

液 (pH7.4) 配制并贮于同样条件下仅分解 14%<sup>(2)</sup>, 另外硼砂能与氯霉素形成络合物, 从而增加氯霉素在水中的溶解度, 同时硼砂对氯霉素也起稳定作用<sup>(3)</sup>, 因此选用 硼酸盐缓冲液配制氯霉素眼液, 对维持该制剂的 药效及稳定性具有重要意义。

3. 据报道<sup>(4)</sup>, 单纯用硼酸盐缓冲液 配制的眼液较为稳定, 但刺激性较大, 患者 难以接受, 色泽易变黄; 而用生理盐水配制 的眼液刺激性小, 溶液不易变黄, 这次选择 的新处方采用取长补短的方法, 一是将处方 中硼酸和硼砂用量减少, 硼酸由 1.5% 减至 1.1%, 硼砂由 0.3% 减至 0.12%<sup>(5)</sup>, 这样 可减少眼液的刺激性; 二是将处方中加入氯化 钠, 作用有三方面: ①起稳定作用<sup>(1)</sup>, 因为 氯霉素在 pH 值 7 以上易发生脱氯反应, 由于 氯化钠的存在, 增加了溶液中的氯离子浓 度, 使脱氯反应不易发生, 溶液不易变黄; ②维持眼液的渗透压; ③减少硼酸硼砂 的用量, 从而减少眼液的刺激性。经过临床 一年多的使用证明, 新处方减少了刺激性, 增加了稳定性。

4. 氯霉素眼液的稳定性与光线关系密 切, 本实验观察到, 光线能显著促进氯霉素 眼液分解变色, 而且处方〔1〕、〔2〕、 〔3〕较处方〔4〕更易变色, 一般见光放

置几小时, 溶液则开始变黄, 有人进行过见 光后效价测定试验<sup>(6)</sup>, 见光放置 2 天, 效价 下降 25.6%, 到 21d 时效价下降 74.2%。由此 可见, 必须重视氯霉素眼液的避光保存问 题。

5. 在渗透压方面, 新处方中处方〔3〕 接近等渗 (血浆渗透压 313mOsm), 而处 方〔1〕 (390mOsm) 和处方〔2〕 (348 mOsm) 的渗透压值均偏高, 因此处方〔3〕 具有与泪液基本等渗的特点。

实验结果表明, 采用处方〔3〕配制的 眼液各项质量标准合格, 稳定性强, 刺激性 小, pH 稳定, 与泪液等渗, 因此我们建议 可选择本处方作为氯霉素眼液的配制处方。

#### 参 考 文 献

1. 徐敏虎. 中国医院药学杂志 1987; 7 (5): 233
2. 陈光表. 药学通报 1980; 15(3): 104
3. 顾学裘. 药物制剂注解. 第一版 北京: 人 民卫生出版社, 1983; 891
4. 范曾美. 药学通报 1982; 17(1): 15
5. 北京市卫生局编. 医疗单位制剂规程. 1984; 244
6. 李绍鑿. 中国医院药学杂志 1989; 9(6): 285

## 抗氧化剂在临床上的实际应用

A. T. Diplock (英国伦敦盖伊医院医学及口腔学校生物化学系教授)

邹燕萍 丁悟昌译 张紫洞校

活的真核细胞防御由活化氧代谢产物引 起的破坏是一个复杂的过程, 它涉及到一连 串内部相关的保护剂的相互作用。微量营养 料曾被称为“抗氧化营养料”, 是该保护机 理的核心。微量营养料包括无机物硒、铜、

锌和锰, 还有维生素 A、C、E 及  $\beta$ -胡罗 卜素。

呼吸作用就是还原氧为水, 该过程包含 依次加四个电子给分子型的双氧。在此过程 中, 中间产物存在着脱离线粒体终端氧化酶

的可能性,或因电子从其正常约束处逃逸而在别处产生。添加一个电子给氧产生超氧化物阴离子自由基。增加第二个电子则导致过氧阴离子的形成,它将从溶剂中捕获两个质子而生成过氧化氢。再增添一个电子就产生一个羟基阴离子和一个羟基,然后可接纳第四个电子产生第二个羟基阴离子。在此系统中铁的存在可引起铁催化作用的羟基发生,因为铁在正三价状态将被过氧化物阴离子还原为正三价铁离子,并且正二价铁离子将促使过氧化氢还原为羟基。

此后,在活性细胞中存在大量过氧化物阴离子和过氧化氢是极为不利的。它们分别受超氧化物歧化酶的催化(在真核细胞中该酶含有锰或锌及铜等物质)和受谷胱甘肽过氧化物酶的催化(该物质含有硒)。这些重要的防御酶的催化活性取决于在饮食中充分含有适宜矿物质的利用。它们中任一种或全部缺乏时会引起自由基催化细胞损害的增加。

不能过份强调由羟基高度反应性造成的损害的可能性。因此,由于这种危险物具有获得电子的强烈欲望,实际上任一生物大分子均可成为攻击的目标。实践证明,DNA极易受到攻击,大多数种类的蛋白质同样易被破坏,以致丧失他们的活性及生物功能。

有关在膜磷脂的聚合非饱和脂肪酰基部份受羟基(及其它)自由基攻击的结果已有许多报道。此类攻击如不加抑制将在磷脂体的非饱和酰基残余物中建立起自由基链式反应,并连续地破坏正常结构,失去功能及最终致病。

对磷脂的攻击可由维生素E加以控制。它具有主要生物作用充当碳核类脂物基的消除剂。在为执行此功能时,维生素E本身被转化成为一种基,该基很可能被一含有维生素C和含硫三肽谷胱甘肽的系统再生成活性维生素。

第三级的防御功能则涉及含硒的酶谷胱

甘肽过氧化物酶,该酶的主要功能是从磷脂膜环境中除去过氧化的未饱和脂肪酸,因此阻止了进一步自由基导致的损害。

### 抗氧化剂营养料和疾病

由前述可以明确,自由基损害为众多致病过程提供了有力的理论基础。但重要问题产生了,即是否已证实此类致病作用在人类疾病中具有重要意义,是否能表明抗氧化剂营养料摄入的改善对疾病的发生率会起重要作用。越来越多的证据表明,在某些食物的消耗(特别是叶类绿黄色蔬菜)和不同部位癌症的发病是有相反的关联。前瞻性流行病学试验结果指出,这些相关是由于几种抗氧化剂营养料的保护作用而引起的。

### 抗氧化剂矿物质

证明日常饮食摄入低量的铜、锌或锰为致癌作用的危险因素的文献尚不多。不过目前已有许多证据表明,在动物中摄入大量硒可防止癌产生,但大量硒可看作是药理作用而非营养作用。不过人类流行病学研究不断显示,低血浓度硒(低的饮食摄入)与某些肿瘤发生率上升有着紧密的相关。已经进行了许多研究证实硒为心血管疾病的危险因子,但这些迄今尚不能作为定论。

### 维生素E

维生素E可能有预防心血管疾病和癌症效果的早期研究是混淆的。但是,现在已经确定,在实验设计或实验方法的不同点可以说是一种原因。从1970年初开始的前瞻性研究而获得的证据表明,低维生素E的摄入量确实是一种引起铁性贫血和某个部位癌症发病诱因的重要危险因素。

### 维生素C

几项前瞻性研究已经表明,低水平抗坏血酸的饮食(或血液)和心血管疾病及癌症的高发病之间有着相关性。

### 胡萝卜素类

人们越来越有兴趣的是,胡萝卜素类,作为维生素A的前体外,是否还有一种疾病

预防的功能。前瞻性流行病学的有力证据除现已表明高浓度 $\beta$ -胡萝卜素与降低癌症发病率特别是肺癌的发生率有着密切的相关

性。

[ BJPP 《英国药理学实践杂志》(12): 400, 1990(英文) ]

## 以聚乙二醇与吐温-80的混合物作固体分散体的载体 提高难溶性药物的溶解

李力节译 周全校

自从Sekiguchi和obi在1961年开展了固体分散体工作以来,应用固体分散体这一手段来提高难溶性药物的溶出速率及生物利用度引起了药剂学工作者的浓厚兴趣。分子量在1000~8000范围内的PEG是用于这种目的最常用的载体。然而,在单独聚乙二醇(PEG)作载体的处方中,难溶性药物的溶出可能会很慢或不完全。这是由于难溶性药物会在颗粒表面形成吸附层,阻碍了颗粒的溶蚀;或者一旦载体溶解后,药物颗粒又重新聚集在一起。研究结果表明,欲使药物溶出完全,且表面活性的载体的HLB值必须在12以上。然而,HLB值符合此项要求,室温下为固体,并且可靠的口服安全性的表面活性剂却为数极少。本研究将常用的表面活性剂吐温-80(室温下为液态,HLB值为15)与PEG联合作为固体分散体的载体,难溶性药物即可获得完全溶出。并且,即使吐温-80与PEG的用量达3:1时,PEG的熔点下降数仍小于5℃。

$\alpha$ -戊基-3-(2-甲氧基喹啉)苯甲醇是一种难溶性药物。作者将该药物应用PEG-1000, PEG-1450, PEG-8000及它们与吐温-80的混合物作载体来制备固体分散体。先将载体加热至熔点以上约2℃,载体熔化为澄明液体后,把药物溶解在此液体中,再将其倒入明胶硬胶囊中,使之在室温下固化成栓。每个胶囊中含固体分散体650mg,其中

含药量为100mg,其余550mg为载体。用PEG和吐温-80的混合物作载体时,PEG和吐温-80的用量比分别为1:3, 1:1, 3:1。应用差热法测定各种载体及固体分散体的熔点变化情况。并通过偏振显微镜来检查所制备的固体分散体中可能形成的药物结晶。

按照美国药典规定的浆板法对药物的胶囊剂在人工胃液及pH6的水溶液中做了溶出试验。由于药物在人工胃液中溶解度甚小,所以只测定了原料药在pH6的水溶液中的溶出速率。溶出液先用酸化甲醇适当稀释后,在239nm波长处进行紫外测定。甲醇酸化的目的是保证在溶液pH值变化时,使药物始终以离子形式存在,以避免测定过程中药物的吸收度发生变化。PEG对药物含量的测定不产生干扰,而溶出液中吐温-80在测定过程中的吸收度可达5%,所以应对药物的吸收度值进行修正。

对室温保存在胶囊中的固体分散体进行了定期的显微检查,三个月内未发现药物的结晶现象。而在5~8℃下保存的固体分散体中,在不到一周的时间内就出现了药物结晶。保存期超过三个月的样品中,在胶囊的内侧和聚乙烯瓶中保存的固体分散体中发现了少量的药物结晶。这些结晶均小于20 $\mu$ m。而且玻璃瓶保存的固体分散体中未发现这种药物结晶现象。所以,观察到的药物结晶可能是由于囊壁中的水份迁移到固体分散体中的缘