

高浓度 C_m 为 $10.5\mu\text{g/ml}$, 达峰时间 T_m 为 3.27h , 本品一次服 1.1g 可延效 $12\text{h}^{[19]}$ 。

对乙酰氨基酚微囊是以乙基纤维素为囊材, 采用溶媒蒸发法, 微囊化后一次直接制成的缓释微粒。通过改变操作条件(药物和聚合物投料比, 搅拌速度和乳化剂用量等)可得到不同囊径及释药速度的微囊, 体外溶出试验证实可明显延缓药物释放, DSC扫描表明微囊化对物理化学性质并无影响^[22]。

总之, 近年来对乙酰氨基酚剂型的开发发展迅速, 单方和复方制剂已达40多种, 为此必须注意不同给药途径和不同制剂使用中乙酰氨基酚的总剂量, 以防因急性超剂量或治疗剂量长期使用而引起的毒副反应。

参 考 文 献

[1] Helmut Niederhoff MD et al. Am J Med, 1983, 75(5A):117

- [2] USP XXII. 1990: 12~21
 [3] 中华人民共和国药典(二部).1990, 152
 [4] 洪有采等. 中国医院药学杂志, 1993, 13 (4):162
 [5] 安彩贤等. 中国医药工业杂志, 1991, 22(2):67
 [6] 于宝成等. 中国医药工业杂志, 1989, 20(10):459
 [7] 于宝成等. 中国药学杂志, 1990, 25(1):14
 [8] 洪淳赞等. 延边医学院学报, 1989, 12(2):95
 [10] 孙殿甲等. 新疆医学院学报, 1989, 12(3):167
 [11] 蔡佩钦. 新疆医学院学报, 1989, 12(1):57
 [12] 陈济民等. 沈阳药学院学报, 1986, 3(1):23
 [13] 郭诗玫等. 中国医院药学杂志, 1987, 7(3):137
 [14] 阎政等. 药学通报, 1986, 21(7):387
 [15] 周邦元等. 中国医院药学杂志, 1987, 7(2):49
 [16] 罗秋波等. 新药与临床, 1987, 6(3):186
 [17] CA 1989, 70:22907y
 [18] 陈庆华. 中国药科大学学报, 1988, 79:14
 [19] 褚术铃等. 药学报, 1988, 623
 [20] CA 1973, 78:113226f
 [21] Rak J et al. Farm Ob2, 1979, 48:447
 [22] 陈庆华等. 中国医药工业杂志, 1990, 21(7):300

栓剂基质中睾丸素的体外释放及在男性体内的吸收研究

李坚译 周全校

睾丸素是临床上一种重要的雄性激素, 它在胃肠吸收非常差, 已经证明睾丸素不宜用于口服治疗。Estwood提出, 睾丸素很快被吸收, 然而这种吸收完全无效, 因为这种激素在进入全身循环以前在肝中已经改变。Foss报道, 与甲基睾丸素舌下给药的雄性激素作用相比, 需要两倍之多的睾丸素。最近有人证明, 为了达到口服给药的临床效果, 需要 400mg 睾丸素的高剂量。另一研究表明, 当用聚乙烯二醇6000(polyethylene glycol 6000; PEG6000) 和脂质生物表面活性剂配合的分散体给药时, 原制剂的非活性睾

丸素显著减少。对于一个难溶解的药物, 以惰性载体(如尿素、琥珀酸)与药物制成固体分散体和低共熔混合物, 可以增强药物的吸收和溶解。以前的研究已经论述了这些系统在体外的溶出特性。在一项体内研究中发现, 用 PEG—6000 为载体的灰黄霉素分散体人口服给药后, 药物被迅速、完全地吸收。另一项研究同时表明, 家兔直肠给药后, PEG1000基质中的消炎痛的生物利用度大大提高。

在睾丸素治疗提出时, 非胃肠道给药是最常用的。原制剂的非活性说明这种激素口

服无效。这项研究的目的在于研究不同栓剂组或中的睾丸素的直肠吸收效果。用这些样品评价了体外扩散速率,并选用栓剂作了体内直肠吸收的研究。测定游离睾丸素和它在尿中的主要代谢物的量用于评价三个男性直肠吸收效能。

实验部分

一、原材料:以下原料均为商品原料。

睾丸素NF、雄甾酮、本胆烷醇酮、聚氧乙烯(20)十六烷基醚[POE(20)cetyl ether]、聚氧乙烯(2)硬脂酰醚[POE(2)stearyl ether)、可可树油NF(基质A)、脂肪

酸酯(C₁₀~C₁₈) (基质B)、聚乙烯二醇 1000 (PEG1000)(基质C)、β-葡萄糖醛酸酶; 渗析管。所有试剂均为分析纯或化学纯。

二、实验装置

分光光度计、连有一台电子积分仪的气相色谱、栓剂硬度测试仪。

三、栓剂的制备

依据栓剂的组成配方(表1),用一个金属模型熔融法制备栓剂。测定基质A、B、C中药物的置换值,从而计算出每一配方中睾丸素的量。

表1

处方的组成

组	样品中各组成的量														
	% (W/W)														
	A系列				B系列				C系列						
成	A	A-1a	A-1b	A-1c	A-2a	A-2b	A-2c	B	B-1a	B-1b	B-1c	B-2a	B-2b	B-2c	C
睾丸素	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
POE(20)cetyl ether	—	2.0	4.0	6.0	—	—	—	—	2.0	4.0	6.0	—	—	—	—
POE(2)stearyl ether	—	—	—	—	2.0	4.0	6.0	—	—	—	—	2.0	4.0	6.0	—
可可油	97.5	95.5	93.5	91.5	95.5	93.5	91.5	—	—	—	—	—	—	—	—
脂肪酸酯(C ₁₀ ~C ₁₈)	—	—	—	—	—	—	—	97.5	95.5	93.5	91.5	95.5	93.5	91.5	—
PEG1000 ^c	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	.5

a. POE(20)cetyl ether 聚氧乙烯(20)十六烷基醚

b. POE(2)stearyl ether 聚氧乙烯(2)硬脂酰醚

c. PEG1000 聚乙烯二醇1000

四、重量差异试验

20个随机选择的各种基质的栓剂分别称重,测定每一配方的平均重量和百分偏差。

五、含量均匀

尽管USP没有详细说明栓剂的含量均匀度测定,但可以测定每组样品的相对效能。从每个配方中,随机挑选三个栓剂,分别测定睾丸素的含量。每个样品称重后,熔化,再用3个分液漏斗以3个容量为20ml的甲醇提取药物,提取物合并用纯水洗涤三

次。然后,在一个100ml的容量瓶中,取1ml甲醇提取液用纯水稀释定容,于248nm处用分光光度计测定吸收率,同时测定每种基质空白栓剂的吸收率。发现在此波长没有一种载体对吸收率产生干扰。样品的睾丸素浓度用预先制好的标准曲线测定。

六、熔点范围

熔点范围是指将栓剂浸泡在恒温水浴中完全熔化或分散的时间测定。每种栓剂样品置于渗析管中(15cm长),然后用棉线缠住

两端。在温度维持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的水浴中插一支温度计,尽量和每管中的样品接触。在这项试验中,所有实例的熔点范围为 $35 \sim 37^\circ\text{C}$ 。

七、睾丸素的测定步骤

在纯水中溶解的睾丸素对应波长的吸收率显示,在 248nm 处有最大吸收值。 $1 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ 浓度的睾丸素吸收度遵循 Bear 定律。在测定睾丸素在纯水中的稳定性实验中, 37°C 、 24h 后,未发现效能的改变。

八、扩散实验

扩散实验可渗析法。用浸泡在纯水中一

个晚上的渗析管制备渗析袋。把栓剂样品放入洗净的试管中,并用棉线缠住每边。然后,把它们竖直悬浮在含有 200ml 纯蒸馏水(扩散媒介)的 400ml 烧瓶中,置于温度维持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的水浴中。在整个过程中,不水搅拌扩散介质。在前二个小时里每隔半小时取样一次,然后在后四小时中每隔一小时取样一次,进行测定。每次取样后补充等体积的纯蒸馏水。在 248nm 处,用分光光度计测定、分析样品,由标准曲线测定睾丸素的浓度。

表2 不同组成中睾丸素的体外释放

样 品	药 物 释 放 量 (mg/h)							
	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0
A	0.15	0.30	0.45	0.55	0.62	0.72	0.80	0.90
A-1a	0.20	0.30	0.40	0.52	0.70	0.85	1.05	1.12
A-1b	0.22	0.35	0.52	0.65	0.88	1.05	1.28	1.35
A-1c	0.15	0.30	0.45	0.55	0.72	0.88	1.10	1.20
A-2a	0.20	0.32	0.49	0.55	0.70	0.76	0.88	1.00
A-2b	0.20	0.32	0.49	0.65	0.88	1.12	1.28	1.45
A-2c	0.15	0.25	0.40	0.49	0.70	0.76	1.05	1.10
B	0.09	0.20	0.25	0.35	0.52	0.72	0.80	0.90
B-1a	0.16	0.30	0.45	0.55	0.72	0.95	1.10	1.25
B-1b	0.10	0.30	0.76	1.20	1.72	2.09	2.22	2.45
B-1c	0.10	0.22	0.49	0.62	0.72	0.90	1.05	1.17
B-2a	0.09	0.20	0.32	0.45	0.55	0.70	0.85	0.95
B-2b	0.10	0.25	0.35	0.45	0.60	0.76	1.05	1.35
B-2c	0.09	0.15	0.22	0.25	0.35	0.45	0.55	0.65
C	0.32	0.60	0.95	1.28	1.80	2.15	2.35	2.45

九、直肠吸收实验

在三个年龄为 $25 \sim 30$ 岁的健康男性中测定被选择的试验样品,每个样品测 3 次。每次栓剂的直肠给药,睾丸素的量均为 50mg , 隔一晚一次。每一剂量后, 24 小时收集尿样,混合后再冷冻,直到测定。舍去 1 周中

这些剂量中的最低量。每次用等量的睾丸素硬明胶胶囊口服作为对照,用以比较。用一个发表的测定步骤,测定尿中游离的睾丸素和它的主要代谢物(雄甾酮和本胆烷醇酮)的量,作为直肠吸收效果的计量方法。

表3 对三个男性对象用被选栓剂直肠给药后,尿中睾丸素及其主要代谢物的重回收尿。

样品	项目	重回收量(mg/h)		
		A + E	T	A + E : T
对照组	1	13.77	0.10	
	2	16.76	0.12	
	3	15.34	0.35	
A-1b	1	9.02	2.84	81.0:1
	2	8.89	3.60	
	3	9.35	2.78	
A-1c	1	9.10	3.10	3.0:1
	2	8.73	2.83	
	3	7.85	3.68	
A-2a	1	8.43	2.10	2.9:1
	2	8.34	2.88	
	3	9.63	1.98	
c	1	8.64	2.22	4.8:1
	2	10.40	1.74	
	3	9.55	1.98	
B-1b	1	8.41	3.31	2.5:1
	2	9.47	3.52	
	3	7.72	3.35	
1-1c	1	8.53	3.40	2.6:1
	2	8.10	2.92	
	3	8.99	3.55	
B-2a	1	8.55	3.60	3.4:1
	2	8.54	3.27	
	3	9.47	2.77	
B-2c	1	9.47	7.68	5.2:1
	2	9.10	3.27	
	3	9.86	2.37	
B-2a	1	9.47	2.77	3.9:1
	2	9.85	1.95	
	3	11.10	2.41	
B-2c	1	10.40	1.64	3.9:1
	2	10.45	2.00	
	3	8.24	1.91	
B-2c	1	10.30	2.44	3.9:1
	2	8.11	2.00	
	3	8.30	2.10	

结果与讨论

制备栓剂过程中,在精确取量上会遇到一些困难。这是因为一个特殊模型制备的栓剂体积相同,但其重量可能不同。药物的密度往往会因为标准模型用的基质密度不同而不同。因此,在栓剂的制备中,药物的置换值十分重要。测得基质A、B、C中睾丸素的置换值分别为2.16、3.04和0.96。

从睾丸素含量为50mg的配方系列中任选10个栓剂,进行测定,重量差异结果均不超过 $\pm 1.3\%$ 。尽管USP未详细指出栓剂的含量均匀标准,也测定每组样品,含量均为标示量的 $100 \pm 10\%$ 。因为栓剂的熔点对药物的释放影响很大,因此所有样品均进行熔点范围测定,结果都在 $35 \sim 37^\circ\text{C}$ 的范围内。同时,测定每个配方系列的压力负荷,A系列为 $0.6 \sim 2.8\text{kg}$,B系列为 $1.2 \sim 5.3\text{kg}$,C系列为 $0.3 \sim 1.0\text{kg}$ 。这些结果表明,以基质C为原料制备的样品是最软的栓剂。

扩散试验。如表2所示,在没有表面活性剂的脂肪基质A和基质B中,6h后只有0.9mg睾丸素释放出来。加入合成的表面活性剂后,仅稍微增强药物的释放。在这些栓剂中,发现样品A-2b、B-1b从脂肪基质中的释放量显著增加。当然,由PEG1000制成的样品C,药物的释放量最佳。样品C的睾丸素的高释放量可能与药物在基质中溶解有关。

直肠吸收实验。依据表2的溶出数据,基质A中的样品A-1b、A-1c、A-2a,基质B中的样品B-1b、B-1c、B-2a、B-2c和样品c可选用于3个男性的直肠吸收实验。尿的排泄数据见表3,用一个50mg普通粒度的睾丸素的口服剂量作为对照。配方组尿中的游离睾丸素的平均回收量为0.10mg。含有4%POE(20)cetyl ether的A基质,B基质(样品A-1b、B-1b)产生的睾丸素回收量分别为3.10mg和3.27mg。这说明,与对照相比,药物的生物利用制增长了310~320

倍。如预先体外测定的实验数据表明, 睾丸素的最佳回收量为样品C(i.e. 3.30mg)。代谢物的重吸收量相应地增加。代谢物(雄甾酮、本胆烷醇酮)与睾丸素的比率关系表明样品的有效吸收显著减少。与对照的比例为81:1, 而就样品C而言, 这个比例减少到25:1。

这个初步直肠吸收研究的结果与体外测得的数据有很好的统计相关性。 $(P \leq 0.001)$ 。

这些数据证明, 与口服对照相比, 被选用的栓剂样品可以给出显著较高的纯睾丸素的量。尽管用PEG1000作为栓剂载体有明显的优点, 但当考虑采用脂质基质配方时, 可以选用4%POE(20)octyl ether的A基质、B基质。

[J Pharm Sci《药学科学杂志》1993, 83(4) 369~391(英文)]

人血白蛋白注射液变色原因的分析

上海市松江医疗器械检验所(上海 201600) 陆道生

以健康人血清为原料, 用利凡诺法提取人血的蛋白, 制成注射液, 具有方法简便, 不需复杂的设备和条件, 生产周期短等优点。因此, 在我国很多生物制品研究所及省市一级中心血站, 都已推广应用。

近来, 我们发现上海生物制品研究所生产的人血白蛋白注射液(批号为921215及930303), 外观为淡黄绿色略带粘稠状的澄明液体。以往, 我们也发现成都生物制品研究所, 上海市中心血站, 南京市及杭州市中心血站等单位生产的人血白蛋白注射液的部分批号产品, 也出现同样情况。这与中国药典(1990年版)规定的人血白蛋白为黄色或淡黄棕色略带粘稠状的澄明液体(1990年版), 殊有不同。结合我们过去在人血白蛋白制备过程中也遇到类似问题, 可见, 人血白蛋白注射液有时出现黄绿色, 是一个带有普遍性而又急待解决的问题。

我们认为, 注射液色泽变化与生产工艺控制条件有关, 为坚持药典标准, 我们从注射液外观色泽变化与生产工艺控制条件的关系, 以及防止方法作粗浅探讨, 供同道参考。

一 利凡诺法反应原理

利凡诺法分离血清白蛋白的反应原理为: 当溶液pH超过8.8, 利凡诺解离成吡啶衍生物的单价阳离子, 与血清中以白蛋白为代表的原有较高负电荷的多价阴离子结合, 形成一个鲜橙色很稳定的粘稠状沉淀; 又利用氯化钠使与利凡诺生成氯化氨基吡啶生物碱沉淀, 而白蛋白溶于溶液中, 达到利凡诺与白蛋白分离的目的。通过多次络合分离, 而提取纯净的白蛋白溶液。然后测定溶液中白蛋白含量, 以适量灭菌注射用水稀释, 经澄清、除菌, 制成适当浓度的人血白蛋白注射液。