

## $^{99m}\text{Tc}$ 研究胃漂浮片试验的安全性和影响因素

刘福强<sup>1</sup>, 车延志<sup>1</sup>, 孙丹<sup>2</sup>, 赵惠莹<sup>3</sup> (1. 中国人民解放军第208医院, 吉林 长春 130062; 2. 空军航空大学, 吉林 长春 130062; 3. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133000)

**摘要** 目的: 研究漂浮片胃内同位素示踪方法, 探讨安全性及影响胃内滞留因素。方法: 利用 ECT 技术, 在片剂原料中加  $^{99m}\text{Tc}$  标记, 检测胃内标记物的影像, 追踪肠、尿、粪便中同位素残留量。结果: 胃中影像清晰; 48 h 后志愿者排泄物已查不出放射性同位素; 饱食可延长漂浮片在胃中滞留时间。结论: 漂浮片可用  $^{99m}\text{Tc}$  示踪, ECT 采集影像, 只要控制同位素总量本法是安全的。胃中食物是影响漂浮片在胃中滞留的主要因素。

**关键词** 漂浮片; 同位素示踪; 安全性

中图分类号: R944 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)02-0104-04

## Studies on safety and effecting factors of floating tablets in stomach with $^{99m}\text{Tc}$

LIU Fu qiang<sup>1</sup>, CHE Yan zhi<sup>1</sup>, SUN Dan<sup>2</sup>, ZHAO Hu ying<sup>3</sup> (1. 208 the of PLA Hospital Changchun 130062, China; 2. Air Force Aviation University Changchun 130062, China; 3. College of Pharmacy Yanbian University Changchun 133000, China)

**ABSTRACT Objective** To study the method of tracing the floating tablet with isotope in the stomach and discuss the security and the influence factors to the floating tablet detained in the stomach. **Methods** The  $^{99m}\text{Tc}$  as the sign was added to the raw material of tablet by ECT. The images in the stomach were checked and the residual quantity of isotope in intestine, urine and excrement was traced. **Results** The image of tablet in the stomach was clear. The radioactivity can not traced in excreta of volunteer 48 h later. After meal the detained time of floating in stomach can be prolonged. **Conclusion** The floating tablets could be traced with  $^{99m}\text{Tc}$  and collected the images with ECT. It is safe if only control the total of isotope. The major factor of affecting the detained time of the floating tablets is the food in the stomach.

**KEY WORDS** floating tablet; isotope tracing; safety

口服固体制剂, 特别是缓释制剂, 延长其在胃肠道滞留时间, 将增大该药物的吸收并提高生物利用度。胃内滞留漂浮片便是一种能于胃内漂浮而延长体内滞留时间的剂型。闪烁照相技术从上世纪 70 年代开始已被用于研究固体制剂在体内的动态存留过程<sup>[1,2]</sup>。十余年来我们先后多次采用 ECT 技术, 研究中西药漂浮片同位素示踪<sup>[3~5]</sup>。现以复方去甲斑蝥素胃内滞留漂浮型缓释片为例, 阐述其方法、安全性及影响滞留因素。

### 1 仪器和材料

GCA-7100A/DI 发射型计算机断层扫描仪 (日本 TOSHIBA); TDP 单冲压机 (上海轻工机械公司)。

$^{99m}\text{Tc}$  盐 (解放军第 208 医院核医学科采用成都中核高通公司生产的  $^{99}\text{MO}-^{99m}\text{Tc}$  发生器临时发生, 18.5 GBq/10 mL); 复方去甲斑蝥素胃内滞留漂浮型缓释片 (简称漂浮片, 本院自制, 压片压力为 2.5

kg 体外 3 min 起漂, 持续漂浮 8 h 以上, 每片含  $^{99m}\text{Tc}$  盐 3.7 MBq 下同); 普通复方去甲斑蝥素片 (简称普通片, 本院自制, 制片压力 2.5 kg 1 h 内全部崩解); 特制复方去甲斑蝥素片 (简称特制片, 本院自制, 制片压力 5 kg 2 h 内全部崩解)。

### 2 方法

#### 2.1 含同位素片的制备

**2.1.1 剂量**  $^{99m}\text{Tc}$  盐 (高锝酸盐) 属于半衰期短、低能量核素, 但实验中我们本着对试验者安全负责的态度, 尽量使用小剂量, 每片剂量控制在 3.7~7.4 MBq 范围内, 过低则不利于成像。每次试验应是每片 (胶囊) 剂量累加计算总剂量。

**2.1.2 片剂的制备** 漂浮片, 取黄芪提取物加湿润剂后将同位素滴入, 与其他药物、漂浮辅料混合、制粒, 60℃ 干燥, 加滑润剂混合压片。普通片与特制片, 加普通辅料, 其余同漂浮片。

#### 2.2 图片采集

**2.2.1 志愿者** 男性, 8 人, 平均年龄 25 岁, 身体健康, 胃肠功能正常, 了解试验目的和安全性, 自

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672672)。

作者简介: 刘福强 (1962-), 男, 副主任药师, Tel (0431) 86988148 E-mail: cclfq@126.com.

愿参加。分 4 组, 每组 2 人。空腹甲组 2 人, 服漂浮片和普通片; 乙组 2 人服漂浮片和特制片。饱腹甲组 2 人服漂浮片和普通片; 乙组 2 人服漂浮片和特制片。

2.2.2 图片采集方法 服药前饱腹志愿者早餐进食面包和果汁, 然后服漂浮片及普通片各一片(或者特制片), 空腹者早餐不进食, 服漂浮片及普通片(或者特制片)。

志愿者取坐姿于探头前, 经计算机系统采集、处理至清晰彩色图像, 照相机直接拍摄荧屏得图片。

图片采集时间: 1 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 随访时间每 6 h 一次, 直至 48 h(尿、粪便留样)。图片采集期间, 志愿者可以轻微活动, 如漫步行走, 但不得做剧烈运动。

### 3 结果

3.1 体内同位素示踪研究 结果表明: 漂浮片饱腹状态下胃内滞留 4~5 h, 空腹胃内滞留 2~3 h, 特制片饱腹和空腹在胃内约 2 h 内崩解; 普通片饱腹和空腹 1 h 内均崩解。详见示踪影像图(图 1 和图 2)。

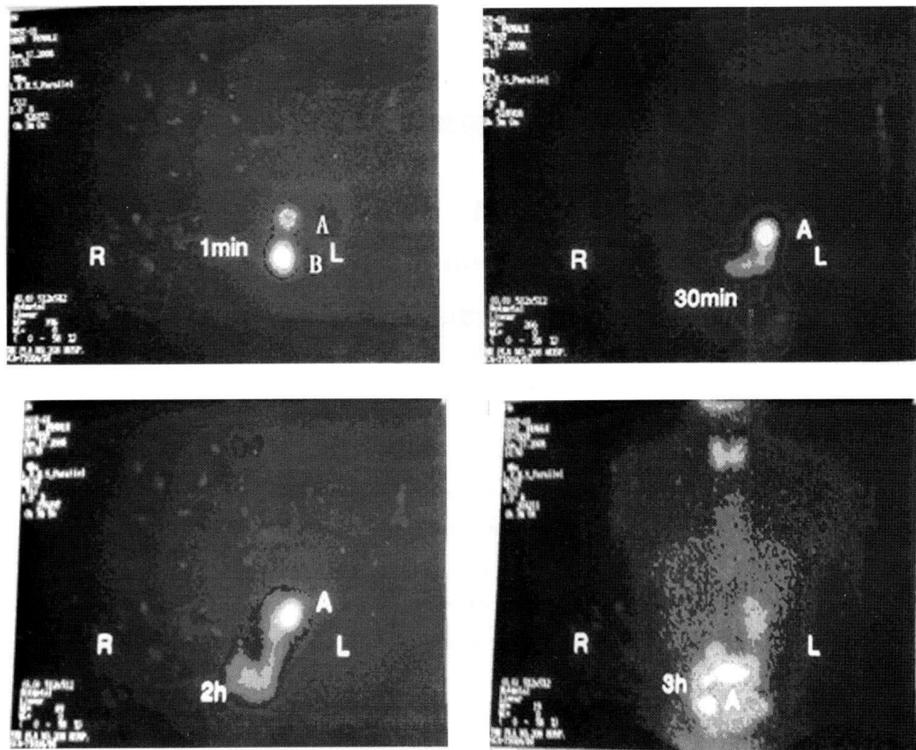
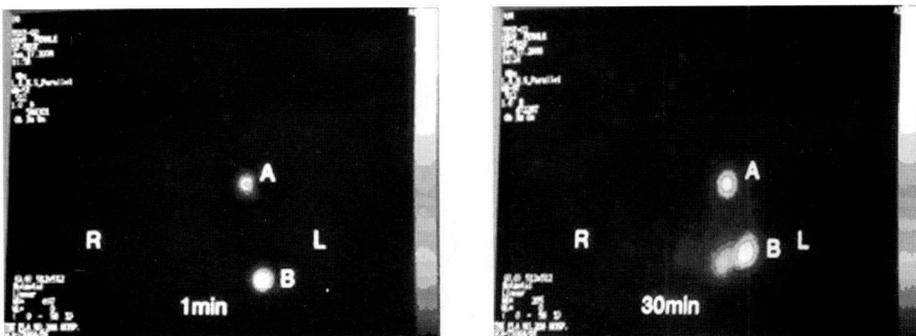


图 1 空腹服用<sup>99m</sup>Tc 标记物的漂浮片和普通片影像图  
A-漂浮片 B-普通片



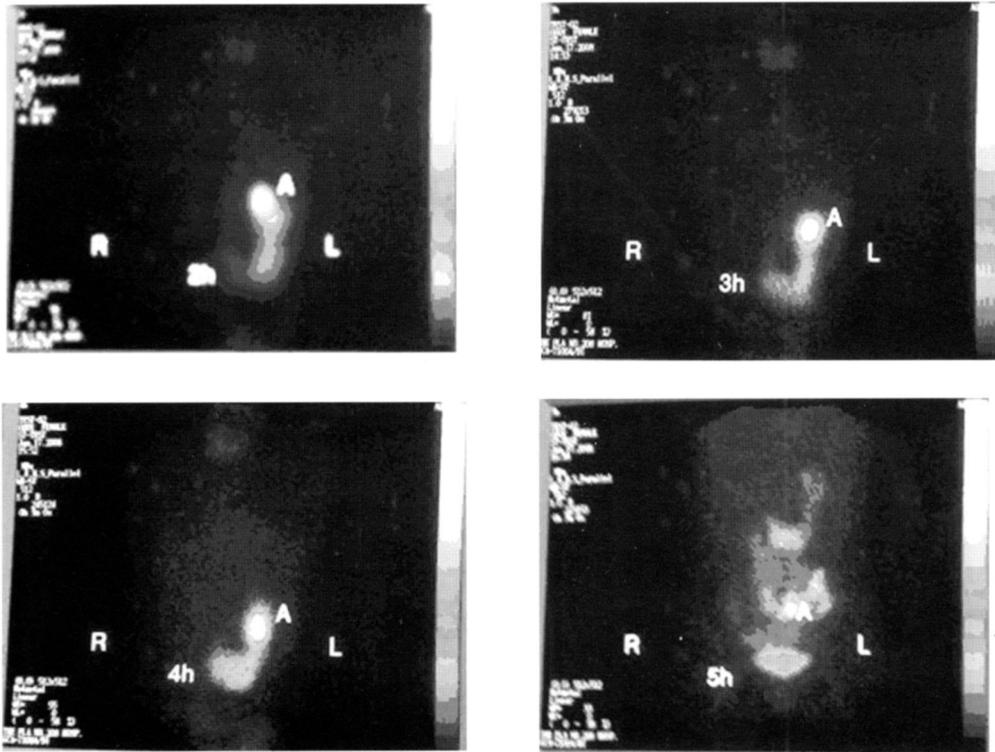


图 2 饱腹服用漂浮片和特制片影像图  
A 漂浮片 B 特制片

3.2 胃肠内同位素放射强度变化 先使受试者整个胃体处于探头前, 然后随着时间推移, 探头移动至肠部, 探测示踪剂<sup>99m</sup>Tc的放射强度, 并读出仪表指示参数 CPM (计数单位), 即探测示踪剂时的计数率, 意思就是每分钟的计数, 表示该示踪剂的放射性强度, 在采集图像同时可自动读出。片剂崩解后, 同位素反应面积扩散, 强度下降 (以虚线表示)。见图 3。

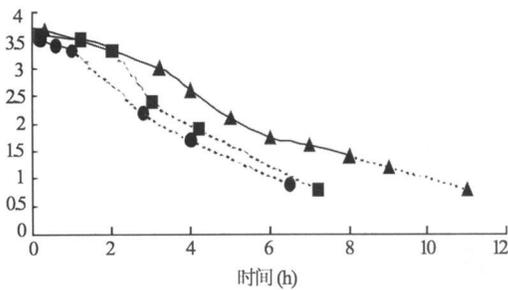


图 3 复方去甲斑蝥素不同片剂胃内放射强度随时间变化 (饱腹志愿者)  
● 普通片 ■ 特制片 ▲ 漂浮片

3.3 志愿者排泄物放射同位素强度变化 用塑料容器收集志愿者尿、粪便, 在 ECT 探头前测定示踪剂的放射性强度, 可以看出随着时间推移, 放射强度

逐渐减弱至最后消除。见表 2。

表 1 志愿者口服复方去甲斑蝥素漂浮片后排泄物中示踪剂放射性强度变化情况

监测时间 (h)	尿		粪便	
	志愿者甲	志愿者乙	志愿者甲	志愿者乙
5	++	++		
12	+	+	++	
18	+	±		
24	-	-		+
48	-	-	-	-

++ 表示明显反应; + 表示弱反应; ± 表示疑似反应; - 表示无反应

### 4 讨论

4.1 用<sup>99m</sup>Tc作标记物, 只要控制安全剂量, 检查胃漂浮片在体内的动态过程是可行的。

在胃内图像清晰: 对人体无伤害 (剂量低, 低能核素), 因为<sup>99m</sup>Tc物理半衰期为 6 h (能量为 140 KeV 且无 β 辐射), 而且随着生物半衰期 (吸收、排泄) 作用, 至 48 h 排泄物已测不出放射性同位素反应。片剂崩解以后, 由于片体分散, 同位素强度亦下降。

4.2 从试验可知, 胃内食物对胃漂浮片胃内滞留时间是决定因素, 空腹时胃漂浮 2~3 h 即从胃内排出, 饱腹时可滞留 1 倍以上的时间。

(下转第 110 页)

表 2 目标化合物的体外抗真菌活性 [MIC<sub>80</sub> (μg/mL)]

编号	C. alb	M. gyp	C. neo	F. can	C. tro	C. par	T. nb	A. fum
1	0.015 6	0.015 6	0.25	0.25	0.25	0.062 5	0.062 5	> 64
2	0.062 5	0.062 5	0.25	0.25	1	0.25	0.062 5	> 64
3	0.125	0.25	1	0.25	1	0.25	0.125	> 64
4	0.25	0.25	1	1	16	0.25	1	> 64
5	0.25	0.25	4	1	4	1	1	> 64
6	0.015 6	1	4	0.25	16	1	1	> 64
7	0.062 5	0.062 5	4	1	64	4	0.25	> 64
8	0.25	1	1	4	16	0.062 5	16	> 64
9	0.25	1	1	4	> 64	1	1	> 64
10	1	1	4	1	64	4	16	> 64
11	0.062 5	0.25	1	1	16	0.25	4	> 64
12	1	1	4	1	> 64	1	4	> 64
13	1	0.25	1	1	> 64	4	4	> 64
14	1	1	4	4	> 64	> 64	16	> 64
15	1	4	1	4	> 64	16	4	> 64
FCZ	0.25	1	1	1	16	1	4	> 64
ICZ	0.062 5	0.062 5	0.25	0.25	0.5	0.125	0.125	> 64
TRB	1	4	0.25	0.25	16	0.25	0.062 5	> 64
AMB	0.25	8	2	2	8	2	2	64

#### 4 结果与讨论

初步体外抗真菌活性测试结果(表 2)表明,所有目标化合物对所选真菌均表现出了一定的抑菌活性,其中化合物(1),(2)和(3)对除薰烟曲霉菌外的7种菌都表现出了较好的抑菌活性,明显优于对照药氟康唑、两性霉素B与伊曲康唑、特比萘酚相当,有进一步研究开发的价值。4位羧酸酯取代的苯基侧链结构的引入对目标化合物的抗菌活性有一定的影响,酯侧链越短,抑菌活性越好,且4位为苯环取代的酯侧链结构的引入并没有较好的抑菌作用,表明抑菌活性与空间立体化学有关,链越长,影响了与靶酶之间的结合,从而影响了抑菌活性。由于化合物数量有限,该类化合物抗真菌活性与侧链取代基之间的构效关系还有待进一步研究。

#### 参考文献:

[1] Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, *et al*. Nosocomial

bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis [J]. Clin Infect Dis 1999; 29 (2): 234.

- [2] Nuccim M, Marr KA. Emerging fungal diseases [J]. Clin Infect Dis 2005; 41: 521.
- [3] Zhao QJ, Song Y, Hu HG, *et al*. Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives [J]. Chinese Chemical Letters 2007; 18: 670.
- [4] Zhao QJ, Hu HG, Li YW, *et al*. Design, Synthesis and antifungal activities of novel *1H*-triazole derivatives based on the structure of the active site of fungal lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51) [J]. Chemistry & Biodiversity, 2007; 4: 1472.
- [5] 吴秋业, 杨济秋. 4-[[2-(*1H*-咪唑基)-1-(4-取代苯基)乙氧基]甲基]苯甲酸类化合物的合成及其抑制血小板聚集的作用 [J]. 药学报, 1991, 26(10): 741.
- [6] 孙青冀, 刘超美, 赵红兵, 等. 1-(*1H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2,4-二氟苯基)-3-含硫侧链-2-丙醇类化合物的合成及抗真菌活性 [J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(9): 871.
- [7] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved standard [J]. Document M27-A2 [s], PA: Wayne 2002.

收稿日期: 2009-02-20

(上接第 106 页)

#### 参考文献:

- [1] Timmemans J. Factors controlling the buoyancy and gastric retention capabilities of floating matrix capsules: new data for reconsidering the controversy [J]. Pharm Sci J 1994; 83(1): 18.
- [2] Sangekar S. Evaluation of the effect of good and specific gravity of tablets on gastric retention time [J]. Int Pharm J 1987; 35: 187.

- [3] 吴伟. 尼莫地平胃内滞留漂浮型控释片的研究 [D]. 上海市: 第二军医大学药学院硕士学位论文, 1996.
- [4] 李丽华. 复方白芨胃内滞留漂浮型缓释片的研究 [D]. 吉林省延吉市: 延边大学药学院硕士学位论文, 2006.
- [5] 刘莹. 复方去甲斑蝥素胃内漂浮片的研究 [D]. 吉林省延吉市: 延边大学药学院硕士学位论文, 2008.

收稿日期: 2008-12-01