

· 药剂学进展 ·

药物溶液稳定性预测

沈阳军区总医院 郭涛

沈司门诊部药局 李淑珍

药物质量的指标主要包括含量变化、色泽变化及生物利用度。而药剂稳定性的指标主要为前二者。

药物溶液的稳定性在过去几十年中研究者们不同pH、温度及改变离子浓度等条件下进行了广泛的研究,提供最大稳定性而保持生物学相容性,成为新药开发的整体组成部分⁽¹⁻⁸⁾。然而不是全部产品所介绍的有效期温度都是室温。温度能显著地影响降解速度和药物溶液的有效期。笔者曾综述了温度对药物制剂有效期的影响及恒温 and 变温动力学方法预测药物稳定性⁽⁹⁾。本文进一步介绍 Q_{10} 法预测药物溶液稳定性的理论和实例,供医师、药师参考。

Q_{10} 法的理论基础

1. 反应速率级数 在水溶液中许多药物的降解通常为水解反应,其反应速度可用药物和水分子在该剂中的碰撞作用描述如下式: 降解速率 = $-d[D]/dt$

$$= K[D][H_2O] \quad (1)$$

式中 $-d[D]/dt$ 为药物浓度随时间改变而下降, K 为速率常数, $[H_2O]$ 为水的浓度。由于 $[D]$ 和 $[H_2O]$ 二项指数均为 1, 故 (1) 式为二级反应。因水的浓度几乎不变, 故将 $K[H_2O]$ 合并为新的表现速率常数 (K_{app}),

(1) 式变成:

$$-d[D]/dt = K_{app}[D] \quad (2)$$

(2) 式为一级或准一级反应。如果其它物质(如氢或缓冲离子)经稀释成注射药物参与降解反应而其浓度几乎不变, 那么它们也

并入 K_{app} 。

除水解反应外, 药物溶液降解还有氧化反应、光解及消旋反应等途径。其速度级数可能是零级、甚至是药物浓度的分数。在一定条件下表观一级动力学可用来表示速度超出限定反应(如降解 < 20%) 的时间过程。^(5/10/11) 一级降解反应的特征之一是半衰期 ($t_{1/2}$), 它与速率常数关系式为:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

药剂学中常用室温下药物的有效期 ($t_{0.9}$) 来说明药物稳定性。有的药物溶液也以 $t_{0.95}$ 或 $t_{0.99}$ 表示, 为讨论方便本文以 $t_{0.9}$ 为代表叙述。

2. 反应速率与速率常数 两个概念不可混淆, 不论反应级数如何, 反应速率单位都是 [浓度 · 时间⁻¹]; 而速率常数 (K) 的单位依反应级数而改变, 一级反应的 K 的单位为 [时间]⁻¹。

3. 温度对速度常数的影响 可用 Arrhenius 方程表示: ^(1/9/11-13)

$$K = A e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (3)$$

式中 K 为速度常数, A 为 Arrhenius 常数, E_a 为活化能, R 为理想气体常数, T 为开尔文温度。实际上 E_a 值通常为估计值, 然后利用 K 、 E_a 和 T 三者关系预测出温度变化时有效期改变。

物化教科书介绍相应温度系数项下靠经验或近似方法估计温度变化对反应速度影响, 以 K_{T+10}/K_T 表示, K_T 为温度 T 时的速

度常数, K_{T+10} 为温度改变 10°C 的速度常数。这个系数约为 $2 \sim 4$ 。1972年 Simonelli和 Dresback⁽¹⁴⁾ 扩大了温度系数的概念, 他们以 R_{10} 表示相差 10°C 的速度常数比, 和简单用 2 或 4 相比, 应用大数量活化能 ($3 \sim 100 \text{Kcal. mol}^{-1}$) 来计算反应中的 R_{10} 值更好。 R_{10} 的概念后来命名为 Q_{10} 法⁽¹¹⁾ Q_{10} 表示与温度系数完全相等并以下式表示:

$$Q_{10} = (K_{T+10}) / K_T = e^{-\left\{ [E_a/R] \left[\frac{1}{(T+10)} - \frac{1}{T} \right] \right\}} \quad (4)$$

(4) 式中 E_a 、 R 、 T 的意义同 (3) 式。

应用 Q 值预测药物有效期

有效期用 Q_{10} 比用 K 表示更确切⁽¹¹⁾, 公式:

$$Q_{10} = t_{0.9}^T / t_{0.9}^{T+10} \quad (5)$$

式中 $t_{0.9}^T$ 为温度 T 时的有效期, $t_{0.9}^{T+10}$ 为温度比 T 高 10°C 的有效期。 Q_{10} 法可进一步推广于预测改变温度 (ΔT) 超过 10°C 有效期的情形:

$$Q^{\Delta T} = Q_{10}^{(\Delta T/10)} = t_{0.9}^T / t_{0.9}^{T+\Delta T} \quad (6)$$

当 $Q^{\Delta T}$ 超过 Q_{10} 温度间隔 $T + \Delta T$ 的平均值时, (6) 式还可改为: $t_{0.9}$ (未知)

$$= t_{0.9} (T \text{ 已知}) / Q_{10}^{(\Delta T/10)} \quad (7)$$

式中 $T_{\text{未知}}$ 、 $T_{\text{已知}}$ 分别为未知和已知 $t_{0.9}$ 的温度 ($^{\circ}\text{C}$), ΔT 为 $T_{\text{已知}}$ $T_{\text{未知}}$ 之差。由 (7) 式可引出通式:

$$t_u = t_k / Q_{10}^{(\Delta T/10)} \quad (8)$$

式中 t_u 、 t_k 分别为暴露在未知温度 u 和已知温度 k 的持续时间。(8) 式能够作为预测在二个或更多温度下相同的持续时间对药物有效期有同样影响。图 1 利用 (4) 式计算了 3 种具代表性 E_a , 可进一步阐明 Q_{10} 值是随温度上升和总活化能降低而减小这一原理。

当 E_a 为未知测定选定的 Q_{10} 值时, 必须

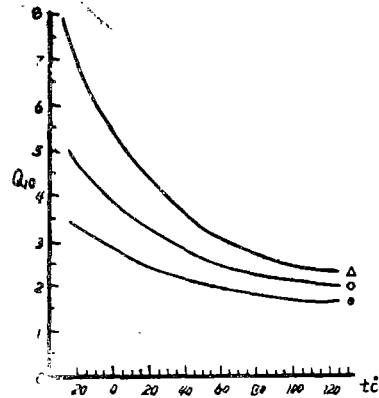


图 1 三种代表性药物降解活化能 E_a , 显示随着温度下降 Q_{10} 呈指数上升。 $\Delta E_a = 25 \text{kcal. mol}^{-1}$, $\circ E_a = 20 \text{kcal. mol}^{-1}$, $\cdot E_a = 15 \text{kcal. mol}^{-1}$

依赖药物重要反应的 E_a 值典型分布及有关 K 、 E_a 和 T 的知识。因为药物 E_a 值在 $12 \sim 30 \text{Kcal. mol}^{-1}$ 范围, Q_{10} 接近室温下两头变化在 $2 \sim 5$, 可见反应在低 E_a 下比高 E_a 进行的快, 后者多受温度变化影响。故当 E_a 未知时, 要获得最大有效期预测值, Q_{10} 值取 2 可用以预测由降低贮存温度以延长有效期。而 Q_{10} 值为 5 用来预计由于提高贮存温度或药物经高压灭菌使有效期缩短 (表 1)⁽¹¹⁾。

表 1 最大 Q 值和温度变化范围对预测药物有效期的影响

温度变化	描述有效期	
	Q = 5	Q = 2
低~高	缩短	延长
高~低	延长	缩短

这种稳妥的手段可用于以下例子。如 E_a 和 K 为已知或能精确测得, 可用 (4) 式求 Q_{10} 。(4) 式中以 $(T + \Delta T)$ 代替 $(T + 10)$ 则得出超出温度间隔 $\Delta T (> 10^{\circ}\text{C})$ 的平均 Q_{10} 值: 平均 $Q_{10} =$

$$\Delta T / 10 \sqrt{e^{-\left\{ [E_a/R] \left[\frac{1}{(T + \Delta T)} - \frac{1}{T} \right] \right\}}} \quad (9)$$

由图 1、表 1 所给定 E_a 和 Q 估计值可以推断水解药物在溶解状态下超出温度范围,

如从冷藏到很热室温时贮存和应用。在5~40℃范围Ea从15变到25Kcal.mol⁻¹, 而Q改变约由2~5(图1)。相应地表1确定稳妥地安全指标, 计算有效期由(3)式进行, 用图解2和5Q值适于双向温度变化。结合这些Q值, 以单值代表广泛温度范围必须谨慎处理, 实例参阅有关文献^(1, 10)。

Q₁₀法优点是只要已知Q₁₀值, 由加速温度下的有效期, 即可方便计算所要求温度下有效期, 而不必知道反应级数。

Q₁₀值应用实例^(10, 11)

(一) 由已知某温度的有效期来测定给定温度的有效期。通过下述三个实例说明:

例1A. 已知某新鲜配制的药物制剂室温(25℃), 有效期为20h, 试预计在5℃下有效期?

假定Ea为15Kcal.mol⁻¹, 以Q值2~5估计有效期?

$$\text{若 } Q_{10} = 2 \quad t_{0.9}(5^\circ\text{C}) = 20\text{h} / 2 \left[\frac{(5-25)}{10} \right] = 20\text{h} / 2^{-2} = 80\text{h}$$

$$\text{若 } Q_{10} = 3 \quad t_{0.9}(5^\circ\text{C}) = 20\text{h} / 3 \left[\frac{(5-25)}{10} \right] = 20\text{h} / 3^{-2} = 180\text{h}$$

$$Q_{10} = 5 \quad t_{0.9}(5^\circ\text{C}) = 20 / 5 \left[\frac{(5-25)}{10} \right] = 20\text{h} / 5^{-2} = 500\text{h}$$

故贮于冰箱中, 稳妥的估计为80h, 一般可靠估计可贮存180h。

例1B. 有一酯溶液25℃时有效期为180天, 该溶液经121℃高压灭菌后其有效期为多少?

未特别提及Ea, 表明为30Kcal.mol⁻¹, 系不耐热酯类典型高限值, 因25℃, 故从表1选定最高保守Q值为5。由(7)式得:

$$t_{0.9}(121^\circ\text{C}) = 180\text{天} / 5 \left[\frac{(121-25)}{10} \right] = 180\text{天} / 5^{9.6} = 0.05\text{min}$$

因此该溶液经高压灭菌20min将被破坏。

例1C. Ea为23Kcal.mol⁻¹, pH为6.5时吗啡氧化。该溶液在95℃的速度常数K=0.029h⁻¹, 求25℃时的t_{0.9}?

$$\text{由 } t_{0.9} = 0.105 / K, \text{ 得 } t_{0.9}(95^\circ\text{C}) =$$

$$0.105 / 0.029\text{h}^{-1} = 3.6\text{h}$$

Ea = 23Kcal.mol⁻¹ 相对最低Q值为2.5(图1), 故由(7)式得:

$$t_{0.9}(25^\circ\text{C}) = 3.6\text{h} / 2.5 \left[\frac{(25-95)}{10} \right] = 3.6 / 2.5^{-7} = 2197\text{h} (92\text{d})$$

(二) 计算在温度X下若干时间实际影响化学药物稳定性程度和温度y下多长时间相当?

例2A. 苯二氮草类水解的Ea值约为20Kcal.mol⁻¹, 于60℃放3h, 相当20℃下放多长时间?(不同条件下利眠宁、安定、去甲羟安定的Ea值: 18~25Kcal.mol⁻¹)⁽¹¹⁾。

Ea = 20Kcal.mol⁻¹, 最低Q ≈ 2.5(图1)。由(8)式得:

$$t_{20^\circ\text{C}} = 3\text{h} / 2.5 \left[\frac{(20-60)}{10} \right] = 3\text{h} / 2.5^{-4} = 117\text{h}$$

例2B. 某药物溶液在室温下稳定一年, 加热将降低其粘度, 较快经微孔滤膜滤过。该溶液在85℃下45min是否稳定?

该药包含没有结合或对氧化或水解极不稳定基团。故选择稳定Ea = 25Kcal.mol⁻¹, 室温下相应最大Q值取4(图1)。

$$\text{由(8)式得: } t_{85^\circ\text{C}} = 365\text{天} / 4 \left[\frac{(85-25)}{10} \right] = 365\text{天} / 4^6 = 128\text{min}$$

因此, 药物经85℃、45min灭菌, 表明稳定的。

例2C. 新配制阿斯匹林溶液跟pH=10的抗酸剂混合后室温保存2h, 4℃下能保存多少时间? 阿司匹林碱水解Ea为12Kcal.mol⁻¹, 相应Q值最低为2(表1)。且pH ≈ 10及25℃阿斯匹林水解K = 0.036h⁻¹, 由式0.105/K得其t_{0.9} = 2.9h。由(8)式得:

$$t_{4^\circ\text{C}} = 2\text{h} / 2 \left[\frac{(4-25)}{10} \right] = 2\text{h} / 2^{-2.1} = 8.6\text{h}$$

(三) 已知在另一温度有效期, 计算给定温度下达到有效期的时间。要解此问题(8)式须取以下特定表达式:

$$\text{持续至 } t_{0.9} \text{ (在较高T)} = \text{持续至 } t_{0.9}$$

(在低T) / Q [(T_高 - T_低) / 10] (10)

(10)式可直接用于3A、3C。交换指定高低项，(10)式重新排列后用以说明3B。

例3A. 新配制环磷酰胺衍生物溶液，贮于冰箱中120h。请依据室温下 $t_{0.9}$ 为24h。问在室温下保留iv输液6h是否仍保持稳定？

环磷酰胺Ea为20Kcal.mol⁻¹(低值)，相应Q值最低约为3(图1)。由(7)式得：

$$t_{0.9(50C)} = 24h / 3 [(5-25) / 10]^{10} = 24h / 3^{-2} = 216h$$

216h - 120h = 96h，在5℃下仍保持效价96h，代入(10)式，现以最高Q值为3.5(图1)：

$$\text{持续至 } t_{0.9(250C)} = 96h / 3.5 [(25-5) / 10]^{10} = 96h / 3.5^2 = 7.8h$$

故5℃存120h后，溶液升温至25℃约1h。接着保持6h输液，效价不降低。

例3B. 原先冷冻的β-内酰胺类抗生素溶液，将其浸入45℃温水浴中半小时，在27℃下8h其有效期还能维持多久？

β-内酰胺类抗生素多选择上述限定Ea为25Kcal.mol⁻¹(10)，相应27℃的Q值最高为4(图1)，由(7)式得：

$$t_{0.9(450C)} = 8h / 4 [(45-27) / 10]^{10} = 8h / 4^{1.8} = 0.66h (40min)$$

40min - 30min = 10min(45℃还能保持效价10min)。代入(10)式，用低的Q值为3.5(图1)：

$$\text{保持至 } t_{0.9(270C)} = 10min / 3.5 [(27-45) / 10]^{10} = 10min / 3.5^{-1.8} = 95min (1.6h)$$

例3C. 青霉素V钾口服液5℃下保存4d。另外夏天偶然在封闭车上暴露3h。给定在冰箱中稳定时间为14d，该方继续应用5d能否保持效价？

限制青霉素在适当pH下典型的Ea为25Kcal.mol⁻¹，相应Q值较高为5(图1、表1)，此外平均暴露温度假定46℃由(10)

式得：保留至 $t_{0.9(460C)} = 14d / 5 [(46-5) / 10]^{10} = 0.46h$

故，暴露在46℃3h后，此配方无效。

例4. 新配制Cefoxitin钠溶液，室温下有效期为24h，在4℃下为7d，在-20℃冷冻则为30周。

Cefoxitin水解Ea为23Kcal.mol⁻¹，头孢类pH范围为2-8，相应Q值最低为4(图1)，由(7)式及25℃时 $t_{0.9}$ 为24h得：(10.11)

$$t_{0.9(-200C)} = 1d / 4 [(-20-25) / 10]^{10} = 1d / 4^{-4.5} = 512\text{天}(73\text{周})$$

如Ea和Q值有效，例4指出多数药厂对选定产品能谨慎操作，即能保持稳妥的有效期。

总之，本文简述了Q₁₀法基本理论及应用实例。以期医师、药师能应用所介绍公式稳妥地预测药物有效期，作为药物贮存和应用期中除温度函数外的又一参数。

参 考 文 献

1. 庞贻慧等·药物稳定性预测方法。人民卫生出版社，1984；25~152、213~8
2. Garrett ER; et al. J Am Pharm Assoc (Sci Ed). 1955; 44: 515~8
3. Garrett ER; J Pharm Sci.; 1962; 51: 811-33
4. Mollica JA et al; J Pharm Sci. 1978; 67: 443~65
5. Fung H-L; Modern pharmaceuticals New York; Marcel Dekker; 1979; 227~62
6. 周维书等译：药物的化学稳定性，人民卫生出版社，1983；28~88、106~292
7. 郭涛等、中国医院药学期刊1989，9(1)：3
8. 庞贻慧. 药学期刊 1981; 16(1)：1
9. 郭涛. 内蒙古药学期刊 1985; 4(4)：58
10. Connors KA et al. Chemical stability of pharmaceutical, a handbook for pharmacists, 2nd. ed New York; John Wiley and Sons, 1986; 8~31、819~23

11. David w · e tal. Am J Hosp Pharm 1987; 44: 1633~40
12. Daniels et al. Physical chemistry, 2nd ed. New York: John Willey and Sons; 1961: 315~330
13. 北京医学院主编. 物理化学 人民卫生出版社, 1979: 209~213
14. Simonelli AP, Dresback DS. Perspectives in clinical pharmacy. Hamilton, IL: Drug Intelligence publications; 1972: 390~413
13. 北京医学院主编. 物理化学 人民卫生出版社, 1979: 209~213

吠喃妥因微囊的制备及体外释药研究

第二军医大学药学院 王震* 罗蕴先

吠喃妥因(以下简称:NFT)系吠喃类硝基杂环药物的一种。具广谱抗菌作用,对大多数革兰氏阳性和阴性菌都具抗菌活性。本品无论口服或静脉给药仅在尿中可达有效治疗浓度⁽¹⁾。因此在国内外一直是临床上治疗泌尿系感染的首选药物。根据有关文献^(1,2), NFT的不良反应主要是溶血性贫血、末梢神经炎、肺水肿及纤维化、肝损伤、有些病人常伴有恶心、呕吐、药疹反应。为减少这些毒副作用,国外,Jun·H·W⁽³⁾等和Dubernet·C⁽⁴⁾等分别采用凝聚法和溶剂蒸发法研制了NFT微囊,可达到降低毒副作用,缓释长效目的;而国内目前仅是将NFT制成肠溶衣片或栓剂来降低毒副作用,缓释长效方面的研究尚未见报道。作者参考国外文献,研制出以明胶为囊材的NFT微囊,并进行了体外释药研究,现报告如下:

实验部分

一、实验药品与仪器

1. NFT(药典品):江苏镇江市制药厂。2. NFT肠溶片片芯:上海信谊药厂(原料药同1)3. 明胶(A型):上海明胶厂4. 液状石蜡(药用品):上海宝山大场化工厂5. 异丙醇(C·P):上海振兴化工厂6. 二甲基甲酰胺(A·R):上

海化试采购供应站7. 恒温磁力搅拌器:上海县曹行农机厂8. 811型药物释放度测定仪:江苏武进精密仪器厂9. 751型分光光度计:上海分析仪器厂10. uv-3000双波长分光光度计:日本岛津11. 旋涡混悬器:上海医科大学

二、实验方法

(一) NFT微囊的制备

参考Tsunco⁽⁵⁾等人的方法,取NFT 3g加入适当浓度的明胶液20ml中搅匀,并在水浴上预热至60℃,然后呈线状加入60℃的液状石蜡中,磁力搅拌5分钟(转速可依所需囊粒大小调节)。迅速冷却至5℃以下,搅拌10~15分钟,加入30ml冷异丙醇脱水5分钟,用布氏漏斗抽滤,得微囊,再用冷异丙醇脱水二次,置棕色干燥器内干燥24小时,取出按1g微囊加10ml含10%甲醛的异丙醇,置冰箱中固化24小时,分出微囊,用蒸馏水冲洗至无甲醛味,再用异丙醇脱水二次,抽干,置干燥器中干燥,即得NFT微囊。

(二) NFT微囊的含量测定

1. 测定波长选择

取pH7.2的磷酸盐缓冲液(以下简称:缓冲液)溶解的明胶液和NFT液适量,另取二甲基甲酰胺1滴加适量缓冲液,然后再以缓冲液为空白在uv-300波长250~450nm区域扫描,得NFT最大吸收峰为376nm,且

*江苏海安人民医院药械科