

降糖药物新剂型开发研究

贺娅¹, 邬伟魁¹, 杨启悦³, 张海燕^{1,2*}, 郑琴¹, 杨明^{1,3*}

- (1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;
2. 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610003; 3. 成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 对降糖药物新剂型开发研究进行文献整理和分析。主要对治疗糖尿病的常规剂型(片剂、颗粒剂、胶囊、滴丸、气雾剂、喷雾剂、粉雾剂、滴鼻剂)、新技术(缓控释给药系统、靶向给药系统、脉冲自动调控式给药系统、经皮给药的药物传输系统及新型“智能”降糖药)的文献报道进行介绍,并对其生物等效性问题进行了探讨。分析发现,目前国内外使用的降糖药的疗效仍不够理想,长期服用存在较大的毒副作用。结合中药组方配伍理论及药剂、药理、药化等多学科开发出安全有效的中药制剂,将为糖尿病临床防治带来新的希望。

[关键词] 糖尿病;降糖药;胰岛素;新剂型

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0265-05

Study on New Dosage Forms of Medicines with Reducing Blood Sugar

HE Ya¹, WU Wei-kui¹, YANG Qi-yue³, ZHANG Hai-yan^{1,2*}, ZHENG Qin¹, YANG Ming^{1,3*}

- (1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine(TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 2. Key Lab. of Advanced Technology of Materials (Chinese Education Ministry), Southwest Jiaotong University, Chengdu 610003, China;
3. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Literatures about new dosage forms of medicines with reducing blood sugar were analyzed. Diabetes and complications exert a serious threat on humans, dosage forms play a critical role in efficiency, while commonly used medicines with reducing blood sugar have some shortages, so it is necessary to develop new dosage forms of medicines. This paper mainly reviewed common dosage forms (tablet, granule, capsule, pills, aerosol, spray, powder inhalation and collunarium), new technology and new dosage forms (sustained-release and controlled-release, targeted and pulse-automatic regulated drug delivery system, transdermal drug delivery system and new intellectual drug) of treating diabetes, also discussed bioequivalence. In concluding, presently the medicines with reducing blood sugar showed some side effects after administration of long term. Therefore, development of safe and effective traditional Chinese medicine preparation which was combined with the theory of components compatibility and pharmaceuticals, pharmacology and pharmaceutical chemistry may bring new hopes for curing diabetes.

[Key words] diabetes; medicines of reducing blood sugar; insulin; new dosage forms

[收稿日期] 20110526(001)

[基金项目] 中医药行业科研专项项目(200708006);“十一五”重大新药创制项目(2009ZX09103-393;2009ZX09310-005)

[第一作者] 贺娅,在读研究生,从事中药新制剂、新技术、新工艺研究,Tel:0791-7118108,E-mail: 378746378@qq.com;邬伟魁,在读研究生,从事中药制剂、新技术、新工艺研究,E-mail: weikuiwu@qq.com

[通讯作者] *杨明,教授,博士,从事中药新制剂研究,Tel:0791-7118658,E-mail: yangming16@126.com; *张海燕,讲师,在读博士,从事中药制剂、材料研究,Tel:0791-7118108,E-mail: haiyansl@163.com

糖尿病是以高血糖为特征的代谢疾病,已成为严重危害人类健康的重大疾病之一。糖尿病患者按照病因、发病机制分为 1 型和 2 型糖尿病。1 型糖尿病的主要病因是自身免疫对胰岛 β 细胞破坏后造成胰岛素分泌的绝对缺乏,而 2 型糖尿病的发生是由于胰岛素分泌减少或是外周胰岛素抵抗。其危险在于常伴有心脑血管、肾、眼及神经病变等严重的并发症。运用各种策略控制糖尿病患者的血糖至正常水平可以减少糖尿病血管并发症的发生风险,其中中药对其防治策略笔者已做综述^[1]。降糖药物可分为西药和中药降糖药。降糖西药大致分为口服降糖药物和注射降糖药物。目前国内常用的口服降糖药物以非胰岛素类药物为主,分为促胰岛素分泌剂类(磺脲类和非磺脲类)、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂类、胰岛素增敏剂类等。注射降糖药物主要为胰岛素及其类似药物。降糖中药比较复杂,但可简单分为单方制剂和复方制剂。其中复方制剂中存在添加西药的中成药,如进入现行国家基本药物目录的治疗糖尿病的中成药消渴丸(由黄芪、地黄、天花粉、优降糖等成分组成)等。

1 给药途径和剂型选择

据报道,小檗碱^[2]可改善糖尿病患者视网膜病,其机制可能与调控视网膜相关蛋白的表达有关。川芎嗪^[3]不仅对糖尿病周围神经疼痛有一定改善作用,还对其并发症糖尿病视网膜病变起到一定保护作用。值得注意的是,剂型对药物疗效的发挥起关键作用,主要表现为对药物释放、吸收的影响。剂型的选择是药物制剂研究与生产的主要内容之一,其选择原则为:根据防治疾病的需要,根据药物本身及其成分的性质、根据原方不同剂型的生物药剂学和药动学特性,根据生产条件和五方便的药物选择剂型。另外,对儿童降糖药,尽量做到色美、味香、量宜、效高,并可多途径给药。国家食品药品监督管理局(SFDA)注册的国产降糖药主要有片剂、颗粒剂、丸剂、胶囊、口服液、注射液、降糖茶等。

1.1 常规剂型 为了达到药物的最佳治疗效果,根据不同给药途径,同一种药物可加工成不同剂型供临床使用。到目前为止,药物剂型已有几十种之多,常用的有片剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、滴剂、注射剂等。

1.1.1 片剂 片剂是现代药物制剂中应用最广泛的剂型之一。金芪降糖片^[4]是中药三类新药,具有降血糖、抗菌及提高免疫功能等。其在降血糖的同时,亦能改善胰岛 β 细胞功能,降低胰岛素抵抗,这对糖尿病的防治具有一定意义。降糖甲片^[5]由黄芪、黄精、地黄等组成,不仅可调控血糖水平,还对体重的增长有一定抑制作用,这对非胰岛素依赖型糖尿病患者意义重大。Alogliptin^[6]是一种口服特异性二肽基肽酶——IV 抑制剂,是由 FDA 于 2009 年批准的新型降血糖药。其对 2 型糖尿病患者有降血糖作用,无论是单用还是与其他降血糖药联用,均能有效降低糖尿病患者餐后血糖及糖化血红蛋白水平。

1.1.2 颗粒剂 近年来,颗粒剂发展较迅速,适应临床用药的无糖颗粒亦逐步上市。糖尿病肾病(DN)是糖尿病较常见

和严重的慢性并发症之一。糖肾康颗粒由黄芪、生地黄、丹参等组成,对 DN 具有较好的治疗效果,且呈现良好的安全性^[7]。尿毒清颗粒^[8]对 DN 慢性肾功能不全患者的肾功能及炎症水平具有明显改善作用,有望延缓肾功能衰竭进程。参芪降糖颗粒联合格列喹酮^[9]可协同降糖,明显改善 2 型糖尿病患者的血糖水平、糖化血红蛋白、血脂等指标,较单纯应用格列喹酮治疗效果好。

1.1.3 胶囊 胶囊是我国医药产品中口服固体制剂的主要剂型之一。强胰降糖胶囊^[10]能显著降低糖尿病模型大鼠的血糖、糖化血红蛋白、血清果糖胺、饮水量和进食量,是具有开发前景的中药复方制剂。黄金胶囊^[11]对 2 型糖尿病大鼠有降血糖,调节脂代谢紊乱及增强胰岛素敏感性的作用。糖肾一号胶囊^[12]可减少尿中微量白蛋白而延缓肾脏纤维化,从而治疗早期 DN 病变。

1.1.4 滴丸 目前,滴制技术广泛应用于难溶性不易吸收的药物。格列吡嗪是降血糖的主要药物之一,在水中几乎不溶,将其制备成滴丸与片剂和胶囊剂比较,其高度均匀分散性提高了其生物利用度^[13]。复方丹参滴丸联合和血明目片^[14]能有效防止糖尿病视网膜出血,并能抑制视网膜新生血管的形成。

1.1.5 气雾剂 近年来,气雾剂用于多肽与蛋白质类药物的给药比较引人注目。目前国外胰岛素肺部给药制剂的研究已进入临床试验阶段。气雾剂可以使药物直接到作用部位或吸收部位,具有十分明显的速效作用与定位作用。有研究报道胰岛素气雾剂经肺部给药(包括经口吸入及经气管内给药)后对正常及糖尿病大鼠的降血糖作用,发现 2 种途径均能显著降低大鼠血糖,且经气管内给药生物利用度较高^[15]。

1.1.6 喷雾剂 喷雾剂是一种独特的剂型,既有雾化给药的特点和优势,又可避免使用抛射剂,安全可靠。特别适用于皮肤、黏膜、关节肢体表面、腔道等部位给药。G-0601^[16]是临床用于治疗 2 型糖尿病的一种口服降糖药。将 G-0601 制成口腔喷雾剂,药物经口腔黏膜吸收后避免了胃肠道酶和酸的降解及肝脏的首过代谢直接进入循环系统。与普通片剂相比,其吸收迅速,生物利用度高,特别适用于糖尿病患者难吞咽及餐后血糖快速降低的需求,有望成为 2 型糖尿病患者新的用药形式。格列美脲舌下喷雾剂^[17]可改善其难溶性,提高生物利用度,尤其适用于吞咽困难的老人、卧床体位受限者及餐后血糖的控制,用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病患者。

1.1.7 粉雾剂 粉雾剂的最大优势在于使用时,病人的吸气流是粉末进入体内的唯一动力,故不存在协同困难,降低了药物副作用。据报道,将胰岛素制备成肺吸入粉雾剂后,药物吸收迅速,同时避开了肝脏首过效应,提高了药物的稳定性及生物利用度,对糖尿病患者起到了缓释长效作用^[18]。值得注意的是,对原本就有肺部相关疾病的病人,可能会因为肺循环血流不足而影响药物的吸收,达不到预期的

治疗效果。

1.1.8 滴鼻剂 滴鼻剂是一种常用的鼻腔给药剂型。有研究通过比较胰岛素滴鼻剂与皮下注射剂型对正常家兔降血糖效应,发现2种剂型可达到一致的降血糖作用,但滴鼻剂的用量相对较大^[19],消失时间较快,这可能与鼻黏膜分泌的黏液及其生理功能有关。对滴鼻剂的处方组成或剂型进行一定改革增加其黏附力,提高其生物利用度或将是未来的一个发展趋势。

1.2 新技术与新剂型 某一种药物剂型都是在当时医药条件下研发产生的,具有一定的限制,以致在临床应用时出现诸多问题,如药效不理想,毒性过大,使用不方便等。但随着科研技术的快速发展,药物制剂技术也“与时俱进”,涌现出了多种给药新技术新剂型,这些新技术新剂型在提高临床治疗效果、降低药物毒副作用、提高病人依从性等方面发挥着举足轻重的作用。如胰岛素是治疗糖尿病的一类多肽类药物,稳定性差、易水解、变性。目前,在SFDA注册的国产和进口胰岛素多为常规注射剂,需频繁注射,给病人带来痛苦和不便。因此,研发使用方便、安全的非注射剂型、缓释控释剂型是目前国内外医药界普遍关注的重大问题。

1.2.1 缓控释给药系统 自20世纪70年代开始,缓控释给药系统已成为药剂学领域的重要发展方向之一。缓释制剂是指给药后药物能按要求缓慢持续释放以维持有效血浓,从而达到长效作用的一类制剂。广义的控释制剂是指给药系统能在预定的位置、时间和速度释放药物,维持血浓于有效范围之内内的制剂。

1.2.1.1 缓释制剂 磺脲类药物是20世纪50年代治疗2型糖尿病的第一线药物。磺脲类缓释制剂能使药物的有效成分按需释放,从而调节血药浓度与人体血糖水平波动相吻合。其主要通过刺激胰岛 β 细胞促进胰岛素分泌,关闭胰岛 β 细胞膜上 K_{ATP} 通道来增加内源性胰岛素分泌^[13]。此外还可通过其他作用(如提高靶器官对胰岛素的敏感性或刺激葡萄糖转运子等)起到降血糖作用。有研究发现^[20],将胰岛素制成一种新型胰岛素缓释微胶囊,与其溶液相比,具有较好的缓释效果,且延长了胰岛素降血糖活性时间。格列齐特缓释片^[21]能有效降低老年2型糖尿病患者血糖水平,较好的控制血糖水平并降低低血糖发生率,其依从性及安全性较好。

1.2.1.2 控释制剂 磺脲类控释片,如格列吡嗪是第2代磺脲类降糖药,恒速释放,不受饮食限制。主要通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,增强胰岛素对靶组织的作用来降血糖^[13]。硝苯地平控释片是采用激光打孔控释技术,使药物在24h近似以零级速率释放,其不仅能增加糖尿病患者组织对胰岛素敏感性,还能有效控制糖尿病患者血压^[22]。达美康控释片联用甘精胰岛素^[23]可降低磺脲类药物继发性失效的2型糖尿病患者血糖水平,同时可减少低血糖事件的发生。

1.2.1.3 速释制剂 口腔崩解剂是近年来出现的一种新型

口服药物剂型,患者服用时无需用水或只需少量水,几十秒内即可在口腔崩解或溶解。格列美脲口腔崩解剂^[13]是唯一被FDA认可的可与胰岛素联用的磺脲类药物,不用水就可服用,在口腔中迅速崩解,快速在体内发挥药效,适于吞咽功能衰退的老人、卧床体位受限者和特殊环境下工作的糖尿病患者。金方等研制了一种可透过肠道屏障的胰岛素给药系统^[24]。即采用自微乳化技术,将含有胰岛素的水性溶液与其辅料制备成具有生物黏附性、且可自乳化的固体粉末。该粉末进入肠道后,可自乳化成纳米级微乳,形成的胶束结构使得胰岛素快速进入体内达到降血糖作用。

1.2.2 靶向给药系统 靶向给药系统具有将药物选择性地传输并释放于靶组织、靶器官或者靶细胞,使靶区药物浓度增大,降低其他非靶部位浓度以减少毒副作用的特性。随着研究领域的拓宽,靶向制剂在给药途径,靶向专一性及特效型方面都有突破性进展,同时在治疗糖尿病领域也取得了一定进展。

1.2.2.1 脂质体 关于胰岛素脂质体的报道已有不少,但大部分是非口服的其他给药途径,如鼻腔黏膜给药^[25]。脂质体作为胰岛素载体具有靶向作用,但由于其包封率低,稳定性较差而易于聚集融合,所包裹药物不易吸收,从而限制了壳脂质体制剂的应用^[26]。近年来,通过改变脂质体组成成分以期提高胰岛素的生物利用度或改变释放时间点已成为研究焦点。脂质体磷脂素^[27]对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠有降糖作用,还对糖尿病视网膜病变有一定防治作用。脂质体载体前列腺素E1^[28]可通过改善冠状动脉内皮细胞的功能,对2型糖尿病合并冠心病患者起到一定治疗作用。

1.2.2.2 微球与微囊 由于胰岛素易被胃肠道酶降解,且自身性质不稳定,采用高聚物为膜材料,将胰岛素制备成微球或微囊,可提高胰岛素在胃肠道内的稳定性,且具有一定的组织靶向性,是胰岛素的又一发展趋势。Jain等^[29]成功制备了以丙烯酸树脂为载体的口服胰岛素纳米微球,提高了药物的生物利用度。前列地尔脂微球注射液与糖脂平颗粒剂合用^[30]对糖尿病足的治疗效果较好,脂微球的包裹减少了前列地尔的灭活,从而延长了药效持续时间,且对受损血管部位具有一定的靶向性。前列地尔脂微球^[31]利用脂微球对血管的亲水性使其在病变血管集中释放,发挥靶向定位效果;同时避免了经肺、肝等脏器迅速灭活,延长了药效持续时间,从而对糖尿病性皮肤溃疡起到有效的治疗效果。

1.2.2.3 结肠定向给药 由于肠道内pH环境接近中性,且蛋白水解酶的活性较低,胰岛素进入体内后破坏较少,经结肠吸收的药物直接进入血液循环而避开了肝首过效应。近年来,很多学者把目光都转向了结肠定向给药。Chalasan等^[32]成功制备了以维生素B₁₂共轭连接的葡聚糖为结肠靶向材料的胰岛素包衣片。

1.2.3 脉冲自动调控式给药系统 脉冲自动调控式给药系统能满足时辰治疗学要求,提高疗效和耐受性,获得最佳疗效。目前国内外对于口服择时释药的研究较多,如脉冲渗透

泵片、干法压制包衣-择时片心崩解脉冲释药系统、半包衣双层脉冲片、亲水凝胶小型片胶囊等。有研究^[33]以胰岛素增敏剂马来酸罗格列酮为模型药物,根据糖尿病的病症特点,以控制餐后高血糖为指导原则,设计了能脉冲 3 次的小片胶囊,使药物的释放能与餐后的血糖升高相吻合。

1.2.4 经皮给药的药物传输系统 经皮给药的特点是首过效应,血药浓度和药理效应恒定,可延长药物作用时间,减少给药次数,提高患者的顺应性。若将降糖药开发成透皮吸收制剂,可使药物避免肝脏的首过效应及胃肠道的破坏,维持稳定的血药浓度,还可在药物出现副反应时随时终止给药,达到降低药物毒副作用和延长药效的目的。研究表明^[34],格列美脲经皮渗透的重要途径为细胞间脂质通道,其次是皮肤的水合增强能力。因此,选择适宜的促渗剂可增加格列美脲穿透皮肤的能力而达到治疗目的。糖尿病并发症中,皮肤病的发病率较高,患糖尿病会对皮肤有一定损伤,使药物经皮透过性增加,所以糖尿病患者必要时需适当调整经皮给药的剂量^[35]。

1.3 新型“智能”降糖药 据了解,丹麦诺和诺德公司推出了一种既能有效降低血糖,又可减少低血糖发生的新型“智能”治疗糖尿病药物——利拉鲁肽(诺和力)。欧洲药品评价署(EMA)和美国食品与药物管理局(FDA)分别在 2009 年 6 月和 2010 年 1 月批准使用这种“胰高血糖素样肽类似物”(GLP-1)治疗成人 2 型糖尿病^[36]。利拉鲁肽与传统口服降糖药和胰岛素相比具备以下优势,该药能延长药效持续时间,每天仅需注射 1 次,能根据体内血糖水平的高低“按需”调节胰岛素分泌:只有当体内血糖过高时才会促进胰岛素释放;血糖达到正常水平时,则保持平稳状态;降低了低血糖发生的风险,且与体重增加无相关性^[37]。这种新型“智能”降糖药物的引入,将给糖尿病患者带来了新的希望。此外,对胰岛素进行一定的化学修饰或制备成前体药物,提高其稳定性以及吸收性,也是研究热点之一。

2 生物等效性问题

生物等效性试验在药品研发过程中发挥着重要作用。在新药开发、新药处方工艺变更或剂型变更的研究过程中,亦具有重大的意义^[38]。瑞格列奈是非磺酰脲类餐时调节血糖药,用于治疗 2 型糖尿病患者。经分析检验口服受试制剂后发现,瑞格列奈的体内过程与参比制剂具有生物等效性^[39]。坎地沙坦西酯(CC)在胃肠道吸收过程中迅速完全转化为坎地沙坦(CDS),CDS 是一种新型的作用于肾素——醛固酮系统的抗高血压药物。通过考察口服 CC 片后药动学参数,发现试验制剂与参比制剂生物等效^[40]。复方二甲双胍格列本脲片^[41]主要用于单靠饮食和锻炼不能满意控制高血糖的 2 型糖尿病患者。其试验制剂中的二甲双胍与参比制剂生物等效,但格列本脲与参比制剂生物不等效。鉴于格列本脲的生物利用度大于参比制剂,且试验制剂中格列本脲的溶出速率明显快于参比制剂,认为格列本脲溶出行为一致可能是造成其生物不等效的主要原因。

3 结语

从临床使用降糖药物的角度,既要提高疗效、降低毒副作用,又要服用方便、易于接受,多途径、多剂型选用。而常规降糖药物由于条件的限制存在一定的不足,新剂型研究包括制剂处方、制法、工艺选择,工艺合理性研究,制剂成型性研究,中试研究等;并对研究资料进行整理和总结,使制剂工艺做到科学、合理、先进、可行,达到安全、有效、可控和稳定。因此,制剂工艺研究应尽可能采用新技术、新工艺、新辅料、新设备,以提高新型降糖药物的研究水平。目前对糖尿病的治疗,新的药物和剂型不断问世,但存在较大的毒副作用和一些禁忌证或不适应症状。即便是常规药物,亦存在一些问题,如泻药丸可因过量服用导致低血糖事件的发生。

多糖成分是很多常用中药的重要组成部分之一,中药多糖常具有一定的免疫调节作用,对某些疾病的治疗或至关重要,如灵芝多糖^[42]能增强 $\text{A}\beta$ 诱导的阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力和抗氧化能力。但对糖尿病患者而言,或应尽量减少多糖的摄入量,故中药中的糖分对糖尿病患者的利与弊是值得进一步深入研究的问题。结合组分配伍理论,对中药中的非糖组分进行配伍研究,或将成为未来降糖中药新的研究方向。在传承中医药理论的基础上,结合现代药剂、药理、药化等方法,开发出安全有效、机制清楚的中药制剂或将为未来糖尿病领域带来新的突破。

[参考文献]

- [1] 郭伟魁,张海燕,宋伟,等. 糖尿病血管并发症的中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(19):192.
- [2] 周吉银,周世文. 小檗碱对 2 型糖尿病大鼠视网膜正性转录延伸因子 b 表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2008,27(4):243.
- [3] 唐泽耀,王世龙,林原. 川芎嗪对糖尿病神经组织并发症保护作用及机制的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2011,25(1):114.
- [4] 林东平. 金芪降糖片对 60 例 2 型糖尿病血糖及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2006,25(1):5.
- [5] 孙德珍,陈晓光,葛君涛. 降糖甲片对动物血糖的影响[J]. 中药药理与临床,2006,22(3/4):166.
- [6] 徐佳骏,崔岚,沈金芳. 治疗 2 型糖尿病的新药alogliptin [J]. 中国新药与临床杂志,2009,28(1):66.
- [7] 马松涛,刘冬恋,牛锐,等. 糖降肾康颗粒治疗糖尿病肾病随机双盲安慰剂对照多中心临床试验[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(1):16.
- [8] 张洪源,张红霞,肖英,等. 尿毒清颗粒对 DN 慢性肾功能不全患者肾功能及血清 hs-CRP 水平的影响[J]. 山东医药,2011,51(3):77.
- [9] 李国强,王亚平,王志忠. 参芪降糖颗粒联合格列喹酮治疗 2 型糖尿病 170 例的临床观察[J]. 中国药物

- 警戒,2011,8(2):68.
- [10] 李旋珠,熊洪艳,林青. 强胰降糖胶囊对糖尿病模型大鼠糖代谢与饮水量和进食量的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,51(11):10409.
- [11] 余臣祖,安小平,康学东,等. 黄金胶囊对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):199.
- [12] 苏衍进,马居里,王郁金,等. 糖肾一号胶囊对早期糖尿病肾病血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平影响[J]. 中成药,2011,33(2):365.
- [13] 张士红,梁吉妙. 磺脲类降糖药新剂型的药效学评价[J]. 医药导报,2005,24(7):641.
- [14] 杨晓春,钟永富,何远航,等. 复方丹参滴丸联合和血明目片治疗糖尿病视网膜出血的效果观察[J]. 中华中医药学刊,2011,29(1):214.
- [15] 沈赞聪,张强,崔纯莹,等. 胰岛素气雾剂经正常及糖尿病大鼠肺部给药后的降血糖作用[J]. 中国现代应用药学杂志,2001,18(1):27.
- [16] 冯志媛. G-0601 口腔喷雾剂的研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,2009.
- [17] 汤菁菁. 格列美脲舌下喷雾剂的研究[D]. 合肥:合肥工业大学,2009.
- [18] 毕茹. 胰岛素固体脂质纳米粒肺吸入粉雾剂的研制[D]. 济南:山东大学,2008.
- [19] 王清纯,陈文缘,潘新玉. 胰岛素滴鼻剂与皮下注射剂型对正常家兔降血糖效应的比较研究[J]. 泸州医学院学报,1998,11(2):80.
- [20] 郑健. 新型胰岛素缓释微胶囊制剂的初步研究[D]. 哈尔滨:东北林业大学,2009.
- [21] 梅高财,周祖勇,梁金花. 格列齐特缓释片对老年2型糖尿病的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(1):55.
- [22] 时红波. 硝苯地平控释片治疗糖尿病合并高血压患者的疗效观察[J]. 医药论坛杂志,2010,31(18):144.
- [23] 黎杰. 达美康控释片联用甘精胰岛素或中性鱼精蛋白锌胰岛素疗效比较[J]. 现代医院,2008,8(7):42.
- [24] 金方. 胰岛素口服自微乳化给药系统的研究[D]. 上海:上海医药工业研究院,2004.
- [25] David Q, Pham H C, Valery C. Inhaled human rDNA origin insulin, a novel formulation for diabetes mellitus[J]. J Clin Pharmacol,2007,47:890.
- [26] 谭惠文,余叶蓉. 口服胰岛素制剂载体材料研究进展[J]. 生物医学工程学杂志,2010,27(6):1425.
- [27] 耿燕,薛丽丽,刘超,等. 脂质体槲皮素对糖尿病大鼠视网膜糖基化终产物生成及受体表达的影响[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2010,4(12):2421.
- [28] 刘宏博,王小闯. 脂质体载体前列腺素 E1 对2型糖尿病合并冠心病患者血管内皮功能的影响[J]. 陕西医学杂志,2007,36(10):1372.
- [29] Jain D, Panda A K, Majumdar D K. Eudragit S100 entrapped insulin microspheres for oral delivery[J]. AAPS Pharm Sci Tech,2005,6(1):100.
- [30] 张晶,张丹丹,董群. 前列地尔脂微球注射液与糖脂平颗粒剂合用治疗糖尿病足临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2010,28(6):1339.
- [31] 刘启亮,胡捷,孙婷婷. 前列地尔脂微球制剂治疗糖尿病性皮肤病的临床研究[J]. 中日友好医院学报,2009,23(4):230.
- [32] Chalasani K B, Russell-Jones G J, Jain A K, et al. Effective oral delivery of insulin in animal models using vitamin B₁₂-coated dextran nanoparticles[J]. J Control Release,2007,122(2):141.
- [33] 邹艳霜,陈大为,王立新. 马来酸罗格列酮缓释型小片胶囊的研制[J]. 沈阳药科大学学报,2002,19(4):235.
- [34] 张援,许东晖,许实波,等. 不同透皮吸收促进剂对格列美脲体外经皮渗透动力学特征的影响[J]. 中国药科大学学报,2003,34(6):509.
- [35] 王琳,李国锋,胡文军,等. 糖尿病大鼠皮肤的组织学改变及其对糖皮质激素药物经皮吸收的影响[J]. 药理学学报,2010,45(1):114.
- [36] 杜玲玲,安富荣. 糖尿病治疗新药——利拉鲁肽[J]. 中国药房,2011,22(1):61.
- [37] 付娟,胡春. 利拉鲁肽(Victoza)[J]. 中国药物化学杂志,2010,20(3):240.
- [38] 张玉琥. 药品注册生物等效性试验中常见问题分析[J]. 中国新药杂志,2011,20(1):14.
- [39] 梁雁,赵侠,宗利,等. 瑞格列奈片在健康人体的生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志,2010,26(9):650.
- [40] 周玲洁. 坎地沙坦西醋片人体药动学和生物等效性及坎地沙坦吸收机制的研究[D]. 上海:复旦大学,2008.
- [41] 石英. 复方二甲双胍格列本脲片溶出度及生物等效性研究[D]. 重庆:第三军医大学,2005.
- [42] 晏涛,陈世保,徐蕾,等. 灵芝多糖对阿尔茨海默病大鼠学习记忆和氧化应激的影响[J]. 陕西医学杂志,2011,40(4):387.

[责任编辑 邹晓翠]