

# 复方氨基酸胶囊的稳定性研究

詹先成 吴晓晔\* 秦蓓\*\* 茅涵斌\* 唐晖\*\*\*

(华西医科大学药学院, 成都 610044)

**摘要** 用优选法处理自由变温加速试验数据,研究了复方氨基酸胶囊的稳定性。试验中考查了胶囊中最不稳定的色氨酸的含量变化。结果表明,复方氨基酸胶囊的室温贮存期约为2.4年。

**关键词** 复方氨基酸胶囊;自由变温加速试验;优选法

复方氨基酸胶囊中含有14种氨基酸,包括人体所必须的8种氨基酸。由于复方氨基酸输液的稳定性较差<sup>[1]</sup>,因此有必要对复方氨基酸胶囊的稳定性进行研究。作者用电子计算机控制测温记录装置,对复方氨基酸胶囊进行了自由变温加速试验<sup>[2]</sup>,用优选法和数值积分法处理试验数据,预测得复方氨基酸胶囊的室温贮存期约为2.4年。

## 实验部分

### 药品及仪器

**药品** 复方氨基酸胶囊(本院试制品,含L-色氨酸、L-异亮氨酸、L-蛋氨酸、L-精氨酸、L-脯氨酸等14种氨基酸,粒重0.4g, L-色氨酸含量为1.56%)。对二甲氨基苯甲醛、硝酸钠、氢氧化钾、盐酸、氢氧化钠均为AR级, L-色氨酸(色谱纯)。

**仪器** 电子计算机(PC-1500型,日本夏普)、电子计算机控制测温记录装置(自制<sup>[2]</sup>)、紫外可见分光光度计(752型,上海第三分析仪器厂)。

### 自由变温加速试验

将样品置密闭容器中,放在电子计算机控制的烘箱中进行自由变温加速试验,电子计算机每隔0.1h自动记录箱内温度,其温度变化曲线见图1。定时抽样,每次抽取20粒。由于L-色氨酸在14种氨基酸中最不稳定<sup>[1]</sup>,故在本试验中考查色氨酸的含量变化,研究胶囊的稳定性和预测其贮存期。为了保证色氨酸含量测定的专一性和准确性,采用谷物籽粒中色氨酸测定法<sup>[3]</sup>,测定其含量。

### 数据处理及结果

自由变温加速试验结果见表1。在本试验中,色氨酸的含量下降不多,难以确定反应级数,按零级、一级和二级反应进行试算,其结果也相差不大,故在本文中按一级反应处理数据。在确定了活化能E以后,其浓度的对数 $\ln c$ 与时间函数 $\int_0^t \exp\left[\frac{E}{R}\left(\frac{1}{298.15} - \frac{1}{T}\right)\right] dt$ 呈线性关系<sup>[2]</sup>;

本文于1995年12月19日收到。

本研究由国家自然科学基金(No. 39470832)资助。

\* 本院1995届毕业生

\*\* 陕西省医学高等专科学校进修生

\*\*\* 湖北医科大学进修生

$$\ln c = -k_{25^{\circ}\text{C}} \int_0^t \exp\left[\frac{E}{R}\left(\frac{1}{298.15} - \frac{1}{T}\right)\right] dt + \ln c_0$$

**Tab 1 The time course of degradation of compound amino acid capsule in flexible heating experiment with activation energy  $E = 72.36 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$**

Time (h)	$c^*$ (%)	$f(t)^{**}$ (h)	$\ln c$
0	100	0	0
226	98.0	-5892	-0.0202
336.4	95.2	-10196	-0.0492
408	93.1	-14356	-0.0715
432	92.0	-16317	-0.0834
445	91.5	-17620	-0.0888
456	91.1	-18942	-0.0932
465	90.8	-20270	-0.0965
472	90.2	-21562	-0.1031
477	89.7	-22741	-0.1087
480	88.6	-23663	-0.1210

\* Drug content expressed as percent content at time zero;

\*\*  $f(t) = - \int_0^t \exp\left[\frac{E}{R}\left(\frac{1}{298.15} - \frac{1}{T}\right)\right] dt$ ;  $R = 8.31441 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

在自由变温法中, 温度变化没有一定规律, 上式右端采用数值积分法积分。由于在被积函数中含有未知数  $E$ , 在一定范围内以回归的相关系数  $\gamma$  大者为优, 采用单因素优选法对  $E$  假定值进行筛选<sup>[2]</sup>。图 2 为  $E$  假定值与回归相关系数  $\gamma$  的关系, 当  $E = 72.36 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  时, 相关系数  $\gamma$  达最大值 0.9956。

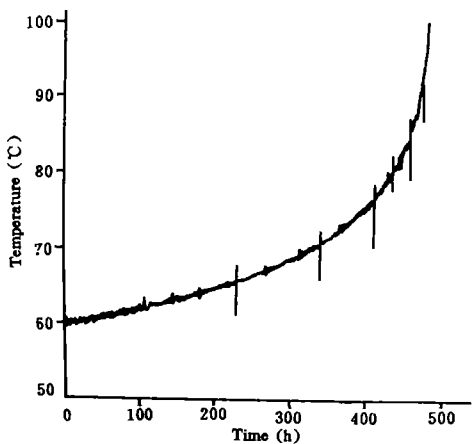


Fig 1 The flexible temperature rising curve.

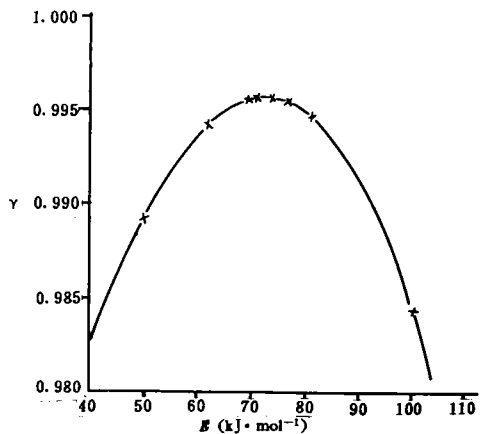


Fig 2 Relationship between correlation coefficient and assumed activation energy of compound amino acid capsule.

由回归直线的斜率可得  $k_{25^{\circ}\text{C}} = 5.060 \times 10^{-6} \text{ h}^{-1}$ , 由截距可得  $\ln c_0 = -2.940 \times 10^{-3}$ , 室温贮存期为

$$t_{0.9} = (\ln c_0 - \ln 0.9) / k_{25^{\circ}\text{C}} \approx 2.44 \text{ 年}$$

测定结果与留样观察结果一致。

## 讨 论

自由变温法本不需要严格控制温度,但试验中为使回归直线上的数据点分布均匀,并使图2中活化能曲线的峰尖锐,以期得到尽可能准确的试验结果,在使用电子计算机自动记录温度的同时,也按指数升温规律<sup>[4]</sup>  $T = T_0 - 10 \cdot \ln|1 - [1 - 3^{(T_0 - T_m)/10}] \times t/t_m| / \ln 3$  控制箱内温度。

## 参 考 文 献

- 1 顾学裘,奚念珠主编.药剂学.第2版.北京:人民卫生出版社,1992:211
- 2 詹先成,江进优,殷恭宽等.药物稳定性自由变温加速试验及其计算方法研究.药理学报,1995,30:220
- 3 中华人民共和国农牧渔业部.中华人民共和国国家标准:谷物籽粒色氨酸测定法.1987
- 4 詹先成,殷恭宽,马宝忠.指数程序升温药物稳定性试验.药理学报,1996,31:138

## STUDY ON THE STABILITY OF COMPOUND AMINO ACID CAPSULE

XC Zhan, XY Wu, P Qin, HB Mao and H Tang

(School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610044)

**ABSTRACT** The stability of compound amino acid capsule was studied with flexible heating experiment. A computer controlled temperature recording system was used in the experiment. The degradation of the capsule was evaluated based on the content of *L*-tryptophan, the most unstable component in the capsule. Optimization was used in the computation. Results indicate that the observed activation energy of the compound amino acid capsule is about  $72.36 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  and the shelf-life at room temperature is about 2.4 years.

**Key words** Compound amino acid capsule; Flexible heating stability experiment; Optimization