

米力农的热稳定性研究

王 昉¹, 盛沈俊^{1,2}, 赵定勇², 王晓姝³, 陈华明⁴

(1. 南京师范大学分析测试中心, 江苏 南京 210023)
(2. 南京师范大学化学与材料科学学院, 江苏 南京 210023)
(3. 苏州大学司法鉴定所, 江苏 苏州 215000)
(4. 南京康然医药科技有限公司, 江苏 南京 210028)

[摘要] 利用热重分析技术研究了米力农药物在氮气气氛下的热分解动力学, 采用 Flynn-Wall-Ozawa 法和 Kissinger 法, 计算了该药物的热分解反应活化能 E 和指前因子 $\ln A$, 并进行了比较. 结果表明, Flynn-Wall-Ozawa 法和 Kissinger 法计算所得活化能比较接近, 米力农药物的平均活化能为 165.69 kJ/mol, 指前因子 $\ln A$ 为 32.44 s⁻¹, 热解反应级数为 $n=1.00$. 并推断了米力农药物在室温 298.15 K 下的存放有效期为 4 年. 热重分析法可以便捷、科学、经济地预测药物的稳定性和贮存期, 为该药物的生产与评价提供参考依据.

[关键词] 米力农, 热重分析, 热稳定性, 动力学

[中图分类号] O642.3 [文献标志码] A [文章编号] 1001-4616(2013)03-0053-04

Study of the Thermal Stability of Milrinone

Wang Fang¹, Sheng Shenjun^{1,2}, Zhao Dingyong², Wang Xiaoshu³, Chen Huaming⁴

(1. Analysis and Testing Center, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)
(2. School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)
(3. Institute of Forensic Sciences, Soochow University, Suzhou 215000, China)
(4. Chemzam Phamtech Co. Ltd, Nanjing 210028, China)

Abstract: Thermogravimetric analysis (TGA) was used to study the thermal decomposition kinetics of Milrinone in the nitrogen atmosphere. The thermal decomposition kinetic parameters of activation energies (E) and pre-exponential factors ($\ln A$) of Milrinone were calculated by the Flynn-Wall-Ozawa method and Kissinger method. The results showed that the activation energy E_a of the drug that calculated by the two methods were similar. The average activation energy E_a was 165.69 kJ/mol, pre-exponential factors $\ln A$ was 32.44 s⁻¹, the reaction order of the thermal decomposition of Milrinone was 1.00. The store period of this drug was four years under 298.15 K. The thermalgravimetric analysis is a rapid, convenient and feasible method for discussing the stability and the store period of the drug, and the results of this experiment provide a reference for production and appraisal of Milrinone drug.

Key words: Milrinone, TGA, stability, kinetics

药物米力农(Milrinone)又名米利酮, 化学名 2-甲基-6-氧-1,6-二氢(3,4'-双吡啶)-5-甲腈, 其分子结构式见图 1 所示, 是一种非洋地黄强心苷、非儿茶酚类的正性肌力药物. 它能选择性地抑制心肌细胞内的磷酸二酯酶Ⅲ, 改变细胞内外钙离子的运转, 增强心肌收缩力, 而且由于毒性小、副作用轻微, 在美国等国家, 静脉注射米力农已被用于改善心力衰竭患者的心脏功能, 并在术前、术后用于心外科手术患者^[1-2]. 有关米力农药物的制备与临床应用研究的文献报道较多^[3-5], 但未见有关该药物的热稳定性及热分解动力学方面的研究报道. 而进行米力农药物的热解动力学的研究, 对其临床应用、药物稳定性与有效期的评价以及生产质量控制等方面具有十分重要的指导意义.

本文通过对米力农药物进行热重分析, 采用 Kissinger 法和 Flynn-Wall-Ozawa 法计算其动力学参数, 推

收稿日期: 2013-04-01.
基金项目: 江苏省高校自然科学基金(09KJD350001)、江苏省生物医药测试服务平台(BM2007132)资助.
通讯联系人: 王昉, 高级实验师, 研究方向: 仪器分析. E-mail: wangfang@njnu.edu.cn

断该药物的热分解过程、机理与稳定性,并推导了室温下保存药物的有效时间.

1 实验部分

1.1 仪器与试药

美国 PE 公司产 Pyris 1 TGA 热重分析仪,德国 Netzsch 公司产 STA 409PC 同步热分析仪和 QMC 403C 质谱仪.

米力农对照品由南京康然医药科技有限公司提供,其分子结构式如图 1 所示,含量 99.7%.

1.2 实验条件

热重分析(TGA):称取 6 mg 左右米力农药物试样,在流速为 100 mL/min 氮气气氛下分别以 5 K/min、10 K/min、20 K/min、40 K/min 的升温速率从 303.15 ~ 873.15 K 进行实验,见图 2 所示.

热重-质谱联用(TG-MS):称取 6 mg 左右米力农药物试样,在流速 30 mL/min 氩气气氛下以 10 K/min 的升温速率从 303.15 ~ 873.15 K 进行实验,见图 3 所示.

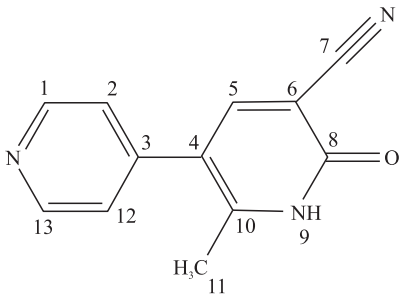


图 1 米力农的结构式
Fig.1 Chemical structure of Millrinone

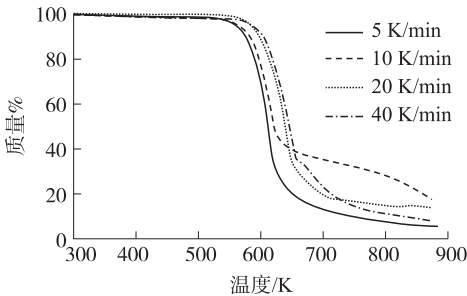


图 2 不同升温速率下 TGA 的曲线图
Fig.2 TGA curves at different heating rates

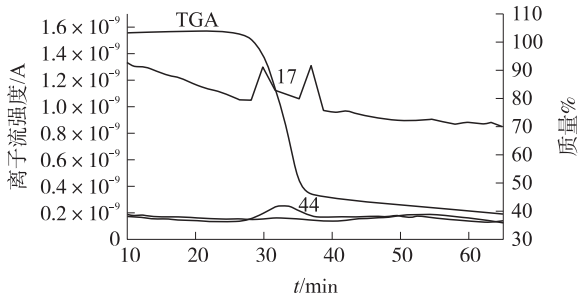


图 3 升温速率为 10 K/min 时,米力农药物的热重曲线
和其主要气体产物的质谱-时间曲线
Fig.3 TGA curve and MS-t curves of primary gas products of
Millrinone drug at a heating rate of 10 K/min

2 结果与讨论

2.1 米力农药物的热分解过程

由 TGA 实验结果表明,随着升温速率的增加,热重曲线往高温方向移动,但升温速率对总失重率影响不大.米力农试样在 378.15 K 之前只有少量的低沸点物质失去,总含量低于 2%. 试样发生全面分解的起始分解温度为 586.15 K,并且只有一个明显的分解台阶,表明该物质在氮气氛下的分解是一步完成的.

2.2 米力农药物热分解主要气体产物的质谱分析

采用 TG-MS 联用仪,对米力农热分解的主要气体产物进行了跟踪测定. 为了避免氮气对检测产物的影响,本实验我们采用氩气气氛. 如图 3 所示,在质谱中检测到质荷比为 17、44 和 16 的离子,它们分别归属的可能气体产物为 NH₃、CO₂ 和 CH₄.

2.3 米力农药物的热分解动力学参数测定^[6-8]

根据非等温动力学理论并结合 Arrhenius 方程,物质的热分解动力学通常用下式表示:

$$\frac{d\alpha}{dT} = \frac{A}{\beta} \exp(-E/RT) (1-\alpha)^n, \tag{1}$$

其中,α 为失重率,即样品在时间 t 时已经反应的分率;β 为升温速率, K/min; A 为指前因子, s⁻¹; E 为活化能, kJ/mol; R 为气体常数, 8.315 J/(mol·K).

式(1)通常为热分解动力学的基础,采用不同的数学处理方法,就会得到不同热分解动力学计算方法. 本文采用 Kissinger 法和 Flynn-Wall-Ozawa 法分别进行计算.

2.3.1 Flynn-Wall-Ozawa 法

Flynn-Wall-Ozawa 方程为:

lgβ=lg(AE/((RG(α))-2.315-0.4567E/RT)), (2)

用此方程式处理数据时分为两种方式. 方法一是在固定转化率条件下,即当 α 一定时,G(α) 也一定,即 lg(AE/RG(α))为常数,那么 lgβ-1/T 也呈直线关系,由此可求出某 α 对应的表观活化能 E,见表 1 所列和图 4 所示,计算得到米力农药物的表观活化能为 166.90 kJ/mol;方法二是用 T_p 代替上式中的 T,即因为不同加热速率下峰值温度处的转化率不相同,因此用 lgβ 对 1/T_p 作图只能得到一条曲线,从直线的斜率求出活化能代表整个反应阶段的平均活化能 E,见表 2 所列,其表观活化能为 172.46 kJ/mol.

表 1 固定转化率条件下,Flynn-Wall-Ozawa 法的活化能计算值

Table 1 Activation energy of the drug by the Flynn-Wall-Ozawa method for the given degree of conversion

T/K						相关系数 r
α	β=5 K/min	β=10 K/min	β=20 K/min	β=40 K/min	E/(kJ·mol ⁻¹)	
0.1	575.55	582.20	598.12	603.27	183.710	0.980
0.2	590.69	598.04	613.34	618.52	195.706	0.982
0.3	599.65	607.67	624.21	629.93	186.354	0.983
0.4	605.93	614.81	632.53	638.63	177.104	0.983
0.5	611.31	621.08	639.36	646.50	170.216	0.986
0.6	616.31	629.84	646.18	653.54	168.793	0.989
0.7	626.83	644.63	660.28	680.00	133.191	0.999
0.8	656.88	666.45	698.99	713.34	120.136	0.980
平均					166.901	

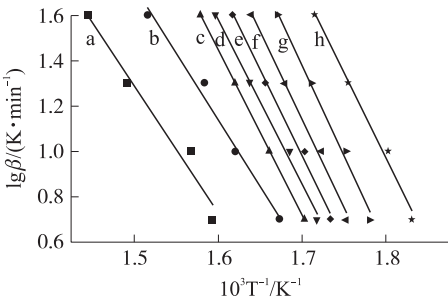


图 4 固定转化率条件下,lgβ 对 1/T_p 的关系曲线

Fig.4 Curves of lgβ vs 1/T_p under certain conversion rates

表 2 米力农药物试样的热分解动力学参数

Table 2 The thermal decomposition kinetic parameters of Milrinone

药品的重量/mg	5.603	5.224	5.945	6.169
升温速率 β/(K·min ⁻¹)	5	10	20	40
lgβ	0.7	1.0	1.3	1.6
DTG 峰顶温度 T _p /K	614.75	619.69	635.90	649.96
1/T _p (×10 ⁻³)	1.626 7	1.613 7	1.572 6	1.538 6
T _p 代替 T 的 Flynn-Wall-Ozawa 法 E _a /(kJ·mol ⁻¹)	172.464 1	r=0.982		
Kissinger 法 E _a /(kJ·mol ⁻¹)	164.471 5	r=0.980		lnA=32.44

2.3.2 Kissinger 法

Kissinger 方程为:

ln(β/T_p²)=ln(AR/E)-E/(RT_p), 或 [dln(β/T_p²)]/[d(1/T_p)]=-E/R, (3)

式中:T_p 为最大反应速度温度. 以 lg(β/T_p²)对 1/T_p 作图得一直线,通过直线的斜率可求出活化能 E,见表 2 所列,其表观活化能为 164.47 kJ/mol.

Kissinger 法计算的活化能小于 Flynn-Wall-Ozawa 法,但两者相差不是很大. 用 Flynn-Wall-Ozawa 方法一计算得到的活化能更接近于用 Kissinger 法计算所得,两者相差 2.43 kJ/mol,用 Flynn-Wall-Ozawa 方法二计算得到的活化能近似值较大些,与 Kissinger 法计算所得相差 7.99 kJ/mol. 这是因为 Flynn-Wall-Ozawa 方法一计算的是相同转化率下的平均活化能,并且选择的转化率组数会影响其活化能的平均值,当然转化率组数的选择要全面,即本实验从 10% ~80%;而方法二中不同加热速率下峰值温度处的转化率不相同,而我们假定其具有相同的转化率,所以误差要大一些,Flynn-Wall-Ozawa 法与 Kissinger 法相关系数分别为 r=0.982,r=0.980.

因此,由 Flynn-Wall-Ozawa 方法一与 Kissinger 法求得的米力农药物的平均活化能为 165.69 kJ/mol,指前因子 lnA 为 32.44 s⁻¹.

2.4 热解反应级数的测定^[9]

Kissinger 提出反应级数与 DTG 曲线的形状有关,反应级数随峰形的对称性减小而减小. 峰形指数(*S*)的意义是 DTG 曲线峰拐点处切线与过峰顶垂线的比值,而反应级数与峰形指数 *S* 的关系如下: $n \approx 1.26S^{1/2}$,根据峰形指数计算法计算反应级数结果见表 3 所列,其平均反应级数为 1.00.

2.5 反应速率常数^[9-11]

根据公式 $k=A\exp(-E/RT)$ 计算出在特定温度 $t=298.15\text{ K}$ 、 303.15 K 、 323.15 K 、 373.15 K 下的反应速率常数分别为 $1.15\times10^{-15}\text{ s}^{-1}$ 、 $3.45\times10^{-15}\text{ s}^{-1}$ 、 $2.02\times10^{-13}\text{ s}^{-1}$ 、 $7.83\times10^{-10}\text{ s}^{-1}$, 298.15 K 、 303.15 K 温度对应的负对数值(*pk*)分别为 14.94 和 14.46.

药物的有效期与药物热分解或蒸发的速度常数的负对数值(*pk*)有关外,还与药物中主要成分的起始分解温度有关. 药物的 *pk* 值及其起始分解温度将药物的有效期划分为 3 个区:Ⅰ区为 $pk\leq7.0$,且起始分解温度低于 450 K,有效期为 1.5 年或 2 年;Ⅱ区为 $7.0<pk\leq12.0$,且起始分解温度高于 450 K,有效期为 3 年;Ⅲ区为 $pk>12.0$ (起始分解温度未定),有效期为 4 年或 5 年. 依据此规则米力农药物的有效期为 4 年.

2.6 原药等温失重时间的推算

$$\log t \cong \log\left(\frac{E}{\beta R}\right) - 2.315 + \frac{E}{2.303RT_H} - 0.4567 \frac{E}{RT}.$$

(4)

用式(4)^[12]可推算任意某恒温 T_H 下达到任意某失重率 α 所需的时间 t . 式中 $E=165.69\text{ kJ/mol}$, $R=8.314\text{ J/kmol}$, β (扫描速率) $=5\text{ K/min}$, T 是以 β 程序升温达到某转化率时所对应的温度. 经计算,室温 298.15 K 下失重 0.2% 所需时间 t_2 为 7.37 d,反过来推算,在室温 298.15 K 下,保存米力农药物 3 年则分解 0.59%. 说明米力农药物是很稳定的药品.

3 结论

(1)初步研究了米力农药物的热分解过程与机理,米力农试样在 378.15 K 之前只有少量的低沸点物质失去,试样在氮气氛下发生全面分解的起始分解温度为 586.15 K ,分解是一步完成,其分解产物为 NH_3 、 CO_2 和 CH_4 .

(2)分别用 Flynn-Wall-Ozawa 法与 Kissinger 法计算了试样的表观活化能,对两方法进行了比较, Flynn-Wall-Ozawa 法与 Kissinger 法相关系数分别为 $r=0.982$, $r=0.980$. 求得米力农药物试样的平均活化能为 165.69 kJ/mol . 同时计算了反应级数 $n=1$,指前因子 $\ln A=32.44\text{ s}^{-1}$.

(3)推导了 4 个特定温度 298.15 K 、 303.15 K 、 323.15 K 、 373.15 K 下的反应速率常数,分别为 $1.15\times10^{-15}\text{ s}^{-1}$ 、 $3.45\times10^{-15}\text{ s}^{-1}$ 、 $2.02\times10^{-13}\text{ s}^{-1}$ 、 $7.83\times10^{-10}\text{ s}^{-1}$. 可见,米力农药物试样随着温度的升高,分解速率增大,稳定性降低. 同时利用 *pk* 值推导了米力农药物的存储有效期为 4 年.

(4)根据不等温动力学方法计算所得的平均活化能和等温失重公式,推算室温 298.15 K 下药物失重 0.2% 所需的时间为 7.37 d,以及 298.15 K 下保存 3 年,原药分解量为 0.59%.

[参考文献]

[1] McMahon C J, Murchan H, Prendiville T, et al. Long-term support with Milrinone prior to cardiac transplantation in a neonate with left ventricular[J]. Noncompaction Cardiomyopathy, 2007, 28(1): 317-318.

[2] Tadasuke Use, Tetsuji Makita, Hiroyuki Ureshino, et al. Milrinone administered before ischemia or just after reperfusion, attenuates myocardial stunning in anesthetized swine[J]. Basic Pharmacology, 2006, 20: 327-334.

[3] 陈双伟, 杨建国, 金庆平, 等. 米力农的合成工艺改进[J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(4): 261-267.

(下转第 60 页)

[9] Kienast T,Heinz A. Dopamine and the diseased brain,CNS neurol[J]. Disord;Drug Targets,2006,5(1):109–131.

[10] Ressler K,Nemeroff C B. Role of serotonergic noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders,depress[J]. Anxiety,2000,12(1):2–19

[11] Conor P M,Sreenivasa R A,Waldemar G,et al. Modified silica-containing matrices towards the MALDI-TOF-MS detection of small molecules[J]. International Journal of Mass Spectrometry Journal,2011,308(2/3):311–315.

[12] Michael D,Andy J T,Hari N. Controlling matrix suppression for matrix-assisted laser desorption/ionization analysis of small molecules[J]. Rapid Commun Mass Spectrom,2004,18(17):1 885–1 888.

[责任编辑:顾晓天]

(上接第 56 页)

[4] 王新军,王慰. 米力农的合成工艺研究[J]. 中国新技术新产品,2012(21):145–146.

[5] 黄震华,朱雅琴. 米力农和多巴酚丁胺治疗重度心力衰竭的疗效比较[J]. 中华现代医学与临床,2007,6(5):627–629.

[6] Ozaw A T. Thermal Analysis-review and prospect[J]. Thermochim Acta,2000,355:35– 42.

[7] Peter D. Drug carries in medical and biology[J]. Mol Pharmaceutics,2004,1(6):395–398.

[8] Hiroaki Ohno,Mitsuaki Okumura. Samarium(II)-promoted radical spirocyclization onto an aromatic ring[J]. Org Chem,2003,68(20):7 722–7 732.

[9] Chen Feixiong,Zhou Cairong,Li Guopeng. Study on thermal decomposition and the non-isothermal decomposition kinetics of glyphosate[J]. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,2012,109:1 457–1 462.

[10] Wang Shaoxu,Zhao Zhe,Tan Zhicheng,et al. Thermal stability and kinetics of thermal decomposition for protonamid[J]. Acta Physico-Chimica Sinica,2007,23(9):1459.

[11] Nopsiri Chaiyo,Rangson Muanghlua,Surasak Niemcharoen,et al. Non-isothermal kinetics of the thermal decomposition of sodium oxalate $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ [J]. J Therm Anal Calorim,2012,107:1 023–1 029.

[12] 刘文峰,林木良. 热重法在药品稳定性及预测存放期上的应用[J]. 广东化工,2004(1):6–8.

[责任编辑:顾晓天]