

差热分析法测定克霉唑分解反应动力学参数

马萍¹, 王文俭, 李红¹, 苏得森² (1. 第二炮兵总医院药剂科, 北京 100088; 2. 沈阳药科大学物化教研室, 沈阳 110015)

摘要: 目的: 测定克霉唑分解反应动力学参数。方法: 用差热分析(DTA)的方法测定。结果: 克霉唑分解反应的活化能 E 为 $131.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 反应级数 n 为 1.029。结论: DTA 法测定药物的分解反应动力学参数简便易行。

关键词: DTA; 分解反应; 动力学参数; 克霉唑

中图分类号: O657.99 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2001)-03-0153-02

Determination of the kinetics parameters of decomposition reaction of clotrimazole by DTA

MA Ping¹, WANG Wen-jian¹, LI Hong¹, SU De-sen² (1. Department of Pharmacy, General Hospital of Rocket Forces, PLA, Beijing 100088, China; 2. Department of Physical Chemistry, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To determinate the kinetics parameter of decompose reaction of clotrimazole. **METHODS:** DTA. was Used. **RESULTS:** The Energy and Progression of decompose reaction of clotrimazole are $131.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ and 1.029 respectively. **CONCLUSION:** DTA is a simple and easy method to determinate the kinetics parameter of decompose reaction.

KEY WORDS: DTA; decompose reaction; kinetics parameter; clotrimazole

差热分析(DTA)是热分析领域的三大支柱之一,它在药物制剂的处方前研究中有广泛的应用,如用于考察药物与辅料之间的配伍变化,用于固体药物的稳定性预测等^[1]。本文将 DTA 法应用于克霉唑分解反应动力学参数的测定,现将实验结果报告如下。

1 试验仪器与材料

CDR-1 差热分析仪(上海天平仪器厂);克霉唑(mp 143.4℃)

2 实验方法与结果

在不同的升温速率下,取克霉唑约 10mg 装入铝坩埚,以空的铝坩埚为参比物,气氛为空气,测定克霉唑的 DTA 曲线,图略。数据记录处理见表 1。

表 1 DTA 法测定克霉唑分解反应动力学参数的试验数据

$\beta/^\circ\text{C}/\text{min}$	$T_m(\text{K})$	$1/T_m(10^3)$	$\ln\beta/T_m^2$	纸速 mm/h
2	529.4	1.889	-11.85	30
5	546.4	1.830	-11.00	60
10	559.4	1.778	-10.35	120
20	571.4	1.750	-9.70	600
40	585.4	1.708	-9.01	1200

以 $\ln\beta/T_m^2$ 对 $1/T_m$ 作图得直线 $\ln\beta/T_m^2 = 17.875 - 15761.02/T_m$, $r = -0.9993$ 则 $\ln AR/E = 17.878$ $\text{slope} = -E/R = -15761.02$

$$E = -R \times \text{slope} = 131.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \quad A = 9.16 \times 10^{11}$$

选 $\beta = 40^\circ\text{C}/\text{min}$ 的 DTA 曲线计算反应级数,
 $S = 6/9 = 2/3 \quad n = 1.26S^{1/2} = 1.029$

3 讨论

3.1 DTA 应用于药物动力学研究的原理如下^[1]: 当待测样品发生反应时,样品的热容和其他热学性质发生变化,这种热效应反映在差热曲线上就出现转折或极大峰。若加热速度恒定,则极大峰的温度就是反应进行最快的温度 T_m 。当其他实验条件保持不变时,曲线极大峰的位置随着不同的加热速度而改变,这表明受温度控制的峰的变化可用来确定反应级数和活化能,公式阐述如下:

药物 S = 产物 S2 + 产物 G

热降解动力学方程: $dx/dt = k(1-x)^n$

$$k = Ae^{-E/RT} \quad dx/dt = Ae^{-E/RT} \cdot (1-x)^n$$

式中 dx/dt 为反应速率; x 为药物的降解分数; n 为反应级数; A 为频率因子; E 为活化能。

根据 DTA 曲线求得最大反应速率 dx/dt 时的峰顶 T_m , 依据 $\ln\beta/T_m^2 = \ln AR/E - E/RT_m$, β 为升温速率。

以 $\ln\beta/T_m^2$ 对 $1/T_m$ 作图为直线, $\text{slope} = -E/R$, 则 $E = -R \times \text{slope}$, (下转第 165 页)

表 2 不同产地红曲霉的相似矩阵

	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X10	X11	X12	X13	X16	X18
X1	1.00													
X2	0.63	1.00												
X3	0.93	0.63	1.00											
X4	0.95	0.67	0.95	1.00										
X5	0.97	0.68	0.97	0.98	1.00									
X6	0.97	0.68	0.97	0.98	1.00	1.00								
X7	0.97	0.68	0.97	0.98	1.00	1.00	1.00							
X8	0.85	0.63	0.82	0.82	0.89	0.89	0.86	1.00						
X10	0.83	0.64	0.83	0.85	0.86	0.86	0.86	0.94	1.00					
X11	0.95	0.66	0.98	0.97	0.98	0.98	0.98	0.90	0.84	1.00				
X12	0.72	0.53	0.69	0.72	0.73	0.73	0.73	0.66	0.67	0.71	1.00			
X13	0.79	0.50	0.76	0.76	0.77	0.77	0.77	0.73	0.71	0.78	0.90	1.00		
X16	0.79	0.60	0.79	0.78	0.79	0.83	0.79	0.75	0.73	0.81	0.75	0.85	1.00	
X18	0.41	0.30	0.38	0.39	0.43	0.43	0.43	0.33	0.38	0.41	0.44	0.48	0.49	1.00

3 讨论

红曲霉属真菌的分类、名称及其与商品红曲药材的关系一直比较混乱,新种不断出现和学名更迭更增添了分类与鉴定的困难。因此,基于 RAPD 多态性分析的数值分类将从分子水平上为揭示红曲霉属遗传背景差异及为系统分类鉴定提供更有力的现代研究手段和支持依据。

RAPD 多态性聚类分析结果与经典分类具有很大的吻合度,说明 RAPD 分析具有很好的重现性和可靠性,可作为真菌系统分类客观而有效的手段之一,对某些分类学混乱和争议能做出更为明确和自然的处理。

利用 RAPD 指纹图谱所建立的聚类系统树所反映的种间关系与经典形态分类又有一定的差异,如 RAPD 多态性提示 X₄ 和 X₁₈ 一样与其它产地的几种红曲霉的遗传距离较远,应为不同种;而依经典形态学观点, X₁₈ 与其它几种红曲霉不同种,而 X₄ 与其它产地的几种红曲霉同种。造成这种现象的原因是与不同分类水平相关的。传统分类是以几个主要的形态特征为依据,而控制这几个形态特征的基因在整个遗传信息中所占的比例较小。RAPD 分析则

是通过多个不同的引物给出覆盖整个基因组的多态性信息,并且是直接 DNA 分子中检测碱基序列的变化,因此以形态为依据的分类系统与以 DNA 水平为依据的分类结果就不可能完全吻合,这也提示了 RAPD 分析最好与包括形态学在内的其它分类方法相结合,以提高分类的客观性、真实性和正确性。

参考文献:

- [1] 宋洪涛, 宓鹤鸣, 郭 涛. 中药红曲的研究进展[J]. 药学实践杂志, 1999, 17(3): 172.
- [2] 邢旺兴, 宓鹤鸣, 田 靓, 等. RAPD 技术及其在生药学研究中的应用[J]. 解放军药学学报, 1999, 15(3): 25.
- [3] Williams JGK, Kubelik AR. DNA polymorphism amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers[J]. Nucleic Acids Res, 1990, 18(22): 6531.
- [4] 李增智, 黄 勃, 樊美珍, 等. 利用 RAPD-PCR 检测三种白僵菌及球孢白僵菌种内变异[J]. 菌物系统, 1998, 17(2): 185.
- [5] Birch M, Anderson MJ, Denning WD. Molecular typing of Aspergillus species[J]. J Hospit Infect, 1995, 30(2): 339.
- [6] Murray MG, Thompson WF. Rapid isolation of high molecular weight plant DNA[J]. Nucleic Acids Res. 1980, 8(7): 4321.
- [7] 邢旺兴, 尹 茶, 宓鹤鸣, 等. 中药红曲基原真菌的高效毛细管电泳色谱法鉴别[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(1): 59.

收稿日期: 2001- 02- 27

(上接第 153 页)

$\ln A = \ln \beta / T_m^2 - \ln R / E + E / RT_m$, 可求得频率因子 A, 这样由 Arrhenis 公式 $k = Ae^{-E/RT}$, 求出任一温度下的 k 值。

反应级数与 DTA 峰形有关, 反应级数小, 峰形对称性也小, 从而提出了峰形指数的概念, 其定义为 DTA 曲线峰拐点处切线斜率之比: 峰形指数 $S = \text{左半峰宽} / \text{右半峰宽}$

峰形指数是反应级数的函数, 存在以下关系式:
 $S = 0.63n^2$

则 $n = 1.26S^{1/2}$

3.2 通过本试验体会到, DTA 法测定药物的分解反应动力学参数, 比用经典恒温法简便易行, 需要的数据少, 因而 DTA 在新药处方前的研究中是一种很有用的测试手段, 国内外已有药厂将其作为原辅料常规的定性方法。

参考文献:

- [1] 郑俊民, 李启先, 丁平田, 等. 经皮给药新剂型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 205.
- [2] 苏得森. 物理药剂学[M]. 沈阳: 沈阳药科大学出版社, 1994. 110~ 112.

收稿日期: 2000- 11- 23