

SCF 在给药系统中还有其他的应用,它们可将药物融入基质、分离不同分子量的聚合物、改变给药系统的释药性质、从给药系统中除去残留的有机溶剂等。

4 结语

超临界流体技术在其发展过程中,已逐步走出了化学、物理学的范畴,走向边缘领域和工程界。针对目前药物微粒特别是给药系统的制备工艺复杂、颗粒较大、粒径不均匀、重现性不好、不能放大生产等缺点,SCF 技术是一种很有前途的制剂新方法。

参考文献:

- [1] Smith, Richard D. Supercritical fluid molecular spray film deposition and powderformation[P]. USA; US pat 4582731, 1986-04-15.
- [2] Rogers TL, Johnston KP, Williams III RO. Solution-based particulate formation of pharmaceutical powders by supercritical or compressed fluid CO₂ and cryogenic spray-freezing technologies[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2001, 27(10): 1003.
- [3] Loth H, Hemgesberg E. Properties and dissolution of drugs micronized by crystallization from supercritical gases[J]. Int J Pharm, 1986, 32: 265.
- [4] Subramaniam, Bala, Saim, et al. Methods for a particle precipitation and coating using near-critical and supercritical antisolvents[P]. USA; USpat 5883891, 1998-11-10.
- [5] 陈鸿雁, 周永传, 邓修, 等. 超临界溶液快速膨胀法制灰黄霉素微粒的预膨胀[J]. 华东理工大学学报(自然科学版), 2000, 26(1): 18.
- [6] Steckel H, Thies BW, Muller BW. Micronization of steroids for pulmonary by supercritical carbon dioxide[J]. Int J Pharm, 1997, 152: 99.
- [7] Winters MA, Knutson BL, Debenedetti PG, et al. Precipitation of proteins in supercritical carbon dioxide[J]. J Pharm Sci, 1996, 85(6): 586.
- [8] Winters MA, Debenedetti PG, Carey J, et al. Long-term and high temperature storage of supercritically processed microparticulate protein powders[J]. Pharm Res, 1997, 14(10): 1370.
- [9] Bleich J, Müller BW, Waßmus W. Aerosol solvent extraction system-a new microparticle production technique[J]. Int J Pharm, 1993, 97: 111.
- [10] Breitenbach A, Mohr D, Kissel T. Biodegradable semi-crystalline comb polyesters influence the microsphere production by means of a supercritical fluid extraction technique (ASES)[J]. J Control Rel, 2000, 63: 53.
- [11] Ghaderi R, Artusson P, Carfors J. Preparation of biodegradable microparticles using solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS)[J]. Pharm Res, 1999, 16(5): 676.
- [12] Bodmeier R, Wang H, Dixon DJ, et al. Polymeric microspheres prepared by spraying into compressed carbon dioxide[J]. Pharm Res, 1995, 12(8): 1211.
- [13] Falk R, Randolph TW, Meyer JD, et al. Controlled release of ionic compounds from poly(L-lactide) microspheres produced by precipitation with a compressed antisolvent[J]. J Control Rel, 1997, 44: 77.
- [14] Benoit, Jean-Pierre, Richard, et al. Method for preparing microcapsules comprising active materials coated with a polymer and novel microcapsules in particular obtained according to the method[P]. USA; US Pat 6183783, 2001-02-06.
- [15] Shine, Dudok A, Gelb, Jr, et al. Microencapsulation process using supercritical fluids[P]. USA; US Pat 5766637, 1998-07-16.
- [16] Frederiksen L, Anton K, Hoogevest PV, et al. Preparation of liposomes encapsulating water soluble compounds using supercritical carbon dioxide[J]. J Pharm Sci, 1997, 86(8): 921.
- [17] Hees TV, Piel G, Evrard B, et al. Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a piroxicam-β-cyclodextrin inclusion compound[J]. Pharm Res, 1999, 16(12): 1864.
- [18] 王亭杰, 堤敦司, 金涌. 用石蜡-CO₂超临界流体快速膨胀在流化床中进行细颗粒包覆[J]. 化工学报, 2001, 52(1): 50.

收稿日期: 2003-04-12

药物制剂体内示踪技术——γ-闪烁扫描的应用

陈艳, 邹豪, 蒋雪涛(第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的: 为γ-闪烁扫描法应用于药物制剂体内转运研究与新剂型体内质量考察提供参考。方法: 查阅国内外文献, 综述γ-闪烁扫描法药物制剂体内示踪研究动态与进展。结果: γ-闪烁扫描法在脉冲片、胃滞留片、肠包衣片、栓剂、双层片、吸入剂的体内示踪研究方面均有具体应用。结论: γ-闪烁扫描法的应用为药物制剂的体内示踪研究与质量考察提供了广阔的应用前景。

关键词 γ-闪烁扫描技术; 脉冲片; 胃滞留片; 肠包衣片; 栓剂; 双层片; 吸入剂

中图分类号: R94

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)04-0198-04

药物制剂体内转运示踪研究是药物体内质量考察和生物药剂学研究的有效手段。目前国内常用的示踪法有放射照相技术、插管技术、 γ -闪烁扫描等,运用 γ -闪烁扫描进行药物体内示踪研究是国内近几年兴起的一种新技术,它具有直观、动态、真实、方便、安全等优点,但其在国内应用还不如国外成熟。因此,现就 γ -闪烁扫描在药物制剂体内示踪研究方面的应用作一简要的分析和探讨。

1 应用目的

经典的药动学研究普通制剂的体内行为多通过血药浓度的测定,利用一系列描述性参数(如 $T_{1/2}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 、 K_a 、 K_e 、AUC 等)来评价,进一步指导临床用药方案的制定。然而,对于定时、定位给药系统来说,上述传统方法并不能说明药物制剂在胃肠道各部位的转运情况和滞留时间。另外,某些局部给药的药物因无显著的血药水平而无法进行血药浓度监测。因此, γ -闪烁扫描技术在药剂方面的应用应运而生。

目前,常用的示踪法有:放射照相技术、插管技术、 γ -闪烁扫描等。各有其优点和不足,放射照相技术广泛应用于临床诊断,用于药物示踪研究和报道罕见, γ 照相机是通过 X、Y、Z 三个讯号在平面显示图象,而 γ -闪烁扫描技术中常用的 ECT 机则能通过获得一批平面图像后进一步按顺序叠加得到三维立体图象,由于消除了立体结构在平面成像时的阴影重叠,更能真切地反映脏器的本来面目。与插管技术相比,由于放射性元素与药物压制成片后一并服用,故可避免插管技术操作上的复杂性,减少病人的痛苦,以及避免手术中的感染。

2 应用原理

γ -闪烁扫描技术是近年来在研究药物制剂体内转运方面发展最为迅速的方法之一,它的基本原理^[1]是:对于制备简单、操作时间短的制剂,常采用放射性同位素⁹⁹Tc($T_{1/2}=6.03h$),¹¹¹In($T_{1/2}=2.1d$)等作为标记物,与药物混合后制成制剂,通过 ECT 机完成核素的辐射能—光能—电能的转变,并记录其放射性活度,通过对核素的测定,跟踪药物体内转运行为,对于制备周期长,操作复杂并且可在正常条件下进行制备的制剂,所采用的标记物多为镧系金属氧化物,如氧化钐、氧化钕等,其中¹⁵²Sm 和¹⁷⁰Er 均为稳定同位素,先将稳定同位素与药物混合再经中子激发获得适于 γ -闪烁扫描成像的放射性同位素¹⁵³Sm($T_{1/2}=46.7h$, $=103Kev$)和¹⁷¹Er($T_{1/2}=7.5h$, $=308.296$ 和 $112Kev$)后,利用 γ -闪烁扫描跟踪监

测。

有实验表明^[2],镧系金属氧化物极少或几乎不被人体吸收,将镧系金属氧化物与营养物混合标记,结果 100% 能从粪便中回收。因此,镧系金属氧化物的毒性极小,其安全性在人体可接受的允许范围内。

3 应用进展

3.1 脉冲释放片的研究

脉冲释放片是针对时律性疾病的预防或治疗,采用在合适时间间隔后“爆破式”释放药物,达到预期的目的,其基本原理是通过控释包衣,控制胃肠液逐步进入片芯,吸水膨胀崩解。

Wilding 等^[3,4]以¹¹¹In 为标记物对卡托普利脉冲释放片进行了 24h 的人体内研究,利用 γ -闪烁扫描,对 8 名志愿者进行了胃、小肠、结肠到达及滞留时间和释药部位的全面研究。研究表明,其中 6 名志愿者口服该制剂后在结肠处释药,另二名在回肠末端释药,证明了该系统可用于结肠给药。

邹豪等^[5]以⁹⁹Tc 为标记物对根据时滞分别为 3h、4h、5h 的 3 种维拉帕米脉冲释放片进行了体内研究。对消化道功能正常的 6 名健康受试者,服药后立即用 ECT 机观察。实验表明,该方法制备的脉冲片能够实现“定时爆破”的预期设计目的,但控释时间与体外溶出结果有一定的差异。且脉冲释放片的体内控释效果受胃滞留时间的影响。

Pozzi 等^[6]利用⁹⁹Tc 标记胃肠道,以¹⁵²Sm 标记片剂对时钟系统进行了研究,实验表明,在少量进食条件下,其崩解部位多在结肠前端,在大量进食条件下,其崩解部位多在小肠。

3.2 胃滞留片的研究

对于胃表面局部疾病,希望药物能较长时间停留在胃液中,达到较好的针对性治疗目的,胃滞留片即是一种能在胃中缓慢释放,维持胃局部较高药物浓度的剂型。

刘卫卫等^[7]利用^{99m}Tc 作标记物对阿莫西林胃滞留片利用 γ -闪烁扫描进行了体内示踪研究,考察空腹与饱腹状态下,自制阿莫西林胃滞留片在人体内的滞留时间,并与市售胶囊进行比较,经过对 4 名健康志愿者分空腹、饱腹两组进行对照比较,利用 ECT 机观察,发现自制片能够延长药物在胃中停留时间,空腹与饱腹两种情况下对照比较,结果表明,饱腹比空腹药物的胃排空时间延长,说明进食后可延缓药物的胃排空,延长胃滞留时间。

3.3 肠包衣的体内评价

非甾体类抗炎药由于能造成高发生率的胃肠道副作用,而使其药效受到一

定的限制,虽然对大多数病人而言,胃肠道的刺激无致命性危险,但它使一些病人拒绝服用,使其使用受限。因此,有必要使用一种剂型阻止药物刺激胃粘膜,而在肠道内开始崩解发挥药效。对肠包衣的质量考察,也可以采用 γ -闪烁扫描技术。

Jan 等^[8]曾利用 γ -闪烁扫描法对萘普生的肠包衣进行了体内评价。作者利用¹⁵²Sm 这种稳定性同位素对萘普生肠包衣进行标记,经中子激发后成像,7名男性健康志愿者在空腹、饱腹两种情况下,每人分别隔一段时间服用1粒药片,共服2次,每次服用药片的时间间隔为7天。结果显示,象所预期的一样,药物在胃中无崩解、损失,所有的药片均在小肠崩解。另外,胃滞留时间与进食量有关,胃排空后药片在小肠中崩解所需时间与食物的摄取无关。

3.4 栓剂基质在直肠内扩散的研究 栓剂是特别运用于对胃肠道有毒副作用,而不能直接口服给药的药物。其基本原理为基质在体温下溶解,然后释放药物至分泌液中。由于治疗局部、全身疾患对栓剂释放部位及速度要求不同,因此,控制好栓剂基质的体内行为尤为重要, γ -闪烁扫描技术是一种方便有效的监测方法。

传统的标记方法是用物理混合法,把放射性⁹⁹Tc 置于基质中。但该方法在基质溶解时,⁹⁹Tc 迅速从基质中释出。另一种方法是把含⁹⁹Tc 的离子交换树脂用物理方法与基质混合,但此法使得⁹⁹Tc 标记不均匀。Sngoto^[9]利用 Snok 作催化剂,用⁹⁹Tc 对二种基质(H-5, W-35)进行化学标记,再制成栓剂,这样即可达到使基质均匀标记的目的。运用此化学标记法,作者对通常使用的基质制成的栓剂与其局部滞留性基质制成的栓剂,对健康受试者用交叉法进行试验。结果发现,用药后4h,用 γ -闪烁扫描法测得,二者标记在用药部位残留几乎均为50%,与以前报道结果一致。

3.5 双层片的研究 双层片是使用不同性质的两层,达到发挥药效协同作用和维持药物持续作用的效果。例如硝苯地平和阿替洛尔^[10]是目前公认的一线降压药,两者合用其降压效果大大加强,且不良反应可相互抵消,但硝苯地平1日需3次,阿替洛尔1日只需1次,故必须采用硝苯地平缓释制剂和阿替洛尔普通制剂制成双层片。再如沙丁胺醇半衰期为 $(3.86 \pm 0.83)h$ ^[11],日服需3~4次,为使其能持续平稳地发挥药效,可考虑制成速释、缓释双层片,速释层使哮喘症状得到迅速控制,缓释层能长时间维持有效血药浓度达8h以上。

γ -闪烁扫描法在双层片的研究方面有着非常独到的优点,可用两种核素分别对双层片的两层进行标记,同时进行实验,其关键问题在于双标记的测量。两种待测核素必须有一定的不同点,才能得到满意的结果。主要的测定方法有两种,一是利用核射线不同,例如一种核素只发射 β 射线,另一种核素只发射 γ 射线;二是利用核射线能量的不同,利用测量仪器的脉冲分析器可把两种核素的能谱区分开来。Digenis 等^[12]利用同位素¹⁷²E 和¹⁵³Sm 对双层片进行标记,研究了24h的体内转运行为,由于两种是同种辐射体的核素,则需根据放射线能量的差异,分别测得两种核素的计数率及放射性活度。实验表明,在人体内该双层片一层不崩解,另一层可缓慢溶蚀。

3.6 在吸入剂方面的应用 使用吸入途径传输药物的根本目的在于使药物更好地到达靶部位。随着压力定量吸入装置、干粉吸入装置及雾化器在药物传输系统的开发研究中取得了很大的进展, γ -闪烁扫描技术则提供了一种精确的评价手段,可以直观地考察药物沉积、渗透情况,对吸入装置的质量作出客观评价。

Bondesson 等^[13]利用 γ -闪烁扫描对干粉吸入剂的肺内沉积作了研究,他们用最常用的放射性元素,⁹⁹Tc 标记吸入剂中的乳糖分子,让8名健康志愿者分别以30,40,60和80L·min⁻¹的吸入流速吸入标记有⁹⁹Tc 的乳糖,考察吸入流速对气雾剂在肺中分布的影响。结果表明,渗透指数(IP)和计数密度分布没有发现差别,这说明吸入流速的缓和变化不会影响其渗透指数(IP),但使用压力定量气雾吸入器,产生的慢速吸入可促进气雾剂的渗透,使渗透指数(IP)升高。

3.7 在药剂其它方面的应用 γ -闪烁扫描技术在生物药剂方面的应用也是药剂学近年来比较重视的领域之一。 γ -闪烁扫描技术可用于考察不同情况下某种因素对药物体内行为的影响,也可用于对不同剂型制剂间体内质量的比较,Watts 等^[14]对用¹¹¹In 标记的离子交换树脂颗粒与用⁹⁹Tc 标记的非崩解型片剂进行了比较。研究表明,颗粒和片剂在人体升结肠滞留时间无显著差异。

4 结束语

传统的血药浓度监测法能指导临床用药,但也有一定的局限性。控制好药物制剂在胃肠道内的行为,保证药物制剂在预定时间、预定部位有目的地释药,对药效的发挥也至关重要, γ -闪烁扫描技术的

作用就在此。

目前,我们常用的标记同位素有放射性同位素⁹⁹Tc、¹¹¹In 和稳定性同位素¹⁵²Sm、¹⁷²E,它们在使用上各有其优缺点。Tc 在国外放射性核素示踪研究中使用率达 80%。其主要优点为:①易得;②有理想的半衰期(6h)及适合显像的低能单色 γ 射线;③即使给予患者较大剂量,患者受到的吸收剂量很低,孕妇、儿童均可使用。其缺点是母体⁹⁹Mo 的半衰期不够长(66.2h),需每周供应一次。¹¹¹In 的物理、化学性质远不如⁹⁹Tc 理想,近年来国外使用已不多见,其突出优点为其母体¹¹³Sn 半衰期长(115d),一个发生器可用 3~6mo,稳定同位素¹⁵²Sm、¹⁷²E 的突出特征是无毒、无放射性、不产生辐射分解,适用于制备周期长,操作复杂的制剂,但需中子激发。因此,对标记同位素的使用应结合研究药物、研究对象等具体情况而定。

γ -闪烁扫描技术是广泛应用于临床核医学的诊断技术。近几年来,国内将其用于药物体内行为的研究已屡见不鲜。它具有无伤害性、不改变制剂性质、能直观、真实、动态地反映药物体内过程等特点,现已广泛用于特殊药物制剂和各种给药系统的体内评价。 γ -闪烁扫描技术在药剂学方面的应用促进了药物体内研究的进一步深入,推动了药剂学的发展。

参考文献:

- [1] 齐美玲,吴德政. 结肠给药系统的设计及体内评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 116(2):150.
- [2] Lucky TD, Venugopale B, Gray DH, *et al.* Lanthanide markers evidence for one and two physiologic compartments in the human alimentary tract[J]. *Nutr Repts Int*, 1997, 16:339.
- [3] Muraoka M, Hu Z, Shimokawa T, *et al.* Evaluation of intestinal

pressure - controlled colon delivery capsule containing caffeine as a model drug in human volunteers[J]. *J Control Rel*, 1998, 52:119.

- [4] Wivding IR, Davis SS, Pozzi F, *et al.* Enteric coated timed release system for colonic targeting[J]. *Int J Pharm*, 1994, 111:99.
- [5] 邹豪,蒋雪涛,潘文舟,等. 盐酸维拉帕米脉冲控释片的研究[J]. 实用放射学杂志, 2001, 17(2):881.
- [6] Pozzi F, Furlani P, Gazzaniga A, *et al.* The TIME clock system: a new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time[J]. *J Control Rel*, 1994, 31:99.
- [7] 刘卫卫,张纯,谭真. 阿莫西林胃滞留片体内 γ -闪烁扫描示踪研究[J]. 南京军医学院学报, 2001, 23(1):39.
- [8] Jan, Wilding, John G Hardy, Andrew Sparrow, *et al.* In vivo evaluation of enteric-coated Naproxen tablets Using Gamma Scintigraphy[J]. *Pharmaceutical Research*, 1992, 11(9):1436.
- [9] 丁德生译. 栓剂基质在直肠内的扩散用闪烁扫描法作消化道内移动的测定[J]. 沈阳医药, 1992, 7(1):18.
- [10] 王中彦,唐星,侯景刚,等. HPLC 法测定硝苯地平阿替洛尔缓释双层片中 2 组分含量[J]. 沈阳药科大学学报. 2002, 19(1):38.
- [11] 《中西新药临床指导》编辑委员会. 中西新药临床指导. 第 1 版[M]. 上海:科学技术文献出版社, 1991, 12.
- [12] Digeris GA, Sandefer EP, Beihn M, *et al.* Dual-isotope imaging of neutron-activated erbium-171 and Samarium-153 and the in vivo evaluation of a dual-labeled bilayer tablet by gamma scintigraphy[J]. *Pharm Res*, 1991, 8:1335.
- [13] Bondesson Eva, Asking - Lars, Bogstrom Lars, *et al.* In vitro and in vivo aspects of quantifying intrapulmonary deposition of a dry powder radioaerosol [J]. *Int J Pharm*, 2002, 232(1-2):149.
- [14] Watts PJ, Barrow L, Steed KP, *et al.* The transit rate of different-sized model dosage forms through the human colon and the effect of a lactulose-induced catharsis[J]. *Int J Pharm*, 1992, 87:215.

收稿日期:2002-09-11

滴丸剂的特点及其应用

王 巍, 陈建明(第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

摘要 目的:介绍作为一种药物新剂型的滴丸的作用特点及其应用进展。方法:查阅国内文献资料,对滴丸剂在改善原剂型缺点方面的应用分别加以阐述。结果:基于固体分散原理制备的滴丸剂具有传统剂型不可比拟的优越性。结论:滴丸剂作为一种很有发展前途的剂型,具有广阔的应用前景。

关键词 滴丸剂;固体分散体

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)04-0201-03

滴丸剂是由药物和固体基质加热熔融成溶液、混悬液或乳液后,滴入不相混溶的冷凝液中,由于熔

融液滴在冷凝液中的界面张力作用而收缩成丸,随后冷凝成固态而制得。滴丸剂是固体分散体的一种