

差热分析法测定酮康唑热分解活化能

第二军医大学药学院

赵长文 林锦明

本文报道用差热分析法 (DTA—Differential Thermal Analysis), 以氮气为气氛研究固体酮康唑的热分解反应, 按 Kissinger⁽¹⁾ 法计算该反应的活化能 $E_a = 233.6 \text{ KJ/mol}$ 。用DTA求固体药物热分解动力学参数, 方法简便, 可在较短时间内取得有价值的资料, 而且重复性良好, 是研究固体药物稳定性的有效实验手段。

理论基础

固体酮康唑在 148°C 以上缓慢分解, 颜色由白而逐渐加深, 最后变为黑色, 并伴有刺激性气体产生, 故酮康唑的热分解属于 A固 \rightarrow B固+C气类型的反应。反应速度可用下式表示:

$$\left(\frac{dx}{dt}\right)_T = k_T (1-x)^n \quad (1)$$

式中 x 为固体酮康唑被分解的份数, t 为时间, n 为反应级数, k_T 为恒温 T 时的反应速度常数。根据 Arrhenius 方程

$$k_T = A \cdot e^{-E_a/RT} \quad (2)$$

A 为频率因子, E_a 为实验活化能, R 为气体常数, T 为绝对温度。联立方程①与②

$$\text{得: } \frac{dx}{dt} = A (1-x)^n \cdot e^{-E_a/RT} \quad (3)$$

将③式两边对 t 求导:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\frac{dx}{dt}\right) &= \left[A \cdot \frac{d(1-x)^n}{dt} \right] \cdot e^{-E_a/RT} \\ &+ \left[A (1-x)^n \right] \frac{d e^{-E_a/RT}}{dt} \\ &= \left[A \cdot \frac{d(1-x)^n}{dt} \right] \cdot e^{-E_a/RT} \end{aligned}$$

$$+ \left[A(1-x)^n \cdot e^{-E_a/RT} \right] \cdot \frac{E_a}{RT^2} \frac{dT}{dt} \quad (4)$$

将③式代入④式并设程序升温速率 $\beta = \frac{dT}{dt}$

$$\text{得: } \frac{d}{dt} \left(\frac{dx}{dt}\right) = A \cdot \frac{d(1-x)^n}{dt} \cdot e^{-E_a/RT} + \frac{dx}{dt} \cdot \frac{E_a}{RT^2} \cdot \beta \quad (5)$$

令 T_m 为DTA曲线峰顶温度, 在 T_m 温度时 $\frac{dx}{dt}$ 值为最大⁽¹⁾, 即酮康唑的分解速度最大。

$$\left. \frac{d}{dt} \left(\frac{dx}{dt}\right) \right|_{T=T_m} = 0$$

则⑤式改写为:

$$\begin{aligned} -\frac{A \cdot R}{E_a} \cdot \frac{d(1-x)^n}{dt} \cdot e^{-E_a/RT_m} \\ = \frac{\beta}{T_m^2} \end{aligned}$$

$$\text{或: } \ln \frac{\beta}{T_m^2} = \ln \left\{ -\frac{A \cdot R}{E_a} \left[\frac{d(1-x)^n}{dt} \right] \right\} - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T_m} \quad (6)$$

于是做不同加热速率的DTA曲线, 以 $\ln \frac{\beta}{T_m^2}$ 对 $\frac{1}{T_m}$ 作图得一直线, 由斜率可求热分解实验活化能 E_a 值。

实验与结果

本研究所用的样品固体酮康唑为第二军医大学制品, 全部实验都用同一批样品, 差热分析仪 (CDR-1) 为上海天平仪器厂制造。每次样品量均约 5.9 mg (精密称取)。反应坩埚为铝质圆盘形, 其直径为 5 mm , 深为 2.5 mm , 以 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 为参比物, 以氮气为

* 美国药典1988年版报道酮康唑的熔点为 $148 \sim 152$

气氛, 流量约为40ml/min, 按不同升温速率升温, 同一实验条件的实验均重复4次左右, 各升温速率上酮康唑的DTA曲线见图1, 各实验数据见表1, 根据⑥式, 数据处理见表2, 将表2数据以最小二乘法作直线

回归, 其回归方程式为: $y = 33.6 - 28095x$ 相关系数 $r = 0.992$ 故斜率为 -28095 , 因 $-E_a/R$ 为斜率, 则实验活化能 $E_a = 233.6$ KJ/mol。

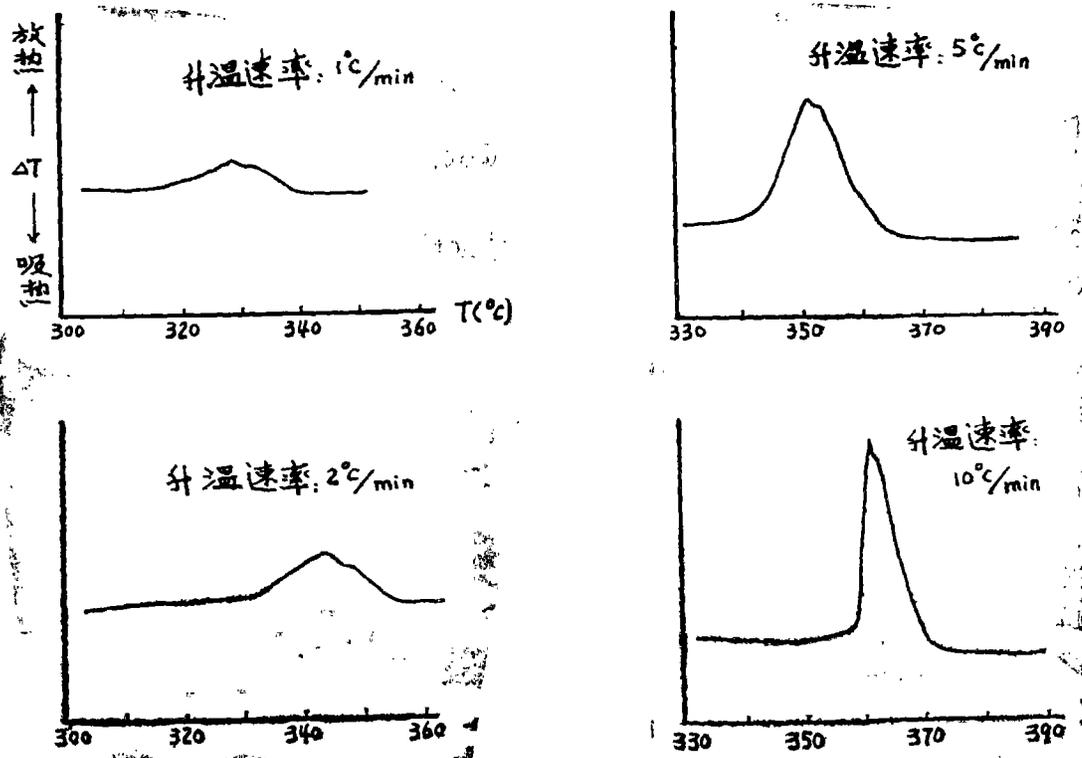


图1 固体酮康唑各升温速率时的DTA图

表1

各升温速率时的峰温及实验条件

升温速率 (°C/min)	DTA 曲线峰峰温 T_m (平均值) (°C)	实 验 条 件		
		气 氛	流 量 (ml/min)	记录纸走速mm/h
1	330.8 ± 1.0	氮 气	40	30
2	344.7 ± 0.5	同 上	40	60
5	351.0 ± 0.5	同 上	40	120
10	362.5 ± 0.5	同 上	40	120

表2 (T_m均化为K)

$\ln \frac{\beta}{T_m^3}$	-12.80	-12.16	-12.26	-10.61
$\frac{I}{T} \times 10^3$	1.656	1.618	1.602	1.573

讨 论

热分析技术近来在国外已相当普及, 已经达到一个新的高潮并具有高速度的发展, 使古老的DTA法实现了定量化。目前广泛应用于无机、有机, 物理化学, 高分子化

学、药学、冶金、硅酸盐,地球化学,催化剂等各个方面。对各种材料的熔点,玻璃化温度,熔化热,汽化热,结晶热,化学反应动力学过程,都能得到较为满意的结果。特别值得注意的是热分析技术在药学领域的发展也是非常令人鼓舞的。它已广泛应用于药物学和制药工业以及药物分析等各个方面。如:

①药物的鉴别和表征、定量和定性分析;②熔点和熔化热的测定(其中的熔点测定,目前美国已把热分析所测的熔点作为药物的熔点标准而载入药典,以淘汰传统的毛细管法);③药物多晶型及晶型转变的研究;④药物结晶水或吸附水的测定;⑤药物的纯度测定;⑥药物赋形剂的筛选及配伍禁忌的指示;⑦药物稳定性的研究;⑧药物热分解温度的测定;⑨栓剂软化温度的测定。因此,热分析技术的前途是广阔的。

用热分析技术测定反应动力学参数,可分为等温法与非等温法二类,前者是在等温条件下进行一系列实验来研究反应速度与机理,后者则是在程序升温条件下,直接从热分析曲线求取反应动力学参数并分析反应机制,所用的方法有热重法,导数热重法,DTA法和DSC法等。用DTA法求反应动力

学参数 Flynn和Wall、Barrall、Blazek与Weendlandt等均已作过报道。⁽²⁾ 尤其值得一提的是Kissinger⁽¹⁾提出的用DTA求活化能的理论和方法,是唯一可以直接求出活化能而且计算比较方便的一种方法,本文的工作也再一次证明Kissinger法简便实用,重复性好。

本文的实验工作求得固体酮康唑热分解活化能为233.6KJ/mol,说明固体酮康唑的化学稳定性是很好的,这为抗真菌药物酮康唑的制剂稳定性提供了理论依据。

DTA是动态温度测定技术,许多实验因素,例如气氛种类,流量、样品颗粒的大小,坩埚的形状,样品的重量等均可影响DTA曲线的峰形和位置。本文工作尽可能使上述因素固定,一台仪器一人操作,且只用一个批号的样品,所以实验的重现性很好。

参 考 文 献

1. Kissinger, H. *Anal Chem* 1957; 29 (11): 1703~1706
2. 郑颀等, *上海第一医学院学报* 1983, 10 (2): 113~117

双波长法测定新洁尔灭制剂的含量

解放军413医院 卞 俊

新洁尔灭溶液是常用的外用消毒剂,用作器械消毒时,常加入亚硝酸钠作防锈剂(1:5)。其含量测定方法有银量法⁽¹⁾、四苯硼钠法⁽²⁾等,笔者根据光谱特点,采用双波长等吸收点法,以排除亚硝酸钠的干扰较准确地测定新洁尔灭含量,结果满意。

仪器与试剂

UV-3000分光光度计(日本岛津公

司)。

751G分光光度计(上海分析仪器厂)。

新洁尔灭,药用原料(上海第十七制药厂)。

亚硝酸钠,化学纯(徐州试剂厂)。

实验方法与结果

一、方法的建立

精密称取新洁尔灭、亚硝酸钠适量,准