

Aspirin

之分解及其安定性

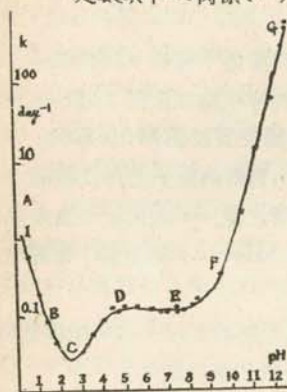
夜藥五 羅境鏗譯

容液中之分解：

“Aspirin”如衆所週知，它在乾燥空氣中呈安定狀態，但在含有濕氣空氣中，則徐緩地發生加水分解成 Salicylic acid 及 Acetic acid，因而是一種頗易加水分解之物質。固體狀之 Aspirin 對小孩或老年人之服用，不甚稱便，惟如做成液狀，雖服用方便，但值得考慮的却是 Aspirin 在溶液中之安定度問題。

Edwards 氏曾做「Aspirin 之加水分解速度常數及 PH 之關係」之實驗（第 1 圖）結果顯示複

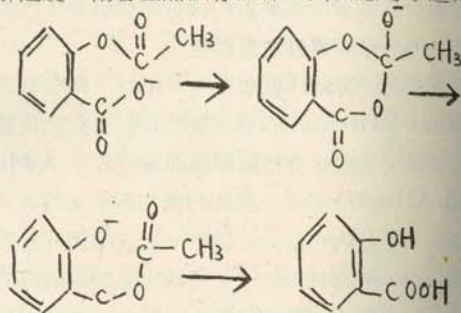
第 1 圖. Aspirin 之加水分解速度常數與 pH 之關係 (17°C)



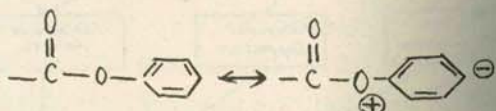
雜之曲線。由此實驗而獲知，反應速度常數 K 之最小 PH value 即 Aspirin 在水溶液中最安定之 PH 為 2.5。依 Aspirin 之半減期 ($= 0.693 / K$) 來計算，則知不足 26 日，易言之其安定度差。而且 Aspirin 之溶解度只有 0.33 g / 100，而常用量為每次 0.5 g 故要作成溶液時，必要條件為增高其溶解度。增高溶液之 PH 後，carbonic acid 之 hydrogen 被游離，因而 Aspirin 成解離型。雖然對水之溶解度會提高，但是由第 1 圖不難獲知，安定度減低。假如 PH 在 7 左右，即半減期在一星期以下，這是說明了為甚麼 Aspirin 調製為液狀，困難之原因。

在水溶液中 ester 雖然會被加水分解，惟做成 ester 類注射劑，其安定性却能保證數年。今就 Aspirin 調製為溶液之困難（不安定性）來加以討論。

如第 1 圖，PH 5~9，其加水分解速度與 PH 之增大無關，幾乎成為一定。Aspirin 之解離常數為 3.27×10^{-4} 故，當 PH 5.5 以上時，Aspirin 成 carbonic acid 游離 Hydrogen 之 Ion type。因此 Aspirin 分子外部之 Hydrogen Ion 或不受 hydrogen Ion 之觸媒作用，而能由分子內之觸媒作用發生反應，故可說明 PH value 與加水分解速度，兩者並無依存關係，其反應可示之如下：



上式係屬典型之分子內融媒反應在一般 ester 之加水分解， $-COO-$ group 常佔據着適當之 position，故可發揮觸媒作用。一般來說，在 ester 之加水分解之際，carbonyl 之碳原子之電子密度愈低，愈易起加水分解，依 Aspirin 而言，其屬於 Alcohol 部分之 phenyl group 如下面之構造所示減少 carbonyl group 之電子供給；



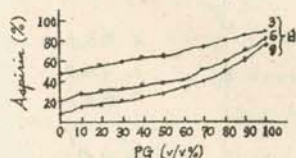
由此可知， CH_3COO- 之加水分解速度比 CH_3COOCH_3 大 7.6 倍，所以由上式兩者關係也可知道 Aspirin 之易於加水分解。

我們已知 Aspirin 在水溶液中之不安定性，但

在實際用於調劑方面，它仍然被調劑成水劑應用。前面已述及，Aspirin 在水中溶解度低，故要使其 pH 昇高，必須加入添加劑。Bowey 曾就種種之添加物（醋酸钠，磷酸鉀等）加以研討，結果認為 Patassium citrate 溶液 8.8 % 中，溶解 4.4 % Aspirin 所成之水劑最為安定，因為在普通室溫經一星期，只有 25 % 被加水分解。其後 Bolton 提出，Aspirin 和 citrate salts 之 complex 形成之可能性，認為能成為調劑用程度之 citrate salts 濃度，不可能形成 complex，因而在 citric acid 溶液中可使 Aspirin 之安定性提高，似為不可能。另一方面，Edwards 曾對 Aspirin 之加水分解速度，加以研究并使用諸種緩衝液來檢討，他提出說緩衝液之組成，對加水分解速度並無影響。隨後，Bolton 也試用種種之緩衝液，結果仍認定緩衝液組成是不影響加水分解速度。也就是說，支配 Aspirin 之水溶液中分解速度者為 pH，同時為了欲增高 Aspirin 之溶解性而加入有機酸或無機酸鹽是不適當的。

Aspirin 之水一有機溶媒混合系之安定性可示如第 2 圖，由此圖可知有機溶媒愈多，安定度也愈

第 2 圖 Polyethylene glycol 水混溶液中
之 Aspirin 分解 (40°C)



高，惟對此點有關之充足理論檢討，却尚未有人加以定論。Schwarz 也研討有機溶媒中之安定度而做成如第 1 表之結果。在這些溶媒系，即使添加 15

第 1 表

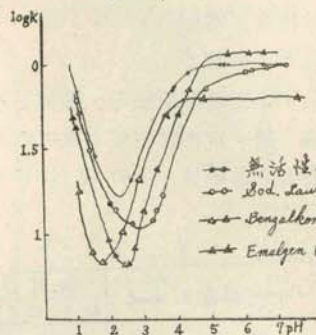
Aspirin (2.5%) 混合溶媒中 經 24 日後之加水分解率		加水分解率 %
1. ethanal	15%	29.8
glycerin	85%	
2. Alkohol	15%	17.7
Polyethylene glycol	85%	
3. Alkohol	15%	9.7
Propylene glycol	85%	

% 之水，亦不影響到 Aspirin 之安定度。也有人使用有機溶媒以外之溶解劑如 Surfactants 而求 As-

pirin 在水溶液中之安定性。

如第 3 圖所示，非離子，陰離子，及陽離子三

第 3 圖 Aspirin 在 37°C 下於活性劑
溶液中安定性



種之界面活性劑，對 Aspirin 均具安定化效果。pH 在中性程度，Aspirin 不能在陽離子活性劑以外成安定化，係因 Aspirin 成解離型，陽離子活性劑呈電氣之相互作用，而不能被包圍在其他兩種活性劑之 micelle 中。Suspension 中之分解；

因為 Aspirin 在溶液中之安定性極差，故考慮到如製成 Suspension 可能會較安定。

固體 Aspirin 溶液中 Aspirin

↓
加水分解

成 Suspension 之固體 Aspirin 在分解反應時，不直接參與反應，然而當溶液中之 Aspirin 被分解時，可立即自固體那邊補給過來，如此，Aspirin 之水溶液濃度常能保持在其飽和溶解度。所成 Aspirin 之分解應該是根據 Zero-Order，惟 James 却說，在這情形，Aspirin 之分解量並不依 Suspension 中之 Aspirin 含量，而常保持一定數量，故理應 Suspension 中之 Aspirin 濃度越高，Aspirin 之分解率越減低。由此構想，Levy 製 Aspirin 之 Suspension 如下：

Aspirin	6.0 gm
Raspberry imitation flavor	1.0
Hydroxyethyl cellulose	1.0
D - Sorbitol	70.0
Citric acid	0.1
Methylparaben	0.12
Propylparaben	0.02
Water	ad. 100 ml

此 Suspension 在 25°C 下保存一個月後，

6.7 % 被分解，如將 Suspension 之安定性與直接調製成水劑之 Aspirin，兩相比較，則如調製 6 % Aspirin 水劑，pH 調整為 5，經 5 日後之分解率竟高達 78 %，惟製成 Suspension 之 Aspirin 其分解率卻僅為 1 % 而已。

固體狀態下之分解；

Aspirin 在潮濕空氣中，既使呈固體狀態，也可被分解，於一定相對溫度下調查結果，列如第 2 表，此表中之各數值，係於 37 °C 下，經 6 個月後

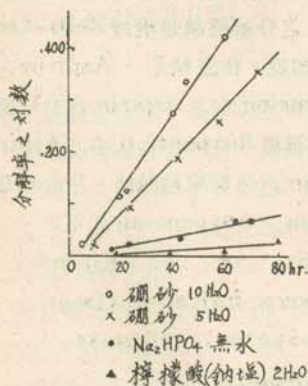
第 2 表

Aspirin 結晶之 mesh	相對濕度		
	42 %	59 %	84 %
20 ~ 50	0.073	0.081	0.162
50 ~ 100	0.076	0.087	0.206
100 ~ 200	0.083	0.105	0.589

所測得之分解率。藥典中規定之 Aspirin 中之游離 salicylic acid 之限度為 0.1 %，換算為 Aspirin 之分解率則為 0.13 % 如貯存條件不良，那麼 Aspirin 之 Crystal 不能合乎藥典中之規定，是理所當然的。

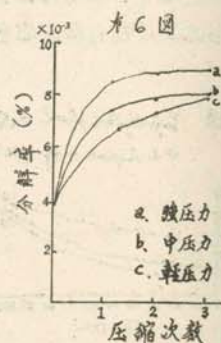
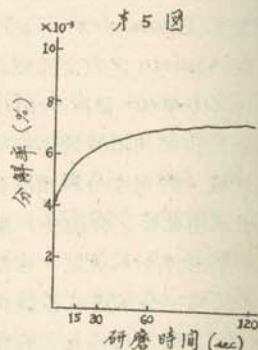
爲了要瞭解粉末製劑之分解 mechanism，將 Aspirin 之結晶與種種之緩衝鹽混合，保持於一定 temperature 及相對溫度，而將其經過之變化，利用時間對分解率之對數，點成如第 4 圖之直線。

第 4 圖 (KNO₃ 飽和溶液) 相對濕度下之 Aspirin 結晶之安定性 (at 35°)



所有點，並不都在直線上，故對反應，有較遲之誘導期，其後與溶液之情形相同，係依一次反應而分解，且其速度受緩衝鹽之 pH 所支配，得到之結果恰與溶液中之情形相同。

將 Aspirin 之結晶加以用力研磨，成以打錠機壓縮，結果 Aspirin 之一部分可被分解而呈醋酸味道。因此一般調劑上，Aspirin 在乳鉢中之研磨是不能用太大的力量，此等摻作如將之做定量式之檢討，結果如第 5、6 圖所示。研磨之情形，係將 Aspirin 結晶 (20 ~ 50 mesh) 5 g 放入乳鉢中，以普通力量研磨，打錠之情形，即 Aspirin 中不加任何物質，反覆打錠數次所得之結果。在任何情



況下，Aspirin 之分解，通常發生在最初衝擊時產生，當其結晶達某種程度之細小時，分解作用就不再發生。Aspirin 受壓力作用，起初所生之作用雖是急激的，同時也發生醋酸臭，惟其分解率就全體而言，仍是微乎其微，不會導致嚴重問題的。

Aspirin 打錠時，實際用爲潤滑劑者，茲就其對 Aspirin 分解之影響，調查結果如第 3 表所示。

第 3 表

潤滑劑	含量 %	Aspirin 分解率 %
Talcum	4	0.063
stearic acid	2	0.119
calcium stearate	2	0.519
magnesium stearate	2	0.617

