

「阿斯匹靈」之定量研究

胃腸因素影響吸收率

人類與狗對於「水楊酸」吸收效率，由於下述三項胃腸內的因素影響到「阿斯匹靈」之吸收，這些因素選擇為「阿斯匹靈」之定量。(一)胃出空，(二)阿斯匹靈溶解率(三)胃內的 PH。其他如錠劑崩解時間，「阿斯匹靈」質點粒子大小，實驗動物內部，不同，均可減少它的作用力。起初廿分鐘內，血中之水楊酸多半是來自胃。使用「阿托平」為胃出空之阻抗，實驗動物置於向左旁側臥仍不會減少水楊酸在血漿中之高濃度。「阿斯匹靈」所產生之緩衝抗酸劑—此劑主要作用是在加速「阿斯匹靈」之溶解。本研究同時證實—生物體內之吸收；阿斯匹靈水溶液比錠劑快速；而阿斯匹靈液，其 PH 值低於緩衝抗酸劑。選「阿斯匹靈」與水楊酸鈉離子，並應用各種緩衝液研究與判斷。即可以此種方法，實驗胃內 PH 值對於「阿斯匹靈」吸收之定量分析。從人類與狗胃內 PH 隔障假說斷定，在低 PH 值下，「水楊酸」會被吸收的更快。

由於「水楊酸鹽」能够從人類體液中檢查出來，從前有許多人提出關於水楊酸吸收之報告；雖然如此，有幾種因素可調整粘膜之輸送，最近才在人們的生理上測定出來。這些因素是將「水楊酸鹽」自胃部輸送到血液循環中直接相關連。

最近報告，有一種抗酸劑可以增加「阿斯匹靈」之胃腸吸收率；可是經過許多研究並無明顯之進展。最近幾次試驗，運用適當數目，以政策性的設計，以減少實驗動物內部之不同，已有顯著成效可加速「阿斯匹靈」錠之吸收率。同時，胃對於水楊酸溶液之易吸收者有：水楊酸鈉鹽，水楊酸鈣，以及混合水楊酸與氫氧化鎂鉛 mephenesin, methocarbamol, glucosamine. 以及發泡劑混合物。

掌握口服「阿斯匹靈」錠劑吸收率有：(a) 錠劑崩壞時間，(b) 阿斯匹靈質點之大小，(c) 質點與錠劑成分之集合素；諸如崩壞劑，粘着劑與賦形藥等（打片力量與性能）。(d) 阿斯匹靈溶解時間，(e) 胃內 PH（離子與非離子化藥品效果），(f) 胃之出空率，(g) 內部干擾因素，如胃粘液，食物以及其他吸着劑與稀釋劑。以上這些因素，做實驗時可控制在特定程度之內，使得其吸收量達到一定限度。本研究報告限於下列三項因素：(一)胃出空，(二)阿斯匹靈溶解度，(三)胃內 PH—初期阿斯匹靈吸收率，試驗以上三種因素時，分別添加與不加下列試藥：緩衝抗酸劑，碳酸鎂，氨基氫氧化鉛。有些因素由實驗證明推定其作用是在加速「阿斯匹靈」之吸收。

左
文
達
譯
取自「藥學與科學」

方法與材料

廿隻健康動物經整夜餓後用普通與緩衝阿斯匹靈之比較實驗。每隻動物在授予水楊酸鹽藥物前半小時，給予口服 Atropine Sulfate 0.4mg。俟控制血樣抽取後，每隻動物吞服(不可咀嚼)兩種水楊酸藥物之一各兩錠，以 100 克冷水伴服。每錠含水楊乙酸 0.33 克，然後將動物移向左旁側臥。血樣分別在五、十與十分鐘各抽取一次。然後按 Brodie 法與 Ruuth & Dryer 修正分析法來測定水楊酸在血漿中含量。

阿斯匹靈溶液之試驗：第二批廿隻餓的動物(與第一批不同者其中有六隻需交換)，用作新溶阿斯匹靈液之試驗，分別加與不加緩衝抗酸劑試驗。一批動物喝 250 克水，內溶 648mg 阿斯匹靈(W. S. P. Mensanto 牌)另一批動物除內含 648 mg 阿斯匹靈外，仍加 194mg 碳酸鎂，97mg 氨基氧化鉛。單為阿斯匹靈液調製已完全溶解，後者則不然，可是仍需立即服下。七十二小時後，兩批實驗動物可互相交換作相反溶液之試驗。

緩衝阿斯匹靈液試驗—狗之實驗—六隻狗接受胃內 PH 與血中水楊酸濃度實驗。每隻狗授予一種緩衝檸檬磷，阿斯匹靈或水楊酸鈉授予量為 50mg/kg。五種緩衝液 PH 為：3.2, 4.4, 5.2, 6.0 與 8.0，其劑量均為二百克。控制血樣抽取為：0.025mg/kg，硫酸阿托平靜脈注射。玻璃或銻電極流明導管插入胃內 (PH 值低時用玻璃管)，另一電極(甘汞)與皮膚接觸，以鹽糊作為接通劑。狗訓練向左侧靜臥，胃管要達到胃之底層，其管入深度可由 X 光預先照測知悉。緩衝液由流明導管滴注。沖洗注入，血樣在五、十分鐘時抽取，動物向左侧臥。每隻狗作兩次試驗，一次為阿斯匹靈緩衝液，另一次為水楊酸緩衝液。每週試驗不得超過兩次以上。

人之實驗以十位餓的人作為接受胃內 PH 以及血漿中水楊酸濃度試驗。胃內的 PH 測定用銻電極流明導管記錄，甘汞參考電極接在個體之手上並用含鹽質膠糊連接。在試驗過程中試驗者保持向左侧臥，電極指向正極時，流明管移至個體面部，避免電極在腸內活動；三種 0.15M 檸檬磷酸，緩衝液 PH 為 2.5, 4.5 與 6.5，製取 648mg 阿斯匹靈溶於 250mg 緩衝液內。

初期 PH 測定後，控制血樣抽取，在緩衝液中阿斯匹靈流明管注入。緩衝液 PH 2.5 在 15°C 時不可能溶阿斯匹靈達 80-90% 其注入者係混合液。胃內 PH 繼續記錄，血樣在十分鐘與廿分鐘抽取，

全部血漿中水楊酸濃度照前法測定。

結 果

胃空測定：不論「阿斯匹靈」或緩衝阿斯匹靈，其水楊酸在血漿中濃度均低於立位之值。成對個體之統計分析顯示：阿托平與左侧臥姿勢，在十分鐘內很明顯的減少「阿斯匹靈」之水楊酸在血中濃度，緩衝阿斯匹靈在廿分鐘內減少。

同時可以看出緩衝阿斯匹靈錠在十分鐘會產生較高之血濃度，的廿分鐘內僅有細微之差異，在五分鐘內則不然。

阿斯匹靈溶液試驗：阿斯匹靈溶液投入後，所測定血中之水楊酸往往比實驗室投入劑量與吸收時間均較高。

根據表 V 統計資料顯示，阿斯匹靈變為很迅速吸收之藥物，藥品授予前溶解(吸收過程中)步驟已完成。加入緩衝抗酸劑，在前十分鐘內吸收顯然減低，最後階段則不然。

緩衝阿斯匹靈溶液試驗：狗之實驗結果如圖一與圖二所示，六隻狗在十分鐘內胃內 PH 以及每種緩衝液 PH 值均記錄之。從兩圖顯示，在體內 PH 值非常穩定，注入緩液其 PH 值範圍是為 ±0.5，圖三、圖四，表示水楊酸緩衝液投入吸收十分鐘後 PH 值之變化與水楊酸濃度試驗。雖個體接受程度有差別，但有一共同趨勢，在低 PH 值血漿中有高濃度，在高緩衝 PH 值却有低血漿濃度(因此水楊酸吸收與胃內 PH 相反)，阿斯匹靈在同樣緩衝液下，其吸收率與胃內 PH 相關，狗體內因水楊酸濃度之變化，促使吾人進一步對人體內接受不同緩衝 PH 液之研究。

(插圖一二三四看七八頁)

人的實驗結果：緩衝阿斯匹靈液進入胃內之 PH 值與在體外原 PH 值相近。此項資料顯示胃內 PH 結果，緩衝液要在合理的範圍內投下。期望像胃分泌一樣，兩種高的 PH 緩衝液降下。低值升起；雖原 PH 平均值已在胃中測定，在投下緩衝液 2.58 前，必須與 S. E. ±0.13 PH 值相仿。

水楊酸吸收率可顯示體內原 PH 值與胃內 PH 值之相互關係。

適當的測定緩衝液 PH 與吸收率關係，尤其是在最初階段並不完全可靠。因為阿斯匹靈在 PH

2.5緩衝液中並不能完全溶解。因此，十分鐘內PH為4.5與6.5緩衝液中水楊酸吸收較大。無論如何，廿分鐘時，最高血漿濃度，緩衝液PH為4.5。假如，水楊酸在血漿中濃度，替代實際PH，以胃內電極測定，相較之下即有不同型式出現；

因此，增加水楊酸吸收率PH應；為PH 3.0-3.9以及PH 5.0以上。頂點是限於後期，同樣不完整溶解度為前述低PH緩衝液。

討 論

緩衝阿斯匹靈加速吸收其理由是空胃內抗酸劑可以加速作用。因應用阿托平與左側臥使緩衝藥物消失而加速吸收，此可證明為胃出空之吸收。X光測證，如前述證明，此過程作用在延遲胃出空。

空胃減低水楊酸在血中濃度如表IV所示，但並不能削減緩衝阿斯匹靈之快速吸收如表V所示。此雖指出每種藥物早期吸收完全依胃出空而定，此點並不削減緩衝阿斯匹靈在血中水楊酸濃度快速升起。

雖然往常因錠劑崩壞時間而混擾，阿斯匹靈溶解率在吸收過程中為有限步驟，時間長錠劑崩壞可能受限，但並不明顯，因每種藥物崩壞時在一分鐘之內。阿斯匹靈製取液不同則溶解時間快慢不定。視阿斯匹靈質點，質點間接合，PH，溫度，振盪等因素而定。Levy與Hayes曾試驗兩藥物（阿斯匹靈鈣與緩衝阿斯匹靈），發現崩壞時間慢溶解率快。

溶解時間有限率 Edward 提出，Nelson, sehaldemose, Levy Hayes 在體內實驗證明，一致認定寧可自排泄尿中測定而不採用本實驗所用之抽取血樣。兩者均為間接測定胃之吸收率，血中濃度測定，對藥物反應結果最可靠有效之決定。早期吸收比測定尿中濃度較有成效。

Leonards 研究水楊乙酸鈉液，其吸收率比阿斯匹靈懸濁物快。以血測定，可以比較中性藥物液與水楊乙酸懸濁物PH之差異。

將本實驗溶液與前阿斯匹靈錠劑實驗資料顯示：水楊酸在血中濃度，十分鐘為6.5倍，廿分鐘為4.3倍，卅分鐘為3.3倍，可是緩衝阿斯匹靈液濃度則較低—十分鐘為2.7，廿分鐘為1.9，卅分鐘為1.6。兩者差別推一要點是在其酸度。阿斯匹靈液PH濃度為3.0時，加入Mgco₃與二氫氧化氫基酸時，其PH即變為4.6。兩種阿斯匹靈液吸收差異完全是在PH不同所致。使得後來由緩衝液來調整胃內酸度。

Pk_a：水楊酸在3.0，水楊乙酸為3.5。根據藥品吸收PH界而假說，水楊酸自水溶狀變為體循環吸收，賴不離子化濃度，脂溶分子（在低PH增高）而定。Schanker 實驗證明，0.1N鹽酸比重碳酸鹽液更快吸收，用結紮法以保持胃之吸收。本實驗狗與人研究結果大致符合此觀點—在低PH值下較易吸收。對人研究與狗的實驗，發現第二個高峯吸收是在中性時。本實驗最理想的吸收率，對狗PH為3.5-5.0。對人則為3.0-4.0。由於阿斯匹靈在低PH值下很難溶解，因此低PH值並不能代表其為真正有限吸收率。Rubin稱：在緩衝阿斯匹靈錠中抗酸緩衝液量不能明顯改變胃內PH。

結果，PH環境由阿斯匹靈質點產生，阿斯匹靈錠加入Mgco₃與氫氧鋁化氫基酸，緩衝作用在4.5，溶解阿斯匹靈試驗與胃內PH之緩衝調整，並不顯著減低阿斯匹靈之吸收。事實上，高PH增加吸收與低PH值增加胃內吸收；PH 4.5代表最理想的吸收率。

(上接七二頁)

的 fever。到產後第四天有 fetid lochia 的發現，主任認為有 Retention of placenta 的可能，於是便做了 D&C。糟！有一小塊的 Placental tissue 被挖出來，這一來她的一切情形包括產後二小時便發生的 fever 都歸罪於這一小塊的 placental tissue 了。Fever and abdominal pain 被認為是 Endometritis 而引起的。雖經大量的抗生素的使用，病人的情況未見轉好，於是在第10天做了開刀，結果發現在 Salpinx 內竟有 1500c.c. 的 Pus，原來此便是 Pyosalpinx 的病人。但問題來了：Pyosalpinx 是在產前便已發生呢？還是在產後才發生呢？自從經過這個病人後，對於「接生」大有恐懼之感，每次接生無不誠惶誠恐，對於 Placenta 的檢查尤其注意了。

「章外」：這兒除了兩三個醫學院的「應當」外，還有一個「美國大應當」，因為只有「應當」才每一科的病人都看；凡是外國人不論小兒科、內科、外科或婦產科都是「一手包辦」於是在醫院便有「美國大應當」的大名了。當你星期天值班時，你會遇到你要在兩三個小時內打完一百支左右的「靜脈注射」，切記別把皮下或肌肉注射的針拿來打靜脈，還有別忘了你究竟在替病人打什麼藥。

「高興」：當大家一起去參加 ECFMG 考試時，無不惶恐，等到放榜時，大家都高興了。奉勸諸君提起勇氣來，勝利正在等待着你！

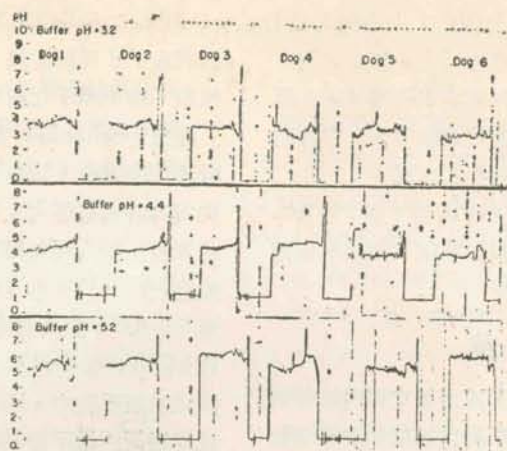


Fig. 1.—Dog intragastric pH after oral acetylsalicylic acid administration (50 mg./Kg.) in citrate-phosphate buffers.

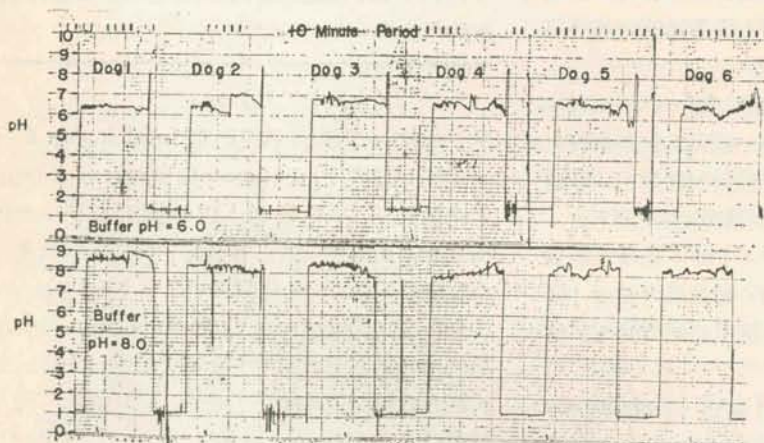


Fig. 2.—Dog intragastric pH after oral acetylsalicylic acid administration (50 mg./Kg.) in citrate-phosphate buffers.

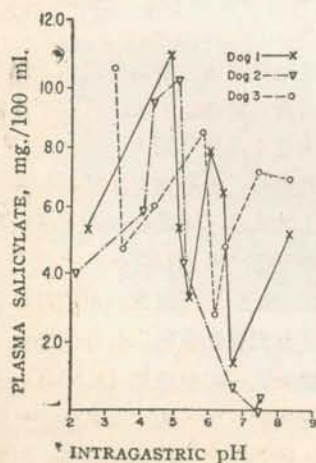


Fig. 3.—Salicylate absorption 10 minutes after 50 mg./Kg. sodium salicylate in citrate-phosphate buffers.

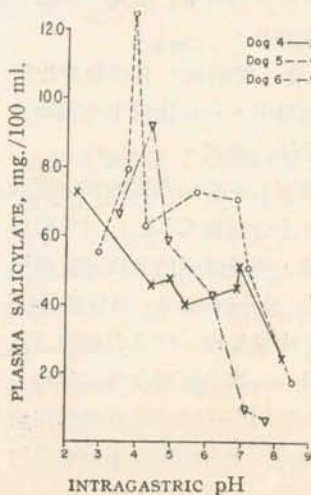


Fig. 4.—Salicylate absorption 10 minutes after 50 mg./Kg. sodium salicylate in citrate-phosphate buffers.