



图2 氟比洛芬明胶微球的体外释药曲线

—▲—FP明胶微球 —□—Higuchi方程 —△—原料药

所摄取,本方法制备的FP-GMS其粒径分布集中,2.5~12.3 $\mu\text{m}$ 范围的微球数占总数的95%左右,FP明胶微球体外释放较为缓慢,12h仅释放70%的药物。但从微球的体外释药仅能说明微球在体外的缓释作用和释药规律,应结合微球腔内给药后体内药物动力学和腔内组织的药物浓度随时间的变化来进一步验证微球关节腔注射给药优越性。

2. 明胶骨架作成微粒制剂用于静脉、肌肉、皮下以及动脉栓塞给药已有不少文献报道<sup>[5~10]</sup>,根据固化程度的不同,粒径大小的不同以及给药途径的不同,其体内降解时间

不尽相同,微粒对腔内组织的刺激性也受粒径大小、交联剂残留量等因素的影响。对于明胶微球的体内降解时间和与关节腔生物相容性研究是解决缓释微球关节腔注射给药的一个首要解决的课题,这一部分工作以及体内药物动力学和关节腔组织的药物分布有待于今后作进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] Ratcliffe JH, Hunneyball IM, Smith A, et al. Preparation and evaluation of biodegradable polymeric system for the intra articular delivery of drugs. *J Pharm Pharmacol*, 1984; 36:431~6
- [2] Ratcliffe JH, Hunneyball IM, Wilson CG, et al. Microspheres for intra-articular drug delivery; investigation of their retention in normal and arthritic knee joints of rabbits. *J Pharm Pharmacol*, 1987; 39:290~5
- [3] 陈庆华, 陆伟根, 葛庆华, 等. 靶向给药系统——甲氨喋呤肝动脉栓塞微球特征及其对大鼠肝癌的实验治疗. *药学报*, 1991; 26(4):293
- [4] 王剑红, 陆彬, 胥佩菱等. 肺靶向米托蒽醌明胶微球的研究. *药学报*, 1995; 30(7):549
- [5] 曾凡彬, 陆彬, 杨红等. 盐酸川穹嗪肺靶向微球的研究. *药学报*, 1996; 31(2):132

## 5 - 氟尿嘧啶温度敏感性脂质体制备方法的优化

肖 旭

(成都军区重庆药材仓库 重庆 400050)

**摘要** 用正交设计法 $L_9(3^4, 四因素三水平)$ 筛选5-氟尿嘧啶温度敏感性脂质体的制备工艺。用100 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热导致制剂破坏的方法作为稳定性测定标准,对制备工艺进行筛选。最终选定5-氟尿嘧啶温度敏感性脂质体的制备方法为:取主药和各种辅料,用匀浆机7000r/min搅拌1h,再用超声波乳化器在超声强度(out-put1)、超声间隙(cycle)50%状态下,超声10min,同时用水浴冷却,控制脂质体溶液温度在30~40 $^{\circ}\text{C}$ 之间。

**关键词** 5-氟尿嘧啶;温度敏感;脂质体;制备方法

脂质体的制备方法很多,按原理和操作方法可分为薄膜法<sup>[1]</sup>、注入法<sup>[2]</sup>和乳化法<sup>[3]</sup>这三大类。如著名的逆相蒸发法就属于乳化法的一种。

除这三大类方法以外,还有冷冻干燥法、超声波法以及我国药剂学家顾学裘首先提出

的熔融法等。

本文采用的脂质体的制备方法结合了熔融法中的高速搅拌和超声法中的超声波技术,既保留了熔融法不残留有机溶剂的优点,又在使用超声波技术的同时,使所制得的脂质体稳定、均匀。

实验设计采用四因素三水平的正交设计,通过分析,筛选出了较为稳定的脂质体的制备工艺,取得了良好的效果。

### 一、实验方法

#### (一)材料和仪器

Model 250 超声波乳化器: Branson Ultrasonics Co. U. S. A.; YQ-3 型海鸥牌匀浆机: 江苏; 2-硬脂酰软磷脂(DPPC): 纯度 99% SIGMA Chemical Co. U. S. A.; 2-棕榈酰软磷脂(DSPC): 纯度 98% SIGMA Chemical Co. U. S. A.

(二)5-氟尿嘧啶温度敏感性脂质体的处方组成

5-氟尿嘧啶	1.5mg
DPPC	15mg
DSPC	10mg
PBS	1.5mg

#### (三)制备方法

本实验所采用的脂质体的制备方法有别于传统制备工艺,是根据温度敏感性脂质体

的制剂要求和所用材料的性质重新设计、组合的一种可行的方法。经过正交设计的筛选,最终确定的制备工艺为:

取各种主药和辅料,用匀浆机 7000r/min 搅拌 1h,再用超声波乳化器在 output1、cycle50%状态下,超声 10min,同时用水浴冷却,控制脂质体溶液温度在 30~40℃之间。

#### (四)稳定性的研究

温度敏感性脂质体稳定性的研究采用了文献<sup>[4]</sup>方法,用经典的恒温加热实验来检查 5-氟尿嘧啶温度敏感性脂质体的稳定性;将 5-氟尿嘧啶温度敏感性脂质体灌封于安瓿中,100℃流通蒸气 30min 加热灭菌,观察破裂、分层等变化发生。

### 二、结果与讨论

本文以正交设计法 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>, 四因素三水平)筛选脂质体的制备工艺。用 100℃水浴加热导致制剂中有沉淀析出之时间作为判断脂质体稳定性优劣的标准,对结果进行正交分析,见表 1。

表 1 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表

No.	A 搅拌速度 (r/min)	B 搅拌时间 (min)	C 超声强度	D 超声时间 (min)	不稳定时间 (min)
1	1000	15	1	1	3
2	1000	30	3	10	15
3	1000	60	5	20	18
4	4000	15	3	20	25
5	4000	30	5	1	10
6	4000	60	1	10	32
7	7000	15	5	10	35
8	7000	30	1	20	42
9	7000	60	3	1	28
K1	36	63	77	41	
K2	67	76	68	82	
K3	105	78	63	85	
R	23.0	5.0	4.7	14.7	

$$R = \frac{K_{\max} - K_{\min}}{3}$$

由表 1 可以得出结论:R 值较大的为 R<sub>A</sub> 和 R<sub>D</sub>,说明搅拌速度(即搅拌的剧烈程度、乳化功率的大小)和超声时间(修饰时间)是两个主要影响脂质体稳定性的因素;R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 较小,说明搅拌时间和超声强度对稳定性影

响相对较小;超声强度大,溶液易发热,给温度控制造成困难,故选择了条件 1,即 output 为 1;根据 R 值的综合判断,选择的制备最优化工艺为 A<sub>3</sub>、B<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>,即温度敏感性脂质体的最稳定的制备方法为:取主药和各种辅料,

用匀浆机 7000r/min 搅拌 1h,再用超声波乳化器在 output1、cycle50%状态下,超声 10min,同时用水浴冷却,控制脂质体溶液温度在 30~40℃之间。

用该法制备的温度敏感性脂质体,其耐 100℃高温时间可达 1h 以上而不发生分层和破乳。

制备过程中的温度应控制在 30~40℃之间。过低,制成的脂质体稳定性不高,过高,则因超过了相变温度而导致药物的漏出。

#### 参考文献

- [1]Alpar O. H, et al, Int. Pharm, 1981;7:349  
 [2]D. Deamer, et al. B. B. A. , 1976;443:629~34  
 [3]Szoka F, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978;75:4194  
 [4]张川,等. 第二军医大学学报, 1989;10:531

## 胸腺多肽胶囊的研制

卫 英 于华生\*

(上海南汇县光明中医院 上海 201300)

**摘要** 为促进吸收和避免胃肠液破坏,研制了肠溶胸腺多肽胶囊,并对其处方组成、制备工艺和质量控制方法进行了筛选,结果表明:本品处方设计合理、工艺可行、质量稳定。

**关键词** 胸腺多肽;胶囊;制备;质量控制

## Study on preparation of thymic polypeptide capsules

Wei Ying, Yu Huasheng

(GuangMing Hospital of Traditional Chinese Medicine  
 of NanHui of Shanghai, Shanghai 201300)

**ABSTRACT** This paper reports the sorbefacient and enteric method for preparation of thymic polypeptide capsules. The recipe component, preparation technique and quality control were studied. The results showed that the designation of the recipe was reasonable, the technique of the preparation was practicable and the quality of thymic polypeptide capsules was stable.

**KEY WORDS** Thymic polypeptide, capsule, preparation, quality control

胸腺多肽是从动物胸腺中提取纯化的一组活性物质,它能诱导 T 细胞的分化成熟及调控免疫平衡,在治疗免疫缺陷病、自身免疫病、癌症和抗衰老等方面取得较为理想的疗效。由于多肽类分子量较大,口服吸收困难,又易被胃肠道中的酸和酶分解破坏,所以多肽类药物大多静脉给药。特别在多次长期给药时,十分不便。为方便患者用药,作者参考

了国内外多肽非注射途径给药的研究情况<sup>[1-3]</sup>,研制了胸腺多肽肠溶胶囊,现对其处方、工艺和质量控制方法报告如下。

### 一、仪器与试剂

紫外—可见分光光度计(UV-2100,日本岛津制作所);酸度计(PHS-25,上海雷磁仪器厂);空心纤维透析器(YT-120,宁波亚泰医疗器械公司);智能药物溶出仪(RCZ-5A,天津大学精密仪器厂);旋转蒸发器(ZFQ-85A,上海医械专机厂);半微量定氮蒸馏

\*解放军第 476 医院 福州 350002