

于体内形成脉冲释药峰。体外释药时滞仅与处方组成有关而和释放介质无关。稳定性实验表明研制的控释片在 37℃, RH75% 的条件下保存 3mo, 其含量、释放特征、时滞、硬度、脆碎度均无明显变化。

4 结语

近年来时辰治疗学的兴起, 使得脉冲给药制剂成为药物新剂型开发的热点之一, 在国外已有大量有关脉冲式控释药给药系统的研究报道, 而国内报道的数量有限, 研究的水平也不够全面深入, 多数研究仅限于体外实验和动物实验, 只有邹豪等报道的维拉帕米脉冲片和陈燕忠等报道的法莫替丁脉冲控释胶囊剂进行了初步的人体内研究。因此国内对于脉冲给药系统及其制剂的研究还有待于进一步加强。

参考文献

- [1] 邹豪. 口服脉冲和定时释药系统[J]. 国外医药, 药学分册, 1999, 26(1): 33.
- [2] 郭涛. 介绍几种定时释药系统研究近况[J]. 中国药师, 1999, 2(5): 237
- [3] 张静, 平其能. 口服脉冲释药系统[J]. 药学进展, 1999, 23(5): 265.
- [4] 范田园. 脉冲给药系统[J]. 国外医药, 药学分册, 1999, 26

- (1): 29
- [5] 范田园, 王杰, 魏树礼. 阿司匹林包衣脉冲片剂的研究[J]. 北京医科大学学报, 2000, 32(3): 232
- [6] 陈燕忠, 岗艳云, 金志忠, 等. 法莫替丁脉冲控释胶囊剂的研究[J]. 中国药科大学学报, 1997, 28(3): 150
- [7] 杨正管. 茶碱脉冲式控释微丸的制备[J]. 解放军药学报, 2000, 16(1): 17
- [8] 郝钦, 岗艳云, 朱家璧. 硝酸异山梨酯脉冲控释微丸的研制[J]. 中国医药工业杂志, 1990, 30(3): 110.
- [9] 邹豪, 马伯良, 郭涛, 等. 盐酸维拉帕米脉冲控释片的研究[J]. 药学报, 1999, 34(11): 862
- [10] 邹豪, 蒋雪涛, 郭涛. 盐酸维拉帕米脉冲控释片的理化性质的研究[J]. 解放军药学报, 2000, 16(5): 236
- [11] 邹豪, 蒋雪涛, 马伯良, 等. 影响盐酸维拉帕米脉冲控释片体外“时滞”的因素考察[J]. 中国现代应用药学杂志, 2000, 17(6): 450.
- [12] 范田园, 魏树礼, 相小强, 等. 盐酸地尔硫卓压制包衣脉冲片的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(5): 317.
- [13] 郭涛, 周俭平, 隋因, 等. 硫酸沙丁胺醇脉冲片的制备及体外释放度研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(6): 388.
- [14] 杨正管, 朱家璧, 刘锡君, 等. 茶碱脉冲式控释片的研制[J]. 中国医院药学杂志 1998, 18(1): 483.

收稿日期: 2002-02-19

脑精素的研制及其临床疗效观察

姜铁夫, 佟志清, 汪宇, 曹炳星, 刘琛(中国人民解放军第四六三医院, 药剂科 沈阳 110042)

摘要 目的: 研究脑精素的制备工艺以及脑精素治疗脑功能障碍 900 例疗效分析。方法: 从脑精素制备工艺、质量标准、疗效观察三方面进行研究。结果和结论: 脑精素作为小分子多肽类生化制剂, 治疗脑功能障碍患者总有效率 88.1%。

关键词 脑精素; 制备工艺; 疗效观察

中图分类号: R945

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2002)04-0213-02

脑精素注射液是从健康乳牛脑组织中提取的具有生物活性的多肽类物质制成的无菌注射液, 并含有人体所必需的氨基酸, 能够有效地影响蛋白质的合成和神经原呼吸链, 同时不断激发激素的复合产生, 以保护中枢神经系统不受毒物损害。本品能明显加快葡萄糖通过血脑屏障的过程, 具有改善神经系统营养, 增强脑细胞活性, 促进脑细胞再生等作用, 适用于脑血管疾病, 用于治疗脑梗塞、头痛、神经衰弱、颅脑外伤后遗症, 老年性痴呆及弱智儿童的记忆功能障碍等。并对高血压脑出血(HCH)有明显治疗作用^[1]。

脑精素注射液 1994 年在我院应用收到较好治

疗效果, 毒性试验以 100mg·kg⁻¹ 体重小鼠尾静脉注射药物, 连续观察 7d, 实验结果小鼠全部存活。该药于 1995 年被批准制剂号为军制(1995) FM53005 号。该药在我院应用八年多来取得了较好的治疗效果。

1 脑精素制备工艺^[2,3]

采集新宰杀(离体 4h 内)的健康乳牛脑, 在洁净室内用清水冲洗干净, 再用纯化水、生理盐水充分洗净, 沥干称重。用消毒器皿剔除脂肪及筋膜后, 加适量纯化水(1:1), 于电动组织匀浆器中匀浆。匀浆液置 -30℃ 冰箱, 反复冻融 3~7 次, 10℃ 以下将组织超滤, 超滤过程不超过 24h, 收获分子量 < 10

000 道尔顿的超滤液。从超滤液中取样,测定多肽含量,调整含量及 pH 值,配制成多肽含量 $2\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1} \pm 20\%$ 的脑精素制剂。

2 脑精素质量标准^[4]

2.1 鉴别 取本品 2ml,加双缩脲试剂(取硫酸铜($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)0.75g 和酒石酸钾钠($\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)3g,加水 250ml 溶解后,在搅拌下加入 10% 氢氧化钠溶液 150ml,并用水稀释至 500ml,贮存于内壁涂有石蜡的瓶中)4ml,应显紫红色。

2.2 pH 值 应为 5.5~7.5。

2.3 折光率 本品的折光率为 1.330~1.342。

2.4 蛋白质 取本品 5ml,加入 20% 磺基水杨酸 1ml,混匀,溶液应澄清,不得发生沉淀。

2.5 含量测定 游离氨基酸:精密量取本品 2ml 于离心管中,加入 10% 磺基水杨酸溶 2ml,混匀,10 000r/min,离心 15min,提取上清液用 0.3 μm 微孔滤膜滤过。取续滤液 2ml 加水稀释至 150ml,混匀,与氨基酸对照品溶液用高效液相色谱氨基酸分析系统测定,按外标法分别计算每 1ml 中含游离氨基酸的总量,即得。

多肽含量:取样品 2 支,加水稀释,制成每 1ml 中约含多肽 60 μg 的溶液。取大小相同试管 2 支,各精密加入样品液 0.70ml 及水 0.90ml,再精密加 Folin-酚试剂 A4.0ml,摇匀,室温放置 10min 后,各精密加入 Folin-酚试剂 B0.4ml 摇匀,上塞,30 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴保温 30min,冷却后在 660nm 的波长处测定吸收度,在标准曲线上查得样品中多肽含量。

其他:应符合注射剂项下有关的各项规定(中国药典 2000 年版二部附录 IB)。

3 临床疗效观察

为了探讨脑精素对神经系统疾病的临床治疗效果,我院自 1997 年 8 月至 1999 年 8 月观察脑精素临床治疗脑功能障碍患者 900 例,疗效结果现报告如下:

3.1 一般资料 本组 900 例患者,男 480 例,女 420 例;其中脑梗塞 660 例,脑出血 150 例,脑萎缩 90 例;年龄最小 45 岁,最大 86 岁,平均 61.6 岁。

3.2 治疗方法 脑精素 10ml 溶于生理盐水或 5% 葡萄糖注射液中,静滴,90min 滴完。每日 1 次,10d 为 1 疗程,停药 7d 后,再进行第 2 个疗程。本组使用 4 个疗程者 720 例,3 个疗程者 180 例。

3.3 疗效评定标准 显效:用药后症状、体征消失,随访 6mo 无复发。有效:用药后症状减轻,体征缓解。无效:用药后症状、体征无变化或有副作用而停

药。

3.4 结果

3.4.1 脑梗塞疗效观察 本组病例治疗前患有不同程度的健忘、言语困难、头痛、头晕、耳鸣、夜间入睡困难、肢体麻木、肌张力增强,肌力 I~III $^{\circ}$ 不等。治疗一个疗程后患者自觉症状有好转,体征无明显改善,第 2、3 个疗程后,患者记忆力、言语能力增强、头痛、头晕、耳鸣基本消失,夜间入睡容易,睡眠质量好。

3.4.2 脑出血发作的疗效观察 本组病例治疗前有反复发作的头痛、头晕、恶心、呕吐、一过性复视,并伴有偏身感觉减退及一侧肢体活动不灵。治疗后,上述症状完全消失,偏身感觉及肢体活动恢复正常。结果见表 1。

表 1 900 例脑功能障碍患者疗效观察结果分析

组别	例数	显效	有效	无效	有效率(%)
脑梗塞	660	227	361	72	89.1
脑出血	150	60	90	0	100
脑萎缩	90	9	46	35	61
合计	900	296	497	107	88.1

4 讨论

脑精素是从健康乳牛脑组织中提取具有生物活性的多肽类物质而制成的无菌注射液。具有改善神经系统营养,增强脑细胞活性,促进脑细胞再生等作用。研究表明脑精素主要由含磷酸二酯的多肽类物质组成,具有数十种小分子物质,如多种游离氨基酸、多肽、多核苷酸等,这些小分子物质的分子量均小于 10 000 道尔顿。因此,通常认为脑精素属小分子多肽类制剂。

本文对 900 例脑功能障碍患者的疗效观察,具有以下特点:①脑精素对脑组织无器质性病变的脑功能障碍治疗效果好,主要表现为使用疗程短、症状、体征消失快;本组 900 例患者,总治愈 296 例,治愈率为 33%,对其远期治疗效果有待进一步探讨。②脑精素对脑组织有器质性病变的脑功能障碍,虽不能使患者的症状、体征消失,但其对病情的缓解程度仍令人满意。③脑精素治疗 900 例患者中,尚未发现不良反应。

参考文献:

- [1] Ebewe Arzneimittel GmbH. Celebrosyn 说明书. Austria.
- [2] 许俊,张天民. 生化制剂研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 1989,5(3):31.
- [3] 李佳菇,杨任民. 胸腺素制备工艺研究[J]. 中国生化药物杂志,1991,6(2):47.
- [4] 周如真. 胸腺激素的研究与质量检验技术[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994. 131.

收稿日期:2002-02-29