

• 研究论文 •

## 消旋卡多曲在空气中的热分解动力学

陶友田<sup>a</sup> 占丹<sup>a</sup> 张克立<sup>\*,a,b</sup>

(<sup>a</sup> 武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

(<sup>b</sup> 武汉大学纳米科学和技术研究中心 武汉 430072)

**摘要** 用热分析(TG/DTA/DSC)技术研究了消旋卡多曲(C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S)在空气中的热分解过程. 热分析结果表明, 消旋卡多曲在空气中一步分解, 其熔点为 77.4 °C. 用 Friedman 法, Flynn-Wall-Ozawa (FWO)法和 ASTM E698 法求取了分解过程的活化能 *E*, 并通过多元线性回归法给出了可能的机理函数.

**关键词** 消旋卡多曲; TG/DTG/DTA; 差示扫描量热; 热分解; 动力学

## Kinetics of Thermal Decomposition of Racecadotril in Air

TAO, You-Tian<sup>a</sup> ZHAN, Dan<sup>a</sup> ZHANG, Ke-Li<sup>\*,a,b</sup>

(<sup>a</sup> College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

(<sup>b</sup> Centre of Nanoscience and Nanotechnology Research, Wuhan University, Wuhan 430072)

**Abstract** The thermal decomposition processes taking place in the solid-state racecadotril have been studied in air using TG-DTG/DTA and DSC techniques. TG-DTG/DTA and DSC curves showed that the decomposition proceeded through a well-defined step in air with the melting point of 77.4 °C. The activation energies were calculated through the Friedman, Flynn-Wall-Ozawa and ASTM E698 methods, and the possible conversion functions were estimated through the multiple-linear regression method.

**Keywords** racecadotril; TG/DTG/DTA; differential scanning calorimetry; thermal decomposition; kinetics

热分析技术是与四大光谱并列的一种仪器分析方法, 具有样品用量少、方法灵敏、快速, 在较短的时间内可获得需要复杂技术或长期研究才能得到的各种信息. 近年来, 热分析在医药领域应用越来越广泛, 如药物纯度测定、药品组成及原料分析、熔点测定、晶型研究、药品热稳定性、有效期的评价及热分解动力学研究、天然药物的真伪鉴别、药品加工工艺条件的确定等<sup>[1]</sup>. 消旋卡多曲(C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S) (racecadotril), 化学名为 *N*-[(*R,S*)-2-苄基丙酰-3-硫代乙酰基]甘氨酸苄酯. 其易溶于氯仿、二甲亚砜、*N,N*-二甲基甲酰胺, 可溶于甲醇, 略溶于无水乙醇, 几乎不溶于水和稀盐酸溶液, 它是一种用于治疗腹泻的原料药<sup>[2]</sup>. 作为应用于腹泻的第一个脑啡肽酶抑制剂, 消旋卡多曲具有高效、作用迅速、治疗

指数高, 是迄今为止最理想的抗腹泻药. 本文采用热分析方法研究了消旋卡多曲在空气中的热分解过程, 同时用非等温等转换率法和多元线性回归法对其热分解动力学进行了研究, 以期作为药物的正确合理使用提供参考.

### 1 实验

#### 1.1 试剂与仪器

Netzsch STA 449C 综合热分析仪; Netzsch DSC200 差热扫描量热仪; 消旋卡多曲(C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S), 武汉爱博生物医药科技有限公司生产.

\* E-mail: klzhang@whu.edu.cn

Received March 8, 2005; revised October 10, 2005; accepted November 21, 2005.

国家自然科学基金(No. 20071026)资助项目.

## 1.2 热分析

消旋卡多曲的热分析于空气(静态)中在 Netzsch STA 449C 综合热分析仪和 Netzsch DSC200 差热扫描量热仪上进行. 样品重量, TG/DTA:  $(11.10 \pm 0.17)$  mg; DSC: 4.72 mg. 升温速率, TG/DTA 为 2, 5, 10, 15  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , DSC 为 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 升温范围, 从室温至 600  $^{\circ}\text{C}$ .

## 2 结果与讨论

### 2.1 TG/DTG/DTA 分析

图 1 为消旋卡多曲在空气中不同升温速率的 TG 曲线, 由图可知, 在程序升温过程中不同升温速率的 TG 曲线相类似, 说明其失重率基本一致. 消旋卡多曲在空气中升温速率为 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  的 TG/DTG/DTA 曲线如图 2 所示, 由图 2 可见, DTG 的一个峰(起始温度 301  $^{\circ}\text{C}$ , 峰温: 337  $^{\circ}\text{C}$ )与 TG 曲线上失重的台阶相对应, 也与 DTA 曲线上的第二个吸热峰(起始温度 293  $^{\circ}\text{C}$ , 峰温: 326  $^{\circ}\text{C}$ )相对应. DTA 曲线上的第一个吸热峰(起始温度 77  $^{\circ}\text{C}$ , 峰温: 82  $^{\circ}\text{C}$ )为消旋卡多曲的熔融峰. 至于 DTA 曲线上 365.5  $^{\circ}\text{C}$  及 411  $^{\circ}\text{C}$  的峰, 由于在 DTG 曲线上无相应的峰出现, 可知其与质量变化无关, 可能是分解产物的氧化(365  $^{\circ}\text{C}$  的放热峰)和残留物的相变(411  $^{\circ}\text{C}$  的吸热峰)所致, 在此不做进一步的讨论. 从图 1 和图 2 的 TG 曲线还可看出, 在约 370~600  $^{\circ}\text{C}$  有一缓慢失重过程, 直到 600  $^{\circ}\text{C}$  尚有 10% 的残留物存在, 对于大分子的含有 N, S 等元素的有机化合物来说, 多数情况下都可在 TG 曲线上观察到这一现象, 这个过程可延续到较高的温度. 这是由于随着化合物的分解, 生成的 N, S 小分子化合物稳定性相应较高的缘故. 总之, TG/DTG/DTA 曲线都表明样品在 600  $^{\circ}\text{C}$  以下的热分解过程为一步分解.

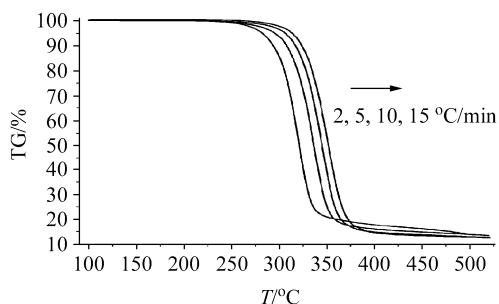


图 1 消旋卡多曲在空气中不同升温速率的 TG 曲线

Figure 1 TG curves of racecadotril in air at different heating rate

### 2.2 DSC/DDSC 分析

消旋卡多曲在空气中升温速率为 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  的

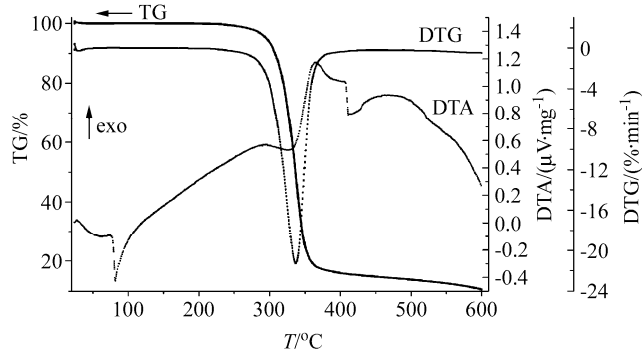


图 2 消旋卡多曲在空气中升温速率为 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  的 TG/DTG/DTA 曲线

Figure 2 TG/DTG/DTA curves of racecadotril in air at heating rate of 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

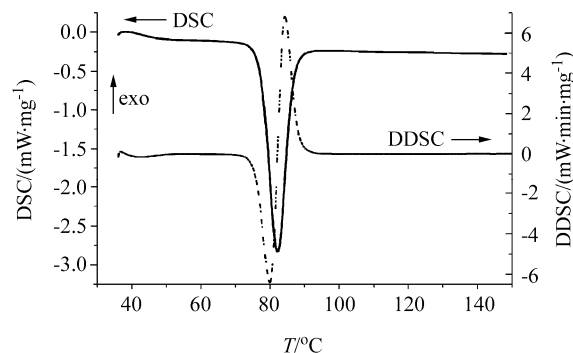


图 3 消旋卡多曲的 DSC/DDSC 曲线

气氛: 静态空气; 升温速率: 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Figure 3 DSC/DDSC curves of racecadotril

Atmosphere: static state air; heating rate: 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

DSC/DDSC 曲线如图 3 所示. 由图 3 知, DSC 曲线峰与 DTA 的第一个峰相对应. DDSC 曲线说明 DSC 曲线的熔融峰是单一的、无重叠的峰. 由图 3 得到的焓变数据列于表 1, 其熔点温度为 77.4  $^{\circ}\text{C}$ , 与 DTA 的数据相近.

表 1 消旋卡多曲熔融过程中的焓变速率: 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Table 1 The enthalpy change during the melt process of racecadotril

起始点温度/ $^{\circ}\text{C}$	终止点温度/ $^{\circ}\text{C}$	峰顶温度/ $^{\circ}\text{C}$	$\Delta H/(\text{J}\cdot\text{g}^{-1})$
77.4	86.6	82.2	-94.98

Atmosphere: static state air; heating rate: 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

### 2.3 动力学研究

#### 2.3.1 求取活化能 $E$

热分析动力学研究方法一般多采用非等温多扫描速率法, 等转化率法是其中之一. 由于该法在求算活化能时无需预先设定动力学模式函数, 所以也称之为非模式函数法.

根据等温动力学理论, 固体分解反应动力学方程一般可表示为<sup>[3]</sup>:

$$d\alpha/dt = Ae^{-E/RT} \cdot f(\alpha) \quad (1)$$

式中  $\alpha$  为转化率(%),  $A$  为频率因子,  $E$  为活化能,  $R$  为普适常数,  $T$  为温度(K),  $f(\alpha)$  为动力学模式函数. 在热分析实验中升温速率  $\beta = dT/dt$  是恒定的, 将  $\beta$  代入上式, 就得到非等温非均相反应的动力学方程<sup>[4]</sup>:

$$d\alpha/dT = (A/\beta)e^{-E/RT} \cdot f(\alpha) \quad (2)$$

方程(2)经微分和积分后变形可以得到 Friedman 法<sup>[5]</sup>和 Flynn-Wall-Ozawa(FWO)法<sup>[6]</sup>所对应的方程:

$$\ln[(d\alpha/dT)\beta] = \ln[Af(\alpha)] - E/RT \quad (3)$$

$$\ln\beta = \ln[AE/RTG(\alpha)] - 5.3305 - 1.0516E/RT \quad (4)$$

用以上两式求算活化能是等转化率法中常用的方法. 将消旋卡多曲在空气中热分解的实验数据代入方程(3), (4), 通过计算机对其分解反应的活化能进行了求算, 得到不同  $\alpha$  所对应的  $E$  值列于表 2.

**表 2** 由消旋卡多曲在不同升温速率( $\beta=2, 5, 10, 15 \text{ } ^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ )下的 TG 数据所得到的活化能

**Table 2** The activation energies obtained by the TG data at different rate ( $\beta=2, 5, 10, 15 \text{ } ^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ ) of racecadotril

$\alpha$	$E/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	
	Friedman 法	FWO 法
0.20	133.80	131.26
0.25	138.08	132.71
0.30	132.58	132.76
0.35	133.14	133.30
0.40	133.12	133.54
0.45	130.36	133.55
0.50	130.95	133.54
0.55	130.13	133.43
0.60	131.60	133.35
0.65	132.49	133.50
0.70	132.60	133.53
0.75	143.78	134.16
0.80	161.28	136.79
平均	135.69	133.49

由表 3 可见, 分解反应的活化能由 FWO 法所求得值( $0.2 \leq \alpha \leq 0.8$ )与由 Friedman 法所求得的相接近, 且随着  $\alpha$  的增大, 活化能  $E$  值变化不大. 这说明分解反应可能是简单反应.

此外, ASTM E698 法<sup>[7]</sup>用下式表示:

$$\ln\left(\frac{\beta}{T_{\max}^{m+2}}\right) = \ln\left(\frac{AR}{E}\right) + \ln\varphi(\alpha_{\max}) - \frac{E}{RT_{\max}} \quad (5)$$

其中  $\varphi(\alpha_{\max}) = \frac{-f'(\alpha_{\max})}{(1+mRT_{\max}/E)}$ . 对于阿伦尼乌斯定律,

取  $m=0$ , 对数校正项为  $-f'(\alpha_{\max})$ ; 对于过渡状态理论, 取  $m=1$ . 在这两种情况下, 其最大失重率处的数据都符合(5)式. 故用(5)式也可用来求算最大失重率处的动力学参数值. 将消旋卡多曲在空气中热分解的实验数据代入方程(5), 通过计算机对其分解反应的活化能进行了求算, 得到的  $E$  值为  $133.04 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

### 2.3.2 最可几反应模型的判定

对于一步反应, 最可几反应模型可通过多元线性回归来判定. 首先将实验数据进行微分或积分, 并将其变换成转化率的形式. 然后应用 Friedman 方程, 可以得到一系列的公式, 如表示反应类型  $\text{Fn}$ <sup>[8]</sup>的方程(6), 表示反应类型  $\text{An}$ (由 Avrami-Erofeev 方程<sup>[9]</sup>描述的  $n$  维成核反应)的方程(7), 表示复合反应类型  $\text{Bna}$ (由 Prout-Tompkins<sup>[10]</sup>提出的  $a$  级自催化的  $n$  级反应)的方程(8), 以及表示其它反应类型的修正的 Friedman 方程(9)等.

$$\ln \frac{d\alpha}{dt} = \ln A - \frac{E}{RT} + n \ln(1-\alpha) \quad (6)$$

$$\ln \frac{d\alpha/dt}{1-\alpha} = \ln(nA) - \frac{E}{RT} + \frac{n-1}{n \ln[-\ln(1-\alpha)]} \quad (7)$$

$$\ln \frac{d\alpha}{dt} = \ln A - \frac{E}{RT} + n \ln(1-\alpha) + a \ln \alpha \quad (8)$$

$$\ln \frac{d\alpha/dt}{f(\alpha)} = \ln A - \frac{E}{RT} \quad (9)$$

结合文献中常见的 16 种动力学模型函数<sup>[11]</sup>将变换的实验数据代入相应方程, 分别进行多元线性回归. 其中计算出的  $E$  值与 Friedman 法或 FWO 法求出的值最接近, 且相关系数较好的反应模型即为该反应可能的动力学模型. 拟合计算结果连同其他方法所得结果列于表 3.

**表 3** 模型拟合结果和各种算法的结果比较

**Table 3** Comparison of the results obtained from the model-fit and the different calculation methods

	ASTM E698 法	133.04
活化能/ $(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	Friedman 法	135.69
	FWO 法	133.49
	多元线性拟合	133.27
$\lg A/(\text{s}^{-1})$		8.72
反应类型		CnB
反应级数		1.87
$\lg K_{\text{cat}}^a$		1.1886
Corr. coeff.		0.998954
模式函数		$f(\alpha) = (1-\alpha)^n(1+K_{\text{cat}}\alpha)$

<sup>a</sup> Logarithm of the balance constant for autocatalysis reaction.

由表 3 可知, 分解反应拟合的最可几动力学模型为 CnB, 即自催化的  $n$  级反应, 动力学模式函数为

$f(\alpha)=(1-\alpha)^n(1+K_{\text{cat}}\alpha)$ . 由四种方法计算的动力学参数彼此相当接近, 说明其可信度很好, 从而可确定该反应的动力学参数为  $E=133.27$  kJ/mol,  $\lg A=8.72$ , 反应级数  $n=1.87$ .

## References

- (a) Lin, M.-L.; Chen, M.-Y. *Guangzhou Chem. Ind. Technol.* **1995**, 23(2), 23 (in Chinese).  
(林木良, 陈孟媛, 广州化工, **1995**, 23(2), 23.)  
(b) Tang, W.-J.; Chen, D.-H. *Chem. Res. Appl.* **2001**, 13(1), 16 (in Chinese).  
(唐万军, 陈栋华, 化学研究与应用, **2001**, 13(1), 16.)
- Zhao, Z.; Liu, S.-C. *Chin. Pharm. J.* **2001**, 36(4), 267 (in Chinese).  
(赵喆, 刘树春, 中国药学杂志, **2001**, 36(4), 267.)
- Vyzovkin, S. V.; Lesnikovich, A. I. *J. Therm. Anal.* **1989**, 35, 2169.
- Vyzovkin, S. V.; Lesnikovich, A. I. *Thermochim. Acta* **1992**, 203, 177.
- (a) Friedman, H. L. *J. Polym. Sci. Part C* **1963**, 183.  
(b) Vyzovkin, S. V.; Lesnikovich, A. I. *Thermochim. Acta* **1988**, 128, 297.
- (a) Ozawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 1881.  
(b) Flynn, J. H.; Wall, L. A. *J. Polym. Sci. Part B* **1966**, 323.
- Jones, D. E. G.; Augsten, R. A.; Murnaghan, K. P.; Handa, Y. P.; Ratcliffe, C. I. *J. Therm. Anal.* **1995**, 44, 47.
- Freeman, E. S.; Carroll, B. *J. Phys. Chem. B* **1958**, 62, 394.
- (a) Avrami, M. *J. Chem. Phys.* **1939**, 1103.  
(b) Avrami, M. *J. Chem. Phys.* **1940**, 212.  
(c) Avrami, M. *J. Chem. Phys.* **1941**, 177.
- Prout, E. G.; Tompkins, F. C. *Faraday Soc.* **1944**, 488.
- Zhang, K.; Lin, S.-K.; Lin, M.-L. *Modern Sci. Instrum.* **2002**, 5, 15 (in Chinese).  
(张堃, 林少琨, 林木良, 现代科学仪器, **2002**, 5, 15.)

(A0503086 LU, Y. J.; FAN, Y. Y.)