

· 医院药学 ·

胆结石溶解剂的制备

徐国华* 袁令悱 葛柏浩 黄裕光

(浙江省杭州市第二医院, 杭州 310015)

摘要 介绍胆结石溶解剂的组成, 配制, 稳定性, pH值的影响及体内外溶胆结石能力。**关键词** 胆结石 胆结石溶解剂(简称溶石剂)

胆结石历来是由外科手术除去或用药物进行治疗。由于有些胆结石往往在肝胆管或肝小管中, 给手术带来困难或术后反复发作。因此国内外都在研制新的胆结石溶解药物或制剂, 并用T字管将药物制剂灌入胆道中将胆结石溶解, 随胆汁排入肠道中达到治疗目的。

胆结石大体可分为: 泥沙样结石, 胆色素结石, 胆固醇结石。由于胆结石各层次所含成份不同, 各人胆结石成份亦异, 故不可能用单一药物的溶剂来溶解各种胆结石。我们根据研究和临床使用情况, 筛选出下面处方。

1 溶石剂的处方组成

桔皮油	5 ml
正丁醚	5 ml
乙二胺四乙酸二钠	2.0 g
吐温—80	1.4
司盘—80	0.6 ml
氢氧化钠	适量
水加至	100 ml

2 配制

将水溶性药物加到水相中, 油溶性药物加到油相中, 分别溶解。把上述两相加热到

70℃^[1], 然后把两项混合, 并用5%氢氧化钠溶液调pH值至8.6, 继续搅拌至冷, 即得乳剂。将其分装于100 ml的玻璃瓶中, 进行消毒, 取出后需振摇至冷。

3 溶石剂的稳定性

本制剂为水包油型乳剂, 以吐温—80和司盘—80作为乳化剂。为了观察其乳剂是否稳定, 采用放置温度从5℃升至35℃, 12 h为一循环, 进行观察, 其结果基本无乳析现象。

4 溶石剂体外溶石试验

用同一病例的褐色光滑完整胆结石, 用分析天平称取三组不同重量的胆结石(40、80、120 mg), 分别加入装有(5、10、15 ml)溶石剂的编有序号的试管中。在37℃保温箱中进行保温试验, 48 h后观察胆结石已崩解。72 h后观察, 乳剂颜色呈黄绿, 胆结石变成糊状, 由此可知胆结石溶解剂对胆结石有溶解作用。

5 pH对溶石剂溶石能力的影响

配制不同pH值的胆结石溶解剂, 各取

*徐国华, 男, 30岁, 1989年毕业于浙江医科大学药系(大专)。

5 ml 加到预先准备好的试管中。再取同一病人的胆结石,适当粉碎在60℃保温箱中干燥24 h,然后各称取100 mg加到上述试管中。将试管放入37℃保温箱中放置24 h,离心去上清液得沉淀物,将沉淀物在60℃干燥箱中干燥,而后称量,结果见表1。

表1 pH对溶石能力的影响

溶石剂量 (mL)	pH 值	胆结石量 (mg)	胆结石残余量 (mg)
5	8.6	100.00	37.65
5	8.8	100.00	31.85
5	9.0	100.00	30.90
5	9.2	100.00	27.45

6 溶石剂的临床观察

我们在临床上使用了术后有肝胆管泥沙样结石的病例,用T字管将溶石剂滴入胆道,100 ml/d,30滴/min,治疗周期为10 d。通过一个疗程的治疗后,用B超检查肝胆管是否还有结石存在,对30例这样的病人检查有18例消失,其余12例有不同程度的减少。从这些临床资料可知本制剂对术后肝胆管泥沙样结石有作用。

7 毒付作用

桔皮油和正丁醚的毒性较低,使报导:桔皮油 LD_{50} 为 5.6 ml/kg^[2~3],正丁醚为 LD_{50} 7.4 ml/kg^[4]。但作为纯品直接应用,对粘膜产生极大刺激性。制成乳剂后刺激性大大减小。将乳剂滴入兔的眼内,眼球只是略有红丝,过半小时后恢复。按 Hermon 氏法用 LD_{50} 的1/60计算药量,成人每天据用100 ml 溶石剂,不会产生毒付作用。

8 讨论

胆结石中色素有胆红素、胆绿素及胆褐素,三者及其钙盐均不溶于水,可溶于酸或碱中。乙二胺四乙酸可与 Ca^{++} 络合成稳定的络合物,其稳定常数值为 10.6 比它同 Na^{+}

络合成络合物的稳定常数值大1.7倍,故乙二胺四乙酸二钠能与胆结石中 Ca^{++} 生成稳定的络合物,可溶于水。同时供给 Na^{+} ,在碱性条件下使胆色素成为钠盐,而溶于水。乙二胺四乙酸二钠与 Ca^{++} 结合受溶液 pH 值的影响。

根据文献报导柠檬有良好的溶石效果,桔皮油的主成份为柠檬烯,故选用桔皮油作主成份。

正丁醚属醚类化合物,对胆固醇有较好的溶解作用。在国外用乙醚直接灌注有很好的溶胆结石作用。考虑到乙醚的挥发性很强,沸点低,直接灌入胆道对胆道刺激大。正丁醚沸点142.4℃,挥发性比乙醚低。配制成乳剂后对胆道的刺激性更小。

pH 值对胆结石溶解剂的溶石能力有很大的影响。根据实验 pH 值越高其溶石作用越强,但在此只选用 pH 值8.6, pH 值过高对胆道有刺激性,可引起胆道粘膜坏死,在使用时为产生剧痛。

从溶石剂的体外试验可知溶石剂的溶石效果是可以肯定的。它能使成型的胆结石溶化成糊状。同时溶石剂的 pH 值降低,在溶石过程中溶石剂和胆结石是否发生化学反应,有待进一步研究。溶液颜色有乳白色变为黄绿色,说明胆色素被溶解。在临床使用中我们发现溶石剂对肝胆管泥沙样结石有效果,而对其它结石效果不佳,有待进一步研究。

参考文献

- 1 奚念朱等.药剂学.第二版.北京:人民卫生出版社,1991.
- 2 久次武晴等.胆石溶解剂临床.最新医学,1975,30(4):978
- 3 国家医学管理局中草药情报中心站编.植物有效成份手册.北京:人民卫生出版社,1986.
- 4 工业毒理学编写组.工业毒理学.上海:上海人民出版社,1977.

(下转第16页)

(上接第29页)

Preparation of A Gallstone Dissolvent

Xu Guohua, Yuan Linyi, Ge Baihao, Huang Yuguang

(The Second Hospital of Hang Zhou 310015)

Abstract The prescription of this gall-stone dissolvent was designed. The preparation, affections of pH value and stability of this solvent was studied. Intracorporal and extrinsic effects of this solvent were also introduced. Effective clinical results were obtained.

Key words gall-stone gall-stone dissolvent

收稿日期: 1992—11—09