

胃滞留给药系统的研究进展及其在中药制剂中的应用

张纯刚, 于子尧, 于琛琛, 程岚*, 康廷国(辽宁中医药大学, 辽宁 大连 116600)

摘要: 在口服制剂中, 胃滞留给药系统可以延长药物在胃内的滞留时间, 进而延长其在整个胃肠道的转运时间, 增加药物的吸收, 从而提高临床疗效, 因此它是一种理想的给药系统。本文通过查阅国内外文献进行归纳, 从胃滞留给药系统的影响因素、分类、制剂研究(包括中药胃滞留制剂)及上市产品进展等方面对近年来胃滞留制剂的研究进展进行综述。

关键词: 胃滞留系统; 胃滞留时间; 中药; 评价

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)07-0877-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.020

引用本文: 张纯刚, 于子尧, 于琛琛, 等. 胃滞留给药系统的研究进展及其在中药制剂中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 877-885.

Research Progress of Gastroretentive Drug Delivery System and Its Application in Traditional Chinese Medicine

ZHANG Chungang, YU Ziyao, YU Chenchen, CHENG Lan*, KANG Tingguo(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China)

ABSTRACT: Gastroretentive drug delivery systems which are ideal oral drug delivery systems can increase the gastric residence time and whole gastrointestinal transit time. They also can improve the absorption and clinical efficacy, so they are ideal drug delivery system. Therefore, the introduction of the progress of the novel gastroretentive drug delivery system was presented through literature review at home and abroad. The influence factors, classification and progress of related products of gastroretentive drug delivery systems(including gastric retentive drug delivery system for Chinese medicine) are summarized.

KEYWORDS: gastroretentive system; gastric retention time; Chinese medicine; evaluation

口服制剂作为目前人们常选的给药途径之一, 具有给药方便、易于储存和运输等优点。但是传统的口服制剂也存在明显的缺点, 由于不能有效应对胃排空过程, 对于优先在上消化道被吸收的药物将无法在释放末期停留在结肠及以上位置, 导致药物的不完全释放, 并且药物有效性会有一定程度的下降^[1]。为此, 研究人员开发出了能够延长药物胃滞留时间的给药系统, 并且其中一些产品已经上市。

目前的口服给药系统在有效吸收部位以上的体内滞留时间通常 $\leq 12\text{ h}$ ^[2], 针对这一缺点, 研究者期望能延长药物在胃内的滞留时间, 开发新型给药系统。胃滞留给药系统是一类能延长药物在胃内滞留时间, 从而延长药物在整个胃肠道的转运时间, 增加药物吸收, 提高临床疗效的新型制

剂。该给药系统的研究和发展为口服制剂的改进提供了新思路。列举目前适合应用于胃滞留给药系统的药物, 结果见表1。

表1 适用于胃滞留给药系统的药物

Tab. 1 Drugs suited to gastric retention delivery system

生理条件障碍	药物
半衰期短	加巴喷丁、克拉霉素、美托洛尔、二甲双胍、褪黑素、拉米夫定
有局部活性	阿莫西林、米索前列醇、伊卡倍特钠、抗酸药、抗菌药物
在结肠中稳定性差	左旋多巴、卡比多巴、卡托普利、雷尼替丁、甲硝唑、乐卡地平
在上消化道中吸收窗窄	阿昔洛韦、呋塞米、呋喃妥因、核黄素、茶碱、普萘洛尔、普仑司特、氯沙坦、对氨基苯甲酸
在碱性环境中溶解性差	桂利嗪、地西洋、维拉帕米、氧氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星、罗格列酮、西沙比利、氯氮卓

在过去的几十年里, 研究人员已经开发出多种能够延长胃滞留时间的给药系统, 如可以沉降

基金项目: 国家自然科学基金项目(81503257); 国家重点研发计划(2018YFC1706903); 辽宁省博士启动基金(201501098)

作者简介: 张纯刚, 男, 博士, 副教授 Tel: (0411)85890145 E-mail: gaogaoii123@163.com *通信作者: 程岚, 女, 博士, 教授 Tel: (0411)85890145 E-mail: sychenglan@163.com

在胃底部的高密度型、漂浮在胃液上方的漂浮型、膨胀或展开后尺寸大于幽门括约肌的溶胀型、与胃黏膜黏附有关的生物黏附型、磁导向型以及多种系统协同型等。本文将详细介绍影响胃滞留时间的因素以及各类型胃滞留系统。

1 影响胃滞留时间的因素

胃的主要功能是暂时贮存食物，然后开始消化食物，将食糜缓慢地推进并且通过幽门进入十二指肠。空肠和回肠是药物和营养吸收的主要场所。结肠部位主要是吸收水分和一些离子以及少部分特定的药物(在结肠较长滞留时间导致的吸收)。可以将胃分为贲门和幽门 2 大部分。生理状态下胃的运动形式有紧张性收缩和蠕动性运动。

胃滞留时间是在研究药物在体内吸收过程中一个重要的参数。然而由于胃排空导致药物滞留在胃肠道上部的时间很短，一般只能持续 2~3 h，因此影响胃排空过程的因素也会影响药物在胃内的滞留时间。影响胃排空因素主要有制剂因素、胃生理因素、人体生理因素和药物理化性质等。

1.1 制剂因素

1.1.1 制剂的尺寸 对于非漂浮型系统来说，通过改变制剂的尺寸大小可以增加胃滞留时间。在非崩解型系统中，增加制剂的尺寸，使其大于幽门括约肌的直径[人类平均(12.8±7)mm]，可以阻止制剂进入十二指肠，从而增加胃滞留时间^[3]。

1.1.2 制剂的密度 密度可以通过 2 种相反的行为影响胃滞留时间的物理参数，即漂浮和下沉。剂型的表观密度低于胃的表观流体密度(1.004 g·cm⁻³)时，其漂浮能力将增加保留时间^[4]。同样的，增加剂型密度使药物沉降到胃窦，也可以增加药物的胃滞留时间，密度>2.5 g·cm⁻³ 时效果更加显著^[5]。

1.2 胃生理因素

1.2.1 胃排空与胃肠动力 总的来说，胃排空的主要决定因素是食物^[6-7]。

Brun 等^[8]发现，胃排空速率受液体食物中蛋白质组成的影响，当食物中含有 40%酪蛋白和 60%乳清时胃排空速率最快。脂质的存在也会影响胃排空速率。这是由于脂质会在其他胃内容物上方形成油性层，其保留时间比其他物质要长^[9-10]。此外，食物颗粒大小、热值、某些营养素、温度和理化性质(如渗透压和黏度)也对胃排空有一定的影响。Leiper 等^[11]研究发现，摄入液体的体积、

组成成分、能量密度以及摩尔渗透压浓度和温度能调节胃排空和小肠吸收率。Teramoto 等^[12]研究发现，含有谷氨酸钠的液体食物通过增强十二指肠运动会加速健康人体的胃排空速率。

基于胃的空腹和进食状态，胃肠动力存在 2 种不同的模式。空腹条件下的模式与某些循环收缩运动相关，如迁移机电复合体并根据胃收缩的强度和频率呈现四相的循环行为。进食会扰乱该循环，导致一段时长 3~4 h 的不规则收缩活动，从而增加药物滞留时间^[13]。

1.2.2 胃液 pH 值 胃液 pH 值不是恒定的，而是受各种因素的影响，如饮食、疾病、气体、脂肪酸和其他发酵产物^[14]。增加酸度可以减缓胃排空^[15-16]。

1.3 人体生理因素

1.3.1 人的咀嚼作用 咀嚼对固体剂型的溶出有一定的影响^[17]。Pera 等^[18]的实验结果表明，当咀嚼周期数从 25 增加到 50，胃排空时间从(62.5±6)min 减少到(49.1±5.7)min。同时，Engelen 等^[19]的实验表明，由于生理状态、饥饿程度、个体习惯不同，咀嚼周期数在 20~90，胃排空时间也会相应地变化。

1.3.2 人的姿势 胃滞留时间也受身体姿势的影响，并且对于漂浮和非漂浮剂型，该因素的影响相反^[20]。对于漂浮型制剂，人在直立时，剂型会漂浮在胃内容物的上方而有利于胃滞留；非漂浮型系统往往由于靠近幽门而不利于胃滞留，但是在仰卧位时非漂浮型系统在胃部保留时间会增加。

1.3.3 人的个体差异 患者的性别、年龄、疾病和情绪状态等对药物在胃内的滞留时间有一定影响^[21]。Wang 等^[22]证明性别和年龄会影响药物的胃肠道通过时间以及腔内 pH 值。女性的胃排空时间较长，药物通过结肠的时间也要久于男性，平均为 104 min，随着年龄的增长，胃肠道通过时间会缩短。Reddy 等^[23]证明压力会导致胃排空率增加，情绪压抑则会减缓胃排空率，老年人的胃排空率低于年轻人。

1.4 药物理化性质

药物性质会影响肠胃运转、改变制剂的胃滞留时间，这是必须考虑到的因素，如阿托品等抗胆碱药物可以抑制胃肠运动从而延长制剂的胃滞留时间，而西沙必利等促胃肠动力药物则通过加快胃排空过程减少制剂的胃滞留时间。

2 胃滞留给药系统的分类

目前学术界和制药行业为应对传统口服剂型的缺点和不足开发出了多种非常有效的胃滞留给药系统,一些产品已经用于临床且产生很好的效果^[24],如 Xifaxan(利福昔明生物黏附片剂)和 Cytotec(米索前列醇双层漂浮胶囊)。根据胃滞留制剂剂型特点,可以分为密度型、漂浮型、生物黏附型、溶胀型、磁导向型及协同型等多种类型,见图 1。



图 1 胃滞留给药系统的分类

Fig. 1 Classification of gastroretentive drug delivery systems

2.1 密度型

密度型胃滞留给药系统是通过改变剂型的密度,使制剂在胃中漂浮或下沉,从而改变药物在胃内的滞留时间。该系统分为高密度型和低密度型。

2.1.1 高密度型 高密度滞留给药系统的密度高于胃液(即 $1.004 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$),口服后可以迅速沉降于胃底部的幽门附近,并被胃褶皱包裹起来,以避免受胃肠道中食物流动、胃肠蠕动等生理状态的影响而过早排出胃部,进而增加药物的胃滞留时间。该剂型密度一般需要达到 $2.5 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。

Guan 等^[25]采用在制剂中加入高密度的铁粉增加片剂的密度,制备出了法莫替丁胃内沉降的渗透泵片。采用 γ -闪烁扫描技术检测 ^{99}Tc 标记的片剂在比格犬胃中的滞留时间,结果显示在胃中的滞留时间长达 7 h。

Garg 等^[26]发现,高密度的小颗粒可以滞留在胃窦或褶皱中从而能够抵抗胃的蠕动,增加胃肠道滞留时间,从 5.8 h 增加到 25 h。

高密度型胃滞留给药系统目前仍缺乏临床研究,并且难以在技术层面上实现含有大量药物的高密度颗粒生产,因此应用不广泛。

2.1.2 低密度型 由于该系统的密度低于胃液,则可以漂浮在胃内容物上方。科学家根据这一性质,开发出了低密度漂浮型胃滞留给药系统。该系统一般选用低密度辅料或采用特殊的结构使其

密度降低而漂浮在胃液表面^[27]。从目前的研究来看,在各种类型的胃滞留给药系统中,漂浮型系统具有最大的优势^[28-31]。漂浮性能可以通过以下 3 种方式实现:自身低密度、系统膨胀引起的低密度(非泡腾型)和产生气体引起的低密度(泡腾型)。

2.1.2.1 自身低密度型 自身低密度型一般是通过形成空腔或加入低密度的酯类、脂肪醇类、脂肪酸或其他蜡质材料实现的^[32]。

一些学者提出一种一单元的漂浮控释药物传递系统,这一传递系统主要由聚丙烯泡沫粉、骨架材料、药物和一些可选择性的填充剂组成^[33]。这种多孔的泡沫粉可以提供较低的密度,因此在体外具有良好的漂浮行为。该制剂在 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸介质中可以稳定漂浮 >8 h。

Zhang 等^[34]采用流化床包衣技术制备出了具有中空结构的氧氟沙星胃漂浮缓释微丸。其通过在糖丸外部进行包衣,然后通过水洗去内部的糖形成空心球壳。然后在其外部再分别进行防水层、载药层、缓释层和生物黏附层的包衣制备出缓释微丸,见图 2。该微丸采用硫酸钡标记并在家兔体内进行 X-ray 监测,其可在胃中停留 >6 h。

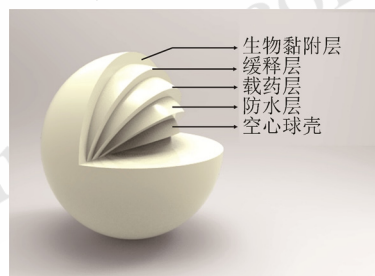


图 2 中空型胃漂浮缓释微丸结构示意图

Fig. 2 Schematic illustration of the design of the novel the gastric-retentive pellets

2.1.2.2 泡腾型 泡腾漂浮型胃滞留给药系统主要利用泡腾成分遇胃酸产生气体,使药物漂浮在胃液之上,延长在胃中的停留时间从而提高其生物利用度。泡腾型系统包括含挥发性液体的系统和气体发生系统。

液体挥发型给药系统一般有双室,且被可移动的、无渗透特性和压力敏感性的气囊分开。2 个房室分别装载药物和挥发性液体。当药物到达胃部时,液体挥发导致药物自身质量减小,逐渐漂浮于胃液之上。同时,包载药物的房室经过胃酸的侵蚀以及自身凝胶材料的溶胀作用,也会减少药物的质量而使药物漂浮^[35-37]。

在气体发生系统中,由于制剂中存在的碳酸盐和碳酸氢盐与胃酸或配制的酸(例如柠檬酸或酒石酸)反应而产生气体,生成的气体将保留在凝胶水胶体基质中^[38]。

Zhang 等^[39]通过含有 NaHCO_3 作为气体形成剂制备出了产气型胃漂浮氧氟沙星缓释微丸,见图 3。该系统采用挤出滚圆技术和流化床包衣技术制备出了具有 3 层结构的漂浮型微丸,分别为载药丸心、缓释层包衣[乙基纤维素(EC)]、产气层包衣(NaHCO_3)和气体包裹层(RL30D)。该给药系统在体外漂浮时间>24 h;采用硫酸钡标记并在家兔体内进行 X-ray 监测,其在胃中停留>6 h。

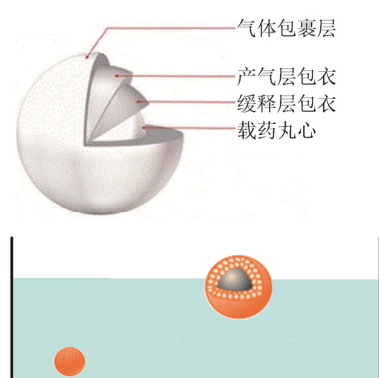


图 3 产气型胃漂浮缓释微丸结构示意图和起漂结构示意图
Fig. 3 Schematic illustration of the design of the floating sustained release pellets and floating image

2.1.2.3 非泡腾型 在非泡腾型系统中,通常使用亲水性聚合物如海藻酸盐和不同类型的羟丙基甲基纤维素作为基质,在片剂周围形成黏性水合层,控制药物的释放。

Thitinan 等^[40]结合了胃漂浮制剂和脉冲给药系统的优点,开发出一种新型胃滞留药物递送平台。他们制备出非渗透性胶囊体,内部装有药物和可溶胀聚合物。人体服药后,聚合物迅速形成凝胶以密封胶囊(可达到 24 h),直到药物完全释放。同时将一定量的空气密封在胶囊的最内部以减小该系统的总密度,最终实现胃漂浮。

2.2 磁导向定位给药型

该系统由 2 个部分组成:药物本身以及 1 个小的内部磁铁和 1 个外部磁铁,该装置放置在靠近胃部的腹部^[41]。郝石磊等^[42]通过单轴电喷雾方法制备胃特异性下沉磁性微粒(specific sinking magnetic particle, SMMP)载运阿莫西林来增强其

胃抗菌作用。SMMP 在体外和体内均显示出强磁性。它们在体外沉降,在水中需大约 120 s,而在磁场条件下沉降时间减少到 20 s。此外,体内 γ -闪烁扫描研究表明由 ^{131}I 标记的 SMMP 在胃中保留>8 h,加入外部磁铁还可以进一步增加胃滞留时间。

2.3 溶胀型给药系统

溶胀型胃滞留给药系统是通过增加其体积或改变形状来延长胃滞留时间。该系统需要满足 3 个条件:药物的大小应该易于患者吞咽;到达胃部之后的大小需要大于幽门括约肌;药物释放后的剩余部分应易于排出体外^[43]。

目前溶胀型系统包括 2 种:吸水膨胀型和折叠舒展型。

2.3.1 吸水膨胀型 吸水型系统能在服用后立即发生膨胀,膨胀程度足以阻止其经过幽门从胃部直接排出,从而增加药物的胃滞留时间。当药物完全释放后该系统体积缩小,顺利排入肠道。

Hamed 等^[43]合成了基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和具有磁性纳米颗粒的丙烯酰胺单体的智能超多孔水凝胶(super porous hydrogel, SPH)来实现甲硝唑的持续释放。SPH 是含有许多直径为数百微米的孔的亲水聚合物的三维网络,因为这些水凝胶吸收了大量周围环境中的流体,在很短的时间内极大地扩展体积,它们的绝对体积阻碍了它们通过狭窄的幽门运输到下一个器官。正是这种独特的溶胀特性使它们可以长期滞留在胃中用作胃滞留载体。在人工胃和肠介质中的溶胀研究表明,SPHs 在较低 pH 下溶胀程度比较高,胃滞留效果更好。

2.3.2 折叠舒展型 折叠型系统将生物可降解性聚合物折叠并包封在载体中,当药物进入体内后载体降解,折叠的聚合物展开恢复至其初始几何形状,使药物从系统中释放出来^[44]。Verma 等^[45]开发出了适用于桂利嗪缓控释的展开型胃滞留制剂。他们将 EC 和羟丙基甲基纤维素(HPMC K15)的载药聚合物膜折叠后置于硬质明胶胶囊中。在体外释放试验中该制剂可以持续缓慢释放>12 h。通过薄膜的机械性能评价研究后发现,这种膜具有良好的漂浮和机械性能,因此具有胃滞留潜力。

2.4 生物黏附型

生物黏附型胃滞留给药系统现被认为是用于递送各种药物并非常有前景的系统,它可以通过口腔给药,并在作用部位附近释放生物活性分子

来进行局部治疗给药,从而增加生物利用度。

该系统一般是由天然或合成的生物黏附聚合物,通过生物黏附作用结合在上皮表面,分为细胞黏附和黏膜黏附。细胞黏附性质即聚合物结合上皮细胞层的能力,这是通过与细胞特异性受体相互作用而形成的连接;而黏膜黏附性质是指结合黏液层的能力。目前有多种理论可以解释生物黏附机制,如静电、润湿性、扩散相互渗透、吸附和断裂理论。聚合物的一些性质也会影响生物黏附的机制,见图4。

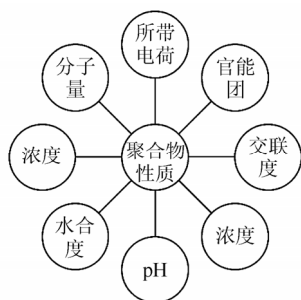


图4 影响生物黏附的聚合物的一些性质
Fig. 4 Influence properties of bioadhesive polymers

Pandey 等^[46]用压条法成功制备盐酸乐卡地平胃滞留黏膜制剂。该制剂采用丙烯酸树脂 RSPO 和 RLPO 混合制成缓控释膜,并利用多种亲水性高聚物制备其黏附膜剂。实验数据表明,此药物在胃部的黏附力度可达 $(4.52\pm0.12)\text{N}$,有效延长了胃滞留时间,其释药时间长达 12 h。

由于胃肠道被一层黏液覆盖,因此具有形成氢键能力的聚合物倾向于与黏液层结合。吸引力(例如氢键、范德华力和电荷间相互作用)会使聚合物与黏液具有良好的接触,这种紧密接触进一步促进了聚合物的渗透和与黏蛋白形成缠结^[47]。现按照所带电荷性质列举一些生物黏附聚合物,见表2。目前卡波姆、壳聚糖、淀粉、聚甲基丙烯酸、羟丙基纤维素、HPMC 和羧甲基纤维素钠的聚合物已经用于开发口服生物黏附药物递送系统。其中由果胶和壳聚糖制备的微球显示出理想的黏膜黏附性质,有利于局部治疗。

但是生物黏附型胃滞留给药系统不能有效地克服胃壁收缩运动所产生的表面张力。胃内的黏液以及食物会限制胃内黏附给药制剂与胃壁的接触,而且大部分材料在胃内是否有毒性还未知,在一定程度上限制了该系统的应用。

表2 生物黏附聚合物的分类

Tab. 2 Classification of bioadhesive polymers

阴离子	阳离子	中性
羧甲基纤维素	聚赖氨酸	聚乙二醇
硫酸软骨素	凝聚胺	聚乙烯吡咯酮
聚丙烯酸	壳聚糖	葡聚糖
果胶		
卡拉胶		
海藻酸		

2.5 协同型

2.5.1 漂浮黏附协同型 Liu 等^[48]开发出了一种将漂浮性能和生物黏合性能相结合的空心微球,外壳采用生物黏附聚合物单油酸甘油酯来装载药物,微球内部则是由二氯甲烷挥发形成的封闭的球形空腔,从而使得微球浮在胃液上。实验结果表明,该系统在体内和体外研究中都表现出强大的生物黏附性和良好的漂浮能力, $>80\%$ 的微球在胃液中可以漂浮 $\geq 10\text{ h}$ 。从而会阻止含有药物的微球进入肠道,延长了药物的胃滞留时间。

2.5.2 溶胀黏附协同型 Sankar 等^[49]开发了基于溶胀和黏膜黏附机制的协同型阿昔洛韦的胃滞留缓释制剂(gastroretentive sustained-release, GR)。实验结果表明,GR 制剂的黏膜黏附强度显著高于速释(immediate-release, IR)片剂;GR 制剂可以维持比 IR 片剂更持久的血浆浓度,阿昔洛韦的 GR 制剂具有比 IR 制剂更长的上胃肠道保留时间。

2.5.3 高密度型、溶胀型和生物黏附性协同型 左旋多巴是最古老、最有效的抗帕金森病药物,但由于新陈代谢、生物利用度低以及血药浓度不稳定等原因,在治疗晚期帕金森病时疗效不佳。人们希望使用胃滞留药物递送系统来改善左旋多巴的生物利用度,提高治疗功效。Ngwuluka 等^[50]设计了用于递送左旋多巴的三重机制多聚体复合物基质,包括高密度、溶胀和生物黏附性机制。该系统表现出理想的胃黏附力大小,黏附力峰值在 $0.15\sim0.21\text{ N}\cdot\text{mm}^{-1}$,密度为 $1.43\sim1.54\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$,溶胀性值为 $177\%\sim234\%$ 。实验结果表明,该系统可以延长具有窄吸收窗口药物的胃滞留时间,并且能够在很长一段时间内以恒定速率释放并提高药物的吸收和生物利用度。

3 胃滞留制剂体内外评价

3.1 体外评价

3.1.1 胃滞留性能评价 胃滞留制剂的溶出度考察一般采用桨法、转篮及转筒法。释放介质为

0.1 mol·L⁻¹ HCl, 可通过其体外漂浮或黏附时间评价其胃滞留性能。

3.1.2 体外溶出度试验 一般采用经典固体制剂的桨法或转篮进行体外释放度试验, 介质通常为 0.1 mol·L⁻¹ HCl, 取样时间点同普通制剂。

3.2 体内评价

3.2.1 γ -闪烁扫描 γ -闪烁扫描是在胃滞留制剂中加入少量 ⁹⁹Tc 同位素, 使制剂能释放出特征性 γ 射线, 捕获后转变为图像, 在不影响胃滞留性能的前提下可实时监测制剂在体内滞留情况。由于其半衰期较短, 因此对人体相对比较安全, 可用于成人健康受试者进行相关研究。

3.2.2 X 射线成像 在胃滞留制剂中添加造影剂硫酸钡, 由于在 X 射线成像时, 射线不能穿透硫酸钡, 在图像上出现暗影。该方法较为安全, 同样可用于成人健康受试者进行相关研究。该技术成本较低、简便, 造影剂无放射性。但是同样具有缺陷: ①重复的暴露在 X-射线中可能引起过量辐射对人体造成伤害; ②由于硫酸钡密度较大, 加入量也较大, 可能会引起制剂密度的较大变化, 不能较真实地反映胃滞留制剂在体内的滞留情况。

3.2.3 其他方法 对于胃滞留制剂体内滞留情况的评价还可以采用胃镜、磁性标记检测、核磁共振成像、超声检查等检测技术。但是由于成本、成像清晰度及操作的复杂性, 现阶段很少应用上述技术, 主要还是以 γ -闪烁扫描和 X 射线成像 2 种技术进行体内滞留情况检测为主。

4 中药胃滞留制剂

虽然胃漂浮制剂在化学药物中应用较多, 但是近年来, 中药胃滞留制剂也有较大的发展, 并且中药胃滞留制剂具有其独特的优势: ①可以发挥中药缓释长效作用治疗慢性疾病; ②可以减少给药剂量和给药次数, 由于缓慢释放可以降低对胃部的刺激性; ③减少不良反应, 并且可以解决一些中药及一些成分生物利用度低的问题; ④可以根据一些中药制剂治疗胃部疾病的特点进行胃部靶向给药。

目前中药胃滞留制剂制备使用的辅料与化学药物所使用的辅料基本相同, 例如常用的亲水凝胶材料、十八醇及一些产气发泡材料。中药胃滞留制剂的评价方法也同样与上述的胃滞留制剂评价方法一致。但是中药胃滞留缓释制剂有效成分多, 其体内释放吸收具有多样性, 且其制备成胃

滞留制剂的目的也各不相同, 主要集中在以下几方面。

4.1 治疗胃部疾病

左金丸功效为泻火疏肝、和胃止痛。临床上常用左金丸治疗胃溃疡十二指肠溃疡等疾病。许峰等^[51]以 HPMC K4M 为亲水凝胶骨架材料, 微晶纤维素为填充剂, NaHCO₃ 为助漂材料, 制备出左金丸胃漂浮型缓释微丸, 其起漂时间 <1 min, 持续漂浮时间 >10 h, 其主要成分盐酸小檗碱在 12 h 的累计释放率 >90%。

4.2 pH 依赖性

丹参总酚酸是丹参的水溶性提取物, 丹参总酚酸的主要成分丹酚酸 B 在较低 pH 条件下其有水分系数较高, 更易吸收。杨丹丹等^[52]采用挤出滚圆法, 分别以壳聚糖、HPMC 和卡波姆为黏附材料, 十八醇为漂浮材料, 微晶纤维素为成型剂, 制备丹参总酚酸黏附漂浮微丸。体外释放时间达 12 h。丹参总酚酸壳聚糖微丸和丹参总酚酸 HPMC 微丸相对生物利用度分别为 177.08% 和 172.03%, 显著提高其体内吸收率。

4.3 吸收部位在小肠上端

铁的主要吸收部位是在十二指肠。因而延缓补铁剂在胃内的滞留时间是提高补铁剂生物利用度的关键因素。史琛等^[53]以丙烯酸树脂 II、羟丙基甲基纤维素、聚维酮等为辅料, 粉末直接压片制备了当归多糖铁缓释片。体外漂浮时间可持续 >10 h, 其相对生物利用度为 134%, 更好地解决了铁吸收的问题。

4.4 延长吸收时间

雷公藤总二萜内酯类是其主要的活性成分, 同时也是其毒性成分, 以期延长制剂在胃内的滞留时间, 提高其在小肠的吸收, 减少服用次数, 并使血药浓度趋于平稳, 从而达到减毒增效的目的。张伟等^[54]采用挤出滚圆法制备胃漂浮空白微丸(以 90% 十八醇为助漂剂), 采用流化床包衣技术依次进行载药层和缓释层包衣, 制得的雷公藤胃漂浮缓释微丸在人工胃液中立即起漂, 8 h 漂浮率均 >80%, 所制雷公藤胃漂浮缓释微丸具有良好的漂浮性能。

关于中药胃滞留制剂现阶段还有许多问题需要解决。主要有以下几个方面: ①多数中药治疗疾病的药效物质基础还不明确, 且提取物中还含有大量无效成分, 制备成制剂后的剂量过大;

②大多数中药有效成分的吸收部位及理化性质特点不明确，对于制备胃滞留制剂带来较大难度；
③中药药动学方法的建立也比较困难。虽然与化药胃滞留制剂相比，中药胃滞留制剂制备还有上述困难存在，但是其具有较为广阔的研究空间，开发新型的胃滞留现代中药制剂必将成为中药制剂未来发展的方向。

5 胃滞留制剂研究现状

胃滞留给药系统的类型多种多样，从目前市场和临床研究中不难发现，漂浮型系统是应用最为广泛的，而磁导向型系统则鲜有存在。现列举部分国内外上市的胃滞留制剂，多集中于化药开发上，中药方面较少，见表3，仅供参考。

表3 国内外上市的部分胃滞留制剂^[55-56]

Tab. 3 Marketed gastroretentive products at home and abroad^[55-56]

药品通用名	胃滞留类型	公司
硫酸庆大霉素缓释片	泡腾溶胀漂浮型	江西制药，中国
氧氟沙星缓释片	泡腾型	RANBAXY LABSLTD, 印度
环丙沙星缓释片	泡腾型	RANBAXY LABSLTD, 印度
利福昔明	黏附型	Lupin, 印度
美多芭缓释胶囊	非泡腾型	ROCHE, 英国
苯丝肼和左旋多巴缓释胶囊	非泡腾型	ROCHE, 英国
盐酸二甲双胍缓释片	折叠膨胀型	Galanix, 法国
盐酸哌唑嗪	泡腾溶胀漂浮型	Sun Pharma, 日本
头孢克肟	漂浮型	Galenix, 法国
曲马多	漂浮型	Galenix, 法国
巴氯芬	多层包衣溶胀系统	Sun Pharma, 印度
地西洋	漂浮型	ROCHE, 英国
米索前列醇	漂浮型	Pharmacia Limited, 英国
铝镁抗酸剂	漂浮型	Pierre Fabre medicament, 法国
硫酸亚铁复合维生素	漂浮型	RANBAXY LABSLTD, 印度
普瑞巴林	溶胀漂浮型	Pfizer, 美国
巴氯芬	溶胀漂浮型	Sun Pharma, 印度
卡维地洛	胃滞留渗透泵	GlaxoSmithKline, 英国

6 存在问题和展望

目前临床治疗中会应用一些吸收窗窄的药物，若能使用胃滞留给药系统，则治疗效果会极大提升。然而有效的胃滞留药物递送系统必须能够承受蠕动、收缩、研磨和搅拌作用，以抵抗胃的过早排空^[57]。此外胃滞留药物输送系统不适

合那些可能引起胃部刺激或在酸性介质中不稳定的药物。

胃滞留给药系统凭借其在胃肠道疾病治疗方面独特的优势，在口服制剂领域迅速成长起来。随着新技术、新辅料的不断研究发现，该系统会在胃部靶向给药、口服缓控释等方面蓬勃发展^[58]。但目前制备方法所用的毒性有机溶剂较多，生产过程复杂，缺少具有通用性的胃滞留给药系统的载体，使其可以适用于多种适合胃滞留给药的药物制备成胃滞留制剂，类似的载体系统还需要进行更深入研究，而且，其体内评价还没有一个统一国际认可的标准。正因为还存在上述问题，该类剂型还需要不断地完善。相信随着新技术、新材料和新工艺的开发与应用，胃滞留给药系统将更加完善。

REFERENCES

- [1] KAGAN L, HOFFMAN A. selection of drug candidates for gastroretentive dosage forms: Pharmacokinetics following continuous intragastric mode of administration in a rat model [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69(1): 238-246.
- [2] CHAWLA G, GUPTA P, KORADIA V, et al. Gastroretention: A means to address regional variability in intestinal drug absorption [J]. Pharm Technol, 2002, 27(7): 50-68.
- [3] TALUKDER R, FASSIHI R. Gastroretentive delivery systems: a mini review [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2004, 30(10): 1019-1028.
- [4] SAUZET C, CLAEYS-BRUNO M, NICOLAS M, et al. An innovative floating gastro retentive dosage system: Formulation and *in vitro* evaluation [J]. Int J Pharm, 2009, 378(1/2): 23-29.
- [5] CLARKE G M, NEWTON J M, SHORT M D. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density [J]. Int J Pharm, 1993, 100(1-3): 81-92.
- [6] GRIMM M, KOZIOLEK M, KÜHN J P, et al. Interindividual and intraindividual variability of fasted state gastric fluid volume and gastric emptying of water [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018(127): 309-317.
- [7] SIMONS F J, WAGNER K G. Modeling, design and manufacture of innovative floating gastroretentive drug delivery systems based on hot-melt extruded tubes [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2019(137): 196-208.
- [8] BRUN A C, STØRDAL K, JOHANNESDOTTIR G B, et al. The effect of protein composition in liquid meals on gastric emptying rate in children with cerebral palsy [J]. Clin Nutr, 2012, 31(1): 108-112.
- [9] HOWARD C K. The gastrointestinal system in physiology [M]. 5th ed. Chapter 6. Philadelphia: Mosby Publishers. 2004: 539-620.
- [10] YU L X, CRISON J R, AMIDON G L. Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans [J]. Int J Pharm, 1996, 140(1): 111-118.
- [11] LEIPER J B. Fate of ingested fluids: factors affecting gastric emptying and intestinal absorption of beverages in humans [J]. Nutr Rev, 2015, 73(2): 57-72.

- [12] TERAMOTO H, SHIMIZU T, YOGO H, et al. Gastric emptying and duodenal motility upon intake of a liquid meal with monosodium glutamate in healthy subjects [J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(1): e00187. Doi: 10.1002/phy2.187.
- [13] TALUKDER R, FASSIHI R. Gastroretentive delivery systems: a mini review [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 30(10): 1019-1028.
- [14] RUBINSTEIN A. Microbially controlled drug delivery to the colon [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1990, 11(6): 465-475.
- [15] KAUS L C, FELL J T. Effect of stress on the gastric emptying of capsules [J]. *J Clin Hosp Pharm*, 1984, 9(3): 249-251.
- [16] SCHNEIDER F, GRIMM M, KOZIOLEK M, et al. Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016(108): 214-219.
- [17] ABEELE J V D, RUBBENS J, BROUWERS J, et al. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behavior [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016(96): 207-231.
- [18] PERA P, BUCCA C, BORRO P, et al. Influence of mastication on gastric emptying [J]. *J Dent Res*, 2002, 81(3): 179-181.
- [19] ENGELEN L, FONTIJN-TEKAMP A, BILT A V D. The influence of product and oral characteristics on swallowing [J]. *Arch Oral Biol*, 2005, 50(8): 739-746.
- [20] NGUYEN N Q, DEBRECENI T L, BURGSTAD C M, et al. Effects of posture and meal volume on gastric emptying, intestinal transit, oral glucose tolerance, blood pressure and gastrointestinal symptoms after roux-en-Y gastric bypass [J]. *Obes Surg*, 2015, 25(8): 1392-1400.
- [21] GARG R, GUPTA D G. Progress in controlled gastroretentive delivery systems [J]. *Trop Pharm*, 2008(7): 1055-1066.
- [22] WANG T T, MOHAMMED S D, FARMER A D, et al. Regional gastrointestinal transit and pH studied in 215 healthy volunteers using the wireless motility capsule: influence of age, gender, study country and testing protocol [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6): 761-772.
- [23] REDDY S M, SINHA V R, REDDY D S. Novel oral colon-specific drug delivery systems for pharmacotherapy of peptide and nonpeptide drugs [J]. *Drugs Today*, 1999, 35(7): 537-580.
- [24] LOPES C M, BETTENCOURT C, ROSSI A, et al. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2016, 510(1): 144-158.
- [25] GUAN J, ZHOU L, NIE S, et al. A novel gastric-resident osmotic pump tablet: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2009, 383(1/2): 30-36.
- [26] GARG R, GUPTA D G. Progress in controlled gastroretentive delivery systems [J]. *Pharm Res*, 2008(7): 1055-1066.
- [27] CHOUDHARY S, JAIN A, AMIN M C I M, et al. Stomach specific polymeric low density microballoons as a vector for extended delivery of rabeprazole and amoxicillin for treatment of peptic ulcer [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016(141): 268-277.
- [28] ABDULJABBAR H N, BADR-ELDIN S M, ALDAWSARI H M. Gastroretentive ranitidine hydrochloride tablets with combined floating and bioadhesive properties: factorial design analysis, *in vitro* evaluation and *in vivo* abdominal X-ray imaging [J]. *Curr Drug Deliv*, 2015, 12(5): 578-590.
- [29] CHOI B Y, PARK H J, HWANG S J, et al. Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: effects of CO₂ gas-forming agents [J]. *Int J Pharm*, 2002, 239(1/2): 81-91.
- [30] SEMALTY A, SEMALTY M, MAHER M, et al. Natural macromolecules in the development of safe and effective gastroretentive floating microparticles of metformin hydrochloride [J]. *Nat Prod J*, 2016, 6(1): 62-72.
- [31] ZHANG W Q, CHEN L B, ZHE A, et al. Gastroretentive floating microspheres of carvedilol: preparation, *in vitro* and *in vivo* characterization [J]. *J Biomater Tiss Eng*, 2016, 6(1): 74-78.
- [32] YAN H X, ZHANG S S, HE J H, et al. Application of ethyl cellulose, microcrystalline cellulose and octadecanol for wax based floating solid dispersion pellets [J]. *Carbohydr Polym*, 2016(148): 143-152.
- [33] STREUBEL A, SIEPMANN J, BODMEIER R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 18(1): 37-45.
- [34] ZHANG C, TANG J, LIU D, et al. Design and evaluation of an innovative floating and bioadhesive multiparticulate drug delivery system based on hollow structure [J]. *Int J Pharm*, 2016, 503(1/2): 41-55.
- [35] SRIAMORNSAK P, THIRAWONG N, PUTTIPIATKHACHORN S, et al. Emulsion gel beads of calcium pectinate capable of floating on the gastric fluid: effect of some additives, hardening agent or coating on release behavior of metronidazole [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 24(4): 363-373.
- [36] STREUBEL A, SIEPMANN J, BODMEIER R, et al. Multiple unit Gastroretentive drug delivery: a new preparation method for low density microparticles [J]. *J Microencapsul*, 2003, 20(3): 329-347.
- [37] STREUBEL A, SIEPMANN J, BODMEIER R, et al. Floating microparticles based on low density foam powder [J]. *Int J Pharm*, 2002, 241(2): 279-292.
- [38] BAUMGARTNER S, KRISTL J, VRECER F, et al. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time [J]. *Int J Pharm*, 2000, 195(1): 125-135.
- [39] ZHANG C, XU M, TAO X, et al. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 141-150.
- [40] THITINAN S, MCCONVILLE J T. Development of a gastroretentive pulsatile drug delivery platform [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(4): 505-516.
- [41] TYLE P. Controlled drug delivery: Fundamentals and applications. Edited by Joseph R. Robinson and Vincent H. L. Lee. Marcel Dekker, Inc. New York. [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 77(1): 94.
- [42] HAO S L, WANG Y Z, WANG B C. Sinking-magnetic microparticles prepared by the electrospray method for enhanced gastric antimicrobial delivery [J]. *Mol Pharm*, 2014(11): 1640-1650.
- [43] HAMED A, HAMISHEHKAR, ARSALANI, et al. Microwave-promoted synthesis of smart superporous hydrogel for the development of gastroretentive drug delivery system [J]. *Adv Poly Technol*, 2014, 34(3): 21490.
- [44] SIEPMANN J, PEPPAS N A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) [J]. 2001, 48(2/3): 139-157.
- [45] VERMA S, NAGPAL K, SINGH S K, et al. Unfolding type gastroretentive film of Cinnarizine based on ethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64(2): 347-352.
- [46] PANDEY S, JIRWANKAR P, EHTA S, et al. Formulation and evaluation of bilayered gastroretentable mucoadhesive patch for stomach-specific drug delivery [J]. *Curr Drug Deliv*, 2013, 10(4): 374-383.

- [47] ANDREWS G P, LAVERTY T P, JONES D S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 71(3): 505-518.
- [48] LIU Y, ZHANG J, GAO Y, et al. Preparation and evaluation of glyceryl monooleate-coated hollow-bioadhesive microspheres for gastroretentive drug delivery [J]. Int J Pharm, 2011, 413(1/2): 103-109.
- [49] SANKAR R, JAIN S K. Development and characterization of gastroretentive sustained-release formulation by combination of swelling and mucoadhesive approach: a mechanistic study [J]. Drug Des Devel Ther, 2013(7): 1455-1469.
- [50] NGWULUKA N C, CHOONARA Y E, MODI G, et al. design of an interpolyelectrolyte gastroretentive matrix for the site-specific zero-order delivery of levodopa in parkinson's disease [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2013, 14(2): 605-619.
- [51] XU F, WANG L L, SHI Z Q, et al. Preparation and *in vitro* release of Zuojin gastric floating-bioadhesive pellets [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(22): 188-191.
- [52] YANG D D, LI Y, ZHU C Y. Study on *in vitro* release of salvianolic acid bioadhesive floating pellets and pharmacokinetics in rats [J]. Chin J Inform Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2018, 25(6): 82-86.
- [53] SHI C, ZHANG Y, WANG K P. Preparation of the *Angelica sinensis* polysaccharide-iron complex floating sustained-release tablets and evaluation of its pharmacokinetics in dogs [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2011, 31(5): 365-369.
- [54] ZHANG W, SONG H T, ZHANG Q P. preparation of gastric floating sustained-release pellets of *Tripterygium wilfordii* [J]. China Pharm(中国药房), 2010, 21(47): 4444-4446.
- [55] PAWAR V K, KANSAL S, ASTHANA S, et al. Industrial perspective of gastroretentive drug delivery systems: Physicochemical, biopharmaceutical, technological and regulatory consideration [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2012, 9(5): 551-565.
- [56] HU M J, ZHU Z Z, WANG H, et al. Research progress of gastroretentive drug delivery systems [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2019, 50(3): 241-251.
- [57] FASINU P, PILLAY V, NDESENDO V M K, et al. Diverse approaches for the enhancement of oral drug bioavailability [J]. Biopharm Drug Dispos, 2011, 32(4): 185-209.
- [58] HUO T T, TAO C, YAO F F, et al. Progress in development of gastroretentive drug delivery system [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2017, 26(4): 420-426.

收稿日期: 2019-04-26

(本文责编: 李艳芳)