维普资讯 http://www.cqvip.com

115-117

文章编号：0253-3626(2000)02-0115-03

果糖二磷酸镁动力学稳定性研究

R977.6
R927.11

王 驰，徐昌喜
（重庆医科大学基础医学院生物医学工程研究室 400016）

摘 要 目的：本文报道了新化合物果糖二磷酸镁(FDPMg)稳定性试验结果。方法：用以化学动力学为基础的加速稳定性试验。结果：FDPMg 8%溶液，20℃，$t_{0.9}$为12天，$t_{0.5}$为78天。60℃ $t_{0.9}$为45h。FDPMg干粉贮存稳定性好，常温留样观察一年，经检测含量不变。结论：在60℃，果糖二磷酸镁的稳定性比果糖二磷酸钠好。

关键词 果糖二磷酸镁；动力学稳定性；加速试验
中国图书分类法分类号：R318.08；Q532.3 **文献标识码**：A **收稿日期**：1999-07-17

Study of the kinetic stability prediction of magnesium fructose diphosphate

WANG Chi, et al
Department of Biomedical Engineer , College of Basic Medicine

Abstract **Objective**: The kinetic stability of a new compound, magnesium fructose-1,6 -diphosphate (FDPMg) is reported. **Methods**: The stability of the new derivative from fructose diphosphate was studied by the accelerate test of the chemistry kinetic. **Results**: The solution of the FDP 8%, $t_{0.9}$ =12 days,at 20℃;$t_{0.5}$ =78 days,at 20℃; $t_{0.9}$ =45h, at 60℃ The powder of FDPMg keeps its FDP content after preserving one year at 25℃. **Conclusion**: The study shows that the stability of the new derivative has been strengthened at 60℃.

Key Words Magnesium fructose-1,6-diphosphate; Accelerate test; Stability prediction

D-果糖-1,6-二磷酸镁(Magnesium D-Fructose-1,6 -diphosphate,以下简称果糖二磷酸镁,FDPMg)是以果糖二磷酸(Fructose-1,6-diphosphate,简称FDP)为先导物，设计、合成的新化合物。

经酶法分析，波谱分析，元素分析等试验，确证FDPMg化学结构和组成稳定。经动物急性毒性、抗心肌缺血等疗效试验证实，本品比母体FDP有更好的效果[1]。可望发展为第二代果糖二磷酸类新药。本文报道FDPMg动力学稳定性研究结果。

1 材料与方法

1.1 原料 果糖二磷酸镁 本室合成

1.2 分析试剂

D-FRUCTOSE-1,6-DIPHOSPHATE SIGMA

果糖1.6-二磷酸三钠盐(含量75%)：Foscama 意大利

间苯二酚-硫脲试剂：0.1g间苯二酚和0.25g硫脲溶于100ml冰醋酸，贮存于棕色瓶中备用。

钼酸铵试剂：在200ml水中慢慢加入浓H_2SO_4 45ml，再加钼酸铵22g，溶解后保存于试剂瓶中备用。

硫酸亚铁－钼酸铵试剂：称取硫酸亚铁0.5g，加水9ml使之溶解，再加钼酸铵试剂1ml混合，临用前新鲜配制。

1.3 仪器

CS501型 超级恒温器 重庆试验设备厂
721型 分光光度计 四川分析仪器厂

1.4 方法

1.4.1 FDP的测定

参照文献方法[2]，精密称取适量(约0.15g)供试品，溶于蒸馏水中稀释至100ml，吸取10ml再稀释至100ml，吸取2ml溶液，以酚酞为指示剂，加NaOH溶液至红色出现。加4滴25%醋酸钡溶液，放置15min，离心，沉淀用5ml 75%乙醇洗涤，离心，弃去洗液。向沉淀中加入预先混合并冷却的显色剂(7ml浓HCl，2ml间苯二酚－硫脲试剂和1ml蒸馏水)，搅拌，离心。上清液置于80℃水浴中加热13min，冷至室温后，用721分光光度计在570nm波长处测定吸光度。以D-FRUCTOSE 1,6 -DIPHOSPHATE样品绘制标准曲线。据供试品吸光度在标准曲线上求出含量。

1.4.2 无机磷酸盐(Pi)的测定

精密称取约0.15g样品，溶于蒸馏水中，稀释至100ml，

作者介绍：王 驰（1959-06出生），男，讲师，硕士

基金项目：研究经费由重庆市卫生局科学基金资助(97-04)

维普资讯 http://www.cqvip.com

取2ml稀释液加入硫酸亚铁－钼酸铵试剂2ml，放置10min。在620nm波长处测定其吸光度；另取2ml标准液Pi(4μg/ml)溶液为对照，同法操作，计算Pi含量。

1.4.3 果糖二磷酸镁稳定性试验

用化学动力学法[3]，进行加速稳定性试验评价药物溶液的稳定性，测定果糖二磷酸镁溶液中Pi(或FDP)浓度在某一温度下对时间的函数关系，按相应动力学反应级数(K＝2.303/tlgCo/C)可得FDP降解对时间的直线关系。选择不同温度条件，测定反应速度常数(K)，再按Arrhenius 定律 (lgK＝lgA－E/2.303RT)求得K与温度的直线关系。从直线外推得室温稳定性或用回归法统计处理数据。

选择60℃，70℃，80℃，90℃，100℃五个温度点，精密称取样品，配成8%溶液。各取2ml(每个温度点为5个样品)于10ml安瓿内，融熔封口密闭，置超级恒温器(±0.1℃)中，分别于不同温度、不同时间，取样测定分解的Pi量并换算成FDP分解量，按上述方法求出结果。

1.4.4 湿度对果糖二磷酸镁稳定性影响试验

考察果糖二磷酸镁吸湿潮解性。精密称取样品分别置于相对温度(RH)75％RH和90％RH的密闭容器内，在25℃恒温10天，用称重法考察吸湿性，测定FDP含量考察潮解性。

表1 100℃ 对FDPMg稳定性的影响

样品	分解t(min)	A	分解FDP%	lgFDP%
1	0	0.15		
2	30	0.21	5.84	0.7664
3	60	0.25	9.85	0.9934
4	120	0.35	19.33	1.2862

表2 90℃ 对FDPMg稳定性的影响

样品	分解t(min)	A	分解FDP%	lgFDP%
1	0	0.185		
2	1	0.205	2.28	0.3579
3	1.5	0.215	3.41	0.5328
4	2	0.225	4.55	0.6580
5	3	0.260	8.53	0.9309

表3 80℃对FDPMg稳定性的影响

样品	分解t(min)	A	分解FDP%	lgFDP%
1	0	0.162		
2	3	0.205	4.96	0.6955
3	6	0.225	7.27	0.8615
4	9	0.280	13.62	1.1342
5	12	0.270	12.46	1.0955

表4 70℃对FDPMg稳定性的影响

样品	分解t(min)	A	分解FDP%	lgFDP%
1	0	0.142		
2	5	0.185	5.08	0.7059
3	10	0.222	9.44	0.9750
4	15	0.235	10.95	1.0394
5	20	0.250	12.73	1.1048

2 结 果

2.1 温度对果糖二磷酸镁稳定性的影响

实验数据分别见下表：

注：表中A为吸光度，以lgFDP％为分解时间t作回归：

表5 60℃对FDPMg稳定性的影响

样品	分解t(min)	A	分解FDP%	lgFDP%
1	0	0.150		
2	8	0.174	2.71	0.4330
3	16	0.180	3.34	0.5237
4	24	0.195	5.06	0.7042
5	32	0.205	6.15	0.7889

表6 60℃对FDPNa(意大利)稳定性的影响

样品	分解t(min)	A	分解FDP%	lgFDP%
1	0	0.025		
2	8	0.040	1.61	0.2068
3	16	0.065	4.30	0.6335
4	24	0.078	5.70	0.7559
5	32	0.095	7.53	0.8768

表7 FDP水解速度常数

℃	T	1/T×103	K	lgK
60	333.2	3.0012	0.03593	-1.4445
70	343.2	2.9183	0.05806	-1.2361
80	353.2	2.8313	0.1006	-0.9974
90	363.2	2.7533	0.6137	-0.2120
100	373.2	2.6795	0.7805	-0.1076

维普资讯 http://www.cqvip.com

表8 温度对FDP镁稳定性的影响

天数(d)	75%RH			90%RH		
	对照Ⅰ吸湿%(A1)	样品Ⅰ吸湿%(A2)	A1－A2	对照Ⅱ吸湿%(B1)	样品Ⅱ吸湿%(B2)	B1－B2
4	18.89	11.55	7.34	25.28	17.90	7.38
5	19.89	11.63	8.26	26.29	17.97	8.32
6	20.47	11.63	8.84	27.35	18.59	8.76
7	21.02	11.63	9.39	28.02	18.90	9.12
8	21.74		10.11	28.53	19.23	9.30
9	22.56		10.93	29.22	19.23	9.99
10	23.29		11.66	29.51		10.28
FDP%	74.70	72.90		68.25	63.20	

100℃，lgFDP%＝0.6200＋0.2289t

90℃，lgFDP%＝0.09143＋0.2819t

80℃，lgFDP%＝0.5785＋0.04367t

70℃，lgFDP%＝0.6412＋0.02521t

60℃，lgFDP%＝0.3004＋0.01560t

分解反应速度常数K＝2.303×斜率

$K_{100℃}$＝2.303×0.3389＝0.7805

$K_{90℃}$＝2.303×0.2819＝0.6492

$K_{80℃}$＝2.303×0.04367＝0.1006

$K_{70℃}$＝2.303×0.02521＝0.05806

$K_{60℃}$＝2.303×0.01560＝0.03593

用lgK对1/T作回归，得直线方程

lgK＝12.1949－4.5823/T　回归系数r＝0.9614($P<0.05$)

则20℃时，$t_{0.9}$＝0.1054/K＝285.9(h)＝11.9(d)

20℃时，$t_{0.5}$＝0.693/K＝1879.5(h)＝78.3(d)

2.2 湿度对果糖二磷酸镁稳定性影响

用$FDPNa_3$(意大利)作对照品，以FDP镁为样品进行的吸湿影响实验结果见表8。

3 讨 论

70年代以来迅速发展的应用化学动力学方法建立的加速稳定性试验，对预测和评价药物溶液的稳定性：对设计新药，新剂型，新工艺，贮存与使用等具有重要意义，也是《新药审批办法》规定的重要研究项目之一。FDP镁的化学性质活泼，尤其FDP中C1高能磷酸键易水解，对酸，碱，加热都很敏感；迄今未见有关FDP稳定性研究的文献报道，本文系在未灭菌条件下的化学稳定性试验。结果表明，新衍生物果糖二磷酸镁8%溶液，20℃，$t_{0.9}$为12天，$t_{0.5}$为78天。60℃ $t_{0.9}$近45h。参比样品$FDPNa_3$(Foscama)60℃ $t_{0.9}$为34hr，见表5，表6。结果表明，在60℃时果糖二磷酸镁，比果糖二磷酸钠的稳定性提高30%以上。果糖二磷酸镁干粉，贮存稳定性好，常温留样观察一年，经检测含量不变。

吸湿试验结果见表8，在75%RH和90%RH条件下，对照品吸湿性高于样品10%左右。75%RH对FDP%含量影响不大，但在90%RH条件下，对照品和样品FDP%都下降7%～8%，说明吸湿对FDP稳定性有明显影响。

以上有关化学稳定性试验的研究结果，对FDP类药物分子结构修饰，制备及制剂工艺设计提供必要的基础。

参 考 文 献

[1] 王 驰，等. D-果糖-1,6-二磷酸钠镁其制备方法及用途[M]，中华人民共和国国家知识产权局. 发明专利公报，1999;15(12):20

[2] Roe JH, et al. J Biol Chem, The determination of Fructose-6-phosphate and Fructose-1,6-diphosphate[M], 1954;21:703

[3] Lachmam L, et al. Lea & Febiger Phieadelphia[M]. 药剂学工业生产与实践，1976:52