

台阶型变湿变温法对固体哌拉西林钠的稳定性研究

林冰¹, 周英¹, 王慧娟¹, 田源¹, 詹先成²(1.贵州大学生命科学学院, 贵阳 550025; 2.四川大学华西药学院, 成都 610041)

摘要: 目的 建立台阶型变湿变温法对固体药物的稳定性研究方法。方法 以哌拉西林钠为模型, 采用台阶型变湿变温法研究哌拉西林钠的降解动力学过程。结果 得到了哌拉西林钠降解过程的动力学参数 A 、 m 及 E_a , 与经典恒温恒湿法比较, 结果一致。结论 台阶法可用于哌拉西林钠的降解动力学研究, 是否能用于其它固体药物还需进一步研究。

关键词: 哌拉西林钠; 台阶型变湿变温法; 稳定性; 湿度; 降解动力学

中图分类号: R944.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)08-0718-04

Stability Studies on Solid Piperacillin Sodium with Stepped Humidity and Temperature Controlled Method

LIN Bing¹, ZHOU Ying¹, WANG Huijuan¹, TIAN Yuan¹, ZHAN Xiancheng²(1.College of Life Sciences, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2.West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the stepped humidity and temperature controlled method for stability study of solid drugs. **METHODS** The stepped humidity and temperature controlled method was used to study the degradation kinetics of piperacillin sodium. **RESULTS** The kinetic parameters of A , m and E_a obtained in the stepped humidity and temperature experiments were comparable with those obtained in the experiments at constant humidity and temperature. **CONCLUSION** The stepped humidity and temperature method was applicable to the stability study of piperacillin sodium. However, applications of the stepped humidity and temperature method to other solid drugs were uncertain.

KEY WORDS: piperacillin sodium; stepped humidity and temperature controlled method; stability; humidity; degradation kinetics

湿度和温度都是影响固体药物稳定性的重要因素。在固体药物稳定性研究中, 目前考虑较多的是湿度或温度对药物稳定性的单因素影响, 而较少考虑湿度和温度对药物稳定性同时影响的情况。研究方法也多采用经典恒湿恒温法和程序变湿变温法^[1-2]。经典法实验次数多、耗时耗材, 程序法需要特殊装置, 难于被普遍推广使用。笔者在研究氧气和温度对药物稳定性的影响过程中, 曾利用台阶型变温方法, 在使用普通仪器设备及较少的试验次数条件下, 测得了卡托普利在有氧条件下降解的动力学参数, 其结果与经典恒温恒压的方法相近^[3]。提示在研究药物对湿度和温度的稳定性中, 也可采用类似方法。笔者以固体哌拉西林钠为对象, 通过一次台阶型变温实验和一次台阶型变湿实验, 获得了哌拉西林钠与湿度和温度有关的降解动力学参数, 结果与经典恒湿恒温法一致。

1 理论部分

简单级数化学反应在恒湿恒温条件下的降解

速率方程可表达为:

$$f(c) = -kdt + f(c_0) \quad (1)$$

式中 k 为速率常数; c_0 为药物的初始浓度; c 为反应 t 时刻药物的浓度; $f(c)$ 及 $f(c_0)$ 为药物的浓度函数, 对于零级、一级、二级反应和 $n(n \neq 1)$ 级反应, 分别为 c 、 $\ln c$ 、 $-\frac{1}{c}$ 和 $c^{1-n}/1-n$ 。

何晓阳等^[4]曾将固体药物降解速率常数 k 与湿度和温度的关系表达为:

$$\ln k = \ln A + m \cdot H_r - \frac{E_a}{RT} \quad (2)$$

式中, H_r 为相对湿度; T 为热力学温度; A 为指前因子; E_a 为活化能; R 为气体常数; m 为与湿度有关的常数。由式(2)可知, 在恒定相对湿度的条件下, 进行一次变温试验, 并以不同温度下速率常数的对数 $\ln k$ 对温度的倒数 $1/T$ 作图, 可得一条直线, 直线的斜率为 $-E_a/R$, 截距为 $\ln A + m \cdot H_r$; 再在恒定温度的条件下, 进行一次变湿试验, 并

基金项目: 贵州省科学技术基金(黔科合 J 字[2009]2293); 贵州大学引进人才科研项目[贵大人基合字(2008)009]

作者简介: 林冰, 男, 博士, 副教授 Tel: 15185034288 E-mail: sci.blin@gzu.edu.cn

以不同湿度下速率常数的对数 $\ln k$ 对相对湿度 H_r 作图, 可得一条直线, 直线的斜率为 m , 截距为 $\ln A - E_a/RT$; 综合两次实验的结果, 可求得指前因子 A 。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

程序控温控湿箱(由 SDH401 型恒温恒湿箱自行改制, 温度波动小于 ± 0.1 °C, 湿度波动小于 $\pm 0.5\%$); Agilent1260 型高效液相色谱仪(四元泵、紫外检测器及配套色谱工作站, 美国 Agilent 公司); FA2004 型分析天平(上海良平仪器仪表有限公司)。哌拉西林对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 130419-200904, 纯度: 95.3%); 哌拉西林钠粉针剂(华北制药集团北元有限公司, 含量 $>90.0\%$, 规格: $0.5 \text{ g} \cdot \text{支}^{-1}$); 蒸馏水; 其余试剂为分析纯。

2.2 哌拉西林钠的测定

采用高效液相色谱法, 按中国药典 2010 年版哌拉西林钠项下进行^[5]。

2.2.1 色谱条件 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以甲醇-水- $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠溶液- $0.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化四丁基铵溶液(450:447:100:3)(用磷酸调节 pH 值至 5.50 ± 0.02)为流动相, 检测波长为 254 nm。

2.2.2 测定方法 将哌拉西林钠样品约 100 mg 置 20 mL 量瓶中, 加适量甲醇溶解后, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, $10 \mu\text{L}$ 进样。另取哌拉西林对照品适量, 同法测定。按外标法以峰面积计算, 即得。

2.3 恒湿变温实验

准确称取哌拉西林钠约 0.1 g 18 份, 分别均匀平铺于 18 个 50 mL 烧杯底部, 将烧杯置于恒温恒湿箱内进行恒湿变温加速实验, 相对湿度定为 70%, 初始温度为 40 °C, 变温方式见图 1。定时取样, 每次取 3 份测定含量, 取平均值。

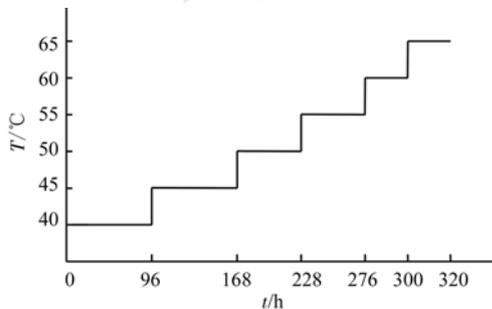


图 1 恒湿变温实验中变温曲线

Fig 1 Temperature rising curves of stepped temperature experiment at constant humidity

2.4 恒温变湿实验

准确称取哌拉西林钠约 0.1 g 18 份, 分别均匀平铺于 18 个 50 mL 烧杯底部, 将烧杯置于恒温恒湿箱内进行恒温变湿加速实验, 温度定为 60 °C, 初始湿度为 55%, 变湿方式见图 2。定时取样, 每次取 3 份测定引湿增重及含量, 取平均值。

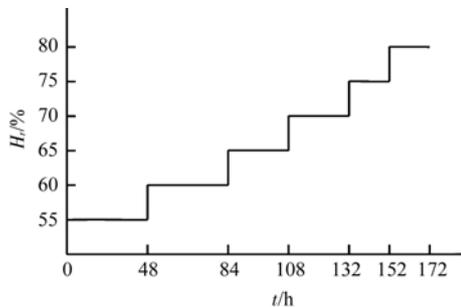


图 2 恒温变湿实验中变湿曲线

Fig 2 Humidity rising curves of stepped humidity experiment at constant temperature

2.5 恒温恒湿对照实验

准确称取哌拉西林钠约 0.1 g 33 份, 分别均匀平铺于 33 个 50 mL 烧杯底部, 将烧杯置于恒温恒湿箱内进行恒温恒湿加速实验。定时取样, 每次取 3 份测定含量, 取平均值。实验温度分别为 50, 55, 60 和 65 °C, 实验相对湿度分别为 60%, 65%, 70% 和 75%。

3 实验结果

3.1 恒湿变温实验

恒定相对湿度 70% 的变温实验结果见表 1。

表 1 恒湿变温实验结果

Tab 1 Results of stepped temperature experiment at constant humidity

温度		时间 t/h	药物百分浓度/%	速率常数 k
K	°C			
		0	90.3	
313	40	96	86.6	0.039
318	45	72	83.5	0.043
323	50	60	79.8	0.062
328	55	48	76.1	0.077
333	60	24	73.8	0.096
338	65	20	71.3	0.125

哌拉西林钠在实验温度及湿度条件下的降解服从表观零级动力学过程(见“3.4”项下恒温恒湿对照实验), 根据零级动力学方程可求得不同温度时的降解速率常数, 也列入表 1。以表 1 中速率常数的对数 $\ln k$ 对实验温度的倒数 $1/T$ 作图, 得一直线, 见图 3。相关系数 $R^2=0.988$ 。从直线的斜率可得

$$-E_a/R = -5138.6 \quad (3)$$

由截距得 $\ln A + 0.7m = 13.102 \quad (4)$

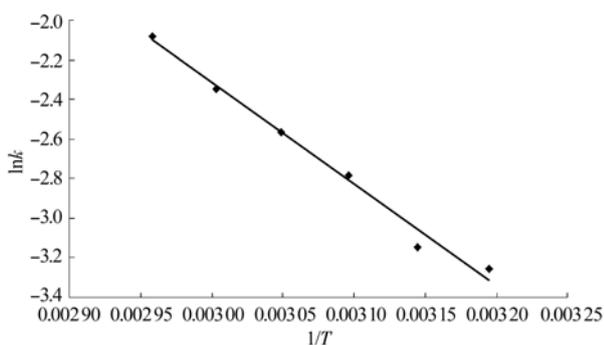


图3 恒温变温实验中 $\ln k-1/T$ 图

Fig 3 The relationship between $\ln k$ and $1/T$ in stepped temperature experiment at constant humidity

3.2 恒温变湿实验

恒定温度 60°C 的变湿实验结果见表 2。

表 2 恒温变湿实验结果

Tab 2 Results of stepped humidity experiment at constant temperature

湿度 H_r	时间 t/h	引湿增重/%	药物百分浓度/%	速率常数 k
	0		90.8	
55%	48	9.41	87.9	0.060
60%	36	10.26	85.4	0.069
65%	24	11.10	82.9	0.104
70%	24	12.83	80.3	0.108
75%	20	14.47	77.7	0.130
80%	20	16.58	74.9	0.140

由表 2 可知,随着湿度的增加,哌拉西林钠的引湿量也逐渐增加。以表 2 中速率常数的对数 $\ln k$

对实验湿度 H_r 作图,得一直线,见图 4。相关系数 $R^2=0.934$ 。从直线的斜率可得 $m=3.498$,由截距得

$$\ln A - E_a/333R = -4.689 \quad (5)$$

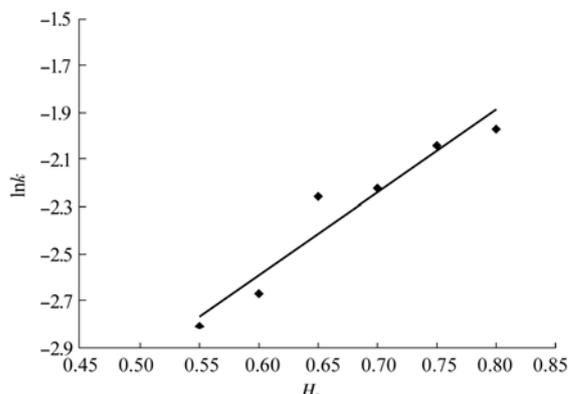


图4 恒温变湿实验中 $\ln k-H_r$ 图

Fig 4 The relationship between $\ln k$ and H_r in stepped humidity experiment at constant temperature

3.3 动力学参数计算

将 $m=3.498$ 代入式(4),可得 $\ln A=10.652$ 。再将 $\ln A$ 值代入式(5),得 $E_a=42.472 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,或由式(3)得 $E_a=41.828 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,取二者均值得 $E_a=42.150 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。计算结果列入表 3。

3.4 恒温恒湿对照实验

在不同温度、湿度组合下,哌拉西林钠的含量随时间变化如图 5 所示。

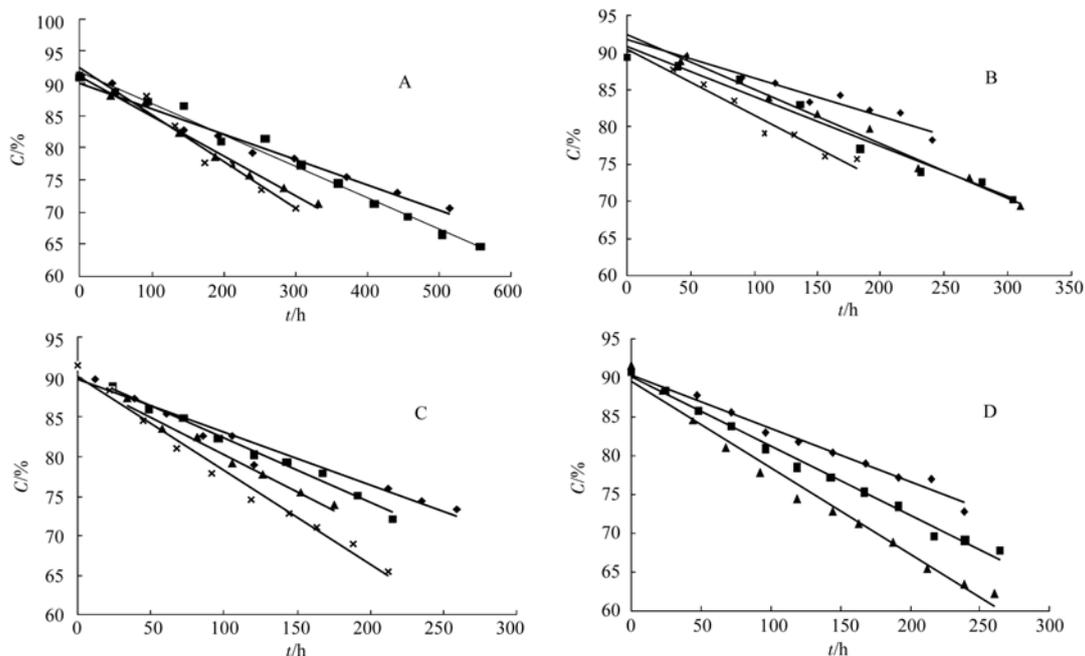


图5 恒温恒湿实验中哌拉西林钠的含量和时间的关系

A- 50°C ; B- 55°C ; C- 60°C ; D- 65°C ; \blacklozenge -60%; \blacksquare -65%; \blacktriangle -70%; \times -75%

Fig 5 The relationship between content of piperacillin sodium (c) and time (t) in constant temperature and humidity experiments

A- 50°C ; B- 55°C ; C- 60°C ; D- 65°C ; \blacklozenge -60%; \blacksquare -65%; \blacktriangle -70%; \times -75%

由图 5 可见, 在实验的温度和湿度条件下, 哌拉西林钠的降解服从表观零级反应, 故不同条件下的降解速率常数 k 可由各直线的斜率求出。按照关系式 $\ln k = \ln A + m \cdot H_r - \frac{E_a}{RT}$, 应用 SPSS V19 对不同条件下的数据点进行多元函数直线拟合, 求出动力学参数 A 、 m 及 E_a 的值, 结果列入表 3。拟合的相关系数 $R^2=0.971$ 。

表 3 台阶型变湿变温实验及经典恒温恒湿实验结果

Tab 3 Results obtained from stepped humidity & temperature experiments and constant temperature & humidity experiments

	A/h^{-1}	m	$E_a/kJ \cdot mol^{-1}$
变湿变温	42 277.064	3.498	42.150
恒温恒湿	3 893.252	3.959	37.145

4 讨论

由表 3 可见, 台阶法与经典法所得的结果基本一致。两种方法所得 A 值相差较大, 这主要是因为作图求解过程中, 直线斜率的稍许改变也会对其产生较大影响所致。应用求得的参数计算

得到在 $T=280\text{ K}$ 、 $H_r=0\%$ 条件下哌拉西林钠的有效期为 1.97 年, 与标示值两年相近。台阶法的优点是实验次数少, 仪器设备简单, 但也由于取样点少会降低实验的准确度(如图 4 所示), 作为弥补办法, 台阶法中应多增加台阶的数目。台阶法能否应用于其它固体药物的稳定性试验也尚需进一步研究。

REFERENCES

- [1] JELINSKA A, ZAJAC M, GOSTOMSKA J, et al. Kinetics of cefamandole nafate degradation in solid phase [J]. *Farmaco*, 2003, 58(4): 309-313.
- [2] ZHAO Q, ZHAN X C, LI L L, et al. Programmed humidifying in drug stability experiments [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(11): 2531-2540.
- [3] LIN B, ZHAN X C, TAO J L, et al. Step nonisothermal method to study stability of drugs [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(2): 154-164.
- [4] HE X Y, YIN G K, MA B Z. A study on the decomposition kinetics of vitamin C powder [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 1990, 25(7): 543-550.
- [5] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 533-534.

收稿日期: 2011-12-03

正交设计法优化枣仁神安片干法制粒工艺研究

杨军宣¹, 曹伟国¹, 张义兵¹, 吴天骄²(1.重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016; 2.四川迪康科技药业股份有限公司, 成都 610041)

摘要: 目的 采用干法制粒工艺制备枣仁神安片, 研究干法制粒的最佳工艺条件。方法 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验, 以颗粒得率和颗粒脆碎度为评价指标, 考察轧轮压力、轧轮转速、浸膏粉含水、物料传送速度的影响, 优化干法制粒最佳工艺参数。结果 最佳工艺参数为轧轮压力 1.5 MPa, 轧轮转速 12 r·min⁻¹, 物料传送速度 50 r·min⁻¹, 浸膏粉含水量不得超过 6%。结论 上述工艺稳定可靠, 可应用于枣仁神安片的生产。

关键词: 枣仁神安片; 正交设计; 干法制粒; 工艺研究

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)08-0721-05

Dry Granulating Technique Research of Zaorenshen'an Tablet by Orthogonal Experiment

YANG Junxuan¹, CAO Weiguo¹, ZHANG Yibing¹, WU Tianjiao²(1.TCM College of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Sichuan Dikang Technology Pharmaceutical Co. Ltd., Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize conditions and parameters of Zaorenshen'an tablet, which was prepared by dry granulating technique. **METHODS** Taking granule yield and granule friability as measure indexes, the $L_9(3^4)$ orthogonal experiment was used to study the best conditions and parameters of dry granulating technique of Zaorenshen'an tablet. The factors, including roller pressure, roller speed, moisture content of power and transfer speed were studied in the experiment.

作者简介: 杨军宣, 男, 博士, 工程师

Tel: (023)65712064

E-mail: yjxhawk@sina.com