

喹诺酮类(吡哌酸、诺氟沙星)药物的 热分解特性研究^{*}

甄宝勤, 朱小梅, 韩 森

(陕西理工学院 化学系, 陕西 汉中 723000)

[摘 要] 分别采用差示扫描量热法(DSC)、热重法(TG)和微分热重法(DTG), 研究了喹诺酮类(吡哌酸、诺氟沙星)抗菌药的热分解动力学过程, 计算了其热分解动力学参数——活化能(E), 分析了其热分解机理, 并剖析了喹诺酮类药物有机结构上的差异。

[关键词] 差示扫描量热法(DSC); 热重法(TG); 微分热重法(DTG); 热分解特性; 吡哌酸; 诺氟沙星

[中图分类号] O 657. 99; R 914 5 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9387(2004)09-0131-04

随着热分析仪研发水平的提高, 热分析(TA)已成为与四大光谱并列且互为补充的一种仪器分析方法。用该方法研究药物日益受到人们的重视^[1,2]。喹诺酮类抗菌药是DNA 螺旋酶抑制剂, 影响DNA 的正常形态和功能。目前, 对喹诺酮类药物的研究报道较多, 但多集中于质量分析、质量控制、药物效能等方面, 在分析方法上主要有液相色谱法、分光光度法, 包括紫外、可见、荧光光谱以及极谱法、吸附伏安溶出法等^[3,4], 对其热分解特性的研究还不多见^[5]。因此, 本文用差示扫描量热法(DSC)、热重法(TG)及微分热重法(DTG), 研究了氮气条件下吡哌酸(PPA)、诺氟沙星(NFLX)的热分解机理及其稳定性, 并根据热重曲线结果计算出了热分解反应表观活化能^[6,7], 以期喹诺酮类药物的正确合理使用提供参考。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

吡哌酸、诺氟沙星均由中国药品生物制品检定所提供, 其纯度符合中国药典2000年版(II)标准。

STA 449C 热分析仪, 德国NETZSCH 公司出品。

1.2 试验方法

试验条件: DSC, DTG, TG 曲线以 Al_2O_3 为参照物, 试验在 N_2 气中(N_2 气流速为30 mL/min)进行,

样品池为pan Pt-Rh, 升温范围25~ 800 , 控制升温速率10 K/min。

试验方法: 试验时取7.585 mg 吡哌酸, 15.180 mg 诺氟沙星, 将样品研磨成细粉, 分别置于pan Pt-Rh 中, 按试验条件程序升温。

2 结果与分析

2.1 DSC 热分解曲线特征

吡哌酸标准品的热分解曲线(图1)在25~ 350 内有2 个特征吸热峰, 其吸热峰对应的温度为102.1 和255.7 。

诺氟沙星标准品的热分解曲线(图2)在25~ 350 也有2 个特征吸热峰, 其吸热峰对应温度分别为95.7 和225.1 , 但在95.7 时吸热峰为双头峰。

2.2 TG, DTG 曲线与热分解机理热稳定性研究

以10 K/min 升温速率测得吡哌酸的失重曲线见图1。图1 结果表明, 吡哌酸失重温度在25~ 800 有3 个特征失重阶段, 其失重率分别为13.29%, 53.93% 和31.27%。综合DSC, TG, DTG 3 种热分解曲线, 其特征峰热分解机理可能为: 在第一失重阶段, 表明吸热脱去3 分子结晶水, 其实际失重率为13.29% (理论失重率为15.11%); 在第二失重阶段, 当温度升至吡哌酸的熔点255.7 (理论熔点为251~ 256)时, 首先吡哌酸分子发生离解, C-N 键断裂, 分解为喹诺酮母体分子和侧链断裂的哌嗪环、羧

* [收稿日期] 2004-03-16

[基金项目] 陕西理工学院重点学科分析化学建设项目(2000); 陕西理工学院重点课程有机化学建设项目(2002)

[作者简介] 甄宝勤(1962-), 男, 陕西千阳人, 实验师, 主要从事物理化学研究。

[通讯作者] 朱小梅(1956-), 女, 陕西榆林人, 副教授, 主要从事有机化学研究。

基和乙基, 然后进行热分解, 其实际失重率为 53.93% (理论失重率为 54.01%); 第三放热阶段, 实际

失重率为 31.27% (理论失重率为 32.45%), 其分解失重过程如图3所示。

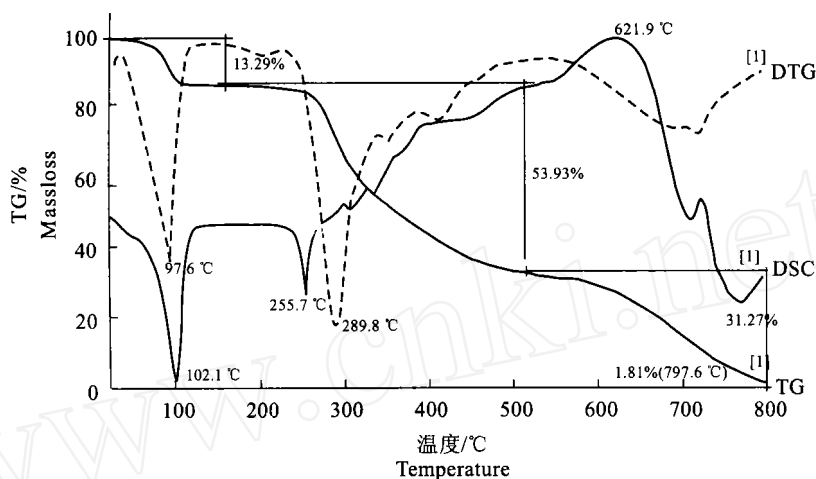


图1 吡哌酸DSC-TG-DTG 曲线图

Fig 1 DSC-TG-DTG curves of PAA

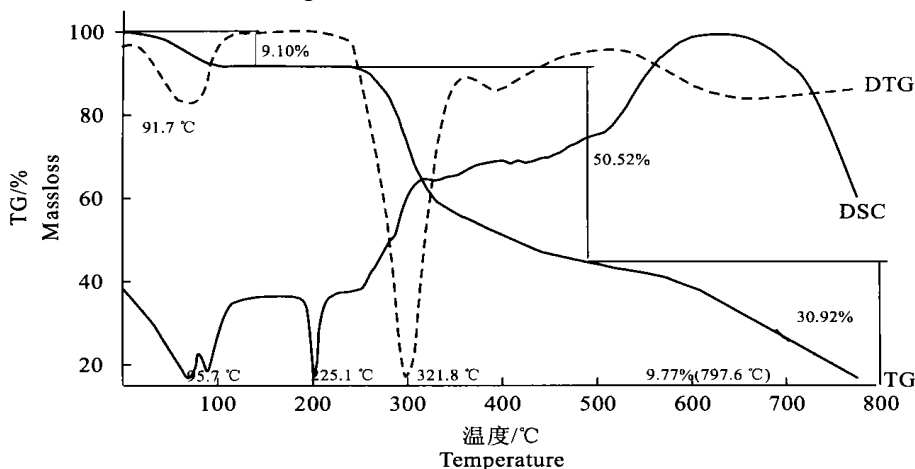


图2 诺氟沙星DSC-TG-DTG 曲线图

Fig 2 DSC-TG-DTG curves of NFLX

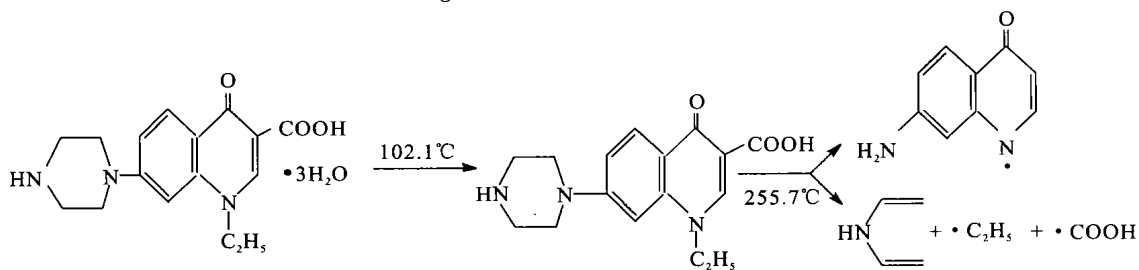


图3 吡哌酸(PPA)的热降解反应式

Fig 3 The reaction fomulation of thermal decomposition by PPA

图2表明, 诺氟沙星失重温度在25~ 800 有3个特征失重阶段, 其失重率分别为9.10%, 50.52%和30.92%。综合DSC, TG, DTG 3种热分解曲线, 其特征峰热分解机理可能为: 在第一失重阶段, 吸热使其分子中的C- N 键断裂, 脱去乙基

(- C₂H₅), 其实际失重率为9.10% (理论失重率为9.06%); 在第二失重阶段, 当温度升至诺氟沙星的熔点225.1 (理论熔点218~ 224)时, 氟代喹诺酮分子离解, 侧链哌嗪环破裂和羧基断裂脱去, 其实际失重率为50.52% (理论失重率为48.45%); 第三

放热阶段, 实际失重率为30.92% (理论失重率为31.34%), 其分解失重过程如图4所示。

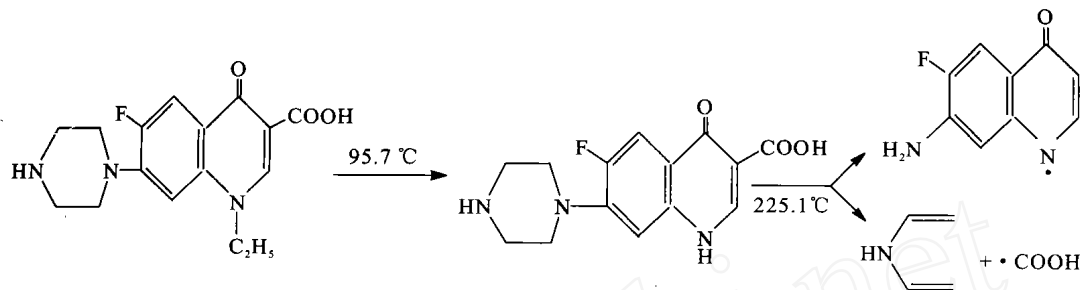


图4 诺氟沙星(NFLX)的热降解反应式

Fig. 4 The reaction fomulation of thermal decomposition by NFLX

2.3 PPA, NFLX 热分解动力学分析^[6,7]

应用Freeman-Carroll方法计算吡哌酸(PPA)、诺氟沙星(NFLX)第二步特征热分解动力学参数, 设其热分解动力学机理函数为 $f(\alpha) = (1 - \alpha)^n$, 由Freeman-Carroll方法可得方程式(1), (2)。

$$\ln(d\alpha/dt) + E/RT = \ln A + n \ln(1 - \alpha), \quad (1)$$

$$\Delta \lg(d\alpha/dt) / \Delta \lg(1 - \alpha) = -E/4.575 \times$$

$$[\Delta(1/T) / \Delta \lg(1 - \alpha)] + n_0 \quad (2)$$

式中, α 为 t 时刻物质已反应的质量分数; R 为气体常数; T 为绝对温度; E 为活化能; A 为指前因子; n 为反应级数, 以 $\Delta \lg(d\alpha/dt) / \Delta \lg(1 - \alpha)$ 对 $\Delta(1/T) / \Delta \lg(1 - \alpha)$ 作图, 应为一一直线, 采用图1, 2中提供的试验数据, 采用最小二乘法线性回归, 求得活化能(E)和动力学方程式(k), 结果见表1。

表1 吡哌酸(PPA)、诺氟沙星(NFLX)热分解动力学参数

Table 1 The results of thermal decomposition kinetics of PPA and NFLX

药物 Drugs	升温速率/ ($^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$) Speed of heating	气氛 Gas of environment	$E / (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	相关系数 Coefficient r	动力学方程式 Equation of kinetics k
吡哌酸 Pipemidic acid	10	N_2	187.74	0.9852	$2.98 \times 10^3 [\exp(-187.74/RT)]$
诺氟沙星 Norfloxacin	10	N_2	141.23	0.9799	$1.89 \times 10^3 [\exp(-141.23/RT)]$

3 讨论

通过对吡哌酸(PPA)和诺氟沙星(NFLX)分子结构的分析认为, 诺氟沙星是吡哌酸的氟代衍生物, 其结构上有相似性, 按照构效关系原理其热分解过程也具有相似性。试验证实, 由于C-N键能较弱, 当温度升高时首先断裂, 达到熔点时分子随之离解。其热分解机理与文献[5]相似, 但由于热解气氛不同, 其热分解失重率也不同。诺氟沙星是在吡哌酸分

子中引入氟原子后的产物, 由于氟原子极强的电负性改变了原吡哌酸分子中的内部电子分布密度, 不仅提高了原分子的活性, 而且提高了化合物的脂溶性, 使得成为新药物的诺氟沙星具有较吡哌酸更好的药效, 即实现了第三代喹诺酮类药物具有用量少、疗效高、毒性低的特点。并且诺氟沙星分子的熔点降低, 使分子的热稳定性降低, 热分解活化能也随之降低。说明采用热分析研究药物热分解机理和稳定性, 对于药物的研发是一种较好的方法^[8,9]。

[参考文献]

- [1] 陆振荣 热分析在药物分解动力学中的应用进展[J]. 药物分析杂志, 2003, 23(增刊): 160
- [2] 杨腊虎 热分析在药物检验中的应用[J]. 药物分析杂志, 2003, 23(增刊): 174-177
- [3] 李眉 氟喹诺酮类药物分析方法的进展[J]. 药物分析杂志, 1998, 18(6): 412-417
- [4] 胡昌勤, 谷道昭, 常桂兰, 等. 喹啉羧酸类喹诺酮抗生素的光促反应特征[J]. 药学报, 1999, 34(11): 848-853
- [5] 张健, 陈栋华, 袁誉洪, 等. 喹诺酮类药物的热稳定性及其热分解非等温动力学研究[J]. 药学报, 2000, 35(6): 445-450
- [6] 冯仰婕, 邹文樵. 应用物理化学实验[M]. 北京: 高等教育出版社, 1990 169-175
- [7] 徐芬, 孙立贤, 谭志诚, 等. 阿司匹林的热解机理及动力学研究[J]. 物理化学学报, 2004, 20(1): 50-54
- [8] 朱小梅, 韩森, 甄宝勤. 热分析氨基甲酸酯类驱虫药剂的研究[J]. 药物分析杂志, 2003, 23(增刊): 181-182
- [9] 陈少良, 黎利, 黎健智. 热分析法检验安乃近片[J]. 药物分析杂志, 2003, 23(1): 71-73

Studies on the thermal decomposition characteristics of Quinolone drugs of P ipem idic A cid and Norfloxacin

ZHEN Bao-qin, ZHU Xiao-mei, HAN Sen

(Department of Chemistry, Shaanxi University of Technology, Hanzhong, Shaanxi 723001, China)

Abstract: The thermal characteristics of Quinolone drugs of P ipem idic A cid and Norfloxacin were analyzed by DSC (differential scanning calorimetry), TG (thermogravimetry), DTG (differential thermogravimetry). The thermal kinetic parameter-energy of activation (E) was calculated as well. The thermal decomposition characteristics and the difference of Quinolone drugs in organic structure were analyzed as well.

Key words: DSC; TG; DTG; thermal decomposition characteristics; P ipem idic A cid; Norfloxacin

(上接第130页)

M ix design and application of high performance concrete (HPC) double-combined w ith silica fum e and fly ash

MA Shao-jun, YAO Ru-fang, L I Guang-yu, CAO Si-wei

(College of Water Resources and Architectural Engineering, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: On the basis of experiment, the influence of silica fume, fly ash, and admixture on strength, workability, and durability of concrete is studied. By means of double-combination with silica fume and fly ash, C70 high performance concrete is produced successfully. And the best parameter C70 is established. The results show that compressive strength, standard deviation, and coefficient variation of concrete (90 d) is 79.9 MPa, 6.3, 0.08, and 93.4% in the condition of silica fume 17 kg/m^3 , fly ash 83 kg/m^3 , and water-reducing agent 8.6 L/m^3 , $VZ 3.0 \text{ L/m}^3$. At the same time, it achieves a series of high performance, such as permeability resistance, freeze-thaw resistance, abrasion and cavitation resistance, as well as perfect workability and fluidity.

Key words: silica fume; fly ash; techniques double-combination; high performance concrete (HPC)