

1 – Институт биохимической технологии и нанотехнологии ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2

2 – ФГБОУ ВПО «Липецкий государственный технический университет», 398600, Россия, г. Липецк, ул. Московская, 30

1 – Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology Peoples' Friendship University of Russia, 10/2, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – Lipetsk State Technical University, 30, Moscow str., 398600, Russia

* адресат для переписки:

E-mail:

ponomareva.lina2011@yandex.ru

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ И КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РАЗЛОЖЕНИЯ ВЕЩЕСТВ В ВИДЕ ПОРОШКОВОЙ СМЕСИ С ИНЕРТНЫМ ВЫСОКОТЕПЛОПРОВОДЯЩИМ МАТЕРИАЛОМ МЕТОДОМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИИ НА ПРИМЕРЕ ЛЕВОМИЦЕТИНА И ПАРАЦЕТАМОЛА

А.В. Пономарева^{1*}, А.В. Дудкин²

Резюме. Разработка методики определения энтальпии плавления монотропных переходов и энергии активации разложения веществ с использованием инертного высокотеплопроводящего материала методом дифференциальной сканирующей калориметрии и её практическое применение для определения весового содержания действующего вещества в твердых лекарственных препаратах.

Ключевые слова: дифференциальная сканирующая калориметрия, левомицетин, парацетамол, графит.

DEVELOPMENT OF METHOD FOR DETERMINING THE THERMODYNAMIC AND KINETIC PARAMETERS OF DECOMPOSITION SUBSTANCES IN THE FORM OF THE POWDER MIXTURE WITH HIGHLY THERMALLY CONDUCTIVE INERT MATERIAL BY DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY ON THE EXAMPLE OF PARACETAMOL AND CHLORAMPHENICOL

A.V. Ponomareva^{1*}, A.V. Dudkin²

Abstract. Development of method for determining the melting enthalpy of monotropic transitions and the activation energy of substances decomposition using highly thermally conductive inert material by differential scanning calorimetry and its practical use for determining the weight content of the active substance in solid medicinal substance.

Keywords: differential scanning calorimetry, chloramphenicol, paracetamol, graphite.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение количества лекарственных препаратов требует пропорционального увеличения аналитических методик определения содержания действующих веществ. В этой ситуации оптимальным представляется использование универсальных методов, применимых к любым формам изучаемых образцов. Если жидкие препараты достаточно хорошо могут быть исследованы методами хроматографии, то для твердых таблеток и порошков требуется не всегда простая пробоподготовка.

Определение содержания аналита в твердых объектах возможно методами калориметрии [3, 6]. Одним из наиболее часто используемых методов из-за сравнительно низкой стоимости и простоты является метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), основанный на

измерении разности тепловых потоков в исследуемом образце и эталоне при нагреве их с одинаковой скоростью [4]. Так, например, для термического анализа в Европе (Ph. Eur., chapter 2.2.34) и Соединенных Штатах (USP, chapter 891) описаны методы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрии (ТГ или ТГА) [1, 2].

Идея данного метода заключается в измерении теплового эффекта плавления или разложения вещества. Зная удельную величину энтальпии для чистого вещества и изучаемого образца, можно достаточно просто определить его содержание. Однако, согласно большинству методов, для измерения используется циклический нагрев образца, включающий в себя не менее трех стадий нагрева. Это необходимо, чтобы удалить влияние «истории образца», то есть формы (порошок, таблетка, нити и тому подобное) и влажности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использован прибор DSC 204 F1 фирмы NETZSCH, позволяющий измерять теплоемкость и теплоту процессов в интервале от -180 до 600 °C. Благодаря высокой чувствительности он позволяет изучать процессы в образцах малой массы [5].

Ход работы

Для получения образца в виде таблетки диаметром 4 мм и высотой не более 2 мм, так что масса таблеток находилась в пределах от 10 до 20 мг, использовался пресс со специально разработанной пресс-формой. Вначале препарат измельчался в тонкий порошок, затем помещался в пресс-форму и спрессовывался в течение 30 с. Затем полученную таблетку и порошок помещали в заранее взвешенный тигель, закрывали проколотой крышкой, взвешивали и определяли массу образца по разности двух весов. Тигель заваривали при помощи специального пресса, входящего в комплект прибора.

После этого тигель с образцом и пустой тигель, закрытый крышкой, помещали в печь – эталон (пустой тигель) на левую, а тигель с исследуемым веществом – на правую измерительную ячейку. Тигли располагали максимально симметрично по отношению к измерительным ячейкам.

Во многих работах по дифференциальной калориметрии подчеркивается важность механической подготовки образца: прессование в таблетки или пластинки либо растирание в порошок. И таблетка, и дисперсная форма образца имеют свои преимущества и недостатки в ДСК. В случае таблетированной формы распределение тепловых потоков в образце одно и то же, а в порошке может отличаться при распределении его по дну тигля. Соответственно влияние скорости нагрева для толстого сравнительно с крупинками порошка слоя таблетки различно.

В связи с этим были проведены измерения для обеих форм образцов. В качестве веществ для изучения были выбраны парацетамол, левомецетин. Первое вещество имеет обратимый фазовый переход – плавление и использовалось для проверки того, возможно ли при измерении ограничиться первым сегментом. Левомецетин после плавления образует аморфную массу, что делает невозможным определение его энтальпии плавления по методу ISO 11357-4 (три циклические стадии нагрев – изотермический участок – охлаждение).

Таким образом, для левомецетина невозможно определение теплот процессов обычным методом. Одна из идей данной работы состояла в том, чтобы

определять энтальпии этих процессов в одной стадии нагрева, и для проверки этой возможности был использован парацетамол.

Для большинства применений дифференциальной калориметрии к органическим веществам используется скорости нагрева 10–20 К/мин.

Для изучения влияния скорости на измеряемый сигнал были проведены измерения при скоростях 10, 20, 50 и 100 К/мин для всех образцов.

Поскольку для получения термохимических данных для веществ с монотропным переходом или разложением необходимо ограничиться первым нагревом, постольку необходимо добиться максимальной теплопроводности образца и его тепловой изотропии. С этой целью использовалась смесь образца с графитом, который, помимо своей высокой теплопроводности $119\text{--}165 \text{ Вт}\cdot\text{м}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$, также является сравнительно химически инертным веществом.

Были проведены измерения для следующих соотношений масс образец/графит: 15/85, 50/50, 85/15 и чистого образца.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Подбор оптимальных параметров измерений с использованием парацетамола

Влияние формы образца на измеряемый сигнал

Измерены зависимости ДСК-сигнала от температуры для образца в виде таблетки и порошка для скорости развертки температуры 10 К/мин (рисунок 1).

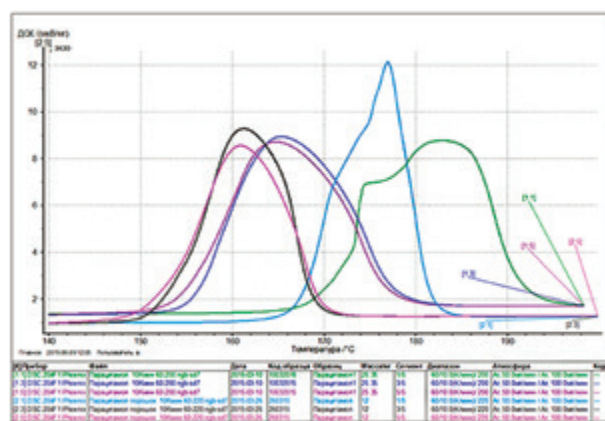


Рисунок 1. Зависимости ДСК-сигнала от температуры для парацетамола в виде таблетки (1.1, 1.3, 1.5) и порошка (2.1, 2.3, 2.5) для скорости нагрева 10 К/мин

Влияние добавления графита

Для изучения влияния добавки графита были проведены измерения со смесью парацетамол:графит = 1:1 при скоростях нагрева 10, 20 и 50 К/мин (рисунок 2).

Аналогичные измерения были проведены для смесей графита с левомецетином, но в этом случае также использовались разные соотношения масс (15:85, 50:50, 85:15 и 100%) для скоростей развертки температуры 10, 20, 30 и 40 К/мин.

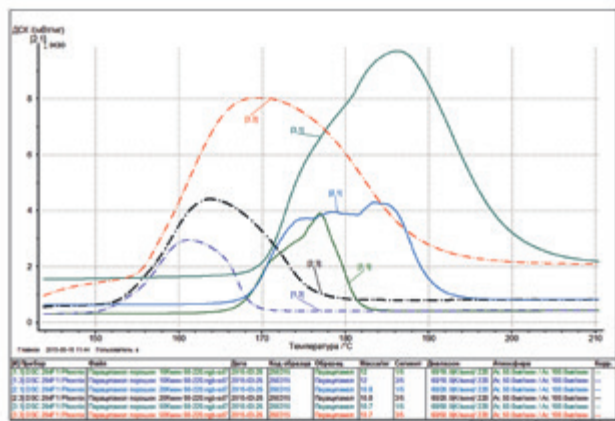


Рисунок 2. Первая (сплошные линии) и вторая (пунктирные линии) стадия нагрева порошка парацетамола для скоростей нагрева 10, 20 и 50 К/мин

Сравнительная оценка влияния добавления графита на зависимости сигнал ДСК – температура при различных скоростях нагрева и форме образца

Как следует из рисунка 1, пик для первого нагрева образца в виде таблетки начинается позже и имеет более сложную форму, чем для порошка. С увеличением скорости роста температуры это различие увеличивается. Это связано с двумя факторами:

1) анизотропностью теплового потока в пластине по сравнению с таковым для дисперсной среды, что приводит к уширению пика ДСК и его смещению в сторону больших температур;

2) с тем, что особенности применяемого для получения таблеток способа не позволяют получить образец массой менее 15 мг, а большая масса опять-таки приводит к неравномерности нагрева объекта и смещению и уширению пика сигнала. Таким образом, использование порошка позволяет уменьшить сдвиг пика вправо и получить его более острую форму, что способствует более точному определению теп-

лового эффекта. Кроме того, увеличение скорости развертки до 50 К/мин и более делает невозможным определение энтальпии для таблетки в отличие от порошка.

Однако и для порошковой формы парацетамола кривая первого нагрева заметно отличается от последующих (рисунок 2). Добавление графита (рисунок 3) сдвигает максимум первого нагрева в начало и сглаживает его форму. В этом случае возможно определение значения $\Delta_m H$ по первому участку.

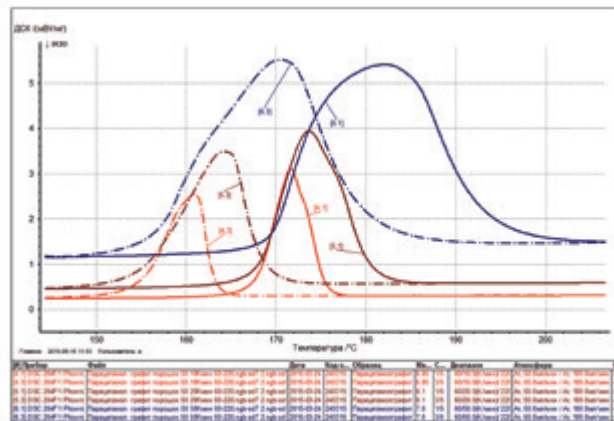


Рисунок 3. Первая (сплошные линии) и вторая (пунктирные линии) стадия нагрева смеси порошка парацетамола с графитом 50:50 для скоростей нагрева 10, 20 и 50 К/мин

Влияние скорости развёртки на таблетированную форму чистого парацетамола выше, чем на порошкообразную и смесь порошка с графитом. Из анализа графиков можно найти влияние скорости развертки на начальную точку плавления (таблица 1).

Из приведенных в таблице данных следует, что в наименьшей степени скорость развертки влияет на порошковую смесь вещества с графитом. Кроме этого, очевидна близость значений энтальпий плавления для смесей с графитом как в виде порошка, так и в таблетированной форме и значительное отличие теплоты для таблетки чистого парацетамола. Полученная разница может быть объяснена различием в тепловых потоках внутри образца (рисунок 1), неравномерностью и неодновременностью его плавления в таблетке.

Таким образом, показано, что измерения для порошковой смеси вещества с графитом в меньшей степени зависят от скорости развертки температуры и более воспроизводимы по теплоте процесса. В дальнейшем для измерения теплот плавления и разложения использовалась смесь порошка с графитом.

На примере левомецетина (таблица 2) можно видеть, что влияние скорости развертки температуры на измерения минимально: при увеличении скорости в четыре раза значение энтальпии меняется в пределах 5%. Это позволяет использовать для измерений высокие скорости нагрева, что повышает чувствительность измерений и уменьшает время анализа.

Результаты определения левомецетина в образцах

Для определения содержания левомецетина в трёх образцах методом ДСК были построены зависимости энтальпии плавления образца на первом участке нагрева от состава смеси образец:графит, из которых получены математические зависимости и ко-

Таблица 1.

Температуры начала плавления $T_{нач}$ и энтальпии плавления $\Delta_m H$, пересчитанные на чистый парацетамол для второго нагрева

Скорость развертки, К/мин	Таблетка чистого парацетамола		Таблетка парацетамола с графитом		Порошок чистого парацетамола		Порошковая смесь парацетамола с графитом	
	$T_{нач}, ^\circ\text{C}$	$\Delta_m H, \text{Дж/г}$	$T_{нач}, ^\circ\text{C}$	$\Delta_m H, \text{Дж/г}$	$T_{нач}, ^\circ\text{C}$	$\Delta_m H, \text{Дж/г}$	$T_{нач}, ^\circ\text{C}$	$\Delta_m H, \text{Дж/г}$
10	155,61	178,2	155,73	154,7	153,54	163,1	154,9	152,78
20	156,2	169,2	156,22	154,82	154,45	155,1	154,86	157,68
50	158,79	–	159,98	–	155,99	173,1	155,66	155,38
100	163,08	–	167,63	–	158,14	–	156	–
Наклон зависимости $T_{нач}$ от скорости развертки	0,0841		0,1354		0,0495		0,0133	
Коэффициент корреляции зависимости $T_{нач}$ от скорости развертки	0,999		0,995		0,994		0,952	

Таблица 2.

Температуры начала плавления $T_{нач}$ и энтальпии плавления $\Delta_m H$, пересчитанные на порошок левомецетина

Скорость развертки, К/мин	Левомецетин г. Пенза		Левомецетин с графитом в соотношении 15/85		Левомецетин с графитом в соотношении 50/50		Левомецетин с графитом в соотношении 85/15	
	$T_{нач}, ^\circ\text{C}$	$\Delta_m H, \text{Дж/г}$	$T_{нач}, ^\circ\text{C}$	$\Delta_m H, \text{Дж/г}$	$T_{нач}, ^\circ\text{C}$	$\Delta_m H, \text{Дж/г}$	$T_{нач}, ^\circ\text{C}$	$\Delta_m H, \text{Дж/г}$
10	149,78	98,13	149,41	99,40	149,22	96,38	149,60	102,50
20	150,73	98,85	149,94	99,50	149,65	95,68	150,19	100,80
30	150,73	101,30	150,38	102,90	150,24	101,44	150,67	101,50
40	151,24	105,70	150,86	103,50	150,35	100,8	151,28	105,13

эффиценты правильности функции $\Delta H-\omega$ (таблица 3). Линейность зависимостей теплоты от состава позволяет использовать данный метод определения левомицетина в твердых образцах. При этом форма пика в присутствии графита симметричнее и проще для образцов в присутствии графита, чем без него (рисунок 4).

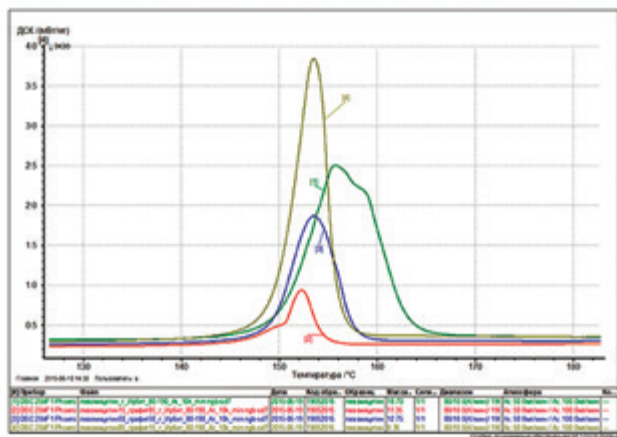


Рисунок 4. Зависимости ДСК-сигнала от температуры для левомицетина (Ирбит) без графита (1) и с весовыми долями 15, 50, 85% – 2, 3 и 4 соответственно при скорости нагрева 10 К/мин

Таким образом, для определения вещества в препарате можно использовать смеси его с графитом со скоростью нагрева до 40 К/мин. В данном случае была использована скорость развертки температуры 10 К/мин только для того, чтобы можно было рассчитать значение для образца без графита, при больших скоростях искажения пика для чистого препарата не позволяют этого делать уверенно.

Таблица 3.

Экспериментальные значения теплоты плавления левомицетина в его смесях с графитом и их зависимость от состава

Левомицетин Ирбит		Левомицетин Пенза		Левомицетин Новосибирск	
состав, вес. %	теплота, Дж/г	состав, вес. %	теплота, Дж/г	состав, вес. %	теплота, Дж/г
0	0	0	0	0	0
15	16,60	15	16,10	15	15
50	54,51	50	50,41	50	45,48
85	93,32	85	90,50	85	94,25
100	110,1	100	105,10	100	111,90

Аналогичный подход можно использовать и для других препаратов, для которых невозможно провести измерения при втором и третьем нагреве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) установлено, что добавление графита в порошковую смесь сдвигает максимум зависимости сигнала ДСК – температура влево и способствует его симметрии, что позволяет проводить опыт при больших скоростях развертки температуры;

2) показано, что использование смесей с графитом позволяет определять теплоту процесса на первой стадии нагрева, что значительно ускоряет проведение анализа;

3) подобраны оптимальные условия определения левомицетина в твердых порошках в одностадийном нагреве;

4) предложена методика определения левомицетина, использующая нагрев в одну стадию смеси порошка образца с графитом и нахождение состава по значению теплоты плавления. Данная методика может использоваться на скоростях развертки температуры 40 К/мин и более, что позволяет ограничить время анализа до пяти минут;

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Арзамасцев. Применение дифференциальной сканирующей калориметрии в анализе лекарственных веществ // Фармация. 1982. № 1. С. 36–40.
2. В. Хеммингер, Г. Хене. Химия – Калориметрия. Теория и практика / Пер. с англ. О.Б Саламатиной. – М., 1989. С. 176.
3. Я. Шестак. Теория термического анализа. Физико-химические свойства неорганических веществ / Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. С. 456.
4. М. Е. Brown. Introduction to Thermal Analysis. Techniques and Applications. Second Edition. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 2001. P. 116–126.
5. E. Marti, E. Kaisersberger, G. Kaiser, W.-Y. Ma. Thermoanalytical Characterization of Pharmaceuticals // Netzsch Annual. 2000. P. 110.
6. K. C. Thompson. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium // Thermochimica Acta. 2000. V. 355. P. 83–87.