

明。

2. 乳化功是形成乳剂的又一必要条件, 乳化功的大小是乳剂是否稳定的重要因素。离心试验结果表明, 经高压匀浆泵处理所得乳剂成品其稳定性比只经组织捣碎器处理所得初乳的好。用Coulter计数器测定乳粒大小结果也表明, 经高压匀浆泵处理所得乳剂成品的乳粒小。这说明乳化功在形成乳剂及稳定乳剂方面起着重要的作用。据有关文献⁽⁴⁾报道, 增大乳化功可使乳化剂的用量减少, 这一方面节省了原料, 另一方面对于那些有不良作用的乳化剂来说, 减小其用量, 可以减小不良反应。

3. 温度对乳剂的稳定性也有重要影响。乳剂在37℃恒温放置一个月及变温试验后, 用库尔特计数器测定乳粒大小, 结果表明, 温度变化会加速乳剂分散相的絮凝与合并, 使乳粒变大。本乳剂变温试验后乳粒粒径变化率为1%, 说明乳剂是稳定的⁽⁶⁾。温度升高, 加热时间延长, 使乳剂分散度变化加快, 致使电导率升高。电导率测定结果表明, 本乳剂电导率变化不大, 说明乳剂较稳定⁽⁶⁾。

4. 本乳剂的制备过程中, 黄芪提取液后加入, 以免其中的多种离子性成分影响乳剂。

5. 在做小白鼠急性毒性试验时, 为避

免累积给药的繁琐性, 我们另外制备了供动物试验用的乳剂。其中可能有毒性的乳化剂F和五味子油都是原处方量的3倍, 这样可以在小鼠最大灌胃量不变的情况下, 使小鼠的耐受量达到人的耐受量的一定倍数, 以应用于临床。

五、小 结

本研究选择乳化剂F制备乳剂, 经高压匀浆泵处理的复方乳剂成品, 通过室温、37℃恒温静置观察及变温试验、离心试验、乳粒测定、电导率测定等, 均表明稳定性良好; 经动物急性毒性试验, 初步表明可应用于临床试验。

致谢: 本研究得到本院物化教研室赵长文主任和林锦明同志及药剂教研室张川同志的帮助。

参 考 文 献

- [1] 全国中草药汇编, 上册, P、150 762, 人民卫生出版社 1975
- [2] 刘国杰主编: 药剂学, P、399, 人民卫生出版社、1985
- [3] 徐叔云等主编: 药理实验方法学, P, 412, 人民卫生出版社、1985
- [4] 李人行等: 药学通报, (8): 475, 1985
- [5] 钟建平: 中国医院药学杂志, 9(3): 115, 1989
- [6] 杜小贞: 中国医院药学杂志, 4(10): 3~4, 1989

维生素E·C包心片的生物利用度研究

第三军医大学新桥医院临床药理室 徐传福 黄林清 李清萍 藤晓伟 吴瑞芸

维生素E在临床治疗中已沿用多年, 特别是近年来大剂量维生素E(100~600mg/日)被广泛作为抗氧剂、抗凝血、抗血小板聚集药物, 预防老年人血栓形成及降低血脂等以达抗衰老之目的。维生素E的剂型颇

多, 有胶丸剂、胶囊剂、糖衣片、滴丸、包心片等等。维生素E·C包心片却是一种较新的制剂, 系将维生素E先制成含有一定剂量的滴丸, 然后采用新工艺将滴丸压制于维生素C片心之中, 使维生素E更趋稳定。为

评价该制剂的临床价值, 本文选择16名健康自愿受试者, 单剂量分别口服维生素E·C包心片及维生素E胶丸剂150mg, 以荧光分光光度法测得其经时血药浓度, 按药物动力学单室模型配置, 求出该两种制剂的药物动力学参数及相对生物利用度, 结果表明, 维生素E·C包心片的相对生物利用度仅为胶丸剂的75.99%, 为此, 维生素E·C包心片制剂及生产工艺尚待研究改进。

实验材料

1. 仪器: RF-540型荧光分光光度计(日本岛津产); XW-80型旋涡混合器(国产); 800型离心沉淀器(国产)。

2. 试剂: 正己烷(CP), 北京52952化工厂产品, 批号8307181, 按文献方法精制处理; 无水乙醇(GR), 广州化学试剂三厂产品, 批号851001; 氢氧化钾(AR), 天津化学试剂三厂产品, 批号830203。

3. 试药: 维生素E对照品, 卫生部药品生物制品检定所提供, 批号851001, 供试品维生素E胶丸, 广州星群制药厂产品, 批号861025; 维生素E·C包心片, 西南制药三厂产品, 批号850720。供试品实验前复测, 制剂均符合《中国药典》85年版质量要求。

血药浓度测定方法

1. 血样处理: 参照文献方法, 并作改进。取血浆样品0.5ml, 加25%维生素C溶液0.25ml、无水乙醇0.5ml、重蒸馏水0.25ml, 摇匀后于70℃下保温2分钟, 再加10N氢氧化钾溶液0.5ml, 摇匀后于70℃下

皂化30分钟。皂化期间每隔5分钟机械振荡1次, 每次2分钟。皂化完成后冷却至室温, 加正己烷4ml, 旋涡混合2分钟, 以3000r/min转速离心5分钟, 吸取上层清液供测试荧光强度。

2. 测定方法: 采用荧光分光光度法, 于激发波长298nm及发射波长328nm处, 分别测得受试者用药前血浆中维生素E之本底荧光强度值(F₀)及用药后不同时间内血浆中维生素E总荧光强度值(F)。荧光扫描图谱见图1。

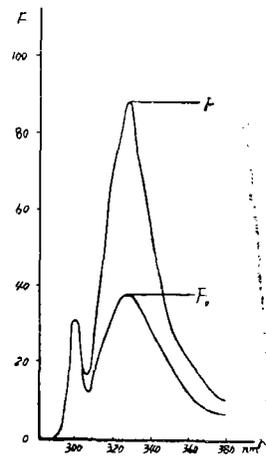


图1 维生素E荧光扫描图谱F₀血浆中维生素E之本底荧光强度F血浆中维生素E之总荧光强度

3. 回归方程及回收率: 精密吸取208nmol/ml的维生素E标准溶液0、10.0、20.0、30.0、40.0、50.0μl, 于具塞试管中, 分别加入正常人空白血浆0.5ml, 按照血样处理方法操作, 测试结果见表1。

表1 人血浆中维生素E浓度与荧光吸收强度(F-F₀)的关系

编号	0	1	2	3	4	5
浓度C (nmol/ml)	0	2.081	4.161	6.242	8.322	10.403
F	52.151	65.821	77.633	91.886	104.308	117.855
F-F ₀		13.667	25.479	39.732	52.154	65.701

回归方程: $C = -7.3899 \times 10^{-3} + 0.1589 (F - F_0)$, 相关系数 $r = 0.99981$ 。回收率结果见表2。

表 2

人血浆中维生素E的回收试验结果

编 号	0	1	2	3	4	5
加入量 (n mol)	0	14.564	18.725	27.048	39.531	66.579
实测量 (n mol)	8.042	14.480	18.739	27.033	39.511	63.871
回收率 (%)		99.42	100.07	99.94	99.95	95.63

实验方法

1. 受试者要求: 选择无心、肝、肾及消化系疾病的16名健康年轻男性自愿受试者, 随机均分为两个实验组, 第一组8名, 年龄均为21岁, 平均体重为 61.1 ± 3.44 kg, 第二组8名, 年龄均为21岁, 平均体重为 62.7 ± 3.00 kg。受试前的一周, 均未服用过任何药品, 受试前夜10:00开始禁食禁水, 受试期间按时服用标准餐, 并不行激烈活动。

2. 给药方案设计: 第一、二组分别单剂量口服维生素E胶丸剂及E·C包心片各150mg, 受试者于实验之日凌晨7时用100ml

开水吞服供试药品, 分别于上肢静脉采取给药前及给药后4.0、6.0、8.0、9.0、11.0、14.0、17.0、24.0小时的血样各3.0ml, 置于肝素抗凝试管中, 离心分取血浆, 立即进行血样处理分析。

实验结果

用MCPKP~自动化药物动力学程序计算得药物动力学参数, 结果见表3、表4。并由程序拟合出两种不同剂型的理论药时曲线(图2)。

以维生素E胶丸剂的药时曲线下面积(AUC)作100%, 计算出维生素E·C包心片的相对生物利用度为75.99%。

表 3 第一组受试者单剂量口服维生素E胶丸剂的药物动力学参数

参 数	D	Co	Ka	K	T _{1/2ka}	T _{1/2K}	TP	Cmax	AuC	Tlog
受试者	(mg)	(nmol/ml)	(h ⁻¹)	(h ⁻¹)	(h)	(h)	(h)	(nmol/ml)	(μ mol/L·h)	(h)
1	150	5.551	0.342	0.303	2.025	2.289	7.089	1.374	18.340	3.98 ₄
2	150	4.664	0.546	0.022	1.269	30.835	7.974	4.261	220.87	1.882
3	150	3.114	1.241	0.050	0.558	13.863	6.280	2.369	62.293	3.584
4	150	8.310	0.620	0.071	1.117	9.749	10.555	4.419	116.91	6.611
5	150	4.224	0.539	0.152	1.286	4.552	9.907	1.275	27.746	6.638
6	150	13.837	0.197	0.060	3.511	11.628	9.062	8.236	232.18	0.370
7	150	12.905	0.201	0.145	3.443	4.783	7.450	5.369	89.071	1.620
8	150	3.967	0.477	0.056	1.452	12.321	9.612	2.573	70.539	4.532
$\bar{X} \pm$		7.109	0.520	0.107	1.833	11.253	8.491	3.735	104.744	3.653
SD		± 4.166	± 0.332	± 0.091	± 1.092	± 8.952	± 1.514	± 2.346	± 81.491	± 2.286

小结与讨论

1. 用维生素C作为维生素E的抗氧化剂而设计的维生素E·C包心片, 在理论上是合理的。而从本实验数据表明, 维生素E胶丸剂比维生素E·C包心片的药-时曲线下面积大, 峰浓度高, 达峰时间略长, 包心片的相

对生物利用度仅为胶丸剂的75.99%。对于这一新制剂, 尚须进一步考察片中滴丸剂自身的生物利用度、维生素C对维生素E的体内过程的影响及维生素E·C包心片的生产工艺。

2. 由表3、4可见, 口服维生素E的体内

表4 第二组受试者单剂量口服维生素E.C包心片的药物动力学参数

参数 受试者	D (mg)	C ₀ (nmol/ml)	K _a (h ⁻¹)	K (h ⁻¹)	T _{1/2} K _a (h)	T _{1/2} K (h)	T _p (h)	C _{max} (nmol/ml)	AuC (μmol/Lh)	Tlog (h)
1	150	2.828	0.429	0.139	1.617	4.977	6.363	1.453	20.311	2.477
2	150	7.466	1.199	0.612	0.578	4.283	5.299	3.647	46.144	3.368
3	150	6.767	0.264	0.084	2.629	8.244	6.366	3.963	80.508	0.000
4	150	5.452	0.149	0.103	4.640	6.744	9.957	2.332	53.051	1.932
5	150	3.738	1.032	0.028	0.671	24.521	6.035	3.233	132.26	2.452
6	150	4.327	0.839	0.039	0.826	17.707	6.779	3.466	110.57	2.947
7	150	2.622	0.390	0.186	1.776	3.725	10.294	0.648	14.092	6.666
8	150	4.510	0.613	0.025	1.130	27.623	7.892	3.821	179.78	2.458
X±		4.714	0.614	0.096	1.733	12.228	7.373	2.820	79.590	2.788
SD		±1.749	±0.376	±0.063	±1.358	±9.652	±1.850	±1.219	±57.817	±1.860

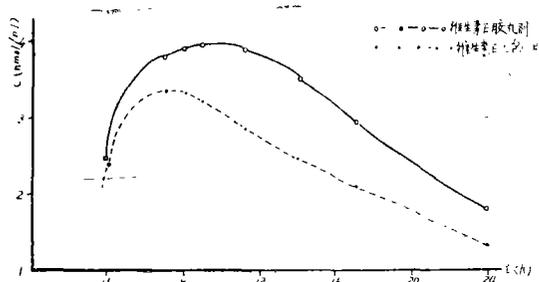


图2 不同剂型的理论药-时曲线

过程个体差异较大。原因可能由于维生素E进入小肠后,部分被水解成生育酚,经胆盐乳化后进入体循环或淋巴循环,维生素E水

解速度与胆汁分泌多少,这可能对维生素E的吸收影响较大。

3. 供试品的两种维生素E制剂,在部分受试者的血浆荧光光谱中出现双波峰,这与文献中动物实验报道结果一致,这可能是由于维生素E的吸收一部分直接进入体循环,而另一部分先经淋巴循环,再进入体循环,两者所经历时间不同所致。

致谢: 西南制药三厂高级工师曾德惠同志对本实验给予了指导和帮助。

香脉灵注射液的研制

解放军第202医院

王慧芬 俞惠然 庞九江
张卫[△] 包霞[○] 刘立红[○]

香脉灵片系由唇形科植物蓝萼香茶菜 *Rabdosia glaucocalyx* (Maxim) Kudo 叶的醇浸膏加工制成,经临床证明为治疗冠心病的有效药物。由于醇浸膏剂在体内吸收缓慢,因此服药后现效时间约需一周左右,有的时间更长。为了提高药物在体内的吸收,加快现效时间,我们对改制成注射液

这一课题进行了实验研究。

一、制备工艺的研究

1. 有效部位的提取

蓝萼香茶叶粗粉以乙醇回流提取三次,提取液以活性炭脱色,醋酸铅溶液除鞣质。回收乙醇后,浓缩至小体积,以乙酸乙酯萃取三次,合并酯层,以醋酸钠溶液洗至碱

△天津第二医学院药学系实习生; ○沈阳药学院中药系实习生