

孟鲁司特钠溶液光降解动力学研究

何朝星¹, 王丽婧², 何函星³, 王晓晖¹, 杜青^{1*}

(1. 河北医科大学, 石家庄 050017; 2. 石家庄以岭药业股份有限公司, 石家庄 050000;

3. 石家庄市第一医院, 石家庄 050011)

摘要 目的: 考察孟鲁司特钠溶液光降解反应的动力学特征及影响因素。方法: 对不同浓度的孟鲁司特钠 55% 甲醇溶液进行光照试验, 采用 HPLC 法测定不同时间孟鲁司特钠及光解产物的浓度, 拟合动力学方程并计算动力学参数。结果: 孟鲁司特钠的降解速度和光解产物的生成速度随孟鲁司特钠初浓度的增加而减小, 在一定范围内, 孟鲁司特钠的降解反应为一级反应, 光解产物的生成反应为零级反应。结论: 孟鲁司特钠溶液对光不稳定, 其降解速度受浓度影响显著。

关键词: 孟鲁司特钠; 光降解反应; 动力学方程; 化学稳定性; 高效液相色谱法

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2019)11-2070-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.11.21

Study on photodegradation kinetics of montelukast sodium solution

HE Chao-xing¹, WANG Li-jing², HE Han-xing³, WANG Xiao-hui¹, DU Qing^{1*}

(1. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Yiling Pharmaceutical Corporation, Shijiazhuang 050000, China;

3. The First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract **Objective:** To investigate the photodegradation kinetic characteristics and influence factors of montelukast sodium solution. **Methods:** The illumination tests were carried out for 55% methanol solution of montelukast sodium with different concentrations. HPLC method was used to determine the concentrations of montelukast sodium and its photolysis product at different time. The kinetic equations were fitted and the kinetic parameters were calculated. **Results:** Both the degradation rate of montelukast sodium and the formation rate of photolysis product were decreased with the increase of initial concentration of montelukast sodium. Within a certain range, the degradation reaction of montelukast sodium was a first-order reaction, and the photolysis product formation reaction was a zero-order reaction. **Conclusion:** The montelukast sodium solution is unstable to light, and its degradation rate is significantly affected by the concentration.

Keywords: montelukast sodium; photodegradation reaction; kinetic equation; chemical stability; HPLC

* 通信作者 Tel:(0311) 86265591; E-mail: qingdu2002@sina.com

第一作者 Tel:(0311) 86265629; E-mail: 791476074@qq.com

孟鲁司特钠是一种新型高选择性半胱氨酰白三烯 I 受体拮抗剂,具有抗炎、抗过敏及抗渗出作用,在治疗支气管哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病^[1]、小儿肺炎^[2]、小儿过敏性咳嗽^[3]等疾病方面效果显著。最新研究表明,孟鲁司特钠还可以和其他药物联用,增强

治疗效果^[4-8]。孟鲁司特钠为光敏感化合物,在光线作用下可转变为顺式异构体(图 1)^[9-10],导致药物含量下降,杂质超限。本文从光解动力学角度研究孟鲁司特钠的光降解行为,了解光降解机理,为其制剂工艺改进、产品质量控制以及临床用药安全提供试验基础。

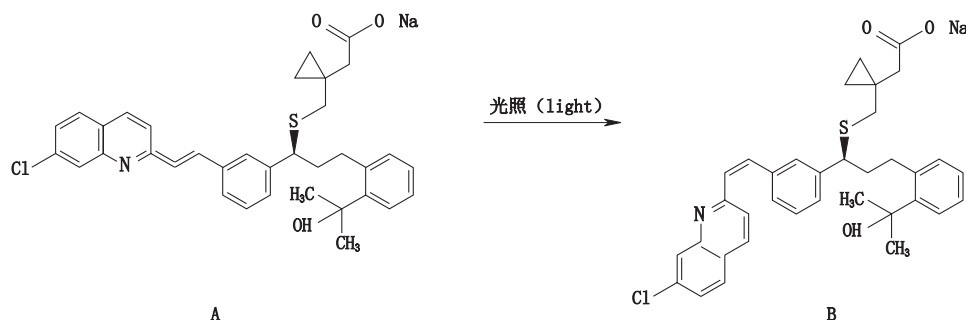


图 1 孟鲁司特钠 (A) 及其光解产物 (B) 结构图

Fig. 1 Structure diagrams of montelukast sodium (A) and its photolysis product (B)

1 仪器与试剂

YP-TSD 型三箱式药品稳定性试验箱(上海林频仪器股份有限公司), FA2104 型电子天平(上海仪器仪表有限公司), LC-20AT 高效液相色谱仪(岛津制作所)。

孟鲁司特钠(中国食品药品检定研究院,批号 100893-200601), 甲醇(色谱纯,天津市康科德科技有限公司), 醋酸铵(分析纯,天津博迪化工股份有限公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱方法的建立

2.1.1 色谱条件 参照文献方法^[10-11],经预试验确定色谱条件:色谱柱为 Ultimate® XB-C₁₈(5 μm, 250 mm × 4.6 mm),流动相为甲醇-醋酸铵缓冲液(pH 3.5)(85:15),检测波长 254 nm,流速 1.5 mL · min⁻¹,柱温为室温,进样量 20 μL。

2.1.2 专属性试验 取孟鲁司特钠溶液及光照后的孟鲁司特钠溶液进样测定,记录色谱图,由图 2 可见,孟鲁司特钠峰与其光解产物峰获得良好分离,分离度 >1.5,表明专属性良好。

2.1.3 线性关系考察 精密称取孟鲁司特钠,用 55% 甲醇水溶液配制成质量浓度为 20、50、100、200、400、500 μg · mL⁻¹ 的系列浓度溶液,依“2.1.1”项下操作,以浓度 C(μg · mL⁻¹)为横坐标,色谱峰面积 A 为纵坐标,进行线性回归,得回归方程:

$$A = 3.42 \times 10^6 C + 1.38 \times 10^5, r = 0.9991$$

表明在 20~500 μg · mL⁻¹ 的浓度范围内,线性关系良好。

2.1.4 精密度试验 按“2.1.3”项下方法配制质量浓度为 200 μg · mL⁻¹ 的孟鲁司特钠溶液 1 份,依“2.1.1”项下条件,连续测定 6 次,结果峰面积的 RSD 为 0.59%,表明本法仪器精密度良好。

2.1.5 回收率试验 精密称取孟鲁司特钠对照品适量,制备低、中、高(100、200、400 μg · mL⁻¹)3 种浓度的溶液,共 9 份,依“2.1.1”项下色谱条件进样测定,进行回收率试验。结果表明,该方法的平均回收率为 99.8%(RSD=1.0%),准确度良好。

2.2 光降解试验

精密称取孟鲁司特钠适量,用 55% 甲醇水溶液配制成质量浓度分别为 100、200、400 μg · mL⁻¹ 的溶液,置暗处备用。将不同浓度的孟鲁司特钠溶液在避光条件下分装于 5 mL 透明西林瓶中,盖紧瓶盖,用封口膜密封,平放于稳定性试验箱托盘内,光源为日光灯,光照强度 4 500 lx,温度控制在(25 ± 0.5) °C,于 0、0.17、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、10 和 12 h 取样,每个时间点取 3 个样品,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定。

2.3 孟鲁司特钠光降解曲线及降解动力学方程

将测得的不同时间 HPLC 色谱图孟鲁司特钠峰面积代入回归方程,计算相应浓度(C),与孟鲁司特钠初始浓度(C₀)的比值(C/C₀)即为孟鲁司特钠剩余百分率(%).以光照时间(t)为横坐标,孟鲁司特

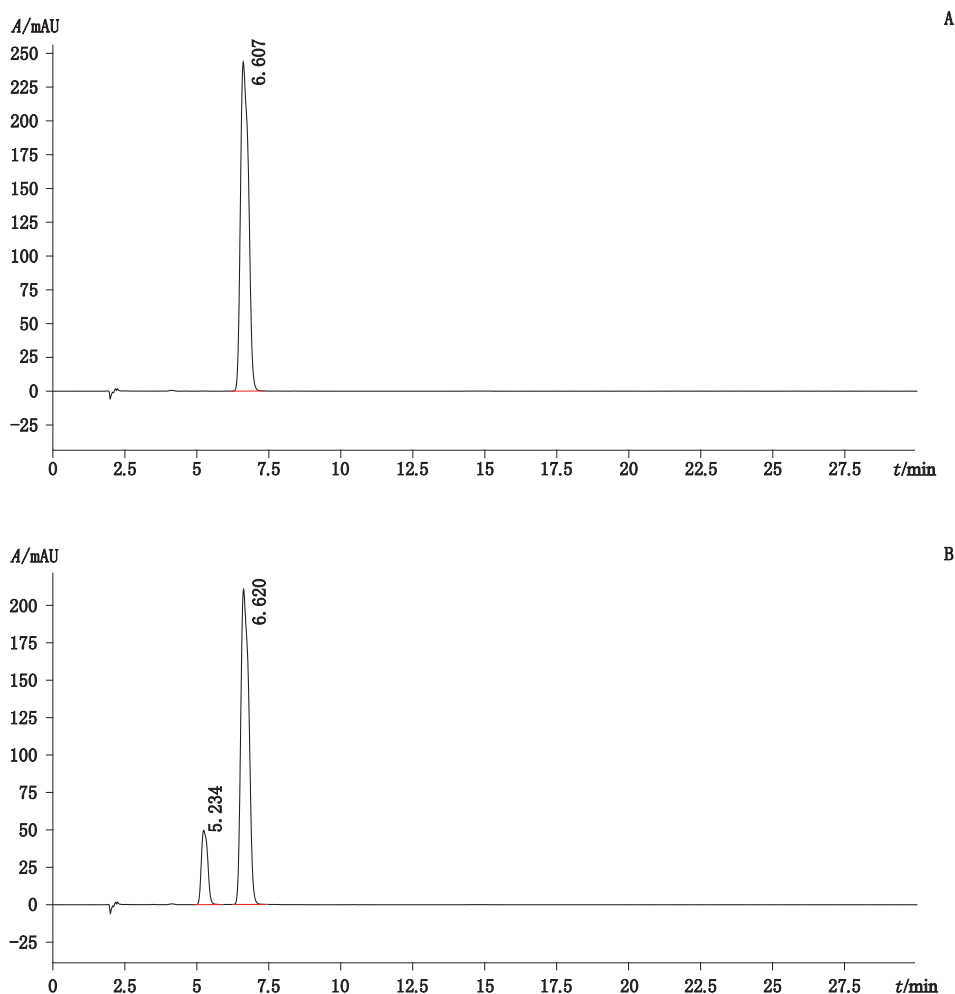


图2 孟鲁司特钠(A)及其光降解产物(B)HPLC色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of montelukast sodium (A) and its photolysis product (B)

钠剩余百分率 ($C/C_0, \%$) 为纵坐标作图, 得到孟鲁司特钠溶液的光降解曲线, 如图3所示。

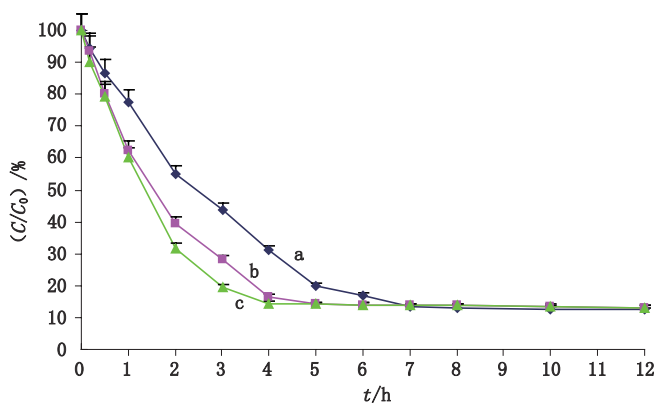
a. 400 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ b. 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ c. 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 图3 孟鲁司特钠溶液光降解曲线 ($n=3$)

Fig. 3 Photodegradation curves of montelukast sodium solution

由图3可见, 随着光照时间延长, 孟鲁司特钠剩余百分率减小。孟鲁司特钠降解速度与初始浓度 C_0 有关, 初始浓度减小, 孟鲁司特钠降解速度加快。各浓度下的孟鲁司特钠降解曲线均分为2个阶段: 第1阶段(剩余百分率 $>15\%$) 孟鲁司特钠降解迅速, 第2阶段(剩余百分率 $<15\%$) 孟鲁司特钠降解缓慢。

将图3的孟鲁司特钠降解曲线分别用零级、一级和二级动力学方程拟合, 结果见表1。

由表1可见, 在第1阶段反应中, 各浓度一级动力学方程拟合的相关系数 r^2 最大 (>0.99), 因此孟鲁司特钠溶液的降解动力学符合一级动力学过程, 其动力学方程及动力学参数见表2, 其中降解速率常数 k 为方程斜率的绝对值, 降解半衰期 $t_{1/2}$ 等于 $0.693/k$ 。

表 1 孟鲁司特钠降解动力学拟合曲线的相关系数 (r^2)Tab. 1 Correlation coefficient r^2 of montelukast sodium degradation kinetics fitting curves

孟鲁司特钠初始浓度 (montelukast sodium C_0)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	反应级数 (reaction order)	第 1 阶段 (first stage) r^2	第 2 阶段 (second stage) r^2
100	0	0.963 1	0.991 9
100	1	0.997 4	0.994 1
100	2	0.962 9	0.995 8
200	0	0.915 3	0.996 3
200	1	0.990 3	0.996 7
200	2	0.962 5	0.997 0
400	0	0.942 1	0.998 5
400	1	0.994 4	0.998 0
400	2	0.944 5	0.997 5

表 2 孟鲁司特钠溶液降解反应动力学方程及参数

Tab. 2 Kinetic equations and parameters of montelukast sodium solution degradation reaction

孟鲁司特钠 初始浓度 (montelukast sodium, C_0)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	一级动力学方程 (first-order kinetic equations)	降解速率常数 (degradation rate constants) $/\text{h}^{-1}$	降解 $t_{1/2}$ (degradation $t_{1/2}$)/h
100	$\ln(C/C_0) = -0.557t + 4.619$	0.557	1.24
200	$\ln(C/C_0) = -0.409t + 4.570$	0.409	1.69
400	$\ln(C/C_0) = -0.297t + 4.611$	0.297	2.33

由表 2 可见,随着溶液初浓度增加,孟鲁司特钠的降解速率常数减小,反应速度减慢,降解半衰期延长。以孟鲁司特钠初浓度对降解半衰期回归,得方程为 $C=0.003\ 6t_{1/2}+0.920\ 0$ ($r^2=0.992\ 0$),说明在 $100\sim 400\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内,孟鲁司特钠初始浓度与降解半衰期呈良好的线性关系。

孟鲁司特钠降解反应的第 2 阶段由于降解速度非常缓慢,反应接近平衡状态,各级动力学方程拟合的相关系数 r^2 均大于 0.99 (见表 1),无法区分反应级数,表明反应已达平衡状态。

2.4 孟鲁司特钠光解物的生成曲线及动力学方程

随着光照时间延长,孟鲁司特钠浓度下降,而光

解物浓度增加。HPLC 色谱图中不同时间光解物峰面积与 12 h 光解物峰面积的比值等于光解物浓度 (C) 与 12 h 光解物浓度 (C_{12}) 的比值,即光解物生成百分率 ($C/C_{12}, \%$)。以光照时间 (t) 为横坐标,光解物生成百分率 ($C/C_{12}, \%$) 为纵坐标作图,得到光解物的生成曲线,如图 4 所示。

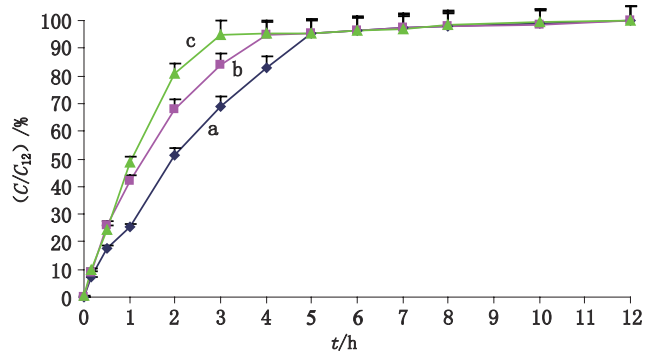
a. $400\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ b. $200\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ c. $100\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 图 4 孟鲁司特钠光解物生成曲线 ($n=3$)

Fig. 4 Generation curve of montelukast sodium photolysis

由图 4 可见,各浓度下对应的光解物生成曲线也分为 2 个阶段,第 1 阶段 ($C/C_{12}<95\%$) 光解物生成速度较快,第 2 阶段 ($C/C_{12}>95\%$) 光解物生成速度减慢,反应趋于平衡。

将图 4 的光解物生成曲线分别用零级、一级和二级动力学方程拟合,结果见表 3。

表 3 光解物生成动力学拟合曲线的相关系数 (r^2)Tab. 3 Correlation coefficient r^2 of photolysis generation kinetics fitting curve

孟鲁司特钠初始浓度 (montelukast sodium C_0)/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	反应级数 (reaction order)	第 1 阶段 (first stage) r^2	第 2 阶段 (second stage) r^2
100	0	0.960 1	0.955 8
100	1	0.561 6	0.954 8
100	2	0.238 0	0.953 7
200	0	0.947 6	0.956 3
200	1	0.472 2	0.954 6
200	2	0.200 5	0.952 8
400	0	0.981 2	0.979 2
400	1	0.527 8	0.977 6
400	2	0.188 9	0.975 9

由表 3 可见,在第 1 阶段反应中,零级反应方程拟合的相关系数 r^2 最大,因此光解物生成的动力学符合零级过程,其动力学方程及参数见表 4,其中光解物生成速率常数为方程的斜率。

表 4 光解物生成反应动力学方程及参数

Tab. 4 Kinetic equations and parameters of photolysis generation reaction

孟鲁司特钠初始 浓度 (montelukast sodium, C_0) / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	零级动力学方程 (zero-order kinetic equations)	光解物生成速率常数 (photolysis generation rate constants) / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
100	$C/C_{12}=32.155 t+7.410 2$	32.155
200	$C/C_{12}=23.518 t+10.375$	23.518
400	$C/C_{12}=19.089 t+6.223 2$	19.089

由表 4 可见,随着孟鲁司特钠溶液初始浓度增加,光解物生成速率常数减小,反应速度变慢。

光解物生成反应的第 2 阶段由于反应速度非常缓慢,各级动力学方程拟合的相关系数 r^2 非常接近(见表 3),因此无法区分反应级数,反应达到平衡状态。

3 结论

孟鲁司特钠在 55% 甲醇水溶液中的光降解速度和光解物顺式异构体的生成速度与孟鲁司特钠初始浓度有关,初始浓度越小,反应速度越快。孟鲁司特钠的光降解反应为一级反应,光解物的生成反应为零级反应。孟鲁司特钠的光降解半衰期与其初浓度呈良好的正相关。

4 讨论

光化反应是由光照引起的化学反应,分子的活化能来源于对光的吸收^[12]。本试验结果显示,孟鲁司特钠溶液的初始浓度增大,药物的降解速度和光解物的生成速度减慢,此结果与其他易光解药物如氟罗沙星^[13]、葫芦素 E^[14] 等的试验结果一致。其原因可能是在光能不变的情况下,浓度增大,溶液中孟鲁司特钠分子的数量增多,单位药物分子接收的光能减少,导致光解反应速度变慢^[15]。

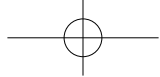
3 种初始浓度的孟鲁司特钠光降解反应均未进行完全,当其降解百分率达到 85% 左右时,降解反应不再继续进行,这可能是由于溶液中光解物的生成抑

制了反应的进行,使之达到平衡状态。

试验中除光照过程外,其他操作如称量、分装等均应在避光条件下进行。光照试验采用西林瓶单剂量分装孟鲁司特钠溶液,避免同一容器在不同时间点多次取样造成甲醇溶液挥发,影响浓度测定的准确性。

参考文献

- [1] 刘锋,钟丽球. 孟鲁司特钠药理作用及临床应用研究[J]. 临床合理用药, 2017, 10(4C): 83
LIU F, ZHONG LQ. Pharmacological action and clinical application research of montelukast sodium[J]. Chin J Clin Rat Drug Use, 2017, 10(4C): 83
- [2] 梅翎. 孟鲁司特钠治疗儿童肺炎支原体感染气道高反应观察[J]. 现代临床医学, 2018, 44(1): 49
MEI L. Observation of montelukast sodium on airway hyperresponsiveness in children with mycoplasma pneumoniae infection[J]. J Mod Clin Med, 2018, 44(1): 49
- [3] 韩疆. 孟鲁司特钠治疗小儿过敏性咳嗽的临床体会[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(1): 92
HAN J. Clinical experience of montelukast sodium in the treatment of allergic cough in children[J]. Chin Med J Met Ind, 2019, 36(1): 92
- [4] 吴清秀. 西咪替丁联合孟鲁司特钠治疗过敏性紫癜患儿的疗效观察[J]. 中国农村卫生, 2018, 20(1): 70
WU QX. Therapeutic effect of cimetidine combined with montelukast sodium in children with henoch-schonlein purpura[J]. Chin Rural Health, 2018, 20(1): 70
- [5] 郑新远, 曲文一. 孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(2): 202
ZHENG XY, QU WY. Observation on efficacy of montelukast sodium combined with salmeterol and fluticasone in treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eval Anal Drug-use Hosp Chin, 2018, 18(2): 202
- [6] 阮仁伟, 陈梅俐, 刘晓玲, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合孟鲁司特钠治疗伴 IgE 升高小儿支气管肺炎的疗效分析[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(1): 90
RUAN RW, CHEN ML, LIU XL, et al. Efficacy of recombinant human interferon $\alpha 2b$ combined with montelukast sodium in the treatment of bronchopneumonia in children with elevated IgE. [J]. J Guangxi Med Univ, 2019, 36(1): 90
- [7] 张媛媛, 贾伟娜. 阿奇霉素联合孟鲁司特钠对支原体肺炎患儿免疫球蛋白、补体水平及炎症因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(2): 289
ZHANG YY, JIA WN. Effect of azithromycin combined with montelukast on immunoglobulin, complement levels and inflammatory factors in children with mycoplasma pneumonia[J]. J



- Clin Pulmon Med, 2019, 24(2): 289
- [8] 尹雁冰. 肺宁颗粒联合孟鲁司特钠治疗老年慢性支气管炎的疗效及对肺功能的影响 [J]. 当代医学, 2019, 25(5): 118
YIN YB. Effect of fei ning granule combined with montelukast sodium on senile chronic bronchitis and its effect on lung function [J]. Contemp Med, 2019, 25(5): 118
- [9] TIWARIA SK, SINGHA DK, LADUMORA MK, *et al.* Study of degradation behaviour of montelukast sodium and its marketed formulation in oxidative and accelerated test conditions and prediction of physicochemical and ADMET properties of its degradation products using ADMET PredictorTM [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 158(9): 106
- [10] MAAFI M, MAAFI W. Montelukast photodegradation: elucidation of Φ -order kinetics, determination of quantum yields and application to actinometry [J]. Int J Pharm, 2014, 471(1-2): 544
- [11] 于广华, 张凤武. 高效液相色谱法测定孟鲁司特钠散的含量 [J]. 黑龙江医药, 2016, 29(1): 18
YU GH, ZHANG FW. Determination of the content of montelukast sodium powder by high performance liquid chromatography (HPLC) method [J]. Heilongjiang Med J, 2016, 29(1): 18
- [12] 李三鸣. 物理化学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 255
LI SM. Physical Chemistry [M]. 7th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 255
- [13] 王君, 李玮, 胡育筑. 氟罗沙星在不同浓度溶液中的光降解动力学 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(8): 1448
WANG J, LI W, HU YZ. Kinetic study on photo-degradation of fleroxacin in different concentration solution [J]. Chin J Pharm Anal, 2012, 32(8): 1448
- [14] 李晓峰, 刘克非, 邓意辉. 浓度、pH 值及溶剂对葫芦素 E 溶液光解速率的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 7(5): 398
LI XF, LIU KF, DENG YH. Effect of concentration, pH and solvent on photolysis rate of cucurbitacin E solution [J]. Chin J Pharm, 2009, 7(5): 398
- [15] 刘国光, 张楠, 张敏利. 4, 4'-二溴联苯在水溶液中光降解的动力学研究 [J]. 环境科学与技术, 2012, 35(12): 92
LIU GG, ZHANG N, ZHANG ML. Photo-degradation kinetics of 4, 4'-dibromobiphenyl in aqueous solution [J]. Env Sci Technol, 2012, 35(12): 92

(本文于 2019 年 9 月 10 日修改回)