

· 药剂与炮制 ·

斑蝥素胃黏附缓释片的制备与体内外评价

党云洁, 王国杰, 杜宇坤, 何晓明, 杜青*
(河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

[摘要] **目的:**以卡波姆和壳聚糖为生物黏附材料,制备斑蝥素多单元胃黏附缓释片,以提高斑蝥素的口服生物利用度,并得到平稳持久的释药效果。**方法:**制备斑蝥素 β -环糊精包合物,通过单因素试验筛选黏附材料,正交试验优选斑蝥素胃黏附缓释片的处方,考察该制剂在大鼠体内的黏附性、体外释放度及其在比格犬体内的口服生物利用度。**结果:**以卡波姆 934-壳聚糖(1:1)为黏附材料,每片黏附片的处方为斑蝥素 5 mg, β -环糊精 175 mg,卡波姆 934 50 mg,壳聚糖 50 mg,交联聚维酮 80 mg,硬脂酸镁 4 mg。斑蝥素胃黏附缓释片在体外 3 h 时释放度 25% ~ 35%,12 h 时释放度 \geq 85%。8 h 后制剂依然黏附在 Wistar 大鼠的胃黏膜表面。Beagle 犬口服片剂后,药物在体内可缓慢、持久释放,相对生物利用度 172%。**结论:**体内、外研究表明制备的斑蝥素黏附片具有良好的胃黏附性能和缓释特性,且血药浓度平稳持久,生物利用度显著提高。

[关键词] 斑蝥素;壳聚糖;卡波姆;胃黏附;片剂

[中图分类号] R283.6;R945;R284.1;R969.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)21-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016210001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160523.1022.012.html>

[网络出版时间] 2016-05-23 10:22

Preparation and Evaluation of Cantharidin Gastrointestinal Bioadhesive Tablets

DANG Yun-jie, WANG Guo-jie, DU Yu-kun, HE Xiao-ming, DU Qing*
(School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

[Abstract] **Objective:** In order to improve the oral bioavailability of cantharidin and get *in vivo* sustained release effect, carbomer and chitosan were used as bioadhesive materials to prepare stomach bioadhesive sustained release tablets of cantharidin. **Method:** Cantharidin was firstly prepared into inclusion with β -cyclodextrin to increase its solubility. Adhesive materials were screened by single factor tests. Orthogonal test was used to optimize prescription of stomach bioadhesive sustained release tablets of cantharidin. Adhesive effect of this preparation in rats was evaluated, *in vitro* release properties and oral bioavailability in Beagle dogs of this preparation were investigated. **Result:** Carbomer 934 and chitosan were used as adhesive material. Prescription of each tablet was cantharidin of 5 mg, β -cyclodextrin of 175 mg, carbomer 934 of 50 mg, chitosan of 50 mg, crospovidone of 80 mg, magnesium stearate of 4 mg. *In vitro* release of cantharidin in stomach bioadhesive sustained release tablets was 25% -35% after 3 h, it was more than 85% after 12 h. The tablets could adhered on surface of the gastric mucosa in Wistar rats after 8 h. The relative bioavailability of cantharidin in Beagle dog was 172%. **Conclusion:** Adhesive tablets of cantharidin has good stomach bioadhesive properties and sustained release. Cantharidin from the tablets releases stable and durable in Beagle dogs, its bioavailability significantly improves.

[Key words] cantharidin; chitosan; carbomer; stomach bioadhesive; tablets

[收稿日期] 20151201(014)

[基金项目] 河北省高等学校科学技术研究项目(QN20131011);河北省自然科学基金青年基金项目(20130142);河北医科大学 2013 科研骨干人才培育计划项目(0621090001)

[第一作者] 党云洁,博士,讲师,从事药物新技术与新剂型研究,Tel:0311-82265591,E-mail:dangyunjie@yeah.net

[通讯作者] *杜青,博士,教授,从事药物新技术与新剂型研究,Tel:0311-86265591,E-mail:qingdu2002@sina.com

斑蝥是一种具有抗癌作用的中药,其所含成分斑蝥素可通过抑制蛋白质的合成来抑制肿瘤细胞的增殖,是斑蝥抗癌作用的有效成分^[1-2]。但斑蝥素属于毒性抗癌药,对胃肠道黏膜有很强的刺激性,临床使用发现有部分患者有尿血症状,使用过量可致人死亡。由于斑蝥制剂对恶性肿瘤尤其是晚期癌症有相当好的治疗效果,因而有必要对斑蝥进行深入研究,使其更有效地造福于肿瘤患者。但该成分具有难溶于水、半衰期短、对黏膜刺激性大等缺点^[3-4],这些都限制了其在临床上的广泛应用。

笔者在前期工作中已对可提高药物溶解度而促吸收的制剂种类进行了系统研究,其中对斑蝥素固体分散体、包合物及脂质体的研究结果显示,这些剂型均可从不同程度上提高斑蝥素的溶解度和生物利用度^[5-7],但体内吸收迅速、血药浓度波动大、作用时间短。而文献报道斑蝥素的治疗窗窄,血药浓度波动易带来严重的毒副作用,因此应采取适宜的制剂手段控制其体内血药浓度的波动,延长其体内吸收时间。胃肠道生物黏附给药系统(gastrointestinal bioadhesive drug delivery system, GBDDS)是由天然或合成的高分子材料通过生物黏附作用,使制剂长时间黏附于人体的用药部位或特定区域的上皮细胞表面或黏蛋白而发挥治疗效果的药物传递系统,可促进药物的吸收,提高药物生物利用度^[8-9]。

GBDDS 由于载体材料的黏附作用,可控制药物的释放速度,延长药物的吸收时间,目前未见有关于斑蝥胃肠道黏附制剂的相关研究。本实验在斑蝥素包合物的基础上,使用生物黏附材料延长药物在胃内的滞留时间来增加药物的吸收与生物利用度,制备斑蝥素胃生物膜黏附片(直径 3 mm,片重 14~16 mg),装入胶囊,制备成多单元黏附口服给药制剂。此种制剂可避免采用单一释药原理存在的个体差异影响较大的问题^[10-12],还可以避免因局部药物浓度过高而产生的胃黏膜刺激。本研究还对制备的制剂进行了大鼠的体内黏附性评价与比格犬口服后的生物利用度研究。

1 材料

TD 型单冲式压片机(北京国药龙立科技有限公司),YD-I 型片剂硬度测试仪(天津市鑫洲科技有限公司),ZRS-8L 型智能释放实验仪(天津市天大天发科技有限公司),LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),7890B 型气相质谱色谱仪(美国安捷伦公司)。

卡波姆 934,卡波姆 940 和卡波姆 941(北京市

海淀会友精细化工厂);斑蝥素(南京青泽医药科技开发有限公司,批号 120803),海藻酸钠(青岛黄海生物制药有限责任公司),壳聚糖(浙江金壳药业有限公司),羟丙甲纤维素 K100M(英国卡乐康公司), β -环糊精(天津市博迪化工有限公司),交联聚维酮(上海研生实业有限公司),硬脂酸镁(天津市永昌化工有限公司)。

健康雄性 Wistar 大鼠,SPF 级,体重 190~210 g,由河北医科大学动物实验中心提供,合格证号 SCXK(冀)2005-1003;健康雄性比格犬,体重 10~11 kg,由河北医科大学新药安全评价研究中心提供,合格证号 SCXK(京)2011-0003,给药前 12 h 起禁食,自由饮水,采样期间正常饮水,动物饲养室温度 20~25℃,相对湿度 60%~70%。

2 方法与结果

2.1 胃生物黏附片的制备 以 β -环糊精为包合材料制备斑蝥素包合物^[6],将处方中其余辅料混匀,干法制粒机制粒,加入润滑剂混匀,压制直径 3 mm,片重 14~16 mg,硬度适宜的片剂,测定斑蝥素的含量,将压制的片剂按斑蝥素 5 mg 填充入 0 号胶囊,即得。

2.1.1 黏附材料种类的选择 分别取卡波姆 934,卡波姆 940,卡波姆 941,羟丙甲纤维素 K100M,壳聚糖和海藻酸钠适量,干法制粒,加 1% 硬脂酸镁混匀,压制直径 14 mm,片重 0.35~0.37 g,硬度 4~6 kN 的平冲片。将上述片剂分别用胶水固定在载玻片 1 上。取新鲜离体的大鼠胃,用 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸冲洗干净,剪成 1 cm² 的小块,胃外壁用胶水固定在载玻片 1 上。测量时在片剂上表面滴加 2 滴 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液,浸润 10 min 后覆盖在玻片 1 上,使片剂与胃黏膜完全接触,施加 250 g 力并持续 10 min,安装在铁架台上,下端系一 500 mL 纸杯,输液瓶以 50 滴/min 的速度向杯内滴水,随着质量的增加会使黏附材料与胃黏膜分开,在分开时停止向杯内滴水,称取纸杯的总质量作为评价黏附材料黏附力的依据^[13-16]。结果黏附力分别为 124.47,52.23,42.48,71.70,83.98,37.10 g。卡波姆 934 对胃生物膜的黏附性最大,与其他黏附材料相比差别明显。壳聚糖与羟丙甲纤维素 K100M 的黏附性较强,考虑到壳聚糖易溶于酸性胃液中,还可调节药物的释放速度,故选择卡波姆 934 与壳聚糖为生物黏附材料。**2.1.2 黏附材料比例的确定** 壳聚糖与卡波姆 934 分别按 8:2,7:3,6:4,5:5,4:6,3:7,2:8 的比例称取适量,混匀,干法制粒,加 1% 硬脂酸镁混匀,压

制直径 14 mm,片重 0.35~0.37 g,硬度 4~6 kN 的平冲片。按 2.1.1 项下方法测定各比例混合材料的黏附力。结果发现随着卡波姆 934 在混合材料中比例的增加,黏附力增加,卡波姆 934 的比例 > 50% 时,黏附力上升的趋势变得缓慢。而且卡波姆 934 为轻质粉末,随着其用量的增加,混合均匀的难度也增加,在黏附性许可的范围内应尽量减少其用量。综合考虑,采用卡波姆 934-壳聚糖(5:5)。

2.1.3 黏附材料在处方中占比考察 将卡波姆 934 与壳聚糖按 1:1 混合,按二者总质量分别为 50, 75, 100, 125, 150 mg 称取,混合后制备空白黏附颗粒,测定黏附颗粒在胃黏膜留存量,评估黏附性能。取新鲜离体大鼠胃,用 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液冲洗 2 min,固定在载玻片上,分别将制备的颗粒 1 g 均匀洒在黏膜组织上,移入相对湿度 92.5% 的密闭容器内,放置 20 min,将载玻片倾斜 45 度放置在已知干燥至恒重的烧杯的上方,用 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 150 mL 进行淋洗,淋洗速度 50 mL·min⁻¹,淋洗后将装有淋洗液的烧杯在 70 °C 烘箱内烘干,称重^[17-18]。计算颗粒在胃黏膜表面的黏附率。

$$\text{胃黏膜黏附率} = [M - (G - g)] / M \times 100\%$$

式中 M 为颗粒的质量, g 为空烧杯的质量, G 为烧杯与烘干后残渣的总质量。结果发现随着黏附材料用量的增加,颗粒在胃黏膜上的滞留量增加,制剂在胃内滞留时间会延长,但材料的黏附作用会减慢药物的释放速度。综合考虑制剂的黏附性与释放速度,黏附材料在处方中的总质量选择 100~150 mg。

2.2 斑蝥素的含量测定 赛默菲 BDS Hypersil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 3.5 μm),流动相甲醇-水(30:70),检测波长 220 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 30 °C,进样量 20 μL。精密称取斑蝥素原料药 50 mg,置 500 mL 量瓶中,加甲醇 100 mL 超声使溶解,加甲醇定容,摇匀,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液作为储备液。分别精密量取储备液 5, 10, 25, 40, 50, 75 mL 置 100 mL 量瓶中,加流动相定容,得系列质量浓度溶液,按上述色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 508.19X + 97.126 (R^2 = 0.9998)$,线性范围 5~75 mg·L⁻¹。取质量浓度为 5, 40, 75 mg·L⁻¹ 的斑蝥素溶液,按上述色谱条件重复测定 6 次,结果峰面积的 RSD 分别为 1.3%, 1.2%, 0.8%。

2.3 释放度测定 按照释放度测定法(《中国药典》2015 年版四部 0931 第一法),采用溶出度测定法第三法装置,以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 100 mL 为

溶剂,转速 100 r·min⁻¹,分别在 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 h 时各取样 5 mL(取样后立即补加等温等体积溶出介质),经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,按 2.2 项下色谱条件测定,计算释放度。

2.4 正交试验优选处方 选择黏附材料、交联聚维酮和 β-环糊精为考察因素,根据 $Z = (R_3 + R_{12}) / 2$ 对释药曲线进行评分, R_3 为 3 h 累积释放率的得分,3 h 累积释放 30% 计为 100 分,每增加或减少 1% 减 2 分; R_{12} 为 12 h 累积释放率的得分,12 h 累积释放 90% 计为 100 分,每减少 1% 减 2 分,每增加 1% 则加 2 分。将评分的结果进行统计分析,试验安排及结果见表 1,方差分析见表 2。

表 1 斑蝥素黏附片处方优选正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis of formulation of cantharidin bioadhesive tablets

No.	A 黏附材料 /mg	B β-环糊精 /mg	C 交联 聚维酮 /mg	3 h 累积 释放率 /%	12 h 累积 释放率 /%	累积释 放率得分 /分
1	100	125	40	27.8	78.9	86.7
2	100	150	60	28.2	81.1	89.3
3	100	175	80	28.2	87.3	96.1
4	125	125	60	21.2	71.9	73.1
5	125	150	80	23.5	75.8	79.3
6	125	175	40	24.3	78.1	82.4
7	150	125	80	15.7	61.9	57.6
8	150	150	40	16.4	64.0	60.4
9	150	175	60	18.8	66.6	65.4

表 2 累积释放率得分的方差分析

Table 2 Variance analysis of cumulative release score

方差来源	SS	MS	F	P
A	1 322.32	661.16	1 573.59	<0.01
B	117.64	58.82	136.79	<0.01
C	4.68	2.34	5.45	>0.05
D(误差)	0.86	0.43		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19, F_{0.01}(2,2) = 99$ 。

由直观分析可知,各因素对试验结果影响的顺序为 $A > B > C$ 。方差分析发现 A 因素的影响具有极显著性意义, B 因素具有显著性影响。得最佳工艺条件为 $A_1B_3C_3$, 确定每片黏附片的处方为斑蝥素 5 mg, β-环糊精 175 mg, 卡波姆 934 50 mg, 壳聚糖 50 mg, 交联聚维酮 80 mg, 硬脂酸镁 4 mg。按正交试验所得处方制备 3 批胃黏附片,测定斑蝥素的累积释放度,考察处方及制备工艺的稳定性,见图 1。结果表明 3 批制剂释放度缓慢且完全,批间无明显差异。

2.5 体内黏附性能考察 用活性炭替代斑蝥素制备胃生物膜黏附片,同时将处方中卡波姆 934 与壳聚糖用淀粉取代制备活性炭非黏附制剂。制备方法

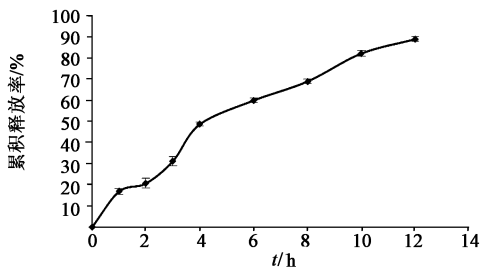


图 1 斑蝥素胃黏附片的释放度曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 1 Release profile of cantharidin bioadhesive tablets ($\bar{x} \pm s, n=3$)

同 2.1 项。将禁食 24 h 大鼠随机分为 2 组, 每组 6 只, 一组喂服活性炭胃黏附片 2 片, 另一组喂服活性炭非黏附片 2 片。经 4 h 和 8 h 后每组分别取 3 只麻醉处死, 解剖取胃, 观察胃内活性炭的滞留情况。结果显示非黏附活性炭片在胃内 4 h 后已经观察不到活性炭的存在, 而活性炭胃肠生物膜黏附片在胃内经过 4 h 后能明显观察到活性炭的存在, 甚至 8 h 后依然能观察到活性炭的存在, 表明黏附制剂在动物体内对胃黏膜的黏附性能良好。

2.6 气相色谱法检测

2.6.1 检测条件^[8] 采用 Agilent 毛细管色谱柱 (0.25 mm × 30 m, 0.25 μm), 载气为氮气, 载气流速 1.0 mL · min⁻¹, 氢焰检测器, 进样口温度 250 °C, 进样量 1 μL, 程序升温 (60 °C 保持 1 min, 以 6 °C · min⁻¹ 升温至 220 °C, 保持 1 min; 以 20 °C · min⁻¹ 升温至 280 °C, 保持 3 min)。

2.6.2 血样处理 精密量取血浆样品 1 mL 置 10 mL 离心管中, 涡旋混合均匀, 加乙酸乙酯 4 mL, 涡旋萃取 2 min, 离心 (4 000 r · min⁻¹, 10 min, 下同), 吸取上层有机相, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 精密量取有机相 3.5 mL 至 5 mL 试管中, 用氮气吹干, 所得残渣加乙酸乙酯 100 μL 复溶, 进样测定。

2.6.3 标准曲线绘制 精密量取斑蝥素储备液, 加甲醇稀释, 配成质量浓度分别为 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg · L⁻¹ 的系列溶液, 分别精密量取系列溶液 100 μL 置 10 mL 离心管中, 各精密加入空白血浆 900 μL, 配成含斑蝥素质量浓度为 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 μg · L⁻¹ 的含药血浆。按 2.6.1 项下条件测定, 以血药浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得标准曲线 $Y=0.0127X-0.9579$ ($R^2=0.9991$), 线性范围 0.2 ~ 3.0 μg · L⁻¹。

2.6.4 精密度试验 取斑蝥素质量浓度分别为 0.2, 1.5, 3.0 μg · L⁻¹ 的含药血浆溶液, 同法处理后测定 6 次, 计算日内精密度分别为 5.9%, 5.3%, 4.5%, 连续测定 6 d, 计算日间精密度的 RSD 分别

为 8.8%, 8.1%, 7.1%。

2.6.5 回收率试验 分别精密量取质量浓度 2, 15, 30 mg · L⁻¹ 的标准曲线工作液 100 μL, 各 6 份, 置 10 mL 离心管中, 每支试管中分别精密加入空白血浆 900 μL, 同 2.6.2 项下方法操作, 按 2.6.1 项下条件测定, 计算低、中、高质量浓度的方法回收率分别为 (92.21 ± 4.91)%, (94.53 ± 4.22)% 和 (95.47 ± 3.29)%, 提取回收率依次为 (88.24 ± 4.56)%, (89.54 ± 3.93)% 和 (90.33 ± 4.76)%。

2.7 Beagle 犬体内生物利用度考察 选择比格犬为实验动物, 两制剂双周期交叉试验设计, 洗净期为 1 周。将黏附片处方中卡波姆 934 和壳聚糖用淀粉替代, 按 2.1 项下方法制备非黏附片作为对照制剂, 斑蝥素黏附片为实验组。禁食 12 h 后进行单剂量给药试验。比格犬按 5 mg/只口服, 分别在给药后 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 h 时取后肢静脉血 3 mL, 收集于装有肝素钠的试管内, 离心, 吸取上层血浆, 按已建立的血浆处理方法萃取药物, 运用 GC-MS 检测, 见图 2。

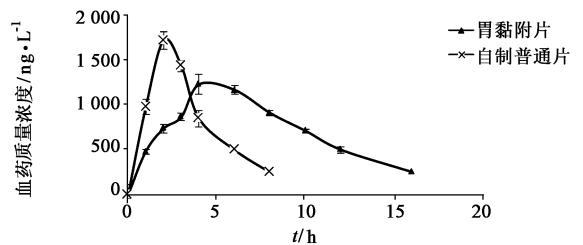


图 2 斑蝥素不同制剂在比格犬体内血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 2 Concentration-time curves of cantharidin preparations in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s, n=6$)

由图 2 可知, 与对照制剂相比, 黏附片在比格犬体内的释药时间明显延长, 达峰时间 (t_{max}) 由 2 h 延长到 6 h, 且血药浓度趋于平稳。斑蝥素为毒性抗癌药, 其对生物体具有较强的毒性, 由于壳聚糖和卡波姆 934 的黏附缓释作用, 其药峰浓度 (C_{max}) 由 1.67 μg · L⁻¹ 降至 1.18 μg · L⁻¹, 血药浓度平稳持久, 相对生物利用度 172%。结果表明制备的胃生物黏附片不仅可以平稳持久释药, 减轻对生物体的毒性, 并且体内吸收显著提高。

3 讨论

斑蝥素对黏膜的刺激性强, 当其黏附在胃黏膜上释放药物时会对胃黏膜造成伤害, 尽管前期已将斑蝥素制备成包合物, 显著降低了其刺激性, 但考虑到长期用药仍可能造成较强副作用。因此本研究制备了斑蝥素胃黏附片, 直径 3 mm, 按照临床用药剂

量,每 20 片装入到一个 0 号胶囊壳中,这样胶囊达到胃部后,胶囊壳溶解,黏附片释放后会较分散地黏附在胃部,不会在胃局部黏附处形成高浓度,可避免药物的刺激作用。并且由于大大降低了片剂的体积和直径,其在胃部的黏附效果也有了显著改善。

制备质地均匀的黏附材料薄膜是黏附力测定的关键。若先用适宜的溶剂溶解黏附材料,再在玻片或者其他光滑材料的表面上铺膜、干燥,不仅过程烦琐,而且在铺膜时容易出现薄膜厚度不均匀的现象;即使能铺成均匀一致的薄膜,干燥过程中也会出现由于溶剂蒸发而导致薄膜收缩起皱的现象;并且一些黏附材料不能很好地黏附在玻片或者其他光滑材料的表面,干燥后会出现薄膜翘起或者分离的现象。以上几种情况都有可能导致测定过程中薄膜与玻片等载体的分离,影响测定结果。本研究采用黏附材料直接压片的方法制备简易黏附力测定装置,操作简单。控制压制过程中片剂的质量和硬度就能制备出表面光滑、均匀一致的黏附材料平整膜,用 502 胶水能使片剂牢固地固定在光滑的玻片上,由于片剂有一定的厚度,胶水不会渗透至测量面处,所以对测定结果不会产生影响。

壳聚糖、卡波姆等黏附材料黏附性强,采用湿法制粒会形成局布很黏的团块状物,不利于软材的制备。本研究采用干法制粒,由于黏附材料具有适宜的黏结性,适当调整干法制粒机的挤压压力,即可制备出符合要求的颗粒。斑蝥素为弱酸性物质,在酸性环境下具有较好的吸收,因此延长斑蝥素在胃部的吸收时间可增加药物的吸收。本研究选择壳聚糖和卡波姆为黏附材料,在斑蝥素包合物增加溶解度、降低刺激性的基础上,延长了斑蝥素在胃部的滞留时间,不但进一步提高了药物吸收,并且在黏附材料的缓释作用下其血药浓度保持较平稳地释放。

[参考文献]

[1] Wang G S. Medical uses of mylabris in ancient China and recent studies[J]. J Ethnopharmacol, 1989, 26(2): 147-162.
[2] 施秀青,徐瑞荣. 斑蝥素及其衍生物抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(12): 792-793.
[3] Liu G Q. Method for determination of cantharidin from ferment liquid of medical fungi using capillary gas chromatography [J]. J Food Sci Biotechnol, 2006, 25(5): 88-90.
[4] 党云洁,朱春燕. 斑蝥素在比格犬体内的药代动力学和口服生物利用度研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34

(6): 2088-2091.
[5] Dang Y J, Hu C H, An L N, et al. Study of the physicochemical properties and oral bioavailability of the solid dispersion of cantharidin with polyethylene glycol 4000[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2010, 32(3): 157-162.
[6] 安林娜,党云洁,朱春燕. 斑蝥素 β -环糊精包合物的研究[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(13): 1002-1004.
[7] Dang Y J, Zhu C Y. Oral bioavailability of cantharidin-loaded solid lipid nanoparticles [J]. Chin Med, 2013, doi:10.1186/1749-8546-8-1.
[8] Cavallari C, Fini A, Ospitali F. Mucoadhesive multiparticulate patch for the intrabuccal controlled delivery of lidocaine[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 83(3): 405-414.
[9] Bautzova T, Rabiskova M, Beduneau A, et al. Bioadhesive pellets increase local 5-aminosalicylic acid concentration in experimental colitis [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2012, 88(2): 379-385.
[10] Kushwaha P, Fareed S, Nanda S, et al. Design and fabrication of tramadol HCl loaded multiparticulate colon targeted drug delivery system [J]. J Chem Pharm Res, 2011, 3(5): 584-595.
[11] 潘昕,王荣昌,吴传斌. 新型缓控释制剂迷你片的特点和研究现状[J]. 国际药学杂志, 2008, 35(5): 369-372.
[12] 张安阳. 多单元胃漂浮给药系统研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2007, 34(4): 274-279.
[13] 吴洋,李清,郑娟. 口炎清单向缓释贴膜的研制和评价[J]. 中国现代医生, 2014, 52(32): 58-60.
[14] Gaba P, Singh S, Gaba M, et al. Galactomannan Gum coated mucoadhesive microspheres of glipizide for treatment of type 2 diabetes mellitus: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Saudi Pharm J, 2011, 19(3): 143-152.
[15] Patel P, Patel P. Formulation and evaluation of clindamycin HCl *in situ* gel for vaginal application [J]. Int J Pharm Inv, 2015, 5(1): 50-56.
[16] 向大雄,李焕德,罗杰英. 葛根总黄酮生物黏附缓释片体外组织黏附力及释放度研究 [J]. 中国药房, 2002, 13(8): 459-460.
[17] Liu Y F, Zhang J J, Gao Y, et al. Preparation and evaluation of glycerylmonooleate-coated hollow-bioadhesive microspheres for gastroretentive drug delivery [J]. Int J Pharm, 2011, 413(1/2): 103-109.
[18] 刘陶世,赵新慧,狄留庆,等. 黄连总碱-卡波姆复合物的制备、体外释药特性及其胃生物粘附性能评价 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(22): 14-17.

[责任编辑 刘德文]