

虽好,也需要 10h 以上。笔者采用浓配法,即各取薄荷脑、樟脑 10g 分别置于密封的干燥容器内,加入液状石蜡 100ml,置水浴槽内,加温 40~50℃,振摇,全部溶解后,趁热将两者混匀,再将此液加入液状石蜡中,添加液状石蜡总量至 1 000ml,摇匀。此法配制的制剂澄明度好,贮存 6mo,无分层现象。

**11 盐酸麻黄碱滴鼻液** (ephedrine hydrochloride nasal drops)

盐酸麻黄碱滴鼻液原处方中盐酸麻黄碱(1%),氯化钠(0.6%),改方后加入溶菌酶(1:50)、三磷酸腺苷(1:10)。溶菌酶具有抗菌、抗病毒活性,且促进纤毛活性;三磷酸腺苷是纤毛活动的必需物质,为鼻窦内缺氧条件下纤毛活动提供所必需的能量,使纤毛活动加强,并可激活因鼻粘膜麻醉所致的纤毛功能,抑制病变造成的纤毛功能紊乱。改方配制的本品,临床使用能明显地提高疗效,克服鼻甲粘膜部分纤毛的脱落和去留纤毛失去排列方向,个别上皮细胞的坏死。

**12 羧甲基纤维素钠胶浆** (carboxymethyllose sodium mucilage)

羧甲基纤维素钠胶浆中用 5% 羟苯乙酯溶液作防腐剂,但从配制和临床使用观察,添加或不添加防

腐剂无明显差异变化,因为方中甘油含量已达 30%,起到防腐作用。不加羟苯乙酯防腐剂所配制本品,留样观察 1mo 和临床使用均未发现异常。另外原方配制时,一般将羧甲基纤维素钠撒于水面,待其慢慢溶胀,改进配制方法是把羧甲基纤维素钠直接加入甘油中,轻轻搅拌均匀,羧甲基纤维素钠很快溶胀,在甘油中,再随加水随搅拌,能很快完成配制,节省时间,提高工作效率。

**参考文献:**

[1] 李文杰,刘顺良. 醋酸洗必泰溶液配方的改进[J]. 中国药学杂志,1995,30(5):313.  
 [2] 郭随章. 增加呋喃西林溶解度方法的研究[J]. 西北药学杂志,1999,14(2):67.  
 [3] 曲俊兵,游枫慧,郑丽清. 介绍一种朵尔贝氏嗽口液的改进处方[J]. 海峡药学,1998,10(4):40.  
 [4] 邹明华,倪国芬丁传宝. 含氯石灰硼酸溶液配方改进及有效期预测[J]. 中国药师,2000,3(5):311.  
 [5] 田泽芬. 白色洗剂配制方法的改进[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(3):105.  
 [6] 林美仙. 炉甘石洗剂制备方法的改进[J]. 中国药师,2001,4(4):318.  
 [7] 李成玲. 麻黄素滴鼻液配方改进[J]. 中国药师,1999,2(1):51.

收稿日期:2002-03-19

## 国内口服脉冲给药制剂的研究进展

郑成刚(第二军医大学学员一旅 11 队 上海 200433)

**摘要 目的:**了解近年来国内口服脉冲制剂的研究进展和基本情况。**方法:**根据包衣技术的不同比较了国内近几年来研制的主要几个脉冲制剂的处方设计、工艺特点、体内外研究实验结果等进行了综述,并提出了今后的研究方向。**结果:**国内投入研究的剂型均为采用膜包衣技术的口服剂型,且研究不够全面深入,多数研究仅限于体外实验和动物实验。**结论:**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。

**关键词** 脉冲给药;薄膜包衣;压制包衣

**中图分类号:**R944.9 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-0111(2002)04-0211-03

人体的许多生理功能和生理、生化指标,如血压、胃酸分泌、某些激素的分泌等,呈生物节律的变化,许多疾病的发生发作也存在明显的周期性节律变化,如高血压、心绞痛、哮喘等疾病的发作就有明显的昼夜节律。脉冲释药系统(pulsed release system)就是根据人体的这些生物节律变化特点,按照生理和治疗的需要而定时定量释药的一种新型给药系统。目前国外已经对脉冲给药系统作了许多基础性研究和制剂研究,并且 Searle 公司开发的维拉帕米渗透泵片

(Covera-HS)已获美国 FDA 批准上市<sup>[1-3]</sup>。

目前国外研究的脉冲制剂主要有口服、注射、埋植、透皮、眼用等剂型<sup>[4]</sup>。使用的制备技术主要有膜包衣技术和脉冲胶囊技术,而国内在这方面的研究尚处于起步阶段,投入研究的剂型仅限于口服,使用的制备技术都是膜包衣技术,可分为普通膜包衣技术和干法包衣技术。下面就国内投入研究的脉冲给药制剂作一综述。

**1 包衣脉冲系统**

包衣脉冲制剂服用后并不是立即呈零级释放的,而是有一个明显的时间间隔后才开始释药,即“时滞”。国外有资料表明迟滞时间( $t$ )仅与制剂包衣的厚度及包衣层的水渗透系数有关,通过改变包衣材料的种类、用量可以实现不同的时间间隔。包衣脉冲系统正是利用这种时滞发展起来的。口服脉冲制剂的制备一般要从片芯和包衣层两方面考虑。一方面要选择合适的包衣材料,通过衣层减缓水分向片芯的渗透,造成药物释放的滞后;另一方面片芯应具有很强的吸水膨胀力,能将衣层胀裂使药物迅速释放。

## 2 普通薄膜包衣制剂

### 2.1 单层包衣

**2.1.1 阿司匹林包衣脉冲制剂** 范田园等<sup>[5]</sup>报道的阿司匹林脉冲片是以乙基纤维素和丙烯酸树脂 L(S)的乙醇溶液包衣,采用滚转包衣法制成的。通过体外释放度实验,考察了片芯和衣层对片剂的脉冲释放影响,发现可通过选择片芯的崩解剂,调整包衣层的组成和厚度得到不同时间脉冲释药的阿司匹林片剂。其中崩解剂考察了羧甲基淀粉钠和交联聚乙烯吡咯烷酮以及干法和湿法两种方法,以选用羧甲基淀粉钠为崩解剂湿法制粒的脉冲片剂最佳,因其在衣膜增重较少的范围内可较多地调整脉冲释放时间,且药物释放速度较快。

### 2.2 多层包衣

**2.2.1 法莫替丁脉冲控释胶囊剂** 陈燕忠等<sup>[6]</sup>报道将法莫替丁(FM)制成速释微丸和脉冲控释微丸,将两种微丸按一定比例混合灌装于硬胶囊壳中得到 FM 脉冲控释胶囊,其中 FM 控释微丸采用双层包衣技术,内层包衣液由羟丙基甲基纤维素(HPMC)组成,外层包衣液用乙基纤维素及致孔剂组成。作者进行了初步的体内实验,发现 3 名健康志愿者口服 FM 脉冲控释胶囊后,血浓经时曲线均呈双峰现象,其中第二剂量脉冲控释微丸释药时间在 12h 左右,近似于口服两次剂量的普通片,从而达到了夜间抑制胃酸分泌的目的。

**2.2.2 茶碱脉冲式或控释微丸** 与法莫替丁控释微丸的制备工艺相似,但不能像 FM 脉冲控释胶囊那样释放两个剂量药物,属第一剂量缺失型脉冲给药系统。以多层包衣的方法制得的茶碱脉冲式控释微丸体外释药时滞为 6h 左右,在 6~9h 内释药在 75%~95%,稳定性良好<sup>[7]</sup>。以此方法制备的微丸国内报道的还有硝酸异山梨醇脉冲控释微丸<sup>[8]</sup>。

## 3 干法压制包衣制剂

### 3.1 盐酸维拉帕米脉冲控释片

邹豪等<sup>[9-11]</sup>报道的盐酸维拉帕米(Ver)脉冲片采用了压制包衣技术,片芯由高效崩解羧甲基淀粉钠和主药组成,外层包衣颗粒由亲水性成分聚乙二醇 6000 与疏水性成分氢化蓖麻油、乙烯-醋酸乙烯共聚物(28/250)组成,熔融后置室温冷却固化,研磨粉碎,过筛得外层包衣颗粒。作者通过均匀设计实验考察了外层包衣颗粒亲、疏水物质用量和片剂硬度对释放滞后时间的影响,得到了时滞分别为 3, 4 和 5h 的 3 个优化处方,体外溶出度实验结果表明制备工艺的重现性较好。

本文作者采用体内  $\gamma$ -闪烁扫描系统考察药物释放滞后时间( $T_{lag}$ ),并通过家犬和人体内的药代动力学研究考察了 Ver 脉冲控释片在体内的控释效果。发现 Ver 脉冲控释片实现了设计中的脉冲释放,并且脉冲设计对药物的峰浓度、生物利用度等无显著影响。为防治高血压的凌晨发作提供了良好的剂型选择。

### 3.2 盐酸地尔硫革压制包衣脉冲片

范田园等<sup>[12]</sup>以盐酸地尔硫革为模型药物,考察了用压制包衣法制备脉冲给药系统的可行性。片芯由盐酸地尔硫革、淀粉与交联聚乙烯吡咯烷酮组成。包衣材料经筛选选用巴西棕榈蜡、蜂蜡,由于该类材料疏水性和可压性均较好。本文采用正交试验考察了不同的处方因素和压制条件,经体外实验表明,影响地尔硫革脉冲释放时间的主要因素为巴西棕榈蜡与蜂蜡之比,其次为压力,影响最小的是包衣颗粒的大小,介质的 pH 对盐酸地尔硫革的脉冲释放无显著性影响。通过调整包衣处方的组成,压制包衣的压力和包衣层的重量,可以得到体外不同时间脉冲释药的盐酸地尔硫革片剂。

### 3.3 硫酸沙丁胺醇脉冲片

郭涛等<sup>[13]</sup>报道的硫酸沙丁胺醇脉冲片处方工艺与邹豪等报道的维拉帕米脉冲片相似,该实验选用了灵敏度较高的荧光分光光度法作为脉冲片体外释放度测定方法,结果表明主药在(226 ± 12) min 时间范围内得到脉冲释放。

### 3.4 茶碱脉冲式控释片

杨正管等<sup>[14]</sup>报道了茶碱脉冲式控释片,处方组成:片心由茶碱 100mg,乳糖 78mg,羧甲基淀粉钠 20mg,聚氧乙烯二醇 6000 2mg,外层由十八醇 135mg,海藻酸钠 78mg,卡波姆 63mg,微晶纤维素 24mg 和微粉硅胶适量。作者选用家兔做了体内释药研究,结果显示茶碱脉冲控释片在 4~6h 时滞后

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<sup>[1]</sup>。

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<sup>-1</sup> 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<sup>[2,3]</sup>

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