

线回归, 得

$$\lg C = -1.9439 \times 10^{-4} t + 2.0008$$

$$(|r| = 0.9959),$$

$$K_{25^{\circ}\text{C}} = 2.303 \times (-1.9439 \times 10^{-4})$$

$$= -1.1768 \times 10^{-4} \text{d}^{-1},$$

$$\text{故 } \tau_{0.9}^{25^{\circ}\text{C}} = 0.1054 / 4.4768 \times 10^{-4} \\ = 235 \text{d}.$$

(四) 三种方法测定结果比较

将初均速法、单测点法和留样观察法测定的 ACD 贮存期列表, 见表 5。

表 5 三种方法测定的 ACD 贮存期比较表

活化能(kcal·mol ⁻¹)		室温贮存期($\tau_{0.9}^{25^{\circ}\text{C}}$)		
初均速法	单测点法	初均速法	单测点法	留样观察法
5.628	5.567	221d	231 d	235 d

小结

1. 本实验在测定了枸橼酸钠的分解反应为伪一级反应的基础上, 按初均速法, 单测点法和留样观察法测定 ACD 在 20°C 下的贮存期约为 9 个月, 在 25°C 的贮存期约为 7 个月, 三种测定方法所得结果基本一致。本实验为该制剂的配制和贮存提供了理论依据, 对临床安全用药有重要指导价值。

2. 初均速法和单测点法预测药物的稳定性, 是在多个加速温度下测定药物分解的初均速和分解速度常数, 可排除反应后期副

反应的干扰, 同时由于加速破坏的温度数增加, 保证了测定结果的可靠性^[2]。

3. 实验表明, ACD 加热分解后, PH 值呈下降趋势, 下降值与受热时间, 温度成正比。加热后颜色变深, 呈浅黄色至黄色, 此可能系其中葡萄糖分解之故。

参 考 文 献

- [1] 袁贇中, 韦文瑞. 药学通报, 1981, 16(7): 10
[2] 庞貽慈, 鲁纯素编. 药物稳定性预测方法. 第 1 版. 北京: 工人卫生出版社, 1984. 76

顺铂苯乙炔微囊的研制

浙江省人民医院(杭州 310014) 陆文光 杨继明

顺铂的抗癌效果已为国内外学者所肯定, 我院以顺铂为主药给晚期癌症作介入治疗的人次已经数以千计, 并取得了良好的成绩。中国科学院合成了顺铂的有机复合物^[1], 其微粒在我院用于 13 例合并咯血的肺癌, 疗效明显^[2]。

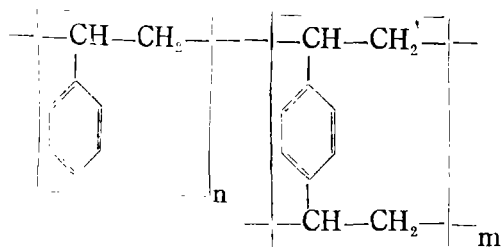
为了将顺铂制成靶向制剂, 提高靶组织周围的药物浓度, 延长在肿瘤附近的药物停留时间使它缓慢释放而增强效果, 又为了控

制血液中顺铂浓度减少身体其他部位的药量而降低其不良反应, 再结合上述微粒的优点, 我们研制了顺铂苯乙炔微囊。通过体外溶出度试验, 药代动力学研究以及对几种癌症的介入疗法和体腔灌注的初步临床观察, 笔者认为此制剂是颇有前途的。

一、微囊的骨架材料

由苯乙烯和二乙烯苯共聚而成的高分子聚合物大孔吸附树脂为骨架材料, 其基本化

学结构为:



本制剂所选树脂为乳白色圆珠小球体,孔径 $1\mu\text{m}$,比表面积 $170\sim 220\text{m}^2/\text{g}$ 。

大孔吸附树脂的处理:将树脂再次通过 60 目和 200 目筛,使树脂选在此两种筛之间的粒度为 $70\sim 355\mu\text{m}$,浸入 75% 乙醇内,用力搅拌,使混悬液在玻璃烧杯中定向旋转,弃去表面漂浮部分和底部下沉较快部分,取中上部分的树脂又用醇处理多次,然后改用蒸馏水反复浸泡,滤去水后放入真空干燥器内,在 105°C 减压干燥,再移放于干燥器内备用。

囊材的毒性限度试验 取小白鼠 40 只,体重 $18\sim 22\text{g}$,雌雄各半,每只腹腔注射大孔吸附树脂 40mg ,结果无任何中毒反应。

用上述试验后的部分小白鼠作繁殖,最多有一胎生 12 只的,且全部成活,再用第二代、第三代的小白鼠各 40 只重复进行上述试验,均未见有毒性反应。

二、微囊制备方法

顺铂用二甲基亚砷溶解,加入经上述方法处理后的干燥大孔吸附树脂,搅拌均匀,真空干燥,用二氯甲烷处理,干燥后备用。

按照《中国药典》1990 版含量测定方法定量后,分装成 $50\text{mg}/\text{支}$, $100\text{mg}/\text{支}$ (顺铂含量)固体安瓿。

成品进行各项检验。

三、体外溶出度试验

在玻璃烧杯内,将磷酸缓冲液 1000ml 调整 PH 至 7.4,加入吐温-80 1.0g ,在 $37\pm 1^\circ\text{C}$ 以每分钟 250 转左右搅拌,加入顺铂苯乙烯微囊适量 (内含顺铂 100mg),自将顺铂微囊浸入缓冲液内开始计算时间,分

别在 $0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24, 48\text{h}$ 取样,用无火焰原子吸收法则定顺铂浓度,所测数据按照 Higuchi 公式: $Q = K\sqrt{t}$ (Q 为累积溶出百分比, t 为时间) 处理。结果 T_{50} 为 $7.24\pm 1.54 (X\pm SD)$ 。48 小时溶出 83% ^[3]。

四、家兔门静脉化疗栓塞的实验研究

用家兔 11 只体重 2.7kg 左右, A 组 5 只经右侧耳缘静脉注入顺铂针剂 10mg , B 组 6 只全麻剖腹分离肠系膜上静脉,插一小导管至门静脉分支,注射顺铂苯乙烯微囊 17mg (含顺铂 10mg)。注射后分别在 $0.25, 0.5, 1, 1.5, 4, 8, 12, 25, 48, 72$ 小时取血样,用无火焰原子吸收光谱测定血药浓度,数据经计算机处理,取得一系列药代动力学参数,其中 A 与 B 组的 $t_{1/2\alpha}$ 分别为 0.277 ± 0.049 和 1.201 ± 0.145 小时, $t_{1/2\beta}$ 分别为 32.833 ± 13.098 和 47.56 ± 5.78 小时。

五、临床上的初步观察

本制剂在临床上至今已用了上百个人次,一般用于在 X 光严密监视下以动脉插管灌注法治疗晚期肝癌、肺癌等。据 20 例晚期肝癌患者统计,肿块缩小 50% 以上的患者占 40%,缩小 25—50% 的占 27%^[4]。又据 14 例晚期肝癌病人的效果观察,存活 3 个月达 100%, 6 个月为 83%, 8 个月为 62%。

此外,还将顺铂苯乙烯微囊作淋巴腔、胸腔及腹腔注射治疗肿瘤,其疗效观察正在进行中。

六、讨论

1. 选择聚苯乙烯的大孔吸附树脂作为载体的理由是 ① 易得价廉。② 产品定型,资料较齐全,物理化学数据较可靠。③ 形状为圆珠状球体,在导管内容易流动,在小动脉末梢可栓塞彻底。④ 该树脂孔多隙大,孔径大于 $1\mu\text{m}$,比表面积为 $170\sim 220\text{m}^2/\text{g}$ 。内容量大,本微囊可含顺铂 60% 以上。⑤

化学性能稳定,主药粉末填充其里,保存时间应当比单独顺铂粉末更久。

2. 安全无毒。除上述毒性试验证明无毒外,聚苯乙烯树脂在国内外有过药用的历史,如美国有 Amberlit 等类药物出售^[5,6]。国内也有人将聚苯乙烯作为接骨材料使用。况且本微囊的治疗剂量很小,仅以 mg 计算,每次用药间隔常为一个月以上,笔者认为安全的。

3. 在研制过程中,我们采用过其他多种囊材,但产品的规格等质量指标不易稳定,而且生产过程中主药损失较多,成本甚大。今用填充法制备,几乎可将全部顺铂装入囊内。

4. 由于本制剂的研究服务对象是癌症患者,且以动脉为给药途径,微囊利用血流到达小动脉末梢而栓塞,所以本微囊大小均在 50 μm 以上,目的是不让它到达毛细血

管。但由于癌组织生命力极强。栓塞后仍不易坏死是因为机体又会形成侧支循环,继续给肿瘤组织供血。如果采用能生物降解的材料,那么降解后被栓塞的动脉会重新供血,加上新形成的侧支小动脉,岂不是供血通道更多了。这也是我们认为应该给以永久性栓塞的理由。

至于其他体腔注射,因材料的量很小,停留体内影响更不会太大。

参 考 资 料

- [1] Wang Zhuting et al. Chinese Journal of Polymer Science, 1987,4:359
- [2] 刘平等. 影像医学, 1990,3(2):45
- [3] 陆文光等. 浙江省人民医院院刊, 1990,3:109
- [4] 王秀良. 中国抗癌报, 1990,102 期
- [5] 冯建章. 中华内科杂志, 1955, 3(1):62
- [6] 张世道. 中华内科杂志, 1955,3(1):66

· 出版信息 ·

《药物的毒副反应及解救》出版

随着医学科学飞速发展,临床用药的品种日益增多,社会与家庭滥用药品现象屡见不鲜,因而药物中毒及各种不良反应日趋严重。如何在临床上和家庭中及时有效地抢救中毒病人及处理药物发生的不良反应和副作用,是当前摆在广大医药工作者和社会家庭面前的一个重要课题。

本书汇编了常用药物 400 余种,共 26 万字。内容包括药物的作用和用途、用法与用量、不良反应、中毒临床表现、中毒解救、注意等,尤其对“中毒解救”的内容、方法作了详尽地解答。本书内容丰富,深入浅出,通俗易懂,是一本专业性、通俗性、实用性

较强的参考工具书,适合于医院医药工作者、医药院校学员和家庭阅读。

本书由葛洪海、钱月中等主编,第二军医大学张紫洞教授主审。济南出版社出版。32 开本,半精装。定价:7.5 元(含邮资费)。

邮购地址:山东省济南市经十路 652 号济南军区药品检验所

联系人:钱月中。邮政编码:250022。

征订单函索即寄。