

泡腾制剂技术的研究进展

周青^{1,2*}, 彭净^{1,3}, 刘卫^{1#} (1.解放军第88医院药剂科, 山东泰安 271000; 2.泰山医学院, 山东泰安 271000; 3.沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1231-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.28

摘要 目的:综述泡腾制剂技术的研究进展。方法:以“泡腾”+“制剂”等为关键词,检索2008—2013年在中国知网、PubMed上的相关文献,去除针对单纯泡腾制剂的文献,就泡腾制剂技术应用于脂质体、粉雾剂和滴丸剂的优缺点进行综述。结果与结论:结合泡腾制剂技术,泡腾前脂质体可提高药物的靶向性、生物相容性等,但生产成本较高;泡腾粉雾剂可提高药物的患者依从性、生物利用度等,但制备条件要求较高,尚无其用于人体的安全性评价报道;泡腾滴丸可提高药物的生物利用度、稳定性等,携带使用方便。结合泡腾制剂技术的各种新型制剂改变了药物的释放行为,使之更好地发挥疗效。

关键词 泡腾制剂技术;脂质体;粉雾剂;滴丸剂;文献综述

泡腾制剂技术是指在药物制剂中加入碳酸盐与有机酸,遇水后产生二氧化碳气体而调节释药行为的一种技术^[1],随着药用高分子材料和制剂技术的发展,泡腾制剂技术在释药系统中应用越来越广泛^[2]。为了促进泡腾制剂技术的发展,笔者综述了泡腾制剂技术的研究现状,以期改变药物的释放行为提供参考。

1 文献来源与方法

以“泡腾”+“制剂”等为关键词,检索2008—2013年在中国

知网、PubMed上的相关文献,去除针对单纯泡腾制剂的文献,就泡腾制剂技术主要应用于脂质体、粉雾剂、滴丸剂3个方面的优缺点进行综述。

2 在脂质体中的应用

2.1 泡腾前脂质体

脂质体是利用磷脂双分子层膜所形成的囊泡包裹药物分子而形成的制剂。Cipolla D等^[3]将脂质体雾化用于治疗肺部感染,已有产品进入后期临床开发,但将脂质体干粉雾化的关

tagonists as innovative antidepressant drugs[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(1):10.

[25] Volta M, Viaro R, Trapella C, et al. Dopamine nociceptin/orphanin FQ interactions in the substantia nigra reticulata of hemiparkinsonian rats: involvement of D2/D3 receptors and impact on nigro-thalamic neurons and motor activity[J]. *Exp Neurol*, 2011, 228(1):126.

[26] Ebner K, Sartori SB, Singewald N. Tachykinin receptors as therapeutic targets in stress-related disorders[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(14):1647.

[27] Brust P, Deuther-Conrad W, Lehmkuhl K, et al. Molecular imaging of σ_1 receptors in vivo: current status and perspectives[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 8(23):145.

[28] 董瑞婕,吴爱勤.糖皮质激素受体在抑郁症病理机制中的地位[J].*上海精神医学*, 2008, 20(4):64.

[29] 王佩青,焦玉梅,王立伟.抑郁症的药物治疗进展[J].*精神医学杂志*, 2010, 23(3):228.

[30] Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(7):738.

[31] Clayton AH, Ninan PT. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women[J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2010, 12(1):747.

[32] Ryan J, Burger HG, Szoek C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women[J]. *Menopause*, 2009, 16(3):509.

[33] 张红霞,黄荣清,肖炳坤,等.褪黑素在抑郁症中的研究[J].*科学技术与工程*, 2010, 10(1):160.

[34] 戴雯姬,司天梅.阿戈美拉汀的药理机制及临床疗效[J].*中国心理卫生杂志*, 2012, 26(3):193.

[35] Taliay D, Stall N. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2010(15):80.

[36] Shi Y, You J, Yuan Y, et al. Plasma BDNF and tPA are associated with late-onset geriatric depression[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(3):249.

[37] Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression[J]. *Front Behav Neurosci*, 2011(5):19.

[38] Kaster MP, Gadotti VM, Calixto JB, et al. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1):419.

[39] 喻锦成,黄仕雄,谢屏东,等.非甾体类抗炎药促进神经元轴突生长机制研究[J].*海南医学*, 2013, 24(7):940.

[40] 罗文,马庆阳,韦丽佳,等.美洛昔康对慢性应激大鼠抑郁行为的影响[J].*中国药理学通报*, 2012, 28(1):123.

(收稿日期:2013-09-10 修回日期:2014-01-22)

键技术影响因素较多,实现较为困难,因此将泡腾制剂技术与脂质体结合制备了具有泡腾特性的前脂质体,该制剂经水化即能转化成脂质体。

赵领等^[4-5]以脂质体为载体将多烯紫杉醇传递到肺部,形成的多烯紫杉醇脂质体颗粒流动性好,与5%碳酸氢钠溶液15 min内泡腾水化完全,粒径 $(0.95 \pm 0.12) \mu\text{m}$,电荷 $(-23 \pm 0.21) \text{mV}$,包封率 $(90.57 \pm 0.32)\%$,稳定性优良。其药理毒理学研究及体内药动学研究发现,制剂泡腾化后形成的多烯紫杉醇脂质体药物在肺内的分布率为52.746%,而多烯紫杉醇注射液在肺部的分布率仅为10.445%,泡腾制剂技术增加了药物的靶向性;毒副作用方面,多烯紫杉醇脂质体比多烯紫杉醇注射液的动物平均生存时间提高了近1倍;药效方面,多烯紫杉醇注射液的抑瘤率为75.72%,多烯紫杉醇脂质体6、12 mg/kg剂量组的抑瘤率为94.40%、95.40%,均明显高于多烯紫杉醇注射液的抑瘤率。多烯紫杉醇脂质体的制备实现了固体分散技术与泡腾制剂技术的结合,克服了脂质体生产量小以及药物稳定性差的瓶颈,具有良好的工业前景。

2.2 泡腾前脂质体的优缺点

将泡腾制剂技术与脂质体结合制成的泡腾前脂质体不仅发挥了脂质体的良好优点,还克服了脂质体的部分不足,具有以下优点:(1)良好的生物相容性;(2)较高靶向性;(3)工艺简单,应用范围广;(4)稳定性好,泡腾前脂质体以固体状态保存,在使用前才会水化成脂质体。通过将泡腾制剂技术与脂质体技术相结合制成泡腾前脂质体,有利于解决制剂稳定性差的瓶颈问题,但其需要的冻干技术需较高的生产成本,对于工业化生产仍有较大困难。

3 在粉雾剂中的应用

3.1 泡腾粉雾剂

粉雾剂又名干粉吸入剂,是一种或一种以上的微粉化药物与载体(或无)以胶囊或囊泡等多剂量储库形式,经特殊的给药装置给药后以干粉形式进入呼吸道,发挥全身或局部作用的一种给药系统。粉雾剂有苛刻的粒径要求,只有空气动力学直径在 $2 \sim 5 \mu\text{m}$ 的药物粒子,才能沉积在肺部部位^[6]。粒径较小的粒子间存在较强的范德华力、静电力以及毛细管力,使粒子间具有较强的聚集性,使颗粒变大。将泡腾制剂技术与干粉吸入技术相结合制成泡腾粉雾剂,能克服粉雾剂粒径聚集的缺点。

Ely L等^[7]用喷雾干燥法制备含聚氰基丙烯酸正丁酯的纳米粒并加入环丙沙星制成吸入粉末,当泡腾颗粒接触湿气时产生气泡,通过共聚焦激光扫描技术观察泡腾颗粒产生的气泡,图像显示纳米颗粒分布在气泡中。这种泡腾粉雾剂在肺内的释放度达到 $(56 \pm 8)\%$,而以乳糖为载体的药物制剂在肺内释放度仅为 $(32 \pm 3)\%$ 。将纳米颗粒加入到泡腾制剂中释放时未发现纳米粒径平均值的明显改变;相反,当以乳糖为载体基质时,纳米粒径在释放时显著增大。表明以泡腾颗粒为载体生产的粉雾剂稳定性比以乳糖为载体的粉雾剂高,且生物利用度高。

Azarmi S等^[8]采用乳化聚合法将聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒加入到泡腾载体中制备多柔比星泡腾粉雾剂。首先制备氰基丙烯酸正丁酯纳米悬浮液,通过激光粒度仪进行粒度分析,然后利用泡腾制剂技术将碳酸氢钠、乳糖一水化合物、氢

氧化铵制成溶液储存于密闭容器,再将枸橼酸和纳米粒悬浮液加入到上述溶液中,冷冻干燥制成粉末,制备成泡腾载体颗粒。通过上述方法制备的泡腾粉雾剂的质量中值空气动力学直径为 $(4.80 \pm 2.12) \mu\text{m}$ 。文献^[9-10]将该粉雾剂给予Balb/c裸鼠,来评估该粉雾剂的体内耐受性,观察8周发现使用泡腾粉雾剂的裸鼠对该泡腾粉雾剂的耐受性良好,比其他对照组裸鼠生存时间延长、肺部肿瘤转移数量减少、心脏毒性减少,为肺癌的治疗提供了新的思路。

3.2 泡腾粉雾剂的优缺点

肺部给药对于如哮喘、肺气肿及慢性阻塞性肺病等的治疗具有较强优势,主要原因是相对于其他给药方式,肺部给药具有吸收面积大、吸收部位血流丰富、可避免肝脏首关效应、上皮屏障较薄及膜通透性高等优点^[11-12]。同样,泡腾粉雾剂除具有上述优点外还有粉雾剂的基本优点^[13]:(1)易于使用,患者主动吸入药粉,不存在给药协同配合困难;(2)相对于气雾剂无抛射剂氟里昂,可避免对大气环境的污染和呼吸道刺激;(3)药物以胶囊或泡囊形式给药,剂量准确,无超剂量给药危险;(4)不含防腐剂及乙醇等溶媒,对病变黏膜无刺激性;(5)药物呈干粉状,稳定性好,干扰因素少,尤其适用于多肽和蛋白类药物的给药。另外,泡腾粉雾剂可减少肺部粒子的聚集性,提高了药物的生物利用度。但是,粉雾剂对制备条件要求较高,且泡腾粉雾剂的研究仅通过动物实验验证了其耐受性,当其与药物结合后用于人体时的安全性尚未见报道,泡腾粉雾剂实现大工业生产还需长期研究。

4 在滴丸剂中的应用

4.1 泡腾滴丸

滴丸剂主要是指饮片经适宜的方法提取、纯化后与适宜的基质加热熔融混匀,滴入不相混溶的冷凝介质中制成的球形或类球形制剂^[4]。将泡腾制剂技术与滴丸相结合的泡腾滴丸的制法是:将主药、碳酸氢钠、酒石酸分别研细,过100目筛;将上述制得的主药细粉,加入聚乙二醇400充分溶解后,加入熔融的聚乙二醇6000搅拌均匀;加入碳酸氢钠细粉加热至 $65 \text{ } ^\circ\text{C}$ 搅拌,使碳酸氢钠细粉被充分包裹,再加入酒石酸细粉并搅拌均匀,置入保温容器中;将上述制得的混合物滴入冰浴的石蜡油中,即得成品^[15]。

刘卫等^[16]利用泡腾滴丸的制备技术,选取聚维酮碘、醋酸洗必泰为模型药物,聚乙二醇为赋形剂,碳酸氢钠、酒石酸为泡腾崩解剂,制备了聚维酮碘泡腾滴丸和醋酸洗必泰泡腾滴丸,并对其稳定性进行了考察。结果发现,所制备的聚维酮碘泡腾滴丸和醋酸洗必泰泡腾滴丸的溶散时限均约为1 min,与普通滴丸(约10 min)比较,溶散时限的差异有统计学意义($P < 0.01$)。在6个月内,泡腾滴丸主药含量变化与泡腾片相当。在给定的保存条件下,泡腾滴丸、泡腾片或滴丸的外观均无明显变化,泡腾滴丸在贮存期内没有起泡,但部分泡腾片在3个月后才开始起泡,可能与泡腾滴丸表面覆盖有石蜡、与空气隔绝更加彻底有关。对这两种泡腾滴丸的体外消毒效果进行的考察结果表明,其对化脓性外伤具有一定的治疗效果,由于这种泡腾滴丸能在需要时迅速分散溶于水中,适合战时急需的创面消毒^[17]。

4.2 泡腾滴丸的优缺点

通过上述的制备工艺可以看出泡腾滴丸具有滴丸的基本

优点:(1)通过选择不同的基质,调节释药速度或溶散时限,能够提高难溶性药物的溶出速度及生物利用度,起到速效、高效的作用^[8];(2)生产设备简单,操作容易,主药在基质中分散均匀,分剂量准确,重量差异小,生产成本低,无粉尘,有利于安全卫生生产及劳动保护,适合于工业化大生产;(3)易氧化、挥发的药物制成滴丸剂可增加药物的稳定性;(4)液体药物可制成固体滴丸,便于应用及储存。泡腾滴丸还解决了泡腾片制备中由于环境温度高、物料吸湿或药物与冲头摩擦生热而产生的黏冲问题。另外,由于泡腾滴丸在制备过程中先用聚乙二醇包裹酸源或碱源,使酸碱分离,提高了稳定性。

5 在其他方面的应用

泡腾制剂技术的开发初期即泡腾片与普通片剂的最大不同是利用其含有的泡腾崩解剂遇水时释放出二氧化碳,使片剂迅速崩解和融化,并利用气体在水中的翻滚加速片剂的崩解与融化,提高片剂的生物利用度。但是,随着泡腾制剂技术与其他技术的结合,泡腾制剂已不单纯是为了加速制剂的崩解,还出现了控释泡腾制剂。Tadros MI^[19]制备控释泡腾性盐酸环丙沙星漂浮片并在体外及健康志愿者体内对其进行了评价。将羟丙甲基纤维素K15M及(或)海藻酸钠作为迟滞聚合物,碳酸氢钠或碳酸钙作为起泡剂,将泡腾制剂技术与胃漂浮技术相结合,并利用生物黏附性提高药物的漂浮能力及胃部迟滞时间达到了药物控释的目的,解决了环丙沙星消除半衰期短、吸收窗窄、仅在胃肠道近侧吸收的缺点。将黏附性与泡腾漂浮片结合利用体外试验对其漂浮性能进行研究,用羟丙甲基纤维素K4M及卡波姆971P作为亲水性控释材料,碳酸氢钠作为起泡剂,交联聚维酮、淀粉钠及交联羧甲基纤维素钠作为膨松剂,通过直接压片获得具有漂浮性能好、在胃部迟滞时间长的控释泡腾性漂浮片。

另外将对胃部pH有缓冲作用的含阿仑膦酸钠的水溶性泡腾制剂与普通阿仑膦酸钠片进行对比研究发现,前者在胃内耐受性更好、对黏膜刺激性更小,对于减小阿仑膦酸钠的副作用能起到良好作用^[20]。

6 结语

随着新剂型、新理论的发展,泡腾制剂技术得以与更多新的制剂技术结合,使得各种技术实现优势互补。如在内服泡腾片中主要用于提高生物利用度,外用泡腾片通过产生的气泡增加与用药部位的接触,起到增强疗效的效果;胃内漂浮制剂主要为了延缓胃排空时间,增加药物在胃内的滞留时间,增加吸收效果;对于渗透泵片的制备主要是用于增加难溶性药物的释放;脉冲释药系统能保证药物在时滞(释药10%以内)后短时间内快速释放药物。

另外,结合泡腾制剂技术的各种新型制剂解决了单一技术制备制剂存在的部分缺点,改变了药物在体内的释放行为,使药物在靶部位缓慢释放,延长作用时间,更好地发挥疗效,为未来药物研发提供了新的思路,具有广泛的应用前景。

参考文献

[1] 陈茂伟.药物制剂新技术概述及其药剂制作中的实例研究[J].中国当代医药,2011,18(7):15.
[2] 罗晓健,辛洪亮,饶小勇,等.泡腾技术在药物制剂中的研究进展[J].中国中药杂志,2008,33(8):973.

[3] Cipolla D, Gonda I, Chan HK. Liposomal formulations for inhalation[J]. *Ther Deliv*, 2013, 4(8):1 047.
[4] 赵领.高度肺靶向新型脂质载体给药系统研究[D].重庆:重庆医科大学,2009:49-110.
[5] Zhao L, Wei Y, Li W, et al. Solid dispersion and effervescent techniques used to prepare docetaxel liposomes for lung-targeted delivery system: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Drug Target*, 2011, 19(3):171.
[6] 李想,汤玥,朱家璧.吸入粉雾剂的研究进展[J].中国医药工业杂志,2010,41(3):219.
[7] Ely L, Roa W, Finlay WH, et al. Effervescent dry powder for respiratory drug delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 65(3):346.
[8] Azarmi S, Lobenberg R, Roa WH, et al. Formulation and in vivo evaluation of effervescent inhalable carrier particles for pulmonary delivery of nanoparticles[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(9):943.
[9] Roa WH, Azarmi S, Al-Hallak MH, et al. Inhalable nanoparticles, a non-invasive approach to treat lung cancer in a mouse model[J]. *J Control Release*, 2011, 150(1):49.
[10] 胡泽丽,程国华.抗肿瘤药物靶向制剂的研究进展[J].今日药学,2012, 22(5):317.
[11] Okamoto H, Danjo K. Application of supercritical fluid to preparation of powders of high-molecular weight drugs for inhalation[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, 60(3):433.
[12] Daniher DI, Zhu J. Dry powder platform for pulmonary drug delivery[J]. *Particuology*, 2008, 6(4):225.
[13] 汤玥,朱家璧,陈西敬.新型肺部给药系统:吸入粉雾剂[J].药学学报,2009,44(6):571.
[14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录9.
[15] 刘卫.泡腾滴丸的制备方法:中国,200910019399.7[P].2012-08-08.
[16] 刘卫,张强,孙昕,等.聚维酮碘泡腾滴丸与醋酸洗必泰泡腾滴丸的制备及其稳定性考察[J].中国药房,2011,22(5):431.
[17] 李萍,王海滨,王化芬,等.两种泡腾消毒剂的消毒效果及对化脓性伤口作用的临床观察[J].中华医院感染学杂志,2013,23(2):411.
[18] 王存,赵双桅.中药滴丸剂的研究进展[J].江西中医学院学报,2008,20(5):98.
[19] Tadros MI. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: development, optimization and in vitro-in vivo evaluation in healthy human volunteers[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 74(2):332.
[20] Hodges LA, Connolly SM, Winter J, et al. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: a possible means of improving gastric tolerability of alendronate[J]. *Int J Pharm*, 2012, 432(1/2):57.

(收稿日期:2013-08-16 修回日期:2013-10-07)