维普资讯 http://www.cqvip.com

316-317

第22卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.4
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

经典恒温加速法预测酮替芬水溶液的稳定性

临床学院临床药理研究室 何海霞* 朱治本 周远大 雷自强

提 要 采用恒温加速实验法，研究了温度对酮替芬水溶液稳定性的影响。结果显示，在pH7.0、25℃时水溶液中的酮替芬分解10%的时间为6.5h；而在pH5.0以下、90℃时，水溶液中的酮替芬含量24h内未见明显变化，说明酮替芬水溶液在pH5.0以下稳定。

关键词 经典恒温加速法；酮替芬；稳定性
中图分类号 R912

酮替芬(Ketotifen, KTTF)系苯并环庚噻吩类化合物，因具有强力抗过敏特性，近年来国内将其制成气雾剂用于治疗过敏性鼻炎[1]。作者拟将KTTF制成滴鼻液，用于临床治疗过敏性鼻炎，但其水溶液的稳定性如何尚未见实验研究报道。本文对KTTF水溶液最稳定的pH范围进行了研究，并在pH7.0时用恒温加速法对其稳定性进行预测，以便为KTTF滴鼻液制定优良配方和合理制备工艺提供实验依据。报道如下。

1 材料与方法

1.1 试药与仪器

1.1.1 试药 KTTF对照品(购于上海制药六厂)，其它化学试剂均为国产分析试剂。

1.1.2 仪器 Bio－Rad高效液相色谱仪;BR 1306可调波长紫外检测器，HP 3392 A积分仪。PXJ数字式离子计(江苏泰县电分析仪器厂生产)。电热恒温水浴锅(北京医疗器械厂生产)。

1.2 实验方法

1.2.1 样品及缓冲液的配制

1.2.1.1 样品 精确称取经105℃干燥至恒量的KTTF对照品25mg，加双蒸水至25ml，混匀，即得储备液(1mg/ml)。

1.2.1.2 枸橼酸盐缓冲液的配制 取一定量的0.2mol/L磷酸氢二钠(pH6.0)和0.1mol/L枸橼酸，按表1配制，并用PXJ数字式离子计调至规定pH。

表1 枸橼酸盐缓冲液的配制

pH	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0
0.2mol/L Na_2HPO_4(ml)	4.1	7.7	10.3	12.6	16.5	19.5
0.1mol/L枸橼酸(ml)	15.9	12.3	9.7	7.4	3.3	1.5

* 女，1959－10出生，实验师

1.2.2 KTTF样品测定 采用HPLC法，色谱条件同文献[2]：测定波长＝300nm，流速为1.2ml/min，RT＝5.69min。

2 结果与讨论

2.1 pH对KTTF水溶液稳定性的影响 取KTTF储备液，用不同pH的枸橼酸盐缓冲液(pH3～8)分别将KTTF配制成50μg/ml，置90℃水浴内，于不同时刻取样，冷却，测定含量，结果见表2。

表2 pH对KTTF水溶液稳定性的影响(t＝90℃)

time(h) / pH	不同时间水溶液中KTTF含量变化(μg/ml) 0	1	2	6	12	24
8	50	29.34	10.43	5.28	1.76	—
7	50	45.51	36.88	13.64	5.16	3.22
6	50	50	50	50	46.45	16.64
5～3	50		无	变	化	

由表2可见，KTTF在pH5～3范围内24h稳定，pH值愈高，KTTF分解愈快。

3.2 温度对KTTF水溶液稳定性的影响——经典恒温加速法[3]取KTTF储备液，用pH7.0的枸橼酸盐缓冲液配制成50μg/ml的KTTF工作浓度，置50、60、70、80、90℃恒温水浴中加速反应，即时取样作为零时刻的浓度。继续恒温加热，定时取样，及时冷却终止反应，依法测定其含量。并计算出不同温度下KTTF的分解速率常数，结果见表3和表4。

由表3可见，随温度增高KTTF水溶液的分解加快，其变化过程呈一级化学动力学特徵。

维普资讯 http://www.cqvip.com

二反

表3 温度对KTTF水溶液稳定性的影响(pH 7.0)

time(h)	不同时间水溶液中KTTF含量变化(μg/ml)						
t(°C)	0	1	2	6	12	24	36
90	50	36.88	13.64	5.16	3.22	1.00	
80	50	37.58	14.02	5.30	3.34	1.09	
70	50	46.32	29.82	10.91	4.08	3.28	
60	50	50	39.89	31.51	8.84	4.56	
50	50	50	49.83	45.09	31.14	19.34	9.44

表4 不同温度下KTFF的分解速率常数(pH7.0)

t(°C)	T(K)	1/T	K(h^{-1})	lgK
50	323	3.096×10^{-3}	0.03386	−1.4703
60	333	3.003×10^{-3}	0.07125	−1.1472
70	343	2.915×10^{-3}	0.07918	−1.1014
80	353	2.833×10^{-3}	0.1011	−0.9952
90	363	2.755×10^{-3}	0.1030	−0.9871

根据Arrhenius指数规律，由表4参数求得室温(25°C)时KTTF的分解速率常数($K_{25°C}$)、$t_{0.9}^{25°C}$及其活化能(E_a)分别为:$K_{25°C}=1.63\times10^{-2}(h^{-1})$

$t_{0.9}^{25°C}=6.5(h)$

$E_a=6.09(Kcal.mol^{-1})$

3 小结

实验结果表明，在pH7.0、25°C时，KTTF在水溶液中分解10%的时间仅为6.5h；随水溶液pH下降而稳定性增加；在pH5.0以下、90°C时，KTTF的水溶液的含量24h未见明显变化。因此KTTF水溶性制剂应严格控制pH，并应在pH5.0以下。

参考文献

1.尤春华，等.中国药学杂志 1989;24(11);661
2.何海霞，等.中国药房 1995;6(3):25
3.庞贻慧，等.药物稳定性预测方法，北京人民卫生出版社 1984;P35

(收稿日期 1997－05－08)

Estimation of the stability of ketotifen by classic isothermal accelerated tests

He Haixia, et al
Department of Clinical Pharmacology, College of Clinical Medicine

The stability of ketotifen was estimated by using classic isothermal accelerated tests at 5 different temperatures. Samples were taken at certian time intervals and the content of ketotfen was determined by using HPLC. The result showed that it was 6.5h for ketotifen to be decomposed by 10 per cent in the water solution with pH7.0 at 25°C. The content of ketotifen in solution did not change significantly when pH was below 5.0 and temperature was 90°C at 24h. Therefore, ketotifen was stable under the condition of pH<5.0

KEY WORDS Classic isothermal accelerated tests; Ketotifen; Stability