

# 左金胃黏附片的制备与体外释放度研究

吕珊\*,许瑞祥,蒋岑岑,陈勇川#,岑菁(第三军医大学第一附属医院药学部,重庆 400038)

中图分类号 R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3557-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.34

**摘要** 目的:制备左金胃黏附片并评价其体外释药性能。方法:以羟丙基甲基纤维素K15M(HPMC-K15M)、卡波姆934P、HPMC-E50为生物黏附剂和骨架材料,以碱式碳酸镁(发泡材料)、95%乙醇溶液(黏合剂)、微粉硅胶(助流剂、润滑剂)为辅料制备左金胃黏附片。以2、6、10 h黄连总生物碱累积释放度( $Q_{2h}$ 、 $Q_{6h}$ 、 $Q_{10h}$ )为指标,采用正交设计试验对HPMC-K15M、卡波姆934P、HPMC-E50、碱式碳酸镁的用量进行优化,并进行验证。考察所制制剂与左金普通片的体外释药特性,并测定其体外黏附力。结果:最优处方为50片用量中含HPMC-K15M 0.7 g、卡波姆934P 0.2 g、HPMC-E50 3.5 g、碱式碳酸镁0.4 g;所制3批样品的 $Q_{2h}$ 、 $Q_{6h}$ 、 $Q_{10h}$ 分别为24.32%、56.10%、77.04%;所制样品1~12 h的体外释药符合Ritger-Peppas方程。左金普通片和左金胃黏附片的 $Q_{2h}$ 分别为80.46%、24.04%, $Q_{12h}$ 分别为92.15%、95.83%,胃黏附力分别为24.2、74.0 g/cm<sup>2</sup>。结论:成功制得具有缓释作用和黏附性能的左金胃黏附片。

**关键词** 左金胃黏附片;体外释放;释药模型;制备

## Study on Preparation and Release *in vitro* of Zuojin Gastric-mucoadhesive Tablets

LYU Shan, XU Rui-xiang, JIANG Cen-cen, CHEN Yong-chuan, CEN Jing (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Zuojin gastric-mucoadhesive tablets and evaluate their drug release properties *in vitro*. METHODS: Zuojin gastric-mucoadhesive tablets were prepared with hydroxypropyl methyl cellulose K15M (HPMC-K15M), carbomer 934P and HPMC-E50 as the bioadhesive and matrix materials, and basic magnesium carbonate (foaming material), 95% alcohol solution (adhesive) and aerosil (glidant and lubricant) as the adjuvants. With the accumulative release of total alkaloids from *Coptis chinensis* Franch. at 2, 6 and 10 h ( $Q_{2h}$ ,  $Q_{6h}$  and  $Q_{10h}$ ) as the indexes, orthogonal design test was conducted to optimize the amounts of HPMC-K15M, carbomer 934P, HPMC-E50 and basic magnesium carbonate, and verification was carried out. Drug release properties *in vitro* of the preparation and Zuojin conventional tablets were observed and *in vitro* adhesion thereof determined. RESULTS: The optimal formulation was as follows as that for 50 tablets, HPMC-K15M of 0.7 g, carbomer 934P of 0.2 g, HPMC-E50 of 3.5 g and basic magnesium carbonate of 0.4 g. The  $Q_{2h}$ ,  $Q_{6h}$  and  $Q_{10h}$  of three batches of prepared samples were 24.32%, 56.10% and 77.04% respectively. 1-12 h drug release *in vitro* of prepared samples was in conformity with Ritger-Peppas equation. The  $Q_{2h}$  of Zuojin conventional tablets and Zuojin gastric-mucoadhesive tablets were 80.46% and 24.04%,  $Q_{12h}$  thereof 92.15% and 95.83% and gastric adhesion thereof 24.2 and 74.0 g/cm<sup>2</sup>, respectively. CONCLUSIONS: Zuojin gastric-mucoadhesive tablets which have sustained-release effect and adhesive property have been prepared successfully.

**KEYWORDS** Zuojin gastric-mucoadhesive tablet; Release *in vitro*; Drug release model; Preparation

左金丸由黄连、吴茱萸两味药材以6:1(m/m)配方组成,具有泻火、疏肝、和胃、止痛的功效,为2010年版《中国药典》(一部)收载方<sup>[1]</sup>。目前,临床多用于治疗因脾胃功能失调而致的相关疾病,如胃脘痛、腹痛、呕吐、泄泻、痢疾等<sup>[2-3]</sup>。左金丸虽是传统名方,但受剂型和药物本身难溶性的影响,其有效成分

在作用部位的吸收较差。为延长其在胃内滞留时间和缓慢释药,提高药物局部作用时间及生物利用度,从而达到胃内缓释、长效的目的,笔者在传统左金丸处方的基础上,提取药材有效部位总生物碱,参考左金普通片剂量将其设计制成胃内定位释放的生物缓释黏附片,并对其体外释药性能进行考察。



的制备工艺[J].吉林化工学院学报,2014,31(1):26.  
[5] 晋晨晨,李瑾,马澜,等.葛根素及其纳米混悬剂平衡溶解度测定[J].亚太传统医药,2014,10(11):42.  
[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录86-87.

[7] 张新娟,左国营,张云玲,等.20种滇东南中草药体外抗菌活性筛选[J].解放军药学学报,2012,28(6):481.  
[8] 夏美玲,吕丽艳,刘野,等.5种中草药体外抑菌实验的研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2009,30(24):3 024.  
[9] 焦艳,任红暖,袁堂娟,等.白藜芦醇固体分散体的制备及其性质研究[J].中药材,2014,37(3):517.

\*药师。研究方向:医院药学。E-mail: zimengwenxin@126.com  
#通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学。电话:023-68754462。E-mail: zwmcy@163.com

(收稿日期:2014-12-05 修回日期:2014-12-31)  
(编辑:林 静)

## 1 材料

### 1.1 仪器

UV-2401PC 紫外分光光度计(日本岛津公司);DZF-6050 真空干燥箱(上海精密实验设备有限公司);TDP 单冲压机(上海天和制药机械有限公司);ZRS-8C 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);BS210S 电子天平(北京赛多利斯天平有限公司);AR2130 电子分析天平[梅特勒-托利多(上海)仪器有限公司];黏附力测定计(第三军医大学第一附属医院药剂科自制)。

### 1.2 药品与试剂

盐酸小檗碱对照品、盐酸巴马汀对照品、盐酸药根碱对照品、吴茱萸碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110713-200609、110732-200506、0733-200005、110802-200505,纯度:≥99.6%、≥99.0%、≥99.0%、≥98.0%);卡波姆934P(北京国人逸康科技有限公司,批号:100513);羟丙基甲基纤维素(HPMC-K15M、HPMC-E50,上海卡乐康包衣技术有限公司,批号:120812、120818);左金普通片(江苏晨牌药业有限公司,批号:20140107,规格:每片0.2g);左金胃黏附片[第三军医大学第一附属医院药剂科制剂研发组制备,批号:140504、140602、140608,规格:每片0.20g(其中黄连总生物碱≥70.0mg、吴茱萸总碱≥9.5mg)];碱式碳酸镁(成都市科龙化工试剂厂,批号:100811);水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

### 1.3 药材

吴茱萸药材、黄连药材分别产自贵州省余庆县和重庆市石柱县,经四川省中医药科学院付超群副研究员鉴定分别为芸香科植物吴茱萸的干燥近成熟果实和毛茛科植物黄连的干燥根茎。

### 1.4 动物

家兔3只,体质量2~2.5kg,♀♂兼用,由第三军医大学实验动物中心提供[实验动物使用合格证号:SCXK(渝)20140011]。

## 2 方法与结果

### 2.1 左金胃黏附片的制备<sup>[4]</sup>

2.1.1 原料药粉的制备 取黄连药材,粉碎成粗粉,以1.0%硫酸溶液为溶剂,浸渍后采用渗滤法提取药材中有效成分,收集渗滤液,用1.0%氢氧化钠溶液调pH至5.0,静置过夜,滤过。滤液用1mol/L的稀盐酸调pH至1.0~2.0,加入适量1mol/L氯化钠溶液使黄连渗滤液的最终体积为初始滤液体积的10倍,静置过夜,滤过。沉淀用水洗至pH为5.0,减压干燥,得黄连提取物(转移率为60%) $[\text{转移率}(\%) = \frac{\text{提取物中黄连总生物碱含量}}{\text{药材中黄连总生物碱含量}} \times 100\%]$ ,黄连总生物碱(包含盐酸小檗碱、盐酸巴马汀和盐酸药根碱)含量≥6.8%。取吴茱萸药材,粉碎成粗粉,用80%乙醇回流提取3次,每次1.5h,趁热滤过,合并乙醇滤液,减压浓缩,搅拌加入1.0%氢氧化钠溶液,使最终体积为初始体积的67倍,静置过夜,滤过。沉淀用水洗至中性,干燥,得吴茱萸提取物(转移率为70%,吴茱萸总碱含量≥0.45%)。按左金丸处方比例6:1(m/m)合并黄连与吴茱萸提取物,减压干燥,粉碎得原料药粉。

2.1.2 左金胃黏附片的制备 称取处方量的原料药粉、HPMC-K15M、卡波姆934P、HPMC-E50、碱式碳酸镁混合均匀,以95%乙醇为黏合剂制软材,过24目筛,50℃干燥,加入2%微粉硅胶混匀,整粒,用单冲压机制成每片0.2g的左金

胃黏附片,硬度控制在4~6kg/cm<sup>2</sup>。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取盐酸小檗碱对照品20.00mg、盐酸巴马汀对照品8.00mg、盐酸药根碱对照品4.50mg,分别置于50ml量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,分别制得盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸药根碱对照品贮备液。再分别精密量取1.0ml对照品贮备液,置于20ml量瓶中,加入人工胃液稀释至刻度,摇匀,即得(每1ml分别含盐酸小檗碱20.0μg、盐酸巴马汀8.0μg、盐酸药根碱4.5μg)。

2.2.2 供试品溶液的制备 取自制左金胃黏附片20片,研碎,精密称取50.00mg粉末,置于100ml量瓶中,加入人工胃液适量,超声30min后,用人工胃液定容至刻度,摇匀,滤过,即得。

### 2.3 检测波长的选择

取盐酸小檗碱对照品溶液、盐酸巴马汀对照品溶液、盐酸药根碱对照品溶液、吴茱萸总生物碱及空白辅料的人工胃液,在波长为200~400nm范围内扫描。结果显示,各对照品溶液的最大吸收波长均为345nm,且吴茱萸碱和空白辅料溶液在此波长处均无吸收,因此选择345nm为紫外吸收检测波长。紫外扫描光谱图见图1。

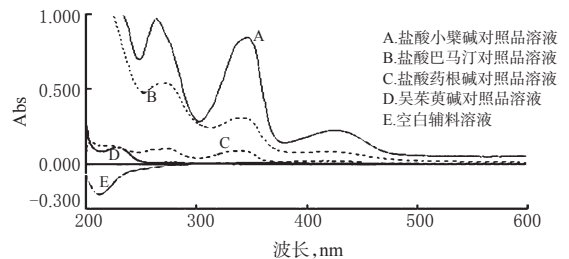


图1 紫外扫描光谱图

Fig 1 UV scan spectrum

### 2.4 线性关系考察

分别精密量取“2.2.1”项下的对照品贮备液,制备质量浓度分别为10.0、20.0、30.0、40.0、60.0、80.0μg/ml,1.0、4.0、8.0、10.0、12.0、16.0μg/ml,0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、9.0μg/ml的盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸药根碱对照品溶液,于345nm波长处测定吸光度(A),同时以未加对照品溶液为空白组进行调零。以对照品溶液的A对质量浓度(c,μg/ml)进行线性回归,结果见表1。

表1 线性关系考察结果(n=6)

Tab 1 Results of linear relation test(n=6)

成分	线性方程	r	线性范围, μg/ml
盐酸小檗碱	$A=0.0732c+0.0051$	0.9999	10.0~80.0
盐酸巴马汀	$A=0.0682c+0.0025$	0.9998	1.0~16.0
盐酸药根碱	$A=0.0932c+0.0076$	0.9999	0.5~9.0

### 2.5 稳定性试验

精密量取同一供试品溶液(批号:140504)5ml,共6份,分别于0、4、8、12、18、24h后于345nm波长处测定A。结果,RSD为1.38%(n=6),表明供试品溶液在24h内稳定。

### 2.6 加样回收率试验

精密量取供试品溶液(批号:140504),精密加入不同体积的盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸药根碱对照品溶液,混匀后,按“2.2.2”项下方法制备样品溶液。分别于345nm波长处测定A,计算回收率。结果各成分回收率为96.8%~100.6%,均在

90%以上;RSD为0.67%~0.95%(n=3),均在2.0%以下,表明本方法准确度良好,详见表2。

表2 回收率试验结果

Tab 2 Results of recovery test

成分	已知量, μg	加入量, μg	测得量, μg	回收率, %	平均回收率 (n=3, %)	RSD (n=9, %)
盐酸小檗碱	17.6	14.2	31.9	100.3	99.7	0.85
		17.8	35.4	100.0		
		21.4	38.5	98.7		
盐酸巴马汀	9.2	7.5	16.3	97.6	97.5	0.67
		9.6	18.2	96.8		
		12.0	20.8	98.1		
盐酸药根碱	7.8	6.0	13.7	99.3	99.6	0.95
		7.6	15.5	100.6		
		9.5	17.1	98.8		

## 2.7 释放度测定<sup>[5-6]</sup>

采用2010年版《中国药典》(二部)附录XD释放度测定法项下第一法(篮法)测定。释放介质为人工胃液900 ml,转速为100 r/min,温度为(37±0.5)℃。每次取样5 ml(同时补充相应量同温新鲜介质),滤过,取续滤液适当稀释作为供试品溶液,分别于0.5、1、2、4、6、8、10、12 h时进样,在345 nm波长处测定A,计算释放度。

## 2.8 处方的正交设计与优化

根据预试验考察结果及参考相关文献<sup>[7-8]</sup>后,选择HPMC-K15M、卡波姆934P和HPMC-E50为生物黏附材料和骨架材料,其他辅料为碱式碳酸镁(发泡材料)、95%乙醇溶液(黏合剂)及微粉硅胶(助流剂、润滑剂)。以黏附片的 $Q_{2h}$ 、 $Q_{6h}$ 、 $Q_{10h}$ 为评价指标,采用综合评分法进行评分,按正交表 $L_9(3^4)$ 进行试验。分别对制剂辅料HPMC-K15M(A)、卡波姆934P(B)、HPMC-E50(C)、碱式碳酸镁(D)的用量(50片用量)进行考察,以综合评分结果进行直观和方差分析。 $Q_{2h}$ 、 $Q_{6h}$ 、 $Q_{10h}$ 标准分别为25%、55%、85%,综合评分 $X=(|Q_{2h}-25\%|+|Q_{6h}-55\%|+|Q_{10h}-85\%|)$ ,X小者为优,以此确定左金胃黏附片的最优处方。因素与水平见表3,正交试验设计及结果见表4,方差分析结果见表5。

表3 因素与水平(g)

Tab 3 Factors and levels(g)

水平	因素			
	A	B	C	D
1	0.3	0.2	2.5	0.2
2	0.5	0.4	3.0	0.4
3	0.7	0.6	3.5	0.6

由极差分析可知,各因素对释放度的影响大小依次为 $B>A>C>D$ ;由方差分析可知,卡波姆934P用量对胃黏附片的体外释放度影响差异有统计学意义( $P<0.05$ )。最优处方为 $A_3B_1C_3D_2$ ,即50片黏附片中含提取原料药粉5.0 g,含HPMC-K15M 0.7 g、卡波姆934P 0.2 g、HPMC-E50 3.5 g、碱式碳酸镁0.4 g。

## 2.9 优化处方验证试验

为进一步验证上述辅料配比和制备工艺的可行性和稳定性,按优化处方制备3批制剂进行验证试验,按“2.7”项下方法测定各时间点的累积释放度。结果 $Q_{2h}$ 、 $Q_{6h}$ 、 $Q_{10h}$ 的RSD分别为1.95%、1.74%、0.04%(n=3),均小于2%,表明其在各时间点的释药均一性良好。各时间点累积释放度结果见表6。

表4 正交试验设计及结果

Tab 4 Orthogonal test design and its results

编号	因素				累积释放度, %			X, %
	A	B	C	D	$Q_{2h}$	$Q_{6h}$	$Q_{10h}$	
1	1	1	1	1	22.30	68.62	98.19	29.51
2	1	2	2	2	17.16	42.70	69.91	35.23
3	1	3	3	3	15.16	33.34	54.09	62.41
4	2	1	2	3	21.34	70.65	99.39	33.7
5	2	2	3	1	15.86	42.82	70.59	35.73
6	2	3	1	2	13.04	31.85	51.87	68.24
7	3	1	3	2	22.31	54.79	94.43	12.33
8	3	2	1	3	17.08	43.93	71.56	32.43
9	3	3	2	1	14.29	39.57	54.93	56.21
$I_P$	127.15	75.54	130.18	121.45				
$II_P$	137.67	103.39	125.14	115.80				
$III_P$	100.97	186.86	110.47	128.54				
$R_i$	36.70	111.32	19.71	12.74				

表5 方差分析结果

Tab 5 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	238.11	2	119.05	8.76	>0.05
B	2237.22	2	1118.61	82.35	<0.05
C	69.90	2	34.95	2.57	>0.05
D(误差)	27.17	2	13.58		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

表6 3批优化处方所制剂的体外累积释放度

Tab 6 Accumulative release in vitro for three batches of preparation by optimal formulations

批次	累积释放度, %							
	$Q_{0.5h}$	$Q_{1h}$	$Q_{2h}$	$Q_{4h}$	$Q_{6h}$	$Q_{8h}$	$Q_{10h}$	$Q_{12h}$
1	10.23	17.45	24.04	42.16	56.27	78.03	91.36	95.73
2	11.89	18.35	24.87	41.96	56.98	77.84	91.28	95.83
3	12.04	19.01	24.06	40.21	55.05	75.25	91.33	93.91

## 2.10 优化处方所制剂的体外释药动力学研究

常用的释药模型方程有零级方程、一级方程、Higuchi方程、Ritger-Peppas方程。为探讨体外释放机制,取优化处方验证试验所制3批制剂,将释药曲线用4个方程进行拟合。结果表明,Ritger-Peppas方程能较好地拟合释放度曲线,详见表7。方程中n值(释放指数,用以表示药物释放机制)分别为1.000 0、1.012 0、1.004 7。

表7 药物释放的拟合模型

Tab 7 Fitting models for drug release

批次	相关系数(r)			
	零级方程	一级方程	Higuchi方程	Ritger-Peppas方程
1	0.997 7	0.932 5	0.967 6	1.000 0
2	0.998 0	0.923 4	0.962 6	0.999 2
3	0.997 9	0.938 9	0.979 3	0.999 9

## 2.11 左金普通片与胃黏附片的体外释药性能比较

2.11.1 体外释放度的比较 取左金普通片和左金胃黏附片各20片,研细,精密称取适量(分别相当于平均片质量),用释放介质制成质量浓度为20 μg/ml的样品溶液。按“2.7”项下方法测定A,每组试验平行测定3次,计算每片各个时间点的平均累积释放度,详见图2。

2.11.2 体外黏附力的比较 将家兔禁食24 h后处死,取新鲜

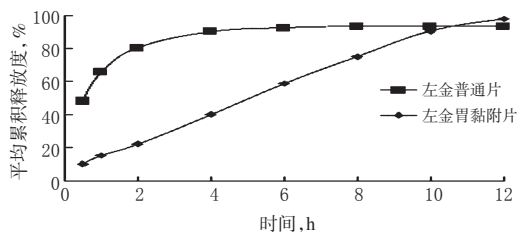


图2 左金普通片和左金胃黏附片的体外释放度测定结果

Fig 2 Determination of release *in vitro* of Zuojin conventional tablets and Zuojin gastric-mucoadhesive tablets

胃,自来水冲洗去除胃内容物,用0.1 mol/L盐酸溶液冲洗去除表面黏液质并浸泡保存,备用。参照文献[9]中方法测定胃黏附力。结果显示,左金胃黏附片的胃黏附力为74.0 g/cm<sup>2</sup>(RSD为5.8%,*n*=3),左金普通片的胃黏附力为24.2 g/cm<sup>2</sup>(RSD为8.4%,*n*=3),表明制成胃黏附片后其胃黏附力明显增大。

### 3 讨论

左金普通片溶出速度较快,但较大的胃肠排空作用及肝肠循环作用,使得药物达到稳态血药浓度的时间明显滞后、起效较慢、生物利用度低。本研究中依据传统方左金丸中黄连和吴茱萸比例,参考左金普通片的规格,按优化工艺提取其有效成分,选用正交设计优化处方制备左金胃黏附片。

在Ritger-Peppas方程中,*n*是表征释放机制的特征参数,与片剂形状有关。对于圆柱型制剂而言,当*n*≤0.45时,药物释放以Fick扩散为主;当0.45<*n*<0.89时,药物释放以非Fick扩散为主(即药物扩散和骨架溶蚀协同作用);当*n*≥0.89时,药物释放为骨架溶蚀机制<sup>[10]</sup>。本实验中,3批制剂Ritger-Peppas方程中的*n*值分别为1.000 0、1.012 0、1.004 7,故本制剂的释放机制主要为骨架溶蚀的作用。

生物黏附性能的体外评价方法有测定最小剥离力、组织留存率、Rarga's法等,本研究采用自制的黏附力测定计测定动物离体组织对制剂的黏附力,方法简单,能一次处理多个样品,且重现性较好,适合胃内黏附制剂的处方评定。

笔者将优化后所得左金胃黏附片与市售左金普通片的体外累积释放度进行了比较。结果显示,左金胃黏附片和普通片的 $Q_{2h}$ 分别为24.04%、80.46%(RSD分别为1.39%、1.06%,*n*=3), $Q_{12h}$ 分别为95.83%、92.15%(RSD分别为0.86%、0.64%,*n*=3),说明本研究制备的左金胃黏附片胃滞留时间长、药物释放缓慢,能提高药物局部作用时间和生物利用度,达到了预期的胃内缓释、长效的目的。但该胃黏附片的体外、体内相关性及体内有效性有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] 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,2010:630.
- [2] 郭威,郭炜.论药量增减对左金丸功效影响[J].中成药,2014,16(4):118.
- [3] 叶乃菁,刘宣,李琦.左金丸及其活性成分抗胃癌的实验研究进展[J].中华中医药杂志,2014,29(4):1162.
- [4] 谭镭,詹雁,阮佳,等.胃内漂浮缓释剂在复方左金和元胡止痛片中的应用研究[J].世界中医药,2013,8(5):557.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录87.
- [6] 杨颂,刘文,王群,等.左金胃漂浮缓释片多组分体外释放研究[J].时珍国医国药,2013,24(1):125.
- [7] 谭珍媛,黄兴振,宋方茗,等.厄贝沙坦胃内漂浮片的制备及释药机制研究[J].中国药房,2013,24(13):1194.
- [8] 高腾,王强松,董天骄,等.左金丸总生物碱胃黏附缓释微球研究[J].天津中医药,2013,30(9):561.
- [9] 罗映红,欧志立,马宁,等.氯波必利生物黏附缓释片的处方筛选[J].中国药房,2014,25(21):1964.
- [10] 梁泽华,尹丽娜,张雅雯,等.积雪草总苷缓释片体外释药模型考察[J].成都中医药大学学报,2014,37(2):13.

(收稿日期:2014-12-02 修回日期:2015-03-14)

(编辑:林静)

## 澳大利亚警示甲氨蝶呤的乙肝病毒再激发风险

**本刊讯** 澳大利亚治疗产品管理局(TGA)于2015年6月发布药品安全信息,提示医疗卫生专业人员甲氨蝶呤的药品信息(PI)已经更新,在更新的PI中纳入了有关乙肝病毒再激发的注意事项。

甲氨蝶呤是一种免疫抑制剂,通过对二氢叶酸还原酶的竞争性抑制而发挥作用。其适用于类风湿性关节炎、重度牛皮癣和某些类型肿瘤,如乳腺癌、妊娠绒毛膜癌和淋巴瘤的治疗。

2013年10月,在《胃肠病学与肝脏病学杂志》(*Journal of Gastroenterology and Hepatology*)发表的一篇个案报告中,详述了1例既往血清学证据提示具有乙肝免疫性的患者,因使用甲氨蝶呤治疗引发乙肝病毒再激发而发生致死性肝衰竭。乙肝病毒再激发可表现为乙型肝炎表面抗原阳性的患者中肝酶水平升高和病毒DNA水平波动。

在以往的甲氨蝶呤药品信息(PI)中虽然未提及乙肝病毒再激发的信息,但是已经在警示中提示了该药物的潜在肝毒性以及需要在开始治疗前进行乙肝检查的警告信息。在更新

后PI的注意事项中,对某些病例在使用甲氨蝶呤后发生了乙肝病毒再激发的信息进行了描述。

截至2015年2月21日,TGA共收到了2份可能与甲氨蝶呤治疗相关的乙肝病毒再激发报告,其中包括了《胃肠病学与肝脏病学杂志》中描述的病例。对这2个病例的分析发现,在使用其他药物治疗的混杂因素,但无法排除与甲氨蝶呤的关联性。

鉴于乙肝病毒再激发相关并发症的严重性以及甲氨蝶呤是澳大利亚最常用的风湿性关节炎一线药物,TGA决定向医疗卫生专业人员提供有关该潜在风险的信息。

医疗卫生专业人员须知:

1. 医疗卫生专业人员在对既往感染乙肝或丙肝的患者开始甲氨蝶呤治疗前,应对现患的肝脏疾病进行临床和实验室评估。

2. 医疗卫生专业人员应密切监测已经开始甲氨蝶呤治疗的此类患者,并根据评估结果来判断患者是否适合进行甲氨蝶呤治疗或继续治疗。