

- monitoring of L-lactate coupling subcutaneous microdialysis and an electrochemical biocell [J]. *Sensors Actuators B*, 1995, 24 - 25; 138.
- [5] Lindefors N, Brodin E, Ungerstedt U, *et al.* Microdialysis combined with a sensitive radioimmunoassay. A technique for studying in vivo release of neuropeptides [J]. *J Pharmacol. Methods*. 1987, 17; 305.
- [6] Jacobsson I, Sandberg M, Hamberger A, *et al.* Mass transfer in brain dialysis devices—a new method for the estimation of extracellular amino acid concentration [J]. *Journal of Neuroscience Methods*. 1985, 15; 263.
- [7] Prokai L, Kim HS, Zharikova A, *et al.* Electrospray ionization mass spectrometric and liquid chromatographic – mass spectrometric studies on the metabolism of synthetic dynorphin A peptides in brain tissue in vitro and in vivo [J]. *J Chromatogr A*, 1998, 800; 59.
- [8] Sauvinet V, Parrot S, Beuturquia N, *et al.* In vivo simultaneous monitoring of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and L-aspartate using brain microdialysis and capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection: Analytical developments and in vitro/in vivo validations [J]. *Electrophoresis*. 2003, 24 (18); 3187.
- [9] Dukic SF, Kaltenbach ML, Heurtaux T, *et al.* Influence of C6 and CNS1 brain tumors on methotrexate pharmacokinetics in plasma and brain tissue [J]. *J Neurooncol*. 2004, 67(1-2); 131.
- [10] Yang H, Wang Q, Elmquist WF, *et al.* The design and validation of a novel intravenous microdialysis probe: application to flucanazole pharmacokinetics in the freely-moving rat model [J]. *Pharm Res*. 1997, 14(10); 1455.
- [11] Hocht C, Opezzo JA, Taira CA, *et al.* Hypothalamic Antihypertensive Effect of Irbesartan in Chronic Aortic Coarctated Rats [J]. *Pharmacology*. 2004, 73(3); 146.
- [12] Tsai P, Tsai TH. Simultaneous determination of berberine in rat blood, liver and bile using microdialysis coupled to high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*. 2002, 961 (1); 125.

收稿日期: 2005-01-04

胃内滞留漂浮型缓释片的研究概况

李莉华¹, 李水林¹, 王艳萍², 王卫东², 谢华通², 严晓鹏² (1. 延大医学院, 吉林 延吉 133000; 2. 中国人民解放军第 208 医院, 吉林 长春 130062)

摘要 目的: 阐述胃内滞留漂浮缓释片的研究概况。方法: 结合文献和资料, 简述胃内滞留片的释药原理, 影响漂浮性能的因素以及漂浮性能控制。结果与结论: 胃内漂浮制剂可以显著延长胃内滞留时间, 并能提高生物利用度。已经引起了国内外学者越来越多的关注, 成为药剂学研究的热点之一。

关键词 胃内滞留漂浮型; 缓释片; 释药原理; 漂浮性能

中图分类号: R944.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)03-0142-04

胃内滞留漂浮型缓释片是一类能滞留于胃液中, 延长药物的释放时间, 改善药物吸收, 利于提高生物利用度的片剂。口服给药药物主要在小肠上部被吸收。因此, 药物应设计成可以于小肠上部大量吸收的处方。药物从溶液状态到达小肠上部量越大, 吸收就越多, 停留时间越长, 则吸收时间也越长。目前多数口服控释或缓释片剂在其吸收部位的滞留时间仅 2~3h, 而制成胃内漂浮片后可在胃内滞留时间长达 5~6h, 使药物以最大量溶液状态到达吸收部位, 可延缓释放并增加吸收^[1]。

1 释药原理及特性

Tossounian 和 Sheth 最早对胃内漂浮型制剂进行了详细的描述, 并称之为“生物有效制剂”^[2, 3]。

根据流体动力学平衡体系 (hydrodynamically balanced systems, HBS) 原理设计的胃内漂浮制剂 [gastric floating (buoyant) preparation] 是由药物、一种或多种亲水凝胶滞留材料辅以其他材料制成的, 不管是以胶囊、片剂或其他形式存在, 该制剂口服后遇胃液外层凝胶膨胀, 在制剂表面形成一层凝胶屏障, 维持骨架的比重小于胃内容物 (1.004~1.01), 而漂浮于胃液上, 使其不受胃排空的影响, 并成为长时间驻留于胃的药物贮库, 药物以凝胶骨架中缓慢向胃液中迁移 (扩散或溶蚀释放), 直到所负载的药物释放完全。该剂型能使尽可能多的药物以溶解状态到达吸收部位, 因而提高了生物利用度并延缓了作用时间。制剂长时间驻留于胃中, 对直接于胃中发挥作用的药物延缓了作用时间。

理想的胃内滞留片需具有如下特性^[4]: ①在体温状态下, 片剂接触胃液后, 表面能水化形成凝胶屏障, 并膨胀保持原有片剂形状; ②片剂的组成利于片

作者简介: 李莉华 (1979-), 硕士研究生。Tel: (0431) 6505553. E-mail: lilihua1979@hotmail.com.

剂在胃内滞留,保持漂浮状态,即片剂的密度小于 1;③药物的性质、用量、辅料的选择都能符合胃内滞留片要求的体内外释药特性,能缓慢溶解、扩散,能维持胃内较长释药时间,一般能达 5~6h。

适于制成胃内漂浮片的药物有:①在胃中发挥作用的抗胃酸药;②主要从胃中吸收的药物,如弱有机酸类药物;③在胃中溶解度大于在肠中溶解度的药物;④临床上特定要求的药物,如裹有无水枸橼酸和碳酸氢钠泡腾剂的胃内漂浮片,用于胃酸分泌少的胃癌患者。

2 影响漂浮性能的因素

胃漂浮制剂成败的关键在于其在胃内能否达到预期的漂浮效果,能否延长胃内滞留时间,如果不能成漂浮状态,只相当于一个普通的缓释骨架片。

2.1 骨架材料和辅料 胃内滞留片的骨架材料为亲水性骨架材料中的一部分。这种特殊的亲水性胶体或其混合物组成的片剂,遇胃液时能形成胶体屏障膜并滞留于胃内,以能控制片内药物的溶解、扩散的速率。Gerogiannis 等研究了各种材料的膨胀与漂浮性能,认为水凝胶材料分子量越大,水化速度越慢,漂浮性能越好,并建议选择分子量大及疏水性能好的材料以提高漂浮性能。但是,一般高粘度的亲水胶体密度小,膨胀体积大,利于片剂滞留于胃内。目前研究常用的亲水胶体有羟丙甲纤维素(HPMC)、羟丙纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)和羧甲基纤维素钠(SCMC)等。其中国内外制备胃内滞留片剂的研究报道,大都采用 HPMC。为了改善释放速率和滞留能力,除采用其他辅料进行调节外,在亲水胶体的选用上也有不少研究报道,如选用乙基纤维素和羧甲基纤维素钠等,还有选用非纤维素衍生物的其他高分子材料,如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)与聚乙烯醇(PVA)的联合应用。

为提高滞留能力,添加疏水性而相对密度小的酯类、脂肪醇类、脂肪酸类或蜡类,如单硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、硬脂醇、硬脂酸、蜂蜡等;为调节释药速率,如添加可压性好的乳糖、甘露醇等;如添加聚丙烯酸树脂Ⅱ、Ⅲ等,可减缓释出,使药物在肠道 pH 下才释出。为了增强亲水性,还可以加入十二烷基硫酸钠等表面活性剂。还有因制剂的需要加入的润滑剂、稳定剂等都以不影响制剂的漂浮性能为原则^[5]。

2.2 制备工艺 胃内滞留片的制备工艺基本上同一般压制片,但必须考虑到片剂成型后有滞留作用的特点,在工艺上应注意相应的措施。首先在选择亲水性胶体辅料时,在粘合性和流动性方面应尽量

适应于直接粉末压片或干法制粒为宜。如尼莫地平胃内滞留漂浮片以 HPMC,PEG6000 和碳酸镁,普朗尼克以及十六醇粉末直接压片制得。体外漂浮时间达 10h,0.15~6h 释放符合零级动力学。体内相对生物利用度为 391.46%,较普通片延长一倍多^[1]。因为将亲水性高分子制成溶液,作为粘合剂进行湿法制粒,则不利于片剂在胃液中的水化漂浮。其次在压片时,压力大小对片剂成型后的滞留作用影响也很大。氯氮平胃内漂浮片研制中,片剂压力 $\leq 3\text{kg}$ 漂浮性能良好,压力 $\geq 3\text{kg}$ 各处方皆不能漂浮^[6]。应考虑到即使片剂有合适的硬度,又需使压成的片剂内部保持有适当的空隙,有利于成型的片剂密度小于 1,使片剂表面的亲水性高分子颗粒迅速水化不受阻碍。一般硬度控制在 $4\sim 6\text{kg}/\text{cm}^2$ 。片剂的大小、亲水性胶体等漂浮材料和选择的工艺过程以及最后压力对成型片剂的漂浮作用的影响都很大,在研制时需针对实际情况进行调整^[7]。

2.3 生理因素 胃内食物对漂浮制剂的胃内滞留时间有极显著的影响。禁食状态下,漂浮与非漂浮制剂在胃内滞留时间均小于 1.5h,而饮食状态下,漂浮制剂约 2.4~4.8h,有显著差异。

在立位,漂浮片漂于胃液上,而非漂浮片则立即沉入胃底;仰卧位,漂浮与非漂浮制剂的胃滞留时间无明显差异。

3 胃内滞留漂浮片性能控制

3.1 漂浮片的体外释放 一般采用经典的固体制剂释放研究方法如转篮法、浆法。漂浮片的释药特征与一般控释制剂相一致,有零级、一级或符合 Higuchi 方程规律释放的动力学过程。除此之外,应重点考虑滞留片的漂浮作用测定法。

为了确切测定漂浮力的大小,有人研究制备了浮力测试器及浮力测定的方法。该装置结构巧妙,操作简便,在一定程度上反映了漂浮制剂漂浮性能的动态变化。现将浮力测试器介绍如下:将圈径 20mm、圈数 85、灵敏度 $100\text{mg}/\text{mm}$ 、最大负荷 0.8g 的圆筒石英弹簧置直径 50mm、长 80mm 的玻璃管中,弹簧的上端固定,下端安置一指针,并悬挂可容纳片剂的不锈钢丝吊篮,在玻璃管外放置一刻度尺,以指示弹簧的应力变化。

3.2 胃内漂浮测定 现有多种技术应用于漂浮制剂在胃内的状态、位置、滞留时间。如 X-射线法和 γ 闪烁照相法、胃镜检查法、磁标计检测、超声波检查法等。

3.2.1 X-射线法 Sheth 和 Tossounian 最早用 X 射线法证实了漂浮剂在人体内的滞留过程。漂浮剂

中掺入硫酸钡,并与普通片剂对照,通过体外 X 光片而证实其在胃中呈现的漂浮状态。

3.2.2 γ 闪烁照相法 胃内滞留片在胃内的漂浮时间测定目前多用闪烁法,示踪剂采用同位素^{99m}Tc、¹¹¹I、¹³¹I 等加入滞留片中和普通片对照。给动物或人服用,然后用闪烁照相技术监测其在胃肠道内运行情况,并进行对照结果。其具体方法介绍如下:选胃功能正常的志愿受试者 5 名,实验前每人服用等量早餐(面包和牛奶)后,用水 200mL 吞服同位素标记的胃内滞留片。测定时,受试者取坐位,将 γ 照相机对准受试者的上腹部并加以固定,使整个胃内部处于探测范围之内。服药后立即摄片,以后每隔 0.5h 左右摄片一次,直至记录胃内滞留片排入肠内为止。

相同的受试者在实验 1 个月后按上述方法进行同位素标记的普通片测定。对照测得的胃内部放射性曲线图,对照两者在胃部滞留时间。

3.2.3 胃镜检查法 通过胃镜可以很直观的看到制剂在胃内的具体形状。如 Klausner^[8]通过胃镜检查发现,所测伸展型制剂在 5~10min 内已经完全展开,并且在 24h 内保持形状完整。

3.2.4 磁标计监测 Weitschies 等在 1994 年首先将此方法应用于制剂在胃肠道转运时间的测定,实验前将制剂进行磁标记,再用一个很灵敏的生物磁性测定仪进行监测。由于不需要进行射线照射,此法具有高度的安全性,可应用于人体实验。

3.2.5 超声波检查法 该法曾用于评价水凝胶膨胀型制剂在胃内的滞留情况,包括制剂所处具体位置、进入凝胶的水量以及制剂与胃壁的相互作用情况。

4 胃漂浮片处方实例

4.1 盐酸昂丹司琼胃漂浮型缓释片^[9] 处方:盐酸昂丹司琼 9.69、羟丙甲纤维素(HPMC)43 g、十八醇 70 g、丙烯酸树脂 II 40 g、十二烷基硫酸钠 2 g、硬脂酸镁 2 g。实验结果表明体外释放曲线符合一级动力学方程和 Higuchi 方程。

4.2 马来酸罗格列酮胃漂浮型缓释片^[10] 将主药与 HPMC 等辅料分别粉碎,过筛,混合均匀后,再过筛,然后在适宜压力下全粉末直接压片,硬度控制在 3~5kg,每片片重为 0.1g,含主药 8mg。本品在释放介质中迅速起漂,持漂时间超过 12h,12h 达最大累积释放;处方的释放过程符合 Higuchi 方程。

4.3 VB₁胃内滞留漂浮型缓释片^[11] 将 VB₁、CHI(甲壳胺)、HPMC(羟丙甲纤维素)混合过筛,直接粉末压片法压片,直径 12mm,压力 2kg。实验结果表明 VB₁-HBS 在体外可持续漂浮 8h 以上,胃内的滞

留时间长达 6h 以上,体外释放规律 1~12 h 内符合一级动力学模型。

4.4 法莫替丁胃内滞留型漂浮缓释片^[12] HPMC 224mg、果胶 56mg、十八醇 40mg、乳糖 40mg、Fam(法莫替丁) 40mg、乙醇 0.5mL,蒸馏水适量。选择乳糖为稀释剂,果胶、HPMC 为骨架材料,十八醇为阻滞剂,片重 400mg,含主药 40mg,硬度压力 4kg。Fam-HBS 的累积释放百分率符合 Higuchi 方程,其释药速度符合零级模型。

4.5 盐酸二甲双胍胃漂浮型缓释剂^[13] 将盐酸二甲双胍与辅料混匀,加入黏合剂制软材,过 20 目筛制粒,50℃干燥 8h,整粒,加入润滑剂并混匀,压片。片剂具有良好的漂浮性,药物释放可延长至 8h 以上。药物通过扩散和凝胶骨架溶蚀协同作用释放,释放动力学较好的符合 Higuchi 关系。

目前根据 HBS 原理制备的药物已扩大到维生素类、中枢神经系统药物、心血管药物等,如:维生素类药物(核黄素、维生素 B1 等);中枢神经系统药物(氯氮草、地西泮、氯氮平、盐酸曲马多等);心血管系统药物(硝酸甘油、尼莫地平等);抗肿瘤药物(小金丹等);抗菌消炎药物(复方硫酸庆大霉素、胃幽静、味喃唑酮等);降糖类(盐酸二甲双胍、马来酸罗格列酮等);放化疗诱发病物(盐酸昂丹司琼等);支气管哮喘药物(氨茶碱);解热镇痛药(阿司匹林)。

5 展望

胃内漂浮型给药系统(floating drug delivery system, FDDS)根据漂浮机制的不同可分为泡腾型和非泡腾型两类^[14]。两类都借助于辅料在胃液中水化膨胀,使得其密度小于胃内容物从而漂浮,但需要等待一定时间才能漂浮。为克服这一点,近来开发出一些可以立刻漂浮的给药系统。

Streubel^[15]等研制的盐酸维拉帕米胃漂浮微粒剂使用了一种被称为泡沫粉末(foam powder)的聚合物聚丙烯,具有疏水、多孔和低密度的特点,使制剂漂浮;同时用 Eudragit RS 控释药物。体外漂浮实验证实,至少 83% 的微粒能够漂浮 8h 以上。

Lannuccelli 等^[16]制备了一种包含有气囊的多室胃内漂浮给药系统,使得能够在胃液内迅速漂浮,并持续达 24h。

Slppimath 等^[17]制备了直径为 503~489 μ m 的醋酸纤维素中空微球胃漂浮系统,该微球系统能在胃液中漂浮至少 12h。

胃滞留制剂从出现到现在已经多年了,这种制剂的发展趋势不仅体现在新技术和新材料的应用上,也体现在多种制剂技术的组合上。作为一代新

型的缓、控释制剂,胃内滞留制剂不仅可以促进药物的吸收而且也可以起到胃部靶向作用。因此,开发胃内滞留制剂对于提高我国制剂水平、减少对发达国家的制剂依赖都具有重要的意义。

参考文献:

[1] 吴伟,周全,张恒弼. 尼莫地平胃内滞留漂浮型控释片的研究[J]. 药学学报,1997,32(10):786.
 [2] Sheth PR, Tossounian JL. The hydrodynamically balanced system (HBSTM): A novel drug delivery system for oral use[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1984,10(2):313.
 [3] Tossounian JL, Mergens WJ. Bioefficient products: A novel delivery system[J]. U Drug Dev Ind Pharm, 1985,11(5):1019.
 [4] 谢秀琼,周淑芳,韩丽. 现代中药制剂新技术[M]. 北京: 化学工业出版社. 2004:378.
 [5] 孔德亮,马山,顾清. 胃内漂浮制剂[J]. 山东中医杂志, 2000,19(11):690.
 [6] 张娜,邓树海,黄桂华,等. 氯氮平胃内漂浮片的研制[J]. 中国医药工业杂志,2001,32(4):155.
 [7] 庄越,曹宝成,萧瑞祥. 实用药物制剂技术[M]. 北京: 人民卫生出版社. 1999. 224~225.
 [8] Klausner EA, Eyal S, Lavy E, et al. Novel levodopa gas-tro-retentive dosage form: in vivo evaluation in dogs[J]. J Control Release, 2003, 88(1):117.
 [9] 王芳芳,杜蓉,刘祖雄,等. 盐酸昂丹司琼胃漂浮型缓释片

的研制及质量控制[J]. 中国药学杂志,2002,37(9):678.
 [10] 冯浩,王志民,陈大为. 马来酸罗格列酮胃漂浮型缓释片的研究[J]. 中国药科大学学报, 2002,33(3):196.
 [11] 张朔,姜典卓,邹宇清,等. VB₁胃内滞留漂浮型缓释片释放度及漂浮性能研究[J]. 沈阳药科大学学报,2002,19(4): 253.
 [12] 陈珊珊,徐裕青,曹剑虹. 法莫替丁胃内滞留型漂浮缓释片的制备及体外释放度[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(4): 197.
 [13] 黄东坡,王远,蒋国强,等. 盐酸二甲双胍胃漂浮型缓释制剂的制备与释药过程研究[J]. 精细化工, 2002,19(10): 609.
 [14] Singh N, Kim H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention[J]. J Controlled Release, 2000,63:235.
 [15] Strenbel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating microparticles based on low density foam powder[J]. Int J Pharm, 2002,241: 279.
 [16] Iannuccelli V, Coppi G, Bernabei MT, et al. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study[J]. Int J Pharm, 1998,174:47.
 [17] Soppimath KS, Kulkarni AR, Aminabhavi T M. Development of hollow microspheres as floating controlled release systems for cardiovascular drugs: preparation and release characteristics[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2001,27(6):507.

收稿日期:2005-03-17

虎杖苷的研究进展

高守红,杨少麟,范国荣(第二军医大学药学院,上海 200433)

摘要 虎杖苷是虎杖的有效成分之一,本文综述了虎杖苷的研究进展,包括植物来源、化学结构、性质、提取分离、药理作用和含量测定等,为其进一步开发利用提供了依据。

关键词 虎杖苷;化学结构;提取分离;药理作用;含量测定

中图分类号:R93 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2005)03-0145-03

虎杖苷(Polydatin, PD)是从蓼科蓼属——虎杖(*Polygonum Cuspidatum* Sieb. et Zucc)的干燥根茎中提取的第4种单体,故又名虎杖结晶4号;也可称为白藜芦醇苷^[1]。PD在植物中分布广,含量高,具有较强的生物活性。现代药理学研究表明,PD对心肌细胞、血管平滑肌细胞、抗血小板聚集、改善微循环等有显著作用,此外还能减轻多种因素造成的组织器官损伤,具有保护肝细胞,降血脂及抗脂质过氧化等作用。近十年来,国内外学者对PD的化学结构、性质、提取分离、药理作用以及含量测定等做了许多

研究,但在生物体内药代动力学研究还知之甚少。为促进PD新药的开发和利用,本文对其研究进展作一综述。

1 化学结构和植物来源

虎杖苷是白藜芦醇(Resveratrol, Res)与葡萄糖结合的产物,它们均属于虎杖成分中的芪类化合物,即羟基二苯乙烯类化合物,化学名为3,4',5-三羟基芪-3-β-D-葡萄糖苷(3,4',5-trihydroxystibene-3-β-mono-D-glucoside),结构有顺反式两种(见图1),Mr390。鉴于分子中含有3个酚羟基,推测它可能是一种氧自由基清除剂,通过抗氧化效应而实现其保护作用。

作者简介:高守红(1975-),女,汉族,硕士研究生. E-mail: shouhonggao@hotmail.com