

地高辛口服液的制备及应用

王增寿 项如莲 陈 其 褚茂平(温州 325027 温州医学院附属第二医院育英儿童医院)

摘要 目的:研制地高辛口服液,并应用于临床。方法:以地高辛、 β -环糊精为主要成分,采用分光光度法测定含量;以心功能不全儿童患者为试用对象。结果:制剂室温贮存稳定性好;经临床应用 248 例,总有效率 98%。结论:本品是治疗儿童心功能不全的理想制剂,值得临床推广使用。

关键词 地高辛; β -环糊精;临床应用

The preparation and clinical application of digoxin oral solution

Wang Zengshou(Wang ZS), Xiang Rulian(Xiang RL), Chen QI(Chen Q), *et al* (The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical Collegg, Wenzhou 325027)

ABSTRACT **OBJECTIVE**:To study the preparation and application of digoxin oral solution. **METHODS**:Digoxin and β -cyclodextrin were used as main compositions. The content was determined by spectrophotometry, the children with cardiac insufficiency were administrated for clinical test. **RESULTS**:The preparation is stable when storing at room temperature. In 248 patients, the total efficiency rate was 98%. **CONCLUSION**:The product has obvious effect on cardiac insufficiency.

地高辛为由毛花洋地黄中提纯制得的中效强心甙,临床适用于各种急性和慢性心功能不全以及室上性心动过速、心房颤动和扑动等疾病,口服吸收不完全,也不规则,有效剂量与中毒剂量接近。为了解决儿童服用地高辛的困难,本实验研制了地高辛口服液,现介绍如下。

1 制备

1.1 处方

地高辛 0.2g, β -环糊精 100g, 尼泊金乙酯 10g, 蒸馏水加至 20000ml。

1.2 制法

①取地高辛 0.2g, β -环糊精 5g, 加蒸馏水 300ml, 在 70℃ 水浴中搅拌 4 小时, 即得地高辛- β -环糊精备用液。

②取尼泊金乙酯 10g, β -环糊精 95g, 加蒸馏水 3000ml, 加热至 80℃ 左右使溶解, 搅拌并慢慢加入地高辛- β -环糊精备用液, 加蒸馏水至 20000ml, 拌匀, 分装成 100ml/瓶。

2 质量标准

2.1 本品为无色透明微甜口服液体剂, PH 值 6~7。

2.2 定性鉴别

取本品 25ml 置小烧杯中, 100℃ 水浴蒸至近干, 残渣移至小试管中, 加含三氯化铁的冰醋酸(取冰醋酸 10ml, 加三氯化铁试液 1 滴) 1ml, 摇匀后, 沿管壁缓慢加入浓硫酸 1ml, 使成两液层, 接界面即显棕色, 放置后, 上层显靛蓝色。

2.3 含量测定^[2]

2.3.1 碱性三硝基苯酚试液配制(临用前配) 取 1% 三硝基苯酚溶液 20ml, 加 5% 氢氧化钠溶液 10ml, 再加无水乙醇至 100ml, 摇匀, 即得。

2.3.2 地高辛标准溶液配制 精密称取经 105℃ 干燥 1 小时的地高辛原料药(杭州民生制药厂, 含量为 99.7%) 适量, 用 70% 乙醇为溶剂, 配成 6, 8, 10, 12 和 14 μ g/ml 地高辛系列标准溶液。

2.3.3 标准曲线绘制 精密吸取地高辛系列标准溶液各 5.0ml, 分别加入新配的硷性三硝基苯酚试液 3.0ml, 摇匀, 在暗处放置 45min, 于 485nm 处测定吸收值, 以 A~C 回归, 得标准曲线方程为: $A = 0.01105c - 7 \times 10^{-4}$, $r = 0.9997$ ($n = 5$)。

2.3.4 回收率试验 精密称取适量的地高辛原药, 按处方配比称取各种辅料和基质, 并按制法配制 1000ml 待试样品, 精取待试样品 5.0ml, 余下操作按标准曲线项下操作进行, 并计算回收率, 结果见表 1。

表 1 地高辛回收率试验

试验次数	地高辛投入量/mg	地高辛测得/mg	回收率/%	平均回收率/% \pm S
1	8.03	8.17	101.74	
2	11.64	11.49	98.71	
3	10.92	10.84	99.27	100.16 \pm 1.19
4	9.76	9.81	100.51	
5	10.27	10.43	100.56	

2.3.5 样品测定 精密吸取待测地高辛口服液样品

5.0ml, 用“测定法”项下的同法操作测定, 计算地高辛相当于标示量的百分含量, 结果见表 2。

表 2 地高辛口服液的含量测定/ $n = 3$

批号	相当于标示量的百分数	CV/%
970825	95.71	0.49
980217	97.14	0.27
980406	101.64	0.25
981007	96.46	0.51
990419	98.31	0.36

3 稳定性考察

地高辛口服液样品室温留样观察 1 年, 其外观性状、口味、溶液 PH 值和地高辛含量变化见表 3。

表 3 地高辛口服液稳定性考察

样品编号	时间	外观性状	口味	PH 值	地高辛含量
970825	0 天	无色透明溶液	微甜	6.6	95.71
	1 年	无色透明溶液	微甜	6.8	95.23
980217	0 天	无色透明溶液	微甜	6.4	97.14
	1 年	无色透明溶液	微甜	6.5	96.45
980406	0 天	无色透明溶液	微甜	6.8	101.64
	1 年	无色透明溶液	微甜	6.5	100.71

4 临床应用

4.1 用法与用量

口服 0.8ml/kg \cdot 天, 分 3 次服用。

4.2 疗效观察

我院儿心内科使用本品治疗心功能不全患者 248 例, 其中男 140 例, 女 108 例; 年龄最小 38 天, 最大 3 岁 2 个月; 病程 12 天至 2 年。用本品治疗后, 显效(临床症状明显好转) 138 例; 有效(临床症状好转) 107 例; 无效(临床症状同用药前) 3 例。总有效率 98%。无一例出现中毒或其它的不良反应现象。

5 讨论与小结

5.1 地高辛是不溶于水的强心甙类药物, 不能用水作溶剂直接制成口服液。本实验采用 β -环糊精为辅料, 大大地提高了地高辛在水中的溶解度, 同时也提高了

地高辛的生物利用度^[3],为成功研制以水为溶剂的地高辛口服液奠定了基础。

5.2 采用本实验的处方试配了 50 mg/100 ml 的地高辛口服液试样 3 批,室温留样观察 4 个月,其外观均为无色透明溶液;PH 变化值分别为 0.1,0,-0.1;含量变化值分别为 0.40%, -0.57%,0.33%。结果表明:50 mg/100 ml 地高辛试样稳定性良好。

5.3 地高辛回收率均在 98%~102%范围之内,该结果说明了 β -环糊精对本文地高辛含量测定结果无干扰。

5.4 本实验中的 β -环糊精明显提高了地高辛的溶解度,可能是由于 β -环糊精包合作用或增溶效应所至,有待进一步证明。

参考文献

- 1 陈新谦,金有豫主编.新编药理学.第 14 版.北京:人民卫生出版社,1998: 252.
- 2 中国药典.二部.1995: 217.
- 3 殷恭宽主编.物理药学.第 1 版.北京:北京医科大学出版社,1993: 263.

收稿日期:1999-06-24