专论 Perspectives

胃滞留给药系统的研究进展

胡满钰[1,2]，朱壮志[2]，王 浩[2*]
（1· 浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心，浙江杭州 310014；
2· 中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：药物在吸收部位的停留时间是影响治疗效果的关键因素之一。传统的口服给药系统往往由于快速的胃排空、较短的胃肠道转运时间，在药物完全释放之前就被排出体内，导致给药次数频繁、生物利用度降低。胃滞留给药系统（gastroretentive drug delivery system，GRDDS）的开发使药物在胃部长时间停留成为可能，它主要依靠增大制剂的尺寸、提高黏附性或改变密度等方式来避免快速胃排空。GRDDS 能使药物在胃肠道上端的吸收程度增大、生物利用度提高，从而提高临床疗效、减少给药次数、增加患者的顺应性，目前已有多个产品上市。本文综述了 GRDDS 的研究进展，主要包括其影响因素、分类及体内评价方法，并展望了 GRDDS 的应用前景。

关键词：胃滞留；缓控释；评价方法；多单元
中图分类号：R944·9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2019)03-0241-11
DOI：10·16522/j·cnki·cjph·2019·03·001

【专家介绍】王浩，研究员，博士生导师。现任药物制剂国家工程研究中心研究员，中国药学会药剂专业委员会副主任委员，上海市药学会药剂专业委员会主任委员，国务院学位委员会药学学科评议组成员，国家药典委员。曾任上海医药工业研究院院长，中国医药工业研究总院院长。药物制剂专家，主要从事新型药物制剂的研究与开发工作，研究方向为透皮给药技术和新型注射给药技术。近几年主持国家“十一五”、“十二五”重大新药创制专项课题两项；负责国家973计划子课题一项；主持上海市科委专项课题多项。发表论文110余篇，主编专著2部，主译专著2部，申请发明专利30余项，其中授权15项。2011年获得上海市科技进步一等奖，2012获国家科技进步二等奖，2006年起享受国务院颁发的政府特殊津贴。

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Research Progress of Gastroretentive Drug Delivery Systems

HU Manyu[1,2], ZHU Zhuangzhi[2], WANG Hao[2]*

(*1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 2. National Pharmaceutical Engineering and Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The residence time of drugs at the absorption site is one of the key factors affecting the treatment effect· Conventional oral dosage forms are often eliminated before complete release because of rapid gastric emptying and short gastrointestinal transit time· It causes low bioavailability and frequent dosing· Based on comprehending the physiological parameters of the gastrointestinal tract, the research of gastroretentive drug delivery system (GRDDS) has been nearly 30 years· The development of GRDDS makes it possible for drugs to stay in the stomach for a longer time· It mainly depends on the size growth, the adhesion improving and the density changing of the formulation to resist gastric emptying· Various gastroretentive technologies have been developed, mainly including expandable system, high density system, bio/mucoadhesive system, floating system, superporous hydrogel, magnetic system and dual work system· GRDDS can increase the bioavailability and absorption of drugs at the upper gastrointestinal tract, thus it can reduce dosing frequency, increase patient compliance and improve clinical efficacy· Also, the emergence of multi-unit GRDDS guarantees better effectiveness and safety of drugs· Currently, GRDDS has many related marketed products· This paper reviews the recent development of GRDDS, including the impacts, the classification and *in vivo* evaluation methods of GRDDS, and then looks forward to the application prospects of GRDDS·

Key Words: gastroretention; sustained- and controlled-release; evaluation method; multi-unit system

口服给药由于其方便性、安全性，是目前最常用的给药途径[1]。但传统的口服药物往往由于快速的胃排空、较短的胃肠道转运时间，被排出体内时还未释放完全，导致其生物利用度降低，且需频繁给药以达到治疗效果[2]。为减少给药频率，提高患者依从性，大量的研究致力于发展口服缓控释给药系统。其中，胃滞留给药系统（gastroretentive drug delivery system，GRDDS）就是近年来研究的热点之一，目前运用各种技术的GRDDS已有多个产品上市（表1[3]）。GRDDS可延长药物在胃部的停留时间、增加药物在胃肠道上端的吸收程度、减少给药次数和药物用量，同时可以减少血药浓度波动、减轻不良反应，从而提高治疗效果[4]。适用于GRDDS的药物有：酸性条件下溶解度较高而碱性条件下溶解度较低；吸收窗在胃部或十二指肠；肠道环境下不稳定；用于治疗胃部或十二指肠疾病；大多数半衰期短、需要缓控释的药物等[5]。但对胃黏膜易造成刺激或损伤的药物不宜采用GRDDS。

收稿日期：2018-11-12

作者简介：胡满钰(1995—)，女，硕士研究生，专业方向：口服缓控释制剂。

Tel：16621005391

E-mail：humanyu951210@163·com

通信联系人：王　浩(1967—)，男，博士，研究员，博士生导师，从事经皮给药新技术的开发和工程化研究。

Tel：02l-51320211×8015

E-mail：wanghao99@hotmail·com

1　GRDDS的影响因素

开发胃滞留制剂时需考虑多种因素的影响，主要分为生理因素、病理因素和制剂因素[6]。

1.1　生理因素

患者的年龄、性别、姿势、身体状况、情绪状态以及进食情况均会对药物在胃部的滞留时间产生影响。通常，女性的胃排空速率低于男性，70岁以上的老人胃排空时间显著增加[4]。不同人的胃部环境存在差异，胃液的量、胃部pH值均会对药物的滞留造成影响。一般情况下，进食后给药比禁食时给药具有更长的胃滞留时间，而食物的性质和能量也会产生一定的影响[7]。

1.2　病理因素

患者的患病状态（如克罗恩病、糖尿病等）以及摄入影响胃肠动力的药物（如抗胆碱能药物阿托

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 1 上市的胃滞留产品 [3]

Tab·1 Marketed Gastroretentive Products [3]

主药	商品名	类型/技术	公司
氧氟沙星	Zanocin OD	泡腾型漂浮系统	Ranbaxy，India
盐酸二甲双胍	Riomet OD	泡腾型漂浮系统	Ranbaxy，India
环丙沙星	Cifran OD	泡腾型漂浮系统	Ranbaxy，India
硅酸镁铝、氢氧化镁、西甲硅油	Inon Ace Tablets	泡沫型漂浮系统	Sato Pharma，Japan
环丙沙星	ProQuin® XR	AcuForm™ 膨胀型系统	Depomed，USA
盐酸二甲双胍	Glumetza®	AcuForm™ 膨胀型系统	Depomed，USA
盐酸哌唑嗪	Prazopress XL	泡腾溶胀型漂浮系统	Sun Pharma，Japan
盐酸二甲双胍	Metformin HCl LP	MINEXTAB® 漂浮系统	Galenix，France
头孢克洛	Cefaclor LP	MINEXTAB® 漂浮系统	Galenix，France
曲马多	Tramadol LP	MINEXTAB® 漂浮系统	Galenix，France
盐酸环丙沙星和甜菜碱	Cipro XR	基质溶胀型系统	Bayer，USA
巴氯芬	Baclofen GRS	多层包衣漂浮溶胀系统	Sun Pharma，India
卡维地洛	Coreg CR	渗透漂浮系统	GlaxoSmithKline，UK
左旋多巴和苄丝肼	Madopar	漂浮系统(缓释胶囊)	Roche，UK
海藻酸钠、碳酸钙和碳酸氢钠	Liquid Gaviscon	泡腾漂浮型海藻酸溶液	Reckitt Benckiser Healthcare，UK
地西泮	Valrelease	漂浮型胶囊	Roche，UK
米索前列醇	Cytotec	双层漂浮胶囊	Pharmacia Limited, UK
铝镁抗酸剂	Topalkan	漂浮型海藻酸溶液	Pierre Fabre Medicament，France
硫酸亚铁、维生素等	Conviron	漂浮型胶态凝胶形成剂	Ranbaxy, India
普瑞巴林	Lyrica CR	漂浮溶胀型	Pfizer，USA

品、阿片类药物可待因和促胃肠道运动剂西沙比利等）都会对胃排空速率产生一定的影响 [8]。

1.3 制剂因素

制剂的尺寸和形状、密度均会影响药物的疗效。制剂的尺寸过大时不易吞咽，过小时易被胃的蠕动排出幽门，使其停留在胃部的时间大大缩短 [9]；与其他形状相比，环形和四面体形的制剂具有更长的胃滞留时间 [10]；制剂的密度可决定其在胃部是漂浮还是沉降状态。

2 GRDDS 的分类（图 1）

2.1 单一单元型系统（single unit system）

根据胃滞留原理，GRDDS 可分为漂浮型、膨胀型、黏附型、高密度型 / 沉降型、磁力导向型、超多孔水凝胶及黏附漂浮型等几类。

2.1.1 漂浮型给药系统（floating drug delivery system，FDDS）

FDDS 是目前应用最多的 GRDDS，该剂型不会对胃排空造成影响。漂浮型制剂凭借较低的密度（<1·00 4 g/cm^3）特性 [11]，可漂浮在胃内容物中，延长其在胃部的停留时间，并控制药物的释放。FDDS 可分为泡腾型和非泡腾型。

2.1.1.1 泡腾型系统（effervescent system）

泡腾型系统又可分为产气型和溶液挥发型。产气型系统（gas-generating system）主要是在制剂中加入碳酸盐或碳酸氢盐，当它们与胃酸或枸橼酸、酒石酸等接触时反应生成二氧化碳，气体被吸水膨胀的亲水凝胶基质阻隔裹入制剂中，使制剂的密度减小，漂浮于胃中，缓慢释放药物 [12]。常用的凝胶形成剂和溶胀材料有羟丙甲纤维素（HPMC）、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸酯和聚苯乙烯等 [13]。Raza 等以盐酸米诺环素为模型药物、碳酸氢钠为产气剂，考察了 HPMC K100LV 和 K15M 以及卡波姆 934（聚丙烯酸酯）对片剂膨胀系数、起漂时间和释放速率等的影响 [14]。结果表明，片剂在体外的漂浮时间均大于 12 h；减少卡波姆、增加 HPMC 的用量会使起漂时间和漂浮时间都变短，并能降低释药速率。

双嘧达莫用于治疗血栓栓塞和心绞痛，半衰期短（2 ～ 3 h），溶解特性为 pH 依赖型，主要在胃部吸收。Chen 等通过干法包衣制备双嘧达莫漂浮片，包衣层使用低黏度的 HPMC 和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）K30，片芯中碳酸氢钠为产气剂，同时加

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

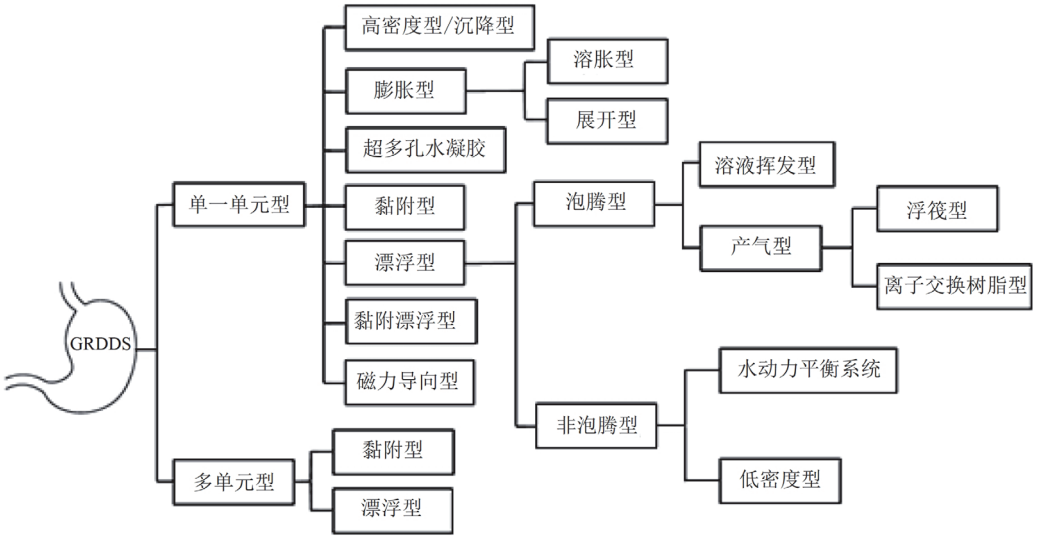

图 1　GRDDS 的分类

Fig·1　Classification of GRDDS

入大量十八醇（ρ=0·813 7 g/cm^3）以降低片剂密度、提升浮力[15]。处方优化后制得的片剂能立即起漂，且体外漂浮时间超过 12 h，体内 γ- 闪烁试验结果也表明片剂在健康受试者胃部停留时间达到 8 h。

浮筏型系统（raft-forming system）是由凝胶形成的溶液（如含有碳酸盐或碳酸氢盐的海藻酸钠溶液）组成。当接触到胃酸时，该溶液形成具有黏性的、含二氧化碳气体的凝胶。该系统具有较低的密度，使药物能漂浮于胃内容物表面，形成类似于浮筏的凝胶漂浮层，能以完整形态停留在胃部数小时。这类系统常用于递送治疗胃食管反流症的抗酸药物，如氢氧化铝、碳酸钙等[10]。Abou Youssef 等设计制备了一种离子敏感型原位凝胶，向含有碳酸钙和枸橼酸钠的海藻酸钠溶液中加入结冷胶和单硬脂酸甘油酯，制备的甲硝唑浮筏系统在人工胃液中可漂浮 24 h[16]。

离子交换树脂型系统（ion exchange resin system）是将带负电荷的药物与装载有碳酸氢盐的离子交换树脂珠相连，再用半透膜将其包裹，防止二氧化碳快速溢出。当药物到达胃部时，发生氯化物和碳酸氢根离子的交换，产生二氧化碳，使制剂密度减小，漂浮于胃液之上，延长药物的滞留时间[10, 17]。但该类系统的成本较高，相关研究也较少[3]。

溶液挥发型系统（volatile liquid system）是将挥发性液体如乙醚、环戊烷引入一个充气室，液体可在体温下挥发引起充气室的膨胀。亲水性高分子如藻朊酸盐、HPMC 常用作基质，能在片剂周围形成黏性水合层，阻碍水的摄入以及溶质扩散到基质外部，从而控制药物的释放[17]。

2.1.1.2　非泡腾型系统（non-effervescent system）

水动力平衡系统（hydrodynamically balanced system，HBS^{TM}）是非泡腾系统的一个子型，由一种或多种凝胶形成的亲水聚合物组成，通过表面形成的水合边界来控制药物的释放[18]，含药混合物通常被装入胶囊。如 Nayak 等制备的含有乳糖、HPMC K4M、PVP K30 和液体石蜡的氧氟沙星漂浮胶囊，在 0·1 mol/L 盐酸中能漂浮超过 6 h 且未出现漂浮迟滞[19]。

产气型制剂需要在接触胃液后生成气体来漂浮，具有一定的漂浮迟滞时间。而低密度型的制剂能够立即漂浮且不受胃液 pH 值影响。文献报道通过樟脑升华法制备了具有多孔隙的二甲双胍漂浮片[20]。该片剂能立即漂浮，在 0·1 mol/L 盐酸中漂浮时间可超过 24 h，与二甲双胍市售缓释

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

片 Glucophase XR 相比，迷你猪体内 $AUC_{0\to\infty}$ 从 (18 041·79±443·86) ng·h·ml^{-1} 增加到 (21 551·13±1 433·16) ng·h·ml^{-1}。

新型制备技术也适用于胃滞留给药系统。如 Chai 等使用热熔挤出法 (hot melt extrusion，HME) 将多潘立酮成功装载到羟丙纤维素熔丝中，再使用熔融沉积成型 3D 打印技术制备具有中空结构的多潘立酮胃漂浮缓释片 [21]。该片剂在体外试验中能够漂浮约 10 h，在新西兰兔胃内能够停留 8 h 以上，与市售片剂 Motilium® 相比，其相对生物利用度达 222·49%。

2.1.2 膨胀型给药系统 (expandable drug delivery system)

膨胀型制剂通常需满足以下条件：易于吞咽，进入胃部后膨胀达到的体积大于幽门，且药物释放完全后的残留物能够分解或减小尺寸利于排出 [22]。膨胀型系统可分为溶胀型和展开型。

溶胀型系统需要依靠一定的机械性能停留在胃部。药物的溶胀通常依赖于亲水性聚合物 [如 HPMC、聚氧乙烯 (PEO)、卡波姆等] 的渗透吸水，因此聚合物辅料的选择至关重要。近年来开发的智能高分子和淀粉共聚物等新型材料，可针对特定的温度、pH 值、溶剂组成来改变膨胀行为和释放特征 [23]。

El-Zahaby 等分别使用高分子原位凝胶形成剂如结冷胶、海藻酸钠、果胶、黄原胶以及交联剂氯化钙和氯化铝制备了不同的用于治疗幽门螺杆菌感染的尺寸膨大型（插入式）左氧氟沙星片 [24]。研究表明，与海藻酸钠、果胶等聚合物制备的片剂相比，含有黄原胶而不含其他交联剂的左氧氟沙星尺寸膨胀片释放最持久。为了克服普仑司特血浆半衰期短、胃肠道下端吸收差的缺点，Sugihara 等制备的日服 1 次的溶胀双层片由由 HPMC、Eudragit® 控制的药物释放层和含有黄原胶、瓜尔胶的溶胀层组成 [25]。γ- 闪烁试验结果显示在 9 位健康志愿者体内，药物的胃滞留时间可超过 10 h，晚餐后服用的停留时间更长。

展开型系统由可生物降解的高分子组成，将压缩的药物系统装入胶囊，进入胃部后可展开。药物可以具有不同形状：四面体、环形或平面膜 (4- 瓣、盘或交叉型）等（图 2)，或是拥有一个弹簧系统，臂使用凝胶带固定，凝胶在胃部溶解后系统扩展为优选的机械形式 [22,26]。桂利嗪（BCS Ⅱ类，半衰期为 4 h）是一种主要在胃肠道上端吸收的抗组胺药。Verma 等将装载有桂利嗪的蛋卷形或手风琴形聚合物膜折叠装入硬胶囊，该膜由乙基纤维素（EC）和 HPMC K15M、硬脂酸和聚乙二醇（PEG)400 经溶液浇铸法制得 [27]。体外药物释放研究显示，聚合物膜在 1 h 内快速溶解，随后药物可缓慢释放 12 h。PEG 400 作为增塑剂，研究者通过适当增加其用量来优化聚合物膜的拉伸强度，使制剂具有在胃部长时间停留的条件。

为了提高艾滋病患者的依从性，Kirtane 等开发了一种类六芒星装置（图 3)，中间的核芯由弹性材

图 2 展开型系统的几种不同几何形式 [26]

Fig·2 Different Geometric Forms of Unfoldable Systems [26]

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

料制成，可折叠装入胶囊，在遇到胃酸后胶囊壳溶解，装置弹开[28]。6 个刚性臂可装载不同的抗逆转录病毒药物，并能够缓慢释放长达 1 周；1 周后臂与核芯断裂分离，碎片能从幽门排出。该系统已在猪的体内通过测试，有望在近几年完成临床试验。

2.1.3　黏附型给药系统（bio/mucoadhesive drug delivery system）

黏附类型可分为细胞黏附或黏膜黏附。细胞黏附是高分子聚合物与上皮细胞层通过特异性细胞受体连接，黏膜黏附则是高分子与黏液层连接。黏膜黏附是一个复杂的现象，涉及到高分子链的润湿、吸附以及渗透[29]。生物黏附高分子可以是天然的，也可以是合成的。理想的黏膜黏附高分子应是惰性、无刺激性、无毒的，并能在特殊部位与组织快速黏附。常用的高分子材料有海藻酸钠、黄原胶、卡拉胶、聚丙烯酸、壳聚糖、考来烯胺、黄蓍胶、卡波姆和 HPMC 等[26]。

Patil 等为降低给药频率并提高头孢泊肟的口服生物利用度，使用天然高分子海藻酸钠和卡拉胶以及合成高分子 HPMC K100LV 制备了头孢泊肟胃黏附缓释片[30]。X 射线成像结果表明该片剂可在新西兰白兔的胃部黏附 10 h 以上。Sarkar 等通过微波促自由基引发法，使用硝酸铈铵作为引发剂合成了聚丙烯酸 - 结冷胶［poly（acrylic acid）-grafted-gellan，PAAc-*g*-GG］，并通过湿法制粒制备了二甲双胍缓释片[31]。该片可与离体山羊胃黏膜黏附 10 h 以上，并且合成的材料与药物无相互作用。

2.1.4　高密度型 / 沉降型给药系统（high density/sedimentation drug delivery system）

该系统要求制剂的密度大于胃液，口服后沉降在胃底部，避免被快速胃排空。为了减小胃排空时间的差异性，一般要求密度需达到 2·4 ～ 2·8 g/cm^3[32]，通常使用硫酸钡、铁粉、氧化锌及二氧化钛等辅料。但该系统近几年研究较少，且缺乏动物和临床研究，目前无相关上市产品。

2.1.5　磁力导向型给药系统（magnetic drug delivery system）

该方法与胶囊胃镜类似。胶囊胃镜中植有微型磁铁，医生能依靠体外的磁场来精确控制人体内胶囊的运动，观察拍摄胃内环境，诊断胃肠道疾病[33]。该制剂是基于两个磁体之间的吸引力，制剂本身含有磁性材料并且需要一个放在靠近胃部的外部磁体装置[34]。

2.1.6　超多孔水凝胶（superporous hydrogel，SPH）

与传统的水凝胶相比，超多孔水凝胶的平均孔径大于 100 μm，并且能在 1 min 内通过毛细管吸湿作用快速吸水膨胀到平衡尺寸。第一代为传统的超多孔水凝胶（SPH），能够快速、高倍地膨胀，但机械性能差；第二代为复合型超多孔水凝胶（superporous hydrogel composite，SPHC），膨胀倍数相对减小，但机械性能良好；第三代混合型超多孔水凝胶（superporous hydrogel hybrid，SPHH）的膨胀程度可达 100 倍以上，并有足够的机械强度来抵抗胃收缩产生的压力[35]。

El-Said 等针对巴氯芬半衰期短、主要在胃肠道上端吸收的特点，分别使用 3 代超多孔水凝胶制备了巴氯芬缓释片[36]。优化结果显示，SPHH 系统具有快速的溶胀速率、最优抗拉伸强度。犬体内试验结果显示，相比于日服 2 次的市售 Lioresal® 速释片，该缓释片只需 1 日 1 次；市售制剂的药 - 时曲

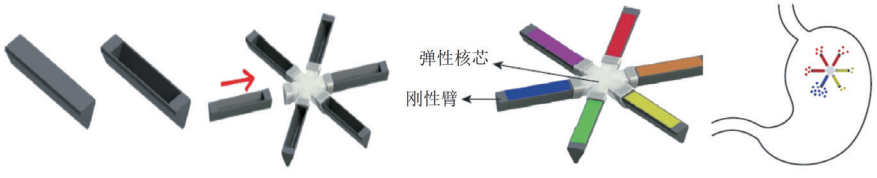

图 3　长效口服逆转录病毒药物的制造方案[28]

Fig·3　Manufacturing Scheme of Oral Long Acting Antiretroviral Drug[28]

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

线呈双峰，c_{max} 为 0·72 和 0·70 μg/ml，本品 c_{max} 为 1·52 μg/ml；前者的 t_{max} 为 2 h，本品为 6 h；基于 $AUC_{0\to 24}$ 和 $AUC_{0\to\infty}$ 计算得本品的相对生物利用度为 172·2% 和 150·07%。

2.1.7 黏附漂浮型给药系统（mucoadhesive floating drug delivery system，MFDDS）

为了能更好地应对胃部复杂多变的环境，可以将上述的机制联合运用。最常用的协同型给药系统为黏附漂浮型系统。该系统能够提供高比表面积和更长的停留时间，促进药物的有效吸收和增加生物利用度。同时，可以根据需要使制剂黏附到相应的黏膜组织上。因此，MFDDS 有可能实现药物的局部和全身控释[37]。

盐酸雷尼替丁为组胺 H_2 受体拮抗药，口服生物利用度只有 50%，并且在小肠上部特异性吸收。为了克服这些缺点，文献报道使用基质形成剂 HPMC K100M 和释放阻滞剂卡波姆 971，经粉末直压法制备雷尼替丁漂浮黏附型缓释片。X 射线成像显示其能在新西兰兔胃部停留 6 h 以上，并且释放平缓[38]。

Singh 等通过异丙醇非水造粒法制备了拉夫米定和齐多夫定的泡腾型漂浮黏附双层片，用于治疗艾滋病[39]。γ- 闪烁检测显示该片剂在健康志愿者胃部的停留时间超过 6 h，为研制每日口服 1 次的片剂、提高患者顺应性提供了发展思路。

Rajput 等设计了双功能型漂浮黏附胶囊，它能迅速释放盐酸雷尼替丁、缓慢释放克拉霉素，可治疗幽门螺杆菌感染[40]。为了减小漂浮迟滞时间和黏附连接时间，研究者开发了一个通过模具制备的十字棱柱型系统（funicular cylindrical system，FCS，如图 4 所示）装载克拉霉素，将其与雷尼替丁颗粒共同装入硬胶囊中。相比于圆柱形系统，FCS 拥有更大的比表面积，且更不易滑动和滚动，能够更快更好地黏附在胃壁上。研究者用透明胶带（Premier® Cello Pape）覆盖 FCS 的不包衣面，再将其浸入乙基纤维素的氯仿溶液中，将浸涂的 FCS 风干 1 h 后小心地剥离透明胶带。FCS 通过未包衣面吸水溶蚀，能保持恒定的释放面积，通过调节处方可使药物以零级速率释放。

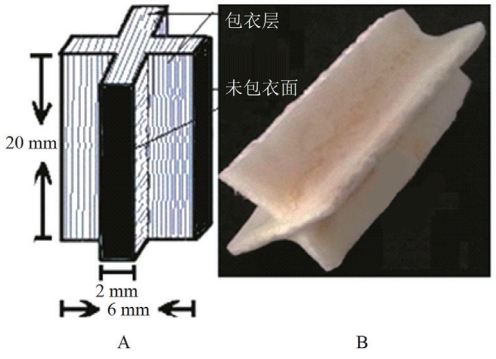

图 4 克拉霉素十字棱柱系统的图示（A）和实像（B）[40]

Fig·4 Diagrammatic Representation（A）and Actual Image（B）of Clarithromycin Funicular Cylindrical System[40]

综上所述，可将各类单一单元型胃滞留给药系统的作用机制和缺点归纳于表 2 中。

表 2 各类单一单元型胃滞留系统的机制及主要缺点[5—6,10,26]

Tab·2 Mechanisms and Main Drawbacks of Different Single Unit GRDDSs[5—6,10,26]

类别	机制	缺点
漂浮型系统	依靠低密度漂浮于胃液中来延长胃滞留时间	胃液含量、患者体态姿势对其影响较大
膨胀型系统	吞咽后遇到胃液，吸水溶胀或展开使制剂尺寸增大至大于幽门，不易被排出从而延长胃滞留时间	需要一定的膨胀时间，溶胀型系统受胃液含量的影响；机械强度过大易造成堵塞，过小易被排出
黏附型系统	依靠材料的黏附性与胃部的上皮细胞或黏液层进行黏附来延长胃滞留时间	较难抵抗胃的蠕动，黏液层的更新会影响黏附，与其他上皮细胞或黏膜连接的能力可能过大
高密度型/沉降型系统	依靠制剂的高密度特性，沉降在胃底来抵制胃排空	制剂在工艺上难以达到2·8 g/cm^{3}的密度，不适用于高剂量的药物，对人体的有效性有待考究，目前没有产品上市
磁力导向型系统	由含有磁性材料的制剂和控制制剂的外部磁体装置组成	适用性有待考证，外部磁体装置需要有一定的准确度，患者依从性较低
超多孔水凝胶型系统	短时间内吸收大量水分膨胀，漂浮于胃液之上	受胃液含量的影响较大，目前水凝胶的理论研究未完全，制备工艺未完善
漂浮黏附型系统	同时依靠漂浮和黏附两个机制	易受胃液含量及制剂机械强度的影响，漂浮黏附都需要一定时间

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 多单元型系统（multiple units system）

胃肠道转运时间的高度可变性是单一单元型胃滞留给药系统一个难以忽视的缺陷[26]。与单一单元型系统相比，多单元型胃滞留给药系统由许多小的单元组成，如微丸、颗粒剂、迷你片剂等，能避免“全”或“无”的效果，个别单元的失败不会影响整个系统；具有较低的突释风险，所以毒性风险较低；能降低胃排空的影响，使个体差异减小；在整个消化道中分散程度更大，降低了局部浓度过高的风险，最大限度地减小局部刺激[41]。但多单元制剂的生产工艺相对复杂，大规模生产的质量可控性也较低。

Malode 等通过 HME 法制备琥珀酸美托洛尔漂浮多颗粒，使用了 Eudragit® RS PO、PEO 和 HPMC 及产气剂碳酸氢钠，所得颗粒能在 3 min 内起漂，漂浮时间 12 h 以上，体现了将 HME 技术作为制备系列多颗粒漂浮药物的平台技术的可能性[42]。Vo 等同样使用 HME 技术，以羟丙纤维素和 HPMC K15M 作基质形成剂、碳酸氢钠为产气剂，制备了漂浮黏附型非洛地平固体分散体[43]。HME 过程使非洛地平从晶型转化为无定形并分散在基质中。该制剂能即刻漂浮，并且可以漂浮超过 12 h，在离体猪胃试验中显示出优异的生物黏附性。

Aoki 等使用高剪切熔融制粒技术制备高载药量的克拉霉素漂浮颗粒，使用高疏水性黏合剂 Lubriwax® 101 时药物能够漂浮 24 h 以上[44]。蒙古沙鼠体内试验表明，该胃漂浮颗粒在给药后 2、4 h 于胃部的保留率为 75%或 34%，而克拉霉素悬浮液（8·5 mg/ml 克拉霉素的 0·5%甲基纤维素水溶液）只有 32%或 14%，该结果预示漂浮颗粒拥有更长的胃滞留时间，可能拥有更好的治疗效果。

Kumaras-wamy 等用二氯甲烷作溶剂，使用溶剂挥发法制备装载有瑞格列奈的聚碳酸酯 - 聚丙二醇漂浮微球，包封率达 90%；差示扫描量热（DSC）分析显示微球中药物为无定形；微球在模拟胃酸中 12 h 的漂浮率可达 70%以上，体外释放行为符合 Korsmeyer-Peppas 模型的双相释放模式[45]。

Zhang 等制备了一种中空的、多层的氧氟沙星胃漂浮黏附给药系统[46]。该制剂的体外漂浮时间在 24 h 以上，在新西兰兔胃内的滞留时间大于 6 h。研究表明，将空心结构与生物黏附特性相结合的协同给药系统可以延长胃滞留时间，基于空心丸的漂浮和生物黏附作用持续释放药物是可行的，适于作为胃滞留给药系统。

3 体内评价方法

为了证明胃滞留给药系统的体内疗效，需要设计合适的动物模型或在健康志愿者体内进行研究，同时辅助的检测方法也必不可少。目前，一些可视化技术可用于监测药物在胃部的滞留情况。

3.1 γ- 闪烁扫描术（gamma scintigraphy）

γ- 闪烁扫描术是向制剂中加入少量半衰期很短的放射性同位素，制剂暴露在中子源中时能释放出特征性 γ 射线，捕获后经电脑处理转变为图像[47]。该方法目前较为普遍，但费用较高。

Patil 等使用离子凝胶法制备了含有藻酸盐和角叉菜胶的鸦胆子油胃滞留漂浮制剂[48]。将 ^{99}Tc 作为放射性示踪剂加入到漂浮珠中，利用 γ- 闪烁扫描术结合单光子发射断层显像 /X 射线计算机断层扫描（single photon emission computed tomography/computed tomography，SPECT/CT）的混合成像，结果显示所有的漂浮珠均在大鼠胃部停留 6 h 以上。Razavi 等使用 γ- 闪烁扫描术测定并比较了盐酸二甲双胍胃漂浮片与普通片剂在新西兰兔体内的差异，结果显示氧化钐（$^{153}Sm_2O_3$）标记的胃漂浮片能够在胃部停留约 12 h[49]。

γ- 闪烁扫描术可同样用于成人健康志愿者。Kumar 等同样用 ^{99}Tc 标记依地酸钙钠胃滞留片，测得其平均胃滞留时间为 6 h[50]。Zhao 等也通过 γ- 闪烁扫描术证明在 6 名健康男性志愿者体内，驱蛔萜胃漂浮片的平均停留时间为 6 h[51]。

3.2 X 射线成像（X-ray imaging）

将 X 射线无法透过的材料如硫酸钡作为造影剂加入制剂，可造影成像[52]。该法可用于评估制剂的胃滞留行为、衰变速率及其食道转运过程。相比于 γ- 闪烁扫描术，该法成本较低、简便，但重复地暴露于 X 射线有可能会引发健康问题[53]。

Sharma 等使用硫酸钡为造影剂，通过 X 射线成像法检测，结果显示瑞格列奈漂浮微球在大鼠胃

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

液中能漂浮 6 h 以上[54]。Chai 等使用同种方法，定时拍摄，结果表明多潘立酮胃漂浮缓释片在新西兰兔的胃部能停留 8 h 以上[21]。Li 等制备了依达拉奉胃滞留微丸，使用铁粉为造影剂，用 X 射线照射服药后兔子的胃部，观察到微丸口服后分布在整个胃部，直至 7 h 左右才全部被排出[55]。

3.3 其他

除以上 2 种最常见的评价方法之外，还有胃镜检查法（gastroscopy）[22]、磁性标记监测（magnetic marker monitoring，MMM）[56]、磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）[57—58]、超声检查法（ultrasonography）[22]。胃镜检查法因操作不便，应用有限；MMM 没有辐射，相对安全，但需要非常敏感的生物磁效应测量设备；MRI 同样没有放射线辐射危害，且无需造影剂，具有良好的软组织分辨力，对比分辨率高，但设备昂贵、操作时间长；超声成像法无辐射性、成像速度快、价格低廉，但清晰度、分辨率相对较差。

4 结语

胃滞留给药系统为延长药物的胃部滞留时间、增强生物利用度提供了有效的手段，特别适用于在胃肠道上端特定吸收、酸性条件下溶解性较好的药物。但是目前，有些系统几乎没有产品成功上市。就研究状况和上市产品来看，漂浮型和膨胀型给药系统的开发前景较好，并且越来越多的研究将它们和其他胃滞留策略结合起来，以克服其局限性来获得更长的、更稳定的胃滞留时间。个体差异和胃排空的多变性使开发高效的胃滞留剂型成为一个挑战。这种系统的发展需要深入了解消化器官的解剖生理学，了解进食或禁食状态下胃的排空机制。同时，制定用于评估该类系统的全球标准、深入研究高分子辅料、完整阐明其作用机制对于成功开发胃滞留系统的上市产品来说是必需的。相信随着新型辅料、新技术的发展，胃滞留给药系统将更加系统化和智能化。

参考文献：

[1] KAGAN L, HOFFMAN A. Systems for region selective drug delivery in the gastrointestinal tract: biopharmaceutical considerations [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, **5**(6): 681-692.

[2] YOM-TOV O, SELIKTAR D, BIANCO-PELED H. A modified emulsion gelation technique to improve buoyancy of hydrogel tablets for floating drug delivery systems [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, **55**: 335-342.

[3] 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.

[4] NAYAK A K, MAJI R, DAS B. Gastroretentive drug delivery systems: a review [J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2010, **3**(1): 2-10.

[5] RAVICHANDIRAN V, MASILAMANI K, SENTHILNATHAN B. Gastroretentive drug delivery systems: A review [J]. *J Pharm Res*, 2011, **4**(9): 3232-3236.

[6] 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.

[7] FREIRE A C, BASIT A W, CHOUDHARY R, *et al*. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2011, **415**(1/2): 15-28.

[8] STREUBEL A, SIEPMANN J, BODMEIER R. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, **6**(5): 501-508.

[9] SALESSIOTIS N. Measurement of the diameter of the pylorus in man. I. Experimental project for clinical application [J]. *Am J Surg*, 1972, **124**(3): 331-333.

[10] PRAJAPATI V D, JANI G K, KHUTLIWALA T A, *et al*. Raft forming system-an upcoming approach of gastroretentive drug delivery system [J]. *J Controlled Release*, 2013, **168**(2): 151-165.

[11] WHITEHEAD L A, DONALDSON M. Investigation of light distribution with an annular lens light guide [J]. *J Illum Eng Soc*, 1998, **27**(2): 3-12.

[12] 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**(1/2): 125-135.

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[13] SAROJINI S, MANAVALAN R. An overview on various approaches to gastroretentive dosage forms [J]. *Int J Drug Dev Res*, 2012, **4**(1): 1-13.

[14] RAZA A, BUKHARI N I, KARIM S, *et al*. Floating tablets of minocycline hydrochloride: Formulation, *in-vitro* evaluation and optimization [J]. *Future J Pharm Sci*, 2017, **3**(2): 131-139.

[15] CHEN K, WEN H, YANG F, *et al*. Study of controlled-release floating tablets of dipyridamole using the dry-coated method [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(1): 116-124.

[16] ABOU YOUSSEF N A, KASSEM A A, EL-MASSIK M A, *et al*. Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting *Helicobacter pylori* [J]. *Int J Pharm*, 2015, **486**(1/2): 297-305.

[17] TALUKDER R, FASSIHI R. Gastroretentive delivery systems: a mini review [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, **30**(10): 1019-1028.

[18] SHETH P R, TOSSOUNIAN J. The hydrodynamically BALANCED SYSTEM (HBS^{TM}): a novel drug delivery system for oral use [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1984, **10**(2): 313-339.

[19] NAYAK A K, DAS B, MAJI R. Gastroretentive hydrodynamically balanced systems of ofloxacin: *In vitro* evaluation [J]. *Saudi Pharm J*, 2013, **21**(1): 113-117.

[20] OH T O, KIM J Y, HA J M, *et al*. Preparation of highly porous gastroretentive metformin tablets using a sublimation method [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, **83**(3): 460-467.

[21] CHAI X, CHAI H, WANG X, *et al*. Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 2829.

[22] KLAUSNER E A, LAVY E, FRIEDMAN M, *et al*. Expandable gastroretentive dosage forms [J]. *J Controlled Release*, 2003, **90**(2): 143-162.

[23] FU G, SOBOYEJO W O. Swelling and diffusion characteristics of modified poly (*N*-isopropylacrylamide)-hydrogels [J]. *Mat Sci Eng C*, 2010, **30**(1): 8-13.

[24] EL-ZAHABY S A, KASSEM A A, EL-KAMEL A H. Formulation and *in vitro* evaluation of size expanding gastro-retentive systems of levofloxacin hemihydrate [J]. *Int J Pharm*, 2014, **464**(1/2): 10-18.

[25] SUGIHARA H, MATSUI Y, TAKEUCHI H, *et al*. Development of a gastric retentive system as a sustained-release formulation of pranlukast hydrate and its subsequent *in vivo* verification in human studies [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, **53**: 62-68.

[26] BARDONNET P L, FAIVRE V, PUGH W J, *et al*. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori* [J]. *J Controlled Release*, 2006, **111**(1/2): 1-18.

[27] 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**: 347-352.

[28] KIRTANE A R, ABOUZID O, MINAHAN D, *et al*. Development of an oral once-weekly drug delivery system for HIV antiretroviral therapy [J]. *Nature Commun*, 2018, **9**(1): 2.

[29] PATIL S, TALELE G S. Gastroretentive mucoadhesive tablet of lafutidine for controlled release and enhanced bioavailability [J]. *Drug Deliv*, 2015, **22**(3): 312-319.

[30] PATIL S H, TALELE G S. Natural gum as mucoadhesive controlled release carriers: evaluation of cefpodoxime proxetil by D-optimal design technique [J]. *Drug Deliv*, 2014, **21**(2): 118-129.

[31] SARKAR D, NANDI G, CHANGDER A, *et al*. Sustained release gastroretentive tablet of metformin hydrochloride based on poly (acrylic acid)-grafted-gellan [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, **96**: 137-148.

[32] 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.

[33] ZHU S G, QIAN Y Y, TANG X Y, *et al*. Gastric preparation for magnetically controlled capsule endoscopy: A prospective, randomized single-blinded controlled trial [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, **50**(1): 42-47.

[34] GRONING R, BERNTGEN M. Estimation of the gastric residence time of magnetic dosage forms using the Heidelberg capsule [J]. *Pharmazie*, 1996, **51**(5): 328-331.

[35] OMIDIAN H, ROCCA J G, PARK K. Advances in superporous hydrogels [J]. *J Controlled Release*, 2005, **102**(1): 3-12.

[36] EL-SAID I A, ABOELWAFA A A, KHALIL R M, *et al*. Baclofen novel gastroretentive extended release gellan gum superporous hydrogel hybrid system: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(1): 101-112.

[37] PATIL H, TIWARI R V, REPKA M A. Recent advancements

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016, **31**: 65-71.

[38] 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.

[39] SINGH B, GARG B, BHATOWA R, *et al*. Systematic development of a gastroretentive fixed dose combination of lamivudine and zidovudine for increased patient compliance [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2017, **37**: 204-215.

[40] RAJPUT P, SINGH D, PATHAK K. Bifunctional capsular dosage form: novel fanicular cylindrical gastroretentive system of clarithromycin and immediate release granules of ranitidine HCl for simultaneous delivery [J]. *Int J Pharm*, 2014, **461**(1/2): 310-321.

[41] BERA H, BODDUPALLI S, NAYAK A K. Mucoadhesive-floating zinc-pectinate-sterculia gum interpenetrating polymer network beads encapsulating ziprasidone HCl [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, **131**: 108-118.

[42] MALODE V N, PARADKAR A, DEVARAJAN P V. Controlled release floating multiparticulates of metoprolol succinate by hot melt extrusion [J]. *Int J Pharm*, 2015, **491**(1/2): 345-351.

[43] VO A Q, FENG X, PIMPARADE M, *et al*. Dual-mechanism gastroretentive drug delivery system loaded with an amorphous solid dispersion prepared by hot-melt extrusion [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **102**: 71-84.

[44] AOKI H, IWAO Y, MIZOGUCHI M, *et al*. Clarithromycin highly-loaded gastro-floating fine granules prepared by high-shear melt granulation can enhance the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **92**: 22-27.

[45] KUMARASWAMY S, THANGASUNDARALINGAM S R, SEKAR R, *et al*. A floating-type dosage form of repaglinide in polycarbonate microspheres [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2017, **41**: 99-105.

[46] 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.

[47] WILDING I R, COUPE A J, DAVIS S S. The role of gamma-scintigraphy in oral drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **46**(1-3): 103-124.

[48] PATIL C, INDIKAR K, UMARJI B. Formulation and evaluation of gastroretentive floating beads of cefuroxime axetil [J]. *Res J Pharm Technol*, 2015, **8**(1): 13-19.

[49] RAZAVI M, KARIMIAN H, YEONG C H, *et al*. Gamma scintigraphic study of the hydrodynamically balanced matrix tablets of metformin HCl in rabbits [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, **9**: 3125-3139.

[50] KUMAR N, SONI S, SINGH T, *et al*. Development and optimization of gastro-retentive controlled-release tablet of calcium-disodium edentate and its *in vivo* gamma scintigraphic evaluation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2015, **16**(6): 1270-1280.

[51] ZHAO Q, GAO B, MA L, *et al*. Innovative intragastric ascaridole floating tablets: Development, optimization, and *in vitro-in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2015, **496**(2): 432-439.

[52] FELL J T, DIGENIS G A. Imaging and behaviour of solid oral dosage forms *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 1984, **22**(1): 1-15.

[53] GANGURDE H H, CHORDIYA M A, TAMIZHARASI S, *et al*. Formulation and evaluation of sustained release bioadhesive tablets of ofloxacin using 32 factorial design [J]. *Int J Pharm Investig*, 2011, **1**(3): 148-156.

[54] SHARMA M, KOHLI S, DINDA A. *In-vitro* and *in-vivo* evaluation of repaglinide loaded floating microspheres prepared from different viscosity grades of HPMC polymer [J]. *Saudi Pharm J*, 2015, **23**(6): 675-682.

[55] LI Q, HUANG W, YANG J, *et al*. Gastric retention pellets of edaravone with enhanced oral bioavailability: Absorption mechanism, development, and *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **119**: 62-69.

[56] WEITSCHIES W, BLUME H, MÖNNIKES H. Magnetic marker monitoring: high resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, **74**(1): 93-101.

[57] DHIMAN S, SINGH T G, REHNI A K, *et al*. Gastroretentive: A controlled release drug delivery system [J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2011, **4**: 5-13.

[58] STEINGOETTER A, WEISHAUPT D, KUNZ P, *et al*. Magnetic resonance imaging for the *in vivo* evaluation of gastric-retentive tablets [J]. *Pharm Res*, 2003, **20**(12): 2001-2007.

?1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net