

也能加入葡萄糖注射液中。与其相同的制剂有“注射用水维他”。

“安达美注射液”为淡黄色的多种微量元素浓缩溶液,含有 Ca^{++} 、 Mg^{++} 、 Fe^{++} 、 Zn^{++} 、 Mn^{++} 、 Cu^{++} 和电解质 F^- 、 I^- 、 Cl^- , 作为静脉营养的添加剂,本品应加入氨基酸注

射液或葡萄糖注射液中,不得添加其它药物,以免发生可能沉淀。10ml(1 安瓿)安达美注射液应加入 1000ml 的凡命氨基酸注射液内,能提供钙、镁、铜、氟、碘和氮的每日正常需要量。

益康口服液的研制及临床观察

郭 涛 史国兵 马 燕

(沈阳军区总医院 沈阳 110015)

摘要 本文介绍了益康口服液的处方组成、制备方法、质量标准,以及临床疗效观察。结果表明,采用源激发 X 荧光分析法成功地测定了 Ge-132 的含量,方法平均回收率达 100.01%,CV 为 0.95%;临床在一定范围内对进行放疗或化疗肿瘤病人的细胞保护作用,初步观察表明本品有效率达 82%,与对照组疗效相比,二组差异非常显著($P < 0.01$)。

关键词 益康口服液;Ge-132;临床观察

益康口服液是利用近年国内外新研究成果锗-132(Ge-132)而研制成的一种复方溶液剂。本品具有增强人体免疫力,刺激人体多种激素的分泌,促进正常细胞生长和诱导体内产生 γ -干扰素等广泛生物活性,且几乎无任何毒性,安全性极大;临床反映,疗效较好。

一、处方组成及制法

(一)处方组成 Ge-132、维生素 B_1 、盐酸赖氨酸、蒸馏水适量,总量为 1000ml。

(二)制法 取处方量 Ge-132 加入适量蒸馏水中,加热溶解后,放凉,再加入其余成分,搅拌溶解,加适量蒸馏水至全量,搅匀,调 pH 后,过滤分装于 10ml 易拉瓶,100℃、30min 灭菌,检验合格后,贴签包装即可。

二、质量标准

本品含 Ge-132($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$)应为标示量 90.0~110.0%。

(一)性状 本品为无色透明液体、味甜。

(二)鉴别

Ge-132:将本品 5 μl 点于定性滤纸上,凉干,喷以 0.03% 茚三酮液、斑点显红棕色。

维生素 B_1 :取本品 10ml,加氯仿 5ml,振摇 2min,分取水层,按照中国药典 1990 年版二部第 633 页 VB_1 项下鉴别。

盐酸赖氨酸:取样品溶液 3ml,加茚三酮试液 1ml,水浴加热 3min,加水至 20ml,溶液显紫红色。

(三)检查 本口服液的 pH 应为 4.0~5.0。

(四)含量测定(采用“源激发 X 荧光分析法,XRF”测定)^[1]。

1. 制靶 在厚度 3.7 μm 的涤纶薄膜上制作的靶环中央,用微量移液器滴加扩展剂(1.5%PVP 乙醇液)50 μl ,红外灯下烘干,得本底靶。再在此底靶的扩展剂斑迹上分别滴标准的 Y_2O_3 溶液和标准浓度的 Ge-132 溶液或样品液的 1:1(V/V)混合液 50 μl ,烘干,得标准样靶和样品样靶。

2. 测定 分别将本底靶(2片)、标准靶(3片)、样品靶(每个剂量组2片)置于靶架上,依次移动靶架,通过多道分析器收集400S信号,并将结果输入计算机,完成“传谱”。

3. 结果计算 在与多道分析器连接的计算机上对收集到的信号进行多道能量累积。打出感兴趣峰的面积(预先设定的Ge-132峰、Y- α 峰的半峰高宽的1.3倍范围内的峰面积),然后通过标准靶结果计算出本系统对Ge-132、Y₂O₃的相对探测效率刻度(ϵ),再由 ϵ 与样品靶测定的结果计算出待测样品中Ge-132浓度:

$$\epsilon = \frac{S_{Ge标}}{S_{Y标}} \cdot \frac{C_{Y标}}{C_{Ge-132标}} \quad (1)$$

$$C_{Ge-132样} = \frac{C_{Y标}}{\epsilon} \cdot \frac{S_{Ge样}}{S_{Y标}} \quad (2)$$

式中, S_{Ge} 、 S_Y 分别为Ge、Y的 α -峰净面积, C_{Ge-132} 、 C_Y 分别为Ge-132、Y的浓度。该法测定样品的结果表明,Ge-132含量符合规定,允许范围为标示量 $\pm 5\%$;方法平均回收率为100.01%,CV为0.95%。

三、临床疗效观察

本口服液在本院小范围内临床应用,并就其对进行放疗或化疗的肿瘤病人白细胞保护作用进行初步临床观察,拟以白细胞水平为指标评估本品对人体其它正常细胞保护作用。

(一)病例选择及用药方法

1. 选择临床已确诊为肿瘤、不适于手术或术后拟进行化疗或放疗的病人,年龄、性别不限。

2. 上述病例随机分2组。对照组不用药;用药组于放疗或化疗前3d开始服用益康口服液,一次20ml,3/d;2组均在治疗前1d,治疗中期和治疗后期,指尖采血行白细胞总数监测,记录结果。

(二)疗效判断指标及方法

1. 治疗指标 对疗程短的病人观察10d,疗程长的病人观察30d,以白细胞总数的变化为指标,不下降为有效,反之无效。

2. 参数处理 对每个病例监测结果,以天数(d)为横坐标,白总分为纵坐标,在上述范围内进行线性回归($Y=A+Bx$)。求得斜率B,若B为负值,视为无效(阴性), $B \geq 0$ 则为有效(阳性)。

(三)结果 用药组满足条件且数据完整的病例共34例,对照组11例,线性回归各病例的白细胞总数值变化情况,2组中 $B \geq 0$ (即确定为白细胞不下降)的病例数,用药组28例,对照组2例。按小样本总体率(P)的反正弦变换值($\varphi = 2\arcsin \sqrt{P}$)呈正态分布原理,经对2组有效率反正弦变换值进行U检验:

$$P_1 = 0.82, P_2 = 0.18, \varphi_1 = 2.26, \varphi_2 = 0.88$$

$$U = (\varphi_1 - \varphi_2) \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} = 3.98,$$

$$U_{\text{测}} = 3.98 > U_{1-0.01} = 2.57, P < 0.01,$$

经比较2组有非常显著性差异($P < 0.01$)。

四、讨论

(一)本方组方合理,其中有机锗国内外大量研究已证明它能诱导体内产生 γ -干扰素,刺激人体多种激素的分泌,促进正常细胞生长、清除人体内过氧化脂质、延缓衰老、增强人体免疫功能。再配以赖氨酸和维生素B₁等制成复方制剂,能使人体内异常细胞对抗癌药物和放射线更敏感,同时提高正常细胞自我防护能力,起到放、化疗双重敏化作用。临床还观察到癌症病人用药后,生存期延长,有的老年病人服用本品后,白头发转为黑发,这些还有待进一步观察。

(二)从本品对放、化疗肿瘤病人的白细胞确有保护作用,提示本品能提高机体正常细胞保护作用和对外来刺激的应激能力。

(三)XRF是一种元素分析方法,对元素直接进行测定,无需对样品进行任何处理。我们尝试此法作为本口服液的定量方法。实验证明方法简便快速,可以作为制剂质量控制方法。另外用XRF法测定药物含量,一定要选用薄靶,以免发生的荧光被样靶自身吸收,影响灵敏度;且每次测定都需要先测定效率

刻度,以保证测定结果的准确性。

(四)益康口服液经 93 年 8 月至今一年多临床试用,并小范围内就其对进行放疗或化疗的肿瘤病人白细胞保护作用作初步观察,结果表明有效率达 82%,与对照组疗效

相比,差异非常显著($P < 0.01$)。

参考文献

- [1]史国兵,郭涛,马燕等. 源激发 X 荧光分析法测定益康口服液中锶-132 的含量. 沈阳部队医药, 1993;6(5): 503

用水分散性胶体共聚物制药物微囊

郭建平节译 周 全校

本文研究了用水分散性胶体共聚物为包料将具不同溶解度的药物(布洛芬、茶碱、愈创木酚甘油醚、盐酸伪麻黄碱)制成缓释微囊的制备工艺。这种制备工艺改变了有机溶剂溶解非水溶性共聚物载体包微囊的传统方法(溶剂蒸发或有机相分离法),以解决有机溶剂的安全性、毒性、包囊率问题。并研究了影响包囊率及药物释放的因素。

材料选择 氯化钙;愈创木酚甘油醚;布洛芬;盐酸伪麻黄碱;藻酸钠(粘性:2%的水溶液 25℃时 3500cps);茶碱;聚氨基葡萄糖;癸二酸二丁酯;Ethocal STD 10 premium(乙基纤维素,道氏化学公司生产);Aquacoat(乙基纤维素,FMC 公司生产);Surelease(乙基纤维素,Colorcon 公司生产);Eudragit L30D(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物);Eudragit NE 30 D(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物);Eudragit RS 30 D 或 RL30D(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸-盐酸三甲基乙胺丙烯酸共聚物)。

微囊制备 药物(0.51g)溶解或分散在藻酸钠[2g,2%(W/W)]的水溶液中,加入共聚物(乳胶或假性乳胶)[4g,30%(W/W)]固体,如果必要,加入占共聚物 20%的增塑剂,将这三种之混合物,通过一次性注射器,在搅拌下,缓缓滴入氯化钙[1%(W/W)]溶液(40ml)中,通过钙离子与藻酸钠阴离子的离子胶化作用形成乳胶粒子,乳胶离子过滤被

分离之后 1~2h,用蒸馏水清洗,60℃真空干燥 12h,胶态共聚体粒子形成均一的微囊骨架。过 18/20 筛,除另有规定,药物理论含量为 30%(W/W)。

含量测定 药物微囊用甲醇溶解,提取后,用紫外分光光度法测定。(布洛芬 221nm、茶碱 273nm,愈创木酚甘油醚 272nm、盐酸伪麻黄碱 256nm)。所有药物微囊测定都以完全相同的方法操作。

溶解度 测定每种药物在氯化钙溶液[1%(W/V)]中的溶解度。

溶出度 美国药典 XXI 版,旋浆法[0.1~0.5g 的微囊;37℃ 50rpm, 500mL, 0.1M (pH:7.4)磷酸盐缓冲液 n=3,变异系数<5%],在指定的时间间隔取样 2ml,用紫外分光光度法测定。

结果和讨论

对共聚物(乳剂或假性乳液)不同类型(Aquacoat; Surelease; Eudragit; NE30D, L30D; RS30D 或 RL30D)作为药物载体的研究表明,实际包囊率与理论包囊率 30%接近。微囊效率[$100\% \times \text{实际药物包囊率} / \text{理论包囊率}$]几乎>90%。除 Eudragit L30D 以外,药物的包囊率不受所用胶态共聚物的影响,微囊制备的首要条件就是共聚物分散剂、药物和藻酸钠三者之间的可配伍性。胶态共聚物中有阴离子或非离子表面活性剂或多聚体链中带有电荷集团,不会过早出现凝聚、沉