

药剂学进展

第101期

第101期

第101期

第101期

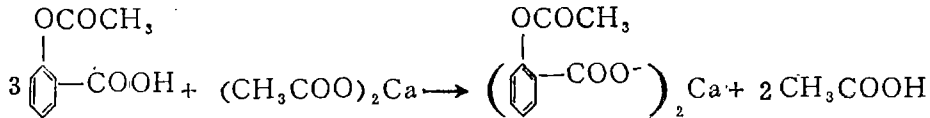
第101期

第101期

乙酰水杨酸钙制备与药动学研究

解放军第73医院 邵光汉

乙酰水杨酸(AAS)因疗效可靠、作用面宽、毒副作用小等优点而被广泛地应用于临床,但该药对胃粘膜有较强的刺激性,水溶性差(1:300)⁽¹⁾、小儿分剂量困难等缺点,限制了它的使用范围。我院采用AAS甲醇溶液与乙酸钙水溶液反应制备乙酰水杨酸钙(Calci Acetylsalicylas, CAS)供临床应用。经3年多实践体会,该药在与AAS相当剂量时,其解热、镇痛、抗风湿等作用都优于后者;具备起效快、作用时间长、胃肠道反应少等特点。CAS干燥结晶稳定性好,贮存中不易水解,易溶于水,故特别适合配成各种儿童制剂,基本上克服了AAS的主要缺点。现将



CAS的动力学研究

一、实验仪器和材料

1. 751G分光光度计:上海分析仪器厂。
2. CAS:本院制剂室,850612。
3. CAS原料:AAS系贵州省医药公司分装,批号841115;甲醇(AR),北京化工厂,批号840517;碳酸钙(AR)成都化学试剂厂,批号770162;冰乙酸(AR),成都化学试剂厂,批号840202。

二、标准曲线

精密吸取0.05%水杨酸(AR)标准溶液0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0ml,分别加蒸馏水至1.0ml,加与受试者同样条件(下述)的空白血清1.0ml,混匀后依次加入2%HgCl₂ 1.0ml、4%FeCl₃ 1.0ml混匀,2000转/分钟离心10分钟,反复2次;取上清液在751分光光度计,λ=540nm处测定吸收度(A),以蒸馏水1.0ml,同法操作作为空白,结果见表1。

以上测得值,经回归求直线方程(A =

CAS的制备及药代动力学研究情况报告如下。

CAS的制备

甲液:取AAS 50g加甲醇250ml,搅拌至溶,滤清待用。

乙液:取碳酸钙16g置量杯内,分次加入15%乙酸共160~170ml,搅拌驱尽CO₂,滤清。

合并甲、乙两液,搅拌使结晶完全析出,静止20分钟,抽滤,结晶用甲醇100ml洗涤两次,抽干;50℃干燥12小时,即得本品约45g。

反应式:

a + bc), 并绘制标准曲线

$$\gamma = 0.9999$$

$$A = -0.003465 + 0.0018765C$$

经6次回收试验,平均回收率为99.91 ± 0.48 (%) CV% = 0.48 (表2)。

表1 水杨酸在不同浓度时的吸收度

浓度 (μg/ml)	吸收度 A ± SD (n = 3)
50.0	0.094 ± 0
100.0	0.186 ± 0
200.0	0.370 ± 0
300.0	0.551 ± 0.001
400.0	0.747 ± 0.007
500.0	0.940 ± 0

三、血清药物浓度测定

健康志愿受试者5人,全部男性,年龄30~45岁,体重50~58kg,10日内未服任何药物。于晨空腹一次口服新鲜配制的2%CAS溶液50ml,准确计时,分别在服

表2 水杨酸回收试验结果

加入量(μg)	测得量(μg)	回收率 (%)	$\bar{X} \pm SD$ (CV%)
50.0	50.0186		
50.0	50.1110		
100.0	99.0312	99.91±0.48	0.48
100.0	99.8345		
300.0	301.2001		
300.0	299.8721		

药后0.5、1、1.5、2、4、6、10小时抽取上肢静脉血3ml,分离血清,取其中1.0ml,与标准曲线项同法操作测定吸收度,计算血清药物浓度(表3),以5人平均值±SD绘制血清药物浓度—时间曲线。

四、药代动力学参数计算(表4)

图示曲线尾端基本为一直线,故清除符合一级速率过程,设立各样本直线方程

$$(\hat{C} = a_1 + b_1 t_i), \text{ 计算消除相有关参数,}$$

表3 乙酰水杨酸钙1g口服后的血药浓度(μg/ml)

序号	取样时间 (h)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	$\bar{C} \pm SD$ (n=5)
1	0.5	68.460	73.789	47.143	58.867	60.466	61.475±10.16
2	1.0	71.657	79.650	59.933	70.058	65.795	69.419±7.30
3	1.5	82.315	83.381	79.118	81.782	84.447	82.209±1.19
4	2.0	80.183	76.453	71.154	73.789	79.118	76.139±3.73
5	4.0	60.466	62.598	55.167	60.466	63.130	60.365±3.15
6	6.0	43.946	49.275	46.610	47.143	44.479	46.291±2.15
7	10.0	23.163	28.492	28.492	27.426	25.294	26.573±2.31

用残差法计算吸收相有关参数,以曲线纵座标最大值左右3点,拟合抛物线求极值计标达峰时间(T_{max})和峰浓度(C_{max}),并用牛顿法校正K_a及T_{max}。分别计算各样本动力学参数后求平均值±SD即为本组参数(表4,见32页)。

讨 论

1. 当原料AAS中含有微量游离水杨酸,碳酸钙中含有微量Fe⁺³时,因络合反应可使所得结晶显微紫堇色。只要游离水杨酸不超过限度,制剂仍可供药用。

2. 有资料⁽²⁾报告用碳酸钙与AAS加水共研配制CAS,该法得率较低。所得成品按投量计,约为计算量的40~60%,而用本法配制可得结晶约为计算量的80%。

3. 血清药物浓度实验测得值为血清中CAS生物转化物的总浓度,故可认为是可被生物利用药物浓度。CAS的理论血清浓度应以实测值乘以换算因子(F)求得,本例

$$F = \frac{\text{CAS分子量}}{\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3\text{分子量}} = 1.4422$$

4. 资料⁽³⁾报道AAS的治疗血清药

物浓度为20~100μg/ml,口服500~600mg后,C_{max}=40~60μg/ml,本实验全部时限(t_{0.05}→t₁₀)内的血清药物浓度均符合治疗浓度范围,C_{max}高于相当剂量AAS的1.5倍,因此CAS每次口服剂量1g是适当的。

5. 一般情况下口服药物不能立刻吸收,故在作药代动力学研究时,应计算滞后时间来校正吸收时间。

吸收时间(t_i)=取样时间(t)一滞后时间(t₀)

滞后时间以抛物线C=P+qt+Rt²拟合药物浓度—时间曲线前段,按公式

$$t_0 = \frac{-q \pm \sqrt{q^2 - 4PR}}{2R} \text{ 求得。}$$

参 考 文 献

- (1) 贵州省药品检验所主编,医院药物制剂,1979,768
- (2) 夏众源等,中国医院药学杂志,1983,3(7):1
- (3) 陈国神,医院药学杂志,1982,2(2):12

表4 乙酰水杨酸钙药代动力学参数

	01	02	03	04	05	$\bar{X} \pm SD (n=5)$
a_1	2.0531	2.0258	1.9421	2.0086	2.0483	
$-b_1$	0.0694	0.0574	0.0486	0.0574	0.0655	
$A = \log^{-1} a_1$	113.0056	106.1207	87.5185	102.0	111.7635	
$K_{el} = -b_1 \times 2.3026$	0.1598	0.1322	0.1119	0.1322	0.1508	$0.1374 \pm 0.0187 h^{-1}$
$K_{ao} = -2.3026 \times \frac{\sum t_i y_i^2}{\sum t_i^2}$	1.8005	2.3895	1.7130	1.8691	1.5398	
* K_a (牛顿法校正)	1.7762	2.3695	1.7786	1.8780	1.5857	$1.8776 \pm 0.2946 h^{-1}$
$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K_{el}}$	4.34	5.24	6.43	5.24	4.60	$5.17 \pm 0.81 h$
$T_{\frac{1}{2}} a = \frac{0.693}{K_a}$	0.39	0.29	0.39	0.37	0.44	$0.38 \pm 0.06 h$
$T_{max} = -\frac{q}{2R}$	1.5790	1.3406	1.530	1.4691	1.5549	
** T_{max} (牛顿法校正)	1.49	1.29	1.66	1.52	1.64	$1.53 \pm 0.15 h$
$C_{max} = A (e^{-K_{el} T_{max}} - e^{-K_a T_{max}})$	81.0476	84.4945	68.1156	77.5608	79.9829	$78.2403 \pm 6.1847 \mu g/ml$
$V_d = \frac{K_a \cdot D_o}{A (K_a - K_{el})}$	9.7240	9.980	12.1933	10.5463	9.8878	$10.4663 \pm 1.0138 L$
$CL = K_{el} \cdot V_d$	1.5539	1.3194	1.3644	1.3942	1.4911	$1.4246 \pm 0.0959 L/h$
$Auc = \int_0^{\infty} C(t) dt$	643.5468	757.9423	732.9071	717.2451	670.6551	$704.4953 \pm 46.60 \mu g/ml \cdot h$

$$* K_a = K_{ao} - \frac{T_{max}}{K_{ao}} \frac{K_{ao}}{K_{el}} - 2.3026 \log \frac{K_{ao}}{K_{el}}$$

$$** T_{max} = T_{max_0} \frac{K_{el} \cdot e^{-K_{el} T_{max_0}} - K_a \cdot e^{-K_a T_{max_0}}}{-K_{el} \cdot e^{-K_{el} T_{max_0}} + K_a \cdot e^{-K_a T_{max_0}}}$$