

· 药剂学进展 ·

复方氨基酸冲剂(肝氨要素)的研制及临床应用

第二军医大学药学院(上海 200433) 周 全 马光大

复方氨基酸冲剂(肝氨要素)是以大豆高支低芳氨基酸混合物、多种维生素、微量原素为主要成分配制的供冲服用的颗粒制剂,主要用于肝功能不全患者改善肝功能、防治肝性脑病以及促进肝脏手术患者的康复。

一、研制复方氨基酸冲剂的依据和概况

研制本制剂的主要依据是肝性脑病的氨基酸不平衡学说,认为在肝功能障碍时,血浆氨基酸模式发生严重紊乱,其特点是芳香族氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸)浓度升高,支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)浓度减少,造成支链氨基酸与芳香氨基酸克分子比(支/芳比)明显降低。由于芳香族氨基酸通过血脑屏障时与支链氨基酸相拮抗,因此血中支/芳比下降可引起芳香族氨基酸进入脑组织量增多,从而产生结构上与正常神经递质类似的假神经递质,其量过高时,可取代正常的神经递质干扰脑神经细胞的正常功能,随即产生一系列脑功能失常的神经精神症状和昏迷,即临床所谓的肝性脑病或肝昏迷。因此,按此发病机理,纠正血浆氨基酸谱混乱,特别是提高血中支/芳比,能有效地防治肝性脑病的发生和发展。^[1-3]

此外肝功能不全患者也常伴有其他营养素,如维生素和微量原素的缺乏。这在目前多数肝病氨基酸制剂中尚未解决这一问题。根据上述临床要求,选择了众多各具理化特性的药物进行了复方氨基酸冲剂的配方和工艺设计。自 1986 年 10 月以来,我们已进行了样品试制和稳定性试验、动物试验,并经临床 1000 多例试用,取得了满意的结果。

二、复方氨基酸冲剂的制备

(一) 处方组成

大豆高支低芳氨基酸混合物	2—3%
碳水化合物	93—95%
脂肪	3—4%
混合维生素	0.1%
微量原素	0.01%

大豆高支低芳混合物含 17 种氨基酸,含量达 50% 以上,支链氨基酸与芳香族氨基酸克分子比在 3/7 以上。

(二) 配制要点

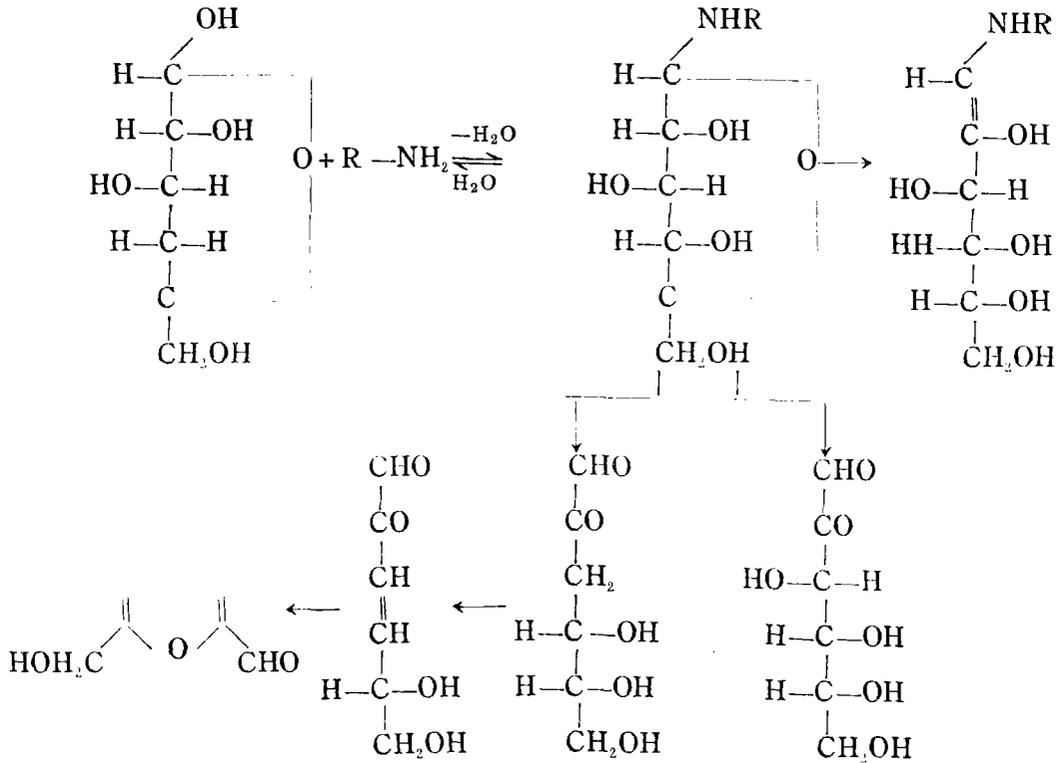
由于处方组成品种较多,各具物化特性,配制于同一体系必然存在众多配伍变化,致使产品不稳定,甚至难以配成均一体系或成品溶解性不良等。主要存在以下配制的键问题:

1. 溶解性:为配制得到质量均匀的产品,少量药物如维生素需等量递加,便于混合均匀。本配方中同时含水溶性和油溶性物质,如水溶性的物质有:氨基酸混合物,碳水化合物,水溶性维生素,无机盐和微量原素;油溶性的有:脂肪油,脂溶性维生素等。两大类不同溶解性能的物质如何配制于同一体系,并在应用时,均匀分散于同一溶媒中。

2. 辅料的性质:为制成便于临床应用的适宜制剂,必需选择恰当的辅料,即利于处方中组成的稳定性,又要易于溶解,且澄明,少泡沫。

3. 化学稳定性:首先氨基酸与还原糖混合后在一定条件下(如加热)相互间会发生作用,即发生美拉德反应。还原糖的羰基与氨基

酸的氨基相互作用,最后生成褐色色素发色团:



再发生聚合作用形成褐色色素。

据此情况, 配制冲剂时一般应避免采用葡萄糖作辅料。

再者, 维生素间的相互作用:^[3,4]

核黄素与硫胺素的氧化作用, 将促使硫色素生成并沉淀, 随后核黄素的还原产物 Chloroflavin 也可发生沉淀, 但含抗坏血酸的复合维生素 B 溶液中未发现硫色素生成^[2](因此需与维生素 C 共配)。

硫胺与叶酸, 在 pH5.9 和 pH6.9 的缓冲水溶液中硫胺引起叶酸明显分解。硫胺分解后的硫化氢将加速叶酸的破坏。硫胺还可促进氰钴胺的分解。

核黄素与烟酰胺: 由于烟酰胺的存在增加核黄素的水溶解度。烟酰胺对叶酸有增溶作用。因此, 配制时, 宜先将烟酰胺与核黄素, 维生素 C 混合, 最后加叶酸及维生素 B₁。然后立即加入其它固体粉末混合, 以免促使 B₂, 叶酸及氰钴胺的分解。

(三) 制备步骤

1. 油性维生素: 将油性维生素及增溶剂溶解于适量乙醇中, 搅匀。

2. 水溶性维生素: 将水溶性维生素烟酰胺、核黄素、维生素 C、泛酸钙、维生素 B₁₂、B₁ 等依次混合均匀。

3. 大豆氨基酸粉, 糖粉、低糊、防腐剂等混合均匀。

4. 将 2 与 3 混匀, 再加 1 及稀醇搅拌, 制成适宜软材, 过筛制粒, 60—80℃ 下干燥, 整粒, 分装即得。

三、稳定性试验

复方氨基酸冲剂中维生素脂溶性(3种)和水溶性(9种)两大类, 共 12 种。为控制含量, 测定稳定性时选择其中较不稳定的维生素 B₁ 和 B₂ 为代表, 分别测定新品及其保存期的含量各三批, 结果表明含量均较稳定。稳定性试验方法及数据等另文报道。

四、复方氨基酸冲剂毒性试验

(一) LD₅₀ 测定

取本校动物室繁殖的昆明种小白鼠20只,雌雄各半,体重18克左右。停食12h后,以复方氨基酸冲剂的水溶液(浓度为50%)灌胃,灌胃剂量(以本冲剂干品计)为15g/kg体重,一次灌完,然后给予常备颗粒饲料和水。

在观察的1周内,动物无一例死亡,无不良反应,活动、摄食与其他表现如常。按《食品安全毒理学程序》规定:“测定经口半数致死量,如剂量达10g/kg体重,仍不引起动物死亡,则不必测定半数致死量。”本试验中,复方氨基酸冲剂的一次灌胃量达15g/kg体重,未见动物死亡,故未再继续测定。

(二) 七天毒性试验

取本校动物室繁殖的S、D种系断乳幼年大鼠20只,雌雄各半,常备粉状饲料适应3d后,随机分为实验组及对照组,每组雌雄幼年大鼠各5只,并改喂实验饲料和对照饲料,实验饲料系在粉状常备饲料中添加15%的复方氨基酸冲剂。动物单笼喂养,自由进食和水,每日称体重和记录进食量,连续7天。结果无一例死亡,无不良反应,活动,摄食,生长及其他表现正常。实验组与对照组体重分别增加为 $18.89 \pm 4.03g$ 和 $17.72 \pm 1.87g$,饲料分别摄入量为 $88.6 \pm 5.9g$ 和 $87.9 \pm 4.8g$ 。实验组平均每鼠7天总摄入肝氮要素13.29g,平均每天摄入1.090g,相当于每鼠每天摄入肝氮要素24.3g/kg体重。动物经解剖观察,未见异常改变。

因此,根据小鼠 LD_{50} 测定及大鼠7天喂养试验结果表明,复方氨基酸冲剂无毒无害。

五、复方氨基酸冲剂的临床应用及疗效观察

(一) 方法

1. 病例选择:肝硬化所致肝性脑病,肝硬化所致肝性腹水,肝硬化所致低蛋白血症,肝癌手术病例。

2. 观察方法:患者取血检查血清氨基酸,血清蛋白质含量及肝功能后,每人每日口

服复方氨基酸冲剂120g,分3次服,4周为一疗程,疗程结束时,再取血检查上述指标。在服用复方氨基酸冲剂期间,停用其他氨基酸及蛋白质制剂。治疗过程中,随时观察病人症状变化,询问服药后反应。

3. 效果判断标准

(1) 显效:临床症状基本消失,神志清醒,浮肿和腹水或胸水消退;实验室检查正常或接近正常值。肝癌手术病人血浆蛋白升高明显,伤口愈合快。

(2) 有效:临床症状好转,阳性特征基本消失,实验室检查接近正常值。

(3) 无效:临床症状不好转,阳性特征不消失,实验室检查无改善。

与此同时,选取病情,年龄类似的住院患者(肝性腹水5例,肝性脑病2例)为对照,进行对照观察。

(二) 结果

1. 治疗效果:复方氨基酸冲剂(肝氮要素)用于治疗肝硬化失代偿及肝癌手术患者1000多例,资料收集较完整的有96例,其中75例为肝硬化失代偿,21例为肝癌手术后作保肝治疗。对24例肝硬化失代偿的病人进行了较详细的观察,并与7例非肝氮要素治疗的肝硬化病例作了比较,96例患者的评价结果为:

显效:38例,占39.6%

有效:50例,占52.1%

无效:8例,占8.3%

其中,显效和有效占总例数的91.7%。

2. 本品对肝功能不全患者血清氨基酸浓度的影响:

肝功不全患者在服用肝氮要素前,血清支链氨基酸浓度低,芳香族氨基酸浓度高,支/芳比低,与文献报告结果一致。^[5]经四周治疗后,血清亮氨酸和异亮氨酸浓度明显升高,酪氨酸浓度下降,支/芳比明显升高,并趋向正常水平(数据表略)。但在对照组,血清氨基酸浓度无明显转化,支/芳比非但不升高,还略下降。这提示肝氮要素对肝功不全病人血

清氨基酸谱紊乱有纠正作用。

3. 本品对血清蛋白质浓度的影响:治疗组病人在服用肝氨要素前,血清蛋白含量较低,球蛋白含量高,白/球比倒置,经一月治疗后,白蛋白明显升高,白/球比由倒置转为正置,并显著高于治疗前水平。在对照组,血清总蛋白和白蛋白升高较明显,这可能与病人大量输注血浆蛋白有关。在肝癌手术后用药一个月,患者血清总蛋白,白蛋白明显高于用药前水平,用药3个月后,血清蛋白进一步提高(数据表略)。这些结果提示,肝氨要素对提高肝功能不全患者及手术后患者血清蛋白有显著作用。

4. 症状变化及其他反应:在肝硬化失代偿的病例中,并发的19例肝腹水患者有1例经B超检查,腹水完全消退,2例明显消退;7例肝昏迷患者完全清醒,其中有一例停药后发现肝昏迷前兆症状,但恢复用药后,前兆症状消失。90%以上患者反映用药前,食欲不振,腹胀,软弱无力,肝区不适;服用肝氨要素后,食欲明显增加,睡眠改善,肝区不适消失,精神变好。21例肝癌手术病人反映术

后食欲增加,精神较好,并发感染少,伤口愈合较快。

自复方氨基酸冲剂(肝氨要素)在临床试用以来,历时5年多时间,接受治疗病人约1000多例,药物用量近4000kg,患者用药最长者达六个月之久。在这些病人中,仅发现2例患者服用肝氨要素后有腹泻现象,但减少用量适应3—5天后,再增加用量,此种现象消失。其他患者未见任何副作用出现。

(三) 结论

经临床试用证明,肝氨要素有纠正肝功能不全患者血清氨基酸谱紊乱,提高血清白蛋白,防治肝性脑病发生和发展,使硬性腹水消退等作用。对肝癌手术后患者有提高血清蛋白,改善肝功能,促进伤口愈合等功效。

参 考 文 献

- [1] 汪友永. 中国医院药学杂志,1985,5(4):26
- [2] 王兵. 中国医院药学杂志,1986,6(6):13
- [3] 何恩厚. 药学通报,1986,21(1):56
- [4] 国外药学制剂分册,1985,(3):165
- [5] Morgan MY, et al. Gut, 1978, 19:1068

漂粉精片稳定性研究

上海嘉定药品检验所(嘉定 201800) 王 帼 玲

漂粉精片是一种常用的含有效氯的消毒剂,是边远的山区和广大农村的饮水、食具消毒的一种经济实惠的良好消毒药。在抗洪救灾和地震暴发的地区更少不了它。但由于其性质极不稳定,遇光、受热易变质分解;在潮湿空气中,又易吸收二氧化碳和水份,造成分解,使有效氯降低而影响消毒效果。为此笔者对漂粉精片稳定性进行了试验考察,对其有效期进行了探讨,现报道如下。

药品与试剂

药品:漂粉精片(上海徐行化工厂)。

试剂:硫代硫酸钠(分析纯 上海人民化工厂)、碘化钾(分析纯 江苏宜兴化学试剂一分厂)、硫酸(化学纯 江苏昆山金城试剂厂)、淀粉(化学纯 上海黄浦化学试剂商店)。

方法与结果

1. 有效氯含量测定 本文采用间接碘