

编 号: 0149

内 部

科学技术成果报告

抗癫痫新药——丙戊酸钠的研究

科学技术文献出版社

科学技术成果报告

抗癫痫新药——丙戊酸钠的研究

(内部发行)

编辑者：中国科学技术情报研究所

出版者：科学技术文献出版社

印刷者：中国科学技术情报研究所印刷厂

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

开本：787×1092¹/₁₆ 印张：0.75 字数：18千字

1980年6月北京第一版第一次印刷

印数：1—2,400册

科技新书目：162—32

统一书号：14176·39 定价：0.15元

14176·0149

目 录

一、前言.....	(1)
二、丙戊酸钠的理化性质和合成工艺.....	(1)
三、丙戊酸钠的药理试验研究.....	(7)
四、丙戊酸钠的临床研究.....	(8)
五、结论.....	(10)
主要参考文献.....	(10)

抗癫痫新药——丙戊酸钠的研究

湖南医药工业研究所

一、前言

癫痫是一种常见多发病，其发病率在2—3%^[1]，发病严重或频繁者，影响工作和学习。当前我国常用抗癫痫药物有苯巴比妥、苯妥英钠、扑癫酮、水合氯醛、安定等，但这些药物仅适用于某种类型的癫痫，而对病程长、顽固性的癫痫则疗效较差，甚至无效。癫痫又是一种慢性病，患者需要长期或终身服药，而当前临床所用的一些药物多具有一定的毒副作用，如出现思睡、眩晕、头痛、精神性震颤、共济失调或对肾、肝、心血管系统有一定毒性等。因此有必要寻找更理想的抗癫痫药物。

1963年后，国外相继报道了丙戊酸钠（DPA）抗癫痫的药理作用及临床应用情况，说明该药的毒副作用低，且对各种类型的癫痫均有治疗效果。1973年美、法、西欧等国已进入商品生产。1975年我所亦开始了丙戊酸钠的合成试制工作。

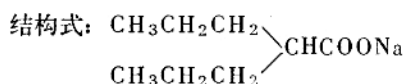
丙戊酸钠有多种合成路线，其中国外专利报道^[2]采用4-氯庚烷为原料的合成方法，路线短、成本低，但所用4-氯庚烷是石油化工产品，原料难得，因此，我们采用了以丙二酸二乙酯^[3]为原料的合成路线。此工艺路线短，共包括烷基化、水解、脱羧、成盐四步反应，原料易得，其中只有正丙醇需部份进口、其余原料均为普通化工原料。各步反应平稳，收率高，小试总收率40%。我所于1975年10月开始合成试验及药理研究，药理试验与国外文献报道相符^[4]。对小鼠戊四氮所致的惊厥具有对抗作用，对土的宁引起的死亡亦有对抗作用。实验表明，该药毒性较小，LD₅₀及95%可信限为71.5±62.17mg/kg。

1977年上半年我所与邵阳地区制药厂协作完成放大试制工作。中试放大各步均取得较高的收率，总收率为50%。

采用丙戊酸钠治疗癫痫共205例，所选对象大多数为其他抗癫痫药物治疗无效的顽固癫痫患者，服用该药后能控制发作，疗效显著，有效率为90%，其中显效为50%。1978年4月7日通过鉴定。鉴定会议认为丙戊酸钠是一种新型的广谱抗癫痫药物，起效快，疗效显著，副作用小，安全度大，优于现有其他抗癫痫药物。化学合成路线短，操作简便，工艺较成熟，不需特殊设备，产品质量稳定，质量检验方法简便可靠，三废易处理。

二、丙戊酸钠的理化性质和合成工艺

（一）理化性质



化学名：二丙基乙酸钠（Sodium n-Dipropylacetate，简称DPA）或2-丙基戊酸钠

(Sodium 2-n-Propylvalerate)

理化性质：丙戊酸钠为白色固体粉末，味微涩，易溶于水、甲醇、乙醇、丙酮，难溶于石油醚，对热、光稳定，具有吸湿性。

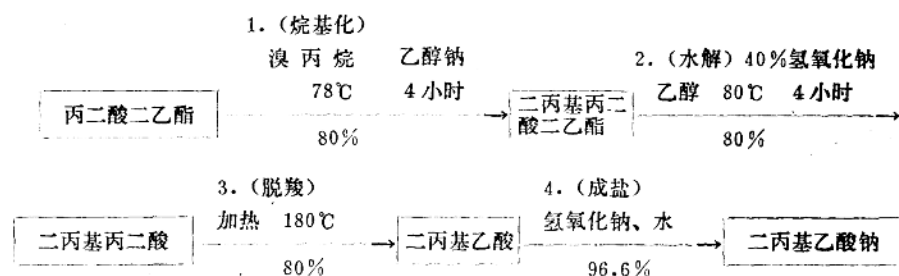
(二) 合成路线的选择

丙戊酸钠可通过以下几种方法合成：

1. 丙二酸二乙酯合成方法^[3]
2. 乙酰乙酸乙酯合成法^[5]
3. 自卤烷经格氏反应羧化合成
4. 自卤烷与氰化钠反应然后水解制得^[2]
5. 戊酸于2-位引入侧链^[6]等

据国外专利报道，采用以石油七碳馏份的氯化分得4-氯庚烷为原料，经氰化、水解制得 $\begin{pmatrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{pmatrix} \text{CH}-\text{Cl} \rightarrow \begin{pmatrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{pmatrix} \text{CHCN} \rightarrow \begin{pmatrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{pmatrix} \text{CH}-\text{COOH}$ 的(方法4)合成路线短，成本低，但4-氯庚烷是石油化工产品，原料难得，此工艺目前国内难以实现，我们采用方法(1)合成丙戊酸钠，以丙二酸二乙酯为原料，经烷基化、水解、脱羧、成盐四步完成。此路线短、原料易得，各步反应平稳，收率较高，小试总收率达40%^[7]。中试放大各步的收率较高且稳定，达到或超过小试验收率水平，使总收率达50%。通过中试放大表明：此工艺路线各步反应平稳，操作简便，不要求特殊设备，三废易处理，适于推广。

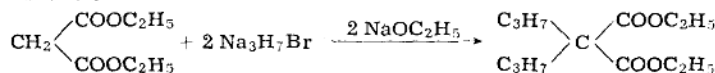
(三) 丙戊酸钠生产工艺流程



(四) 合成工艺

I. 二丙基丙二酸二乙酯的制备(烷基化)

(1) 反应式：



(2) 反应设备：

300立升搪玻璃罐带锚式搅拌，夹层通水或蒸汽；离心机。

(3) 原料规格及用量：

丙二酸二乙酯(工业)	35kg (219.0克分子)
溴代正丙烷(自制)	65kg (528.0克分子)
乙醇钠(工业总碱17.28%)	203kg (507.5克分子)

(4) 操作：

在充分干燥的300立升反应罐中投入丙二酸二乙酯(35kg), 开动搅拌, 自高位计量槽加入乙醇钠(203kg), 在反应罐夹层内通入蒸汽, 加热至75℃左右, 从计量罐慢慢加入溴代正丙烷(65kg)。调节加料速度以保持反应物平缓地回流, 约45分钟加完。搅拌下回流反应4小时, 改行蒸馏操作, 回收乙醇, 回收量约50kg, 共2小时。停止加热, 代之以常水冷却, 内温降至40℃左右, 放料, 用离心机滤除反应生成的固体溴化钠(回收套用制备溴代正丙烷, 回收量约50kg)。用10立升回收乙醇, 洗净反应罐, 一併甩滤, 用20立升回收乙醇, 洗涤滤渣溴化钠。合併滤液和洗液, 返加入反应罐中, 继续回收乙醇。当内温升至110℃而又无乙醇馏出时, 停止馏蒸, 两次共回收乙醇168kg。冷却反应物, 出料, 粗品为棕红色油状液体, 重49kg, 含量85.3%, 折纯41.8kg, 收率78.5%, 实验结果如表1。

表 1

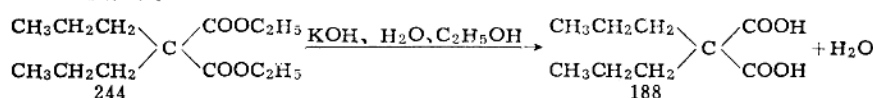
试验号	投 料 量 (kg)						产 量 (kg) 粗品/折纯	含 量 %	收率折纯 %	备注
	丙二酸二乙酯	溴丙烷	乙醇钠	温度	时间 (小时)	回收乙醇 (小时)				
143	20	35	116	78°	2	4.5	28/23.5	84	77	
151	35	65	203	78	4	40分	49/41.8	85.3	78.5	
152	29.0	53.5	172	78	4	1	42.5/36.4	85.6	82.2	
154	21.54	40.5	125	78	4	1	32/27	84.4	平均	
									80%	

(5) 讨论:

反应完毕, 回收乙醇量以保持下一步操作放料易行为度, 如回收量过多往往造成出口、管堵塞。回收乙醇含有醚、卤烷等杂质。

II. 二丙基丙二酸的制备(水解)

(1) 反应式:



(2) 反应设备

300立升锚式搅拌搪玻璃罐, 夹套通水蒸汽; 500立升陶瓷釉罐; 离心机、蒸汽加热式烘箱; 20立升下口瓶。

(3) 原料规格及用量

二丙基丙二酸二乙酯(简称烷基化物自	62kg	折纯52.7kg
制, 含量85%)		
氢氧化钾	(工业) 71.2kg	
95%乙醇	(工业) 75kg	
浓盐酸	(工业27%) 186.5kg	

(4) 操作

在反应罐中投入二丙基丙二酸二乙酯(粗品62kg), 工业乙醇(75kg)。将氢氧化钾制成40%水溶液, 比重为1.40。称取178kg氢氧化钾溶液投入反应罐, 开动搅拌, 蒸汽加热, 80℃回流反应4小时, 然后蒸馏回收乙醇, 蒸至无乙醇馏出, 停止加热, 以通常水冷却降

温, 内温达60℃以下, 在搅拌和冷却下, 慢慢滴加浓盐酸, 调节加酸速度, 使反应物温度不超过90℃。加酸130kg, 至pH=6时停止加酸, 然后放出反应物至酸化用的500立升的陶瓷罐中。在搅拌下慢慢将所余之盐酸(56.5kg)加入, 调pH≈1。随着盐酸的不断加入, 黄色结晶产物二丙基丙二酸渐渐地析出。放置过夜, 甩滤, 烘干, 重30.5kg, 收率75.5%, 熔点152—158℃。实验结果如表2。

表 2

试验号	原 料 用 量 (kg)				粗 品 产 量 (kg)	收 率 %	熔 点 ℃	备 注
	烷基化物 粗品/折纯	KOH溶液 d=1.40	乙 醇 (95%)	浓盐酸 (27%)				
145	27.25/23	78.5	33	70	13.5	76.4	145~150	
153	60/51	127.7	73	175.5	34.5	88.0	148~153	
155	62/52.7	178	75	186.5	30.5	75.5	152~158	
						平均80%		

(5) 讨论:

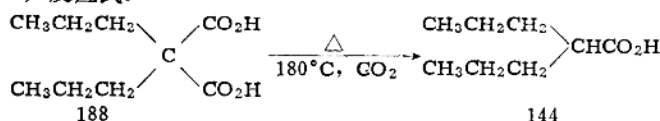
(1) 酸化pH≈1为宜, 如pH>1则产物析出不够完全, 影响收率。

(2) 用于下步反应的粗品二丙基丙二酸可以不加精制, 如需精制可按下法进行:

在300立升搪玻璃罐中加入常水180立升, 开动搅拌, 通蒸汽于夹层加热至沸, 然后投入粗品二丙基丙二酸(11.5kg), 待全溶后, 加工业用活性炭1.2kg, 脱色半小时, 保温压滤。用少量沸水洗罐和活性炭, 将滤液和洗液合併, 置冰水中冷却, 放置过夜, 析出白色结晶。甩滤, 烘干。重9kg, 熔点157~160℃。第一次精制率78.5%, 母液可下批套用。

Ⅲ. 二丙基乙酸的制备(脱羧)

(1) 反应式:



(2) 反应设备

50立升搪玻璃罐, 夹套充高沸点机油, 电热棒加热, 实验室减压蒸馏装置。

(3) 原料规格及用量:

二丙基丙二酸(自制、精品) 9 kg

(4) 操作:

在脱羧罐中投入二丙基丙二酸9kg, 电加热油浴。当浴温达到170—210℃, 固体反应物渐渐熔化, 随后释出大量二氧化碳气体, (引到户外或用碱液吸收)。待反应平息, 停止加热, 自然降温或用排风扇吹风降温, 浴温达到100℃以下始可出料, 全程需4小时。

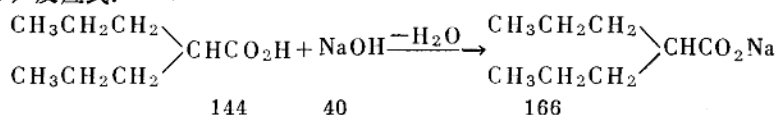
脱羧产物为棕色且具有刺鼻酸臭的液体, 重6.46kg。粗品精制方法为: 在三升三口瓶上配置减压蒸馏装置(第一根10cm左右的维氏分馏柱), 加入待精制的脱羧产物(每次2升左右), 加热油浴, 用油泵进行减压蒸馏。浴温达150—160℃左右即有无色液体产物馏出, 收集沸程为112—114℃/7—8mmHg之馏份。产品二丙基乙酸折光率 n_D^{20} 1.4252〔文献值 n_D^{20} 1.4225〕含量>99%。投料9kg二丙基丙二酸得到精品二丙基乙酸6.35kg, 收率92.2%,

精制率98%。

用二丙基丙二酸粗品 (10kg) 按照上述方法进行脱羧和精制, 可得到合格品6.6kg, 平均收率为86%。如色发黄, 可再蒸馏一次。

IV 丙戊酸钠的制备 (抗癲灵) (成盐)

(1) 反应式:



(2) 反应设备:

300立升敞口不锈钢浓缩蒸发锅, 带蒸汽夹套; 排风扇。

(3) 原料规格及用量:

二丙基乙酸 (自制, 两次重蒸) 14.4kg (0.1kgmol)

氢氧化钠 4.2kg (0.1kgmol)

蒸馏水 14.4l

(4) 操作

在一只20升搪瓷桶中加入氢氧化钠4.2kg, 蒸馏水14.4立升, 搅拌使其全溶。

将二丙基乙酸 (14.4kg) 投入蒸发锅, 用不锈钢铲搅拌, 慢慢加入上面配好的氢氧化钠溶液, 接近终点时, 应当用酚酞指示剂严格控制中和反应终点, 以保证产品的pH值在8—10之间。加足碱溶液后, 开排风扇, 同时加热 (蒸汽压力2—3 kg/cm²), 在不断搅拌下浓缩至干, 得到白色或近于白色的固体粉状产品——抗癲灵, 烘干得重16kg, 收率95.5% (扣1%折纯)。实验结果如表3。

表 3

试验号	投料量 (kg)			反应条件		产量 (kg)	收率 (%)	备注
	二丙基乙酸	NaOH	蒸馏水	温度 (蒸汽压)	时间 (小时)			
157	5.25	~1.4	7.5	2~3kg/cm ²	2.5	6.5	109	
162	10.6	2.8	10	2~3kg/cm ²	4	24	90	
163	12.7	3.5	12	2~3kg/cm ²	5			
162B	14.4	4.2	14.4	2~3kg/cm ²	3	16	95.5	
165	2.8	0.85	3	2~3kg/cm ²	2	3	93	
166	3.5	1	3	2~3kg/cm ²	2	4.1	102	
							平均	
							96.6%	

(5) 讨论:

①中和终点的控制办法, 是取出2ml的蒸馏水稀释十倍体积, 加入一滴酚酞指示剂后, 溶液颜色变为粉红即可。成品的pH值在8—10。

②产品烘烤干燥时应调节温度在80—100℃, 最好不高于100℃, 否则产品变黄。

③产品可用2—3倍量的乙酸乙酯、10%活性炭 (W/W) 进行精制, 一次精制率约为40%左右。

④产品吸湿性极强，应存放密闭干燥之处。

附（1）起始原料溴代正丙烷的制备：我们采用溴氢酸法（ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} + \text{HBr} \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} + \text{H}_2\text{O}$ ）及溴化钠与硫酸与正丙醇反应法，来进行详尽的工艺考查，其收率分别为79%及66%。

附（2） 丙戊酸钠原料单耗及成本核算

名 称	规 格	单价元/kg	单耗kg/kg	金 额	备 注
正 丙 醇	工业品	3.00	2.059	6.177	扣除回收溴化钠
氢 溴 酸	工业品	2.50	9.33(4.665)	11.66	
浓 硫 酸	工 业	0.31	3.89	1.21	
无水硫酸钠	工 业	5.80	0.11	0.638	
丙二酸二乙脂	工 业	14.16	1.87	25.53	
乙 醇 钠	工 业	1.75	11.11	19.44	
氢氧化钾	工 业	2.6	3.18	8.26	
浓 盐 酸	工 业	0.222	8.3	1.843	
乙 醇	工 业	1.10	3.35	3.68	
氢氧化钠	分析纯	8.94	0.26	2.32	
碳 酸 钠	工业品	0.27	0.032	0.008	
丙 戊 酸 钠				81.766元/kg	

附（3）丙戊酸钠的临床样品质量标准：

〔鉴别〕1. 取本品约0.5克，加蒸馏水10ml，使其溶解，溶液呈钠盐（中国药典1963年版二部附录32页）的各种特殊反应。

2. ⁽⁸⁾取本品0.1克，加蒸馏水10ml溶解，加2ml 0.5N盐酸，加10ml 乙醚提取，弃去水层，醚层用蒸馏水洗涤，洗至水层无氯离子（用硝酸银试液试）分层，水层弃去，醚层加0.5ml 2%碘化钾，加0.5ml 4%碘酸钾溶液，振摇水层出现黄色，加入2滴0.1%淀粉溶液出现黄色。

〔检查〕

1. 澄明度：取本品2g，加蒸馏水20ml使其溶解，溶液应澄清。

2. 碱度：取本品2g，加蒸馏水20ml使其溶解，pH值应为8—10（中国药典1963年版二部附录20页）。

3. 干燥失重：取本品在105℃干燥至恒重，减少重量不得超过2%（中国药典1963年版二部附录41页）。

4. 重金属含量：取本品1g，加氢氧化钠5ml与蒸馏水20ml溶解后，加硫化钠试液5滴，摇匀，静置2分钟，如显色，与标准碱溶液1ml，用同一方法处理后颜色比较，不得更深，即含重金属不得超过百万分之十。

〔含量测定〕⁽⁹⁾取本品0.5g，精密称量，加蒸馏水30ml溶解后，加乙醚30ml，与甲基橙指示液1—2滴，用N/10盐酸液滴定，随滴随用力振摇，至水层显橙色即得。每1ml的N/10盐酸液相当于16.62mg的 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Na}$ 。

三、丙戊酸钠的药理试验研究

(一) 抗戊四氮惊厥试验

〔方法〕小白鼠70只，分三组，对照组30只，丙戊酸钠两组各20只，♂♀各半，体重在18—22g范围内，腹腔给药(150mg/kg和250mg/kg，对照组给以等体积的生理盐水)后20分钟，皮下注射戊四氮90mg/kg，记录30分钟内产生阵发性痉挛的动物数，其结果见表4。

表 4

组 别	剂 量	动物数	惊厥数	惊 厥 率	P 值	死亡数	死 亡 率
对照组		30	27	90%		7	23.20%
丙戊酸钠组	150mg/kg	20	9	45%	$P < 0.01$	0	0
	250mg/kg	20	5	25%	$P < 0.01$	0	0

(二) 抗土的宁惊厥试验

〔方法〕小白鼠27只，♂♀各半，体重在18—22g范围内，腹腔给药250mg/kg，(对照组给以等体积的生理盐水)20分钟后，按体重皮下注射硝酸土的宁1mg/kg，记录半小时产生强直性惊厥的动物数，结果见表5。

表 5

组 别	剂 量	动物数	惊厥数	惊厥率	死亡数	死亡率	P 值
对 照 组		11	11	100%	10	90.9%	$P < 0.05$
丙戊酸钠组	250mg/kg	16	16	100%	6	37.5%	

除此试验外，还需分别以400mg/kg、600mg/kg、800mg/kg的剂量，进行丙戊酸钠的抗土的宁惊厥试验。试验结果表明，丙戊酸钠注入惊厥的动物后，动物虽已呈现中毒症状，而丙戊酸钠仍无抗惊厥作用，但对抗土的宁引起动物死亡的作用，因而能减少动物的死亡数。此作用随剂量的提高而增加。试验中，给药后惊厥动物的症状不如对照组典型。

(三) 急性毒性试验

〔方法〕小白鼠20只，♂♀各半，体重在18—22g范围内，腹腔给药(剂量按表6所示)后，观察三天死亡率，大多数动物在第一天死亡，第二、三天无死亡，按孙瑞元改进寇氏法

表 6

组 别	剂 量 mg/kg	动物数	死 亡 数			总死亡率 %
			24小时	48小时	72小时	
< 1 >	800	5	4	0	0	80
< 2 >	720	5	2	0	0	40
< 3 >	650	5	1	0	0	20
< 4 >	580	5	1	0	0	20

计算LD₅₀及可信限,结果见表6。

LD₅₀及0.75可信限: 712.5±62.17 (mg/kg)

药理试验与国外文献报道相符^(10,11),对于小鼠戊四氮所致的惊厥具有对抗作用,对士的宁引起的死亡亦有对抗作用,毒性试验表明,该药毒性较小,LD₅₀及95%可信限为712.5±62.17mg/kg。

四、丙戊酸钠的临床研究

(一) 概况

我所于1975年10月开始合成丙戊酸钠,在药理试验研究基础上,于1977年2月首先在北京安定医院神经科作少数临床。1977年8月在全国5个城市6个医院共治疗203例,其中北京医学院第三附属医院41例、北京安定医院45例、上海第一医学院华山医院45例、湖南医学院第二附属医院20例、四平地区精神病医院22例、邵阳地区精神病医院30例。

(二) 病例的选择

少数为住院病人,多数为门诊病人。所选对象均为确诊的癫痫病人;多数病人曾长期用过多种抗癫痫药治疗而无效或不能完全控制者。其中男性114例,女性89例。年龄为2岁到50岁。病程多数为几个月至十几年,甚至二十几年不等,有的为首次癫痫病患者。发作次数有每月发作几十次,甚至每日发作数次至几十次者。发作类型有大发作、小发作、精神运动性发作、局灶性发作、混合型发作几种。大发作系指每次发作时患者突然意识丧失,跌倒在地,在意识消失的刹那,突然尖叫一声,立即发生抽搐,开始时全身肌肉同时发生持续性收缩,即强直期。强直期持续数秒钟至半分钟后,即进入阵挛期,全身肌肉由持续的收缩转变为一张一弛的阵挛性抽搐,有的发生小便失禁,阵挛逐渐减弱,前后持续几分钟,然后转为昏迷状态。小发作系指患者只有短暂的意识消失而无全身的痉挛现象,每次发作只有一两秒钟,患者突然停止正在进行的工作,有时周围的人不易觉察。精神性发作系指患者出现意识混乱状态,发作突如其来,常持续数小时,有时长达数天,又突然消失,患者动作无目的性,容易冲动。局限性癫痫系指大脑皮层有器质性损害的病人,发作时通常自一侧肢体的远端开始抽搐。

(三) 药物治疗

1. 观察方法:采用自身对照方法。服药方法又分为合併用药和单项用药。合併用药:即在原用抗癫痫药物基础上,如苯巴比妥、苯妥英钠、硝基安定、安妥等,由于癫痫未能控制,外加丙戊酸钠。单项用药:在服用丙戊酸钠时,不服用其他抗癫痫药物。

从临床的观察结果表明,合併用药与单项用药二者疗效无明显差异。该药对曾用过其他抗癫痫药物而未能控制症状、未能减少发作次数的顽固性癫痫病是有效的。

2. 服药方法:

服药剂量需根据病人的发作频率、程度及其病情变化和服药后的反应好坏而增减。每日剂量可在600mg—1200mg、1800mg、2400mg的范围内。对于病程长、较顽固的癫痫患者,需加大用量。从国内临床上看,最大用量为3400mg/日。药物剂型有糖浆片(200mg/片)和糖浆(500mg/ml)两种。二者疗效一致。片剂适用于成人,携带方便;糖浆适用于儿童,服用方便。

3. 治疗效果:

疗效标准

显效：服药后基本未发作，停药后又复发，再服用又能控制者。

有效：服药后发作次数明显减少，程度减轻。

无效：服药后发作次数未减少。

加重：服药后发作次数增多。

临床观察结果：六个医院共治疗的203例中，显效103例，占50.9%；有效80例，占39.2%，总有效的例数为183例，有效率为90.1%。见表7。

表 7

医院名称	总例数	显效		有效		无效例数	加重例数	备注
		例数	%	例数	%			
北京医学院第三附院神经科	28	14	50	13	46.5	1	0	
北京医学院第三附院精神科	13	5	38.4	4	30.8	4	0	
上海医学院华山医院	45	23	51.1	14	31.1	6	2	
北京安定医院	45	24	53.3	19	42.2	2	0	
湖南医学院二附医	20	8	40	11	55	1	0	
邵阳地区精神病医院	30	19	63.3	7	23.3	4	0	
四平地区精神病医院	22	10	45	12	55	0	0	
总计	203	103	50.9	80	39.2	18	2	

病程与疗效的关系：病程越短，疗效越高，病程越长，疗效越差。但总的来说，丙戊酸钠对病程较长患者的疗效也较显著。见表8。

表 8

病程	病例	显效		有效		无效		加重	有效率%	无效率%
		例	%	例	%	例	%			
5年以下	8	7	87.5	1	12.5	0	0	0	100	
5—10年	10	6	60	4	40	0	0	0	100	
10—15年	10	4	40	5	50	1	10	0	90	10
15—20年	8	5	62.5	3	37.5	0	0	0	100	
20年以上	9	2	22.2	6	66.7	1	11.1	0	88.9	11.1
合计	45	24		19		2		0		

通过各医院临床观察，丙戊酸钠对各种类型的癫痫均有疗效。对头痛型、精神运动型的癫痫发作亦有很好疗效。

丙戊酸钠不仅能控制癫痫的复发，还能促使病人智能和行为的改善，服药期间大部分患者反映，脑子比服药前机灵一些，特别对于具有明显智能低下和性格改变的患者，服药后均有不同程度的好转。丙戊酸钠对癫痫病理脑电波也有抑制作用。凡临床有效者其脑电图大都有改善，脑电图改善者占有效患者80%左右。在脑电复查中，原典型尖波，棘慢波消失减少，痫样放电明显减少，有的脑电图恢复正常。

(四) 药物副作用

目前所使用的抗癫痫药物均属对症治疗,多数患者要长期甚至终身服药,丙戊酸钠比起当前所用的许多抗癫痫药物的副作用要小,安全度大。其副作用主要表现为:个别病例出现恶心、呕吐、胃痛、食欲下降,经对症治疗即迅速恢复正常,继续治疗时不再出现反应,有的食欲增加,体重增加。有的病人出现轻微头晕,无力,不需治疗即能消失。有的病例出现不同程度的思睡,但在药物剂量减少后,思睡现象随之减轻或消失。无其他副作用,对肝、肾、造血系统无不良影响,即使服用量在每日600mg—2400mg范围内亦安全。

(五) 丙戊酸钠的作用机理

国外曾对丙戊酸钠的作用机制作了研究^[12],认为该药能竞争性地抑制 γ -氨基丁酸转氨酶,从而提高了脑中 γ -氨基丁酸浓度。该药的作用机制可能就是通过上述途径而有治疗癫痫效应的。在国内临床中观察到丙戊酸钠对长期癫痫发作引起的智能及行为障碍也有不同程度的改善。由于它能提高脑中 γ -氨基丁酸浓度以改善脑功能,故除可作抗癫痫药物外,还可能用于精神发育不全症的治疗。

五、结 论

1. 丙戊酸钠的合成路线是我所自行设计的,它具有路线短,原料易得,工艺成熟,操作简便,不需特殊设备,三废易处理,便于推广等优点,邵阳地区制药厂已投产,并计划年产三吨。该产品填补了我国一项空白。

2. 丙戊酸钠比目前临床所用的其它抗癫痫药有许多优点,如抗癫痫谱广,疗效显著,副作用小等。

主 要 参 考 文 献

- [1] 北医三院精神科防治组资料, (丙戊酸钠治疗癫痫病十三例临床观察)、湖南医工所内部资料
- [2] Werner Keil.: Z. Physiol. Chem. 282, 173 (1943)
- [3] V. P. Mishin et al.: CA., 30, 6261 (1936)
- [4] Meunier H. et al.: Therapie, 18, 435 (1963)
- [5] Kurt Hess et al.: CA, 19, 1244 (1925)
- [6] Pl. Creger: J. A. C. S. 92, 1397 (1970)
- [7] 湖南医药工业研究所, 丙戊酸钠合成小试总结
- [8] 陈耀祖, 半微量有机分析, p126
- [9] 北京医学院, 基础化学(三) 药物定量分析基础
- [10] Jeavans PM. et al.: Brit. Med. J. 2, 584 (1974)
- [11] 星野仁彦等, 诊疗と新药13(6). 151 (1976)
- [12] Sinoni Simler et al.: Biochem. Pharmacology, 22, 1701 (1973)
- [13] 宫川晃等, 基础と临床5. 41—65 (1971)
- [14] Alan Richans et al.: Brit. Med. J. 4, 255 (1975)
- [15] 湖南医药工业研究所, 丙戊酸钠国外药理临床文献综述