

## 光和热对硫酸罗通定注射液稳定性的影响

李琳丽\*, 詹先成, 李开兰<sup>1</sup>, 杨秀岑(华西医科大学药学院, <sup>1</sup> 华西医科大学附一院, 成都 610041)

**摘要** 目的:研究硫酸罗通定注射液同时对光和热的稳定性。方法:采用在高温下进行光照的试验方法。结果:该药物在恒温加速试验或高温下光照试验中的降解均遵从零级动力学规律。在高温和光照同时作用下的降解速率常数  $k$  由两部分构成:  $k = k_{dark} + k_{light}$ ,  $k_{dark}$  和  $k_{light}$  分别为无光照射时热反应的降解速率常数及光化反应的降解速率常数,且  $k_{light} = A_{light} \cdot \exp(-E_{a,light}/RT) \cdot E$ 。其中  $E$  为光源的照度,  $A_{light}$  是与光源种类有关的试验常数,  $E_{a,light}$  亦为一常数。结论:由于该  $k_{light}$  表达式与 Arrhenius 方程形式类似,式中  $E_{a,light}$  可能为光化反应后继过程的表现活化能,由  $E_{a,light}$  值几乎与光源种类无关而支持了这一观点;根据光和热同时对硫酸罗通定注射液稳定性的影响规律,预测了该药物在室室内自然光照射下的贮存期约为 20.2 d,与留样观察结果一致。

**关键词** 光和热稳定性;优选法;硫酸罗通定注射液

在药物稳定性研究中,目前较多地考虑温度或湿度对药物稳定性的影响,较少考虑光对药物稳定性的影响。有些药物对热很稳定,而对光却很不稳定,其贮存期主要取决于光照量<sup>[1]</sup>;还有一些药物对光和热都不稳定(例如本文供试用的硫酸罗通定注射液),显然这类药物的贮存期应由光照量和温度这两方面因素决定。目前同时考虑光和热对药物稳定性的影响,国内外还未见报道。本文以硫酸罗通定注射液为例,探讨了研究这类药物稳定性的方法。要预测药物在室室内自然光下的贮存期,应以自然光为光源。作者根据光和热同时对硫酸罗通定注射液稳定性的影响规律,预测了该药物在室室内自然光照射下的贮存期。

## 实 验 部 分

## 1 药品及仪器

硫酸罗通定注射液(60 mg/2 mL,广西南宁制药总厂),2 mL 无色安瓿封装;H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 为 A.R.级。

紫外分光光度计:UV-2201 型,日本岛津;照度计:JD-3 型,上海嘉定学联仪表厂;光量累积仪:自制<sup>[1]</sup>;高精度恒温加热箱:自制<sup>[2]</sup>(在室温 ~ 100 °C 范围内其温度控制准确度和重现性  $\leq \pm 0.5$  °C)。

## 2 光源

自然光:晴天靠近窗户的室内漫射光,照度 4 ~

9 klx;环形荧光灯(32 W,南京飞利浦灯泡厂)和白炽灯(200 W,成都灯泡厂),电源经过电子交流稳压器稳压。

## 3 恒温加速试验

试验表明:硫酸罗通定注射液在降解过程中的含量变化远不如颜色变化明显。当表示颜色的吸收度  $Abs(430 \text{ nm})$  增至 0.222 时(透光率为 60%,其注射液的吸收度达药典<sup>[3]</sup>规定硫酸罗通定注射液颜色检查项的合格限),相应硫酸罗通定的含量仍然大于 97%。这可能是由于反应过程中有少量颜色很深的产物生成所致。因此吸收度的增加实际代表产物浓度的变化。故在本实验中,用吸收度  $Abs$  的变化来反映其降解程度,并以注射液  $Abs$  增至 0.222(430 nm) 计算其贮存期。

将 50 支硫酸罗通定注射液安瓿分别置入 60 °C,70 °C,80 °C 和 88 °C 4 个恒温加热箱中。每隔一定时间,分别从恒温箱中取出 5 支安瓿,速冷,用紫外分光光度计按 1995 版中国药典在 430 nm 处测其吸收度。当吸收度变化至 0.398(相应透光率为 40%)左右时,即可停止试验。

## 4 高温下光照试验

除了在每一个恒温加热箱上方安置一个环形荧光灯之外,所有的实验条件和上述恒温加速试验一致。将 50 支硫酸罗通定注射液安瓿置于箱内距光源适当距离处(灯的照度可通过调节样品与灯之间的距离来控制)。在样品处测定照度  $E$  并记录光照时间  $t$ ,计算光照量  $Et$ 。间隔一定时间抽样,在 430 nm 处测定注射液的吸收度。然后用白炽灯代替荧

收稿日期:1999-05-04

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39770882)

\* Tel:(028)5501385, Fax:(028)5501385,

E-mail:xczhan@mail.sc.cninfo.net

光灯重复上述高温下的光照试验。

5 室温下自然光照试验

自然光因照度不稳定,其光照量不能简单地用照度  $E$  与时间  $t$  之乘积来度量,而需用其积分值  $\int_0^t Edt$  [1,4]。在本实验中,用光量累积仪测量这一积分值(累积光量)。将 50 支硫酸罗通定注射液安瓿与光量累积仪的测光探头同置于室内靠近窗户处,由光量累积仪测定照射到样品上的累积光量  $\int_0^t Edt$ 。间隔一定时间抽样,依法测定其吸收度。

结果与讨论

1 恒温加速试验中硫酸罗通定注射液的颜色变化规律

图 1 显示了恒温加速试验中注射液的吸收度  $Abs$  与加热时间  $t$  之间的关系。结果表明,硫酸罗通定注射液的颜色变化在各试验温度下均遵从零级动力学规律:

$$Abs = Abs_0 + k_{dark}t \quad (1)$$

式中,  $Abs_0$  为注射液的原始吸收度,  $k_{dark}$  称作热反应的变色速率常数。根据 Arrhenius 方程 [  $k_{dark} = A_{dark} \cdot \exp(-E_{a,dark}/RT)$  ],(1)式变为:

$$Abs = Abs_0 + A_{dark} \cdot \exp(-E_{a,dark}/RT)t \quad (2)$$

$E_{a,dark}$  和  $A_{dark}$  分别为热反应的表观活化能和指前因子。在一定范围内假定若干个不同的  $E_{a,dark}$  和  $A_{dark}$  值分别代入式(2)进行试算,以偏差平方和  $Q$  [  $Q = \sum (Abs - Abs_{reg})^2$  ]小者为优,并视能使  $Q$  达最小值的  $E_{a,dark}$  和  $A_{dark}$  假定值为其真实值。为减少试算次数和迅速逼近  $E_{a,dark}$  和  $A_{dark}$  真实值,采用双因素优选法[5]对  $E_{a,dark}$ ,  $A_{dark}$  假定值进行筛选。筛选次数随  $E_{a,dark}$ ,  $A_{dark}$  假定范围及要求精度而异。根据(2)式按优选法采用电子计算机编程后计算处理恒温加速试验数据,可求得当  $E_{a,dark}$  和  $A_{dark}$  分别为  $102.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  及  $1.78 \times 10^{13} \text{ h}^{-1}$  时(表 1),偏差平方和  $Q$  达最小值 0.00273,此时  $Abs$  对  $t$  的 4 条拟合直线见图 1。

2 高温下光照试验中硫酸罗通定注射液的颜色变化规律

由高温下光照试验中吸收度  $Abs$  与时间  $t$  之间的关系(图 2,3),可见硫酸罗通定注射液颜色变化仍然服从零级反应规律:

$$Abs = Abs_0 + kt \quad (3)$$

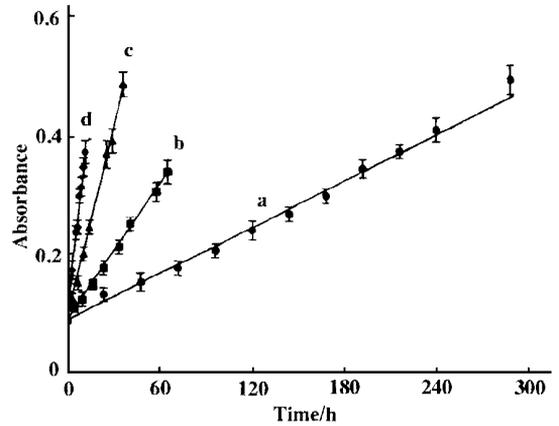


Fig 1 Relationships between the absorbance of rotundine sulfate injection and the incubated time at 60 °C (a), 70 °C (b), 80 °C (c), 88 °C (d).

Tab 1 Parameters obtained from the isothermal heating experiments and the exposure experiments to light at high temperatures

	$A_{dark}/\text{h}^{-1}$	$E_{a,dark}/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$E_{a,light}/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$A_{light}/\text{lx}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	$A_{light,day}/\text{lx}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
Isothermal heating experiments	$1.78 \times 10^{13}$	102.9			
Fluorescent lamp			50.14	493	
Tungsten lamp			49.97	307	
Daylight			50.06		3100

$k$  称为光和热同时作用下的总变色速率常数。由于试验中吸收度  $Abs$  的增加来源于两方面的因素:温度和光照量,总变色速率常数  $k$  可由两部分构成:  $k = k_{dark} + k_{light}$ ,  $k_{dark}$  为通过恒温加速试验已经确定的热反应变色速率常数;  $k_{light}$  为光化反应的变色速率常数。

首先假定  $k_{light}$  只与光的照度有关并表达成:  $k_{light} = B \cdot E$ ,  $E$  为光源的照度,  $B$  为与光源种类有关的试验常数。则(3)式变为:

$$Abs = Abs_0 + A_{dark} \cdot \exp(-E_{a,dark}/RT)t + B \cdot Et \quad (4)$$

试验数据表明,温度越高  $B$  值越大。若仍用同一个  $B$  值去拟合所有温度下的试验数据,偏差平方和  $Q$  将非常大(表 2)。因此  $B$  仍是温度的函数。

若用两种方式分别表达  $k_{light}$ :

$$k_{light} = C \cdot TE \quad (5)$$

和  $k_{light} = A_{light} \cdot \exp(-E_{a,light}/RT) \cdot E$  (6) 则式(3)变为:

$$Abs = Abs_0 + A_{dark} \cdot \exp(-E_{a,dark}/RT)t + C \cdot TEt \quad (7)$$

$$Abs = Abs_o + A_{dark} \cdot \exp(- E_{a, dark}/ RT) t + A_{light} \cdot \exp(- E_{a, light}/ RT) \cdot Et \quad (8)$$

分别用以上两种方式拟合所有温度下的试验数据, 偏差平方和  $Q$  值亦列在表 2 中。

Tab 2 Relationships between expressions of  $k_{light}$  and the residuals  $Q$

$Q$	$k_{light} = B \cdot E$	$k_{light} = C \cdot TE$	$k_{light} = A_{light} \cdot \exp(- E_{a, light}/ RT) \cdot E$
fluorescent lamp	0.157	0.144	0.00568
tungsten lamp	0.214	0.198	0.00330

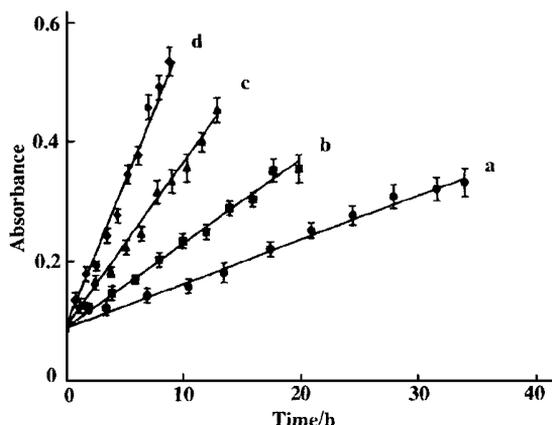


Fig 2 Relationships between the absorbance of rotundine sulfate injection and time upon exposure to fluorescent lamp at 60 °C (a) , 70 °C (b) , 80 °C (c) , 88 °C (d) .

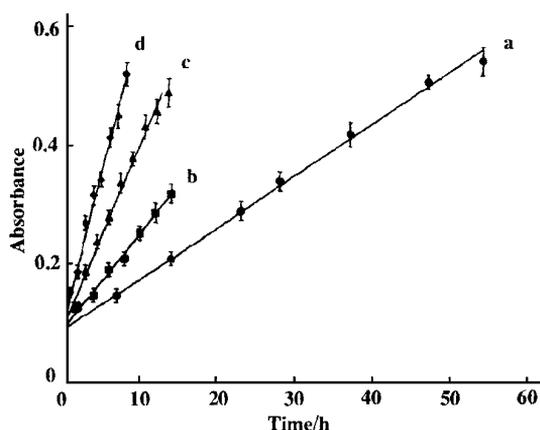
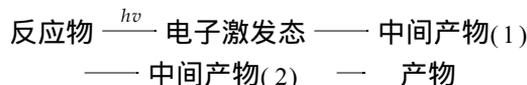


Fig 3 Relationships between the absorbance of rotundine sulfate injection and time upon exposure to tungsten lamp at 60 °C (a) , 70 °C (b) , 80 °C (c) , 88 °C (d) .

从表 2 可以明显看出,式(8)能准确表达硫酸罗通定注射液在高温光照试验中,吸收度  $Abs$  与照度  $E$ 、试验温度  $T$  及试验时间  $t$  之间的关系。在(8)式中,  $A_{light}$  为与光源种类有关的试验常数,  $E_{a, light}$  亦

为一试验常数(表 1)。此时  $Abs$  对  $t$  的拟合直线见图 2 及图 3。

在光化反应中,当反应物吸收光子后,将跃迁到激发态。这个过程不受温度的影响<sup>[6,7]</sup>。但本实验表明光化反应的变色速率常数  $k_{light}$  仍与温度有关,这可能是高能量的激发态分子会进行一步或多步后继过程,并最终生成如下产物:



后继过程可能与温度有关且具有热反应的特征<sup>[6,8]</sup>。由于(6)式和 Arrhenius 方程形式类似,式中  $E_{a, light}$  可能为光化反应后继过程的表现活化能。 $E_{a, light}$  值几乎与光源种类无关的事实支持了本文的观点。

### 3 硫酸罗通定注射液在室温室内自然光照射下贮存期的预测

由于药物在光照射下的降解速率与光源的波长密切相关,不同光源的光对药物稳定性的影响相差甚大。要预测药物在室温室内自然光照射下的贮存期,理应以自然光为光源。

由(8)式可得硫酸罗通定注射液在自然光照射下吸收度  $Abs$  受光和热的影响关系:

$$Abs = Abs_o + A_{dark} \cdot \exp(- E_{a, dark}/ RT) t + A_{light, day} \cdot \exp(- E_{a, light}/ RT) \cdot \int_0^t Edt \quad (9)$$

为求药物暴露于自然光下的常数  $A_{light, day}$ , 我们进行了自然光照试验(表 3)。

利用已获得的值  $E_{a, dark}$ ,  $A_{dark}$  和  $E_{a, light}$ , 由式(9)经过曲线拟合求得  $A_{light, day}$  为  $3.100 \text{ lx}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (表 1)。实验测得成都地区室内向南远离窗户处的

中等亮度的年平均累积光照量  $(\int_0^t Edt)_{year}$  为  $4.34 \times 10^5 \text{ lx} \cdot \text{h}$ 。利用式(9), 25 °C 平均累积光照量下该注射液的贮存期为:

$$t_{0.222, 25\text{ }^{\circ}\text{C}} = \frac{0.222 - Abs_0}{A_{dark} \cdot \exp(-E_{a, dark}/RT) + A_{light, day} \cdot \exp(-E_{a, light}/RT) \frac{\int_0^t Edt)_{year}}{365 \times 24}} = 484 \text{ h} = 20.2 \text{ d}$$

结果与室温室内自然光照射下(25℃和日平均累积光照量1 190 lx·h)留样观察结果 21.7 d 一致。

**Tab 3 Absorbance of rotundine sulfate injection upon exposure to daylight at 30 °C**

t/h	$\int_0^t Edt / \text{lx}\cdot\text{h}$	Abs
0	0	0.088
0.77	6538	0.119
1.54	11097	0.176
2.26	14781	0.192
2.97	22206	0.230
3.45	27514	0.304
4.01	33306	0.352
4.38	44417	0.406
4.75	55567	0.493

**References**

- Zhan XC(詹先成), Mi GH(米光辉), Yin GK(殷恭宽), et al. Study on shelf - life prediction of drugs under indoor natural light irradiation. *Acta Pharm Sin* (药 学 学 报), 1995, **30**: 298
- Zhan XC, Yin GK, Ma BZ. New heating controller and computation for linear heating stability experiment. *Int J Pharm*, 1995, **115**: 167
- The Committee of the Pharmacopoeia. *The Pharmacopoeia of People's Republic of China*, Section 2. Beijing: Chemical Industry Publishing, 1995. 391
- Zhan XC(詹先成), Yin GK(殷恭宽). Obtaining natural light photostability of drugs from lamplight exposure experiments. *Acta Pharm Sin*(药 学 学 报), 1992, **27**: 544
- The Research Institute of Mathematics of Chinese Academy of Sciences. *Optimization*. Beijing: Science Publishing, 1978. 45 ~ 48
- Laidler KJ. *Chemical Kinetics*. Harper and Row, New York: Publishers Inc, 1987. 349
- Turro NJ. *Modern Molecular Photochemistry*. Menlo Park: The Benjamin/ Cummings Publishing Co Inc, 1978. 2 ~ 3
- Bartrop JA, Coyle JD. *Principles of Photochemistry*. Beijing: Qinghua University Publishing Co Inc, 1983. 3

**EFFECT OF LIGHT AND HEAT ON THE STABILITY OF ROTUNDINE SULFATE INJECTION**

Li Linli(Li LL)\*, Zhan Xiancheng(Zhan XC), Li Kailan(Li KL)<sup>1</sup> and Yang Xiucen(Yang XC)

(School of Pharmacy, <sup>1</sup>The First University Hospital, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041)

**ABSTRACT AIM:** To study the effect of light and heat on the stability of rotundine sulfate injection. **METHODS:** Accelerated tests upon exposure to light at high temperatures were employed. **RESULTS:** The degradation of rotundine sulfate injection in isothermal heating experiments and the exposure experiments to light at high temperatures obeys zero order kinetics. The total degradation rate constant *k* caused by both light and heat can be divided into two parts:  $k = k_{dark} + k_{light}$ , where  $k_{dark}$  and  $k_{light}$  are the degradation rate constant caused by heat and light, respectively. The  $k_{light}$  can be expressed as  $k_{light} = A_{light} \cdot \exp(-E_{a, light}/RT) \cdot E$ , where *E* is the illuminance of light;  $A_{light}$  an experimental constant related to the light source;  $E_{a, light}$  an experimental constant independent of light sources. **CONCLUSION:** Since the form of  $k_{light}$  is similar to the Arrhenius equation, it is suggested that  $E_{a, light}$  might be the observed activation energy of the subsequent processes of the photochemical reaction. This viewpoint can be supported by the fact that the  $E_{a, light}$  is independent of light sources. Based on the effect of both light and heat on the degradation, the shelf-life of rotundine sulfate injection under indoor daylight at room temperature was predicted, and the result was comparable to that determined by a long - term storage test.

**KEY WORDS** drug stability caused by both light and heat; optimization; rotundine sulfate injection