

## · 医院药学 ·

## 扑热息痛小儿滴剂的研究

浙江医科大学药剂教研室(杭州市, 310031) 梁文权 凌庆凤 曹国建\* 林 武

**提 要** 为适应小儿用药需要, 研究了解热镇痛药扑热息痛的滴剂。本文采用混合溶媒制成20%溶液, 对筛选出的处方进行化学动力学稳定性试验, 并在家兔中测定生物利用度。结果表明, 扑热息痛滴剂分解10%的时间为4.56月, 绝对生物利用度为80.5%, 其吸收速率与程度均较对照品片剂好, 因此可作为医院制剂用于临床。

**关键词** 扑热息痛; 滴剂; 稳定性; 生物利用度

扑热息痛是常用的解热镇痛药, 目前国内主要应用的是片剂, 这些制剂不能满足小儿用药的要求, 为此我们研究了扑热息痛滴剂。滴剂以滴计算剂量, 非但使用方便, 而且可根据儿童的大小分剂量准确。但滴剂要求药物的浓度高, 而扑热息痛溶解度小, 又不稳定, 我们采用适当溶媒制成20%溶液, 并对稳定性与生物利用度进行了研究。

## 仪器与材料

分光光度计 751G型 上海分析仪器厂

超级恒温水浴 成都科学仪器厂

732型苯乙烯强酸性离子交换树脂 上海树脂厂

扑热息痛 温州制药厂

扑热息痛片 500 mg 上海延安制药厂

硫酸锌、氢氧化钡和氢氧化钠均为分析纯

## 实验方法

## 一、处方筛选

根据下列处方配制扑热息痛滴剂, 并用

柠檬酸调节适当的 pH, 灌封于塑料滴并中。置于95℃水浴中48小时后, 测定扑热息痛含量, 每个处方测定4个样品。

表1 扑热息痛滴剂处方

| 处方组成                | 处方A     | 处方B     | 处方C     | 处方D     |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|
| 扑热息痛                | 50 g    | 50 g    | 50 g    | 50 g    |
| 苯 甲 酸               | 0.25 g  | 0.25 g  | 0.25 g  | 0.25 g  |
| 甜 菊 甙               | 0.625 g | 0.625 g | 0.625 g | 0.625 g |
| 焦亚硫酸钠               |         |         | 0.25 g  | 0.25 g  |
| EDTA-2Na            |         |         |         | 0.05 g  |
| 香 精                 | 适量      | 适量      | 适量      | 适量      |
| PEG400-水(4:1)<br>加至 | 250ml   | 250ml   | 250ml   | 250ml   |
| pH                  | 6.3     | 4.85    | 4.8     | 5.25    |

## 二、稳定性试验

取处方筛选所得较稳定的处方制剂, 用经典恒温法于65℃、75℃、85℃和95℃作加速稳定性试验, 分别在48、96、144和192小时测定扑热息痛含量与pH, 每次测定4个样品。

## 三、含量测定方法

滴剂中扑热息痛分解产物的分离与含量测定应用文献<sup>[1]</sup>方法。

\*绍兴市人民医院药剂科

## 1. 标准曲线的绘制

精确称取扑热息痛标准品0.45 g, 置于50 ml 容量瓶中, 加水至刻度作标准液。分别取1.0、2.0、3.0、4.0、5.0和6.0 ml 标准液置于100 ml 容量瓶中, 加水至刻度后取出1 ml, 通过装有3 g 氢型阳树脂的离子交换柱, 用蒸馏水洗脱, 收集50 ml 洗脱液于244 nm 处测定吸光度, 用通过离子交换柱的蒸馏水作空白。以测得的吸光度与浓度进行回归, 得标准曲线方程:

$$A = 0.0495C + 0.0256$$

$$(r = 0.9978)$$

## 2. 扑热息痛含量测定

取稳定性加速试验样品, 精确稀释500倍后过离子交换柱, 如标准曲线绘制操作, 由标准曲线方程求出扑热息痛浓度。

## 四、生物利用度测定

取体重2.5 kg 的家兔三组, 每组6只。一组静脉注射150 mg 扑热息痛溶液(PEG 400—水4:1 2 ml), 注射后10、20、40、70、120和180分钟耳缘静脉取血3 ml, 测定血药浓度。另二组分别给予滴剂2 ml(400 mg)和片剂500 mg, 于给药后0.25、0.5、1.5、2、3、4、6、8和10小时取血测定血药浓度。

## 五、血药浓度测定

按照文献<sup>[2,3]</sup>方法, 血样抗凝后离心, 取血浆1.0 ml 加入0.12M 氢氧化钡溶液4.5 ml, 放置2分钟后再加入2% 硫酸锌溶液6.0 ml, 加水至25 ml, 摇匀后放置片刻过滤, 滤液于245 nm 处测定消光值E, 以空白血浆同法处理作空白对照。

取空白血浆1.0 ml, 加入不同浓度的标准溶液, 同法操作, 得如下计算血药浓度C的标准曲线方程

$$C(\mu\text{g}) = 408.02E - 3.69$$

$$(r = 0.9993)$$

## 结果与讨论

四个滴剂处方A、B、C和D经95℃恒温放置48小时后, 测得药物浓度下降分别为6.67%、5.38%、5.34%和3.04%。此结果表明处方D较为稳定。

处方D经恒温加速试验后, 测得的扑热息痛含量下降的结果如下

表2 扑热息痛滴剂含量下降百分率

| 时间<br>(h) | 65℃       | 75℃       | 85℃       | 95℃       |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 48        | 0.72±0.09 | 1.50±0.10 | 3.06±0.11 | 3.19±0.09 |
| 96        | 0.91±0.08 | 3.42±0.12 | 5.04±0.18 | 5.32±0.19 |
| 144       | 1.48±0.10 | 4.42±0.15 | 5.71±0.21 | 6.50±0.21 |
| 192       | 2.46±0.11 | 5.68±0.20 | 6.38±0.23 | 7.09±0.19 |

4种温度经48、96、144和192小时后的pH均分别为5.1、5.0、5.0和5.0。

将表2数据按一级分解反应动力学处理, 并按Arrhenius指数规律求得扑热息痛分解反应速率常数K与绝对温度T的关系是

$$\log K = -1781.07 \frac{1}{T} + 1.478$$

其分解反应活化能  $E = 8.15 \text{ Kcal/mol}$ , 25℃时的分解速率常数  $K_{25^\circ\text{C}} = 3.2 \times 10^{-5} \text{ h}^{-1}$ , 则分解10%的时间为4.56月。根据此加速稳定性试验结果, 处方D可以作为医院制剂应用于临床。

处方D以静脉注射及片剂作对照, 所得的生物利用度研究结果见图1。

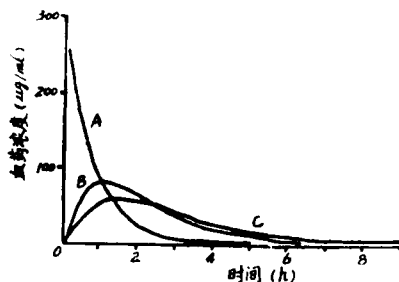


图1 扑热息痛血药浓度—时间曲线  
A 静注 B 滴剂 C 片剂

所得血药浓度—时间数据用 3P87 药物动力学程序(中国药理学会数学药理委员会编)以单室模型拟合, 计算得消除速率常数

K、半衰期  $t_{1/2}$ 、吸收速率常数  $K_a$ 、峰浓度  $C_m$ 、达峰时  $t_m$ 、时滞  $T_1$  和 AUC。

表 3 三种扑热息痛制剂的药物动力学参数

| 给药途径 | 剂量<br>(mg) | K<br>(h <sup>-1</sup> ) | $t_{1/2}$<br>(h) | $K_a$<br>(h <sup>-1</sup> ) | $C_m$<br>(μg/ml) | $t_m$<br>(h) | $T_1$<br>(h) | AUC<br>μg·h/ml |
|------|------------|-------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|--------------|--------------|----------------|
| 静注   | 150        | 1.02                    | 0.68             |                             |                  |              |              | 392.19         |
| 片剂   | 500        | 0.596                   | 1.16             | 1.17                        | 55.04            | 1.45         | 0.104        | 980.03         |
| 滴剂   | 400        | 0.623                   | 1.11             | 1.64                        | 75.64            | 1.09         | 0.079        | 841.71         |

扑热息痛滴剂的绝对生物利用度为 80.48%，而片剂为 74.97%。滴剂的吸收速率常数与峰浓度大于片剂，而达峰时与时滞小于片剂，证实滴剂能较快吸收。

### 参 考 文 献

- [1] Zoglio MA et al, J. Pharm Sci 57:2080 1968
- [2] 谢星辉等, 医药工业 (3)33, 1981
- [3] 陈济民等, 沈阳药学院学报 3:23, 1986

## Study on Drops of Acetaminophen

Liang Wenquan Ling Qingfeng Cao Guojian Lin Wu

(Department of Pharmaceutics, Zhejiang Medical University, Hangzhou, 310031)

### Abstract

The formulation design, preparation, stability and bioavailability of acetaminophen drops were studied. The shelf life predicted using chemical kinetic method is 4.56 months. The plasma concentrations in rabbits after oral administration were determined using tablets for control purpose. The results showed the extent and rate of bioavailability of the drops were better than those of the tablets.

**Key words** Acetaminophen, Drops, Stability, Bioavailability