、加巴喷丁(gabapenti)、左旋多巴(levodop)、巴氯芬(baclofen)或环丙沙星(ciprofloxacin)、或它们的组合。

[0017] 活性物质可以掺入到中间层的膜中。活性物质也可掺入到粘膜粘附层的膜中。活性物质可以微米结构和 / 或纳米结构诸如可通过静电纺丝形成的微米纤维和 / 或纳米纤维的形式掺入到这些层中。静电纺丝中可使用交联剂以对膜进行增强。

[0018] 剂型可配制为用于口服、阴道、经皮、直肠或口腔药物递送。

[0019] 根据本发明第二种实施方式, 提供了用于递送至少两种活性物质至胃肠道的不同区域的药物剂型, 该药物剂型包括上文描述的两种药物剂型, 其中所述两种药物剂型由 pH 聚合物层连接, 该 pH 聚合物层使两种剂型在消化之后分离。

[0020] 一种剂型可用于递送活性物质至胃肠道的胃区, 第二剂型可用于递送活性物质至胃肠道的肠区。

[0021] 根据本发明第三种实施方式, 提供了一种制备如上所述的药物剂型的方法, 该方法包括步骤:

[0022] 形成粘膜粘附层, 该层能够粘附于人体或动物体的胃肠道或口腔粘膜;

[0023] 形成包含药学活性物质的中间聚合物层, 其中该中间层通过将含有药学活性物质的微米纤维和 / 或纳米纤维静电纺丝到粘膜粘附层上而形成, 并且其中微米纤维和 / 或纳米纤维在静电纺丝过程中交联; 以及

[0024] 将水不溶性外层浇铸(cast)到所述中间聚合物层。

[0025] 根据本发明第三种实施方式, 提供了一种将药学活性物质给予人或动物的方法, 该方法包括将如上所述剂型给予人或动物的步骤,

[0026] 其中所述剂型的粘膜粘附层粘附于胃壁或胃肠道的其他区域, 从而防止了所述剂型过早的胃排空、十二指肠排空、肠道排空、或结肠排空; 并且

[0027] 所述药学活性物质以 pH 响应性和时间依赖性方式释放到胃肠道。

附图说明

[0028] 图 1 : 示意性表示了根据本发明的多层粘膜粘附性剂量递送系统 (MMDDS), 其掺入

到 (i) 片剂基质或 (ii) 胶囊。

[0029] 图 2 :示意性表示了本发明双剂型的配制。

[0030] 图 3 :示意性表示了 MMDDS 的配制。

[0031] 图 4 :显示了制备本发明剂型的粘膜粘附性的膜的方法。

[0032] 图 5 :示意性表示了制备本发明剂型的过程中使用的静电纺丝工艺。

[0033] 图 6 :显微照片,显示了典型的静电纺丝 PVA 纤维(加载了药物)。

[0034] 图 7 :示意性表示了水平静电纺丝工序。

[0035] 图 8 :示意性表示了 PVA 纳米纤维膜的交联工艺。

[0036] 图 9 :表示了典型的力 :距离曲线,显示将粘膜粘附性的膜(配方 8)与模拟的胃膜剥离所需的最大力量。

[0037] 图 10 :图示了在模拟的胃液 (SGF) 中、12 小时时间段内将粘膜粘附性的膜与模拟的胃膜剥离所需的力。

[0038] 图 11 :图示了在模拟的肠液 (SIF) 中、12 小时时间段内将粘膜粘附性的膜与模拟的胃膜剥离所需的力。

[0039] 图 12 :图示了对于聚乙烯醇 (PVA) 和聚环氧乙烷 (PEO) 纤维苯海拉明 (DPH) 的药物包封率百分数。

[0040] 图 13 :显示加载了利福平和异烟肼的纳米纤维的药物包封率。

[0041] 图 14 :显示 a) 配方 3-5 在 pH6.8±0.1、37±0.5℃和 b) 配方 8-10 在 pH1.2±0.1、37±0.5℃的药物释放谱。

[0042] 图 15 :显示 a) 配方 1、b) 配方 2、c) 配方 3、d) 配方 4 和 e) 配方 5 的扫描电镜显微照片。

[0043] 图 16 :显示 a) 配方 6、b) 配方 7、c) 配方 8、d) 配方 9 和 e) 配方 10 的扫描电镜显微照片。

[0044] 图 17 :显示 a) 纯 PVA、b) 配方 1、c) 配方 2、d) 配方 5 的 FTIR 图谱。红色箭头表示与 PVA 的 C-OH 伸展(stretching)相关的在 1380cm⁻¹和 1030cm⁻¹处的透射谱带;绿色箭头表示与 PVA 中的 O-H 键合相关的在 700cm⁻¹处的透射谱带,蓝色箭头表示与通过交联形成的 C-O-C 基团相关的在 1150cm⁻¹处的透射谱带。

[0045] 图 18 :表示典型的应力 - 应变纳米拉力谱,其中 a) 是确定杨氏模量的斜坡直线部分;b) 表示样品的断裂点。

[0046] 图 19 :垂直条形图,各表示配方 1-10 这 10 个配方之间在下述参数的变动:a) 杨氏模量 (E;MPa);b) 屈服应力 (σ_y ;MPa);c) 极限强度 (σ_u ;MPa);d) 极限应变 (ϵ_u);e) 韧性 (u_f ;J/cm⁻³)。

具体实施方式

[0047] 本文描述了用于释放药学活性物质的 pH 响应性和粘膜粘附性药物剂型。所述剂型包括用于位点特异性粘膜粘附的粘膜粘附层,水不溶性外层,和用于位点特异性递送的包含一种或多种药物、药学活性物质或生物活性物质的中间层。不同的层执行不同的功能从而使产生的药物递送系统能够在特定的时间段内并以特定的药物释放方式、递送药物至特定位点。

[0048] 所述剂型可具有两个或更多个中间层,各中间层包含至少一种活性物质。粘膜粘附层也可包含一种或多种活性物质。将多种活性物质掺入一个剂型中使得方案更容易实施(easier doing regimes),也更可能获得患者顺应性。

[0049] 所述剂型可以配制为用于口服或口腔药物递送,具体地,可以配制为用于口服递送以释放活性物质至胃肠道中。

[0050] 所述层中的每一个通常为聚合物膜的形式。聚合物膜可以由一种或多种天然和/或合成的聚合物、均聚物和/或共聚物制成。具体地,天然聚合物可以是多糖和/或糖聚合物,合成聚合物可以是亲水或疏水可膨胀或可侵蚀的聚合物、粘膜粘附性聚合物、和/或刺激响应性聚合物。可选择刺激响应性聚合物以将药物剂型靶向胃肠道的特定区域,如胃区或肠区。形成膜的特别合适的聚合物是聚环氧乙烷(PEO)、聚乙烯醇(PVA)、乙基纤维素(EC)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)、聚乳酸(PLA)、聚甲基丙烯酸酯、聚己内酯、聚酯和聚酰胺。可选择(多个)层中的至少一层的一种或多种聚合物从而使药物剂型响应于pH,并因此促进活性物质向特定区域的递送。聚合物可交联从而推迟和延长(一种或多种)活性物质从剂型中释放。通过与多种离子即钙和锌离子化学交联将交联引入聚合物网络。交联剂可以是戊二醛(特别是戊二醛蒸气)、甲醛和/或电解质或选自霍夫迈斯特系列(Hofmeister Series)的盐。除化学交联外,也可用微波或UV照射来实现聚合物交联。引入的交联形成不溶性的网格,从而减缓和延长了活性物质的释放。也可选择能够包封和调节活性物质释放的聚合物。

[0051] 粘膜粘附层通常是由至少一种粘膜粘附聚合物形成的聚合物膜,所述粘膜粘附聚合物诸如聚丙烯酸、壳聚糖、果胶、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或羟乙基纤维素(HEC)。在使用中,药物剂型粘附于胃壁或胃肠道的其他区域,因此,根据粘附的位点,防止了过早的胃排空、十二指肠排空、肠道排空、或结肠排空。在胃中的时间增加保证了剂型在被排出之前释放出全部的活性物质剂量。

[0052] 如上所述,粘膜粘附层可包含至少一种活性物质。粘膜粘附层还可包含渗透增强剂以改善口服生物可用度较差的活性物质的生物可用度。合适的渗透增强剂是壳聚糖、月桂基硫酸钠(阴离子表面活性剂)、癸基三甲基溴化铵(阳离子表面活性剂)等。粘膜粘附层也可包含一种或多种刺激响应性聚合物,所述聚合物将剂型靶向胃肠道特定区域诸如胃区或肠区,并且使(一种或多种)活性物质能够在胃肠道内的特定位点被吸收,(从而)使生物活性物质能够在靶位点局部作用。粘膜粘附层使得剂型在使用中粘附于胃壁或GIT的其他区域,从而,根据粘附的位点,防止了过早的胃排空、十二指肠排空、肠道排空、或结肠排空。

[0053] 水不溶性外层保证了活性物质的单向释放,并且保护酸和/或酶敏感的活性物质诸如蛋白和肽类在胃肠道内不被酸和/或酶降解。由于单向释放,在吸收位点的局部药物浓度将得到增加,因此增强了口服生物可用度较差的活性物质的吸收有效性。外层可由一种或多种天然和/或合成的疏水聚合物形成,诸如聚酰胺、乙基纤维素(EC)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚丙烯腈、聚环氧丙烷或聚己内酯。可选择聚合物从而使剂型在使用中响应于pH,因此促进(一种或多种)活性物质至所需作用位点或吸收位点的精确递送,和/或选择聚合物以使其以时间依赖性方式粘附在人体或动物体的特定区域内,因此促进活性物质至所需作用位点或吸收位点的精确递送。外层还可包含一种或多种酶抑制剂。

[0054] 活性物质可以是任何合适的药物或生物活性化合物,诸如抗炎药、皮质类固醇、止

泻剂、阿片类药物、免疫抑制剂、抗生素、止吐药、抗真菌药、抗病毒药、抗疟疾药、抗结核药、抗逆转录病毒药物、抗高血压药、蛋白、肽、化疗药、诊断剂、益生菌、益生元、多种维生素剂、矿物质、微量元素、植物营养素、蛋白、肽、等。具体地,活性物质可以是水溶性较差的药物或窄吸收窗药物,诸如无环鸟苷、二膦酸盐、卡托普利、呋塞米、二甲双胍、加巴喷丁、左旋多巴、巴氯芬或环丙沙星等、或它们的组合。

[0055] 活性物质可掺入中间层的膜中。活性物质也可掺入粘膜粘附层的膜中。通常选择能够包封和调节活性物质的释放的聚合物用于形成包含活性物质的多层膜。活性物质从中间层的释放取决于所用的交联剂、交联剂的离子化程度、溶液 pH、干聚合物与胃蛋白酶的比率、以及交联程度。

[0056] 活性物质可以微米结构和 / 或纳米结构诸如微米和 / 或纳米纤维的形式掺入到膜中,所述结构通常由静电纺丝形成。静电纺丝是一种高效的膜制备工艺,可用于组装包含纳米至微米范围的纤维直径的纤维聚合物膜。静电工艺方法使用高压电场将一定极性的电流注入到聚合物溶液 / 熔融物中,使该溶液 / 熔融物朝相反极性的收集表面加速,从而形成固体纤维。静电纺丝(形成)的纤维基质具有表面积相对较大的三维孔隙结构。良好的纤维形成要求溶液参数和静电纺丝构型(configuration)的优化。静电纺丝过程中的控制性参数影响药物从膜基质中的释放模式。以这种方式,可定制静电纺丝膜基质以实现所需的药物释放模式。用于静电纺丝的聚合物诸如聚苯胺、聚乙炔、聚吡咯等,和(一种或多种)活性物质、溶剂和辅料一起,以溶液、悬液、乳液或熔融物形式混合,可施加从约 1-20kV 的电压至聚合物溶液、悬液、乳液或熔融物形式。可通过直接溶解、悬浮或以乳液形式将活性物质掺入。用于制备静电纺丝溶液的合适溶剂包括水以及有机和无机溶剂。典型的辅料是增塑剂、表面活性剂和 / 或消泡剂。还可使用催化剂,包括但不限于,酸诸如盐酸、乙酸和甲酸。

[0057] 图 1 代表 a) 水不溶性聚合物层,涂覆包含水溶性较差的聚合物的多成分膜药物递送系统(MMDDS),作为本发明剂量系统的例子。在所述涂层中掺入酶抑制剂诸如胃蛋白酶抑制剂(针对胃蛋白酶)将防止 MMDDS 在胃肠道(GIT)中的酶促降解;b) 含有一种或多种药物的静电纺丝纤维层(一个或多个);和 c) 薄膜浇铸的粘膜粘附层,使膜系统能够粘附于 GIT 粘膜。将渗透增强剂诸如壳聚糖掺入到该层中以进一步改善口服效率较低的药物口服生物可用度。该层中的 pH 响应性聚合物将系统靶向 GIT 的特定区域。MMDDS 可掺入(i) 剂片中,(d) 代表周围的片剂基质,其中含有用于保护和靶向 MMDDS 的各种 pH 响应性聚合物;或掺入(ii) 通过 MMDDS 滚动而形成的胶囊。

[0058] 可通过用 pH 聚合物层将上述两种药物剂型连接在一起而将它们组合,所述 pH 聚合物层使两种剂型在消化后分离。例如,一种剂型可递送活性物质至胃肠道的胃区,第二剂型可递送活性物质至胃肠道的肠区(图 2)。

[0059] 操纵粘膜粘附层响应于 pH 将使这些系统能够延长药物在特定吸收位点的释放,因此保持稳定的血浆药物浓度。该 MMDDS 将包含能够进行位点特异性药物递送的胃和肠成分。

[0060] 活性物质从中间静电纺丝层的释放受几个因素控制,包括所用的交联剂、交联剂的离子化程度、溶液 pH、干聚合物与交联剂的比率、以及交联程度。

[0061] 下文非限制性实施例将更详细地描述本发明。

[0062] 实施例

[0063] 材料

[0064] 本研究中使用的聚合物是聚丙烯酸 (PAA)、果胶 (PEC) 经典 Cu701 (Herbstreith&Fox KG)、PEC 经典 AM901、壳聚糖 (CHT)、聚乙烯醇 (PVA) ($M_w=88000\text{g/mol}$)、PVA ($M_w=13000-28000\text{g/mol}$ 和 $M_w=124000-186000\text{g/mol}$)、聚环氧乙烷 (PEO) WSR205 和 301 以及羟丙基纤维素 (HPC)。苯海拉明 (DPH) 用作模型药物。六亚甲基二胺 (HMD)、氢氧化钠 (NaOH)、己烷、环己烷和癸二酰氯 (SC) 用于合成聚酰胺 6, 10。掺入消泡剂硅酮以防止膜中形成气泡。掺入甘油作为增塑剂。透析平片膜 $M_w=12000-14000\text{g/mol}$ (Spectrum Laboratories) 用作模拟胃膜。溶剂包括去离子水、0.1M 乙酸和 85% 甲酸。

[0065] 膜形成方法

[0066] 制备了多层膜药物递送系统 (MMDDS), 由粘膜粘附层、含药层和水不溶性涂覆层组成。如图 3 所示组装 MMDDS。

[0067] 粘膜粘附层

[0068] 对于粘膜粘附层, 研究了 PAA 和 PEC 经典 CU701 或 CHT 的组合。将聚合物溶解在它们各自的溶剂中, 然后以表 1 所示的各种比率混合。然后在模子中浇铸粘膜粘附层, 干燥 24 小时 (图 4)。

[0069] 表 1 : 用于制备粘膜粘附层的聚合物混合物的比率

[0070]

配方	聚合物 A 比率	聚合物 B 比率
pH6.8 中	壳聚糖 (2%)	PAA (4%)
1	1	1
2	1	0
3	1	2
4	2	1
5	1	4

[0071]

配方	果胶 (4%)	PAA (4%)
pH1.2 中		
6	1	1
7	1	0
8	1	2
9	2	1
10	1	4
11	4	1

[0072] 载药静电纺丝纤维层

[0073] (i) 对于静电纺丝膜,研究了聚合物包括聚乙烯醇 (PVA) Mw (13000-23000) 和 Mw (88000)、87-89% 水解的 PVA (平均 Mw: 146000-186000)、以及聚环氧乙烷 (PEO) WSR205 和 301。制备了 10% 和 30% 的 PVA 溶液和 3% 的 PEO 溶液。初步的静电纺丝研究得到的膜形成较差,因此将增塑剂甘油以聚合物:增塑剂 2:1 的比率掺入到静电纺丝溶液中。此外,改变了所用的聚合物溶剂以确定溶剂对膜形成的影响。研究了包括水和水:异丙醇比率的溶剂。通过将模型药物盐酸苯海拉明 (DPH) 溶解到聚合物溶液中然后静电纺丝来尝试加载药物。对聚合物溶液施加预定的电压,然后静电纺丝一段时间,该时间段足够产生可接受的膜。如图 5 所示将纤维直接纺丝到粘膜粘附层。图 6 表示静电纺丝 PVA 纤维的典型直径,即直径范围为 30-160 μm 。

[0074] (ii) 室温条件下在药物各自的溶剂中以表 2 所示的浓度制备药物溶液。一旦获得了澄清的药物溶液,则向溶液中加入抗氧化剂(抗坏血酸)以防止药物的任何降解。然后进一步搅拌抗氧化剂-药物溶液以产生均质溶液。然后将硅酮/吐温 80 加入溶液中,然后加入聚合物。一旦获得均质溶液,如下进行静电纺丝:

[0075] 静电纺丝的装置,如图 7 所示,包括通过铜杆,将由 Glassman High Voltage, INC (High Bridge, NJ, USA) 提供的 20kV 施加至在 5mL Goldline 玻璃吸管中的药物-聚合物溶液。含有药物-聚合物溶液的吸管固定在离收集表面 21-28cm 距离处。由水平静电纺丝装置的 $\pm 1.2\text{mm}$ 大小的毛细管注入溶液,所述毛细管和水平表面的角度是 $10^\circ - 11.5^\circ$ 。静电纺丝纤维收集在与接地反电极相连的铝板上。室温进行静电纺丝,时间范围为 5-8 小时。小心地从铝收集器上取下纤维并在干燥剂存在下存贮在气密容器中直至进一步处理。

[0076] 表 2 载有 INH 和 RIF 的纳米纤维的静电纺丝参数

[0077]

参数	载有 RIF 的纳米纤维	载有 INH 的纳米纤维
溶液参数		
PVA 浓度	8% w/v	10% w/v
PVA 溶液的溶剂	双去离子水	双去离子水
药物浓度	2% w/v	2% w/v
药物溶液的溶剂	弱 HCl 溶液	双去离子水
表面活性剂	吐温 80 5% w/v	未添加
抗氧化剂	抗坏血酸 1% w/v	未添加
消泡剂	未添加	硅酮消泡剂 (1 滴/50mL)
静电纺丝参数		
提供的电压	20kV	20kV
毛细管尖端与收集表面的距离 (d)	28 cm	21-24 cm
毛细管大小	1.2 mm	1.2 mm
毛细管角度 (θ)	11.5°	10°

[0078] 载药 PVA 纳米纤维的交联

[0079] 在 GA 蒸汽存在下进行交联。以 GA:HCl=3:1 的比率将 HCl (32%w/v) 加入 GA 溶液中作为催化剂。然后将 GA-HCl 置于干燥剂罐的靠下部分,用细孔网筛将准确称量的载药 PVA 纤维样品悬置于溶液上方。根据表 3 所示参数交联这些配方。关闭系统以如图 8 所示产生富含蒸汽的环境。使载药膜在室温条件下富含蒸汽的环境中交联 6-24 小时,然后在干燥剂存在下存贮于气密容器中直至进一步处理。

[0080] 表 3 未载药和载药 PVA 纳米纤维的交联变量

[0081]

配方	药物 浓度	PVA 浓度	浓度 GA:HCl (mL)	时间 (小时)
1	-	10% w/v	-	-
2	INH : 2% w/v	10% w/v	-	-
3	INH : 2% w/v	10% w/v	15: 5	24
4	INH : 2% w/v	10% w/v	30:10	12
5	INH : 2% w/v	10% w/v	60: 15	6
6	-	8% w/v	-	-
7	RIF : 2% w/v	8% w/v	-	-
8	RIF : 2% w/v	8% w/v	15: 5	24
9	RIF : 2% w/v	8% w/v	30:10	12
10	RIF : 2% w/v	8% w/v	60: 15	6

[0082] 聚合物涂层

[0083] 合成了缓释(slow release)聚酰胺 6, 10 以进一步获得 MMDDS 的涂覆层。

[0084] 聚酰胺 6, 10 的制备

[0085] 将两个独立的、制备的溶液混合在一起以形成聚酰胺 6, 10。这些包括水(极性)溶液,其含有 10ml 去离子水 (DW),去离子水中添加了 1.75g 六亚甲基二胺 (HMD) 和 0.1g 氢氧化钠 (NaOH)。制备含有等量己烷 (HEX) 和环己烷 (C-HXN) 的非水(非极性)溶液。将 0.63ml 癸二酰氯 (SC) 加入到非水相中。然后逐渐将非水混合物 (HEX、C-HXN、SC) 加入到水溶液 (DW、HMD、NaOH) 中,用玻璃棒搅拌最终的混合物。形成了白色凝胶状物质,继续搅拌直至该物质再也不能吸收溶剂。连续用 200ml 蒸馏水洗涤聚合物三次,然后置于过滤纸上,45° C 干燥。

[0086] 聚合物涂层的制备

[0087] 用甲酸 (85%) 作为溶剂制备聚酰胺 6, 10 溶液。然后将得到的溶液薄膜浇铸,干燥 48 小时(图 3)。

[0088] MMDDS 的粘膜粘附性质

[0089] 为了评价本发明药物递送系统的粘膜粘附,用质构仪(Texture Analyser) TA. XTplus (Stable Microsystems, 英国) 测定了将水合的膜与一部分模拟胃膜分离所需的拉力。将透析平片膜 Mw12000-14000 的(多个)部分固定在探头上,将粘膜粘附性膜的水合部分固定在支架(stand)上。将聚合物膜用模拟胃液 (SGF) (pH1.2) 和模拟肠液 (SIF) (pH6.8) 水合 12 小时,测试它们的粘膜粘附性质。降低探头以使其与模拟胃膜固定物接触,由力:距离曲线确定除去聚合物膜所需的力。试验一式三份以保证结果的准确性。对膜进行如体外药物释放中所述的参数评估。

[0090] 图 9 显示了由 12 小时粘膜粘附性研究获得的典型力:距离曲线。将聚合物膜与模拟胃膜分离所需的最大力可与膜的粘膜粘附性质相关,其中该力越大,则聚合物膜的粘膜粘附性质越强。在 0、2、4、6、8、10 和 12 小时的时间间隔分析样品的粘膜粘附性质。所有的配方都进行了 12 小时研究。然而,配方 1 和 3-5 在 SGF 中 2 小时内发生了解体,因此这些样品仅在 SIF 中进行了分析。配方 6-11 在 SIF 中 2 小时内发生了解体,因此这些样品仅在

SGF 中进行了分析。配方 2(2%壳聚糖膜)在 12 小时中没有解体,图 10 和 11 图示了该配方。12 小时时间段内,壳聚糖膜的粘膜粘附在 SGF 和 SIF 中均保持了一致性(4.96-5.06N.mm)。配方 8 在时间 =0 小时显示出最高的粘膜粘附性质 5.5570N.mm(表 4)。

[0091] 表 4 将粘膜粘附性膜从模拟胃膜剥离所需最大的力

[0092]

配方	聚合物 A 比率	聚合物 B 比率	最大力值(N.mm)
pH 6.8 中	壳聚糖 (2%)	PAA (4%)	
2	1	0	5.0595
3	1	2	4.7087
4	2	1	5.0228
5	1	4	5.0457
pH 1.2 中	果胶 (4%)	PAA (4%)	
6	1	1	5.0652
7	1	0	5.3615
8	1	2	5.5544
9	2	1	5.26225
10	1	4	5.33055
11	4	1	5.14265

[0093] 纳米纤维药物包封率

[0094] 通过将模型药物盐酸苯海拉明 (DPH) 溶解到聚合物溶液中然后静电纺丝来尝试加载药物。1%(w/v)DPH 溶解在聚合物溶液中,然后进行静电纺丝。已知质量的聚合物纳米纤维溶解在缓冲液中并用针对 DPH 制作的标准曲线定量。一式三份进行该测试。

[0095] 为了确定加载了 RIF 和 INH 的 PVA 纳米纤维的 DEE,将准确称量的加载有 RIF 和 INH 的纳米纤维样品分别溶解在 pH1.2 和 6.8 的 100mL 磷酸盐缓冲盐水 (PBS)(37°C)中。药物含量用 UV 分光光度法 (Lambda25, UV/VIS 分光计, PerkinElmer®, Waltham, MA, USA) (参数示于表 5) 分析,并由 PBS 中的药物的标准线性曲线计算。所有测试均一式三份 (N=3),考虑了聚合物和抗氧化剂抗坏血酸的存在。用方程 1 计算 DEE,其中配方中的理论药物 (mg) 作为纤维重量的函数来确定。

$$[0096] \quad \%DEE = \frac{D_a}{D_t} \times 100 \text{ 方程 1}$$

[0097] 其中 %DEE= 包封药物的百分数

[0098] D_a =UV 分光光度法测得的实际药量 (mg)

[0099] D_t = 加入配方中的理论药物 (mg)。

[0100] 表 5 用于确定载有 RIF 和 INH 的 PVA 纳米纤维 DEE 的参数

[0101]

药物	RIF	INH
PBS	pH 1.2; 37°C	pH 6.8; 37°C
波长	237nm	263nm
标准线性曲线	PBS (pH 1.2; 37°C) 中的 RIF	PBS (pH 6.8; 37°C) 中的 INH
R ² 值	R ² =0.9996	R ² =1

[0102] 研究表明,PVA 的 DEE 值显著高于 PEO(PVA 和 PEO 的 DEE 值分别为 93.5% 和 54%), 因此说明 PVA 由于其亲水性而具有更大的包封 DPH 的潜力(图 12)。

[0103] 对于加载了 RIF 和加载了 INH 的 PVA 纳米纤维, 计算出的药物包封值分别为 $95.07 \pm 1.988\%$ 和 $98.77 \pm 1.384\%$ (图 13)。DEE 结果表明纳米纤维的药物加载显著高于纳米颗粒。这可能是由于纳米纤维配制的方法, 其中药物-聚合物溶液的静电纺丝使药物能够包埋在纳米纤维中。RIF 和 INH 的溶解度不同, 应注意 PVA 纳米纤维的 DEE 不依赖于药物的溶解度, 而是通过静电纺丝中所用的参数。

[0104] 体外药物释放研究

[0105] 用 Caleva 溶解设备(型号 7ST; G. B., Caleva Ltd., Dorset, UK) 中的 USP25 旋转叶片方法进行体外药物释放研究。将 MMDDS 暴露于 900ml 的模拟胃液或肠液。将膜应用于体外药物释放研究的叶片方法, 50rpms、12 小时, 37°C ± 0.5 , 对于胃组分 pH 为 1.2, 对于肠组分 pH 为 6.8。每小时取样品, 用 UV 分光光度法(SPECORD40, Jena, 德国) 分析以确定药物吸收以及随后确定药物释放。

[0106] 纳米纤维基质在与溶解介质接触后即溶解。因此, 药物从纤维基质中的释放是即时的。蒸汽引起的 PVA 纤维交联在纤维网络中引入了水不溶性性质, 因此可能增强药物的延时释放。药物从纳米纤维膜中的释放是两步机制, 开始是药物从纤维表面的初始解吸并快速扩散入水相, 然后是药物从固体纳米纤维内的固态扩散 (Leung and Ko, 2011)。

[0107] 进行药物释放研究的所有配方都显示出 INH 和 RIF 的突发释放(burst release), 这可能是由于药物从纳米纤维表面至溶解介质中的初始解吸和快速扩散。然后是药物通过固体 PVA 纳米纤维进行固态扩散, 该过程的速率相对降低, 这是 4 小时后较慢的药物释放速率的原因。相对于交联时间较短的配方(配方 4、5), 交联时间较长的配方(配方 3) 中载有 INH 的纳米纤维膜在 12 小时中显示出较慢的药物释放。配方 3, 在 15mL GA 存在下交联了 24 小时的载有 INH 的纳米纤维, 展现出最理想的药物释放动力学——假零级型释放动力学, 12 小时中释放出 $81.11 \pm 2.35\%$ 。虽然配方 3-5 中交联剂的量增加了, 但交联时间大大减少了从而造成了配方 4 和 5 与配方 1 相比药物释放较快。

[0108] 当考虑加载了 RIF 的配方时, 配方 9 显示出最优的药物释放动力学, 以最受控制的方式在 12 小时中释放了 $59.31 \pm 2.57\%$ 。加载了 INH 和加载了 RIF 的纳米纤维膜的药物释放之间的差异可能是由于各个药物分子的亲水性。INH, 一种亲水性药物分子, 与疏水的 RIF 相比需要更长的交联时间以获得药物延时释放特征。RIF 的疏水性最终导致载有 RIF 的纳米纤维膜比同样的交联数量和时间但载有 INH 的配方的药物释放更慢, 如图 14 所示, 其中配方 3 在 12 小时中释放了 $81.11 \pm 2.35\%$ 的 INH, 而配方 8 在 12 小时中释放了 $46.34 \pm 3.35\%$ 的 RIF。

[0109] 静电纺丝中所用的未载药和载药聚合物溶液的流变学特征

[0110] 聚合物溶液的流变学特征,尤其是粘度,决定了溶液是否能够被静电纺丝,并进一步影响一旦静电纺丝得到的纤维的形态学(诸如大小)和质量。几个研究已表明,聚合物溶液仅在最适的聚合物浓度或溶液粘度范围内才可静电纺丝。如果聚合物溶液太稀,则聚合物纤维在到达收集表面之前即断裂为液滴。当溶液太浓时,由于粘度非常高而不能形成纤维 [11;18]。在所述范围内增加聚合物浓度导致形成的纳米纤维直径增加 [11]。

[0111] 通过对载药和未载药的聚合物溶液的流变学分析而测定的各自的粘度列于表 6。如表中所示,加入 RIF 引起 8%w/v PVA 溶液的粘度大大增加。在初步的研究中,当 RIF 加入 10%w/v 溶液时,粘度的增加落入 PVA 溶液静电纺丝的最适粘度范围之外。这要求降低将载有 RIF 的溶液中的 PVA 浓度从 10%w/v PVA 降至 8%w/v PVA 溶液,后者具有更好的静电纺丝特征。此外,在载有 RIF 的 PVA 溶液中掺入吐温 80 引起粘度的进一步降低,从而进一步改善了溶液的静电纺丝特征。加入 INH 使聚合物浓度轻微增加,对形成的纤维的形态学或直径没有很大影响。

[0112] 表 6 加入药物和 / 或辅料对静电纺丝中所用 PVA 溶液的粘度的影响

[0113]

溶液参数	100/s 剪切速率时的粘度 (mPas)
10% ^{w/v} PVA	830.53±26.41
10% ^{w/v} PVA + 2% ^{w/v} INH	945.29±5.62
8% ^{w/v} PVA	443.14±13.90
8% ^{w/v} PVA + 2% ^{w/v} RIF	707.27±13.60
8% ^{w/v} PVA; 2% ^{w/v} RIF + 吐温 80	647.92±10.31

[0114] 纳米纤维膜系统的表面形态学和网络密度

[0115] 扫描电子显微镜评价发现纤维是实心、均匀和圆柱形的,表面无孔,方向随机。纤维的表面没有孔主要是取决于所用的溶剂类型,即水,其挥发性相对较低,因此防止了孔隙的形成。纳米纤维上没有表面孔隙防止了药物甚至更高的突发释放速率,这种更高的突发释放速率是所有静电纺丝纳米纤维的特征 [17]。如前所述,当比较图 15a 和 16a 时,清楚地看到增加聚合物浓度引起纤维直径增加这一概念。当聚合物浓度由 8%w/v (图 16a) 增加到 10%w/v PVA (图 15a) 时,观察到纤维直径由 297.5±29.47nm 增加到 345.00±30.41nm。

[0116] 图 16a 和图 16b 之间的比较显示了分别为未加载 RIF 和加载了 RIF 的纳米纤维中纤维直径由 297.5±29.47nm 至 631±57.78nm 的显著增加。直径的增加与载有 RIF 的 PVA 溶液的粘度的大幅增加相关。载有 RIF 的纳米纤维以杂乱无序的方式沉积在铝收集器上,纤维结构中有很多弯曲和扭结,相比之下沉积在未载药纳米纤维中的纤维更直也更均一。图 15a 和图 15b 之间的比较表明,INH 的加入给纤维形态学和纤维直径带来的差别是可忽略的。仅显示了直径由 345.00±30.41nm 至 372.5±28.61nm 的轻微增加。

[0117] 在交联和未交联的纳米纤维膜中显示出纳米纤维堆积的差别。交联的“收缩的”纳米纤维产生更密集的膜,其中纳米纤维堆积更紧密,示于图 15c-15e 和图 16c-16e。这进一步促进了交联的纳米纤维的药物延时释放特征。在独立的纳米纤维之间接触的点,交联引

起纤维“融合”在一起,证实交联不仅发生在单个纳米纤维内,而且还发生在独立的纳米纤维之间。

[0118] 由于纳米纤维交联而产生的 PVA:GA 结构性相互作用

[0119] 用 FTIR 来评价由于交联而产生化学和物理相互作用的可能性。并且,如果我们考虑聚合物水溶液的静电纺丝过程,则会想要确定原始的聚合物的性质被改变的程度有多少。非交联 PVA 纳米纤维产生的 FTIR 谱(图 17b)的研究表明,静电纺丝工艺对赋予分子间或分子内排布的影响很小,与纯 PVA 相比(图 17a),没有观察到谱带移位或增强。

[0120] 另一方面,交联对建立分子间或分子内交联有影响,由谱带强度的变化可看出。如图 17 所示,用 GA 交联 PVA 是通过在典型的 PVA 结构 -OH 和 GA 分子的 -C- 之间形成 -C-O-C- 而发生的。如 17c 和 17d 所示,指示 C-OH 键合的 1380cm^{-1} 和 1030cm^{-1} 处的透射谱带(用红色箭头高亮),以及指示 O-H 键的 700cm^{-1} 处的透射谱带(用绿色箭头高亮),在交联后强度降低。在 1150cm^{-1} 处出现峰/肩(用蓝色箭头高亮)指示在交联反应过程中形成的 -C-O-C- 键。另外, 800cm^{-1} 和 1720cm^{-1} 处的透射谱带的加强分别指示 CH 平面外受弯(out of plane bending)和 C=O 键,是 GA 的特征。这些结果表明 PVA 分子结构中 C-OH 键的递减使 C-H 烷基基团递增,因此确证发生了 PVA 和 GA 之间的交联。载有 INH 的 PVA 纳米纤维的 FTIR 谱中发现另外的峰(图 17c),而在未载药 PVA 纳米纤维的图 17d 谱中不存在该另外的峰,该另外的峰指示 INH 的存在。

[0121] 交联和未交联的纳米纤维膜的拉力性质和杨氏模量

[0122] 材料的应力-应变关系高度依赖于聚合物链的柔性和材料的强度。当仅需要少量的应力来产生大量的应变时,认为材料是柔性的,此时杨氏模量,即应力-应变曲线的线性部分的斜率,如图 18 所示,将相对较小。当极限强度,即应力-应变曲线的最大点,相对较高时,认为该材料比其他材料强度大。表 7 列出了以下参数的平均实验值:杨氏模量 (E),屈服应力 (σ_y) (应力-应变曲线上应力的最大点,在该点发生可察觉的形变但应力没有任何可察觉的增加),极限强度 (σ_u) (材料可承受的最大应力),极限应变 (ϵ_u) 和韧性 (u_f)。

[0123] 表 7 由交联的和未交联的纤维的纳米拉力分析获得的实验值

[0124]

配方	E (MPa)	σ_y (MPa)	σ_u (MPa)	ϵ_u	u_f (J/cm ³)
1	401.295	8.555	10.78	0.399	3.89
2	91.330	3.960	4.860	0.4455	1.465
3	254.755	8.375	9.845	0.2595	0.81
4	253.155	6.220	8.710	0.4370	2.970
5	283.440	6.465	9.245	0.5605	4.320
6	111.545	2.31	3.745	0.609	1.63
7	37.695	1.495	3.755	1.3130	3.990
8	267.865	3.965	4.535	0.0400	3.965
9	284.98	2.575	7.90	0.206	0.88
10	189.760	4.750	6.335	0.6280	3.545

[0125] 如图 19 所示,加入药物引起了 PVA 纳米纤维杨氏模量的大幅减少,这与纳米纤维膜弹性的增加相关。弹性增加可能是由于药物对纳米纤维有增塑效果。

[0126] 当静电纺丝不同浓度的 PVA 时,未交联的载药纳米纤维在弹性性质方面表现出较高的变异性。对于从 10%w/V 和 8%w/V 浓度的 PVA 溶液静电纺丝的纤维,分别获得了

91.330±4.67MPas 和 37.695±6.02MPas 的杨氏模量。弹性的这种变异性可能是由于图 15b 和 16b 所示的不同的纤维直径。未交联的载药纳米纤维表现出比交联的载药纳米纤维高的弹性性质。这可能是由于纳米纤维滑过彼此并沿着拉力拉伸轴(tensile pull axis)排列。交联在纳米纤维的弹性方面显示出明显的下降,可能是由于在单独的纳米纤维之间形成的交联造成纳米纤维不能滑过彼此,因此增加了纳米纤维的刚度。

[0127] 加入 INH 引起纳米纤维极限强度的显著下降,由 10.78±1.26MPas 下降至 4.86±0.20MPas,而 RIF 的加入显示出材料极限强度的轻微变化。交联改善了载药纳米纤维的强度,对于载有 RIF 的纳米纤维,由 3.755±0.015MPas 增加到 4.535±0.345MPas 至 7.92±0.02MPas 的极限强度范围;对于载有 INH 的纳米纤维,由 4.86±0.2MPas 增加到 8.71±1.12MPas 至 9.245±0.415MPas 的极限强度范围。

[0128] 虽然交联改善了载药样品的极限强度和刚度,载有 RIF 的纳米纤维膜的交联产生了非常脆的膜,因为它们在较低的应变值时即拉伸断裂。

[0129] 结论

[0130] 本研究探索了利用膜系统来改善吸收较差的药物或酶敏感性生物活性物质的口服生物可用度的可能性。显示通过将粘膜粘附性质掺入药物递送系统中,膜化的药物递送系统具有增加药物胃滞留时间的可能性。本申请还描述了静电纺丝技术的一种新型方式(approach)。证明静电纺丝在制造载药 PVA 纳米纤维中是通用的技术,对于延时药物递送很理想。用 GA 蒸汽进行交联来改性产生了毒性相对较小的 PVA 纳米纤维,其具有的性质对于延时药物递送是很理想的。PVA 纳米纤维显示出良好的药物加载能力和药物释放动力学,这些是药物递送中重要的因素;PVA 纳米纤维还显示出纳米纤维膜总体强度的改善。

[0131] 参考文献

[0132] 1Grabovac V, Föger F, Bernkop-Schnürch A. Design and in vivo evaluation of a patch delivery system for insulin based on thiolated polymers, *International Journal of Pharmaceutics* 348 (2008) 169-174.

[0133] 2Helliwell M. The use of bioadhesives in targeted delivery within the gastrointestinal tract, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11 (1993) 221-251

[0134] 3Davis SS. Formulation studies for absorption windows, *Drug delivery technology*, 10, No4, (2005).

[0135] 4Shen Z and Mitragotri S. Intestinal Patches for Oral Drug Delivery, *Pharmaceutical Research*, 19, No4, (2002).

[0136] 5Nakamura K, Nara E, Akiyama Y. Development of an oral sustained release drug delivery system utilizing pH-dependant swelling of carboxyvinyl polymer, *Journal of Controlled Release* 111 (2006) 309-315

[0137] 6Stamatialis DF, Papenburg BJ, Girones M, Saiful S, Bettahalli SNM, Schmitmeier S, Wessling M. Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering, *Journal of Membrane Science* 308 (2008) 1-34.

[0138] 7Patel JK, Patel MM. Stomach Specific Anti-Helicobacter Pylori Therapy: Preparation and Evaluation of Amoxicillin-Loaded Chitosan Mucoadhesive

Microspheres, *Current Drug Delivery*, 4(2007), 41-50.

[0139] 8Guggi, D. et al. Systemic peptide delivery via the stomach: In vivo evaluation of an oral dosage form for salmon calcitonin. *Journal of Controlled Release* 92, (2002) 125-135.

[0140] 9. Schmitz T, Leitner VM, Bernkop-SchnüA. Oral Heparin Delivery: Design and In Vivo Evaluation of a Stomach-Targeted Mucoadhesive Delivery System, Published online in Wiley InterScience. (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jps.20311

[0141] 10. Eiamtrakarn S, Itoh Y, Kishimoto J, Yoshikawa Y, Shibata N, Murakami M, Takada K. Gastrointestinal mucoadhesive patch system (GI-MAPS) for oral administration of G-CSF, a model protein, *Biomaterials*, 23(2002) 145-152.

[0142] 11. Sill TJ, von Recum HA. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering, *Biomaterials* 29(2008) 1989-2006.

[0143] 12. Frenot A and Chronakis IS. Polymer nanofibers assembled by electrospinning, *Current Opinion in Colloid and Interface Science* 8(2003) 64-75.

[0144] 13. Kim TG, Lee DS, Park TG. Controlled protein release from electrospun biodegradable fiber mesh composed of poly(caprolactone) and poly(ethylene oxide), *International Journal of Pharmaceutics* 338(2007) 276-283.

[0145] 14. Schmaljohann D. Thermo- and pH responsive polymers in drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews* 58(2006) 1655-1670.

[0146] 15. Hennink WE, van Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design Hydrogels, *Advanced Drug Delivery Reviews* 54(2002) 13-36.

[0147] 16. Rastogi R, Sultana Y, Aqil M, Ali A, Kumar S, Chuttani K, Mishra AK. Alginate microspheres of isoniazid for oral sustained drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 334(2007) 71-77.

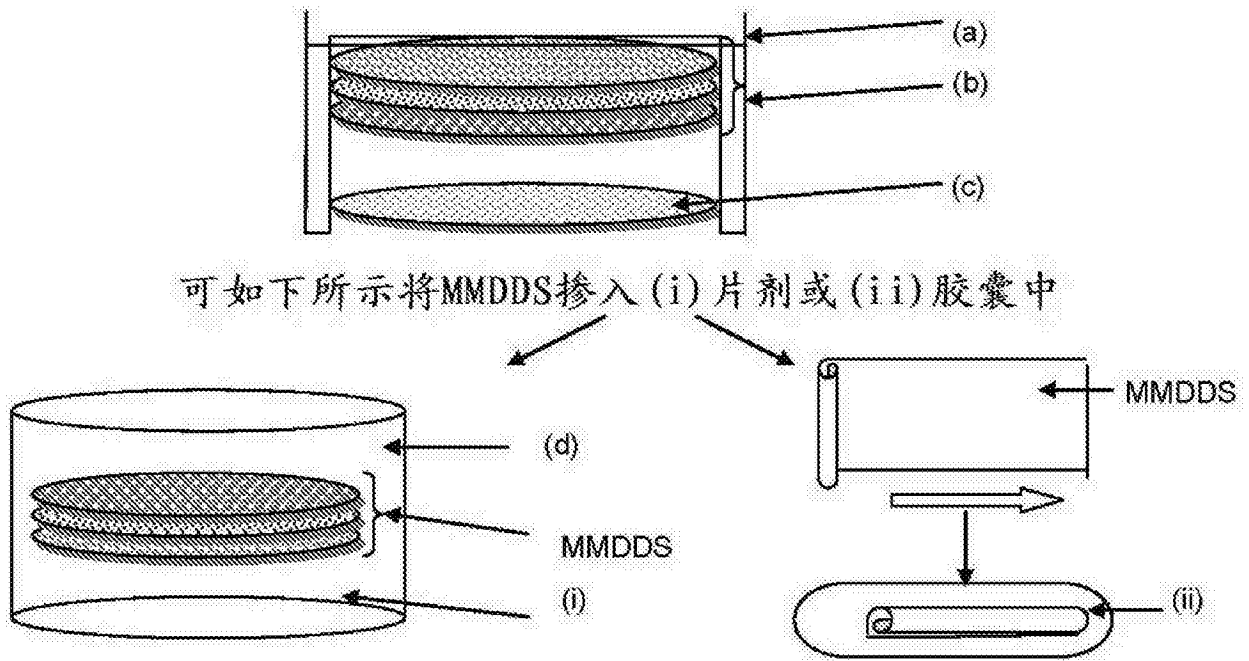


图 1

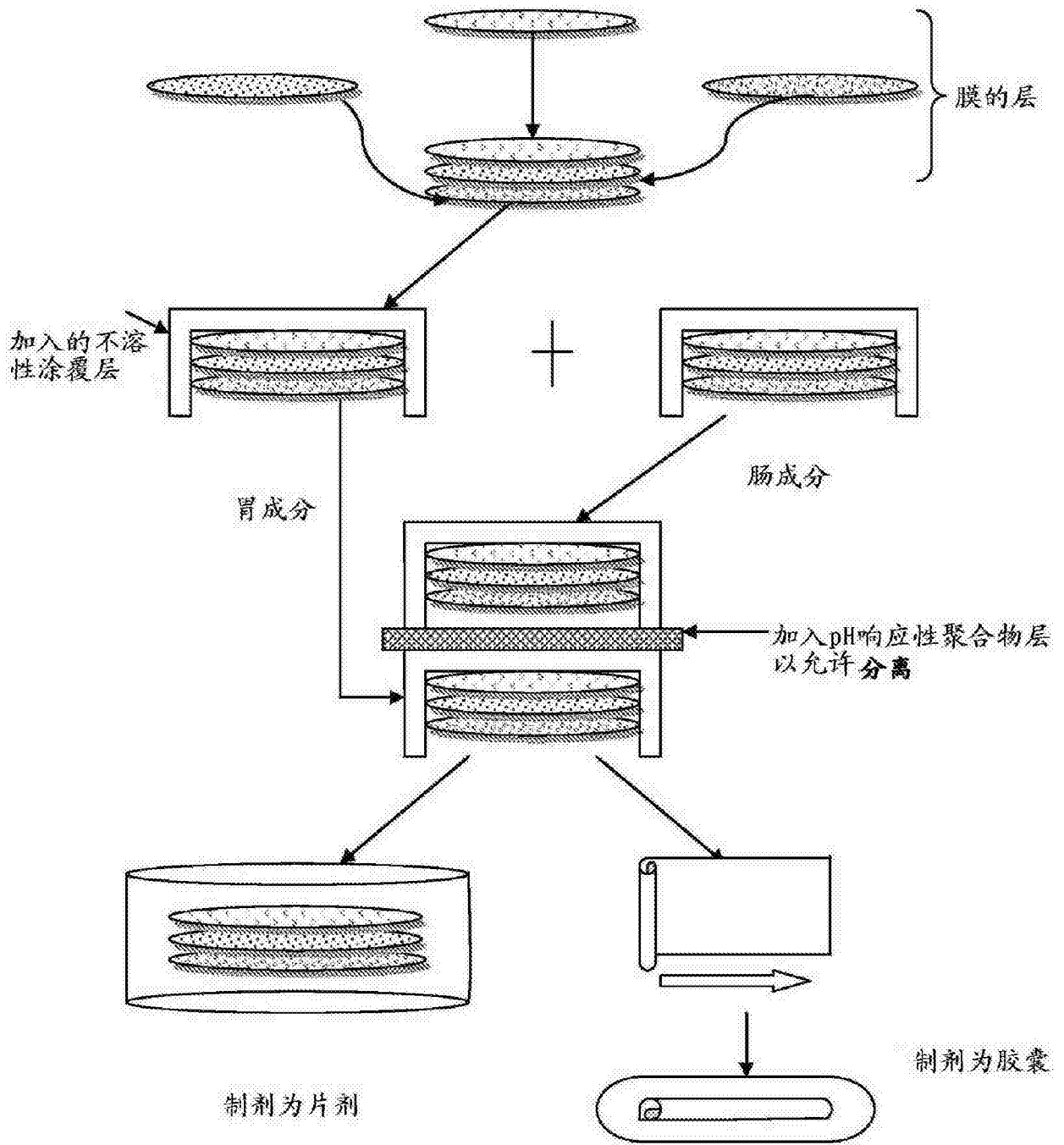


图 2

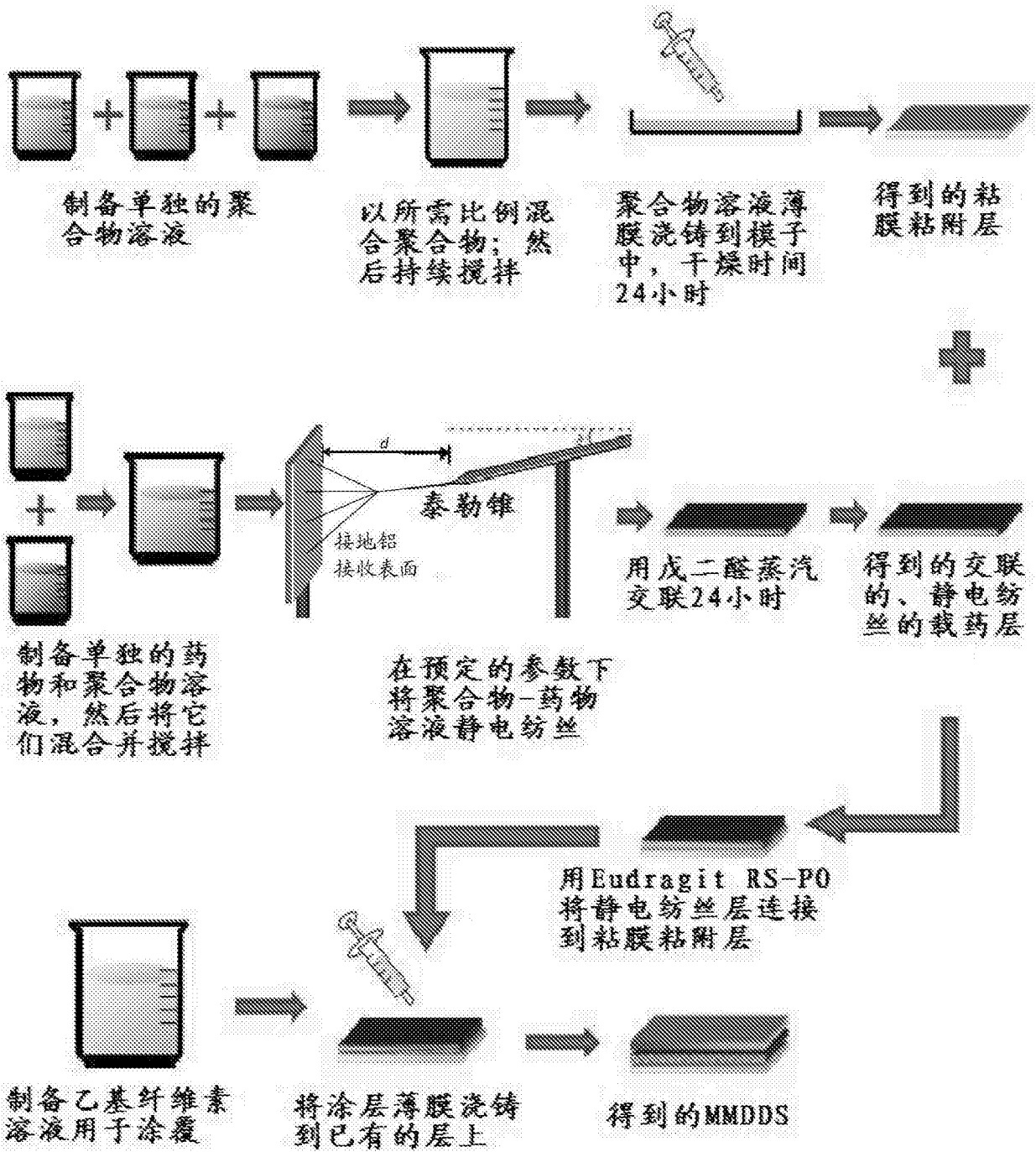


图 3

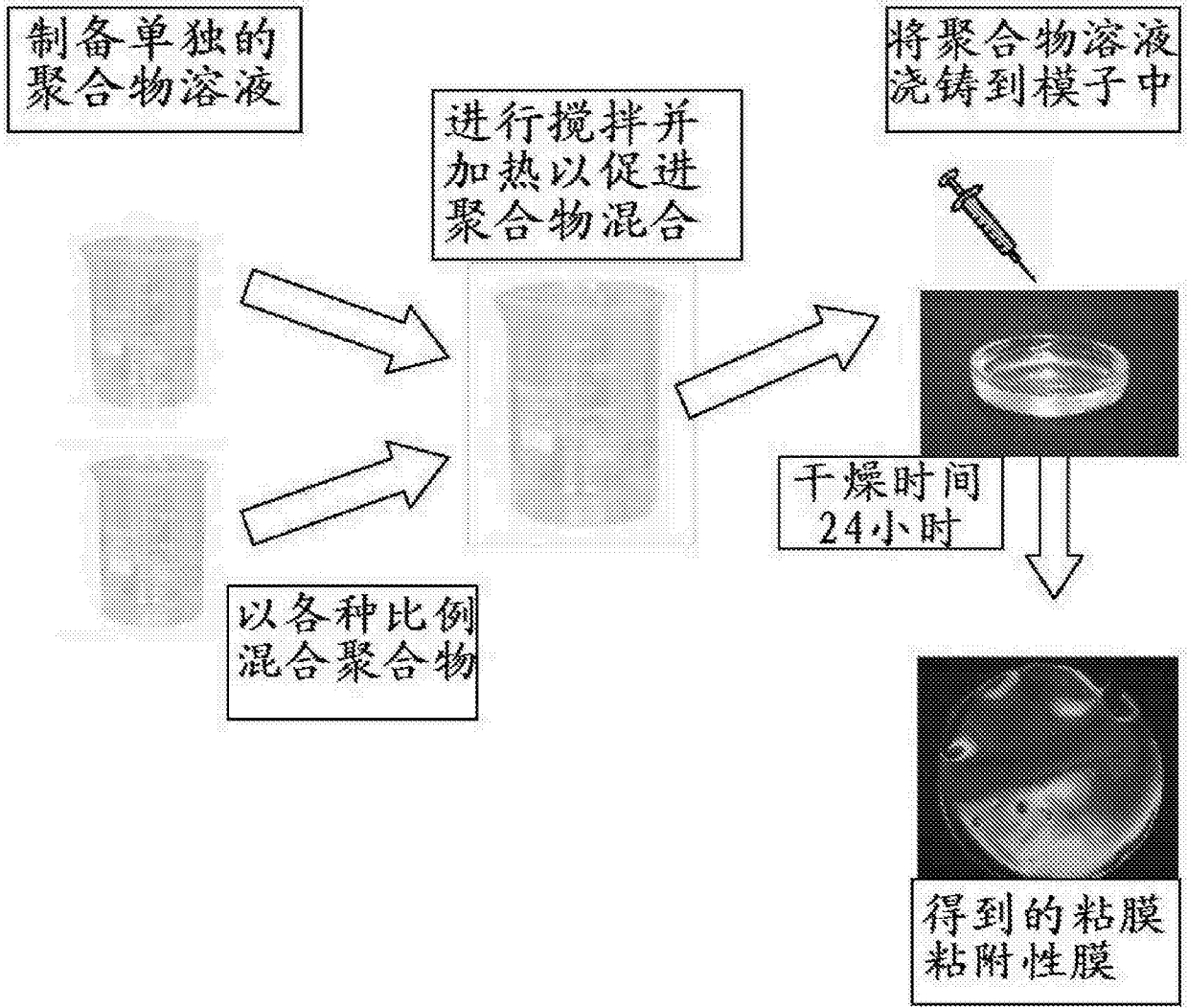


图 4

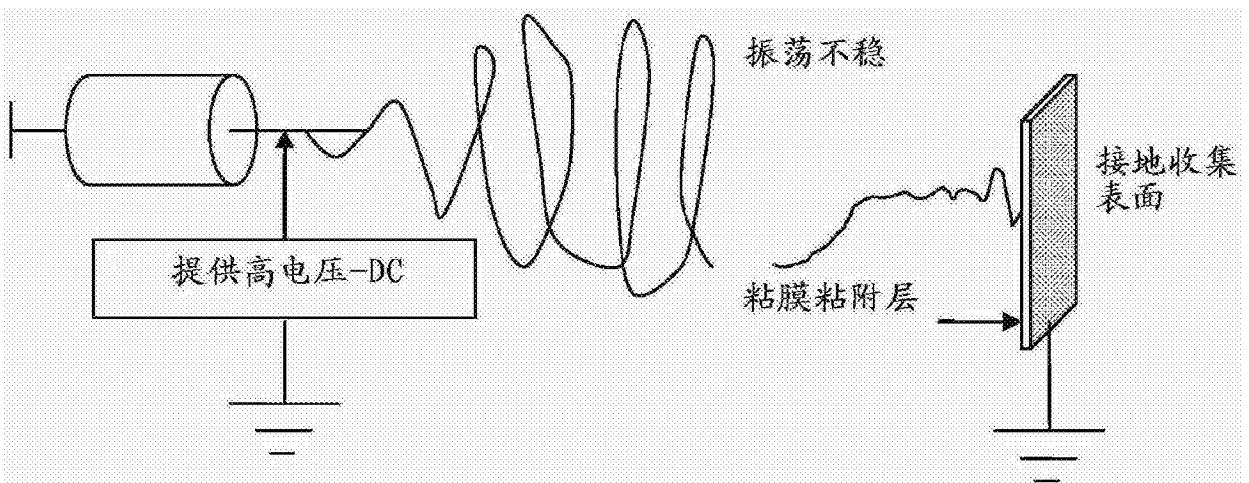


图 5

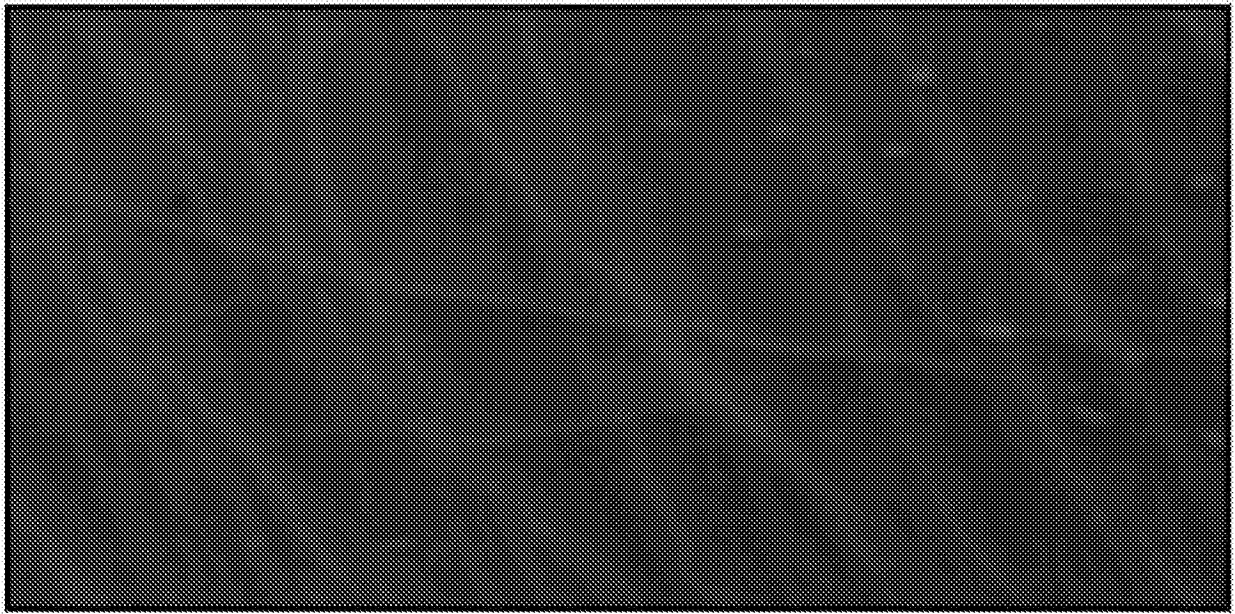


图 6

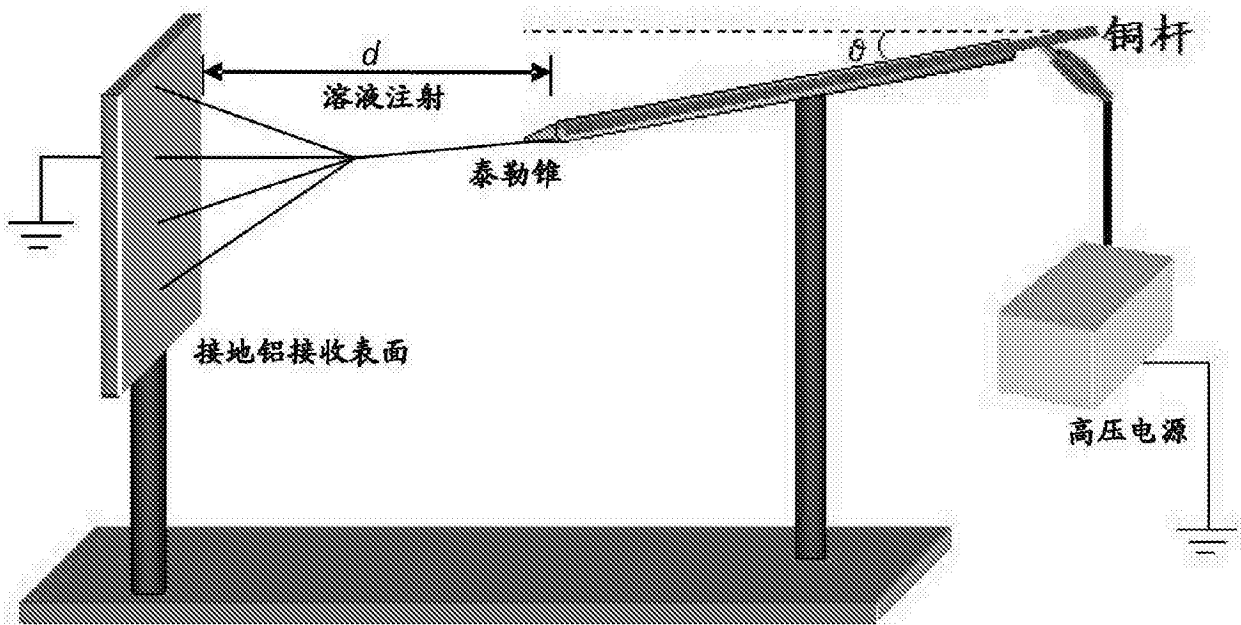


图 7

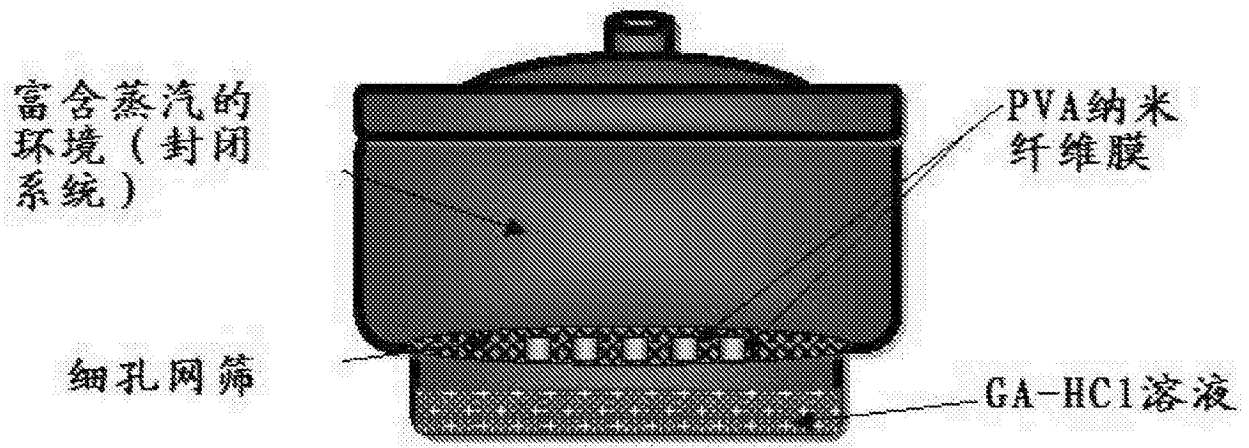


图 8

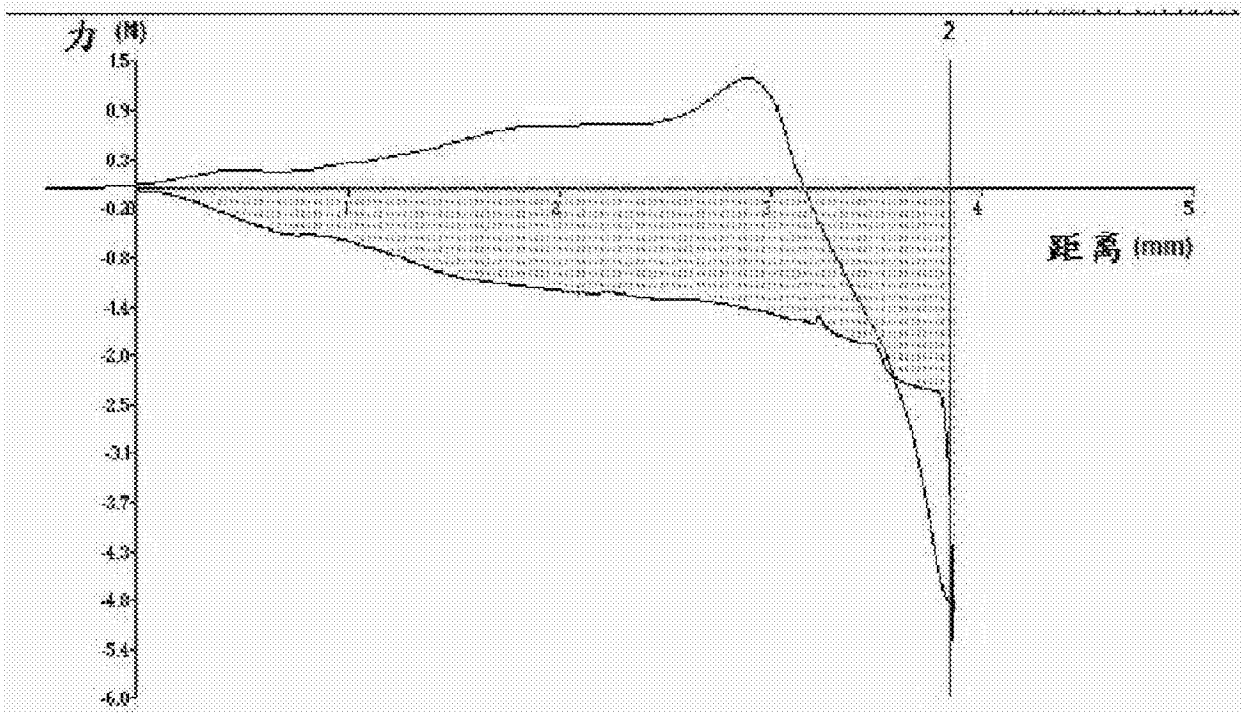


图 9

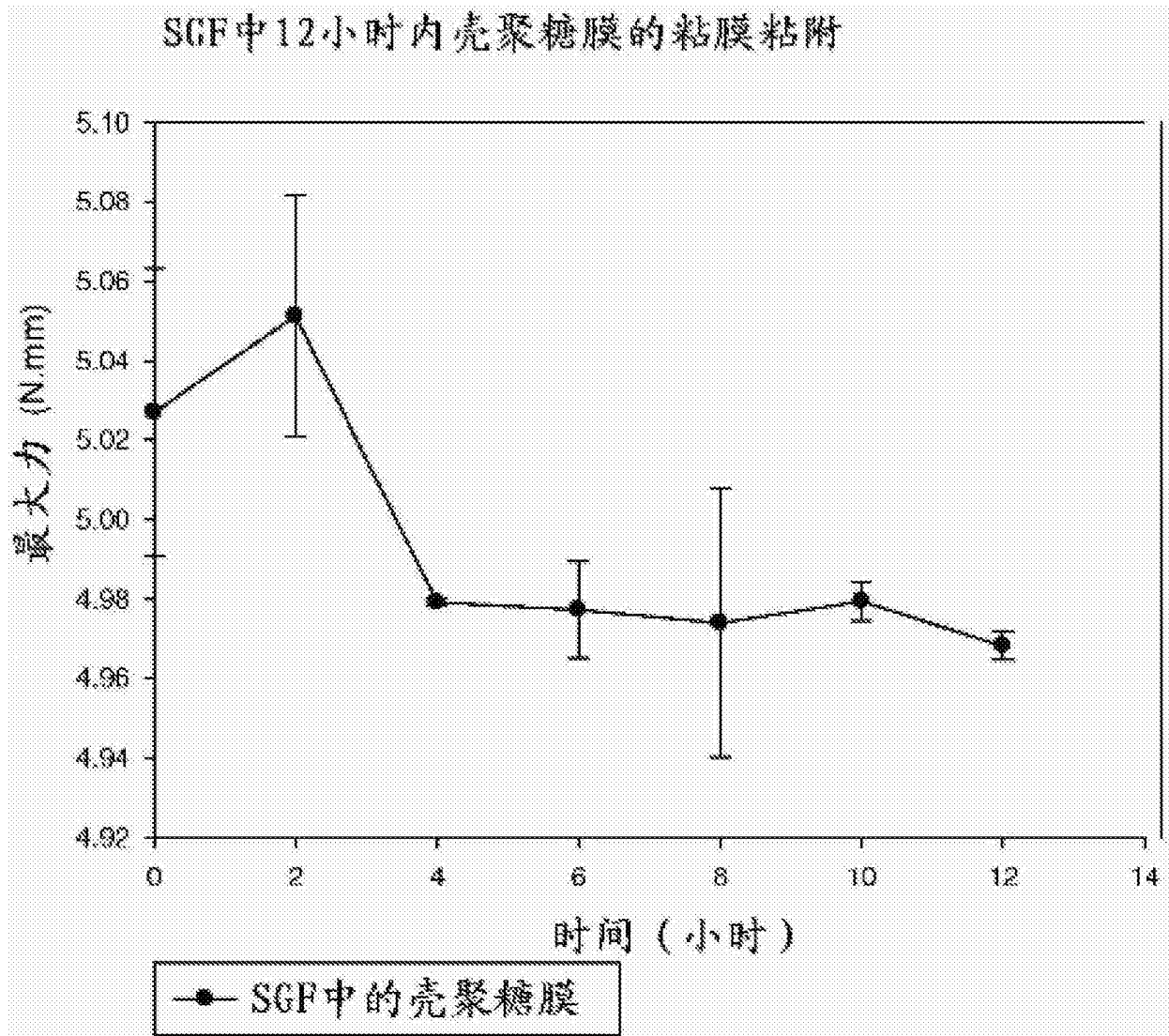


图 10

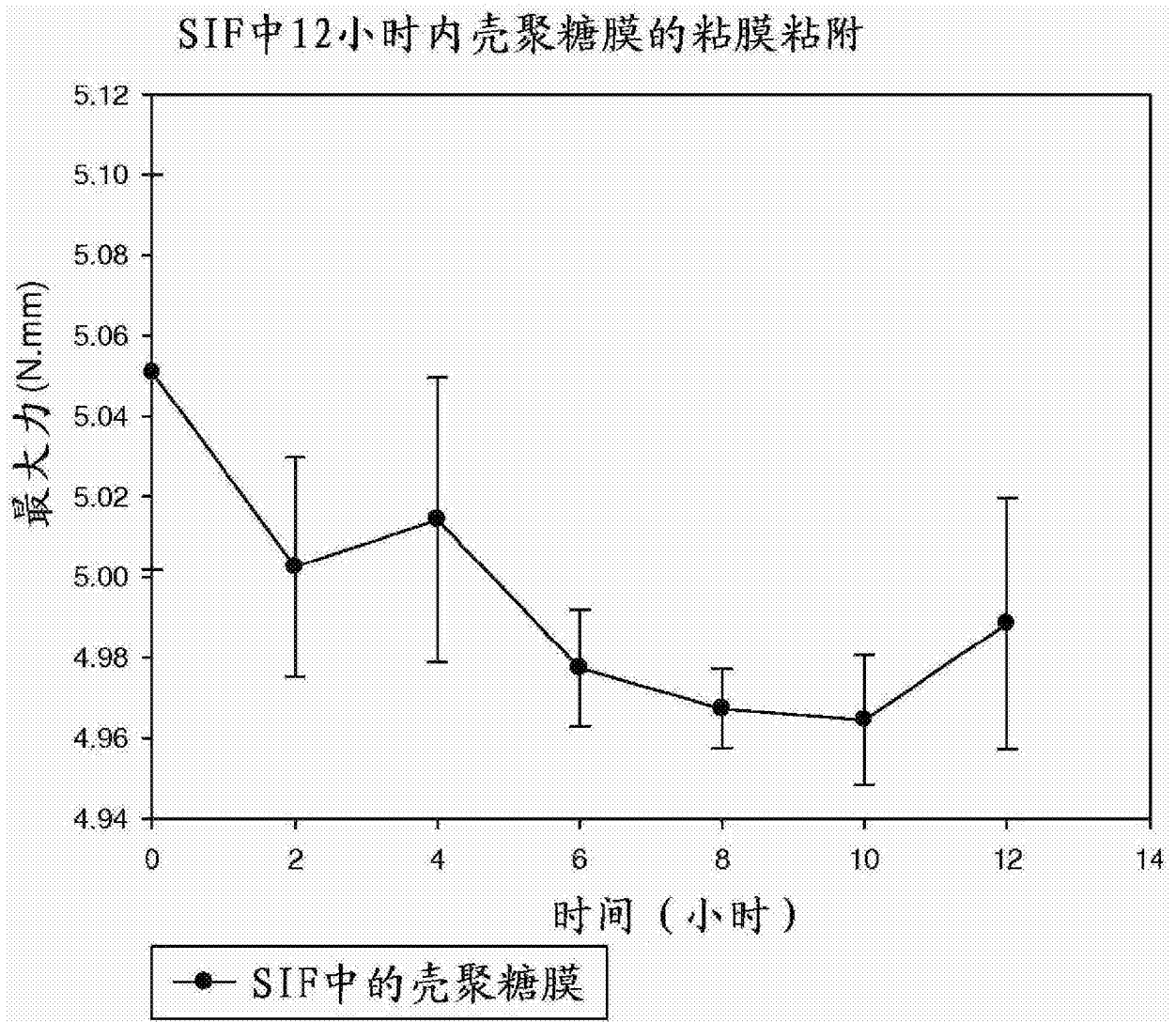


图 11

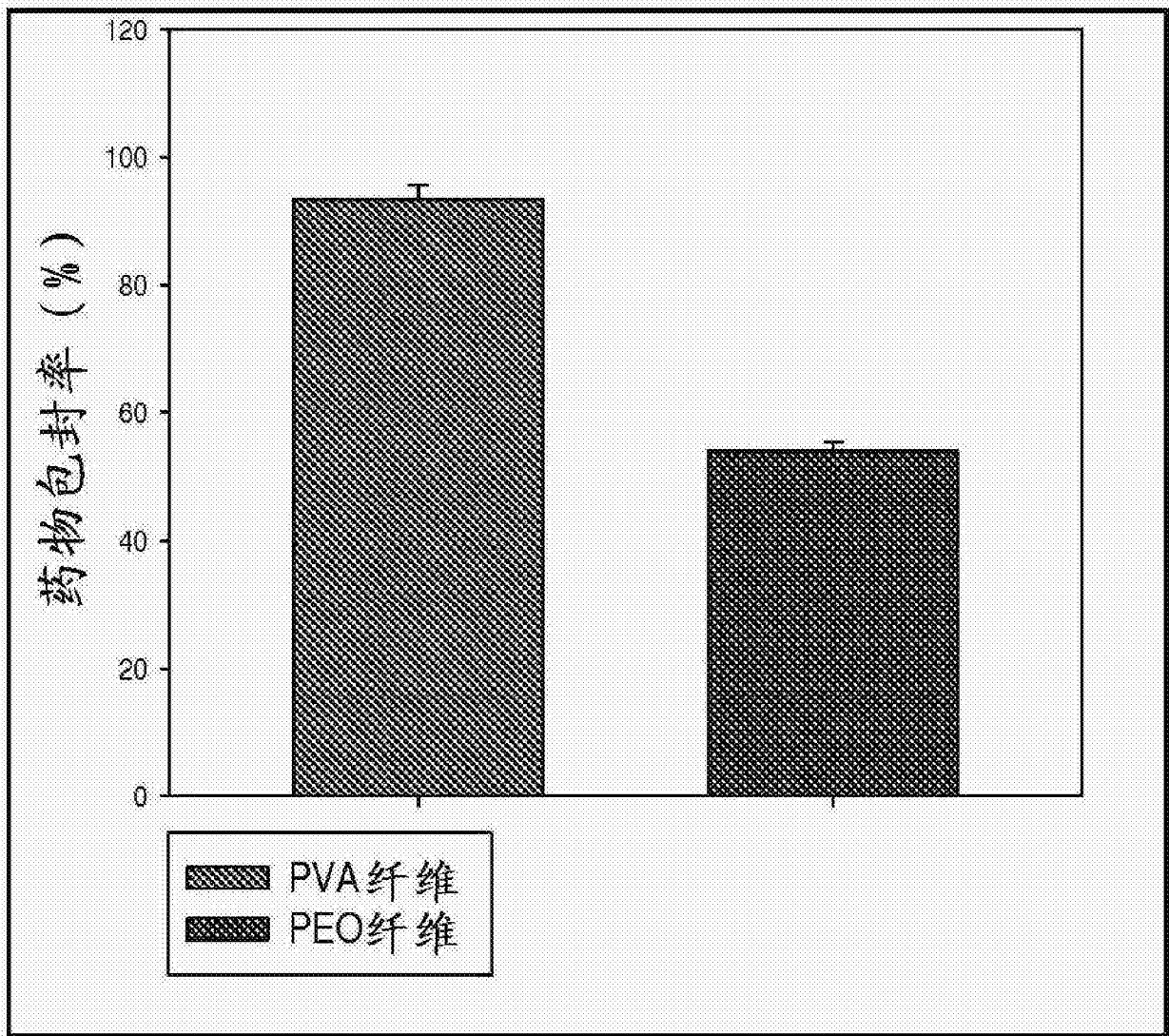


图 12

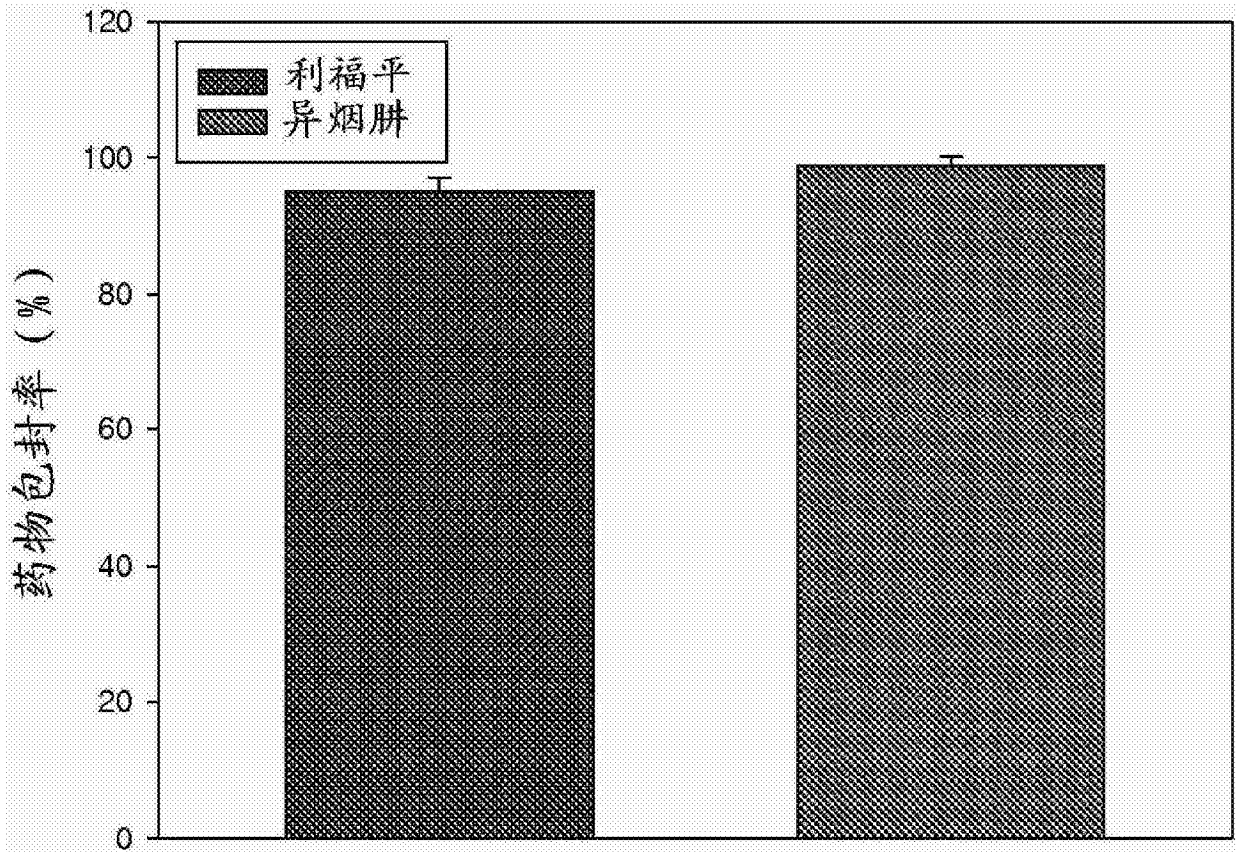


图 13

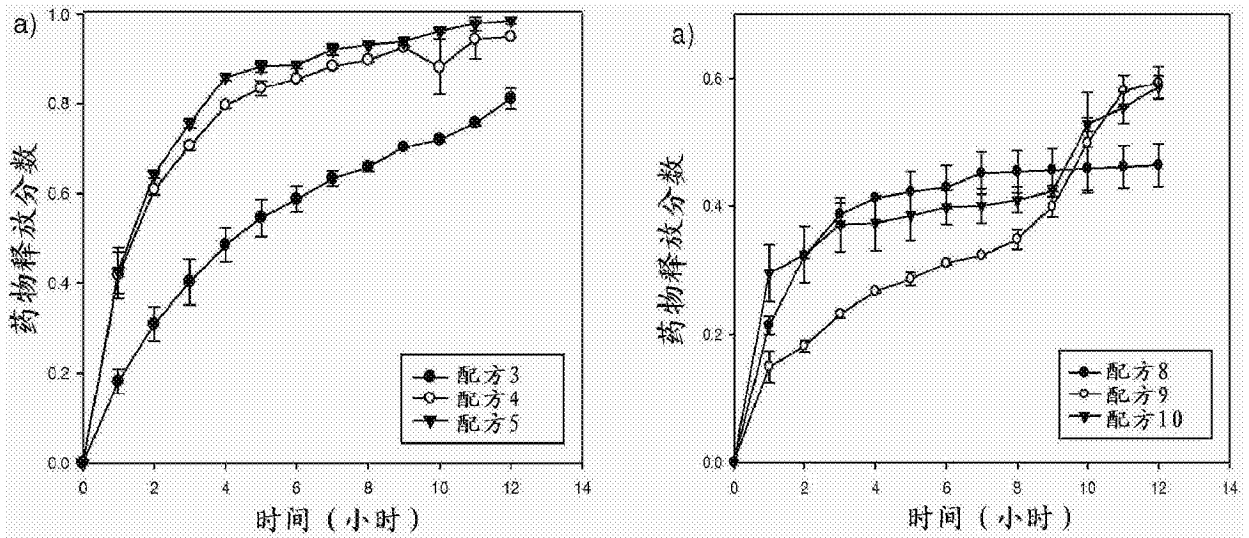


图 14

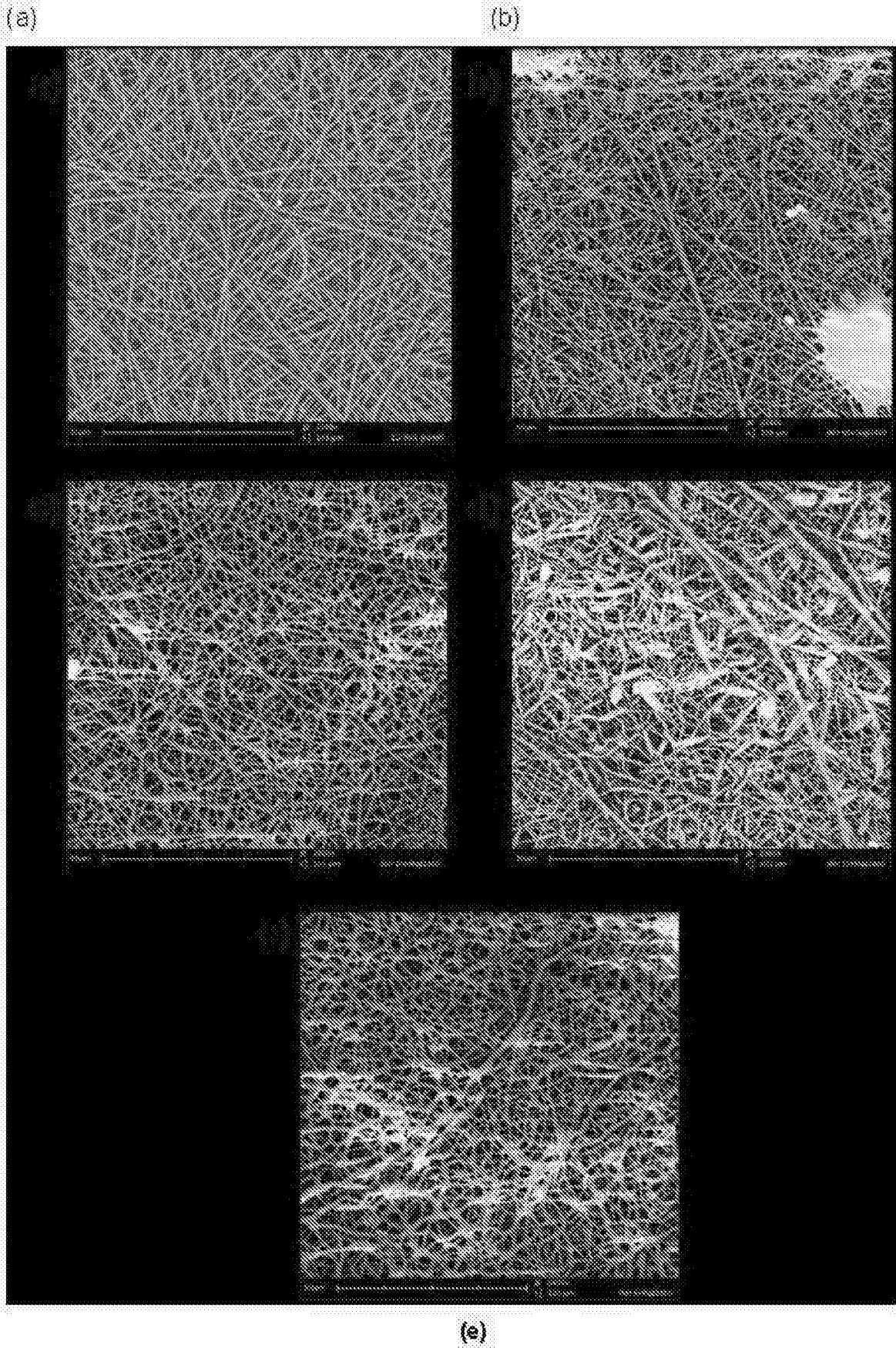


图 15

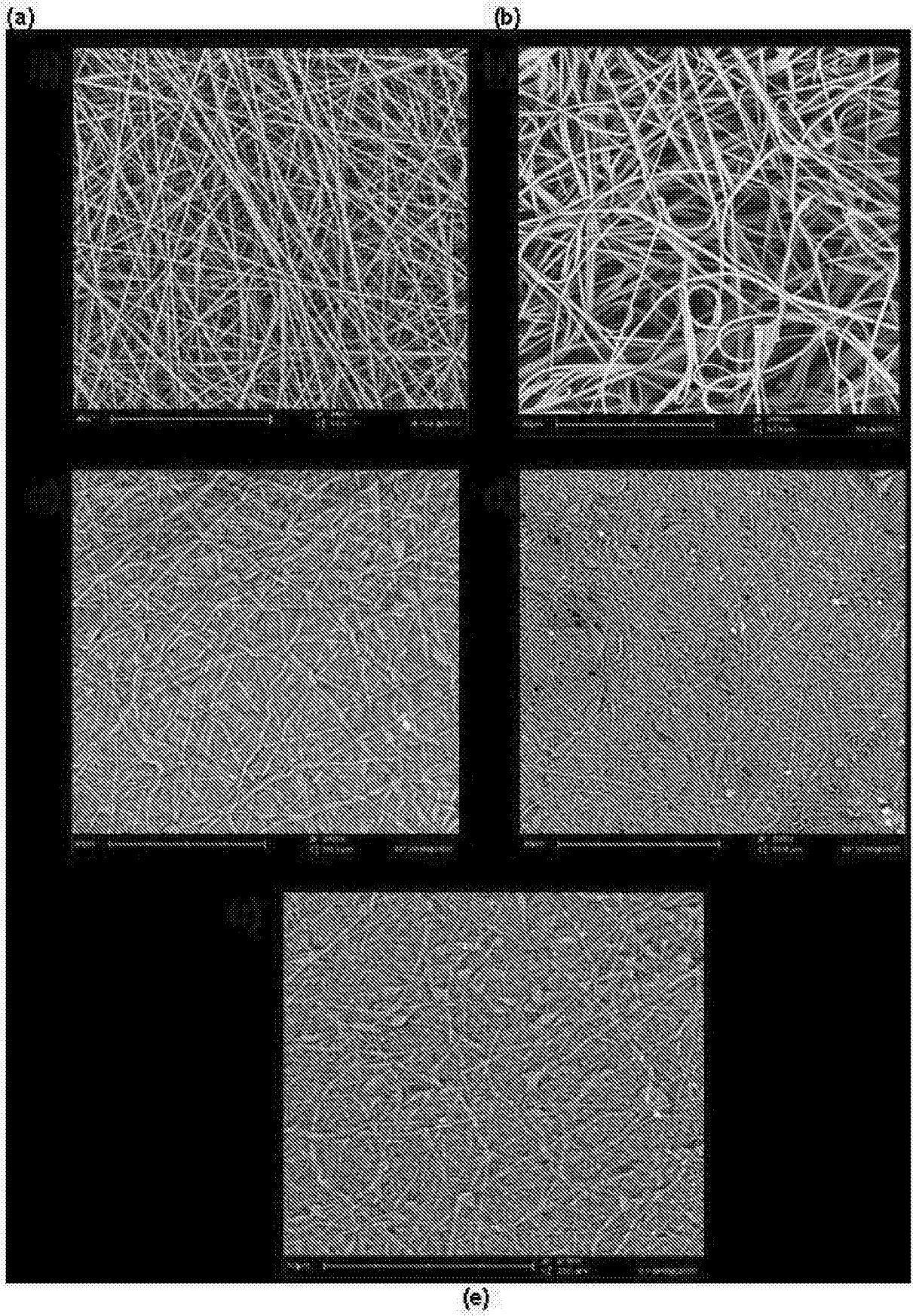


图 16

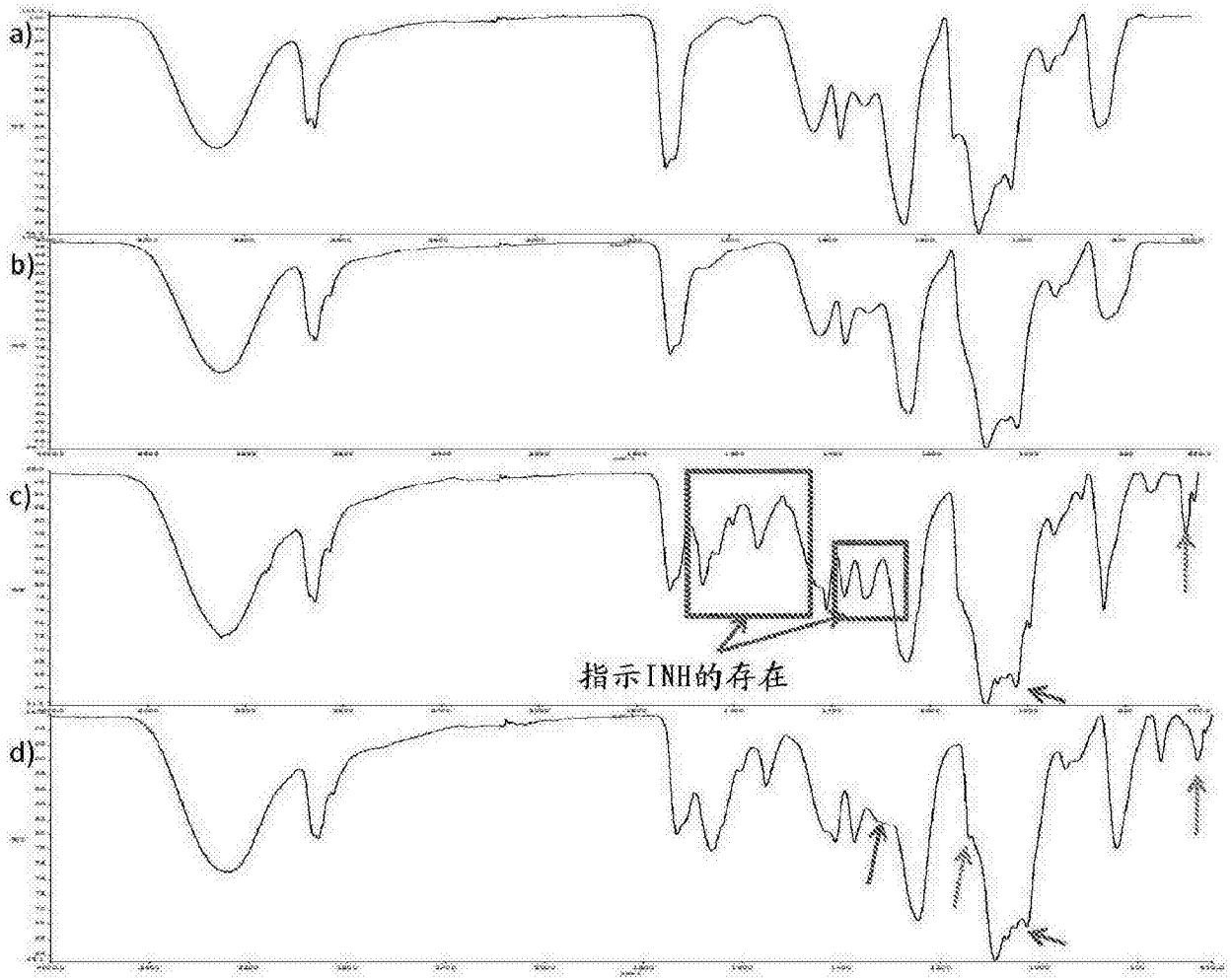


图 17

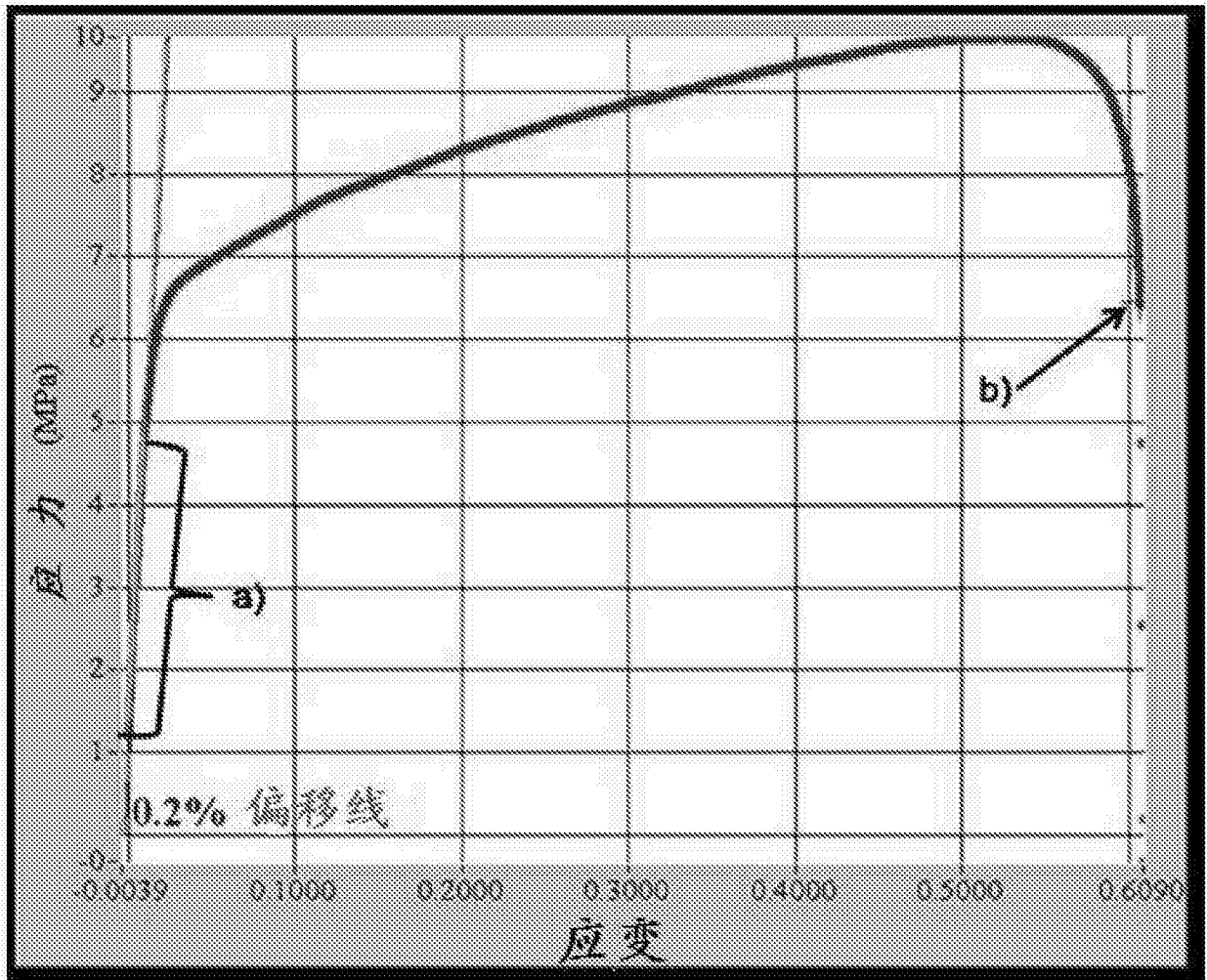


图 18

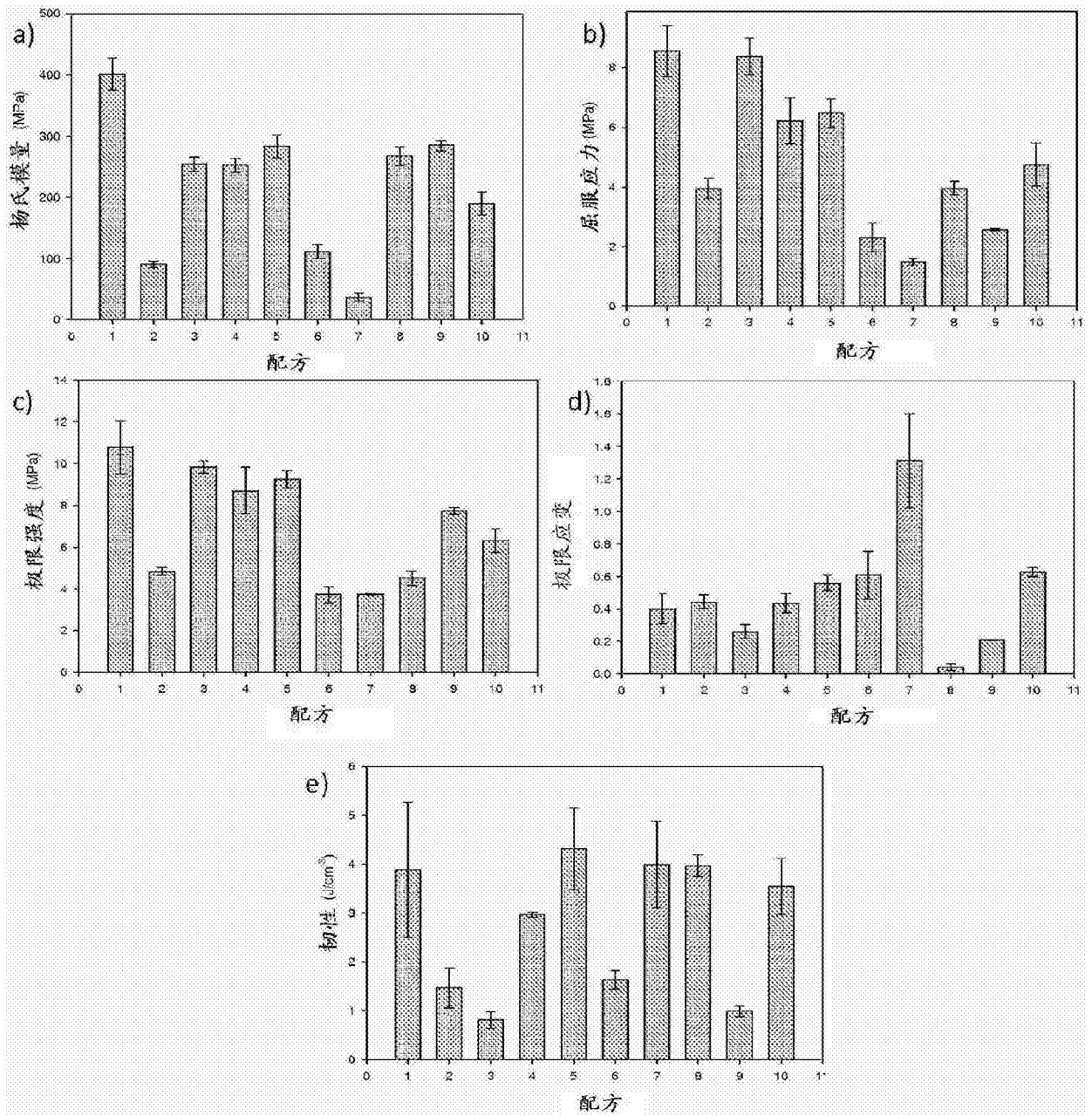


图 19