

# 酒石酸锑钾邻苯三酚等缓释丸片剂的制备及其对家犬肠胃道反应的研究

王殿翔 徐青 严汉英 孙奋治

酒石酸锑钾以及其它的锑化合物，试用于口服时，一般认为对肠胃道刺激很大，常引起严重的呕吐反应，不适于临床应用，几年来国内许多学者，为了寻找口服锑剂合适的剂型，避免呕吐，曾进行了不少的研究工作，一般认为制成肠溶衣或缓释肠溶衣丸片剂使在胃中不崩解、不溶化始可避免药物的呕吐反应。〔1-11〕从国内过去临床上试用过的口服锑剂如：酒石酸锑钾，8-羟基喹啉锑以及我们合成的盐酸胡椒碱锑（S.J.59）等制成肠溶衣或缓释肠溶衣丸片剂应用于口服时，确实可以大大减轻呕吐反应，这说明一个药物的反应，是有可能通过剂型的方法来加以改善的，但由于用肠衣溶液（国内曾用各种原料如：虫胶、硬脂酸、磷罗、角质、藻酸、鲸蜡醇等不同处方进行了研究）包衣时，由于不同批号制成的肠溶衣丸片剂，所得包衣的厚薄不一致，很难掌握规格，尽管体外崩解度等试验合格，但在临床上应用时，概括的说来，经常出现下列两种情况：（1）肠溶衣包薄了，呕吐反应就大，甚至很严重；（2）肠溶衣包厚了，就会排出完整的丸片。总之到目前为止，在操作技术上还无法掌握，（其中还牵涉到个体差异等因素很多）。这样口服锑剂在临床上的应用，就受到了很大的限制，甚至无法应用。过去虽然对酒石酸锑钾进行了大量的研究工作，但由于后者本身的特点，毒性大，刺激性大，中毒量与治疗量之间的距离短，在动物实验治疗中，口服疗效不理想，再加上剂型等问题（不管系肠溶胶囊、肠溶衣或缓释肠溶衣丸片剂）迄今没有解决，以及一些其它因素，因此即使是对酒石酸锑钾的口服疗效，亦很难作出严格的、确切的、科学的定论，而对于其它的合成的新的口服锑剂，过去的试验作的很少，尤其需要慎重的作系统的、深入的研究。在剂型问题上，我们设想如果能把药物与适宜的缓释剂在适量的比例下用一种方法，能使之呈均匀状态的粘和，以此为缓释核心，再制成肠溶衣丸片剂，或甚至不加肠溶衣，使锑直接在胃肠道缓缓释放，以期能达到降低反应，提高疗效，这样就更为理想，因此我们进行了下列剂型的初步探讨。对几种有效的口服锑剂：酒石酸锑钾邻苯三酚（S.J.209）〔12〕、盐酸胡椒碱锑（S.J.59）〔13〕、氧氯化锑结晶（S.J.66）〔14〕等。

## 实 验 部 分

## 一、丸、片的制备:

## (1) 1号丸:

处方:	S. J. 209	2.4克
	硬脂酸	0.8克
	萨 罗	0.8克
	虫胶酒精澄明液	8.0毫升
	(10%虫胶酒精混悬液过滤而得)	
	淀 粉	适量
	甘 草 粉	适量
	阿拉伯胶	适量
	制成24丸	

制法: 按量称取 S. J. 209, 硬脂酸, 萨罗于乳钵中研磨均匀, 然后移置蒸发皿内, 在水浴上加热熔融, 混合均匀, 加入虫胶酒精澄明液, 随加热搅拌, 蒸发至干, 冷却后研细, 加淀粉等辅形剂制成24丸, 每丸含 S. J. 209 100毫克。

## (2) 2号丸:

取上述1号丸用虫胶酒精澄明液与10%鞣酸酒精溶液按1:1 (v/v) 混和, 以此混合液作包衣, 以滑石粉作润滑剂, 最后使平均每丸的包衣称量重60毫克。

## (3) 3号丸:

处方:	S. J. 209	2.4 克
	硬脂酸	1.2 克
	虫胶酒精澄明液	12毫升
	淀 粉	3 克
	甘 草 粉	1 克
	阿拉伯胶粉	适 量
	水	适 量
	甘 油	适 量
	制成48丸	

制法: 同1号丸, 每丸含 S. J. 209 50毫克

## (4) 4号丸:

取上述3号丸用16毫升, 虫胶酒精澄明液加2.4克鞣酸加热所得的溶液包衣, 最后使平均每丸的包衣称重 40毫克, 每丸含 S. J. 209 50毫克。

## (5) 5号丸:

处方:	S. J. 209	2.4 克
	硬脂酸	1.6 克
	虫胶酒精澄明液(同上)	14毫克
	淀粉	3 克
	甘草粉	2 克
	阿拉伯胶粉	1 克
	水 4 毫升	} 混合液 4 毫升
	甘油 1 毫升	
	制成48丸	

制法: 照 1 号丸同样操作, 制成丸剂,

#### (6) 6 号丸:

制法同 5 号丸, 处方中, 虫胶酒精溶液14毫升, 改换为10%玉蜀黍胚酒精溶液14毫升。

#### (7) 7 号丸:

处方:	S. J. 209	2.4 克
	硬脂酸	2.4 克
	淀粉	3 克
	甘草粉	2 克
	阿拉伯胶	1 克
	水 4 毫升	} 混合液 4 毫升
	甘油 1 毫升	
	制成48丸	

制法: 同 5 号丸。

#### (8) 8 号丸:

制法同 5 号丸, 处方中, S. J. 209, 改为酒石酸錦鉀。将虫胶酒精溶液改为等量的玉蜀黍胚酒精溶液。

#### (9) 9 号丸:

制法同 5 号丸, 处方中, S. J. 209改为盐酸胡椒碱錦(S. J. 59), 将虫胶酒精溶液改为等量的玉蜀黍胚酒精溶液。

#### (10) 10 号丸:

制法同 5 号丸, 处方中 S. J. 209 改为氧氯化錦結晶(S. J. 66), 虫胶酒精溶液改为玉蜀黍胚酒精溶液。

#### (11) S. J. 209緩解片:

处方:	S. J. 209	12 克
	硬脂酸	8 克
	20%虫胶混悬酒精溶液的澄明滤液	35 毫升
	淀 粉	5 克
	甘 草 粉	2 克
	糖 粉	2 克
	10%淀粉浆	10 毫升
	滑 石 粉	2 克
	制成片剂(每片含S.J.209 100毫克)	

### 制法:

将20%虫胶混悬酒精溶液过滤后所得的澄明滤液35毫升置于蒸发皿中,于水浴上浓缩至稀糖浆状时,加入预先混和均匀的S.J.209(12克)与硬脂酸(8克)的粉末,在搅拌下均匀混和,冷却,研磨成均匀细粉,以此作缓释核心,再加入上述处方中的赋形剂,按片剂制备常规,制成颗粒压片。

### 二、家犬的呕吐试验:

上述11种丸片剂均经家犬进行呕吐试验,以比较减轻呕吐反应的效果,所用犬均为我院动物房供给,经检查,体格健壮,食欲良好,大便正常。犬均为雄性,经训练能自然吞服药物。服药后连续观察8小时内呕吐、精神等反应情况,检查24小时内的大便。产生呕吐的犬3—6天内不再进行呕吐试验,或给予不致吐的丸片,以作对照及消除可能产生的条件反射。今将详细结果列表于下。表中“—”表示没有呕吐,无任何异常反应;“+”表示呈呕吐状流唾液或吐出少量胃液;“++”表示吐出大量胃液及少量食物;“+++”吐出大量食物;“++++”连续呕吐,吐出大量食物。

丸、片剂犬 呕 吐 试 验 结 果 表

药 物	每日剂量 (毫克/ /公斤)	服 法	用 药 天 数	犬 号	呕 吐 反 应								粪 便 检 查	备 注
					1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°		
1 号 丸 (S. J. 209)	10	一次服完	1	1	—	++	—						正常,无整丸	
	10	同 上	1	2	—	—	+						同 上	
2 号 丸 (S. J. 209)	20	上,下午 二次分服	1	1	—	—	—						正常,无整丸	
	20	同 上	1	2	—	—	—						检出一整丸	
3 号 丸 (S. J. 209)	20	同 上	1	1	—	—	—						正常,无整丸	
	20	同 上	1	2	—	—	—						同 上	
	20	同 上	1	3	—	—	+						同 上	

4 号 丸 (S. J. 209)	20	同 上	連續 3 天 1	—	—	—					检查出一整丸	
	20	同 上	連續 3 天 2	—	—	—					正常, 无整丸	
	20	同 上	連續 3 天 3	—	—	—					同 上	
5 号 丸 (S. J. 209)	20	同 上	同 上 1	—	—	—					同 上	食状态 和均 精神正 常
	20	同 上	同 上 2	—	—	—					同 上	
	20	同 上	同 上 3	—	—	—					同 上	
6 号 丸 (S. J. 209)	20	一次服完	1	1	—	—	—				同 上	同 上
	20	同 上	1	2	—	—	—				同 上	
	20	同 上	1	3	—	—	—				同 上	
7 号 丸 (S. J. 209)	20	同 上	1	1	—	++	—				同 上	
	20	同 上	1	2	—	++	—				同 上	
	20	同 上	1	3	—	++	+				同 上	
8 号 丸 (吐酒石)	15	同 上	1	4	+	+++	+	—	+		三犬的大便 均量少而稀	第減 二退 , 无 食慾 力
	15	同 上	1	5	++	—	+++					
	15	同 上	1	6	+++	+	—	—	+			
9 号 丸 (S. J. 59)	20	同 上	1	1	—	++	—	+			三犬均正常 无整丸	
	20	同 上	1	2	—	+	++					
	20	同 上	1	3	—	—	++	+				
10 号 丸 (S. J. 66)	15	同 上	1	4	+	++	—				正常, 无整丸	
	15	同 上	1	5	—	+	—	++			同 上	
	15	同 上	1	6	—	+	+++				同 上	
S. J. 209  緩 解 片	20	上、下午 二次分服	連續 3 天 1	—	—	—					正常, 无整丸	食状态 和均 精神正 常
	20	同 上	同 上 2	—	—	—					同 上	
	20	同 上	同 上 3	—	—	—					同 上	
	25	同 上	同 上 4	—	—	—					同 上	
	30	同 上	同 上 5	—	—	—					同 上	

## 摘要

一、实验结果表明, 5号丸, 6号丸以及 S.J.209 缓解片以20毫克/公斤体重/日剂量给家犬连续服用3天后, 都未出现呕吐、腹泻等消化道反应, 也未发现有整个的丸子被排出, 食欲和精神反应都很正常。S.J.209 缓解片增至25毫克/公斤体重/日剂量及30毫克/公斤体重/日剂量, 连续服用了三天亦未出现呕吐及排出整片等异常情况。

二、以酒石酸锑钾, S.J.66、S.J.59等代替5号丸中的S.J.209, 并用相同的方法制成缓解丸。前两者以15毫克/公斤体重/日剂量, 后者以20毫克/公斤体重/日剂量给家犬口服, 均产生呕吐反应, 而酒石酸锑钾缓解丸的反应更为严重。

三、本身带有缓解作用的酒石酸锑钾邻苯三酚以硬脂酸、虫胶(或玉蜀黍胚)为缓解剂, 再加上淀粉、甘草、阿拉伯胶、甘油等赋形剂制成的丸、片剂不引起家犬的呕吐、腹泻等消化道反应。我们又以未制成片剂的 S.J.209 缓解核心, 对小白鼠日本血吸虫病进行实验治疗, 用相当于 S.J.209 3毫克/20克体重/日, 15天疗法, 虫数减少率达88%, [13]这说明了 S.J.209 经缓解后仍然有效, 同时亦可表明其吸收良好。

## 参考文献

- [1] 李雨亭: 口服锑剂治疗血吸虫病初步报告, 医务生活 1952, 2月号
- [2] 口服锑剂的演进和发展, 血吸虫病防治研究文集 1960, 179页
- [3] 片丸剂肠溶衣的研究, 化工部上海医药工业研究所所刊 1958, 第2期, 37—47页
- [4] 化工部医药工业研究所药物制剂研究室: 关于酒石酸锑钾肠溶片的试制经过报告, 口服锑剂座谈会汇刊, 1958, 200页
- [5] 江苏省血吸虫病防治研究所: 酒石酸锑钾肠溶丸的制备和检验, 同上刊, 203页
- [6] 浙江省血吸虫病研究委员会: 酒石酸锑钾肠溶丸片试制工作报告, 同上刊, 206页
- [7] 浙江省血吸虫病研究委员会: 制造酒石酸锑钾肠溶片操作规程初稿, 同上刊, 201页
- [8] 四川医学院药系药剂学教研组: 口服锑剂试制初步报告, 同上刊, 213页
- [9] 苏州医学院: 口服“缓解肠溶酒石酸锑钾片”的试制, 血吸虫病研究资料汇编, 1958, 443页
- [10] 陈思义等: 糖锑及锑酐的研究(蔗糖锑酐的制备), 抗日本血吸虫口服药物的研究汇编,
- [11] 吴文祺、钱麟兴: 吐酒石缓解肠溶片, 内部资料 1962年
- [12] 严汉英、孙奋治、王殿翔: 酒石酸锑钾邻苯三酚(S.J.209)及其口服缓解片对小白鼠日本血吸虫病的防治研究, 南京药学院学报, 第7期, 51页(1962)。
- [13] 严汉英、张頌、王殿翔: 口服锑剂——盐酸胡椒锑对动物的毒性和日本血吸虫病实验治疗研究, 南京药学院学报, 第7期, 37页(1962)
- [14] 严汉英、王殿翔: 口服氧氯化锑结晶对小白鼠的毒性和日本血吸虫病实验治疗研究, 南京药学院学报, 第7期, 47页(1962)