

酒石酸锑钾邻苯三酚等缓解丸片 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，不适用于临床应用，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解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]从国内过去临幊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)等制成肠溶衣或缓解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、藻罗、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，但在临幊上应用时，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)。这样口服锑剂在临幊上的应用，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、肠溶衣或缓解肠溶衣丸片剂)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解剂在适量的比例下用一种方法，能使之呈均匀状态的粘和，以此为缓解核心，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和积放，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]、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毫升
	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% 玉蜀黍朊酒精溶液 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, 改为酒石酸鋰鉀。将虫胶酒精溶液改为等量的玉蜀黍朊酒精溶液。

(9) 9号丸:

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

(10) 10号丸:

制法同 5 号丸, 处方中 S. J. 209 改为氯化鋰結晶 (S. J. 66), 虫胶酒精溶液改为玉蜀黍朊酒精溶液。

(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,以此作缓解核心,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	

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鞣苯三酚以硬脂酸、虫胶（或玉蜀黍朊）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缓解丸，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] 四川医学院药学系药剂学教研组：口服锑剂试制初步报告，同上刊，213页
- [9] 苏州医学院：口服用“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（蔗糖锑铵的制备），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、张頫、王殿翔：口服锑剂——盐酸胡椒碱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）