

· 药剂学进展 ·

降酶保肝乳的研制

第二军医大学药学院 马光大 周全 孙福红*
长征医院制剂室 王爱文 孙海英 沈阳

临床用复方乳剂特别是中草药乳剂的研究,由于其成分较复杂,往往难以制得稳定的乳剂,至今报道甚少。现根据临床需要,经过反复探索,研制了复方五味子油乳剂(降酶保肝乳),简要介绍如下。

要制得稳定的乳剂,首先乳化剂的选择是关键。经查阅大量资料,先后选用了豆磷脂、脑磷脂、浓缩磷脂、吐温-80、吐温-20、司盘-80、阿拉伯胶、西黄蓍胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、十二烷基硫酸钠、乳化剂F等十多种乳化剂,并以不同的用量或不同种类乳化剂的配比,试用了五十多个处方,最后筛选出两个较满意的处方,经过各项稳定性指标试验及初步的动物急性毒性试验等证明,本乳剂已初步达到临床前各项试验指标的要求。

一、处方的组成及作用

本乳剂的主要成分有五味子油、黄芪水提液等。

五味子油的主要有效成分为五味子素,有增加中枢神经系统的兴奋性、减轻疲劳、调节胃液分泌、促进胆汁分泌、降低肝炎病人的谷丙转氨酶等功能,主治无黄疸型传染性肝炎、神经衰弱等。

黄芪的有效成分为2',4"-二羟基-5,6-二甲氧基异黄酮,另外尚含氨基酸等。主要有强心、降压、利尿、降血糖等作用,对痢疾杆菌、肺炎双球菌等多种细菌均有抑制作用,并能增强自身免疫力,主治体虚自汗、慢性肾炎、慢性溃疡等。

*本院本科85级毕业实习生

本乳剂对心、肝、肾、肺等有病变的患者均有一定作用,对无黄疸型传染性肝炎患者尤为适用。

二、药品、材料及仪器

1. 五味子油; 2. 黄芪水提液; 3. 豆油; 4. 乳化剂F及辅助乳化剂D; 5. 药用苯甲酸; 6. DS-1型高速组织捣碎器(上海标本模型厂); 7. SHP-1型高压匀浆泵(上海科大); 8. 800型离心沉淀器(上海手术器械厂); 9. Coulter微粒计数器(英国); 10. DDS-11A型电导率仪(上海雷磁仪器厂)。

三、实验内容

(一) 各成分的提取

1. 五味子油的提取: 称取五味子粉5 kg以乙醚为溶剂,用索氏提取器反复提取,回收乙醚后,共得五味子油约500ml。

2. 黄芪液的提取: 称取黄芪36 kg,用水煎三次、合并煎液,用95%乙醇酒沉,回收乙醇、加水至3万ml,加入0.2%苯甲酸作防腐剂。

(二) 乳剂的制备

处方1

| | |
|--------|---------|
| 乳化剂F | 6 g |
| 辅助乳化剂D | 4 g |
| 五味子油 | 2.4 ml |
| 豆油 | 17.6 ml |
| 黄芪水提液 | 33 ml |
| 苯甲酸 | 0.4 g |
| 蒸馏水 | 147 ml |

制法: 将辅助乳化剂D、豆油和五味子

油混合加热溶解,并控制溶液温度在80℃。另将乳化剂F、苯甲酸、蒸馏水混合加热溶解,加入黄芪液并加热至80℃。再将上述二液合并置组织捣碎器中,以12000转/分搅拌2分钟得初乳。共制800ml,将300ml留待做稳定性试验,另将500ml用高压匀浆泵处理(压力600kg/cm²,反复8次)得成品。

处方Ⅱ

| | |
|------|--------|
| 乳化剂F | 6g |
| 五味子油 | 2.4ml |
| 豆油 | 17.6ml |

表1 各配方乳剂的静置稳定性观察情况

| 乳化剂配方 | 组织捣粉器所得初乳 | | 高压匀浆泵所得成品 | |
|----------------|-----------|----|-----------|----|
| | 油析 | 分层 | 油析 | 分层 |
| ①吐温-80+司盘80 | ++ | ++ | + | + |
| ②月桂醇硫酸钠+辅助乳化剂D | + | + | + - | - |
| ③*乳化剂+辅助乳化剂S-5 | + - | - | + - | - |
| ④乳化剂F | + | + | + - | - |
| ⑤乳化剂F+辅助乳化剂D | + | - | - | - |

注:(1)"十、++"表示油析及分层的显著程度;"十一"表示不显著;"-"表示无油析及分层。(2)"*"本方虽好但因粘度太大,流动性差而不可取。

由表1可看出,配方⑤(即处方Ⅰ)为

表2 处方Ⅰ、Ⅱ所得乳剂离心稳定性观察

| 处 方 | 组织捣碎器所得初乳 | | 高压匀浆泵所得成品 | |
|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| | 油 析 | 分 层 | 油 析 | 分 层 |
| 处方Ⅰ | + - | + - | - | - |
| 处方Ⅱ | + - | + - | - | - |

由表2可看出,经高压匀浆泵处理过的乳剂成品比只经组织捣碎器处理的初乳稳定,两处方的成品经离心后均无油析及分层现象,说明质量较好。

3. 乳粒大小的测定:用Coulter计数器测定乳粒大小,计数器操作条件:孔径30μm,电解质0.9%NaCl,取样拨入数子60S,增益1.0。

| | |
|-------|-------|
| 黄芪水提液 | 33 ml |
| 苯甲酸 | 0.4g |
| 蒸馏水 | 147ml |

制法:与处方Ⅰ相同。

两处方所得乳剂较其他处方配制的乳剂稳定(见下述试验)。

(三) 稳定性试验

1. 静置稳定性观察:将初选较稳定的乳化剂配方所得的乳剂在37℃恒温放置一个月后观察分层及油析情况(表1)进行比较。

最好。配方②和④(即处方Ⅱ)也较稳定。

2. 离心稳定性观察:将处方Ⅰ、Ⅱ所得乳剂以4000转/分钟的速度离心15分钟,观察油析及分层情况(表2)。

(1) 将制得的乳剂室温放置一个月,用Coulter计数器测定乳粒大小。

(2) 将制得的乳剂于37℃恒温水浴中放置一个月,用Coulter计数器测定乳粒大小。

(3) 变温试验后乳粒大小的变化:取制得的乳剂50ml,放入100ml盐水瓶中,盖上橡皮塞,置2~5℃环境中,使降温至2~

5℃,取出放入37℃环境中升温至35±2℃,反复进行10次,整个变温操作过程在12小时内完成,并用Coulter计数器测定乳粒大小。

将以上试验后的乳粒大小与试验前成品及初乳的乳粒大小列表比较如表3。

表3 变温试验前后乳粒大小变化情况

| 条 件 | 各粒径范围内粒子的百分含量 | | 平均 粒 径 (μm) | 粒径变化率 (%) |
|-----------------------------------|---------------|------------|----------------|--------------|
| | 0.5~1.0 μm | 1.0~2.0 μm | | |
| 组织捣碎器所得初乳 | 30.44 (%) | 61.50 (%) | 1.39 | — |
| 高压 匀浆 泵 所 得 成 品 | 试验前成品 | 69.28 | 1.0 | — |
| | 室温放置一个月后 | 52.39 | 1.13 | 13 |
| | 37℃放置一个月后 | 46.75 | 1.20 | 20 |
| | 变温试验后 | 68.12 | 30.92 | 1.01 |

可以看出经高压匀浆泵处理后所得的成品乳粒比只经组织捣碎器处理的初乳乳粒小得多,乳剂经静置、变温、恒温放置后,乳粒均略有增大。

乳剂的稳定性。

方法:选定60℃及100℃为加速试验温度,定时取样,应用DDS—11A型电导率仪测定乳剂不同时间的电导率(X),结果见表4。

4. 电导率变化测定:测定乳剂的电导率,可了解乳剂分散度的变化,并以此估量

表4 不同温度下乳剂各时间的电导率测定

| 电导率 (μΩ/cm) | 时间 (小时) | | | | |
|-------------|---------|------|------|------|------|
| | 0 | 1 | 4 | 7 | ∞ |
| 60℃ | 1.17 | 1.22 | 1.23 | 1.25 | 1.25 |
| 100℃ | 1.20 | 1.25 | 1.32 | 1.35 | 1.35 |

由表4可知随着加热时间的延长,乳剂的电导率逐渐上升,并且温度越高电导率变化越大,但本乳剂总变化率较小,表示乳剂较稳定。

连续相中。如果连续相中的某些成分与乳化剂相互作用或影响其均匀分布(如本乳剂黄芪水提液中的多种离子性成分)将使其乳化能力下降,甚至破坏,便出现乳剂分层或油析等现象。因此选择合适的乳化剂是制得稳定的乳剂的关键,这也是制备中草药乳剂中值得研究的课题。本乳剂的制备研究中,选择了乳化剂F,经稳定性试验(见表1)表明是最理想的乳化剂。配方②虽然也较稳定,但月桂醇硫酸钠有溶血作用,故不是很理想。配方①中由于吐温有昙点,并易受离子影响而使昙点下降,故不耐热,是五种配方中最差的。配方③的不足之处前面已有说

(四) 小白鼠急性毒性试验⁽³⁾

取10只体重在18—22g的小白鼠,雌雄各半,按0.4ml/20g的量灌胃给药(该量相当于人耐受量的720倍),观察6天,小白鼠无一死亡,并无其它异常症状。

四、讨 论

1. 乳化剂是形成乳剂的必要条件,它降低了油水间的表面张力,并形成油水间的界面膜层,使形成的乳粒均匀稳定地分布于

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