

•综述•

# 胃滞留漂浮型缓控释制剂的研究概况

曲莉<sup>1,2</sup>, 王智民<sup>1\*</sup>, 仝燕<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医学院, 江西 南昌 330004)

[摘要] 综述了胃滞留漂浮型缓控释给药系统的释药原理、漂浮性能的影响因素及制剂质量评价等方面的内容。根据近十年来国内外文献报道介绍胃滞留漂浮型缓控释制剂的研究进展情况, 阐述了制剂主要适用于在胃部或者小肠上部有特定吸收或具有专属性治疗等药物, 通过延长药物在胃肠道内的滞留时间来提高药物的生物利用度和有效性; 因此该制剂具有广阔的发展前景。

[关键词] 胃滞留; 漂浮; 缓控释制剂

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)07-0066-05

## Advance on Controlled- and Sustained-release Dosage Forms Remaining Floating in Stomach with Prolonged Gastric Resident Time

QU Li<sup>1,2</sup>, WANG Zhi-min<sup>1\*</sup>, TONG Yan<sup>1</sup>

(1. Institute of China Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi Nanchang 330006, China)

[收稿日期] 2005-08-03

[通讯作者] 王智民, Tel/Fax: (010) 84014128; E-mail: zhmw123@263.net

[ **Abstract** ] This paper reviews the theory of releasing drugs on floating sustained-release dosage forms for gastric retention and influential factors of floating and evaluation on dosage quality control. According to the development on the dosage forms in recent decades, such retention systems are important for drugs that are best for absorption in the stomach or upper the intestine as well as for controlling release of the drugs having site-specific absorption limitations. Retention of drug delivery system in stomach prolongs overall gastrointestinal transit time, thereby resulting in improved bioavailability and efficiency for some drugs.

[ **Key words** ] Gastric retention; Floating; Controlled- and sustained-release dosage forms

胃滞留型缓控释制剂是一类能延长药物在胃内滞留时间, 增加药物在胃或十二指肠的吸收程度, 降低毒副作用, 稳定血药浓度, 减少服药次数, 提高临床疗效的新型制剂。随着医药学发展和人类健康模式的转变, 人们在关注安全有效的同时, 更关注适合于药物特点的新剂型, 如定向药物释放新剂型, 从而达到降低药物可能的全身毒副作用, 提高生物利用度, 降低服药次数等目的。然而, 理想的给药系统很难获得, 据统计大约三分之一口服制剂的生物利用度都比较低<sup>[1]</sup>。因此, 设计理想的新型口服给药系统势在必行, 其中, 胃滞留型缓控释制剂就是当前研究的热点之一, 并在口服缓控释制剂中占有重要的地位。该制剂主要包括漂浮型和生物黏附型两种, 国内外正在研究开发的该类制剂的剂型有: 片剂, 微丸, 微球, 胶囊等。目前国内关于此类制剂的报道尚不完全, 为此, 本文将对胃滞留漂浮型缓控释制剂的释药机制, 适用范围, 组成材料, 影响因素, 质量评价等方面情况做一系统介绍。

### 1 胃滞留漂浮型缓控释制剂的释药原理

胃滞留漂浮型缓控释制剂是根据流体动力学平衡控制系统(The Hydronamically Balanced controlled drug delivery System, HBS) 原理设计制备, 是一种不崩解的亲水性凝胶骨架制剂, 口服后与胃液接触时, 亲水凝胶便开始产生水化作用, 膨胀使其密度小于 1 而漂浮于胃液上, 同时制剂表面形成一层水不透性胶体屏障膜, 该胶体界面层控制了制剂内的药物与溶剂的扩散速率, 从而延长药物在胃内滞留时间及控制了药物的释放速度, 直至负载药物释放完全<sup>[2]</sup>。

### 2 剂型适用性<sup>[3]</sup>

①适用于在肠道内不稳定的药物或在胃部、小肠上部有专属性治疗的药物, 如雷尼替丁, 呋喃唑酮, 硫酸庆大霉素等; ②适用于在肠道 pH 环境中溶解度很差的药物, 应用该制剂可以延长其胃排空时间, 提高生物利用度; ③适用于在胃或小肠上部吸收

窗较窄的药物; ④适用于在酸性条件下稳定且易溶解吸收的药物, 如美托洛尔、诺氟沙星等; ⑤适用于在胃或小肠上部有特定吸收的药物<sup>[4]</sup>, 如维生素 B<sub>2</sub>, 多巴胺等; ⑥适用于在胃部有最佳吸收的药物<sup>[5]</sup>, 如沙丁胺醇、利尿磺胺。值得注意的是利尿磺胺缓释制剂的生物利用度与普通片剂相比反而下降了 40% ~ 60%, 究其原因是利尿磺胺在胃及小肠上部有特定吸收, 为此, Ödemir<sup>[6]</sup> 等人研制了利尿磺胺胃漂浮多层片, 与普通制剂相比, 生物利用度有明显的提高。

实验发现口服相同剂量的维生素 B<sub>2</sub> 的 HBS 片及普通片, 前者的吸收明显高于后者, 且生物利用度提高 50%<sup>[7]</sup>。

### 3 胃内滞留漂浮型缓控释制剂的组成材料

该制剂通常由药物、一种或多种亲水凝胶骨架材料及其它辅助材料组成。骨架材料的选择是保持制剂长时间滞留的关键因素之一。一般要求骨架材料遇胃液时能迅速形成一胶体屏障膜并滞留于胃内, 阻止水分进一步渗入凝胶层, 以能控制制剂内药物的溶解、扩散速率。目前常用的亲水胶体有羟丙甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)和卡波姆(Carbopol)等, 其中国内外制备胃内滞留漂浮型缓控释制剂的研究报道, 大都采用 HPMC 或其不同黏度混合应用, 用量一般为处方量的 20% ~ 75%。例如, Hilton<sup>[8]</sup> 等研制的阿莫西林胃漂浮型缓释片, 其主要应用的骨架材料就是 HPMC(Methocel K15M)。另外, Inouye<sup>[9]</sup> 等研究使用壳聚糖作为胃内滞留漂浮型缓控释制剂的骨架材料, 并比较不同类型壳聚糖对制剂漂浮性和释放度的影响, 使得壳聚糖在此类制剂中的应用获得了肯定。

为提高制剂的滞留漂浮能力, 添加相对密度小的疏水性酯类如单硬脂酸甘油酯、高级脂肪醇类如

十八醇和十六醇等、脂肪酸或蜡类如硬脂酸或蜂蜡等;或者添加发泡剂如碳酸氢盐类,当制剂与胃液接触时,发泡剂与胃液反应生成二氧化碳,有助于制剂的漂浮,如 Rouge<sup>[10]</sup> 等通过加入碳酸氢钠来增加制剂的漂浮力;为加快释药速率,可添加压性好的乳糖、甘露醇、微晶纤维素等,或者加入适量的致孔剂如聚乙烯吡咯烷酮(PVP),可起到骨架致孔作用;如使用聚丙烯酸树脂等包衣材料对制剂进行包衣,一方面可减缓释药速率,另一方面,也可防止因 CO<sub>2</sub> 产生而引起的裂片现象;在不影响制剂滞留漂浮的前提下,根据实际需要可加入适量的润滑剂等如硬脂酸镁。

#### 4 胃滞留漂浮性能的影响因素

影响该制剂的因素很多,如药物的理化性质,制剂组成材料的选择,制备工艺,人体生理因素等。本文主要探讨人体的生理因素包括体位差异,胃内环境差异等方面的影响,关键的有以下几个方面。

**4.1 体位的影响** 1965 年, Horton 等就已经研究发现人服药时所处的姿势会影响胃漂浮制剂在胃内的滞留时间,实验表明<sup>[11]</sup> 胃漂浮制剂在保持站立姿势的服用者胃内的滞留时间要明显长于处于仰卧姿势的服用者,但是 Timmermans<sup>[12]</sup> 等在研究胃漂浮胶囊在胃中的滞留时间中发现,漂浮胶囊在保持站立姿势的人群中的滞留时间与在保持仰卧姿势的人群中的滞留时间是相当的。至于人体位的不同到底是如何影响该制剂的滞留时间,目前尚未有定论。此因素有可能使该剂型对一些特定人群的应用受到限制,如卧床的病人。

**4.2 食物的影响** 包括禁食或供食状态和食物的类型对该制剂的影响。①禁食与供食状态时胃的排空和生理环境不同,如 pH、酶等。在禁食情况下,胃处于一种周期性的运动状态,它是胃本身的一种生理机制,胃完成运动的周期称移行运动复合波(MMC),又称为消化期间运动周期,它包括四相: a 静止阶段; b 间歇性的收缩阶段; c 强烈突发性收缩阶段,在此阶段胃的蠕动收缩最强烈,大约持续时间 10~15min; d 过渡阶段,是由第三阶段的强烈收缩转变到第一阶段的静止期的过程;完成整个周期大约 90~120min。在供食的情况下,胃内充满食物,胃的运动状态从禁食型转化成消化型的运动状态,该阶段胃的收缩力仅为空腹时第三相收缩力的 15%~25<sup>[13]</sup>。可见,胃在空腹时的蠕动能力要明显强于供

食状态下的胃运动。Searle<sup>[14]</sup> 等研究胃滞留漂浮胶囊在两组志愿者中的体内滞留情况,一组为空腹状态,另一组为供食状态,结果发现供食状态下胃排空的时间显著延长,胶囊滞留时间为 4~7h,而禁食组胶囊的滞留时间大约为 0.8~1.7h。该类制剂饭后给药对于延长其滞留时间和发挥制剂的特点是必要的。②食物类型 Davis<sup>[15]</sup> 等研究了低能量和高能量食物对该制剂胃滞留情况的影响,结果发现制剂在低能量食物和高能量存在的条件下胃排空时间分别为 5.1±0.8h 和 7.7±0.7h, Mojaverian<sup>[16]</sup> 等也得出类似的结果,即摄入食物的类型是影响制剂胃排空时间的关键因素之一。③食物体积 Doran<sup>[17]</sup> 等研究了该项影响因素,结果表明食物的体积对胃排空有显著影响。因此,我们在应用该类制剂时要充分考虑食物对其的影响。

**4.3 其它** 性别对于该制剂胃排空有一定的影响<sup>[18]</sup>,但目前尚无定论,仍需更多的研究加以证实。

#### 5 胃滞留漂浮型缓控释制剂的质量评价

胃滞留漂浮型缓控释制剂中的药物含量测定,稳定性预测等方法均同普通片,不同的是此类制剂还要进行以下几个方面的考察。

**5.1 体外漂浮性能的测定** 直接观察法:将制剂置于人工胃液中与普通制剂进行对照,观察起漂时间和持续漂浮时间,来衡量是否满足制剂设计要求。该方法简单,直观,便于操作,是普遍应用的测定方法。

浮力测定法:其持续漂浮性是达到在胃内滞留的决定因素之一,对于欲在胃内滞留达 6h 以上的漂浮制剂,仅有足够的初始浮力使其迅速起漂还不够,还要满足在较长时间内保持足够大的持续浮力,因此了解制剂浮力随时间的变化规律是很必要的。侯惠民<sup>[19]</sup> 等以自制石英弹簧秤测定制剂所受浮力,浮力的变化可以通过弹簧秤指针的摆动来测得; Timmermans<sup>[20]</sup> 等将电子天平与计算机相连,浮力变化随时通过天平传递到计算机并自动绘制出浮力动力学曲线;魏镇平<sup>[21]</sup> 等自制了韦氏天平浮力测定仪,通过指针的变化加减砝码来记录浮力随时间的变化,张朔<sup>[22]</sup> 等用单盘分析天平测浮力随时间的变化。这些方法无疑比直接观察制剂上浮或下沉更能客观真实地评估漂浮制剂漂浮性能的优劣,对预测制剂在胃内滞留漂浮能力具有一定的价值。

**5.2 体外膨胀性能的测定** 构成胃滞留漂浮型制

剂的亲水性骨架材料遇胃液,水分子与聚合物片段的作用降低了片段内分子间的作用力,片段开始疏松,体积也不断增大,但仍要保持其完整性,对于该过程的变化规律,多数学者<sup>[23,24]</sup>以重量增加的分数的表示,也有以体积的变化<sup>[25]</sup>来表示的。曹德英<sup>[26]</sup>等采用自制注射器膨胀测定装置;国外 David<sup>[27]</sup>等用到投影法,将膨胀后的制剂通过光路放大到一个屏幕上,本方法可以使观测更加方便;Rajabi<sup>[28]</sup>等通过核磁共振法研究了 HPMC 片吸水后的变化;另外也有研究者用千分尺<sup>[29]</sup>来测定膨胀后剂型的体积。通过对该制剂体外膨胀性能的测定,可以对不同工艺制备的该制剂的膨胀性进行量化的评价,优选出膨胀性能较好的制剂。

**5.3 体外释放度的测定** 胃内滞留漂浮型缓控释制剂在体外释放测定方法与普通固体制剂大致相同,常采用药典的转篮法。释放介质常用 900mL 人工胃液,转速一般采用  $100\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  或  $50\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 转速的选择要以体内外相关性为依据,温度控制在  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。释放液含量测定常用紫外分光光度法和 HPLC 法。该类制剂的体外释放特征可用多种动力学公式进行描述,其中多数符合 Higuchi<sup>[30]</sup> 方程(即释放量与时间的平方根呈线性关系)和 Korsmeyer-peppas 经验公式(即  $M_t/M_\infty = kt^n$ )。实验发现亲水凝胶骨架的溶蚀对制剂中药物的释放量固然起着重要作用,但是制剂中致孔剂的加入对于药物的释放也有着显著影响。

**5.4 体内漂浮性能的测定** 对于固体制剂口服后胃内的滞留观测,①X-射线透视技术,如 Ödemir<sup>[51]</sup>等通过给健康志愿者摄入含硫酸钡的制剂,用 X 射线透视观察其在胃内的漂浮情况;Wilson<sup>[31]</sup>等用同样的方法在狗胃内观测制剂的漂浮情况;②内窥镜技术,即将内窥镜放入胃内,该方法虽然廉价方便,但是会影响胃肠蠕动,不能真实反映制剂在胃内的运行情况,故不常用。③ $\gamma$ -闪烁照相技术,示踪剂常采用同位素。<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>131</sup>In 或 <sup>150</sup>Sm 等加入制剂中,给动物或人服用,用闪烁照相技术监测其在胃内的运行情况。目前,本法最为常用,如 Cumming<sup>[32]</sup>等在制剂中加入示踪同位素 <sup>150</sup>Sm,通过  $\gamma$ -闪烁照相技术观察制剂在人胃肠道内的漂浮滞留情况。

最近,Steingöetter<sup>[33]</sup>等应用核磁共振成像(MRI)技术来评价口服制剂在体内的特征,其方法是将具有表面磁性的四氧化三铁颗粒作为制剂的标识用以

监测胃漂浮片在体内的位置和滞留时间,另外将加入钆的螯合物(Gd-DOTA)的制剂作为药物模型来分析药物在体内的释放过程,同法研究了食物的组成类型对该类制剂产生的影响<sup>[34]</sup>,该技术能够可靠地检测和分析胃内滞留漂浮型缓控释制剂体内过程。

**5.5 药代动力学与生物利用度测定** 其测定方法是根据药物的性质决定的。如吴伟<sup>[35]</sup>等选择六名健康志愿者单剂量交叉口服漂浮片及普通片,描绘药时曲线,统计矩法计算 AUC、相对生物利用度及 MRT, HPLC 法测定血浆中药物含量。屠锡德<sup>[36]</sup>等根据其研究的药物性质,经模型筛选其体内过程为单室模型,应用 Gauss-Newton-Damping 迭代原理,对血药浓度数据进行线性回归处理,计算得药代动力学参数,实验结果表明漂浮制剂与普通制剂相比具有吸收完全,药效长的特点。

## 6 讨论

20 世纪 80 年代初 Hofmann-La Roche 公司首先推出了 Valrelease 和 Valium CR 两个漂浮制剂品种,随后市场上不断有新的 HBS 产品问世,国内对该制剂的研究报道较多,但上市 HBS 品种却很少,究其原因有多方面的,主要是该制剂的技术评价标准问题很难把握,如胃内生理因素的影响、饮水量、进食状态等存在争议,这就为该制剂的技术审评提出了技术适应性的问题,只有解决了这些关键性的技术问题,才能有力的推动该制剂的广泛应用。

在我国缺少创新药物的今天,我们应重视新辅料、新型给药系统的研究开发,借鉴国际上最新科技成果,为我国人民提供更多更好的可选择药物,而 HBS 就是一个适合于长期反复用药患者的很好的新剂型,值得大力推广和深入研究。

## [参考文献]

- [1] Hou SY, Cowles VE, Berner B. Gastric retentive dosage forms [J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2003, 20(6): 459.
- [2] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 314-314.
- [3] Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, et al. Controlled-Release Drug Delivery System for Prolonged Gastric Residence[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1996, 22(6): 531.
- [4] Rouge N, Buri P, Doelker E. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery[J]. Int J Pharm, 1996, 136: 115.
- [5] Agyilira GA, Green M, Ducret, Banker GS. Evaluation of the gastric retention properties of a cross-linked polymer

- coated tablet versus those of a non-disintegrating tablet [ J ]. *Int J Pharm*, 1991, 75: 241.
- [ 6 ] Ödemir N, Ordu S, Ökan Y. Studies of Floating Dosage Forms of Furosemide [ J ]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2000, 26( 8 ): 857.
- [ 7 ] 平其能. 现代药剂学 [ M ]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998. 757-757.
- [ 8 ] Hilton AK, Deasy PB. In vitro and in vivo evaluation of an oral sustained-release floating dosage form of amoxicillin trihydrate [ J ]. *Int J Pharm*, 1992, 86: 79.
- [ 9 ] Inouye K, Machida Y, Sannan T, Nagai T. Buoyant Sustained Release Tablets Based on Chitosan. *Drug Des Deliv [ J ]*. 1988, 2( 3 ): 165.
- [ 10 ] Rouge N, Cole ET, Buri P. Buoyancy and drug release patterns of floating minitables containing piritanide and atenolol as model drugs [ J ]. *Pharm Dev Technol*, 1998, 3( 1 ): 73.
- [ 11 ] Moes A. Gastroretentive dosage forms. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1993, 10: 143-195.
- [ 12 ] Timmemans J, Moes AJ. Factors controlling the buoyancy and gastric retention capabilities of floating capsules: new data for reconsidering the controversy [ J ]. *J Pharm Sci*, 1994, 83: 18.
- [ 13 ] Hou SY, Cows VE, Berner B. Gastric retentive dosage forms [ J ]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2003, 20( 6 ): 459.
- [ 14 ] Seale GD, Skokie Co. A floating controlled-release drug delivery system [ J ]. *Pharm Res*, 1993, 10( 9 ): 1321.
- [ 15 ] Davis SS, Norring-chrestensen F, Khosla R, et al. Gastric emptying of large single unit dosage forms [ J ]. *J Pharm Pharmacol*, 1988, 40: 205.
- [ 16 ] Mojaverian P, Ferguson RK, Vlasses PH, et al. Estimation of gastric residence time of the Heidelberg capsule in humans: effect of varying food composition [ J ]. *Gastroenterology*, 1985, 89: 392.
- [ 17 ] Doran S, Jones KL, Andrews JM. Effects of meal volume and posture on gastric emptying of solids and appetite [ J ]. *Am J Physiol*, 1998, 275: 712.
- [ 18 ] Mojaverian P, Rocci ML, Conner DP, et al. Effect of food on the absorption of enteric-coated aspirin: correlation with gastric residence time [ J ]. *Clin Pharmacol Ther*, 1987, 41: 11.
- [ 19 ] 侯惠民, 朱金屏. 胃漂浮缓释片研究 I 硝苯啶胃漂浮缓释片的制备与性质 [ J ]. *中国医药工业杂志*, 1991, 22( 3 ): 106.
- [ 20 ] Timmemans J, Moes AJ. How well do floating dosage forms float? [ J ]. *Int. J. Pharm.*, 1990, 62: 207.
- [ 21 ] Wei Z, Yu Z, Bi D. Design and evaluation of a two-layer floating tablet for gastric retention using cisapride as a model drug [ J ]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2001, 27( 5 ): 469.
- [ 22 ] 张朔, 姜典卓, 邹宇清, 等. VB<sub>1</sub> 胃内滞留型漂浮缓释片释放度及漂浮性能的研究 [ J ]. *沈阳药科大学学报*, 2002, 19( 4 ): 253.
- [ 23 ] Gerogiannis VS, Rekkas DM, Dallas PP, et al. Floating and swelling characteristics of various excipients used in controlled release technology [ J ]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1993, 19( 9 ): 1061.
- [ 24 ] Mandal TK. Swelling controlled release system for the vaginal delivery of micronazole [ J ]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50: 337.
- [ 25 ] Colombo P, Catellani PL, Peppas NA, et al. Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release: New dimensionless number to describe the swelling and release behavior [ J ]. *Int J Pharm*, 1992, 88: 99.
- [ 26 ] 曹德英, 张立德, 张莉, 等. 盐酸曲马多胃漂浮缓释片的研究 [ J ]. *中国医药工业杂志*, 1999, 30( 4 ): 154.
- [ 27 ] David QG, Adriana GQ, Daniel RT, et al. Relationship between the swelling process and the release of a water-soluble drug from a compressed swellable-soluble matrix of poly ( Vinyl Alcohol ) [ J ]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25( 2 ): 169.
- [ 28 ] Rajabi-Siahboomi AR, Bowtell RW. Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release form: 2. NMR-imaging studies of dimensional change in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration [ J ]. *J Controlled Rel*, 1994, 31: 121.
- [ 29 ] Ibrahim MA, Dawes VH, Bangudu AB. The contributions of erosion, swelling, and porosity to theophylline release kinetics from CISSUS populnea polymer matrices [ J ]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, 26( 5 ): 571.
- [ 30 ] Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. theoretical analysis of rate of solid drugs dispersed in solid matrices [ J ]. *J Pharm Sci*, 1963, 52: 1145.
- [ 31 ] Wilson AM, Mckenna B, Gudipati M, et al. Evaluation of endogastric system containing a gaba receptor agonist in dogs [ J ]. *AAPS Pharm Sci*, 2001, 3.
- [ 32 ] Cumming KI, Wilson AM, Mckenna B, et al. The pharmacokinetic and pharmacoscintigraphic evaluation of endogastric therapeutic systems in the fasted and fed state in healthy volunteers [ J ]. *AAPS Pharm Sci*, 2001, 3.
- [ 33 ] 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.
- [ 34 ] Steingoetter A, Weishaupt D, Kunz P, et al. Analysis of the meal-dependent intragastric performance of a gastric-retentive tablet assessed by magnetic resonance imaging [ J ]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18( 7 ): 713.
- [ 35 ] 吴伟, 周全, 等. 尼莫地平胃内滞留漂浮型缓释片的人体内评价 [ J ]. *第二军医大学学报*, 1998, 19( 1 ): 79.
- [ 36 ] 屠锡德, 郑梁元, 等. 诺氟沙星胃内滞留漂浮型缓释片的研究 [ J ]. *中国药科大学学报*, 1994, 25( 4 ): 211.