

用热分析方法研究药物降解过程及动力学^{*}

林 木 良

(中山大学测试中心, 广州 510275)

摘 要 用热重法 (TG)、微分热重法 (DTG) 和差热分析法 (DTA) 研究药物 Clodronate disodium (氯甲双磷酸钠 $(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) 在空气流中的热氧降解过程和热氧降解动力学, 发现药物热氧降解过程由 4 个紧连步骤组成. 用 Coats-Redfern 方程进行动力学处理, 确定药物热氧降解的表现反应级数分别为 1.1, 1.2, 1.1, 1.3 和反应活化能为 112 kJ/mol, 301 kJ/mol, 217.4 kJ/mol, 108.7 kJ/mol.

关键词 药物, 热氧降解, 热氧降解动力学

分类号 O 642.59

药物的热稳定性和它的热氧降解历程在某种程度上与药物的稳定性有密切关系, 也与药物的存放期有很大关联. 因此, 研究药物的热稳定性和降解历程对药物稳定性和存放期的评价和药物生产决策控制有很大的现实意义和指导意义. 用热重法、微分热重法、差热分析法对药物 Clodronate disodium (氯甲双磷酸钠 $(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 1) 进行研究取得满意的结果. 发现该药物的热氧降解历程分 4 个过程进行. 用 Coats-Redfern 方法对热氧降解过程各步进行动力学计算处理, 得到这 4 个过程的热氧降解级数和活化能.

1 实验部分

1.1 样 品

1 是广州药品检验所提供的药品.

1.2 仪 器

美国 Perkin-Elmer 公司的 TGS-2 热重分析仪、DTA1700 差热分析仪、240B 元素分析仪.

1.3 试 验

各取 6~8 mg 样品分别在 TGS-2 热重分析仪、DTA1700 差热分析仪中以空气流量为 45 mL/min 的气氛, 以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速率, 以 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 为参比进行热失重测定和差热分析测定. 所得的 TG 和 DTG 曲线如图 1 所示, DTA 曲线如图 2 所示.

^{*} 收稿日期: 1997-01-09 林木良, 男, 52 岁, 工程师

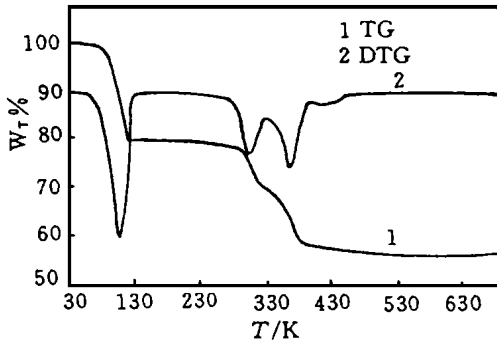


图 1 1 的 TG 和 DTG 曲线图

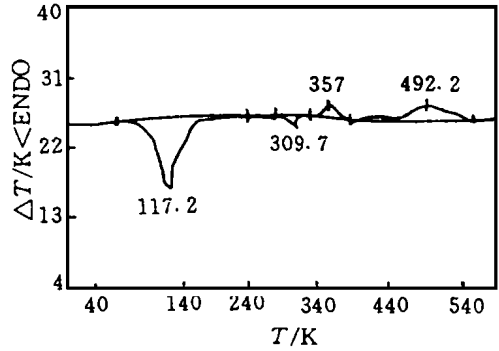
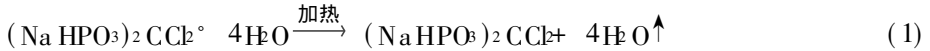


图 2 1 的 DTA 曲线图

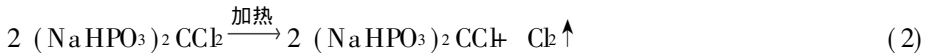
2 结果与讨论

2.1 药物的热氧降解过程

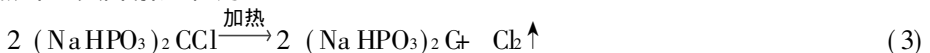
从图 1 和图 2 看到在室温至 238°C 有一个正好是该药物失去 4 个结晶水, 失重量为 19.9% 的失重阶梯和峰温为 117.2°C 的吸热峰. 其降解过程如下:



在 238~343.7°C 有一个药物失去一个 Cl, 失重量为 9.9% 的失重阶梯和峰温为 309.7°C 的吸热峰. 其降解过程为:



接着在 343.7~382.5°C 有一个失重量为 9.93%, 即失去另一个 Cl 的失重阶梯和峰温为 357°C 的放热峰. 其降解过程为:



然后在 382.5~546.7°C 有失去 1 个 C 失重量为 3.22% 的失重阶梯和峰温为 492.2°C 的放热峰. 其降解过程为:



最后剩下的 57.04% 为 2NaHPO₃ 所占的量.

由此可见, 热重分析测定值与理论值是一致的, 如表 1 所示.

表 1 1 的 TG 值和理论值数据

过 程	t / °C	TG / %	
$(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{加热}} (\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl}_2 + 4\text{H}_2\text{O} \uparrow$	室温~ 238	19.91	(19.95)
$2(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl}_2 \xrightarrow{\text{加热}} 2(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl} + \text{Cl}_2 \uparrow$	238~ 343.7	9.90	(9.83)
$2(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl} \xrightarrow{\text{加热}} 2(\text{NaHPO}_3)_2\text{C} + \text{Cl}_2 \uparrow$	343.7~ 382.5	9.93	(9.83)
$(\text{NaHPO}_3)_2\text{C} \xrightarrow[\text{+ O}_2]{\text{加热}} 2\text{NaHPO}_3 + \text{CO}_2 \uparrow$	382.5~ 546.7	3.22	(3.33)
2NaHPO ₃		57.04	(57.07)

括号中为理论值

为了进一步确证, 对该药物进行元素分析, 并与 TG 测定值理论值比较见表 2

表 2 1 的元素分析值和 TG 值理论值

项 目	H	C	O	Cl	P	Na	Na+	P+	Cl+	O
元素分析	2.75	3.31								93.94
TG	2.77	3.22	44.29	19.83	17.16	12.74				94.02
理论值	2.77	3.33	44.34	19.65	17.17	12.75				93.91

2.2 药物的热氧降解动力学

2.2.1 动力学数据处理所用方法 在进行动力学数据处理时使用 Coats-Redfern 方程^[1,2]:

$$\ln [F(\bar{T})] = \ln \left[\frac{AR}{U} E (1 - 2RT/E) \right] - \frac{E}{RT}$$

当反应级数 $n \neq 1$ 时, $\ln [F(\bar{T})] = \ln [(1 - (1 - \bar{T})^{1-n} / T^2 (1 - n)]$

当反应级数 $n = 1$ 时, $\ln [F(\bar{T})] = \ln [- \ln (1 - \bar{T}) / T^2]$

式中, E 为反应活化能, A 为频率因子, U 为升温速率, R 为气体常数, T 为反应程度, T 为绝对温度, 给出不同的 n 值, 用最小二乘法进行线性拟合, 以 $\ln [F(\bar{T})] - 1/T$ 作图得直线, 相关系数最大时的值即为所要求的表观反应级数, 由相应直线的斜率和截距可分别求得热氧降解的反应活化能 E 与反应级数 n .

2.2.2 反应动力学结果 图 3 为在升温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 时, 反应式 (1) 的热氧降解动力学曲线图, 可见线性较好, 相关系数 r 在 0.997 以上, 根据 Coats-Redfern 方程, 求得反应式 (1) ~ (4) 的 n E A 和 r , 列于表 3 中.

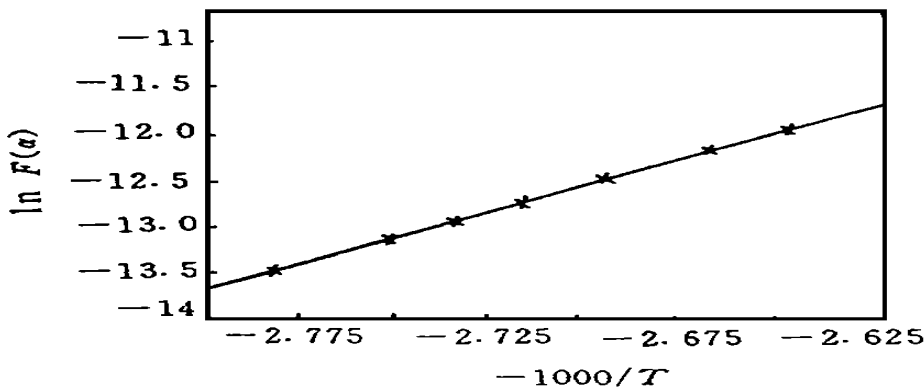


图 3 反应式 (1) 的热氧降解过程的动力学曲线图

表 3 1 热降解动力学参数表

反应式	n	$E / (\text{kJ}^\circ \text{mol}^{-1})$	A	r
1	1	112.0	3.459×10^0	0.999
2	1.2	301.0	2.602×10^{27}	0.999
3	1.1	217.4	1.08×10^0	0.996
4	1.3	108.7	1.665×10^8	0.991

在热氧降解过程中这 4 个以氢键结合的结晶水最先脱出来, 所需的能量也较小即活化能较小. 氯的电负性较大, 它与碳的结合较稳固, 同时当要脱第一个氯时, 整个化合物是处于稳固平衡的低能态所以脱第一个氯时首先需要能量来把这个化合物激活起来使它处于高能态, 另外还需要能量来打断这个碳氯键 (C-Cl), 所以脱第一个氯时所需能量最大, 因此脱第一个氯这一过程求得的活化能最大. 脱第二个氯时, 由于第一个氯的脱掉使整个化合物即处于较高能量的不平衡状态, 使它要向再脱第二个氯趋势进行, 所以脱第二个氯要比脱第一个氯的活化能小. 当脱第二个氯后使整个化合物更处于不稳定的状态, 且磷与碳的键比不上碳氯键稳固, 所以脱掉这个碳所需的能量最小, 故求得的活化能也较小.

参 考 文 献

- 1 神户博太郎编. 热分析. (刘振海译). 北京: 化学工业出版社, 1982. 138
- 2 陈镜泓, 李传儒编著. 热分析及其应用. 北京: 科学出版社, 1985. 126

Study on Degradation Process and Kinetics of Medicine by Thermal Analysis Method

*Lin Muliang**

Abstract DTA, TG, DGT techniques were used to study the thermal oxidation degradation process and kinetics of medicine clodronate disodium $[(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ in air. It has been found that the thermal oxidation degradation process of medicine $(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ is of four steps. Treated with Coats-Redfern equation, we found that the apparent degradation reaction orders are 1, 1.2, 1.1, 1.3 and the reactive energies are 112, 301, 217.4, 108.7 kJ/mol of medicine $(\text{NaHPO}_3)_2\text{CCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Keywords medicine, thermal oxidation degradation, thermal oxidation degradation kinetics

* Instrumentation Analysis and Research Center, Zhongshan University, Guangzhou 510275