

口服缓控释系统的研究进展[△]

齐晓丹*, 马志鹏, 宋益民[#](青岛科技大学制药工程系, 山东 青岛 266042)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2281-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.39

摘要 目的:综述口服缓控释系统的研究进展。方法:以“骨架片”“渗透泵片”“纳米技术”“缓控释制剂”等为关键词,在Elsevier期刊、清华大学镜像、中国期刊全文数据库等检索源检索相关文献,筛选2009—2014年口服缓控释系统的释药机制、剂型及制备技术等研究进行综述。结果:共检索到相关文献651 055篇,其中有效文献237篇。口服缓控释制剂的释药机制主要有扩散、溶蚀、溶出、渗透泵和离子交换等,常用剂型有骨架片、渗透泵片、胃滞留制剂、结肠定位制剂、定时脉冲胶囊等,最新的制备技术有纳米制剂技术、靶向制剂技术、固体分散技术和半固体制剂技术等。结论:口服缓控释系统的研究与开发已经成为缓控释制剂发展的一个重要方向,但作为一种新型给药系统仍需进一步研究。

关键词 缓控释制剂;口服药物剂型;骨架片;渗透泵片;胃滞留制剂;结肠定位制剂

口服缓控释系统是指口服后有目的地延缓、控制药物释放以达到合理治疗效果的一类新型给药系统,其制剂称为口服缓控释制剂。自20世纪50年代末以来,随着现代药物制剂技术的发展,口服缓控释制剂的理论和技术的日趋成熟,一些药物已可以通过适宜的制剂手段制成释药相对平稳的口服缓控释制剂,如硝苯地平缓释片^[1]等。

口服缓控释制剂不仅能够缓速释放,甚至接近恒速释药,从而延长药物的半衰期、减少给药次数、避免血药浓度高峰,而且还能够改变药物在体内释放的位置和时间,提高药物的生物利用度,减少给药总量。其克服了某些普通水溶性药物制剂存在的半衰期短、易出现突释、生物利用度低等问题,尤其在心血管、精神病和糖尿病等需要长期服药的慢性病领域,为了提高药效、改善患者用药依从性,口服缓控释制剂的研发越来越受到人们的重视。本文拟就近几年国内外口服缓控释系统的研究进展进行综述。

1 文献来源

以“骨架片”“渗透泵片”“纳米技术”“缓控释制剂”等为关键词,在Elsevier期刊、清华大学镜像、中国期刊全文数据库等检索源中共检索出了651 055篇相关文献,筛选2009—2014年237篇有效文献进行分析整理后,综述了口服缓控释系统的研究进展。

2 口服缓控释制剂的释药机制及剂型

口服缓控释制剂有缓释和控释之分。缓释制剂是指口服后药物按要求缓慢、持续地释放以维持有效血药浓度,从而达到长效作用的一类制剂;控释制剂是指在预定的时间内以一定速度释放药物,从而使血药浓度长时间维持在有效浓度范围的制剂。口服缓控释制剂主要涉及的释药机制包括:扩散、溶蚀、溶出、渗透泵及离子交换等^[2]。根据释药机制和聚合物材料,可将口服缓控释制剂大致分为骨架型缓控释制剂、膜控型缓控释制剂、渗透泵型缓控释制剂、胃滞留制剂和结肠定位制剂等剂型。

2.1 骨架型缓控释制剂

△基金项目:山东省科技发展计划项目(No.2012GNC11307)

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。E-mail:qxuyanjiusheng@163.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:生物药物学。电话:0532-84023030。E-mail:songyimin1998@163.com

骨架型缓控释制剂系将高分子辅料与药物混合制备缓控释骨架,通过溶解、溶蚀和孔道扩散的方式控制药物释放。常用的骨架材料有不溶性材料乙基纤维素(EC)、聚丙烯酸树脂、聚乙烯,溶蚀性材料蜂蜡、合成蜡、硬脂酸丁酯,亲水凝胶性材料羟丙甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素、卡波姆等。大量研究表明,骨架材料的种类、含量、孔率及制剂手段等对缓控释制剂的释药性能有很大影响。Grund J等^[3]以Kollidon®SR、Eudragit®RS和EC为例,研究了不同种类聚合物对直接压片的水不溶性骨架片释药特性的影响,通过对聚合物可压实性和释药特性的研究,发现EC具有良好的低渗透性和高稳定性,骨架片释放阻滞作用的顺序是Eudragit®RS<EC<Kollidon®SR。王秀丽等^[4]以水溶性药物盐酸维拉帕米为模型药、EC为骨架材料,考察各项因素对盐酸维拉帕米EC骨架型缓释片中药物释放的影响。结果显示,制备方法、EC用量、片剂硬度、片剂比表面积等因素对药物释放有明显影响。Oun R等^[5]以顺铂为主药、明胶和聚乙烯醇(PVA)为辅料,制备水凝胶性缓控释药物制剂,并考察了PVA的用量对制剂、膨胀和释药速率的影响。试验结果表明,含有高剂量PVA的制剂膨胀和释药速率低于含低剂量PVA的制剂。Zhang GH等^[6]用中空、多孔和无孔的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)水凝胶制备了不同结构的PLGA微球。牛血清白蛋白释放试验表明,中空PLGA材料释放速度最快,多孔的次之,无孔的最慢。

此外,骨架片药物的释放度不仅与基质的性质及比例、药物的特性和释放介质有关,还与片剂的结构、形状、表面积的大小有关。多层骨架片、立体几何外形骨架片等,都是通过改变片剂结构或形状、表面积来控制药物释放度和释放速率的实例。

2.2 膜控型缓控释制剂

膜控型缓控释制剂首先将药物与辅料制成丸或片,然后采用适宜的包衣手段在外层包覆一层缓控释膜,在释放介质中通过缓控释膜来控制药物的释放。释药时,外层包衣膜逐渐溶蚀,产生一个时滞,通过改变包衣膜的材料和增质量比可以达到定时释药的效果。大量研究表明,时滞时间与制剂的包衣材料、厚度及包衣层的水穿透系数有关。郑琴等^[7]用大川芎方为模型药物,研究在制备过程中各项因素对脉冲片释放度的影响,已确定了最佳处方工艺,并考察了其体外释药特性。结果表明,HPMC与EC-聚乙二醇6000(PEG6000)包衣增

质量比为4:3, EC-PEG6000为5:1时, 药物在5~6 h时滞时间内的累积释放量低于10%, 5~6 h后出现突释, 累积释放量高于80%。该脉冲片能在晚上服药, 于次日凌晨达到最佳有效血药浓度。

2.3 渗透泵型缓控释制剂

渗透泵技术利用渗透压差为驱动力并结合半透膜从而控制药物释放。目前常见的是渗透泵片, 由片芯、半透膜包衣层和释药小孔组成, 其制备方法与膜控型缓控释制剂制备方法相似。Habib BA等^[8]开发了曲美他嗪二氯化物渗透泵片, 用直接压片的方式制备渗透泵片芯, 并以PEG400用量、涂层层数、孔径为因素进行了正交试验, 优化了渗透泵片的制备工艺。通过改变片芯的结构和组成, 可以制备复方缓控释制剂。Qin C等^[9]制备了能够同时推动盐酸二甲双胍和瑞格列奈两种药物以零级速度释放的双层芯渗透泵片。Beagle犬动力学研究发现, 该渗透泵片能显著降低 c_{max} 、延长 t_{max} , 具有良好的生物利用度和体内外相关性。

2.4 胃滞留制剂

胃滞留制剂通过降低制剂的密度或使用生物黏附性材料, 使其漂浮在胃液中或黏附在胃壁上, 从而延长药物在胃内滞留的时间, 常用于胃部疾病的治疗。根据实现胃滞留的途径可将胃滞留制剂分为胃漂浮制剂、胃内膨胀制剂和生物黏附制剂3类。施之琪等^[10]采用干粉直接压片方法制备积雪草总苷胃漂浮片, 通过单因素试验及混料设计试验确定了胃漂浮片的最优处方参数, 其起漂时间为 (3.2 ± 0.2) min, 持漂时间 >12 h, 体外释放符合零级动力模型。该制剂可增加积雪草酸在胃部的滞留时间, 从而提高对胃溃疡的治疗效果。

2.5 结肠定位制剂

结肠定位制剂又称为结肠迟释制剂, 是上世纪后期发展起来的一种给药制剂。结肠部位pH条件温和, 代谢酶少, 可降低释药时胃肠道消化液对药物的破坏, 提高大分子药物的生物利用度, 故在胃肠道上段易降解的蛋白和肽类药物尤其适合制成这类制剂。近年来, 通过改变制剂的制备方式和药物释放的触发机制, 发现了一些潜在的结肠定位给药制剂。Kishori L等^[11]用溶剂蒸发法制备了结肠靶向磺甲硝咪唑微球, 并对影响其释药速度的因素进行了优化。结果显示, 该微球有明显的pH依赖性, 在pH 7.4条件下释放速度比在酸性介质中快, 是一种潜在的结肠靶向制剂。Nath B等^[12]设计了一个微生物群落触发的结肠靶向给药系统。以多糖和刺梧桐树胶复合物制成的生物可降解材料为片芯, 涂布不同厚度的Eudragit RLPO和壳聚糖, 在最外层包覆Eudragit 100, 以提供酸性和肠道阻力。在模拟结肠液(厌氧条件, pH 7.4)中, 刺梧桐树胶发生膨胀, 可驱动药物释放。宋益民等^[13]运用正交试验筛选喷雾干燥法制备重组鲑鱼降钙素结肠黏附缓释微球的最佳制备工艺条件和处方, 确定了一种工艺稳定的缓释微球制备方法, 且制得的微球能达到缓释12 h的试验设计要求。

3 口服缓控释制剂制备技术

3.1 纳米技术

纳米技术主要以纳米材料为载体制备成纳米制剂, 可以使药物稳定性提高、减少对胃肠道的刺激、减少不良反应、提高药物的生物利用度等。纳米缓控释制剂包括纳米粒子(Nanoparticulates)和纳米胶囊(Nanocapsules)。纳米粒子是指粒径在10~500 nm之间的固状胶态粒子, 活性组分通过溶解、包裹的方式包埋于粒子内部, 或通过吸附作用位于粒子表面,

释药时, 药物通过囊壁沥滤、渗透扩散或随着基质本身的溶蚀而释放出来^[14]。纳米缓控释制剂能穿过组织间隙被细胞吸收, 可通过人体最小的毛细血管, 还可通过血脑屏障。目前, 纳米缓控释制剂在口服缓控释制剂中主要应用于增加难溶性药物的吸收、多肽蛋白类药物口服给药等。多肽蛋白类药物有其固有的缺点: 半衰期极短、需重复给药、不易通过生物屏障、口服时易被胃肠道内的酶降解等。纳米制剂可以较好地克服这些缺点, 并使得多肽蛋白类药物口服有效。Modaresi SM等^[15]用壳聚糖自聚体纳米粒子递送链激酶, 其抗肿瘤活性显著高于裸酶。

很多难溶性候选药物因在胃肠道中溶解度低, 无法达到口服吸收的治疗浓度而在发现阶段被淘汰。而应用纳米技术的纳米混悬剂可以通过减小粒径达到增加药物有效成分溶解度和提高生物利用度的目的^[16]。纳米混悬剂的制备方法可总结为“Top down”和“Bottom up”两种。“Top down”即将大的药物分子分散成小颗粒的方法, 包括介质研磨法和高压匀质法; “Bottom up”即药物在一种溶液中析出, 形成均匀细小的沉淀或结晶的方法, 包括沉淀法、流体喷雾冷冻法等。Leung DH等^[17]报告了一种利用低剪切声混合技术制备纳米混悬液的方法, 该方法可以使纳米混悬液具有更高的稳定性, 适合快速评估候选药物潜在的发展空间。Guo S等^[18]利用反向微乳液法解决了由于顺铂溶解度差引起的顺铂纳米粒子药物装载量低和封装困难的问题。

3.2 靶向剂技术

靶向制剂是一种通过控制药物的给药速度和方式将药物有目的地输送到特定部位, 从而减少药物用量的新型药物制剂。靶向制剂通过控制药物粒径或对药物进行表面修饰, 将治疗药物最大限度地运送到病变部位, 使病变部位的药物浓度达到传统制剂的几十倍甚至数百倍, 明显提高治疗效果。近年来, 随着材料学的发展, 新型多重刺激响应材料开始应用于药物制剂领域。

多重刺激响应材料是能对周围环境的刺激因素如pH、温度、光照、磁场及电场等作出有效的反应, 从而发生结构或性能改变的一类材料。疾病发生时, 病变部位与正常组织的环境因素有明显的差异, 将多重刺激响应材料应用于药物制剂, 利用其对外部环境的反应, 可实现靶向给药、提高药物疗效、减少药品不良反应等。Teng ZG等^[19]报道了一个核壳超顺磁介孔纳米微球控释靶向给药系统, 该系统通过配位体交换触发放药机制, 药物分子的释放率可以通过使用不同刺激因素来控制。通过人体胃癌SGC7901细胞和大鼠嗜铬肿瘤细胞PC12的细胞毒性试验结果显示, 该靶向给药制剂细胞毒性低、生物相容性好, 在药物输送、应用方面潜力巨大。Yu X等^[20]在磷脂酸胆碱聚合物末端接上甲基丙烯基和二甲基乙醇制成pH/温度敏感共聚物, 其中, 二甲基乙醇具有pH依赖性, 在生理条件(pH 7.4, 37 °C)下, 该共聚物不带电荷, 呈游离状态; 在微酸条件(pH 6.8)下该共聚物呈离子状态, 可靶向作用于微酸条件下的肿瘤细胞。

3.3 固体分散技术

将固体药物特别是难溶性药物均匀分散的技术叫做固体分散技术。固体分散技术主要应用于将药物微粉化, 制成粉状液体或溶剂沉积物、固体分散体。其中固体分散体可将粒径为0.001~0.1 μm的药物颗粒高度分散于固体载体中, 增加难溶性药物的溶解度和溶出速率, 从而提高药物的生物利用

度,还可通过适宜的载体材料控制药物的释放,达到缓控释的目的,常用的载体材料有PEG、PVP、EC、卵磷脂等。

杨文涛等^[21]以PVP为药物载体,用洁净纤维素进行流化床制粒,制备了盐酸西那卡塞固体分散体片。体外溶出度试验表明,该固体分散片中药物释放速度明显高于普通片。Liu X等^[22]结合固体分散技术和渗透泵技术制备了尼莫地平渗透泵片,目的是减少尼莫地平的血药浓度波动和提高尼莫地平的口服生物相容性。试验表明,用二者结合的方法制备的尼莫地平渗透泵片能在2~12 h保持零级释放,其 c_{max} 低于参考配方、 t_{max} 延长,显示了显著的缓释性能。

3.4 半固体骨架技术

半固体骨架(Semi-solid matrix, SSM)技术是将液体或具有流动性的半固体药物及辅料一同灌入胶囊中,制成半固体骨架胶囊的技术。该技术可应用于难溶性药物、低剂量药物等,将其应用于缓控释制剂具有处方工艺简单、稳定性好、生产过程无粉尘等优点,是最简单的缓控释制剂制备方法。雷方等^[23]用不同亲水亲油平衡值或熔点的骨架材料及稳定剂制备了他克莫司半固体骨架型缓释胶囊,通过考察骨架材料对药物体外释药的影响和电镜扫描释药后骨架的形貌,确定了用半固体骨架技术即可方便地制备他克莫司缓释胶囊。

4 结语

口服缓控释制剂作为一种服用方便、毒副作用小的新型制剂,具有良好的发展和应用前景。但在缓控释药物制剂的研究和应用方面仍存在一些不足,如结肠给药系统受消化道pH、食物、疾病个体等因素的影响,给药后结肠定位效果不甚理想,难以达到靶向给药的设计要求;纳米缓控释制剂的研究大多还处于体外和动物实验阶段,要使纳米缓控释制剂成为临床常用剂型,还需大量人体临床试验;多重刺激响应材料还存在着对刺激响应速率慢、机械性差等问题;利用固体分散技术和半固体骨架技术所得制剂在长时间储存时易出现老化、硬度变大、析出结晶、药物溶出度降低等问题。

现阶段,应加强对药剂学基础理论以及制备新技术和新工艺的研究,以探索利用现有的缓控释制剂制备技术。应通过改变载体的物理化学性质或使用联合载体来提高药物制剂的靶向性,改善储存条件以提高药物制剂的稳定性,或根据高分子材料的降解和药物性质,设计新型生物载体材料,开发高智能化、高稳定性、高安全性的缓控释药物制剂,使其成为人类重大疾病(如恶性肿瘤、严重心血管疾病等)的常用制剂,在疾病的预防、诊断及治疗等方面发挥重要作用。

参考文献

[1] 何泓良,王卫国,李磊,等.硝苯地平缓控释制剂技术研究进展[J].海峡药学,2009,21(8):19.

[2] Nokhodchi A, Raja S, Patel P, et al. The role of controlled release matrix tablets in drug delivery systems[J]. *Biolm-pacts*, 2012, 2(4):175.

[3] Grund J, Koerber M, Walther M, et al. The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets[J]. *Int J Pharm*, 2014, 469(1):94.

[4] 王秀丽,党晓芳,廖艳,等.乙基纤维素骨架片处方工艺对水溶性药物释放的影响因素研究[J].药学实践杂志, 2014, 32(2):114.

[5] Oun R, Plumb JA, Wheate NJ, et al. A cisplatin slow-release hydrogel drug delivery system based on a formulation of the macrocycle cucurbit[7]uril, gelatin and polyvinyl alcohol[J]. *J Inorg Biochem*, 2014, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.02.004.

[6] Zhang GH, Hou RX, Zhan DX, et al. Fabrication of low porous PLGA microspheres for controlled protein release and promotion of cell compatibility[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2013, 24(8):710.

[7] 郑琴,周欢,钱佳,等.大川芎脉冲片的制备工艺及体外释药特性研究[J].江西中医院学报,2013,25(2):48.

[8] Habib BA, Rehim RT, Nour SA. Feasibility of optimizing trimetazidine dihydrochloride release from controlled porosity osmotic pump tablets of directly compressed cores [J]. *Adv Res*, 2014, 5(3):347.

[9] Qin C, He W, Zhu C, et al. Controlled release of metformin hydrochloride and repaglinide from sandwiched osmotic pump tablet[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 466(1/2):276.

[10] 施之琪,王洛临,杜建平,等.积雪草总苷胃漂浮片处方工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(12):15.

[11] Deore KL, Thombre NA, Gide PS, et al. Formulation and development of tinidazole microspheres for colon targeted drug delivery system[J]. *Journal of Pharmacy Research*, 2013, 6(1):158.

[12] Nath B, Nath LK. Design, development and optimization of oral colon targeted drug delivery system of azathioprine using biodegradable polymers[J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(5):1131.

[13] 宋益民,范鸣浩,杨青,等.重组鲑鱼降钙素结肠黏附缓释微球的制备[J].中国海洋大学学报,2014,44(1):57.

[14] 王晓文,阚思行,唐劲天,等.纳米药物控释系统研究进展[J].解放军药学学报,2009,25(2):169.

[15] Modaresi SM, Mehr SE, Faramarzi MA, et al. Preparation and characterization of self-assembled chitosan nanoparticles for the sustained delivery of streptokinase: an in vivo study[J]. *Pharm Dev Technol*, 2014, 19(5):593.

[16] Hill A, Geissler S, Weigandt M, et al. Controlled delivery of nanosuspensions from osmotic pumps: zero order and non-zero order kinetics[J]. *J Control Release*, 2012, 158(3):403.

[17] Leung DH, Lamberto DJ, Liu L, et al. A new and improved method for the preparation of drug nanosuspension formulations using acoustic mixing technology[J]. *Int J Pharm*, 2014, 473(1/2):10.

[18] Guo S, Wang Y, Miao L, et al. Lipid-coated cisplatin nanoparticles induce neighboring effect and exhibit enhanced anticancer efficacy[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(11):9896.

[19] Teng ZG, Zhu XG, Zheng GF, et al. Ligand exchange triggered controlled-release targeted drug delivery system based on core-shell superparamagnetic mesoporous microspheres capped with nanoparticles[J]. *J Mater Chem*,

抗丙型肝炎病毒药索非布韦的临床研究进展

陈丹^{1*}, 汤妹岚² [1. 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科, 浙江台州 318000; 2. 杭州市余杭区第二人民医院药剂科, 杭州 311121]

中图分类号 R978.7; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2284-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.40

摘要 目的: 综述抗丙型肝炎病毒(HCV)药索非布韦的临床研究进展。方法: 以“Sofosbuvir”“索非布韦”“索氟布韦”“丙型肝炎”和“NS5B聚合酶抑制剂”等为关键词, 组合检索2010年1月至2015年2月PubMed、万方、维普、中国知网等数据库, 对索非布韦的临床药理(作用机制、药动学、药物相互作用、耐药性)、适用特殊人群、临床试验及安全性评价等内容进行综述。结果: 共检索到相关文献76条, 其中有效文献20条。作用机制方面, 索非布韦通过与HCV的RNA核苷酸竞争HCV特异性NS5B聚合酶活化位点而发挥抗病毒作用, 给药剂量为400 mg/d时对病毒的抑制作用最佳。临床应用方面, 索非布韦适用于HCV初治患者和既往干扰素治疗失败的患者, 不同HCV基因型感染可采用不同的给药方案; 索非布韦对HCV感染合并肝硬化、肝脏移植和人类免疫缺陷病毒感染患者也有效, 且给药时无需调整剂量。此外, 索非布韦的耐药性较好、药物相互作用少、不良事件发生率较低。结论: 索非布韦用于慢性HCV感染治疗, 具有病毒学应答率高、适用人群广、不良反应发生率低、给药方式简单等特点, 相信在未来会拥有良好的应用前景。

关键词 索非布韦; 丙型肝炎; NS5B聚合酶抑制剂

治疗慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染, 最常用的方案是干扰素联合利巴韦林(RBV)^[1]。但此方案尚具有一定的局限性, 主要表现为干扰素禁忌证较多(如肝脏功能失偿、自身免疫性疾病等), 以及部分患者对干扰素治疗反应性低、不能耐受其不良反应而被迫终止治疗^[2]。2013年12月6日, 美国吉利德科学公司研发的索非布韦(Sofosbuvir, SOF)被美国FDA批准用于治疗慢性HCV感染, 实现了HCV感染的无干扰素治疗, 同时实现了治疗慢性HCV感染的全口服给药方式^[3-4]。本文拟以“Sofosbuvir”“索非布韦”“索氟布韦”“丙型肝炎”和“NS5B聚合酶抑制剂”等为关键词, 组合检索2010年1月至2015年2月PubMed、万方、维普和中国知网等数据库相关文献, 对索非布韦的临床药理(作用机制、药动学、药物相互作用、耐药性)、适用特殊人群、临床试验及安全性评价等内容进行查询, 结果共查询到相关文献76条, 其中有效文献20条, 现综述如下。

1 SOF的临床药理研究

1.1 SOF的作用机制

SOF为第二代直接抗病毒药(DAAs), 化学名称为(S)-2-((S)-2-((2R,3R,4R,5R)-5-[2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基]-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢咪唑-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基氨基)丙酸异丙酯; 分子式为C₂₂H₂₉FN₃O₈P; 相对分子质量为529.16; 登记号为1190307-88-0^[5]。其结构式见图1。

SOF是HCV特异性核苷酸类似物NS5B聚合酶抑制剂,

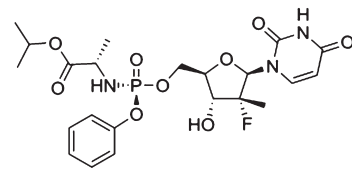


图1 SOF的化学结构式

为一前体药物, 其作用靶点是HCV特异性NS5B聚合酶活化位点。SOF在宿主肝细胞内经过2次磷酸化后活化为具有生物活性的三磷酸核苷, 其活化主要涉及羧基酯部分被人组织蛋白酶催化连续水解和磷酸酯被组氨酸三联体核苷酸结合蛋白裂解, 然后被嘧啶核苷酸的生物合成通路磷酸化。HCV RNA复制时, 活化的三磷酸核苷与普通的核苷酸竞争, 终止HCV RNA链的形成, 从而发挥抗病毒作用^[6]。

1.2 SOF的药动学

研究表明, SOF的给药剂量为400 mg/d时对病毒的抑制作用最佳, 给药时间、食物对其无影响, 空腹和饭后服用均可^[7]。SOF经胃肠道以完整形态被吸收, 给药后0.5~2 h即可达到血浆峰浓度, 且达峰时间与给药剂量无关。SOF的血浆蛋白结合率为61%~65%, 血浆中质量浓度范围为1~20 μg/ml, 且血红蛋白结合率与药物血浆浓度无关。在肝脏中, SOF通过磷酸化活化成有药理学活性的三磷酸核苷酸类似物GS-461203。SOF主要通过肾脏消除, GS-461203的去磷酸化形成

2012, 22(34): 17 677.

[20] Yu X, Yang X, Horte S, *et al.* A pH and thermosensitive choline phosphate-based delivery platform targeted to the acidic tumor microenvironment[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 278.

[21] 杨文涛, 杨磊, 姜伟化, 等. 盐酸西那卡塞固体分散体片的制备及溶出度评价[J]. *中国药理学杂志*, 2014, 12(2): 53.

* 药师。研究方向: 医院药学。电话: 0576-89218614。E-mail: cd@enzemed.com

[22] Liu X, Wang S, Chai L, *et al.* A two-step strategy to design high bioavailable controlled-release nimodipine tablets: the push-pull osmotic pump in combination with the micronization/soild dispersion techniques[J]. *Int J Pharm*, 2014, 461(1/2): 529.

[23] 雷方, 王俊伟, 郭建博, 等. 他克莫司半固体骨架缓释胶囊的制备[J]. *中国药理学杂志*, 2013, 11(3): 52.

(收稿日期: 2014-09-16 修回日期: 2015-03-03)

(编辑: 杨小军)