

台阶变温变湿对阿司匹林稳定性的影响

饶永平 李琳丽* 涂 莉 韩 雪 魏晓婷 钟 磊 王晓艳

(四川大学华西药学院 靶向药物与释药系统教育部重点实验室 四川 成都 610041)

摘要: 目的 研究湿度和温度对固体阿司匹林稳定性的影响。方法 采用台阶变温变湿加速试验法,通过两次试验获得药物相关的降解动力学参数:一次是在恒温下进行的台阶变湿加速试验,另一次是在恒湿下进行的台阶变温加速试验。结果 台阶变温变湿法得到的降解动力学参数为: $m = 1.19 \pm 0.02$, $E_a = 95.1 \pm 1.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $A = (1.78 \pm 0.92) \times 10^{12} \cdot \text{h}^{-1}$,与恒温恒湿法和程序变温变湿法得到的结果基本一致。结论 与恒温恒湿法相比,台阶变温变湿法可节省时间、样品和工作量;结果的准确度和精密度均优于程序变温变湿法,且只需使用普通的恒温恒湿控制装置。

关键词: 台阶变温变湿法; 恒温恒湿法; 程序变温变湿法; 阿司匹林

中图分类号: R94

文献标志码: A

文章编号: 1006-0103(2011)05-0438-03

Stability of Aspirin in the solid state by the stepped humidity and temperature controlled experiment

RAO Yong-ping, LI Lin-li*, TU Li, HAN Xue, WEI Xiao-ting, ZHONG Lei, WANG Xiao-yan

(Key Laboratory of Drug Targeting and Drug Delivery System of Ministry of Education, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu Sichuan, 610041 P. R. China)

Abstract: OBJECTIVE To study the influence of humidity and temperature on the stability of Aspirin in the solid state. **METHODS** The stepped humidity and temperature controlled experiment was applied for evaluating the influence of humidity and temperature on the stability of Aspirin. Kinetic parameters were obtained by two individual experiments: one was the stepped humidity control at a fixed temperature, the other one was the stepped temperature control at a constant humidity. **RESULTS** The kinetic parameters obtained by the method: $m = 1.19 \pm 0.02$, $E_a = 95.1 \pm 1.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $A = (1.78 \pm 0.92) \times 10^{12} \text{ h}^{-1}$, were comparable to those obtained from isothermal studies at constant humidity and also comparable to those obtained from the programmed humidifying and heating experiment. **CONCLUSION** In comparison to the isothermal studies at constant humidity, our method saved time, labor and materials. Under the same experimental conditions, the results following the method were more accurate and precise than those obtained by the reported programmed humidifying and heating experiment. No specific computer-controlled environmental chamber is needed in this new method.

Key words: Stepped humidity and temperature controlled experiment; Isothermal studies at constant humidity; programmed humidifying and heating experiment; Aspirin

CLC number: R94

Document code: A

Article ID: 1006-0103(2011)05-0438-03

目前主要采用恒温恒湿法^[1-3]和程序变温变湿法^[4-5]测定湿度和温度对固体药物稳定性的影响。恒温恒湿法准确度高,但耗时长,试药消耗大;程序变温变湿法需要特殊的试验装置。为此,特采用台阶变温变湿法^[6-7]研究了固体药物的稳定性。通过一次恒温条件下台阶变湿和一次恒湿条件下台阶变温的试验就能获得药物的降解动力学参数。该方法工作量小、准确度和精密度较高、所需装置简单。现通过台阶变温变湿加速试验法研究了阿司匹林的稳定性。

若药物对湿度和温度均不稳定,其降解速率常数 k 与温度和湿度的关系可表达为^[1-3]:

$$\ln k = \ln A + mH_r - E_a/RT \quad (1)$$

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, m 为一个只决定于药物的本性而与湿度和温度均无关的常数。首先,在恒温条件下进行一次台阶变湿加速试验,可求得 m 和表达式 $\ln A - E_a/RT$ 的数值;然后,在恒湿条件下进行一次台阶变温加速试验,求得 E_a 和表达式 $\ln A + mH_r$ 的数值。结合两次试验的结果,解一个方程组,就可求得指前因子 A 。

阿司匹林对湿度和温度均不稳定,其降解不是一个简单级数反应。在恒温恒湿下,阿司匹林的降解速率在反应初期较慢、中期加快、后期减慢。其速

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(批准号: 20872100)

作者简介: 饶永平(1985—),女,正攻读药剂学专业的硕士学位。

* 通信作者(Correspondent author), Email: ysyilinli@sina.com

率常数 k 与药物浓度 c 之间的关系为^[6]:

$$\ln [(c_0 - c) / c] = kt - 3.37 (c \neq c_0) \quad (2)$$

式中 c_0 为药物初始浓度。

1 实验部分

1.1 仪器与药品

SDH401 型恒温恒湿箱(重庆银河实验仪器有限公司)。阿司匹林(山东新华制药厂,含量以 $C_9H_8O_4$ 计为 99.62%);其余试剂为分析纯。

1.2 样品的含量测定

采用两步滴定法测定降解过程中阿司匹林含量的变化^[8-9]。取约 0.15 g 阿司匹林于烧杯中,精密称定,加入 10 mL 中性乙醇溶解后,以酚酞为指示剂,0.1 mol·L⁻¹ NaOH 溶液滴定至显粉红色。此时中和了样品中原有的水解产物(水杨酸和醋酸)。在中和后的供试品溶液中,精密加入 20 mL 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 滴定液,密闭,水浴上加热 15 min,使阿司匹林水解。然后迅速放冷至室温,用 H₂SO₄ 滴定剩余的 NaOH,并将滴定结果用空白试验校正。样品中阿司匹林的含量 0.05 mol·L⁻¹ 是由水解时消耗的碱量来计算的。每 1 mL 的 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 滴定液相当于 18.02 mg 的 $C_9H_8O_4$ 。

1.3 台阶变温变湿加速试验

1.3.1 恒温台阶变湿加速试验 精密称取阿司匹林 48 份,每份约 0.15 g 均匀平铺于 50 mL 烧杯内,将烧杯置于恒温恒湿箱中,在恒温条件下进行台阶变湿加速试验。定时取样 3 份,测定阿司匹林的含量。恒温台阶变湿曲线见图 1。

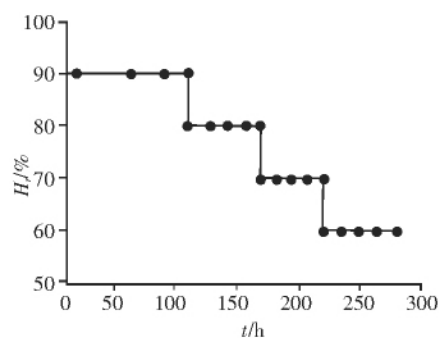


图1 恒温 70 °C 时的台阶变湿加速试验

Fig 1 The stepped humidifying experiment at 70 °C

恒温下的台阶变湿加速试验中,阿司匹林的稳定性结果见图 2。根据方程(2)式,以 $\ln [(c_0 - c) / c]$ 对时间 t 作图可得一直线,其斜率为降解速率常数 k (图 2)。根据(1)式,分别以每个湿度下的 $\ln k$ 对 H_r 作直线回归,直线的斜率为 m ,截距为 $\ln A - E_a / RT$ 。结果可得: $m = 1.19 \pm 0.02$, $\ln A - E_a / RT = -5.13 \pm 0.01$ ($r = 0.9954$)。

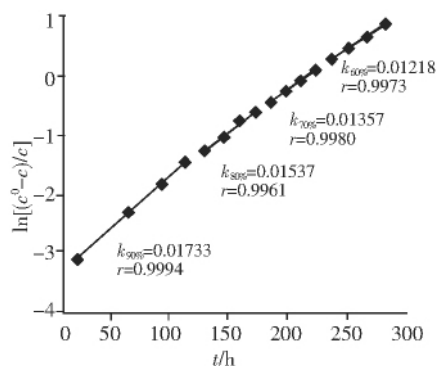


图2 阿司匹林在 70 °C 台阶变湿条件下的线性关系

Fig 2 Regression line in stepped humidifying experiment at 70 °C

1.3.2 恒湿台阶变温加速试验 精密称取阿司匹林 48 份,每份约 0.15 g 均匀平铺于 50 mL 烧杯内,将烧杯置恒温恒湿箱中,在恒湿下进行台阶变温加速试验。定时取样 3 份,测定阿司匹林的含量。恒湿台阶变温曲线见图 3。

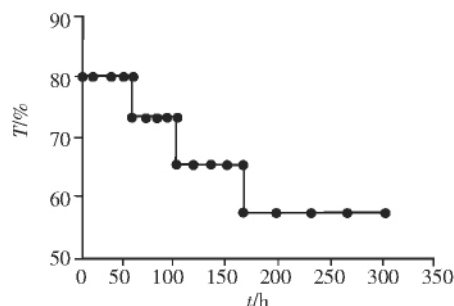


图3 恒湿 75 % 时的台阶变温加速试验

Fig 3 The stepped heating experiment at H_r 75 %

恒湿下的台阶变温加速试验中,阿司匹林的稳定性结果见图 4。同理,根据方程(2)式,以 $\ln [(c_0 - c) / c]$ 对 t 作图可得一直线,其斜率为反应速率常数 k (图 4)。根据(1)式,分别以每个温度下的 $\ln k$ 对 $1/T$ 作直线回归,直线的斜率为 $-E_a / R$,截距为 $\ln A + mH_r$ 。结果可得: $E_a = 95.1 \pm 1.5$ kJ·mol⁻¹, $\ln A + mH_r = 28.9 \pm 0.5$ ($r = 0.9991$)。

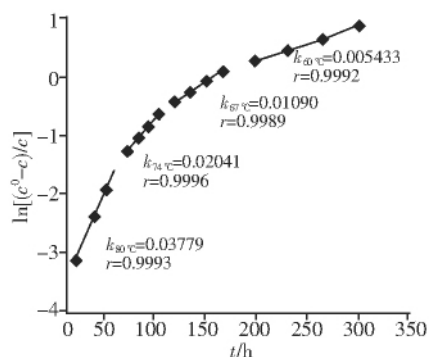


图4 阿司匹林在 75 % 相对湿度台阶变温下的线性关系

Fig 4 Regression line in stepped heating experiment at H_r 75 %

1.3.3 A 值的求算 将在恒温台阶变湿条件下求得的 $m = 1.19 \pm 0.02$ 代入在恒湿台阶变温条件下

求得的 $\ln A + mH_r = 28.9 \pm 0.5$ 中,可得 $A = (1.62 \pm 0.94) \times 10^{12} \cdot h^{-1}$; 或将在恒湿台阶变温条件下求得的 $E_a = 95.1 \pm 1.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 代入在恒温台阶变湿条件下求得的 $\ln A - E_a/RT = -5.13 \pm 0.01$ 中,可得 $A = (1.93 \pm 1.08) \times 10^{12} \cdot h^{-1}$ 。取平均值,得 $A = (1.78 \pm 0.92) \times 10^{12} \cdot h^{-1}$ 。与文献^[5]采用恒温恒湿法和程序变温变湿法得到的动力学参数相比较(表 1),结果基本一致。

表 1 在 3 种试验方法下阿司匹林的动力学参数的比较

Table 1 Comparison of kinetic parameters of aspirin among the three experiments

Model	$E_a/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	m	$A \times 10^{-12} \cdot h^{-1}$
I ^a	94.9 ± 0.7^d	1.20 ± 0.02	1.71 ± 0.35
II ^b	93.5 ± 2.2	1.18 ± 0.19	1.09 ± 2.04
III ^c	95.1 ± 1.5	1.19 ± 0.02	1.78 ± 0.92

a. isothermal studies at constant humidity; b. programmed humidifying and heating experiment; c. stepped humidity and temperature controlled experiment; d. estimated mean values \pm SD of three experiments

2 讨论

台阶变温变湿法通过两次试验获得了药物相关的降解动力学参数:一次是在恒温下进行的台阶变湿加速试验,另一次是在恒湿下进行的台阶变温加速试验。以阿司匹林为模型药物,发现台阶变温变湿法的准确度和精密度均优于程序变温变湿法,且

所用仪器简便。与恒温恒湿法相比,台阶变温变湿法的误差稍大,但试验工作量明显减少。

参考文献:

- [1] Genton D, Kesselring UW. Effect of temperature and relative humidity on nitrazepam stability in solid state [J]. J Pharm Sci, 1977, 66: 676 - 680.
- [2] 何晓阳,殷恭宽,马宝忠. 维生素 C 粉末分解动力学研究 [J]. 药学报, 1990, 25(7): 543 - 550.
- [3] Jelinska A, Zajac M, Gostomska J *et al.* Kinetics of cefamandole nafate degradation in solid phase [J]. Il Farmaco, 2003, 58: 309 - 313.
- [4] Qiang Z, Xiancheng Z, Linlin L *et al.* Programmed humidifying in drug stability experiment [J]. J Pharm Sci, 2005, 94: 2531 - 2540.
- [5] Li LL, Zhan XC, Tao JL. Evaluation of the stability of aspirin in solid state by the programmed humidifying and non - isothermal Experiments [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31: 381 - 389.
- [6] 蒋露,詹先成,李琳丽. 安乃近的台阶型变温变湿稳定性试验 [J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(1): 75 - 77.
- [7] Lin B, Zhan XC, Tao JL *et al.* Step nonisothermal method to study stability of drugs [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35(2): 154 - 164.
- [8] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 1993: 5 - 8.
- [9] 刘文英. 药物分析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 102 - 103.

收稿日期: 2010 - 12 - 20

《中草药》杂志 2012 年征订启事

《中草药》杂志由中国药学会和天津药物研究院共同主办,月刊,国内外公开发行。本刊创刊于 1970 年,2011 年荣获“第二届中国出版政府奖”,曾荣获中国期刊方阵“双奖期刊”、第二届“国家期刊奖”、第三届“国家期刊奖提名奖”、“中国精品科技期刊”、“新中国 60 年有影响力的期刊”,2004 ~ 2010 年连续 6 年荣获“中国杰出学术期刊”。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA 千刊表”,并被美国《国际药文学文摘》(IPA)、荷兰《医学文摘》(EM)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英语《质谱学通报(增补)》(MSB-S)、荷兰《斯高帕斯数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构中国文献数据库(JST)、英国皇家化学学会系列文摘(RSC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、美国剑桥科学文摘社(CSA)数据库、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等国际著名检索系统收录。

本刊主要报道中草药化学成分;药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法;药理实验和临床观察;具有综述、短文、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持,本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期,增加信息量,2011 年本刊扩版为 208 页,定价 35.00 元。国内邮发代号:6 - 77,国外代号: M221。请到当地邮局订阅。

地址:天津市南开区鞍山西道 308 号(300193)

电话: 022 - 2747913、23006821、23006821 (Fax)

电子信箱: zcy@tiprpress.com

网址: <http://www.tiprpress.com>