

口服緩解樹脂鎘劑的研究

李汉蘊 徐炳祥 陈思义

口服緩解鎘劑已被認為是全面消灭血吸虫病的重要方向，但目前尚沒有滿意的副反應小、療效高的制剂。離子交換樹脂能夠與一定性質的藥物進行離子交換，據文獻報導^[1]口服此種含藥樹脂複合物，在腸胃道中遇適宜離子後，逐漸將藥物釋放出來，由於消化液內含有的離子總濃度在一般情況下改變不大，故藥物釋放速度較為均勻持久，同時此種複合物在釋放藥物時不受腸胃道pH、蠕動、內容物、酶以及其他生理作用的影響^[2]，因而由此等原因可能引起的療效差異亦較小。

一、離子交換樹脂的初步選擇：

選用強鹼性樹脂 Zerolit FF—OH 型，交聯度 7.9%，弱鹼性樹脂 Zerolit H—OH 型，弱鹼性樹脂 Zerolit G—OH 型，強酸性樹脂 Zerolit 315—H 型，弱酸性樹脂 Zerolit 226—4 型等五種，細度為 200—400 号，各稱取 5.0g（含水的）加入 5% 酒石酸鎘鉀溶液 100ml，在燒杯內攪拌 5—10 分鐘，取出，抽氣過濾，自然乾燥，稱重，每種樹脂對酒石酸鎘鉀吸附量粗略量見表 I：

表 I： 每 g（干燥品計）樹脂交換吸附酒石酸鎘鉀量

樹脂種類	FF	H	G	226	315
吸附量	0.68	0.61	0.48	無吸附	無吸附

上表數據說明鹼性樹脂與酒石酸鎘鉀有交換作用，且以樹脂 FF 交換量最大，酸性樹脂無交換作用。

已吸附交換酒石酸鎘鉀的三種鹼性樹脂放入玻管中用人工腸液（1.5% NaHCO₃ 溶液）作洗脫液；進行洗脫，收集洗液，作酒石酸鎘鉀定性試驗，證明洗液中含大量酒石酸鎘鉀，即樹脂酒石酸鎘鉀複合物可被人工腸液中的陰離子交換，將藥物釋放出來。

二、交換量試驗：

取樹脂 FF，及 H 分別裝入交換柱中，自柱上不斷加入 5% 酒石酸鎘鉀溶液，收集流出液，按中國藥典方法隨時測定酒石酸鎘鉀含量，到流出液中含酒石酸鎘鉀量接近 5% 時，即交換達飽和，將樹脂用少量蒸溜水洗滌，取出，抽濾，自然乾燥，測定含鎘量，將數次結果平均，樹脂 FF—鎘（干燥品）平均含酒石酸鎘鉀 59.87%，樹脂 H—鎘平均含量為 32.5%。

三、體外釋放量試驗：

取含鎘量相當於 46.0% 酒石酸鎘鉀的樹脂 FF—鎘（不飽和的）0.5g 及樹脂 H—鎘 1.0g

(相当于酒石酸鎓鉀0.27g)装入直径約2cm长30cm硬質玻管中,加入人工肠液(1.5% NaHCO₃溶液)調节流速成30滴/分钟,收集流出液,每次30ml,用N/10碘液滴定,測定流出液中酒石酸鎓鉀含量,每次流出液消耗碘液数见表II:

流出液中消耗N/10碘液数(7次平均值)

表II: 树脂鎓释放量測定

流出液次数 每 次 30 ml	消 耗 N/10 碘 液 ml 数	
	树 脂 F F 一 鎮	脂 树 H 一 鎮
1	2.61	1.34
2	1.91	0.97
3	1.14	0.89
4	0.92	0.70
5	0.71	0.61
6	0.62	0.46
7	0.40	0.41
8	0.36	0.29
9	0.34	0.30
10	0.30	0.23
11	0.16	0.20
12	0.15	0.11
13	0.15	0.04
14	0.13	
15	0.14	
16	0.10	
17	0.08	
总 計	10.22	

树脂F F一鎓在17次流出液中平均消耗碘液总量为10.22ml,相当于183.0mg酒石酸鎓鉀,即释放出相当于78.5%交換量的吐酒石,树脂H一鎓平均消耗碘液总量6.54ml,相当于107.4mg酒石酸鎓鉀,相当于交換量的39.8%。以上結果初步說明树脂F F吸附交換酒石酸鎓鉀量与释放酒石酸鎓鉀量均大于树脂H。

2. 不同阴离子浓度对释放量的影响:

树脂鎓口服后,进入体内与肠液中存在的阴离子接触,进行离子交換逐渐将酒石酸鎓鉀释放出来,根据文献^{[1][2]}报导,消化液中离子总浓度改变不大,故对药物释放速度影响也不大,但人体之間离子浓度总有差異,且食物成份,服药时间等因素均可能影响到消化液中离子浓度。为了确知离子浓度对树脂鎓释放酒石酸鎓鉀的影响而进行下列实验:

用0.1%无水碳酸鈉溶液pH8.6与1.5%碳酸氢鈉溶液pH9.2二种人工肠液作洗脱液,按克分子浓度計算1.5%碳酸氢鈉溶液約大于0.1%碳酸鈉液的20倍。取树脂F F一鎓0.5g,

含相當于 56.6% 酒石酸錠鉀，照前述方法用二種人工腸液作釋放量試驗，每次收集流出液 30ml，測定吐酒石含量，分別收集 8 次，重複 4 次試驗平均數據如表Ⅲ：

表Ⅲ：不同陰離子濃度洗脫液對樹脂錠釋放量的影響（消耗碘液 ml 數）

收集次數 洗脫液	1.5% 碳酸氫鈉液	0.1% 碳酸鈉液
1	2.81	0.98
2	2.09	0.99
3	1.52	1.51
4	1.26	1.79
5	1.01	1.53
6	0.82	1.17
7	0.73	0.73
8	0.64	0.27
總計	10.88	8.97

以上結果數據看出，雖二種人工腸液克分子濃度相差近 20 倍，而消耗碘液的總量比數為 10:8，但用 1.5% 碳酸氫鈉溶液作洗脫液時，消耗碘液的 ml 數前後差值較大，而用 0.1% 碳酸鈉溶液則較均勻，推測在體內當離子濃度相差較大時，單位時間內釋放藥物的均勻性將有影響。

3. 樹脂錠中含酒石酸錠鉀量對釋放量的影響：

樹脂與藥物交換達到飽和與未達飽和程度對藥物的釋放一般有所影響，Chaudhry^[3]等曾研究麻黃碱和右旋苯丙胺從碘化交聯多苯乙烯樹脂制得的複合物對藥物的釋放量受到飽和程度的影響。

將吸附交換酒石酸錠鉀達飽和的樹脂 F F 一錠，用少量蒸溜水沖洗表面，再以 0.1% 酒石酸鈉溶液沖洗，除去部份酒石酸錠鉀，最後用蒸溜水將附着的酒石酸鈉溶液洗除，以此種不飽和樹脂錠與未經上述處理的飽和樹脂錠作釋放酒石酸錠鉀量試驗，結果見表Ⅳ：

表Ⅳ：飽和與不飽和樹脂 F F 一錠對釋放藥物量的試驗

收集液次數 20ml 樣品	消耗碘液比例數 *	
	飽和樹脂 F F 一錠	不飽和樹脂 F F 一錠
1	5	1.0
2	4.5	1.3
3	3.6	1.2
4	1	1.1
5	1	1
6	0.7	1
7	0.4	0.8

* 以不飽和樹脂錠第一次耗消碘液 ml 數為 1 計算

由于饱和树脂錦表面药物比較容易地与释放介质中的离子进行交换，很快将部份药物释放出来，故而与不饱和树脂錦的释放药物情况不同，从上表看出饱和树脂錦释放药物前后不均匀，开始时量較大，以后很快降低，第七次流出液中含吐酒石量仅为第一次的8%，而不饱和树脂錦在同样条件下較为均匀，因此应用不饱和树脂錦有利于維持平稳的有效血浓度。

树脂F F—錦的急性毒性試驗与疗效試驗的初步結果与酒石酸錦鉀比較毒性相近而疗效略高。毒性試驗过程中會发现树脂F F—OH型遇酚酞指示液在树脂顆粒表面产生粉紅色，用此种树脂与酒石酸錦鉀溶液交换时，流出液中出现白色絮状沉淀，制成的树脂F F—錦进行小白鼠急性毒性試驗，結果以1mg/20g 体重剂量，死亡率达30%以上，4mg/20g 体重剂量死亡率达90%以上。根据酒石酸錦鉀的性质分析这种現象，可能是由于树脂的—OH活性基其碱性使酒石酸錦鉀在交換过程中产生了毒性較大的氧化錦类产物，为此用少量稀盐酸溶液将树脂处理成中性，部份轉化成—Cl型，遇酚酞指示液不再呈现紅色反应后，再与酒石酸錦鉀溶液进行交換制成树脂錦复合物，此种复合物的毒性經小白鼠試驗后仍不減小，而純树脂不論—OH型或—Cl型按40mg/20g 体重經小白鼠灌胃均未引起任何死亡，这說明在交換过程中—OH型与—Cl型树脂F F与酒石酸錦鉀均能生成毒性大的新物质。为了避免这一反应最后将树脂F F轉成酒石酸氢型再与酒石酸錦鉀交換，其步驟如下：

取一定量的树脂F F—OH型，用蒸溜水冲洗后，加入0.1%酒石酸氢鈉溶液，使树脂轉成酒石酸氢型，加入5%酒石酸錦鉀溶液进行交換，交換完全后，用少量蒸溜水冲洗，再以酒石酸氢鈉溶液洗除部份酒石酸錦鉀，最后用蒸溜水冲洗，取出，抽气过滤，自然干燥，按中国药典葡萄糖酸錦鉀含量測定方法进行含量測定，折合成相当于酒石酸錦鉀量，用20±2g体重小白鼠进行毒性与疗效試驗，初步結果，与酒石酸錦鉀比較毒性相近而疗效略高。

参考文献

- [1] Jack Lazarus etc: J. Pharm Pharmacol. 1959, 11 (5) 257-287
- [2] N. Brudney, Canad. Pharm. J. 1959, 92 (5) 45-48
- [3] N. C. Chaudhry etc: J. Pharm. Pharmacol. 1956, 11, 975-983