



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101380461 B

(45) 授权公告日 2011.09.07

(21) 申请号 200810166927.7

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2008.09.27

A61K 31/4188(2006.01)

(73) 专利权人 吴建中

地址 710016 陕西省西安市红庙坡 69 号

(72) 发明人 吴建中

(56) 对比文件

CN 1151839 C, 2004.06.02, 全文.

CN 1193790 C, 2005.03.23, 全文.

US 20070243132 A1, 2007.10.18, 全文.

陈妍柯等. E 花环法测定胸腺肽活性的剂量效应. 《中国生化药物杂志》. 2001, 第 22 卷 (第 5 期), 第 245-246 页.

(74) 专利代理机构 北京万科园知识产权代理有限公司 11230

代理人 张亚军 夏新

审查员 黎舒婷

(51) Int. Cl.

A61K 38/17(2006.01)

A61K 9/19(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 7/00(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

A61P 31/20(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

高效的胸腺肽肠溶片和注射用胸腺肽

(57) 摘要

本发明涉及胸腺肽和生物素的药物组合物及其制剂,如胸腺肽肠溶片和注射用胸腺肽制剂,具体如胸腺肽肠溶片,其含胸腺肽、吐温 80 和泊洛沙姆,其中吐温 80 和泊洛沙姆的重量比为 1 : 1-20,优选为 1 : 8,而且其中泊洛沙姆与胸腺肽的重量比为 0.2-20 : 1。另外,本发明还涉及上述药物组合物或制剂的应用,如用于预防和/或治疗慢性肝炎、病毒性肝炎及肝硬化、各种原发性或继发性 T 淋巴细胞缺陷病、自身免疫性疾病、细胞免疫功能低下相关的疾病和肿瘤性疾病的辅助治疗等或制备相应药物的用途。尤其是本发明的药胸腺肽肠溶片在肠内能被迅速释放,提高药物的吸收速度,使药物的生物利用度大大增强。

1. 一种药物制剂,其是胸腺肽肠溶片,其由如下处方组成并根据如下制备方法制成:

根据处方组成:胸腺肽 20g,生物素 0.5g,甘露醇 100g,微晶纤维素 5g,吐温-80 2g,泊洛沙姆 16g,交联 PVP 40g,羧甲基淀粉钠 20g,硬脂酸镁 3g,微粉硅胶 1.5g,和乙醇 70ml,制成 1000 片;

制备方法:

(1) 制备片芯

将处方中的胸腺肽、甘露醇、微晶纤维素、泊洛沙姆、交联 PVP、羧甲基淀粉钠分别过 65 目筛,备用;将过完筛的辅料混合均匀,然后将过完筛的胸腺肽与混合均匀的辅料等量递加混合均匀;将生物素溶于乙醇中,加入处方量的吐温-80 溶解成均一溶液;以该乙醇溶液作为粘合剂,与上述胸腺肽混合物混合制成软材,20 目筛制粒,干燥;中间体检合格,用 18 目筛整粒,加入处方量的硬脂酸镁和微粉硅胶混合均匀,压片;

(2) 制备包衣液

将肠溶材料采用乙醇进行溶解,混合均匀,得到包衣液;

(3) 包衣工艺

取片芯置包衣锅中,调节进口温度为 65-75℃,出口温度为 30-40℃,开启包衣锅,调节转速为 15 转/分,将上述包衣液用喷枪喷入,控制肠溶衣增重占片芯 8-10%,保温 10min,得到肠溶片剂,经质量检验合格后,用铝塑泡罩包装,即得胸腺肽肠溶片。

2. 权利要求 1 所述的药物制剂在制备能提高免疫低下小鼠的 E 花环形成率的药物中的应用。

## 高效的胸腺肽肠溶片和注射用胸腺肽

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体而言,其涉及胸腺肽和生物素的药物组合物及其制剂,尤其是胸腺肽肠溶片和注射用胸腺肽制剂。另外,本发明还涉及上述药物组合物或制剂的应用,如用于预防和/或治疗慢性肝炎、病毒性肝炎及肝硬化、各种原发性或继发性 T 淋巴细胞缺陷病、自身免疫性疾病,细胞免疫功能低下相关的疾病等或制备相应药物的用途。

### 背景技术

[0002] 胸腺是人体的重要免疫器官,其能分泌多种重要的激素,如促胸腺生成素、胸腺肽等。其中,胸腺肽(又名胸腺素, thymosin)是胸腺组织分泌的具有生理活性的一组多肽,其最初是从小牛、猪的胸腺里面进行提取得到一类多肽激素,分子量在 5000 以下。目前已经能够通过化学合成和基因工程手段获得。

[0003] 胸腺肽具有调节和增强人体细胞免疫功能的作用,能促使有丝分裂原激活后的外周血中的 T 淋巴细胞成熟,增加 T 细胞在各种抗原或致有丝分裂原激活后各种淋巴因子(如: $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素、白介素 2 和白介素 3)的分泌,增加 T 细胞上淋巴因子受体的水平。它同时通过对 T4 辅助细胞的激活作用来增强淋巴细胞的作用。因此,目前胸腺肽已经能够广泛应用于临床治疗,如预防和/或治疗乙肝、丙肝等感染性疾病;非小细胞肺癌、恶性黑素瘤、肝癌、胃癌等恶性肿瘤;自身免疫性疾病,如重症肌无力、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等,也用于皮肤病、过敏性紫癜、肺结核、上呼吸道感染等疾病的治疗。

[0004] 胸腺肽也与其他药物组合来治疗疾病。例如,中国专利申请第 99811382 号公开了胸腺肽与拉米夫定的组合物用于治疗乙型肝炎感染;中国专利申请第 01813766 号公开了使用胸腺肽、干扰素和利巴韦林治疗丙型肝炎;中国专利申请第 01815969 号公开了使用胸腺肽和聚乙二醇化干扰素德组合物来治疗丙型肝炎。但是,目前并没有研究表明胸腺肽和生物素能组合提高免疫力从而预防和/或治疗相关疾病的报道。

[0005] 生物素(Biotin)的化学结构中包括一个含有 5 个碳原子的羧基侧链和两个五元杂环,在体内由侧链的羧基与酶蛋白的  $\epsilon$ -赖氨酸残基结合,在脂类、糖、氨基酸和能量代谢中发挥辅酶的作用。生物素可以采用化学合成制备,但目前多采用微生物发酵技术来制备,如可以参见中国专利申请第 85103248、93102377、94107234、97111201 号等。

[0006] 当前,生物素除了作为维生素的补充剂外,其主要应用是作为标记分子来起标记的作用,从而应用于研究、检测和诊断中。例如,有报道生物素可以标记胸腺肽或其类似物,用于科学研究,如参见 Biol Chem. 2001Oct ;382(10):1473-82 等。另外,美国专利申请 US2007243132A 公开了一种油包水微乳剂,其中有效成分可选自包括胸腺肽和生物素的庞大的组,各成分之间是选择的关系,也没有明确提示胸腺肽和生物素能组合提高免疫力而共同制备成更高效的组合制剂。

[0007] 本发明人经过艰苦努力,令人惊讶地发现了胸腺肽和生物素的组合具有协同作用,能显著提高免疫力,从而能够更高效地预防和/或治疗相应的疾病,和/或制备成预防

或治疗相应疾病的药物组合物和制剂。因此,本发明人提出了一种包括胸腺肽和生物素的高效的药物组合物和制剂,特别优选是肠溶片剂和注射剂,用于高效提高机体免疫力,从而更好地预防和/或治疗相应疾病。另外,由于胸腺肽是多肽类物质,分子量较大,脂溶性差,不容易透过生物膜,尤其是胸腺肽口服时易被胃肠道中的酶降解成氨基酸、小肽而失去活性。因此本发明人经过艰苦努力,特别优化了一种肠溶片配方,不但通过口服给药方便患者长期用药,而且大大提高了其生物利用度,使得药物更为高效。

## 发明内容

[0008] 在现有技术缺乏高效的胸腺肽药物的情况下,本发明的目的在于为了克服现有技术的不足,提供了高效的药物组合物,其包括胸腺肽和生物素。该组合物不但能保持胸腺肽的药理作用,而且生物素的添加能协同促进药效的发挥。另外,本发明还提供了该药物组合物的制剂和应用,具体涉及用于预防和/或治疗慢性肝炎、病毒性肝炎及肝硬化、各种原发性或继发性 T 淋巴细胞缺陷病、自身免疫性疾病、细胞免疫功能低下相关的疾病和肿瘤性疾病等方面的应用。另外,本发明还特别提供了一种肠溶片配方。

[0009] 具体而言,在第一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包括胸腺肽和生物素。该药物组合物能发挥胸腺肽和生物素的协同作用,显著提高免疫力,从而能够更高效地预防和/或治疗相应的疾病。本发明人经过无数次工艺研究实验和药效学试验发现将胸腺肽和生物素以适当比例进行组合,疗效显著高于仅有胸腺肽的单位药,具有明显的增效作用,大大的提高了胸腺肽的生物利用度。优选本发明药物组合物基本由胸腺肽和生物素组成,即该药物组合物中用于提高机体免疫力的活性成分由胸腺肽和生物素;最优选本发明药物组合物由胸腺肽和生物素组成。在本发明中,“药物组合物”为本领域技术人员所常规理解的,是其中成分混合而成的用于预防和/或治疗疾病的产物。因此,本发明的药物组合物并不是用于检测、诊断的生物素和其他多肽类物质化学共价连接的缀合物。

[0010] 胸腺肽是本领域技术人员所熟知的,其可以是由动物提取的天然胸腺肽,其通常是从动物(如猪、牛、羊等哺乳动物)的胸腺提取的;也可以是通过化学合成的胸腺肽或其衍生物,如通过常规的肽合成技术进行,相关细节可参考《Solid Phase Peptide Synthesis》(第二版)(Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois (1984));也可以是基因工程制备的胸腺肽或其衍生物,如通过《分子克隆实验指南》(科学出版社(2002))等手册所述的流程和工具(如酶、实验设备等)构建出含有相应核酸的表达载体,将其导入到宿主细胞中并在合适的条件下进行表达。胸腺肽的具体的实例很多,如中国专利 200410087075、02805917、99805957、93120725、93119346 等文献所述的。因此,本文所用的“胸腺肽”包括是由动物提取的、化学合成的、或基因工程制备的,优选是胸腺素  $\alpha$ , 更优选是胸腺素  $\alpha 1$ 。另外,本文所用的“胸腺肽”也包括胸腺肽的药学上可接受的盐,如盐酸、磷酸、硫酸、乙酸、琥珀酸、马来酸、柠檬酸盐或氢氧化物、铵、碳酸盐等。本发明所用的“生物素”是已知的化合物,可以通过微生物发酵或化学合成来制备,但不包括生物素与其他多肽类物质缀合形成的复合物,通常这类复合物用于免疫学检测领域,明显背离了本发明的宗旨。

[0011] 在本发明第一方面的药物组合物中,优选其中胸腺肽和生物素的重量比为 1-50 : 0.01-2.0,更优选为 2-30 : 0.05-1.0,更优选为 10-25 : 0.1-0.8,在本发明的具体实施方式中,胸腺肽和生物素的重量比为 20 : 0.5。

[0012] 在第二方面,本发明提供了一种药物制剂,其包括本发明第一方面所述的药物组合物和药学上可接受的辅剂。药学上可接受的辅剂包括药学上可接受的各种辅料、载体,有赋形剂、稀释剂、填充剂、吸收促进剂、酶抑制剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂和 / 或粘合剂等,它们与活性成分相容。通过药学教科书或试验手册,运用药学上可接受的辅剂制备常规的药物制剂对本领域普通技术人员来说是熟知的。本发明的药物制剂包含本发明第一方面所述的药物组合物作为活性成分,将该药物组合物和药学上可接受的辅剂组合在一起,配制成各种制剂,优选为固体制剂和液体制剂。本发明的制剂可以为单位剂量形式,如片剂、丸剂、胶囊(包括持续释放或延迟释释放形式)、粉剂、混悬剂、颗粒剂、酞剂、糖浆剂、乳液剂、悬浮液、针剂、粉针剂(包括冻干粉针剂)、等剂型以及各种缓释剂型,从而适合各种给药形式,例如口服、非肠道注射、粘膜、肌肉、静脉内、皮下、眼内、皮内或经过皮肤等的给药形式。本发明优选的是片剂、胶囊、注射剂或注射用冻干粉。例如,可以选用生理盐水与本发明的药物组合物配制成注射剂。

[0013] 因为胸腺肽在胃肠道中易被酶降解,而且生物素也只是在小肠处进行吸收,所以本发明尤其优选的口服药物制剂是口服肠溶制剂,优选是肠溶胶囊或肠溶片,更优选是肠溶片。其中,优选每片肠溶片中含有 1-50mg 胸腺肽和 0.01-2.0mg 生物素,更优选含有 2-30mg 胸腺肽和 0.05-1.0mg 生物素,更优选含有 10-25mg 胸腺肽和 0.1-0.8mg 生物素,在本发明的具体实施方式中,每片含有 20mg 胸腺肽和 0.5mg 生物素。本发明的肠溶片含有药用辅料和肠溶包衣材料,例如药用辅料可以选自能与活性成分相容的药学上可接受的填充剂、吸收促进剂、酶抑制剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂或粘合剂中的一种或几种。这些辅料或材料本身可以是常规的并记载于教科书或试验手册中,例如吸收促进剂选自脂肪酸、胆酸及其盐、壳寡糖、卡波姆、泊洛沙姆、吐温-80、十二烷基硫酸钠的一种或几种。但是,本发明人通过极大量的实验,从中优化了配方,使其效果优于现有肠溶片。本发明优选吸收促进剂为吐温-80 和泊洛沙姆的组合。具体而言,本发明特别提供了一种胸腺肽肠溶片,其含胸腺肽、吐温 80 和泊洛沙姆,其中吐温 80 和泊洛沙姆的重量比为 1:1-20(优选为 1:8),而且其中泊洛沙姆与胸腺肽的重量比为 0.2-20:1(优选为 10:1),最优选胸腺肽、吐温 80 和泊洛沙姆的重量比为 10:1:8。这样的配方可以通过跨细胞同道合细胞旁途径,也可以因为细胞紧密连接的完整性改变和(或)外排系统功能的失效来增加药物的渗透性,从而进一步提高药物的溶出速率和生物利用度。泊洛沙姆能影响药物在细胞中的转运,机理比较复杂,一般认为,泊洛沙姆可以使肠蠕动变慢,药物在胃肠道中的滞留时间长,吸收增加,从而提高药物的生物利用度。吐温作为药物的吸收促进剂的机理,一般认为,吐温可以潜入细胞膜,并与之成为一个整体,从而能改变细胞的微黏度,使细胞亲水双分子层的丢失;它可以溶解细胞膜中的特定成分,通过局部细胞膜的成分改变来改变蛋白的结构和功能,进而抑制顶端极化外排系统,从而增加药物在肠道中的渗透率,进一步提高药物的生物利用度。

[0014] 更具体地,该特定肠溶片是由以下制备方法制备而得的,该制备方法包括以下步骤:

[0015] 1) 制备片芯:将胸腺肽、甘露醇、微晶纤维素、泊洛沙姆、交联 PVP 和羧甲基淀粉钠混合均匀,制成胸腺肽混合物;将生物素溶于乙醇中,加入吐温 80,混合均匀,并与上述胸腺肽混合物制成软材,制粒并干燥;然后加入硬脂酸镁和微粉硅胶,混合均匀,压片,得到片芯;

[0016] 2) 制备包衣液 :将肠溶材料用乙醇进行溶解,混合均匀,得到包衣液 ;

[0017] 3) 包衣 :将步骤 1) 制备的片芯置喷上步骤 2) 制备的包衣液,使包衣增加的重量占片芯重量的 8-10%,得到肠溶片。

[0018] 本发明的肠溶片的优点具体有 :

[0019] 1、剂量小,生物利用度高。采用生物素作为辅酶,增加胸腺肽在肠道中的渗透率,提高生物利用度 ;采用吐温 80 和泊洛沙姆以一定的比例组合作为吸收促进剂,大大提高了胸腺肽的生物利用度。

[0020] 2、安全性好。作为吸收促进剂的表面活性剂,用量较小,在安全范围内还是在临床应用,还是在毒理试验中均未见毒性反应及刺激作用。

[0021] 3、方便服用、携带、运输。剂型为口服肠溶片,避免了以往注射剂型给药不方便的缺点。

[0022] 4、成本较低。本发明的药物辅料均是常见的药用辅剂,生产简单,适合我国国情。

[0023] 在第三方面,本发明提供了本发明提供本发明第一方面的药物组合物的制备方法,其包括将胸腺肽和生物素混合的过程。例如,该制备方法可以包括将胸腺肽和生物素按相应药物组合物中所占的比例混合的过程。

[0024] 在第四个方面,本发明提供本发明第二方面的药物制剂的制备方法,其包括将胸腺肽、生物素和药学上可接受的辅剂混合的过程。例如,该制备方法可以包括将合成的胸腺肽、生物素和药学上可接受的辅剂按相应药物制剂中所占的比例混合的过程。在一个具体实施方式中,药物制剂的制备方法包括 :1) 制备片芯 ;2) 制备包衣液 ;和 3) 包衣。

[0025] 在第五个方面,本发明提供本发明第一方面所述的药物组合物在制备用于慢性肝炎、病毒性肝炎、肝硬化、原发性或继发性 T 淋巴细胞缺陷病、自身免疫性疾病、细胞免疫功能低下相关的疾病或肿瘤性疾病辅助性治疗的药物中的应用。给药的剂量和形式一般由医师根据患者的具体情况 ( 如年龄、体重、性别、患病时间、身体状况等 ) 确定。如以肠溶片形式口服给药,以药物组合物或药物制剂中的胸腺肽计,给药的剂量为 1-50mg 胸腺肽 / 每名成人患者,优选为 2-30mg,更优选为 10-25mg。给药形式根据各种药物制剂的剂型来确定,适合的给药形式有口服、非肠道注射、粘膜、肌肉、静脉内、皮下、眼内、皮内或经过皮肤等给药形式,本发明优选口服和注射的给药形式,尤其优选口服形式。

[0026] 为了便于理解,以下将通过具体的实施例对本发明进行描述。需要特别指出的是,这些描述仅仅是示例性的描述,并不构成对本发明范围的限制。依据本说明书的论述,本发明的许多修改对所属领域技术人员来说都是显而易见了。另外,本发明引用了现有公开文献,这些文献是为了更清楚地描述本发明,它们的全文内容均纳入本文之中,就好像它们的全文已经在本文中重复叙述过一样。

### 具体实施方式

[0027] 本发明以下将提供具体的实施例,其中有未详尽之处可以参考中国专利申请 200610021429、陈步实等《胸腺肽片肠溶衣处方》、简炎林等《胸腺肽胶囊的研制》等现有技术或教科书、试验手册中的内容。在下文中,如无其他定义,“复合胸腺肽肠溶片”指的是含有胸腺肽和生物素的肠溶片。

[0028] 实施例一、复合胸腺肽肠溶片的制备

[0029] 处方组成：

[0030]

|       |      |
|-------|------|
| 胸腺肽   | 20g  |
| 生物素   | 0.5g |
| 甘露醇   | 100g |
| 微晶纤维素 | 5g   |

[0031]

|        |        |
|--------|--------|
| 吐温 80  | 2 g    |
| 泊洛沙姆   | 16 g   |
| 交联 PVP | 40 g   |
| 羧甲基淀粉钠 | 20 g   |
| 硬脂酸镁   | 3 g    |
| 微粉硅胶   | 1.5g   |
| 乙醇     | 约 70ml |

制成 1000 片

[0032] 制备方法：

[0033] 1. 制备片芯

[0034] 将处方中的胸腺肽、甘露醇、微晶纤维素、泊洛沙姆、交联 PVP、羧甲基淀粉钠分别过 65 目筛，备用。将过完筛的辅料混合均匀，然后将过完筛的胸腺肽与混合均匀的辅料等量递加混合均匀。将生物素溶于 50ml 乙醇中，加入处方量的吐温-80 溶解成均一溶液。以该乙醇溶液作为粘合剂，制成软材，20 目筛制粒，干燥。中间体检测合格后，用 18 目筛整粒，加入处方量的硬脂酸镁和微粉硅胶混合均匀，压片。

[0035] 2. 制备包衣液

[0036] 将肠溶材料采用乙醇进行溶解，混合均匀，得到包衣液

[0037] 3. 包衣工艺

[0038] 取片芯置包衣锅中，调节进口温度为 65-75℃，出口温度为 30-40℃，开启包衣锅，调节转速为 15 转 / 分，将上述包衣液用喷枪喷入，控制肠溶衣增重占片芯 8-10%，保温 10min，得到肠溶片剂，经质量检验合格后，用铝塑泡罩包装，即得胸腺肽肠溶片。

[0039] 实施例二、复合胸腺肽肠溶片的药效学试验

[0040] 胸腺肽肠溶片对小鼠 E 花环形成率的影响。

[0041] 1、实验材料

[0042] 1.1 动物：昆明种小鼠，♀ ♂ 各半，体重 22±2g，由西安交通大学医学院实验动物中心提供。质量合格证：陕医动证字 08-18 号。

[0043] 1.2 药物：

[0044] 醋酸氢化可的松注射液（规格：5ml：25mg，生产厂家：丹东医创药业有限责任公司，批号：070305）、胸腺肽注射液规格：2ml：20mg，生产厂家：西安迪赛生物药业有限公司，批号：071220）、胸腺肽肠溶胶囊（规格：5mg，生产厂家：上海宝龙药业有限公司，批号：061108）、复合胸腺肽肠溶片。

[0045] 2. 试验方法

[0046] 取在实验室生活一周的健康昆明种小鼠 70 只,随机分成 6 组,每组 10 只,分别为正常对照组、阴性对照组 (0.5% CMC-Na 溶液)、阳性对照组 (胸腺肽注射液,3mg/kg)、胸腺肽组 (0.5% CMC-Na 液,剂量为 6.0mg 胸腺肽 /kg)、复合胸腺肽大剂量组 (0.5% CMC-Na 液,剂量为 6.0mg 胸腺肽 /kg 和 0.15mg 生物素 /kg)、复合胸腺肽中剂量组 (0.5% CMC-Na 液,剂量为 3.0mg 胸腺肽 /kg 和 0.075mg 生物素 /kg)、复合胸腺肽小剂量组 (0.5% CMC-Na 液,剂量为 1.5mg 胸腺肽 /kg 和 0.0375mg 生物素 /kg)。免疫低下小鼠的制备按每日 10mg 剂量给予皮下注射氢化可的松,连续 7 天。然后,除阳性对照组腹腔注射外,其余各组灌胃给药。连续给药七天,第八天取血进行试验。采用 E 花环形成试验,看 E 花环计数 200 个淋巴细胞,算出花环形成百分率。

[0047]

$$\text{花环形成百分率}\% = \frac{\text{花环形成细胞}}{\text{花环形成细胞} + \text{不形成花环淋巴细胞}} \times 100\%$$

[0048] 具体试验结果见表 1

[0049] 表 1 复合胸腺肽肠溶片对小鼠 E 花环形成率的影响 ( $x \pm s$ )

[0050]

| 组别        | 剂量 (以胸腺肽计,<br>mg/kg) | 花环形成率 (%)      |
|-----------|----------------------|----------------|
| 正常对照组     | ----                 | 12.92 ± 4.50   |
| 阴性对照组     | ----                 | 4.80 ± 1.45    |
| 阳性对照组     | 3.0                  | 11.92 ± 3.38*  |
| 胸腺肽组      | 6.0                  | 6.82 ± 1.55    |
| 复合胸腺肽大剂量组 | 6.0                  | 11.35 ± 2.68** |
| 复合胸腺肽中剂量组 | 3.0                  | 7.45 ± 2.23*** |
| 复合胸腺肽小剂量组 | 1.5                  | 5.52 ± 1.35    |

[0051] 注:与阴性对照组相比:\*P<0.01,\*\*P<0.05,\*\*\*P<0.001

[0052] 实验结果表明,复合胸腺肽大、中剂量组具有明显增强和调节细胞免疫的功能,小剂量组与阴性对照组相比没有明显的差异,而中剂量组和高剂量组均能显著提高免疫低下小鼠的 E 花环形成率 (P<0.01),这也说明免疫低下的小鼠的花环形成百分率与胸腺肽的剂量呈现正相关关系。值得注意的是,胸腺肽组与阴性对照组相比, E 花环形成率没有明显的显著差异;而本发明的复合胸腺肽在中剂量时,就已经具有显著的调节细胞免疫的功能;本发明的复合胸腺肽在大剂量时,其药效甚至与阳性对照的注射剂型相当,尽管用量较大,但是考虑到口服的方便性和安全性,更有应用前景。