

α - D -葡萄糖热分解过程分析和动力学评价

Erwin Kaisersberger

NETZSCH-Gerätebau GmbH, Selb/Germany

编译：曾智强

耐驰仪器（上海）有限公司

摘 要

本文采用热分析方法和热质联用方法研究 α -D-葡萄糖的热分解过程。首先通过热重 (TG) 和差示扫描量热 (DSC) 法测量 α -D-葡萄糖的熔点以及熔融焓, 并通过热质联用法分析 α -D-葡萄糖的热稳定性及热分解产物。另外本文对 α -D-葡萄糖的分解动力学加以探讨, 讨论了获得可信的动力学参数的实验条件, 并将动力学测评的结果用于反应物、产物浓度与等温反应时间的关系的计算, 并由此列出了对所测评的动力学数据外推的应用限制。

关键词：葡萄糖，热分析，动力学

前 言

热分析技术在药品检验中有着广泛的应用, 包括药品熔点的测定、药品的纯度测定、药品多晶型的测定、药品溶剂化物和水分的测定、药品的相容性测定以及稳定性测定等诸多方面。特别是采用热分析方法可以大大加速了稳定性研究进程, 并且通过反应动力学研究来考察药品的稳定性。因此热分析技术在新药研制、中间体检测、处方最佳配方的选择、药物稳定性的预测、药物质量优劣的评价等方面, 起着举足轻重的作用。目前, 发达国家已把热分析方法作为控制药品质量的主要方法。在我国申报新药中, 热分析也被列为控制药品质量的重要分析方法之一。

在药品检验中, 最常用的是差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析法 (TG)。DSC 可有效地检测到药品是否发生化学反应或物理作用, 而 TG 是评价药品热稳定性最直观有效的方法。另外, 热分析仪与质谱分析 (MS) 联用则可以在分子水平上分析复杂机理【6, 7】。本文对糖类化合物的一个典型例子— α -D-葡萄糖的热稳定性及热分解过程加以研究, 不仅阐明了该化合物的性质, 更重要的是通过对 TG、DSC 曲线的详细讨论, 探讨了利用热分析方法推断化学反应历程和机理的可行性, 并通过与 MS 联用, 对放出的气相产物进行同步分析有力地支持了热分析解释。

实验过程

本文使用德国耐驰公司 (NETZSCH) 生产的热重分析仪 TG 439、同步热分析仪 STA 449 Jupiter 及其质谱联用系统研究了 D-吡喃葡萄糖 (分子式为 $C_6H_{12}O_6$) 的热分解过程和机理。同步热分析的优势在于将热重分析 (TG) 与差示量热扫描 (DSC) 结合为一体, 在同一次测量中利用同一样品可同步得到热重与差热信息, 从而保证了两种测量模式的严格对应。测量参数如下:

样品质量: 2-5mg

坩埚： 铝坩埚，带孔盖

温控程序： 升温，30...400℃

升温速率： 1、2、5、和 10Kmin-1

气氛： 氩气，40ml/min

另外，本文采用 NETZSCH 公司的热力学软件处理 α -D-葡萄糖的热分析结果，并根据所选的动力学模型计算其热分解动力学参数。

结果与讨论

1. 热分析结果

在升温速率为 5Kmin-1 时，用 TG-DSC-MS 在氩气中测试 α -D-葡萄糖熔融与热分解过程。应用 TG 与 DSC 观测到了热分解，而释放出的气体的组分则由质谱检测。

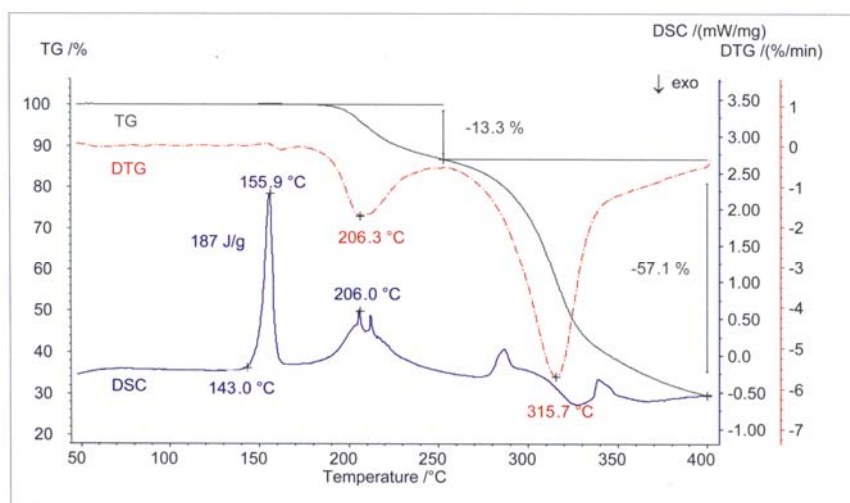


图 1: α -D-葡萄糖熔融与分解过程

如图 1 中 DSC 曲线所示，在 143℃观测到 α -D-葡萄糖开始熔融，在 156℃出现熔融峰。而 TG 曲线和 DTG 曲线说明在 175℃以上至少有两步分解。另外，DSC 检测显示了在 206、290 和 340℃的温度区域有一个吸热，两个吸热--放热反应。根据 DSC 测试数据与 TG 分析观测到的化学反应，可以认为 TG 测试中 330℃以上的失重是终点反应。

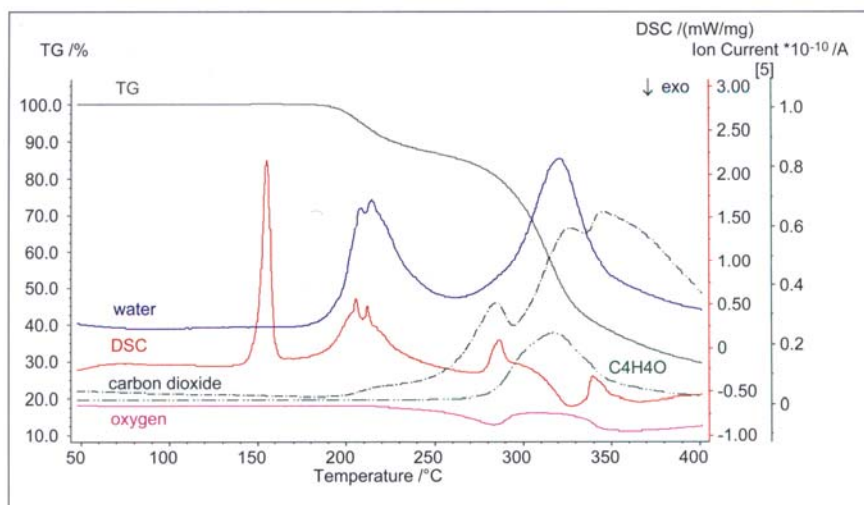


图 2： 用 TG-DSC-MS 测试 α -D-葡萄糖熔融与分解过程，释放出的分解产物用 MS 检测

图 2 显示了 α -D-葡萄糖的分解产物水、二氧化碳和碎片 C_4H_4O 。在熔点以上的三个定性的分解产物与 TG 和 DSC 的测试结果很吻合。在 180°C 以上的第一步分解失重 13%，产物主要是水和痕量的二氧化碳。水最有可能的结合方式是样品二聚体结合在一起。为了深入分析这样一个化学反应，在选定温度下对样品要进行适当的热处理。在 260°C 以上的第二步分解的产物是更多量的水和较为显著量的二氧化碳以及痕量的 C_4H_4O 碎片。

用 MS 检测氦气中残余的氧气，在图 2 中为“oxygen”标示的曲线。该检测可以获得氧化过程中的信息。在我们的测试中，225-305°C 之间的 TG 的第一步失重的末尾出现了氧气消耗。在 330°C 以上的终点反应，葡萄糖转化为饴糖，消耗了氧气并有明显的二氧化碳生成。

α -D-葡萄糖在升温速率分别为 1、2、5、10 Kmin⁻¹ 下的分解过程如图 3 所示，实线为升温速率 1 Kmin⁻¹ 的 TG 曲线。由 DTG 曲线和相应的失重可见样品的分解过程分为 2 个阶段。第一阶段的失重量与加热速率无关。第二阶段的失重量则与加热速率有着很大的关系，这证明了该分解段至少包含了两个同时进行的竞争反应。

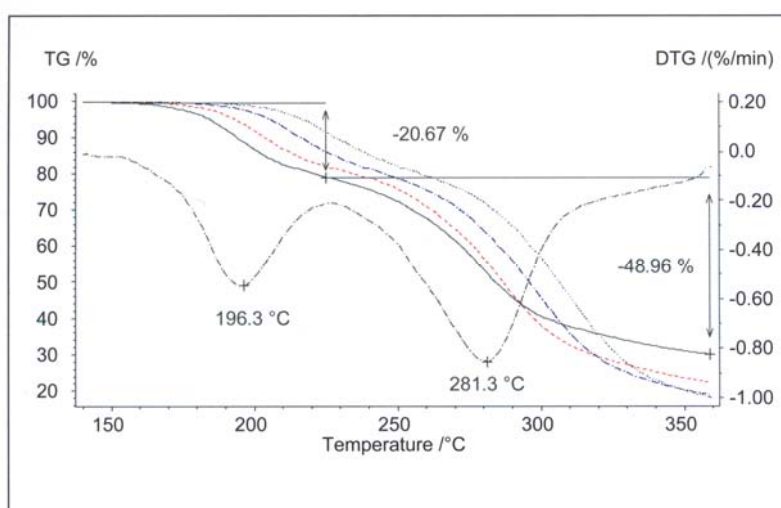


图 3： α -D-葡萄糖在不同升温速率下的分解过程

也就是说， α -D-葡萄糖第二步分解反应包括两部分。即一个 MS 检测到产物为二氧化碳和 C_4H_4O 碎片的快速分解和一个后继的终点反应（图 2）。第二步分解开始于 252°C ，根据 DTG 曲线，其失重速率是 $0.5\%\text{min}^{-1}$ 。在 316°C 分解速率达到最大为 $6\%\text{min}^{-1}$ 。最后一步分解开始于 350°C ，分解速率为 $1.2\%\text{min}^{-1}$ 。即使在 400°C 时，分解速率还为 $0.5\%\text{min}^{-1}$ 。

2. 动力学评价

用 DSC 或 TG 研究化学反应，选用不同的升温速率对样品多次测试，不同反应类型所得到的结果有明显的区别。因此必须选择适当的升温速率和等温温度，才可以获得对应化学变化的有效动力学数据[3]。本文使用 NETZSCH 热力学软件[2]处理等温条件下的反应测试结果。

上述情况可由反应场的重复性解释。反应场由以下三维空间给出，它们分别是：反应温度、反应时间和转化率。图 4 表示了一级反应模型的反应场[3]。依据反应速率常数，化学反应的活化能可由温度算出，因此至少需要在两个显著不同温度下做实验。我们建议 DSC 和 TG 测量选用的不同升温速率之间至少应相差 1.5 倍（本文选用的升温速率为 1、2、5、10 Kmin^{-1} ）。

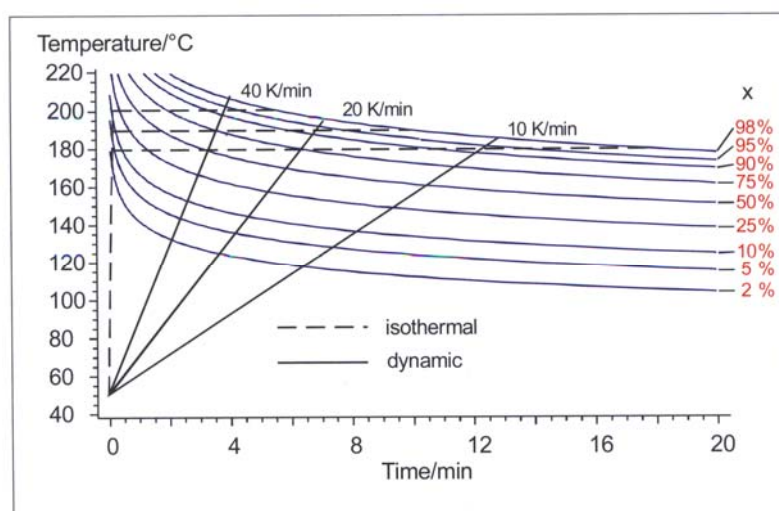
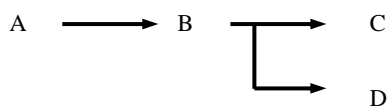


图 4：反应场示意图（根据一级反应模型不同转化率的等转化率线，包括等温和动态测量） X=化学转化率

葡萄糖和相关物质的动力学研究已由 S.Schreck 等人发表[4, 5]。以自由模型的概念【Friedman, Ozawa-Flynn-Wall】开始动力学测评，考虑到已获得的 TG 曲线，我们认为葡萄糖的分解过程如方程式（1）所示。获得的动力学参数分别是：活化能、频率因子（A—因子）和反应级数。表 1 中列出了用该动力学测评程序获得的动力学参数。



其中

A 分解为 B 为一级反应；

B 分解为 C 或 D 为 n 级反应；

表 1： α -D-葡萄糖，依据三步分解模型获得的非线性分解的动力学参数

反应步骤	参数 [A]=s ⁻¹ H, [E]=kJmol ⁻¹	结果
A 分解为 B, 一级	LogA1	10.6
	E1	122
B 分解为 C, n th 级	LogA2	14.3
	E2	180
	n2	2
B 分解为 D, n th 级	LogA3	-3
	E3	10
	n3	1.5

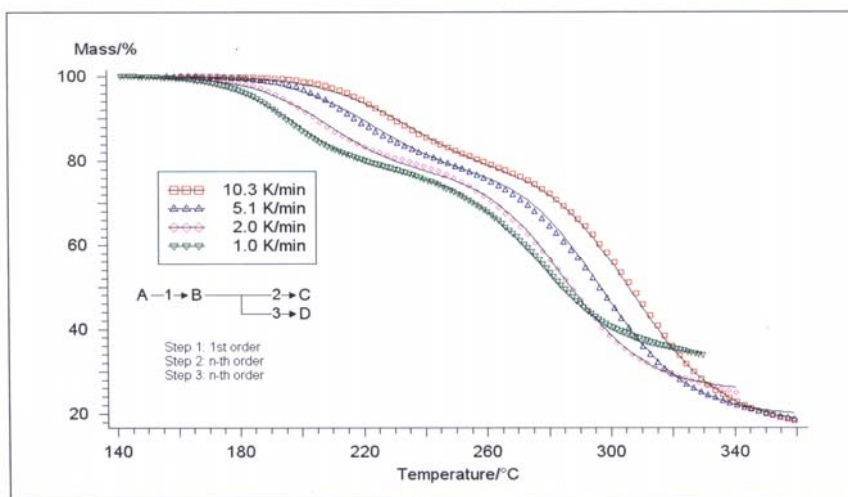


图 5： 应用动力学模型分析 α -D-葡萄糖在不同升温速率下的分解过程
(散点为实验数据，实线为分析结果)

图 5 表示了不同升温速率下测得的 α -D-葡萄糖分解曲线(散点)以及动力学测评软件得到的结果(实线)。对所选用的升温速率, 仅在熔点或熔点以上才开始观测到 α -D-葡萄糖失重(熔点=156°C, 见图 1)。在最低升温速率时, 分解过程开始于 155°C, 而在最高升温速率时, 开始于 187°C。

3. 动力学预测

依据给定模型可以计算出消失的反应物(A)、形成的中间产物(B)以及最终产物(C, D)的时间函数。在图 6-8 中绘出了在 210、150 和 90°C 下, α -D-葡萄糖热分解的时间函数。

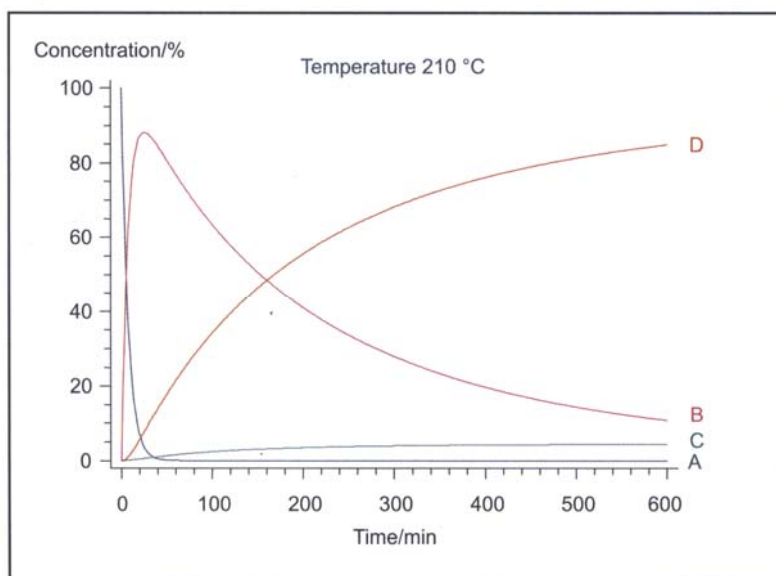


图 6： 210℃时，反应物 A 依据时间而变化的分解过程、
10 小时内中间产物 B 的化学转化率和最终产物 C、D 的形成速率。

图 6 预测了 210℃下 α -D-葡萄糖的分解过程。210℃包含在 155 至 360℃的测试温度范围内。在我们的测试中，选择 210℃，反应时间为 10 小时的 α -D-葡萄糖的分解过程来测试等温线的重复性，所有三个参数测量值完全重叠，而且实验测得的总转化率与图 6 所示的相符。

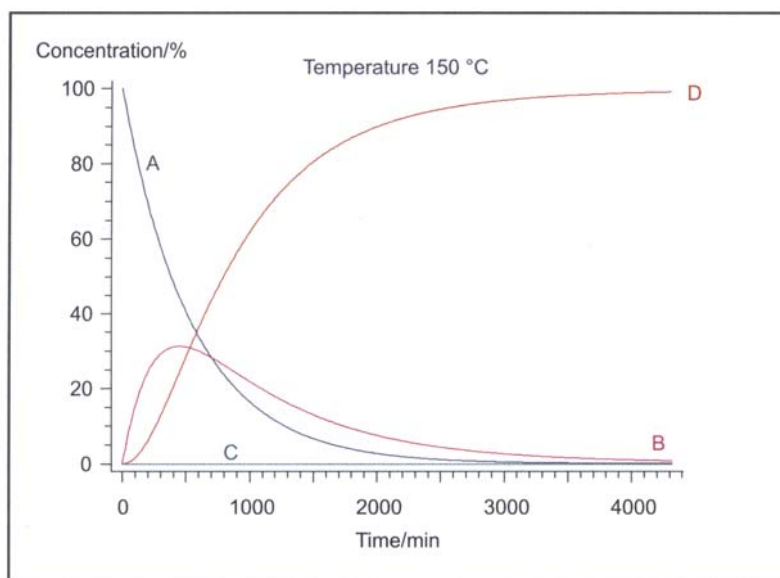


图 7： 150℃时，反应物 A 依据时间而变化的分解过程、
3 天内中间产物 B 的化学转化率和最终产物 C、D 的形成速率。

第二个温度选择在 150℃，预测结果如图 7 所示。根据图 5 所示的实验曲线，该温度处在合理动力学数据外推的边界。用热重测得的升温速率分别为 1、2、5、10Kmin⁻¹ 时的失重起始温度在 α -D-葡萄糖熔点以上，当升温速率为最低的 1Kmin⁻¹ 时，分解的起始温度在熔融区。因此，可以认为该物质是在液态分解的。

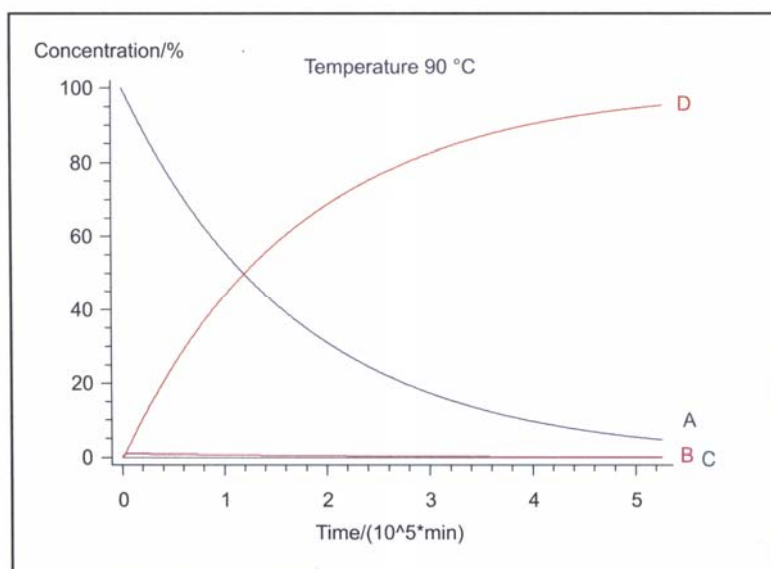


图 8: 90℃时, 反应物 A 相应的无定形态样品依据时间而变化的分解过程、
一年内中间产物 B 的化学转化率和最终产物 C、D 的形成速率。

图 8 的情况完全不同。因为 α -D-葡萄糖的熔点为 156℃, 所以在 90℃下预测的 α -D-葡萄糖分解过程已经是由液态往固态方向外推的结果。反应时间大约为一年, 固态分解近似于零级反应, 这一点可对 90℃的外推进行判断。在无定形态或超冷态讨论 α -D-葡萄糖的稳定性, 使在 90℃的动力学结果相当合理。以上是对 α -D-葡萄糖的晶体状态所做的最低可能性的判断。因此根据动力学参数使用外推法在远离适用区域处获得温度、时间和转化率时必须谨慎。

结 论

本文详细的列出了用热重分析测量的 α -D-葡萄糖的热分解过程。通过对 TG 和 DSC 曲线的详细讨论, 我们阐明了用来推断化学反应历程和机理的程序。

依据动力学参数来预测 α -D-葡萄糖的脱水与分解过程。结果显示在所选的温度范围内转化为最终产物 D。仅在 210℃、10 小时反应时间的实验条件下得到了浓度为 13%的产物 C。当温度降低时, 竞争反应减弱。只有在一定的温度与反应时间内运用动力学测评才能使预测有效。因此, 在广泛使用动力学分析前, 在很大的升温速率与等温范围里的实验是十分重要的。最后要说明的是, 我们可以通过在所选温度下长时间的储存样品和对感兴趣的反应在适当的温度范围内周期性测试储存物质来证实动力学的预测。由于动力学计算的灵活性, 任何时间和温度的修正值均可引入所用的测评程序。