

用匀浆机 7000r/min 搅拌 1h,再用超声波乳化器在 output1、cycle50%状态下,超声 10min,同时用水浴冷却,控制脂质体溶液温度在 30~40℃之间。

用该法制备的温度敏感性脂质体,其耐 100℃高温时间可达 1h 以上而不发生分层和破乳。

制备过程中的温度应控制在 30~40℃之间。过低,制成的脂质体稳定性不高,过高,则因超过了相变温度而导致药物的漏出。

参考文献

- [1]Alpar O. H, et al, Int. Pharm, 1981;7:349
 [2]D. Deamer, et al. B. B. A. , 1976;443:629~34
 [3]Szoka F, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978;75:4194
 [4]张川,等. 第二军医大学学报, 1989;10:531

胸腺多肽胶囊的研制

卫 英 于华生*

(上海南汇县光明中医院 上海 201300)

摘要 为促进吸收和避免胃肠液破坏,研制了肠溶胸腺多肽胶囊,并对其处方组成、制备工艺和质量控制方法进行了筛选,结果表明:本品处方设计合理、工艺可行、质量稳定。

关键词 胸腺多肽;胶囊;制备;质量控制

Study on preparation of thymic polypeptide capsules

Wei Ying, Yu Huasheng

(GuangMing Hospital of Traditional Chinese Medicine
 of NanHui of Shanghai, Shanghai 201300)

ABSTRACT This paper reports the sorbefacient and enteric method for preparation of thymic polypeptide capsules. The recipe component, preparation technique and quality control were studied. The results showed that the designation of the recipe was reasonable, the technique of the preparation was practicable and the quality of thymic polypeptide capsules was stable.

KEY WORDS Thymic polypeptide, capsule, preparation, quality control

胸腺多肽是从动物胸腺中提取纯化的一组活性物质,它能诱导 T 细胞的分化成熟及调控免疫平衡,在治疗免疫缺陷病、自身免疫病、癌症和抗衰老等方面取得较为理想的疗效。由于多肽类分子量较大,口服吸收困难,又易被胃肠道中的酸和酶分解破坏,所以多肽类药物大多静脉给药。特别在多次长期给药时,十分不便。为方便患者用药,作者参考

了国内外多肽非注射途径给药的研究情况^[1-3],研制了胸腺多肽肠溶胶囊,现对其处方、工艺和质量控制方法报告如下。

一、仪器与试剂

紫外—可见分光光度计(UV-2100,日本岛津制作所);酸度计(PHS-25,上海雷磁仪器厂);空心纤维透析器(YT-120,宁波亚泰医疗器械公司);智能药物溶出仪(RCZ-5A,天津大学精密仪器厂);旋转蒸发器(ZFQ-85A,上海医械专机厂);半微量定氮蒸馏

*解放军第 476 医院 福州 350002

器(上海玻璃仪器一厂);电子天平(AEG-120,日本岛津制作所)。

猪胸腺(5~10月龄);脱氧胆酸钠(SER-VA进口分装);微晶纤维素、淀粉(上海葡萄糖厂);肠溶空心胶囊(浙江新昌胶囊分厂);牛血清白蛋白对照品(中国药品生物制品检定所);双缩脲试剂、其它试剂均为分析纯。

二、方法与结果

(一) 胶囊制备

1. 处方组成 胸腺多肽 1000mg,加脱氧胆酸钠 500mg,微晶纤维素 1000mg,淀粉 12000mg 制成胶囊 100 粒,每粒含胸腺多肽 10mg。

2. 制备工艺 将猪胸腺洗净绞碎,加生理盐水捣碎匀浆,离心加热过滤,滤液透析浓缩,加辅料制粒,干燥整粒,分装于 3 号肠溶胶囊。

(二) 质量控制

1. 性状 本品内容物为白色或淡黄色细小颗粒。

2. 鉴别 取本品内容物适量(约相当于胸腺多肽 10mg),置 100ml 量瓶中,加水适量振摇使溶解,稀释至刻度,摇匀滤过,滤液照紫外分光光度法测定,在 $251 \pm 2\text{nm}$ 波长处有最大吸收。

3. 检查 ①活性。取本品适量,照 E 玫瑰花环试验测定^[4],其活性花环上升率不得低于 20%。②释放度。取本品 6 粒,按药典方法测定^[5],结果其酸中释放量均不大于 10%,缓冲液中释放量在 45min 时均超过 80%,符合肠溶制剂要求,结果见表 1。

表 1 胸腺多肽胶溶胶囊

批号	酸释放量(%)	缓冲液中释放量(%)
940908	7	83
941016	6	86
950320	8	82
950511	9	84
950905	7	87

4. 含量测定 对照品溶液的制备:取干燥的牛血清白蛋白对照品适量,精密称定,用水溶解并定量稀释制成 1ml 含 $130\mu\text{g}$ 的溶液,摇匀,即得。

线性关系考察:精密吸取对照品溶液 0.0、0.4、0.8、1.2、1.6、2.0ml,分别置具塞试管中,并准确加水使成 4.0ml,各精密加入双缩脲试剂 2ml,充分摇匀,室温静置 30min 后,在 264nm 波长处测定吸收度。以浓度和吸收度进行线性回归,得回归方程为:

$$C = 126.64A - 0.2655, r = 0.9991.$$

加样回收试验:取样品适量混匀,精密称定(约相当于胸腺多肽 10mg),各置 100ml 量瓶中,加水溶解稀释至刻度,摇匀过滤,精取滤液 1ml,各精密加入对照品溶液 0.5ml,并准确加水使成 4.0ml,精密加入双缩脲试剂 2ml,充分摇匀,室温静置 30min 后,依法进行紫外测定,结果见表 2。

样品含量测定:取装量差异项下的内容物,混合均匀,精密称取含量(约相当胸腺多肽 10mg),置 100ml 量瓶中,加水溶解稀释至刻度,摇匀过滤,精取续滤液 1ml,并准确加水使成 4.0ml,精密加入双缩脲试剂 2ml,充分摇匀,室温静置 30min 后,在 264nm 波长处测紫外吸收度,代入回归方程计算含量,结果见表 3。

表 2 加样回收试验结果(n=6)

样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
102.36	65	169.79	103.74	100.95	1.96
107.11	65	173.85	102.68		
98.07	65	162.81	99.60		
101.40	65	166.97	100.88		
95.93	65	159.93	98.46		
100.52	65	165.72	100.31		

表3 含量测定结果(n=3)

批号	含量(μg)	标示量(%)	RSD(%)
940908	9.82	98.2	1.21
941016	9.97	99.7	1.56
950320	10.14	101.4	2.03
950511	10.05	100.5	1.87
950905	9.89	98.9	1.09

5. 稳定性考察 采用留样观察法考察其稳定性。将本品用塑料瓶密封包装后在室温干燥处留样2年,定期检测其外观、鉴别、活性和含量,结果均符合质量要求。

三、讨论

吸收促进剂可增加多肽药物的吸收^[6,7],其作用机制可能是增强药物的热力学运动,使药物不易聚集,溶解性增加;或增加生物膜的流动性,使药物易于穿过;或保护药物不被水解;或改变上皮细胞的体积,使细胞间转运更易进行;或减少粘膜表面粘液层的粘度,使药物的扩散更易进行;或扩大肠粘膜孔半径,使通透性增加。经过预试,我们在处方中加入吸收促进剂——天然胆盐类的脱氧胆酸钠,它可保护多肽不被水解破坏、可逆地扩大肠粘膜孔半径、并减少粘膜表面粘液层的粘度,使多肽更易吸收,故提高了生物利用度。

目前测定多肽(蛋白质)含量的方法多为定氮法、福林酸法、双缩脲法和紫外法。经综合比较,作者采用改良双缩脲法测定含量^[8],结果显示本法简便、准确、灵敏、方法可行。其中胶囊中的辅料在规定波长处基本没有吸收,对含量测定影响很小($<0.5\%$),在本品标示量90~110%的范围内可忽略不计。

胸腺多肽口服制剂的研制应用,将给患者带来极大方便,能减轻治疗痛苦,并可降低生产成本,便于运输及贮藏,其市场应用前景十分广阔,经济效益和社会效益显著。

参考文献

- [1] Borchard RT, et al. The delivery of peptides. *J. Pharm Sci*, 1989;78(11):883
- [2] Zhou XH, et al. Peptide and protein drugs: II Non-parenteral routes of delivery. *Int J Pharm*, 1991;75(2/3):117
- [3] 李惠雄. 胸腺口服剂型和临床实验. *中国药学杂志*, 1991;26(4):198
- [4] 福建省药品标准: 闽Q/WS-25-89
- [5] 中华人民共和国药典. 二部. 1995:附录68
- [6] 王浩, 侯惠民. 多肽与蛋白质类药物给药系统的研究现状. *中国医药工业杂志*, 1994;25(9):421
- [7] 于华生, 陈紫榕. 胸腺多肽肠吸收的初步研究. *中国生化药物杂志*, 1994;15(1):32
- [8] 周如真编著. 胸腺激素的研究与质量检验技术. 北京: 中国医药科技出版社, 1994:277

抗肿瘤药在输液中的稳定性及与其它药物的配伍变化

李健和 徐 雯* 龙小华** 曾晓丹*

(湖南医科大学附二院临床药学研究室 长沙 410011)

摘要 本文综述了对抗肿瘤药物在输液中的稳定性及与其它药物配伍变化的研究概况, 目的为临床在输液中加入抗肿瘤药物或与其他药物配伍提供参考。

关键词 抗肿瘤药物; 稳定性; 药物配伍; 输液

临床上, 抗肿瘤药物加入输液中静脉滴注或与其它药物配伍现象日益增多, 本文就近年来国内外研究情况作一概述, 旨在为临

床合理用药提供参考。

环磷酰胺(Cyclophosphamide)

0.1和0.3mg/ml环磷酰胺在5%葡萄糖输液中, 室温贮存, 分别可稳定6.3和3.9d; 5℃贮存, 分别可稳定177和187d。在5%葡

* 湖南中医学院药系94级实习生

** 湖南长沙市第四医院药剂科