

替硝唑洗液的稳定性试验

杨国浓 张彩霞 李云芬¹ (杭州 310022 浙江省肿瘤医院 ;¹ 杭州 310006 浙江省医药有限公司)

替硝唑(Tinida zole ,TNZ) 是继甲硝唑后研制的硝基咪唑类抗厌氧菌及抗原虫药,为甲硝唑同系物。为满足临床需要,自制替硝唑洗液。本文采用经典恒温加速法对其稳定性进行研究,以预测其有效期限,确保该制剂的有效性和安全性。

1 仪器与试药

UV - 2401 PC 型紫外分光光度计(日本岛津),电热恒温水浴锅(江苏省医疗器械厂),替硝唑(浙江可立思安制药公司,批号:960117,0.02 %g/ ml),替硝唑洗液(自制)。

2 实验方法与结果

2.1 紫外吸收光谱的测定

按文献^[1],精密称取替硝唑适量,用水制成 10mg/ L 溶液,在 200 ~ 350nm 波长范围内扫描,在 317nm 处有最大吸收波长,故选波长 317nm 为测定波长。

2.2 标准曲线的制作

表 1 替硝唑洗液加速试验含量变化

65 ℃			70 ℃			75 ℃			80 ℃		
t(h)	浓度(cmg.(-1)	lgc	t(h)	浓度(cmg.(-1)	lgc	t(h)	浓度(cmg.(-1)	lgc	t(h)	浓度(cmg.(-1)	lgc
0	9.820	0.9921	0	9.820	0.9921	0	9.820	0.9921	0	9.820	0.9921
16	9.618	0.9831	16	9.436	0.9478	16	9.238	0.9656	16	8.810	0.9450
24	9.493	0.9774	24	9.262	0.9667	24	8.925	0.9506	24	8.371	0.9228
32	9.445	0.9752	32	9.116	0.9598	32	8.630	0.9360	32	7.965	0.9012
40	9.315	0.9692	40	8.921	0.9504	40	8.366	0.9225	40	7.605	0.8811
48	9.238	0.9656	48	8.774	0.9432	48	8.102	0.9086	48	7.190	0.8567

同 lgc 与加热时间 t 按最小二乘法进行回归求出各

精密称取替硝唑 0.0215g 溶于 100ml 量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,分别量取 1.0,2.0,3.0,4.0 和 5.0ml 于 50ml 量瓶中,稀释至刻度,在波长 317nm 处测定吸收度,结果显示浓度在 4.3 ~ 21.50mg/ L 内与吸收度呈良好线性关系。工作曲线方程为: $c = 0.8929 + 28.6977 A$, $r = 0.9999$ 。

2.3 替硝唑洗液含量测定

精取洗液 5ml 于 100ml 量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,按分光光度法于 317nm 处测吸收度,由工作曲线方程计算其含量,平均回收率为 99.8 %,RSD 为 0.69 % ($n = 5$)。

2.4 稳定性试验

按经典恒温法^[2]:将洗液分别置于 65,70,75 和 80 ℃恒温锅内,定时取样,迅速冷却,按“含量测定”项下测定含量,结果见表 1。

温度回归方程,相关系数及斜率 B,并由 $K = 2.303 \times B$

计算出各温度的反应速度常数 K , 结果见表 2。

表 2 各试验温度下的反应速度常数

$t(^{\circ}\text{C})$	$T(\text{K})$	$1/T \times 10^3$	回 归 方 程		$k(\text{h}^{-1})$	$\lg k$
65	338.2	2.957	$\lg k = 0.9918 - 0.00055295t$	$r = -0.9968$	1.273×10^{-3}	-2.895
70	343.2	2.914	$\lg k = 0.9916 - 0.001017t$	$r = -0.9994$	2.342×10^{-3}	-2.630
75	348.2	2.872	$\lg k = 0.9926 - 0.001751t$	$r = -0.9998$	4.033×10^{-3}	-2.394
80	353.2	2.831	$\lg k = 0.9909 - 0.002790t$	$r = -0.9997$	6.425×10^{-3}	-2.192

由 Arrhenius 指数定律 $\lg k = \lg A - E/(2.303TR)$, 以各温度 $\lg k$ 与相对应 $1/T$ 进行回归, 得回归方程为: $\lg k$

$= 13.64 - 5586 \frac{1}{T}$, $r = -0.9988$ 。由回归主程求得室温 25°C 时的分解速度常数 $K^{25^{\circ}\text{C}} = 8.084 \times 10^{-6}$, 由 $t_{0.9} = 0.1054/K$ 计算出 $t_{0.9}^{25^{\circ}\text{C}} = 1.51$ 年。

3 讨 论

在稳定性试验中, 还随时观察洗液的色泽和澄明度, 均无明显变化。实验结果可见, 替硝唑洗液分解速度与温度有关, 所以应存放于阴凉处。

经典恒温法对替硝唑洗液稳定性试验表明, 替硝唑洗液室温贮存期为一年半。

参考文献

- 1 李力更, 王丽萍, 封淑华. 紫外分光光度法测定替硝唑注射液含量. 中国医院药学杂志, 1997, 17(5): 220
- 2 庞貽慧, 鲁纯素. 药物稳定性预测方法. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 35.

收稿日期: 1998 - 04 - 01