

# 口服缓释树脂锑剂的研究

李汉蘊 徐炳祥 陈思义

口服缓释锑剂已被认为是全面消灭血吸虫病的重要方向，但目前尚没有满意的副反应小、疗效高的制剂。离子交换树脂能够与一定性质的药物进行离子交换，据文献报导<sup>[1]</sup>口服此种含药树脂复合物，在肠胃道中遇适宜离子后，逐渐将药物释放出来，由于消化液内含有离子总浓度在一般情况下改变不大，故药物释放速度较为均匀持久，同时此种复合物在释放药物时不受肠胃道 pH，蠕动，内容物，酶以及其他生理作用的影响<sup>[2]</sup>，因而由此等原因可能引起的疗效差异亦较小。

## 一、离子交换树脂的初步选择:

选用强碱性树脂 Zerolit FF—OH 型，交联度7.9%，弱碱性树脂 Zerolit H—OH 型，弱碱性树脂 Zerolit G—OH 型，强酸性树脂 Zerolit 315—H 型，弱酸性树脂 Zerolit 226—4 型等五种，细度为 200—400号，各称取5.0g（含水的）加入 5%酒石酸锑钾溶液 100ml，在烧杯内搅拌 5—10分钟，取出，抽气过滤，自然干燥，称重，每种树脂对酒石酸锑钾吸附量粗计量见表 I：

表 I： 每 g（干燥品计）树脂交换吸附酒石酸锑钾量

树脂种类	FF	H	G	226	315
吸附量	0.68	0.61	0.48	无吸附	无吸附

上表数据说明碱性树脂与酒石酸锑钾有交换作用，且以树脂 FF 交换量最大，酸性树脂无交换作用。

已吸附交换酒石酸锑钾的三种碱性树脂放入玻管中用人工肠液（1.5%NaHCO<sub>3</sub>溶液）作洗脱液，进行洗脱，收集洗液，作酒石酸锑钾定性试验，证明洗液中含大量酒石酸锑钾，即树脂酒石酸锑钾复合物可被人工肠液中的阴离子交换，将药物释放出来。

## 二、交换量试验:

取树脂 FF，及 H 分别装入交换柱中，自柱上不断加入 5%酒石酸锑钾溶液，收集流出液，按中国药典方法随时测定酒石酸锑钾含量，到流出液中含酒石酸锑钾量接近 5%时，即交换达饱和，将树脂用少量蒸馏水洗涤，取出，抽滤，自然干燥，测定含锑量，将数次结果平均，树脂 FF—锑（干燥品）平均含酒石酸锑钾 59.87%，树脂 H—锑平均含量为 32.5%。

## 三、体外释放量试验:

取含锑量相当于 46.0%酒石酸锑钾的树脂 FF—锑（不饱和的）0.5g 及树脂 H—锑 1.0g

(相当于酒石酸锦钾0.27g)装入直径约2cm长30cm硬质玻管中,加入人工肠液(1.5%  $\text{NaHCO}_3$ 溶液)调节流速成30滴/分钟,收集流出液,每次30ml,用N/10碘液滴定,测定流出液中酒石酸锦钾含量,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: 树脂锦释放量测定

流出液次数 每次 30 ml	消耗 N/10 碘液 ml 数	
	树脂 F F 一 锦	脂 树 H 一 锦
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 计	10.22	

树脂 F F 一 锦在17次流出液中平均消耗碘液总量为 10.22ml, 相当于183.0mg酒石酸锦钾, 即释放出相当于 78.5%交换量的吐酒石, 树脂 H 一 锦平均消耗碘液总量6.54ml, 相当于107.4mg酒石酸锦钾, 相当于交换量的39.8%。以上结果初步说明树脂 F F 吸附交换酒石酸锦钾量与释放酒石酸锦钾量均大于树脂 H。

## 2. 不同阴离子浓度对释放量的影响:

树脂锦口服后, 进入体内与肠液中存在的阴离子接触, 进行离子交换逐渐将酒石酸锦钾释放出来, 根据文献<sup>[1][2]</sup>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, 但人体之间离子浓度总有差异, 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锦释放酒石酸锦钾的影响而进行下列实验。

用0.1%无水碳酸钠溶液 pH8.6与1.5% 碳酸氢钠溶液 pH 9.2 二种人工肠液作洗脱液, 按克分子浓度计算1.5%碳酸氢钠溶液约大于 0.1%碳酸钠液的20倍。取树脂 F F 一 锦0.5g,

含相当于 56.6% 酒石酸鎢鉀，照前述方法用二种人工肠液作释放量試驗，每次收集流出液 30ml，測定吐酒石含量，分別收集 8 次，重复 4 次試驗平均数据如表 III：

表 III： 不同阴离子浓度洗脱液对树脂鎢释放量的影响(消耗碘液 ml 数)

洗脱液 收集次数	1.5% 碳酸氢钠液	0.1% 碳酸钠液
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
总 計	10.88	8.97

以上結果数据看出，虽二种人工肠液克分子浓度相差近 20 倍，而消耗碘液的总量比数为 10:8，但用 1.5% 碳酸氢钠溶液作洗脱液时，消耗碘液的 ml 数前后差矩較大，而用 0.1% 碳酸钠溶液則較均匀，推测在体内当离子浓度相差較大时，单位時間內释放药物的均匀性将有影响。

### 3. 树脂鎢中含酒石酸鎢鉀量对释放量的影响：

树脂与药物交换达到饱和与未达饱和程度对药物的释放一般有所影响，Chaudhry<sup>[3]</sup> 等曾研究麻黄碱和右旋苯丙胺从磺化交联多苯乙烯树脂制得的复合物对药物的释放量受到饱和程度的影响。

将吸附交换酒石酸鎢鉀达饱和的树脂 F F—鎢，用少量蒸馏水冲洗表面，再以 0.1% 酒石酸氢钠溶液冲洗，除去部份酒石酸鎢鉀，最后用蒸馏水将附着的酒石酸氢钠溶液洗除，以此种不饱和树脂鎢与未經上述处理的饱和树脂鎢作释放酒石酸鎢鉀量試驗，結果见表 IV：

表 IV： 饱和与不饱和树脂 F F—鎢对释放药物量的試驗

样品 收集液次数 20ml	消耗碘液比例数*	
	飽和树脂 F F—鎢	不飽和树脂 F F—鎢
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

\* 以不饱和树脂鎢第一次耗消碘液 ml 数为 1 計算

由于饱和树脂锦表面药物比较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,故而不饱和树脂锦的释放药物情况不同,从上表看出饱和树脂锦释放药物前后不均匀,开始时量较大,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%,而不饱和树脂锦在同样条件下较为均匀,因此应用不饱和树脂锦有利于维持平稳的有效血浓度。

树脂F F—锦的急性毒性试验与疗效试验的初步结果与酒石酸锦钾比较毒性相近而疗效略高。毒性试验过程中曾发现树脂F F—OH型遇酚酞指示液在树脂颗粒表面产生粉红色,用此种树脂与酒石酸锦钾溶液交换时,流出液中出现白色絮状沉淀,制成的树脂F F—锦进行小白鼠急性毒性试验,结果以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。根据酒石酸锦钾的性质分析这种现象,可能是由于树脂的一OH活性基其碱性使酒石酸锦钾在交换过程中产生了毒性较大的氧化锦类产物,为此用少量稀盐酸溶液将树脂处理成中性,部份转化成一Cl型,遇酚酞指示液不再呈现红色反应后,再与酒石酸锦钾溶液进行交换制成树脂锦复合物,此种复合物的毒性经小白鼠试验后仍不减小,而纯树脂不论一OH型或一Cl型按40mg/20g体重经小白鼠灌胃均未引起任何死亡,这说明在交换过程中一OH型与一Cl型树脂F F与酒石酸锦钾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转成酒石酸氢型再与酒石酸锦钾交换,其步骤如下:

取一定量的树脂F F—OH型,用蒸馏水冲洗后,加入0.1%酒石酸氢钠溶液,使树脂转成酒石酸氢型,加入5%酒石酸锦钾溶液进行交换,交换完全后,用少量蒸馏水冲洗,再以酒石酸氢钠溶液洗除部份酒石酸锦钾,最后用蒸馏水冲洗,取出,抽气过滤,自然干燥,按中国药典葡萄糖酸锦钠含量测定方法进行含量测定,折合成相当于酒石酸锦钾量,用20±2g体重小白鼠进行毒性与疗效试验,初步结果,与酒石酸锦钾比较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