

# 25%抗坏血酸注射液稳定性的研究

## II. 25%抗坏血酸注射液贮存期的预测

殷恭宽 马宝忠 郭英喜 杨 燕 孙 扬

(四川医学院 药理学系, 成都)

屈炳之 何元珏 罗素琼

(四川医学院制药厂, 成都)

祝 绍 琪

(四川医学院 卫生系, 成都)

**提要** 用经典恒温加速试验法(98、90、80和70°C)预测了25%抗坏血酸注射液的贮存期。对实验数据根据变色速度方程用四种方法进行了处理以求贮存期, 即用指数函数式、二次函数式、Weibull分布函数进行计算, 以及直接从变色曲线查找。用这四种方法所求得的贮存期基本一致, 为30个月, 也与留样观察的结果一致。

对抗坏血酸注射液贮存期的预测, 是根据化学动力学中的 Arrhenius 指数定律, 用恒温加速试验法, 然后外推到室温而计算贮存期<sup>(1-5)</sup>。对加速试验数据的处理有不同的方法。过去, 在贮存期预测的报道中, 都指低浓度(<10%)的抗坏血酸注射液, 并且都由降解过程中的浓度变化来预测。高浓度(25%)抗坏血酸注射液绝氧降解时, 随着颜色(以透光率表示)变黄, 含量也下降。根据生产和使用的情况, 暂定透光率降到80%、含量降到95%时为失效。实验结果发现, 透光率由100%降到80%时, 含量由100%降到97~98%, 即颜色变得较黄时, 含量下降并不多。因此, 预测贮存期时, 以透光率作为指标, 而不以含量作为指标。对高浓度抗坏血酸注射液由颜色变化以预测贮存期, 未见报道。本文由高浓度抗坏血酸注射液的颜色变化, 用恒温法进行加速试验而预测贮存期。并用几种方法处理实验数据。

## 实 验 与 结 果

### (一) 25%抗坏血酸注射液

取 EDTA Na<sub>2</sub> (0.03%) 溶于被 CO<sub>2</sub> 饱和的注射用水中, 加入抗坏血酸, 再加入 NaHCO<sub>3</sub> 使抗坏血酸完全溶解, 并调到 pH 6.4, 加入 0.1% 焦亚硫酸钠(抗氧化剂)和 0.1% 盐酸-L-半胱氨酸(抗氧化剂), 再加被 CO<sub>2</sub> 饱和的注射用水使成 25% 抗坏血酸溶液, 炭层过滤, G<sub>4</sub> 玻璃漏斗过滤, 充 CO<sub>2</sub> 灌封安瓿。100°C 灭菌 15 分钟。

### (二) 恒温法加速试验

将 25% 抗坏血酸注射液的安瓿分别置入 98、90、80 和 70°C 的四个恒温水浴内加热, 温度恒定范围为 ±0.2°C。每隔一定时间, 分别从恒温水浴中取出 8 支安瓿, 速冷, 将此 8 支安瓿内的溶液混合均匀, 用 72 型分光光度计测定溶液的透光率 (430 nm, 1 cm)。当透光率

降到 60% 左右时, 即可停止实验。

实验结果见表 1 和图 1。

表 1 25% 抗坏血酸注射液在不同温度下时间( $t$ )与透光率( $T$ )的关系

温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )	$t$ (hr)	$T$ (%)	温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )	$t$ (hr)	$T$ (%)
98	0	99.0	80	0	99.0
	1.00	94.3		8	92.6
	1.33	91.8		12	89.4
	1.67	89.0		16	84.2
	2.00	86.0		20	72.1
	2.33	78.5		24	60.8
	2.67	75.3			
	3.00	66.0			
90	0	99.0	70	0	99.0
	2	94.8		16	96.4
	3	92.2		24	94.0
	4	88.0		32	91.2
	5	83.1		40	87.7
	6	80.4		48	80.5
	7	68.7		56	71.5
	8	61.8		64	63.7

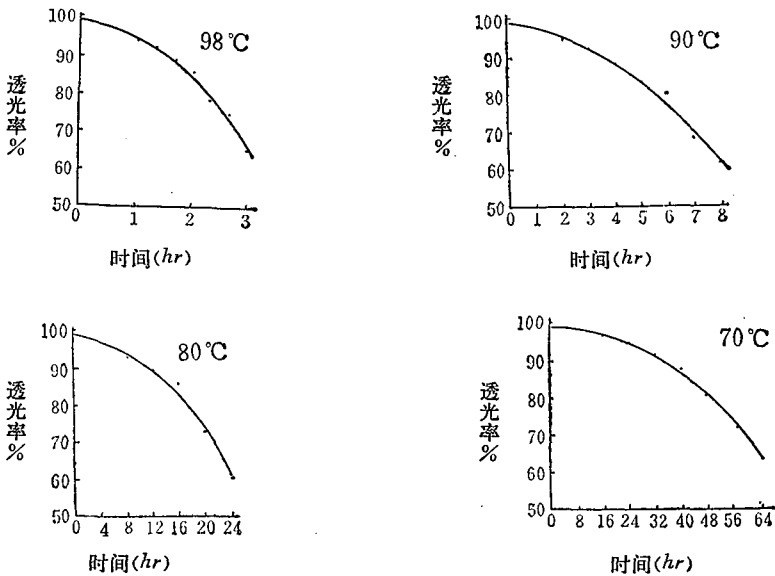


图 1 25% 抗坏血酸注射液在不同温度下的变色回归曲线

### (三) 贮存期预测

由于注射液的透光率降到 80% 即为失效, 所以预测贮存期时, 取透光率降到 60% 左右的数据即可。

根据抗坏血酸注射液降解的变色规律 (见上文), 在透光率为 100~60% 间, 透光率  $T$  和降解时间  $t$  之间的关系为:

$$T = T_0 e^{-kt}$$

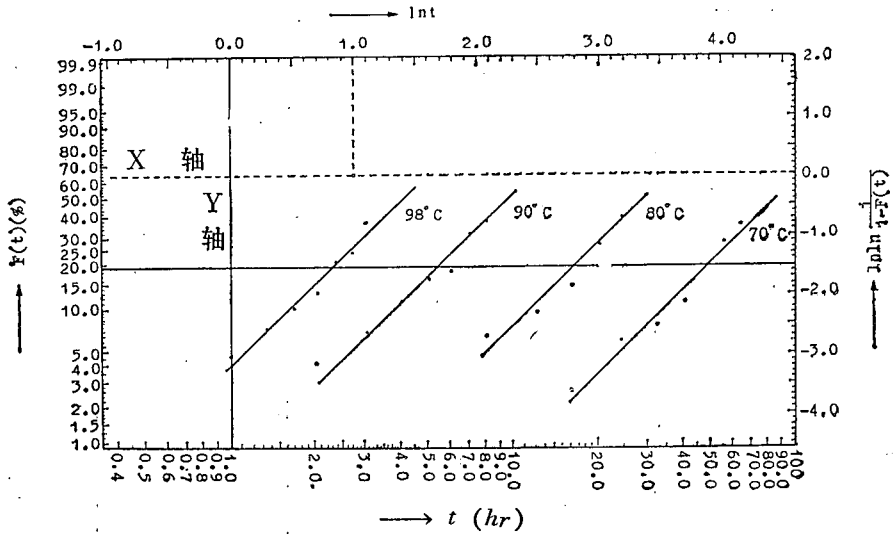


图 2 25% 抗坏血酸注射液在不同温度下的时间与降解比的关系

$T_0$  为注射液的原始透光率，为已知值。将上述四个温度下的  $t$  和  $T$  的数据，用最小二乘法求出四个  $k$  值，得四个温度的变色方程：

$$98^\circ\text{C} \quad T = 99 e^{-4.132 \times 10^{-2} t^2}$$

$$90^\circ\text{C} \quad T = 99 e^{-7.551 \times 10^{-3} t^2}$$

$$80^\circ\text{C} \quad T = 99 e^{-7.934 \times 10^{-4} t^2}$$

$$70^\circ\text{C} \quad T = 99 e^{-9.223 \times 10^{-5} t^2}$$

再由这些方程，求各温度的  $T=80\%$  的时间  $t_{0.80}$  和  $\lg t_{0.80}$ ，其值为：

温度	$t_{0.80}(hr)$	$\lg t_{0.80}$
98°C	2.27	0.3560
90°C	5.31	0.7251
80°C	16.40	1.2148
70°C	48.10	1.6821

根据 Arrhenius 指数定律， $\lg t_{0.80}$  和  $\frac{1}{T}$  ( $T$  为开尔文温度) 之间为线性关系，用最小二乘法求得其直线方程为：

$$\lg t_{0.80} - 0.9945 = 6.0454 \left( \frac{10^3}{T} - 2.7980 \right)$$

由此式计算室温(就全国而言，定为 25°C)的  $t_{0.80}$ ，即贮存期。

除用指数函数式计算外，也可分别用幂函数式  $T = T_0 - Kt^2$ 、Weibull 概率纸图解法(图 2)进行计算，以及直接从变色曲线查出各温度的  $t_{0.80}$ ，再求  $\lg t_{0.80}$  与  $\frac{1}{T}$  ( $T$  为开尔文温度)的直线方程，然后求贮存期。

以上各法的结果见表 2。

用不同方法处理实验数据所预测得的贮存期基本一致，并且与留样观察的结果也基本一致。

表 2 25%抗坏血酸注射液贮存期预测的数据处理法比较

方 法	$t_{0.80}$ (hr)				$\lg t_{0.80}$ 与 $\frac{1}{T}$ 的关系式	贮 存 期
	98°C	90°C	80°C	70°C		
指数函数式	2.27	5.31	16.40	48.10	$\lg t_{0.80} - 0.9945 = 6.0454 \left( \frac{10^3}{T} - 2.7980 \right)$	30.7个月
幂函数式	2.30	5.58	16.84	47.84	$\lg t_{0.80} - 1.0035 = 5.9945 \left( \frac{10^3}{T} - 2.7980 \right)$	29.3个月
Weibull 概率纸图解法	2.27	5.35	16.30	48.40	$\lg t_{0.80} - 0.9954 = 6.0483 \left( \frac{10^3}{T} - 2.7980 \right)$	31.0个月
从变色曲线	2.36	5.55	17.20	48.80	$\lg t_{0.80} - 1.0103 = 6.0013 \left( \frac{10^3}{T} - 2.7980 \right)$	30.0个月

## 讨 论

1. 预测的贮存期和留样观察的贮存期基本一致表明预测方法有效, 变色规律符合实际。
2. 从变色曲线直接查出  $t_{0.80}$  比较简便, 但受作图精度的限制。虽然 Weibull 概率纸图解法也是作图, 但为直线, 所以精度比变色曲线高, 而由公式计算则较准确。
3. 对于某一注射液, 指数函数式  $T = T_0 e^{-kt^2}$  或幂函数式  $T = T_0 - Kt^2$  中的原始透光率  $T_0$  越大, 贮存期越长;  $k$  或  $K$  越大, 贮存期越短。

致谢 本工作中有郭积佑(四川医学院药理学系)和四川医学院制药厂针剂车间部分同志参加部分工作, 特此致谢。

## 结 论

1. 用恒温加速试验法预测贮存期。根据降解变色规律用四种方法处理实验数据, 结果基本一致, 贮存期为 30 个月。
2. 贮存期预测和留样观察的结果也基本一致。

## 参 考 文 献

1. Lingsh W C, et al: Comparative study of methods for stability prediction of drugs. *Farmco, Ed Prat* 24:562, 1969
2. McLeod H A, et al: The prediction of expiration dates for multivitamin preparations by accelerated storage tests. *Can Pharm J, Sci Sect* 91:173, 1958
3. Okusa: Prediction of stability of drugs III. Application of Weibull probability paper to prediction of Stability. *Chem Pharm Bull* 23:794, 1975
4. 内山二郎主编: 统计数值表, 1972
5. 沈阳药学院主编: 高等数学, 数理统计方法, 1979

## STUDIES ON THE STABILITY OF 25% ASCORBIC ACID INJECTION

### II. PREDICTION OF THE SHELF LIFE OF 25% ASCORBIC ACID INJECTION

Yin Gongkuan, Ma Baozhong, Guo Yingxi, Yang Yan and Sun Yang

*(Department of Pharmacy, Szechuan Medical College, Chengdu)*

Qu Bingzhi, Ho Yuaniue and Luo Suqiong

*(Pharmaceutical Factory, Szechuan Medical College, Chengdu)*

Zhu Shaoqi

*(Department of Public Health, Szechuan Medical College, Chengdu)*

#### ABSTRACT

The shelflife of 25% ascorbic acid injection was predicted by accelerated stability test with the classical isothermal method (at 98, 90, 80 and 70°C). The experimental data were treated with four methods to estimate the shelflife, i. e., calculation from equation of exponential function, equation of second power function and Weibull distribution function; and direct derivation from the inverse sigmoid curve. These methods were based on the rate equation of coloration. The predicted shelflives obtained by the above four methods coincided well. The shelflife was about 30 months, and also coincided with the value obtained from samples reserved for observation at room temperature.