

- [4]: 解冻时有沉淀除外。
- [5]: 样品15~25°C贮藏3个月无显著效价损失。
- [6]: 若在溶液中则只有3天。
- [7]: 只要保持液态则可用。
- [8]: 保证首先使用。
- [9]: 若产品变粘则不用。
- [10]: 若以后贮藏4~8°C则为N。
- [11]: 若包装未打开。
- [12]: 若包装已打开。
- [13]: 每年效价损失5%。
- [14]: 每年效价损失20%。
- [15]: 检查pH, 若大于4.9可用。

[ Brit J of Pharma Prac 《英国药学实践杂志》, 8(8), 237~242, 1986(英文) ]

徐峰译 蔡琼英校 张紫洞审

## 药物水溶液颜色变化的动力学

北村 智等(日本, 藤泽药品工业公司)

一般说来, 药物要求有严格的质量, 假若能确认药物的颜色变化, 就能保持药物一定的质量。因此, 变色现象常是表示药物质量的一个重要因素。

最近对固体制剂颜色变化的动力学解析已作了尝试, 采用色差仪预测药物稳定性的试验也有报道。

可是药物不仅是固体制剂, 而很多是作为液体剂型来使用。通常液体剂型由于不稳定而容易发生颜色变化, 不过目前尚无采用动力学分析溶液状态颜色变化的例子。本文为了确认溶液状态的变色, 选择抗坏血酸(VC)和头孢菌素类抗生素头孢噻肟(CZX)和头孢唑啉(CEZ)的水溶液, 用色差仪测定其颜色变化, 试用动力学加以分析, 进而做出颜色变化的预测报告。

### 理论部分

颜色变化( $\Delta E$ )根据(1)式中所表示的Hunter色差公式算出。

$$\Delta E = [(\Delta a)^2 + (\Delta b)^2 + (\Delta L)^2]^{1/2}$$

式中, a和b是色度指数, L是亮度指数。

$\Delta L$ ,  $\Delta a$ ,  $\Delta b$ 分别表示变色试样与变色前各指数的差。

此外松田等为了按动力学处理变色过程, 假定根据(2)式测定颜色的经时变化再将其积分后得(3)式。

$$d\Delta E/dt = k(\Delta E)^n \quad (2)$$

$$\log \Delta E = \frac{1}{1-n} \log(1-n)k$$

$$+ \frac{1}{1-n} \log t \quad (n \neq 1) \quad (3)$$

式中n为变色反应级数, k是变色速度常数, t表示时间。

换言之, 设颜色变化( $\Delta E$ )的经时过程按(3)式测定,  $\log \Delta E$ 与 $\log t$ 之间的直线关系成立, 再由直线方程的斜率与截距求出变色反应级数(n)和速度常数(k)。

### 实验部分

#### 1. 材料

取头孢去甲噻肟钠、头孢唑啉钠、抗坏血酸分别配成5% (W/V)的溶液即为供

试液。

### 2. 保存条件

取上述供试液注入10毫升小玻瓶中密塞后, 分别存放于40、50、55及60°C恒温器中, 在适当间隔采样, 各样品置流水中迅速冷却供分析用。

### 3. 色差 ( $\Delta E$ ) 测定

取上述溶液样品放入层厚5 mm的玻璃池中, 用光谱色度计 (Spectro Colorimeter) 以水为空白对照, 测定样品的色差。

## 结果与讨论

**表 1** 5% (W/V) VC、CZX和CEZ水溶液变色过程的反应级数、速率常数、频率因子和活化能。

温 度	样 品					
	VC		CZX		CEZ	
	n	k	n	k	n	k
60	0.58	$1.8 \times 10^{-1}$	0.40	1.2	0.58	$3.4 \times 10^{-1}$
55	0.61	$1.3 \times 10^{-1}$	0.44	$6.7 \times 10^{-1}$	0.61	$2.1 \times 10^{-1}$
50	0.60	$7.8 \times 10^{-1}$	0.39	$3.7 \times 10^{-1}$	0.60	$1.3 \times 10^{-1}$
40	0.65	$2.7 \times 10^{-1}$	0.40	$1.4 \times 10^{-1}$	0.62	$5.6 \times 10^{-1}$
$\bar{X}$	0.61	—	0.41	—	0.60	—
A	$1.3 \times 10^{11} \text{h}^{-1}$		$3.7 \times 10^{14} \text{h}^{-1}$		$6.9 \times 10^{11} \text{h}^{-1}$	
E	20kcal/mol		22kcal/mol		16kcal/mol	

其后, 用同样方法测定CZX和CEZ水溶液颜色变化的结果, 明确了 $\log \Delta E$ 与 $\log t$ 之间也呈良好的线性关系。应用这些结果求出的热力学参数也列入表1中。

因此可根据求出的各药物变色的活化能及频率因子就能求出任意温度下颜色变化的速度常数。并将那些计算出速度常数值代入(3)式, 求出 $\Delta E$ 变成10所需要的时间, 如表2所示。

根据这些结果比较各被测液的变色程度是可能的, 并可以预见在25°C下变色的程度是CZX>CEZ>VC。同是头孢菌素类抗生素的CZX与CEZ, 为何CZX容易变色? 其

关于各种温度下VC溶液颜色经时变化的结果, 即 $\log \Delta E$ 与 $\log t$ 的关系如图所示在各种温度下 $\log \Delta E$ 与 $\log t$ 呈良好的直线关系, 这说明(3)式可用于颜色变化的动力学分析。由表1看出在各种温度下反应级数几乎相等, 据此已明确了颜色变化在此温度范围内是以相同的反应级数进行的。此外, 将各温度水平的速度常数值制成Arrhenius曲线, 呈现非常好的直线关系。将这些结果代入Arrhenius公式, 将所求出的VC水溶液变色的活化能( $E_a$ )及频率因子(A)列于表1中。

**表 2** 5% (W/V) VC、CZX、CEZ水溶液在25°C颜色变化( $\Delta E=10$ )时的反应级数(n)速度常数(R)

样品	n	r	t(天)
VC	0.61	$5.8 \times 10^{-1}$	45
CZX	0.41	$2.2 \times 10^{-1}$	13
CEZ	0.60	$1.2 \times 10^{-1}$	22

主要原因可能取决于热力学参数中CZX的频率因子比CEZ大得多的缘故。

再者, 我们测定了VC和CZX溶液在25°C下变色经时变化值, 并与计算值作了比

**表 3 5%(W/V)VC水溶液在25°C时  
色差预测与实测值对比**

时间	$\Delta E$	
	实测	预测
小时		
216	$1.6 \times 10^{-1}$	$1.6 \times 10^{-1}$
432	$8.1 \times 10^{-1}$	$9.5 \times 10^{-1}$
600	2.7	2.2
720	3.9	3.5
n	0.63	0.61
R	$6.2 \times 10^{-1}$	$5.8 \times 10^{-1}$

**表 4 5%(W/V)CZX水溶液在45°C时色  
差的预测与实测值对比**

时间	$\Delta E$	
	实测	预测
小时		
24	$1.8 \times 10^{-1}$	$1.4 \times 10^{-1}$
48	$4.1 \times 10^{-1}$	$4.3 \times 10^{-1}$
72	$7.4 \times 10^{-1}$	$8.5 \times 10^{-1}$
96	1.5	1.4
192	4.2	4.4
288	9.2	8.6
360	$1.5 \times 10$	$1.3 \times 10$
432	$2.0 \times 10$	$1.7 \times 10$
n	0.40	0.41
k	$22 \times 10^{-1}$	$22 \times 10^{-1}$

较,又将反应级数和速度常数的实测值与计算值作了比较,其结果分别见表3、表4、这些结果表明实测和计算所求出的颜色变化量确是非常一致的。

通常认为,包括药品在内的有机化合物的变色现象一般都含有自由基间反应、聚合反应等,由于变色原因物质的组成不是单一的,且难以分离精制,故有关变色原因的分解产物的本质的研究尚未进行,迄今尚无这方面的报道。因此这次所用的VC、CZX和CEZ的变色现象也可能是起因于微量而复杂的变色物质。

### 结 语

关于颜色变化与历来所采用的残存率动力学一样,精确地求出了反应级数、速度常数、频率因子及活化能。并通过采用颜色变化的热力学参数使预测药物在任意温度下的变色规律成为可能,其预测值与实测值非常吻合的情况也得到证实。

[《药剂学》,46(1):9~13,1986  
(日文)]

周嘉秀译 孙治东校



## · 书 讯 ·

### 《药剂专利手册》即将问世

作为对中国药学会成立八十周年献礼,由沈阳药学院顾学裘教授主编、国家医药管理局天津中药研究所彭海卿工程师副主编的《药剂专利手册》一书,最近由天津科技出版社出版。

该手册收集整理各国药物制剂方面的专利申请约一千件,涉及到植物药、合成药、抗生素和生化药等制剂近三百种,是目前国际上第一部全面介绍药剂专利的工具书。

手册中收集的专利申请从六十年代到八十年代,内容相当丰富。以阿司匹林为例,收集26件专利申请,介绍了各种剂型,如阿司匹林赖氨酸盐冻干粉注射液、美味阿司匹林混悬剂、速溶阿司匹林片、缓释阿司匹林片、可溶性阿司匹林泡腾片等。书中除对每种药品进行单独介绍外,还对几种常用剂型(如片剂、胶囊等)作了专题介绍。以胶囊为例,收集有关专利申请17件,内容从空心胶囊的制作,到各种类型胶囊(如抗酸胶囊、肠溶胶囊、涂膜胶囊、双层胶囊、泡腾胶囊等)的配制。该手册还收集了近年国际上涌现出的药剂新技术,如多相脂质体、磁性微球、微囊、长效多层片等。

书中收集的专利申请,客观地反映了国际上近三十年来药剂工作的进展。此书非但可以作为科研机构选题时的借鉴,也为广大药厂和医院药房开发新产品或对旧工艺进行技术改造提供大量珍贵信息。

《药剂专利手册》是作者们多年从事药剂工作经验的累积,其中不少例子选自接受咨询的项目,有的已被采纳应用并取得经济效果,故本书是一本实用性很强的工具书,值得药剂工作者及高等院校师生一读。

(张荣洞)