

溶液中药物稳定性的研究

V. 2, 6-二甲氧苯基青霉素钠水溶液的化学动力学研究

奚念朱 刘天富* 王伟民*

(上海第一医学院药理学系药剂学教研组)

2, 6-二甲氧苯基青霉素钠(简称 BRL-1241)是一种抗耐药性葡萄球菌的半合成青霉素,不耐酸,只能以注射剂形式应用,故对本品水溶液的稳定性有必要进行系统的化学动力学研究。

作者等以碘量法为分析工具,在温度为 35°C、40°C、50°C, pH 范围为 1.28—10.63 的条件下进行实验,结果如下。

(1) 在 pH 一定时, BRL-1241 的降解是一级反应。

(2) 表现反应速度常数为下列诸项之和:

$$K = K_H^{\Delta-} \cdot [H^+] + K_{OH}^{\Delta-} \cdot [OH^-] + K_O^{\Delta-} + K_{HPO_4}^{\Delta-} = [HPO_4^-]$$

式中等式右边诸 K 的下脚符号表示所属的种类, K_O 表示水分子直接水解常数, 式中各 K 值(小时⁻¹)的 Arrhenius 公式为:

$$\log K_H^{\Delta-} = -\frac{20590}{2.303RT} + \log 8.77 \times 10^{17}$$

$$\log K_{OH}^{\Delta-} = -\frac{13430}{2.303RT} + \log 6.78 \times 10^{12}$$

$$\log K_O^{\Delta-} = -\frac{21970}{2.303RT} + \log 2.85 \times 10^{12}$$

$$\log K_{HPO_4}^{\Delta-} = -\frac{14640}{2.303RT} + \log 2.13 \times 10^9$$

根据以上诸式可预测本品在水溶液中任何 pH 值与温度条件下的稳定性。例如在 pH 6.5 时, 20°C 贮藏的 $t/10 = 436$ 小时, 而 0°C 贮藏的 $t/10 = 6313$ 小时(以上指无 HPO_4^- 催化条件下的 $t/10$), 这些数字与另一种半合成青霉素 P-12 的稳定性接近。但在酸性条件下, 本品的稳定性远较 P-12 为差, 例如 P-12 在 pH 4 时的 $t/10 = 30$ 小时, 而本品仅 0.27 小时(均为 20°C)。

本品最稳定的 pH 值较 P-12 的稍高, 后者为 pH 6.53, 本品为 7.44(均为 20°C 数据)。

* 上海第一医学院药理学系 1964 年级学生。