

聚乙二醇在医药行业的应用

中国医药对外贸易公司 张建革, 徐冲, 王颀

摘要: 聚乙二醇是一种常用的药用辅料, 在多种剂型中广泛应用, 且可以作为药物的修饰材料和原料药。本文综述聚乙二醇在医药行业的应用情况。

关键词: 聚乙二醇、药用辅料、应用

聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 别名聚氧乙烯醇或乙二醇聚氧乙烯醚, 系环氧乙烷与单乙二醇 (或双乙二醇) 在碱性催化剂催化之下聚合而成, 分子质量因聚合度不同而异, 通常在200至20000之间, 其化学通式为 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ 。PEG通过平均分子量来命名, 目前常用的PEG种类有PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1000、PEG1450、PEG3350、PEG4000、PEG6000、PEG8000 等。PEG的性质随分子质量而变化, PEG1000为半固体, 分子量低于1000的为液体形态, 高于1000的为固体形态, 随着分子量的增加其水溶性逐渐降低。

PEG最突出特性是它与各种溶剂的广泛相容性、广泛的黏度范围、保湿性、粘结性和热稳定性, 而且具有低毒性、不凝血性以及生物相容性, 能被机体迅速排出体外而不产生任何毒副作用等诸多优点, 因此被广泛应用于医药领域多种剂型, 如软膏、栓剂的基质, 片剂、丸剂的载体等。

1 药物载体

由于PEG 对人体无毒无害, 亦无致畸, 致癌和基因突变等副作用, 且可增加某些药物的溶出速率, 提高药物的生物利用度, 故是最常用的水溶性载体之一。

1.1 基质

PEG 是一类亲水性基质, 其性质稳定, 对皮肤无刺激性, 而具有润滑性, 故广泛应用于软膏剂、栓剂、凝胶剂、滴丸剂、胶囊剂。复方磺胺甲噁唑(SMZ)栓以 $m(\text{PEG}6\ 000):m(\text{PEG}4\ 000):m(\text{水})=57:33:10$ 为基质, 其融变时限和体外药物溶出速率均优于可可豆酯、半合成脂肪酸酯等基质; 水硫软膏基质系由PEG300与PEG4000质量比为2:1时于70℃水浴熔合而成^[1]。以PEG为基质, 加入主药和一些药物赋形剂可制备水凝胶剂, 如氯硝西洋水凝胶, 擦在病人身体上可使药物快速透过皮肤进入血液循环从而发挥抗惊厥作用。另外, PEG400、1500、4000~20000 均可作为半固体基质, 将硬胶囊改装液体或半固体药液, 如硝苯地平1 份、液体PEG 5~25份、PVP 0.4~10份混合药液罐装的硬胶囊剂具有长效作用, 可广泛用于心绞痛的治疗^[2]。聚乙二醇作为软膏剂水溶性基质, 市售的品种有百多邦 (莫匹罗星)、环丙沙星霜等; 作为栓剂基质, 市售的品种有制霉菌素栓、甲硝唑栓、新霉素栓等。PEG6000可以作为滴丸剂基质, 如灰黄霉素滴丸。

1.2 固体分散材料

固体分散体系指药物以分子、胶态、无定型、微晶等状态均匀分散在某一固体载体物质中所形成的分散体系。PEG (分子质量为1000~20000) 是一类常用的水溶性载体材料, 可用于增加药物的溶出速率, 如以PEG6 000 作为载体, 采用熔融法制备格列苯脲固体分散体, 其溶出速率和生物利用度与市售达安宁片相比显著提高^[3]。PEG 也可作为缓释固体分散体的载体材料, 如采用熔融法, 将药物溶解于熔化的PEG中, 将药液装入硬胶囊中, 室温下药液固化, 药物按溶蚀机制缓慢释放, 故具有缓释作用。另外, 药物从PEG 载体中溶出的快慢主要受PEG 分子质量的影响, 一般随着PEG分子质量增大, 药物溶出速率会降低。当药物为油类时, 宜用分子质量更大的PEG 类作为载体, 如PEG12000或PEG6000与PEG20000的混合物, 若单用PEG6000作载体, 固体分散体会变软, 特别是在温度高时载体会发粘^[4]。

1.3 囊材

微囊是利用天然的或合成的高分子材料（囊材）作为囊膜壁壳，将固态药物或液态药物（囊心物）包裹而成的药物贮库型微型胶囊。PEG 是合成的亲水性高分子材料，可作为囊材。如以PEG20000 为囊材制备的硫酸亚铁微囊，体外试验表明约90%的药物5 min 内释放，其余的药物1 h 内全部释放^[5]。又如以PEG 为囊材所包裹的碳酸氢钠微囊，在中药泡腾片工艺中可以降低颗粒的吸湿性以及克服粘冲的缺点。此外，PEG 作为囊材广泛应用于喷雾干燥型微囊。

1.4 骨架材料

高分子质量的PEG类是亲水性较强的高分子材料，可作为骨架材料用来控制药物的释放速率。如以CMC-Na、PEG8000、卡波姆934等为骨架材料制备的氟化钠口腔生物粘附片具有良好的生物粘附和缓释特性^[6]；以二氯甲烷为溶剂，肌苷为模型药物，明胶为稳定剂， β -羟基丁酸酯（PHB）与聚乙二醇（PEG）的共混物为载体（骨架材料），用复乳蒸发法制得的微球具有明显缓释效果^[7]；研究表明，以Eudragit RL、PEG4000、PVP为载体的骨架扩散型阿替洛尔经皮吸收制剂具有良好的药效和控释特性^[8]。此外，PEG在凝胶骨架片和抗癌药物磁性微球研制中有着广泛的应用。

2 药物溶剂

PEG200、PEG300、PEG400、PEG600 系无色、略有微臭的粘性液体，化学性质稳定，安全低毒，故常作为药物的溶剂。另外，为了增加难溶性药物的溶解度，常使用潜溶剂即乙醇、甘油、丙二醇、苯甲醇、PEG等与水组成的混合溶剂。

2.1 用于注射剂

由于 PEG200~PEG600 可提高难溶性药物的溶解度且对水不稳定药物有稳定作用，故可作为注射用溶剂。如噻替派注射液以PEG400 或PEG600作为溶剂，可避免噻替派在水中的聚结沉降作用；以 $V(\text{PEG300}):V(\text{苯甲醇}):V(\text{丙二醇}) = 80:5:15$ 时可作为质量分数为5%黄体酮或睾丸酮注射液的混合溶剂^[9]。市售商品有安乃近注射液、痢菌净注射液、穿心莲注射液、菌毒杀星注射液等。

2.2 用于软胶囊剂

软胶囊剂的囊材多以一定比例的明胶、增塑剂和水等组成，因此对蛋白质性质无影响的药物和附加剂均可填充。由于低分子质量PEG 能与水混溶，故是水溶性药物和某些有机药物很好的溶剂，如硝苯地平软胶囊、维生素A软胶囊。目前，软胶囊剂多为固体药物粉末混悬在油性或非油性（PEG400 等）分散介质中包制而成。另有报道，水合氯醛应用PEG作为溶剂可大大降低它对明胶蛋白的分解作用^[10]。

2.3 用于滴眼剂

研究表明，以PEG400为溶剂，可制成咪唑美辛滴眼剂。对此滴眼剂进行的稳定性研究结果表明，PEG400处方优于Span80处方^[2]。另外，PEG可作为滴眼剂中的增稠剂，增加粘度，使药物在眼内停留时间延长，从而增加药效，减少刺激作用。

3 润滑剂与粘合剂

PEG4000、PEG6000 是片剂中水溶性润滑剂的典型代表，在片剂处方中可直接加入适量PEG进行整粒，也可将其先配成醇溶液、混悬液或乳液进行制粒，润滑效果不变。利用PEG制得片剂的崩解和溶出不受影响，可提高主药在胃内的溶解性，最终有助于增加生物利用度。近年来聚乙二醇在片剂中的使用越来越广泛，它们不仅可用作润滑剂，还可作为粘合剂，以PEG4000最为常用。如以PEG4000为粘合剂（熔点较低，在高速搅拌下呈熔融态）， α -乳糖为填充剂，交联聚乙烯吡咯烷酮为崩解剂，硬脂酸镁为润滑剂，采用熔融制粒法可制备卡马

西平速释片^[11]。另外对于热不稳定药物，若采用PEG4000为粘合剂，可在干燥状态下进行粉末直接压片，效果较为理想。市售商品主要有痢菌净片、多钙片、钙中钙片、痢特灵片等。

4 稳定剂

目前，蛋白质类药物制剂的主要问题是药物稳定性差。对于液体剂型蛋白质类药物，可通过加入辅料（稳定剂）如聚乙二醇、糖类、盐类、表面活性剂等改变其性质增加稳定性。高浓度的PEG常作为蛋白质的低温保护剂和沉淀/结晶剂，它可与蛋白质的疏水链作用。研究表明，不同分子量的PEG作用不同，如PEG300质量分数为0.5%或2%可抑制rhKGF（重组人角化细胞生长因子）的聚集；PEG400、600和1000可稳定BSA和溶菌酶；PEG4000不同质量分数（可高达质量分数15%）可抑制低分子量尿激酶的热聚集^[4]。此外，复合型乳剂稳定性差也是妨碍其广泛应用的主要原因。W/O/W型复乳常见的问题是分层，不过发生了分层的复乳经振摇后可复原。油膜破裂使内水相外溢是W/O/W型复乳不稳定的主要原因。若在内外水相中加入高分子物质作为稳定剂可增加其稳定性，如在外水相中加入PEG、泊洛沙姆等可使复乳的粘度增大，降低复乳乳化膜的流动性，这对减小W/O/W型复乳的分层是有利的，且不影响其倾倒性和通针性。

5 修饰材料

聚乙二醇类（PEG）修饰剂是pH中性、无毒、水溶性的聚合物，具有高度的亲水性和良好的生物相容性及血液相容性，并且没有免疫原性。故采用PEG进行结构修饰可改善药物的以下性质：（1）增加稳定性，降低酶降解作用；（2）改善药物动力学性质，如延长血浆半衰期、降低最大血药浓度、血药浓度波动减小等；（3）降低免疫原性和抗原性；（4）降低毒性，提高体内活性；（5）改善体内药物分布，靶向性增强；（6）减少用药频率，提高病人依从性^[12-16]。

5.1 用于修饰脂质体

传统脂质体和免疫脂质体易被网状内皮系统(RES)的细胞识别并摄取，导致血循环半衰期很短(通常低于30 min)，到达靶器官之前即被清除，故应用很受限制。若在脂质体膜表面引入亲水性聚合物分子PEG，可在脂质体表面形成一层水化膜，掩盖脂质体表面的疏水性结合位点，阻碍血浆成分接近脂质体，从而降低RES对脂质体的识别和摄取，延长脂质体的血循环时间。PEG修饰脂质体可以在病变部位(如肿瘤、感染、心肌梗死等区域)通过所谓的“被动靶向”或代偿滤过机制缓慢积累，并促进药物在这些区域的转运。如PEG修饰的多柔比星脂质体在动物实验及人体临床试验中均取得显著效果，且已有产品长效脂质体多柔比星(Doxil)上市。此外，PEG修饰的阿霉素脂质体与传统的阿霉素脂质体相比，药代动力学特征显著变化，抗肿瘤活性明显增强，毒性有所降低^[17]。这表明了PEG修饰脂质体是一种很有前景的药物传递系统。

5.2 用于修饰乳剂

长循环乳剂是指对静脉注射用脂肪乳剂表面进行适当的修饰，以避免单核吞噬细胞系统(MPS)的吞噬，延长体循环时间的乳剂。乳滴表面被柔顺而亲水的PEG链覆盖，亲水性增强，减少血浆蛋白与其相互作用的几率，降低被MPS吞噬的可能性。以二棕榈酰磷脂酰胆碱为乳化剂，Tween80为助乳化剂，三油酸甘油酯为油相，加入适量PEG修饰的二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE-PEG)，可制得粒径为44 nm的微乳，静注后在血中的清除率比未经修饰的微乳明显降低， $t_{1/2}$ 明显延长^[18]。氟布洛芬溶解度极小，市售只有其衍生物氟布洛芬酯的乳剂，Park等^[19]以油酸乙酯为油相、卵磷脂为乳化剂、DSPE-PEG为助乳化剂制备了氟布洛芬微乳，与前者相比， $t_{1/2}$ 、AUC、MRT都显著增加，同时可降低MPS的吞噬。另外，据文献报道，以PEG和叶酸修饰的阿柔比星微乳对于癌细胞具有显著的靶向性^[20]。

5.3 用于修饰纳米粒和微球

可生物降解的聚合物纳米粒作为药物输送载体有很多优势，如可控释、靶向、低毒等。但是，由于聚合物纳米粒经静脉给药后，数秒或数分钟内会被RES清除而无法普遍应用。为克服这一缺点，可引入亲水性聚合物PEG对聚合物进行修饰。研究表明，亲水性PEG修饰的纳米粒，用于静脉给药时，血液清除和RES摄取显著减小，并且PEG引入会影响纳米粒的生物降解行为，调节释药方式。如Ruxandra等以乳化溶剂蒸发法制备的环孢霉素（CyA）PLA-PEG共聚物纳米粒粒径分布很窄，呈单峰分布，且此分散体系性质稳定，包封率很高（83%~96%），其体外释药符合扩散机制^[21]。另外，PEG修饰的吡啶美辛脂质微球与传统的脂质微球相比，体内总清除率明显降低，药物靶向性显著提高，药物动力学参数如 $t_{1/2}$ 、AUC、MRT都显著增加^[22]。

5.4 用于修饰多肽和蛋白类药物

PEG末端的醇羟基化学性质不活泼，为保证其与药物活性基团间有适宜的反应速率，需对醇羟基进行活化，以利于与蛋白质的 α -和 ϵ -氨基的反应。按PEG与蛋白质氨基形成的连接键类型，活化PEG可分为以下两类^[23]：（1）烷基化PEG，如醛基化PEG、PEG-三氟乙基磺酸酯（PEG-T）等；（2）酰化PEG，如PEG琥珀酰亚胺基琥珀酸酯（PEG-SS）、PEG琥珀酰亚胺基碳酸酯（PEG-SC）等。蛋白质和多肽类药物主要包括酶、细胞因子等一些具有特殊功能的蛋白质，其PEG的修饰即PEG化，是将活化的PEG通过化学方法偶联到蛋白质和多肽上。PEG修饰蛋白药物可以延长药物的半衰期、降低免疫原性和毒副作用，同时最大限度地保留其生物活性。自从1991年第一种用PEG修饰的腺苷脱氨基酶（PEG-ADA）被FDA批准上市后，PEG修饰药物蛋白的技术飞速发展，近几年上市的还有PEG-干扰素、PEG-GSF、PEG-生长抑素。如普通干扰素 α -2b的半衰期只有4 h，而经过聚乙二醇化的干扰素 α -2b的半衰期达40 h，可在体内持续作用168 h，刚好满足1周1次给药。故聚乙二醇干扰素又叫长效干扰素（商品名：佩乐能）。另外，PEG修饰的重组人粒细胞集落刺激因子也已经上市，其体内半衰期显著延长，临床上用于治疗化疗引起的嗜中性白血球减少症。目前处于临床前研究的PEG修饰的蛋白药物有几十种，处于临床实验的有：超氧化物歧化酶（即将上市，美国Enzon公司）、白介素-2（II期临床，挪威Chiron公司）、水蛭素（II期临床，德国BASF AG公司）、抗-TNF α 抗体片段（III期临床，瑞典Pharmacia公司）、牛血红蛋白（I期临床，美国Enzon公司）、抗-PDGF抗体片段（II期临床，英国Celltech公司）等。

6 增塑剂与致孔剂

PEG是亲水性高分子物质，可作为增塑剂以改变聚合物的物理机械性质，使其更具柔顺性、可塑性。如为了使明胶微囊具有良好的可塑性，不粘连且分散性好，常需加入增塑剂如聚乙二醇，山梨醇，丙二醇，甘油等。研究表明，在单凝聚法制备明胶微囊时，加入增塑剂可减少微囊聚集，降低囊壁厚度，且加入增塑剂的量同释药半衰期之间呈负相关。PEG作为增塑剂也广泛应用于薄膜包衣材料中，PEG带有羟基，可作为某些纤维素衣材的增塑剂，如以醋酸纤维素为膜材，PEG400为增塑剂，阿拉伯胶为渗透压活性物质和助悬剂所制备的难溶性药物萘普生的单室单层渗透泵（上下面均有释药小孔）以零级速率释药，药物在12 h的累积释放率可达81%^[24]。此外，PEG作为增塑剂在膜剂和涂膜剂中也有应用。PEG是能与水互溶的聚合物分子，所以PEG可作为膜控型缓控释药物的致孔剂。PEG这类致孔剂能很快溶于介质中，形成较大的孔道，随着孔道的增加，外部溶剂很容易扩散穿过控释膜，加速了药物的释放。因而通过选择合适的聚合物衣膜和致孔材料可使药物达到恒速释放。如头孢氨苄缓释小丸以乙基纤维素为包衣材料，PEG6000为致孔剂，此缓释胶囊包衣增质量30%，在7 h内表现为药物零级释放，释药重现性良好^[25]。又如伪麻黄碱渗透泵（无释药小

孔)以醋酸纤维素为膜材,酞酸二乙酯和PEG400 为致孔剂,碳酸氢钠为渗透压活性物质,其在12 h 内遵循零级释药规律^[26]。

7 渗透促进剂

渗透促进剂是指能可逆的改变皮肤角质层的屏障功能,又不损伤任何活性细胞的化学物质。理想的渗透促进剂应无药理活性、无毒、无刺激性、无致敏性,与药物、基质和皮肤有良好的相容性,无臭无味。常见的渗透促进剂有亚砷类、表面活性剂类、多醇类、吡咯酮类等。多醇类化合物有乙醇、丙二醇、聚乙二醇、异丙醇和丙三醇等。多元醇类的作用机制是使角蛋白溶剂化,占据蛋白质的氢键结合部位,减少药物与组织间结合,增加并用的其他渗透促进剂在角质层的分配。Chaudhuri 等比较了心得安在5 种介质中的人体透皮速率,结果PEG > 二乙醇 > pH 7.4 磷酸盐缓冲液 > 辛醇 > 肉豆蔻酸异丙酯。据Touitou 等报道,包含油酸、PEG 等基质能使茶碱对大鼠的透皮吸收增强260 倍。另有研究表明,在1%普萘洛尔水溶液中各加5%的促渗剂,对5 种渗透促进剂促渗效果进行了比较,结果二甲基亚砷 > PEG400,油酸 > 丙三醇 > Span80。综上,PEG 在透皮吸收制剂中的作用并不亚于油酸^[3]。但据研究报道,PEG 由于含有大量的醚氧原子,与药物产生氢键结合可能性很大,这势必降低药物的热力学活性。同时,由于PEG 本身粘度较大,故会增加载体微环境的粘度,这样不仅抑制了角质层的水合,而且角质层会因其高渗作用发生脱水,促渗效果并不理想。因此,PEG 应与油酸、氮酮、丙二醇等促渗剂联合应用^[27]。

8 原料药

PEG3350和4000为线性长链聚合物,富含大量羟基,通过氢键固定水分子,使水分保留在结肠内,增加粪便含水量并软化粪便,恢复粪便体积和重量至正常,促进排便的最终完成,从而改善便秘症状。PEG不易被肠道吸收,也不会代谢分解,毒性很小。PEG3350和4000制成散剂已经广泛应用于欧美市场,国内市场已有使用进口PEG4000散用于缓解成人便秘症状和手术前肠道清洁,随着中国成人功能性便秘发生率的增长,对此类药物的需求也随之增长^[28]。

9 应用局限性

聚乙二醇有以下缺点^[29]:作为软膏基质时,长期应用可引起皮肤干燥;可与一些药物如苯甲酸、水杨酸、鞣酸、苯酚等络合,导致基质过度软化,也会降低酚类防腐剂的活性。聚乙二醇作为软胶囊填充剂时,由于选择性吸收胶囊壳内水分,导致囊壳硬化,从而影响药物释放速率。制备栓剂易出现孔洞影响外观;随高分子量的聚乙二醇加入量增加,水溶性药物的释放率减小。对粘膜的刺激性比脂肪性基质大。聚乙二醇的不良反应已有报道^[30]:局部用药可能引起过敏反应,包括荨麻疹和延迟性过敏反应;最严重的不良发应在烧伤病人局部应用聚乙二醇产生的高渗性,代谢物的酸中毒和肾功能减退。低分子量的聚乙二醇毒性最大,但二醇类毒性是相当低的。

结语

PEG 作为药用辅料至今已有上百年的历史。由于PEG 毒性小,水溶性好,长期以来深受广大药剂工作者的青睐,被应用于注射剂、局部用制剂、眼用制剂、口服及直肠用制剂等多种药物剂型。PEG 是药学领域的重要辅料,随着药剂辅料的发展,PEG 产品的市场前景可观。

参考文献

- [1] 谈语英,张红.水硫软膏的制备及质量控制[J].中国医院药学杂志, 2002, 22(1):56.
- [2] 周文孝. 聚乙二醇在剂型优化中的应用[J]. 中国药学杂志, 1995, 30(12):713-714.
- [3] VALLERI M, MURA P, MAESTRELLI F, et al. Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersion technique[J]. *Drug Dev Ind Pharm*. 2004, 30(5):525-34.
- [4] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.440,584.
- [5] 罗明生. 药剂辅料大全[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 1993.763.
- [6] OWENS T S, DANSEREAU R J, SAKR A. Development and evaluation of extended release bioadhesive sodium fluoride tablets[J]. *Int J Pharm*, 2005,288(1):109-22.
- [7] ZHAO Jing-lian, CHEN Qing-yun. Inosine Microsphere Using Compound of Poly Hydroxybutyrate and Poly Ethyleneglycol as Carrier to Retard Drug Reaction [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong university*, 2001, 35(7):759.
- [8] GUPTA S P, JAIN S K. Development of matrix-membrane transdermal drug delivery system for atenolol [J]. *Drug Deliv*,2004, 11(5):281-6.
- [9] 张光杰. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991.69.
- [10] 肖连生, 郑楠. 聚乙二醇400 在口服软胶囊剂中的应用研究[J]. *天津药学*, 1996, 8(3):33.
- [11] PERISSUTTI B, RUBESSA F, MONEGHINI M, et al. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique[J]. *Int J Pharm*. 2003, 256(1-2):53-63.
- [12] BOWEN S, TARE N, INOUE T, et al. Relationship between molecule mass and duration of activity of polyethylene glycol conjugated granulocyte colony-stimulating factor mutein[J].*Exp Hematol*, 1999,27:425.
- [13] GABIZON A, MARTIN F. polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin:rationale for use in solid tumor[J].*Drugs*, 1997,54:15.
- [14] HARRINGTON K J, MOHAMMADTAGHI S, USTER P S, et al. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes[J].*Clin Cancer Res*, 2001,7:243.
- [15] JOHNSTON E, CRAWFORD J, BLACKWELL S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim inpatients receiving chemotherapy[J].*J Clin Oncol*, 2000,18:2522.
- [16] MOLINEUX G, KINSTLER O, BRIDDELL B, et al. A new form of Filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans[J].*Exp Hematol*, 1999,27:1724.
- [17] VAIL D M, AMANTEA M A, COLBERN G T, et al. Pegylated liposomal doxorubicin: proof of principle using preclinical animal models and pharmacokinetic studies[J]. *Semin Oncol*, 2004, 31(6 Suppl 13):16-35.
- [18] LUNDBERG B B, MORTIMER B C, REDARAVE T G. Submicron lipid emulsion containing amphipathic polyethylene glycol for as drug-carriers with prolonged circulation time[J].*Int J Pharm*, 1996,134(1-2):119-127.
- [19] PARK K M, LEE M K, HWANG K J, et al. Phospholipid-based microemulsions of flurbiprofen by the spontaneous emulsification process[J].*Int Pharm*, 1999,183(2):145-154.
- [20] KE Wen-ting, LIN Shyr-yi, HO Hsiu-o, et al. Physical characterizations of microemulsion systems using tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) as a surfactant for the oral delivery of protein drugs[J]. *J Control Release*, 2005, 102(2):489-507.
- [21] RUXANDRA GREF, PATRICIA QUELLEE, ALEJANDRO S, et al. Development and characterization of CyA-loaded poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) PEG micro-and nanoparticles. Comparison with conventional PLA particulate carriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*[J].2000,51(2):111.
- [22] PALAKURTHI S, VYAS S P, DIWAN P V. Biodisposition of PEG-coated lipid microspheres of indomethacin in arthritic rats. *Int J Pharm*, 2005, 290(1-2):55-62.

- [23] VERONESE F M. Peptide and Protein PEGylation: a review of problems and solutions[J].Biomaterials, 2001,22(5):405-7.
- [24] LU Eu-xian, JIANG Zhi-qiang, Zhang QZ, *et al.* A water-insoluble drug monolithic osmotic tablet system utilizing gum arabic as an osmotic, suspending and expanding agent[J]. J Control Release, 2003, 92(3):375-82.
- [25] CHEN Gui-liang, WANG Den-ming. Study on sustained-release cephalexin pellets[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 1993, 24(7):296.
- [26] MAKHIJA S N, VAVIA P R. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine. I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane[J]. J Control Release, 2003, 89(1):5-18.
- [27] 潘卫三. 新药制剂技术[M]. 北京:化学工业出版社, 2004. 214.
- [28] 高一飞, 黄平, 王锋. 蓖麻油和聚乙二醇4000 在结直肠癌术前肠道准备中的联合应用[J]. 结直肠肛门外科, 2007, 1, 4.
- [29] 郑俊民. 药用辅料手册[M]. 北京:化学工业出版社, 2004. 523.
- [30] Anonymous. Topical PEG in burn ointments. FDA Drug Bull, 1982, 12: 25-26.