

# 对乙酰氨基酚片的溶出速率及生物利用度研究

黄小平<sup>1</sup>袁新祥<sup>2</sup> 刘强<sup>1</sup> 第一军医大学医技系药剂学教研室<sup>1</sup> 广东广州 510315

**摘要** 目的 研究对乙酰氨基酚片的溶出速率与人体相对生物利用度的关系。方法 按药典方法测定对乙酰氨基酚片的溶出速率，用紫外分光光度法测定尿液中的对乙酰氨基酚浓度。以 25 名男性健康志愿者为实验对象，测定其相对生物利用度，并考察二者之间的线性关系。结果 5 种对乙酰氨基酚片的溶出度均符合药典规定，5 min 溶出百分率分别为 100.43%、61.97%、99.76%、97.95%、6.47%，5.29%、9.58%、85.85%、8.33%，相对生物利用度分别为 86.34%、0.06%、85.82%、11.21%、7.10%、0.86%、1.71%、2.34%，6.53%、1.73%。二者之间呈明显的线性相关关系，回归方程为  $y = 0.6122x + 25.175$ ， $r = 0.9642$ 。结论 可通过对乙酰氨基酚片的体外溶出速率的测定来反映其生物利用度。

**关键词** 对乙酰氨基酚片；溶出速率；生物利用度

中图分类号 R969.1 文献标识码 A 文章编号 100-2588(2003)04-0367-02

## Relationship between dissolution rate and bioavailability of paracetamol tablet

HUANG Xiao-ping, WAN Xin-xiang, LIU Qiang

Teaching and Research Section of Pharmacy, Department of Medical Laboratory Technology, First Military Medical University, Guangzhou 510315, China

**Abstract:** Objective To investigate the relationship between the dissolution rate and bioavailability of paracetamol tablets. Methods The dissolution rate of paracetamol tablet was determined according to methods described in the Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Ultraviolet spectrophotometry was employed to measure urine concentration of paracetamol, and the relative bioavailability was determined in 25 male healthy volunteers, with the relationship between the dissolution rate and bioavailability of paracetamol assessed. Results The 5-min dissolution rates of 5 kinds of paracetamol tablets were 100.43%, 61.97%, 99.76%, 97.95%, 6.47%, 5.29%, 9.58%, 85.85%, 8.33% respectively, with their bioavailability of 86.34%, 0.06%, 85.82%, 11.21%, 7.10%, 0.86%, 1.71%, 2.34%, 6.53%, 1.73% respectively, showing obvious linear relationship between them, which conformed to the equation  $y = 0.6122x + 25.175$ ,  $r = 0.9642$ . Conclusion As there is a good linear relationship between the dissolution rate and bioavailability of paracetamol tablets, the latter parameter can be derived from the measurement of the former.

**Key words:** paracetamol; dissolution rate; bioavailability

对乙酰氨基酚片是临床最常用的解热镇痛药之一。生产厂家甚多，质量难免参差不齐。为了更好地控制其质量，本研究选取了市售 5 个厂家生产的对乙酰氨基酚片分别进行了溶出速率和生物利用度研究，考察了二者之间的相关性，为设计对乙酰氨基酚片的合理处方及质量控制方法提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器

UV-Vis85 双光束紫外/可见分光光度计<sup>1</sup> 上海天美科学仪器有限公司<sup>2</sup> RCZ-8A 智能药物溶出仪<sup>3</sup> 天津大学无线电厂<sup>4</sup>

### 1.2 药品

对乙酰氨基酚原料<sup>5</sup> 广东华南制药厂<sup>6</sup> 批号 990108；对乙酰氨基酚片<sup>7</sup> 售<sup>8</sup> 分别由广东华南制药厂等 5 个厂家生产，批号分别为 000201、90507 等。

收稿日期 2002-11-27

作者简介：黄小平<sup>1</sup>，男，湖南岳阳人，1998 年毕业于第四军医学实验技术专业，现从事生物药剂学研究。

991112、000104、90806 在有效期内。试验编号为 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z，浓盐酸、氢氧化钠、无水碳酸钠、苯酚、液态溴等均为分析纯。

### 1.3 实验方法

1.3.1 溶出速率的测定 分别取 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z 5 个不同厂家的对乙酰氨基酚片各 6 片，精密称重后按 2000 版《中华人民共和国药典》对乙酰氨基酚片项下溶出度测定方法进行。在 50ml 容量瓶中加入 5 ml 0.04% NaOH 溶液稀释至 50 ml，摇匀。在紫外分光光度计 257 nm 处测定吸收度。按  $C_8H_9NO_2$  的吸收系数 E 为 715 计算每次溶出量，并对 5 个品种的 15 min 溶出速率进行比较。

### 1.3.2 生物利用度测定

1.3.2.1 贮备液的配制 精密称定 105 mg 干燥至恒重的对乙酰氨基酚，用热蒸馏水溶解，置冰浴中，室温后定容得浓度为 4000 μg/ml 溶液的贮备液，置冰箱放置备用。

1.3.2.2 标准溶液的配制 分别精密吸取贮备液 1.25 ml、

2.50 mg、0.50 mg、0.00 mg、2.50 ml于100 ml量瓶中。加蒸馏水定容，得浓度分别为50 mg/ml、0.50 mg/ml、0.00 mg/ml的标准溶液。

1.3.2.3 标准曲线的制备 分别精密吸取上述浓度标准溶液各1 ml于干燥洁净的具塞刻度试管中。分别加入空白尿液1 ml、1 mol/L HCl 4 ml、袁水浴煮沸水解1 h，取出冷至室温，加蒸馏水至10 ml，混匀。精密吸取该液1 ml，加显色剂10 ml，混匀，放置40 min后于分光光度计在620 nm的波长测定吸收度。以空白尿加蒸馏水1 ml后按相同方法处理作为参比溶液。袁人所测吸收度对浓度进行线性回归。

1.3.2.4 回收率试验 用空白尿样配制含对乙酰氨基酚100 mg/ml的样品各6个。袁按标准曲线项下操作测定袁人所测的吸收度代入回归方程求得测得量与加入量之比为回收率。

1.3.2.5 稳定性试验 用空白尿样配制含对乙酰氨基酚100 mg/ml的样品各6个。袁按标准曲线项下操作在1日内不同时间测定 $D_{620}$ 值。

1.3.2.6 尿药浓度的测定 精密吸取样品尿液1 ml，加蒸馏水1 ml、1 mol/L HCl 4 ml、袁水浴煮沸水解1 h后，取出冷至室温，加蒸馏水至10 ml，混匀。精密吸取该液1 ml，加显色剂10 ml，混匀，放置40 min后于分光光度计在620 nm的波长测定吸收度 $D$ 。袁以空白尿加蒸馏水1 ml后按相同方法处理作为参比溶液。

1.3.2.7 生物利用度研究 25名男性健康志愿者袁。

年龄19~23岁，质量55~68 kg。袁肝肾功能检查及心电图检查均正常。袁无药物过敏史。袁试验前48 h内未服用过含对乙酰氨基酚的任何药物。袁试验期间禁烟酒茶。袁进食统一餐，健康志愿者随机分为5组，每组5人。袁试验日禁食早餐。袁早上起床后排除隔夜尿，袁喝水150 ml。袁25 min后采集尿样作空白尿作为标准曲线及参比溶液用。袁排尽尿液，袁用150 ml温开水吞服对乙酰氨基酚片1片(0.5 g/片)。袁定时收集尿液，袁记下尿液体积。袁尿液约5 ml于编号试管中，袁塞置冰箱中放置。袁待尿液样品收齐后测定尿药浓度。袁文献咱的方法计算其生物利用度。

#### 1.4 相关性研究

对5个品种的相对生物利用度数据作15 min溶出百分率图，对数点作线性回归，袁考察其相关性。

#### 1.5 数据统计与处理

A、B、C、D、E 5个品种间15 min溶出速率的比较采用SPSS9.0软件中的One Way Anova处理，袁其余用Excel处理。

## 2 结果

### 2.1 溶出速率的测定

A、B、C、D、E 5个品种间溶出速率的比较结果表明，袁与D的15 min溶出速率的均数比较有统计学意义( $P<0.005$ )，而A与C之间袁与E之间无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 5种对乙酰氨基酚片的溶出速率( $n=6$ ,  $\bar{x}$ 依)

Tab.1 Dissolution rate of 5 kinds of paracetamol tablets ( $n=6$ , Mean  $\pm$ S.D.)

Sampling time(min)	Dissolutionrate(%)				
	A	B	C	D	E
5	80.61 $\pm$ 0.33	78.33 $\pm$ 0.14	77.24 $\pm$ 0.78	56.32 $\pm$ 0.23	40.75 $\pm$ 0.41
10	99.82 $\pm$ 0.95	89.81 $\pm$ 0.32	88.51 $\pm$ 0.16	80.71 $\pm$ 0.64	62.80 $\pm$ 0.69
15	100.43 $\pm$ 0.61	99.76 $\pm$ 0.97	96.47 $\pm$ 0.52	89.58 $\pm$ 0.85	85.85 $\pm$ 0.83
25	-	99.65 $\pm$ 0.84	96.73 $\pm$ 0.17	98.13 $\pm$ 0.21	91.23 $\pm$ 0.23
35	-	-	-	99.98 $\pm$ 0.88	97.82 $\pm$ 0.43

-:The drug is almost completely dissolved

## 2.2 生物利用度测定

2.2.1 标准曲线的制备 以空白尿加蒸馏水1 ml后按相同方法处理作为参比溶液。袁人所测吸收度对浓度进行线性回归，袁方程为 $y=77.883x - 3.823$ ，袁 $r=0.9999$ 。

2.2.2 回收率试验 加样回收率测定结果见表2。

表2 回收率测定结果( $n=6$ ,  $\bar{x}$ 依)

Tab.2 Results of recovery test ( $n=6$ , Mean  $\pm$ S.D.)

Total amount added ( $\mu$ g/ml)	Actually measured amount ( $\mu$ g/ml)	Recovery rate(%)
100	98.34 $\pm$ 0.237	98.34 $\pm$ 0.3
300	296.79 $\pm$ 1.48	99.05 $\pm$ 0.8
400	403.99 $\pm$ 0.81	101.02 $\pm$ 0.2

2.2.3 稳定性试验 用空白尿样配制的含对乙酰氨基酚100 mg/ml 3种浓度溶液在1 d内不同时间的吸收度无明显差异。

2.2.4 生物利用度研究 5种对乙酰氨基酚片的相对生物利用度结果见表3。

#### 2.3 相关性研究

相关性考察得到线性回归方程为 $y = 0.612x + 25.175$ ，袁 $r=0.9642$ ，显示二者呈明显的相关性。

## 3 讨论

从各组溶出速率的数据看，袁B、C、D 3个品种的袁下转371页。

因为缺乏可供比较的金标准<sup>1</sup>本试验结果并不能说明BCG的结果比样品<sup>2</sup>值<sup>3</sup>偏高<sup>4</sup>而BCP结果比<sup>5</sup>值<sup>6</sup>低<sup>7</sup>或两者皆有<sup>8</sup>国外学者对比也存在争论<sup>9</sup>Joseph等<sup>10</sup>认为BCG法更接近<sup>11</sup>而Blagg<sup>12</sup>Carfray<sup>13</sup>等却认为BCP法更佳<sup>14</sup>这也许与各自所采用的标准不同有关<sup>15</sup>尽管有人提出放弃BCG法<sup>16</sup>但这种观点并未被普遍接受<sup>17</sup>BCP法的人源质控血清和技术转换在一定时间内仍存在相当困难<sup>18</sup>因此袁BCP和BCG法在相当一段时间内仍将共存<sup>19</sup>

本试验的目的不是帮助选择哪一种方法更好<sup>20</sup>而是为了比较分析不同方法测得的ALB结果<sup>21</sup>另外袁Dimension RXL使用DADEBEHRING专用配套试剂袁利用BCP法测定血清ALB时需先进行三点定标袁专用配套标准品为5<sup>22</sup>和83g/L<sup>23</sup>每小瓶2ml袁不但价格昂贵袁而且复溶后只稳定8 h<sup>24</sup>我们试用去离子水作为<sup>25</sup>标准与中间水平的标准品42g/L对仪器进行0<sup>26</sup>2g/L<sup>27</sup>三点定标袁线性范围良好袁测定结果不受影响袁降低实验室检测成本<sup>28</sup>

## 参考文献院

- 咱暂 WebsterD,BignellAH,AttwoodEC.An assessment of the suitability of bromcresol green for the determination of serum albumin 咱暂 ClinChimActa,1974,53(1):101-8.
- 咱暂 ClaseCM, St Pierre MW, ChurchillDN. Conversion between bromcresol green and bromcresol purple measured albumin in renal disease 咱暂 NephrolDialTransplant,2001,16(9):1925-9.
- 咱暂 BlaggCR,LiedtkeRJ,BatjerJD, et al. Serum albumin concentration-related Health Care Financing Administration quality assurance criterionismethod-dependent: revisionisnecessary 咱暂 Am J KidneyDis,1993,21(2):138-44.
- 咱暂 JosephR, TriaL, Mossey RT, et al. Comparison of methods for measuring albumin in peritoneal dialysis and hemodialysis patients 咱暂 Am J KidneyDis,1996,27(4):556-72.
- 咱暂 CarfrayA,PatelK,WhitakerP, et al. Albumin as an outcome measure in haemodialysis in patients: the different of variation in assay method 咨 NephrolDialTransplant,2000,15(11):1819-22.
- 咱暂 McGinlayJM,PayneRB.Serum albumin by dye-binding:bromcresol green or bromcresol purple? The case for conservatism 咨 Ann ClinBiochem,1988,25(Pt4):417-21.

责任编辑<sup>29</sup>黄开颜<sup>30</sup>

接368页<sup>31</sup>

表3 5种对乙酰氨基酚片的相对生物利用度

Tab.3 Relative bioavailability of 5 kinds of paracetamol tablets

Sample	Relative bioavailability(%)
A	86.34±0.06
B	85.82±1.21
C	84.10±0.86
D	81.71±2.34
E	76.53±1.73

对乙酰氨基酚片在15 min内可近全部溶出袁提示该3种制剂可基本满足解热镇痛药要求速效的特点<sup>32</sup>而E<sup>33</sup>可能由于制剂工艺或处方的原因袁导致溶出时间稍长<sup>34</sup>

口服固体制剂的溶出度是影响人体生物利用度的一个重要因素袁两者有明显相关性<sup>35</sup>分析和研究影响制剂溶出度的各种因素袁制定合理的处方和工艺设计对提高制剂的溶出速率和保证药物的生物利用

度有重要意义<sup>36</sup>研究<sup>37</sup>表明盐酸普洛萘尔缓释片<sup>38</sup>氯沙宗<sup>39</sup>等体外溶出度与体内生物利用度之间有明显的相关性<sup>40</sup>乙酰氨基酚片的体外溶出速率与体内生物利用度呈明显的线性相关<sup>41</sup>与在狗体<sup>42</sup>的报道相符合<sup>43</sup>进一步提示通过测定对乙酰氨基酚的体外溶出速率可以反映其相对生物利用度的情况<sup>44</sup>

## 参考文献院

- 咱暂 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2000 版,二部 咨北京: 化学工业出版社,2000.207.
- 咱暂 陆彬. 药剂学实验 咨北京: 人民卫生出版社,1993.137-8.
- 咱暂 薛大权袁谢云. 氯氯沙宗片溶出度与体内生物利用度 咨中国医药工业杂志,1996,27(5):208-10.
- XueDQ, XieY. Dissolution rate and bioavailability of chlorzoxazone tablets 咨 ChinJPharm,1996,27(5):208-10.
- 咱暂 任彦. 盐酸普洛萘尔缓释片体外溶出度和生物利用度研究 咨 上海医药,2001,22(12):550-1.
- 咱暂 吴光辰袁志伟. 药物固体制剂的溶出度 咨北京: 人民卫生出版社,1994.130-2.